



C (45) Patentti myönnetty
 Patent julkaistu 12.09.1989

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 211/58, 401/06, 401/10,
 405/06, 409/06, 413/06, 471/04

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	823348
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	30.09.82
(23) Alkuperäpäivä - Giltighetsdag	30.09.82
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	02.04.83
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	28.02.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	01.10.81
	30.07.82 USA(US) 307409, 403603
	Toteennäytetty - Styrkt

(71) Janssen Pharmaceutica Naamloze Vennootschap, Turnhoutsebaan 30, Beerse, Belgia-Belgien(BE)

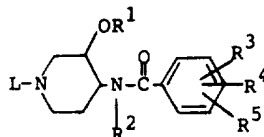
(72) Georges Van Daele, Turnhout, Belgia-Belgien(BE)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten N-piperidinyyli-bentsamidijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara N-piperidinyli-bensamidderivat

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee uusien kaavan I mukaisten N-(3-hydroksi-4-piperidinyyli)bentsamidijohdannaisten valmistusta



(I),

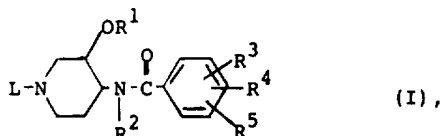
jossa kaavassa R¹ on vety, alempi alkyylili, (Ar¹)alempi alkyylili, alempi alkyylidikarbonyyli, amino-alempi alkyylili tai mono- ja di(alempi alkyylili)amino-alempi alkyylili; R² on vety tai alempi alkyylili; R³, R⁴, ja R⁵ ovat kukin toisistaan riippumatta vety, alempi alkyylili, alempi alkyylioksi, halogeeni, hydroksi, syaano, nitro, amino, mono- ja di(alempi alkyylili)amino, aminokarbonyyli, (Ar¹)karbonyyliamino, alempi alkyylidikarbonyyliamino, alempi alkyylidikarbonyyli, alempi alkyylidikarbonyylioksi, aminosulfonyyli, alempi alkyylisulfonyyli, alempi alkyylisulfonyyli, alempi alkyylitio tai merkaptio; ja L on vety, alempi alkyylioksikarbonyyli, di(Ar¹)sykloalkyyli, (Ar¹O)sykloalkyyli, 2,3-dihydro-1H-indenyli, radikaali, jonka kaava on -C_rH_{2r}-R (a), jossa r on kokonaisluku 1-6 ja R on vety, sykloalkyyli tai Ar²; tai radikaali, jonka kaava on -C_nH_{2n}-X-C_mH_{2m}-Y-Q (b) jossa n on kokonaisluku 1-4, X on suora sidos, -CH(OH)- ja -NH-, m on 0 tai kokonaisluku 1-4, Y on suora sidos, -O-, -CO-, -S-, -SO₂-, -NHCO-, -CONH-, -CH=CH-, -C(OR⁶)(R⁷)-, -CR⁸(Q)- tai -NR⁹-, joissa R⁶ on vety tai alempi alkyylili, R⁷ on vety, sykloalkyyli, alempi alkyylioksi tai alempi alkyylili, R⁸ on vety, Ar¹, alempi alkyylioksikarbonyyli, syaano, aminokarbonyyli tai mono- tai di(alempi alkyylili)aminokarbonyyli, R⁹ on vety, alempi alkyylili, Ar¹, (Ar¹)alempi alkyylili, (Ar¹)karbonyyli tai (Ar¹)sulfonyyli ja Q on vety, alempi alkyylili, sykloalkyyli, Ar¹, (Ar¹)alempi alkyylili, di(Ar¹)metyyli tai tri(Ar¹)metyyli; Ar¹ on fenyyli, jossa on valinnaisesti substituentteina enintään 3 substituenttia, jotka voivat olla halogeeni, hydroksi, alempi alkyylili, alempi alkyylioksi, aminosulfonyyli, alempi alkyylidikarbonyyli, nitro, trifluorimetyyli, amino, aminokarbonyyli tai fenyylikarbonyyli, jossa fenyyliässä on valinnaisesti substituentteina enintään 3 halogeeniatomia, tai tienyyli, jossa on valinnaisesti substituenttina halogeeni tai alempi alkyylili; ja Ar² on naftalenyli, tienyyli, pyridinyli, pyratsinyli, 1H-indolyli, 1H-bentsimidat-

solyyli, 2,3-dihydro-2-okso-1H-bentsimidatsolyyli, jossa on valinnaisesti substituentteina 1 tai 2 halogeeniatomia, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-bentsimidatsolyyli, bentsodioksolyyli, 2,3-dihydro-1,4-bentsodioksinyyli, imidatsolyyli, jossa on valinnaisesti substituenttina alempi alkyyliradikaali, imidatso(1,2-a)pyridinyyli, jossa on valinnaisesti substituenttina alempi alkyyliradikaali, 1,4-dihydro-2,4-diokso-kinatsolinyyli, isoksatsolyyli, jossa on valinnaisesti substituenttina aryylliradikaali, (1H-imidatsolyyli)fenyyli, furanyyli, jossa on valinnaisesti substituenttina alempi alkylioksikarbonyyli-radikaali, 2,2-di(Ar¹)-1,3-dioksolanyyli tai 1-(Ar¹)-1,3-dihydro-1-isobensofuranyyli.

Kaavan I mukaiset yhdisteet vaikuttavat vatsan ja suoliston toimintaa edistävästi.

(57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig till framställningen av nya N-(3-hydroxi-4-piperidinyli)bensamid-derivat med formeln I

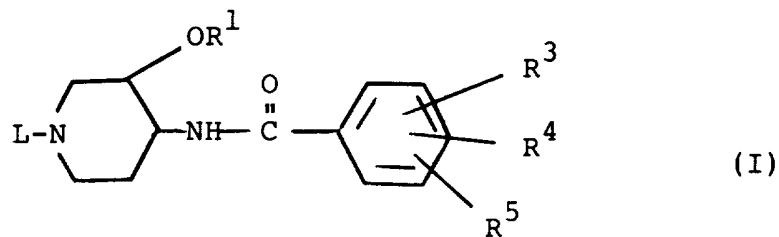


vari R¹ är väte, lägre alkyl, (Ar¹)lägre alkyl, lägre alkylkarbonyl, aminolägre alkyl eller mono- och di(lägre alkyl)aminolägrealkyl; R² är väte eller lägre alkyl; R³, R⁴ och R⁵ är var och en oberoende av de andra väte, lägre alkyl, lägre alkyloxi, halogen, hydroxi, cyano, nitro, amino, mono- och di(lägre alkyl)amino, aminokarbonyl, (Ar¹)karbonylamino, lägre alkylkarbonylamino, lägre alkylkarbonyl, lägre alkylkarbonyloxi, aminosulfonyl, lägre alkylsulfonyl, lägre alkylsulfonyl, lägre alkyltio eller merkapto; och L är väte, lägre alkyloxikarbonyl, di(Ar¹)cykloalkyl, (Ar¹O)cykloalkyl, 2,3-dihydro-1H-indenyl, en radikal med formeln -C_rH_{2r}-R (a), vari r är ett heltal från 1-6 och R är väte, cykloalkyl eller Ar²; eller en radikal med formeln -C_nH_{2n}-X-C_mH_{2m}-Y-Q (b) vari n är ett heltal från 1-4, X är en direkt bindning, -CH(OH)- eller -NH-, m är 0 eller ett heltal från 1-4, Y är en direkt bindning, -O-, -CO-, -S-, -SO₂-, -NHCO-, -CONH-, -CH=CH-, -C(OR⁶)(R⁷)-, -CR⁸(Q) eller -NR⁹-, varvid R⁶ är väte eller lägre alkyl, R⁷ är väte, cykloalkyl, lägre alkyloxi eller lägre alkyl, R⁸ är väte, Ar¹, lägre alkyloxikarbonyl, cyano, aminokarbonyl eller mono- eller di(lägre alkyl)aminokarbonyl, R⁹ är väte, lägre alkyl, Ar¹, (Ar¹)lägre alkyl, (Ar¹)karbonyl eller (Ar¹)sulfonyl och Q är väte, lägre alkyl, cykloalkyl, Ar¹, (Ar¹)lägre alkyl, di(Ar¹)metyl eller tri(Ar¹)metyl; Ar¹ är fenyl, som eventuellt substituerats med upp till 3 substituenten, vilka var och en kan vara halogen, hydroxi, lägre alkyl, lägre alkyloxi, aminosulfonyl, lägre alkylkarbonyl, nitro, trifluormetyl, amino, aminokarbonyl eller fenylkarbonyl, vari fenylet eventuellt är substituerat med upp till 3 halogenatomer, och tienyl, som eventuellt substituerats med halogen eller lägre alkyl; och Ar² är naftalenyl, tienyl, pyridinyl, pyrazinyl, 1H-indolyl, 1H-bensimidazolyl, 2,3-dihydro-2-oxo-1H-bensimidazolyl som eventuellt substituerats med 1 eller 2 halogenatomer, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-bensimidazolyl, bensodioxolyl, 2,3-dihydro-1,4-bensodioxinyl, imidazolyl som eventuellt substituerats med en lägre alkylradikal, imidazo(1,2-a)pyridinyl som eventuellt substituerats med en lägre alkylradikal, 1,4-dihydro-2,4-dioxo-kinazolinyli, isoxazolyl som eventuellt substituerats med en arylradikal, (1H-imidazolyl)fenyl, furanyl som eventuellt substituerats med en lägre alkyloxikarbonylradikal, 2,2-di(Ar¹)-1,3-dioxolanyli och 1-(Ar¹)-1,3-dihydro-1-isobensofuranyl.

Föreningarna med formeln I befrämjar magens och tarmarnas aktivitet.

Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten N-piperidinyyli-bentsamidijohdannaisten valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää uusien kaavan I mukaisen N-piperidinyyli-bentsamidijohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen, stereokemiallisten isomeerien ja farmaseuttisesti hyväksyttävien kvaternääristen ammoniumsuolojen valmistamiseksi,



jossa kaavassa R¹ on vety, C₁₋₄-alkyyli tai C₁₋₄-alkyyli-karbonyyli, R³, R⁴ ja R⁵ tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, halogeenia, C₁₋₄-alkoksia, amina, C₁₋₄-alkyyli-aminoa tai C₁₋₄-alkyylikarbonyyliaminoa ja L on vety, C₃₋₄-alkenyylili, joka voi olla substituoitu fenyyllillä tai halogeenifenyyllillä; C₁₋₆-alkyyli di(Ar¹)C₃₋₆-sykloalkyyli, jolloin Ar¹ on mahdollisesti halogeenilla ja/tai aminolla substituoitu fenyyli; tai 2,3-dihydro-1H-indenyylili; tai L on -C_rH_{2r}-R, jolloin r on 1-6, R on fenyyli, joka voi olla substituoitu halogeenilla, metoksilla, C₁₋₄-alkyyllillä, nitrolla, aminolla, trifluorimetyylillä, imidatsolyylillä tai aminosulfonyylillä; tai R on tienyyli, pyridinyyli, furanyyli, joka voi olla substituoitu C₁₋₄-alkoksikarbonyylillä; pyratsinyyli, 1H-indolyyli, 1H-bentsimidatsolyyli, 2,3-dihydro-2-okso-bentsomidatsolyyli, joka voi olla substituoitu halogeenilla, bentsodioksolyyli, 2,3-dihydro-1,4-bentsodioksinyyli, imidatso[1,2-a]pyridinyyli, 1,4-dihydro-2,4-diokso-kinotsolinyyli, 2,2-di(halogeenifenyyli)-1,3-dioksolanyyli tai 1-(halogeenifenyyli)-1,3-dihydro-1-isobentsofuranyyli; tai R on hydroksi, syano, amido, C₁₋₄-alkyyli-sulfonyyliamino, C₁₋₄-alkoksikarbonyyli tai formyyliamino, tai L on -C_nH_{2n}-Y-Q,

- jolloin Y on O, S, NH, SO₂, NHCO, CONH, CO, -N(C₆H₅)-CO-, -CH(Q¹), jossa Q¹ on halogeenifenyyli tai tienyyli; -N-(C₁₋₄-alkyyli)- tai -N-(C₁₋₄-alkyyli)-CO-, Q on C₁₋₄-alkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli tai fenyyli, joka voi olla
- 5 mono-, di- tai trisubstituoitu halogeenilla, C₁₋₄-alkyyllillä, C₁₋₄-alkoksilla, C₁₋₄-alkyylikarboxylillä, nitrolla, aminolla, amidolla, hydroksilla tai trifluorimetyylillä, ja n on 1-4; tai L on $\begin{array}{c} \text{-C}_n\text{H}_{2n}\text{-C-Q}^2 \\ \text{R}^8 \quad \text{Q}^3 \end{array}$, jolloin n
- 10 tarkoittaa samaa kuin edellä, R⁸ on syano, amido tai di(C₁₋₄-alkyyli)amido, Q² on fenyyli tai halogeenifenyyli ja Q³ on vety, fenyyli tai halogeenifenyyli; tai L on $\begin{array}{c} \text{OR}^6 \\ \text{-C}_n\text{H}_{2n}\text{-CH-OR}^7 \end{array}$, jolloin n tarkoittaa samaa kuin edellä ja
- 15 R⁶ ja R⁷ tarkoittavat C₁₋₄-alkyyliä; tai L on $\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{-C}_n\text{H}_{2n}\text{-NH-C-NH-Q}^4 \end{array}$, jolloin n tarkoittaa samaa kuin edellä ja Q⁴ on vety tai C₁₋₄-alkyyli; tai L on $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \text{-C}_n\text{H}_{2n}\text{-CH-C}_m\text{H}_{2m}\text{-Y}^1\text{-Q}^5 \end{array}$, jolloin n tarkoittaa samaa kuin edellä, m on 1-4, Q⁵ on halogeenifenyyli tai bentsyyli ja Y¹ on suora sidos, O, NH, >N(C₁₋₄-alkyyli), >C(OC₁₋₄-alkyyli)₂ tai >CO.

Monia N-piperidinyyli-bentsamideja, joiden piperidiinirenkaan 1-asemassa on substituentti, on selostettu, esimerkiksi US-patenteissa 3 647 805, 4 069 331 ja 4 138 492. Mainittujen bentsamidien on oletettu olevan käyttökelpoisia mahahaavojen, psyykisten sairauksien ja migreenin hoitoon ja oksennuksen vastalääkkeinä.

30 Nyt kuvatut uudet yhdisteet poikkeavat mainituista tunnetuista yhdisteistä siinä, että niissä on substituentti piperidiinirenkaan 3-asemassa ja siinä, että niiden farmakologisiin ominaisuuksiin sisältyy toimiminen mahasuolisto-systeemin liikkuvuutta stimuloivina aineina.

35 Edellä ja jäljempänä esitetyissä määritelmissä termi "halogeeni" tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia. Termi "alempi alkyyli" tarkoittaa suoraket-

ketjuista tai haarautunutta tyydyttynyttä hiilivetyradikaalia, jossa on 1-6 hiiliatomia, kuten esimerkiksi metyyliä, etyyliä, 1-metyylietyyliä, 1,1-dimetyylietyyliä, propyyliä, butyyliä, pentyyliä, heksyyliä ja näiden kaltaisia radikaaleja. Termi "sykloalkyyli" merkitsee sykli-

5 sia hiilivetyradikaaleja, joihin sisältyvät syklopropyyli-, syklobutyyli-, syklopentyyli- ja sykloheksyyli-

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat toisistaan riippumatta

10 halogeenia, aminoa, mono- ja di(C_{1-4} -alkyyli)aminoa tai C_{1-4} -alkoksia.

Erityisen edullisia ovat yhdisteet, joissa R^3 on metoksi, R^4 on amino tai metyyliamino ja R^5 on kloori, jolloin substituentit R^3 , R^4 ja R^5 ovat liittyneet fenyy-

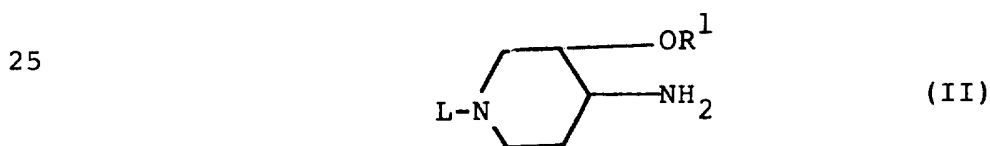
15 lirenkaan 2-, 4- ja 5-asemiin.

Erityisen edullinen kaavan I mukainen yhdiste on cis-4-amino-5-kloori-N-1-3-(4-fluorifenoksi)propyyli-3-metoksi-4-piperidinyyli-2-metoksibentsamidi.

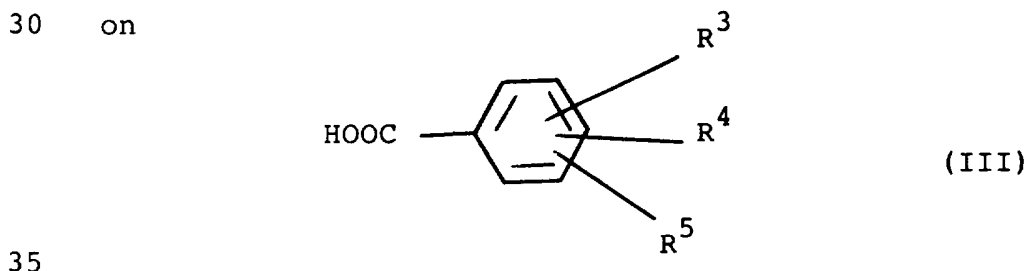
Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, stereokemiallisia isomeerejä ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä kvaternäärisiä ammoniumsuoloja voidaan valmistaa siten, että

20

1) piperidiini, jonka kaava on



30 saatetaan reagoimaan karboksyylihapon kanssa, jonka kaava on

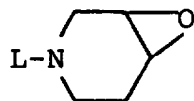


78073

tai sen sopivan funktionaalisen johdannaisen kanssa sopivassa väliaineessa; tai

2) 7-oksa-3-atsabisyklo[4,1,0]heptaani, jonka kaava on

5

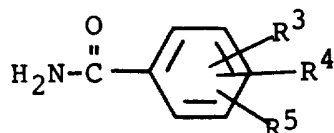


(IV)

10

saatetaan reagoimaan bentsamidin kanssa, jonka kaava on

15

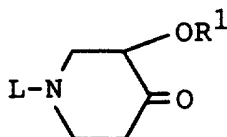


(V)

sopivassa väliaineessa, tai

20 3) piperidinoni, jonka kaava on

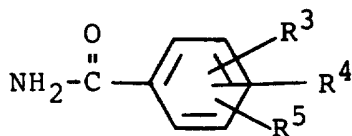
25



(VII)

saatetaan reagoimaan bentsamidin kanssa, jonka kaava on

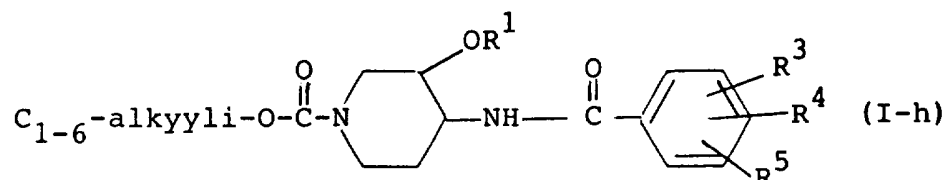
30



(V)

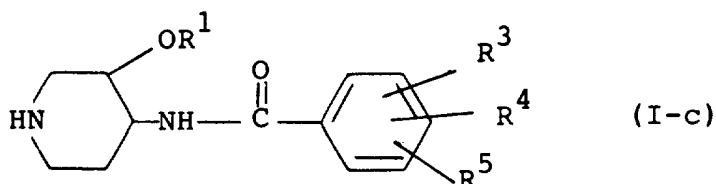
sopivassa pelkistävässä väliaineessa; ja haluttaessa, kun L on C₁₋₆-alkoksykarbonyyli-radikaali, yhdiste, jonka kaava on

5



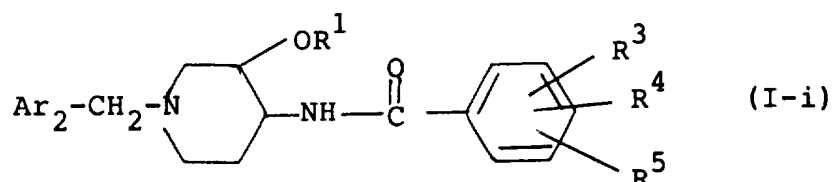
10 muutetaan yhdisteeksi, jonka kaava on

15



hydrolysoimalla (I-h) sopivalla emäksellä sopivassa väliaineessa; tai kun L on Ar₂-CH₂-radikaali, yhdiste, jonka kaava on

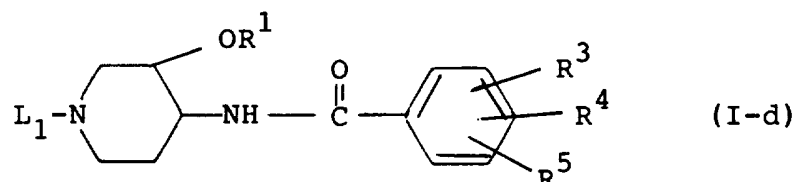
20



25

muutetaan kaavan (I-c) mukaiseksi yhdisteeksi hydrogenolysoimalla (I-i) sopivassa pelkistävässä väliaineessa; ja/tai kaavan (I-c) mukainen yhdiste muutetaan yhdisteeksi, jonka kaava on

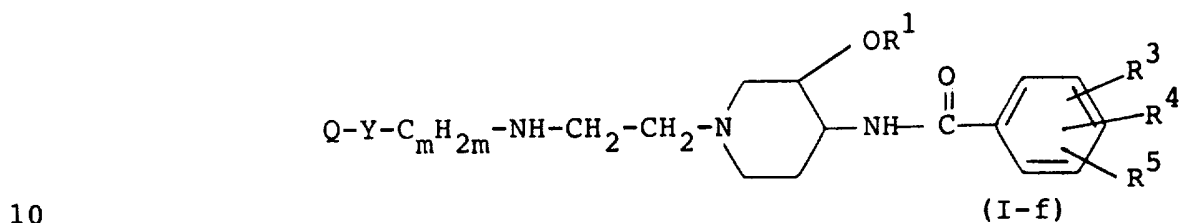
30



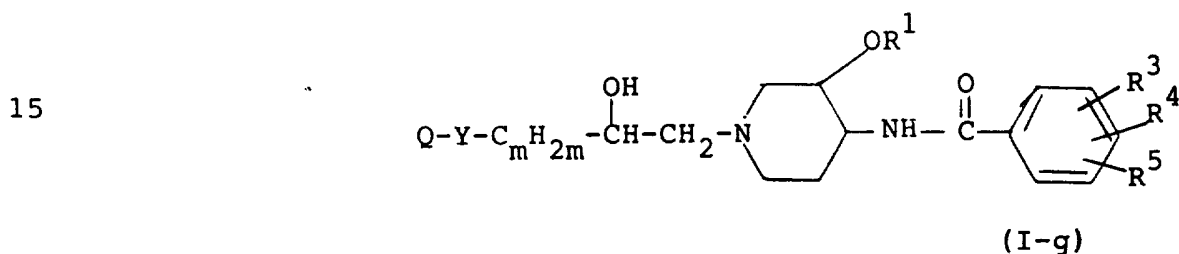
35 jossa L₁ tarkoittaa samaa kuin L paitsi vetyä, saattamalla yhdiste (I-c) reagoimaan kaavan L₁-W (VIII) mukaisen rea-

genssin tai sen karbonyyli-hapetetun muodon kanssa sopivassa väliaineessa tai sopivassa pelkistävässä väliaineessa, jolloin W on reaktiokykyinen poistuva ryhmä; tai

5 kaavan (I-c) mukainen yhdiste muutetaan yhdisteeksi, jonka kaava on



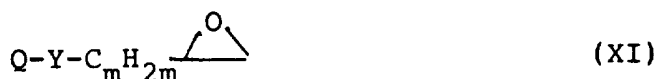
tai



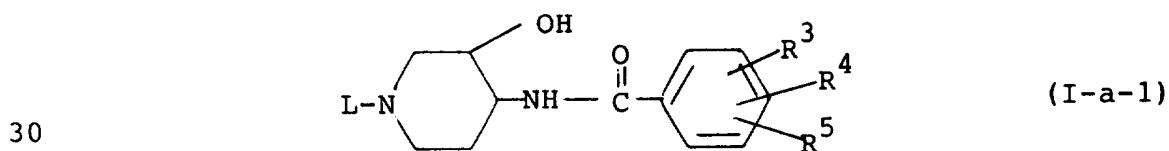
20 saattamalla yhdiste (I-c) reagoimaan reagenssin kanssa, jonka kaava on



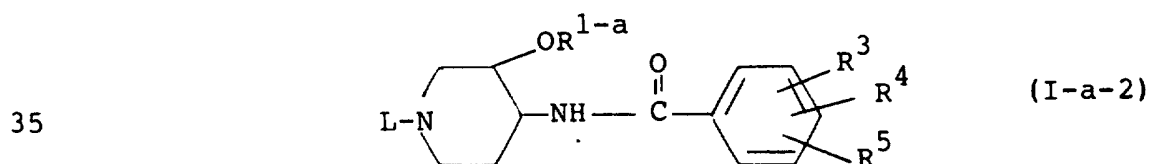
tai



25 sopivassa väliaineessa; ja/tai kun R¹ on vety, yhdiste, jonka kaava on

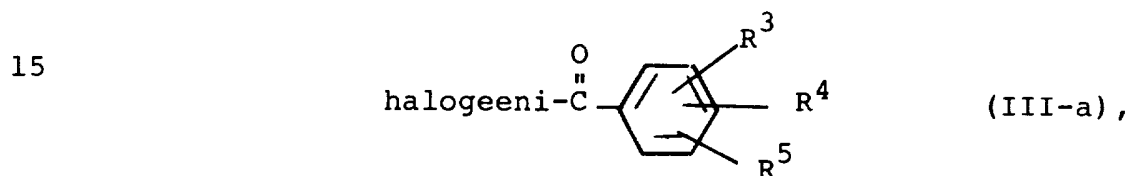


muutetaan yhdisteeksi, jonka kaava on

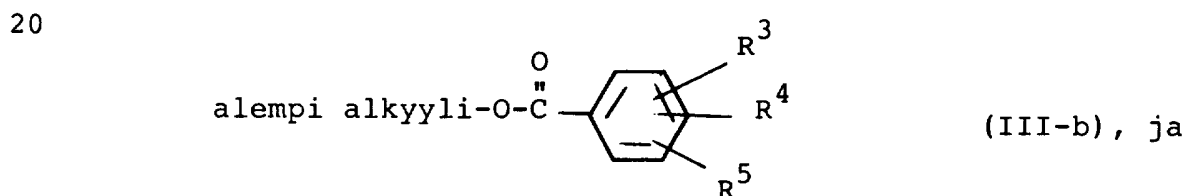


saattamalla yhdiste (I-a-1) reagoimaan sopivan kaavan R^{1-a-w} (VI) mukaisen alkylointiaineen kanssa sopivassa väliaineessa, jolloin R^{1-a} tarkoittaa samaa kuin R^1 paitsi vetyä; ja haluttaessa kaavan (I) mukainen yhdiste muu-
 5 tetaan terapeuttisesti aktiiviseksi toksittomaksi happoadditiosuolaksi käsittelemällä sopivalla hapolla tai happoadditiosuola muutetaan vapaaksi emäkseksi käsittelemällä alkalilla; ja/tai kaavan I mukainen yhdiste jaetaan stereokemiallisiksi isomeereikseen; ja/tai saatu yhdiste
 10 muutetaan terapeuttisesti aktiiviseksi toksittomaksi kvaternääriseksi ammoniumsuolaksi.

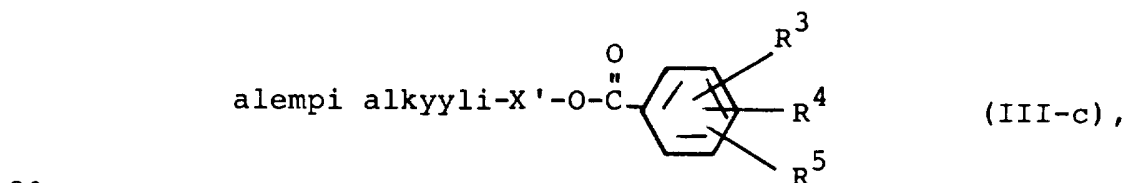
Menetelmävaihtoehdossa 1) sopivia toiminnallisia johdannaisia ovat asyylihalogenidit, joiden kaava on



esterit, joiden kaava on



25 anhydridit, joiden kaava on



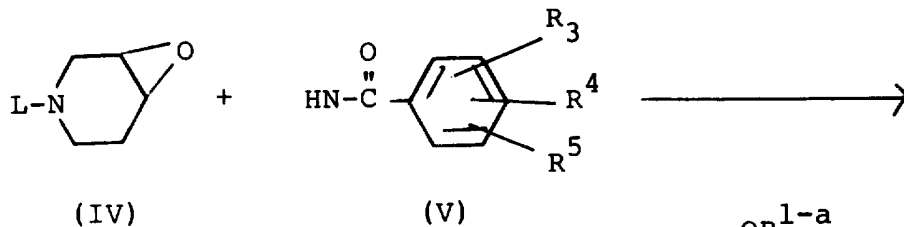
jossa X' on $\geq\text{CO}$ tai $\geq\text{SO}_2$.

Yhdisteen (II) reaktio yhdisteen (III), (III-a), (III-b) tai (III-c) kanssa voidaan suorittaa sopivasti sekoittamalla ja haluttaessa, lämmittämällä reagoivia ai-
 35 neita yhdessä sopivan reaktion suhteen inertin liuottimen, kuten esimerkiksi halogenoidun hiilivedyn, esim. di-kloorimetaanin tai tämän kaltaisen liuottimen läsnäollessa.

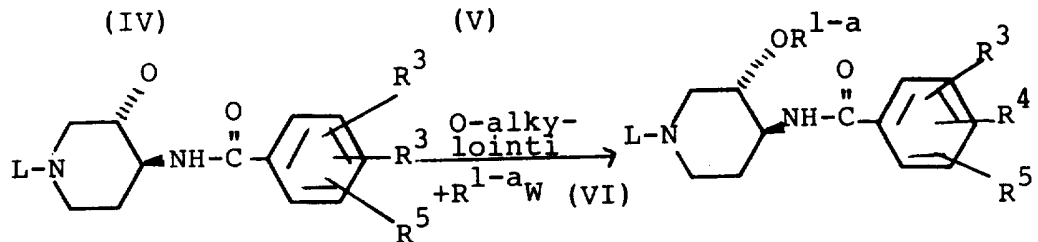
Reaktion aikana vapautuva vesi, alkoholi tai happo poistetaan edullisesti reaktioseoksesta sinänsä tunnetulla tavalla, kuten esimerkiksi aseotrooppisen tislauksen avulla, muodostamalla kompleksi, muodostamalla suola tai näiden kaltaisin menetelmin.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 on vety ja joissa piperidiinirenkaan substituentit 3- ja 4- asemis-
sa ovat trans-konfiguraation mukaiset (kaava I-a-1), voi-
daan valmistaa menetelmävaihtoehdon 2) mukaisesti antamal-
la kaavan (IV) mukaisen 7-okso-3-atsabisyklo[4,1,0]heptaa-
nin reagoida kaavan (V) mukaisen bentsamidin kanssa. Kaa-
van (I) mukaisia yhdisteitä, joissa piperidiinirenkaan
3- ja 4- asemisissä olevat substituentit ovat trans-konfigu-
raation mukaiset ja joissa R^1 on muu kuin vety, mainitun
15 R^1 :n vastatessa ryhmää R^{1-a} ja mainittujen yhdisteiden
ollessa kaavan (I-a-2) mukaisia, voidaan saada kaavan
(I-a-1) mukaisista yhdisteistä antamalla jälkimmäisten
reagoida yhdisteen (VI) kanssa noudattamalla alalla tun-
nettuja O-alkylointimenetelmiä.

20



25



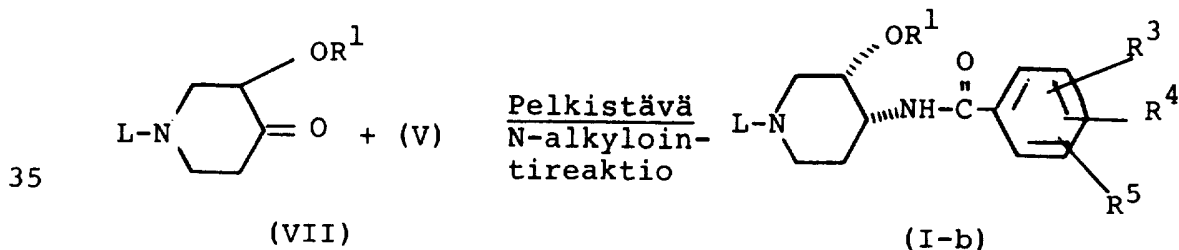
30

Yhdisteessä (VI) W merkisee reaktiokykyistä poistuvaa ryhmää kuten halogeenia, edullisesti klooria, bromia tai jodia, sulfonyylioksi-ryhmää, esim. metyyli-sulfonyylioksi-
35 4-metyylifenyyli-sulfonyylioksi-, alempi alkyylisulfonyylioksi-, kuten asetoksi-, ja näiden kaltaisia ryhmiä.

Yhdisteen (IV) reaktio yhdisteen (V) kanssa voidaan suorittaa sopivasti sekoittamalla ja haluttaessa, lämmittämällä reagensseja yhdessä sopivassa reaktion suhteen inertissä liuottimessa, kuten esimerkiksi alkoholissa, esim. etanolissa tai näiden kaltaisissa liuottimissa.

O-alkylointi tai O-asylointi suoritetaan sopivasti inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten, esimerkiksi aromaattisessa hiilivedyissä, esim. bentseenissä, metyylibentseenissä, dimetylibentseenissä tai näiden kaltaisissa hiilivedyissä; alemmassa alkanolissa, esim. metanolissa, etanolissa, 1-butanolissa tai näiden kaltaisissa alkanoleissa; ketonissa, esim. 4-metyyli-2-pentanonissa ja tämän kaltaisissa ketoneissa; eetterissä, esim. 1,4-dioksaanissa, 1,1'-oksibisetaanissa tai näiden kaltaisissa eetterissä; N,N-dimetyyliformamidissa; nitrobentseenissä ja näiden kaltaisissa liuottimissa. Reaktion aikana vapautuvan hapon sitomiseksi voidaan lisätä sopivaa emästä kuten, esimerkiksi alkalimetallikarbonaattia tai -vetykarbonaattia, tai orgaanista emästä kuten, esimerkiksi N,N-dietyylietaaniamiinia tai näiden kaltaisia emäksiä. Tietyissä tapauksissa on edullista lisätä jodidi-suolaa, edullisesti alkalimetallijodidia. Reaktionopeuden lisäämiseksi voidaan käyttää jonkin verran normaalia korkeampia lämpötiloja.

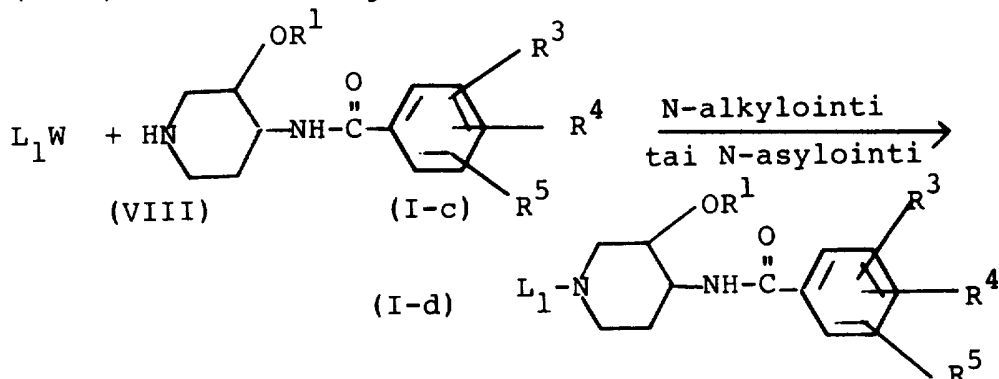
Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa piperidiinirenkaan 3- ja 4-asemien substituentit ovat cis-konfiguraation mukaiset (kaava I-b), voidaan myös valmistaa menetelmävaihtoehdon 3) mukaisesti antamalla kaavan (VII) mukaisen piperidinonin reagoida pelkistävää N-alkylointia käyttäen kaavan (V) mukaisen bentsamidin kanssa.



Mainittu pelkistävä N-alkylointireaktio voidaan suorittaa mukavasti hydraamalla katalyyttisesti sekoitettua ja lämmitettyä reagoivien aineiden seosta sopivassa reaktion suhteen inertissä orgaanisessa liuotimessa alalla tunnettujen katalyyttisten hydrausmenetelmien mukaisesti. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi vesi, alemmat alkanolit, esim. metanoli, 2-propanoli ja näiden kaltaiset alkanolit, sykliset eetterit, esim. 1,4-dioksaani ja tämän kaltaiset eetterit, halogenoidut hiilivedyt, esim. trikloorimetaani ja tämän kaltaiset hiilivedyt, N,N-dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi ja tämän kaltaiset liuottimet, tai kahden tai useamman tällaisen liuottimen seos. Termi "alalla tunnetut katalyyttiset hydrausmenetelmät" tarkoittaa, että reaktio suoritetaan vetyatmosfäärissä ja sopivan katalyytin kuten, esimerkiksi palladium-puuhiilen, platina-puuhiilen tai näiden kaltaisen katalyytin läsnäollessa. Jotta saataisiin estetyksi tiettyjen reagoivien aineiden ja reaktiotuotteiden funktionaalisten ryhmien ei-toivottava edelleen hydrautumisen voi olla edullista, että reaktioseokseen lisätään sopivaa katalyytti-myrkkyä, esim. tiofeenia tai tämän kaltaista ainetta.

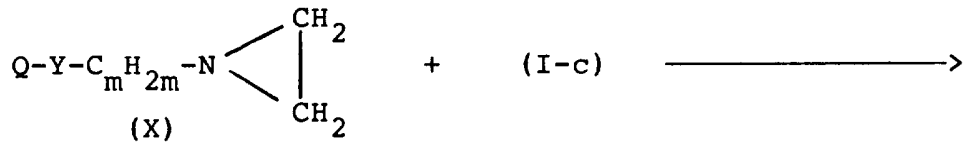
Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan myös muuttaa toisikseen noudattamalla alalla tunnettuja funktionaalisten ryhmien muuttamismenetelmiä.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa L on vety (kaava I-c), voidaan muuttaa vastaaviksi kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa L on muu kuin vety (kaava I-d), noudattamalla alalla tunnettuja N-alkylointi- tai N-asylointimenetelmiä antamalla edellisen reagoidea kaavan (VIII) mukaisen reagenssin kanssa.

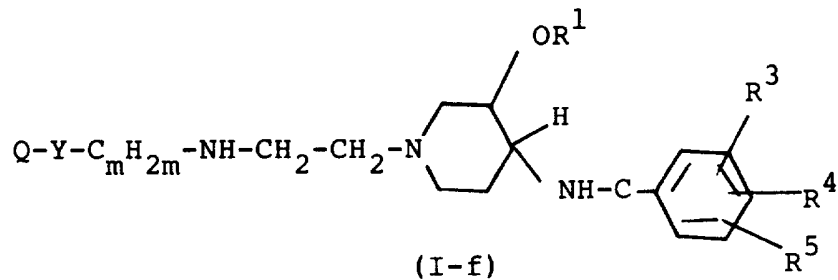


Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa L on radiikaali, jonka kaava on $Q-Y-C_mH_{2m}-NH-CH_2-CH_2-$ (kaava I-f), voidaan valmistaa myös antamalla kaavan (X) mukaisen reagenssin reagoida kaavan (I-c) mukaisen piperidiinin kanssa.

5



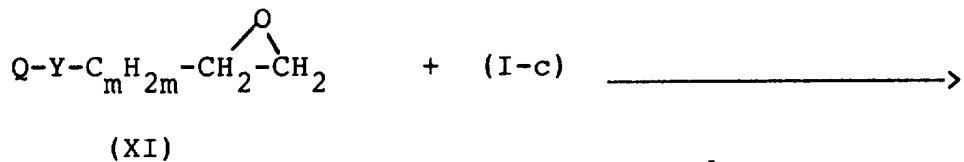
10



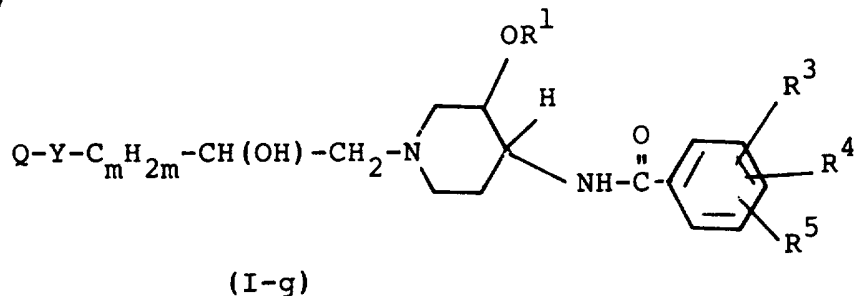
15

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa L on radiikaali, jonka kaava on $Q-Y-C_mH_{2m}-CH(OH)-CH_2-$ (kaava I-g), voidaan valmistaa myös antamalla kaavan (XI) mukaisen oksiraanin reagoida kaavan (I-c) mukaisen piperidiinin kanssa.

20



25



30

Kaavojen (I-f) ja (I-g) mukaisten yhdisteiden valmistus lähtemällä yhdisteistä (X) ja (I-c), ja vastaavasti yhdisteistä (XI) ja (I-c), voidaan suorittaa sopivasti reaktion suhteen inertissä orgaanisessa liuotuksessa, esimerkiksi alkoholissa kuten metanolissa, etanolissa, 2-propanolissa tai näiden kaltaisessa alkoholissa, tai alifaattisessa tai alisyklisessä ketonissa kuten esim. 2-propano-

35

nissa, 2-butanonissa, 4-metyyli-2-pentanonissa, sykloheksanonissa tai näiden kaltaisessa ketonissa. Reaktionopeuden lisäämiseksi voidaan lisätä sopivaa emästä kuten esim. alkalimetallikarbonaattia tai -vetykarbonaattia. Reaktio

5 suoritetaan edullisesti jonkin verran normaalia korkeammas-
sa lämpötilassa ja erityisesti reaktioseoksen kiehumisläm-
pötilassa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa L on alempi alkyyli-
oksikarbonyyli (kaava I-h), voidaan muuttaa vastaaviksi kaavan

10 (I-c) mukaisiksi yhdisteiksi sekoittamalla ja haluttaessa
lämmittämällä lähtöyhdisteitä (I-h) sopivassa orgaanisessa
liuottimessa kuten esim. 2-propanolissa tai tämän kaltaisessa
alkoholissa, eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa
tai tämän kaltaisessa eetterissä, sopivan emäksen, esim.

15 alkali- tai maa-alkalimetallihydroksidien, -karbonaattien
tai -vetykarbonaattien, esim. natriumhydroksidin, kalium-
karbonaatin, natriumvetykarbonaatin tai näiden kaltaisen
emäksen läsnäollessa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa L on $\text{Ar}^2\text{-CH}_2\text{-}$
radikaali (kaava I-i), voidaan esim. muuttaa kaavan (I-c)

20 mukaisiksi yhdisteiksi katalyyttisen hydrogenolyysi-reak-
tion avulla, esim. sekoittamalla lähtöyhdistettä (I-i) so-
pivassa reaktion suhteen inertissä liuottimessa kuten me-
tanolissa tai tämän kaltaisissa liuottimissa, vetyatmos-
fäärissä, sopivan katalyytin kuten esim. palladium-hiilen,
25 platina-hiilen tai näiden kaltaisen katalyytin läsnäollessa.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden rakenteissa on ai-
nakin kaksi asymmetristä hiiliatomia, nimittäin ne, jotka
sijaitsevat piperidiiniytimen 3- ja 4-asemissa, ja siitä

30 johtuen yhdisteet voivat esiintyä erilaisina stereokemial-
lisina isomeerimuotoina. Kaavan (I) mukainen yhdisteryhmä
käsittää siten myös stereokemialliset isomeerimuodot ja
nidien farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden diastereomeerisia

35 rasemaatteja, joista käytetään vastaavasti nimityksiä cis-
ja trans-muodot (C.A., 76 Index Guide, Section IV, s. 85

(1972)), voidaan erottaa tavanomaisin menetelmin. Sopivia menetelmiä, joita voidaan käyttää edullisesti tähän tarkoitukseen, ovat esim. selektiivinen kiteytys ja kromatografinen erotus, esim. pylväskromatografinen erotus.

5 Koska stereokemiallinen konfiguraatio on pysyvä jo väliyhdisteissä (II), cis- ja trans-muodot voidaan erottaa myös tässä tai aikaisemmassakin vaiheessa, minkä jälkeen vastaavia kaavan (I) mukaisia muotoja voidaan saada niistä aikaisemmin mainitulla tavalla. Sellaisten väliyhdisteiden cis- ja trans-muotojen erottaminen voidaan suorittaa tavanomaisin menetelmin, joita on selostettu edellä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden cis- ja trans-muotojen yhteydessä.

15 On selvää, että cis- ja trans-diastereomeeriset rasemaatit voidaan edelleen jakaa optisiksi isomeereikseen, cis(+), cis(-), trans(+) ja trans(-), soveltamalla alan asiantuntijain tuntemia menetelmiä.

 Ominaisuuksiltaan emäksiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa terapeuttisesti käyttökelpoisiksi happoadditiosuoloikseen antamalla niiden reagoida sopivan hapon, esim. epäorgaanisen hapon, kuten halogeenivetyhapon, so. kloorivetyhapon, bromivetyhapon tai jodivetyhapon, rikkihapon; typpihapon tai tiosyaanihapon; fosforihapon; tai orgaanisen hapon kuten etikkahapon, propionihapon, hydroksietikkahapon, 2-hydroksipropionihapon, 2-oksopropionihapon, oksaalihapon, malonihapon, 1,4-meripihkahapon, (Z)-2-maleiinihapon, (E)-2-maleiinihapon, 2-hydroksi-1,4-meripihkahapon, 2,3-dihydroksi-1,4-meripihkahapon, 2-hydroksi-1,2,3-propaanitrikarboksyylihapon, bentsoehapon, 3-fenyylis-2-akryylihapon, α -hydroksibentseenietikkahapon, metaanisulfonihapon, etaanisulfonihapon, 2-hydroksietaanisulfonihapon, 4-metyylibentseenisulfonihapon, 2-hydroksibentsoehapon, 4-amino-2-hydroksibentsoehapon, 2-fenoksibentsoehapon tai 2-asetyylioksibentsoehapon kanssa.

35 Suolat puolestaan muutetaan vastaaviksi vapaiksi emäksiksi tavalliseen tapaan, esim. antamalla niiden rea-

goida alkalien kuten natrium- tai kaliumhydroksidin kanssa.

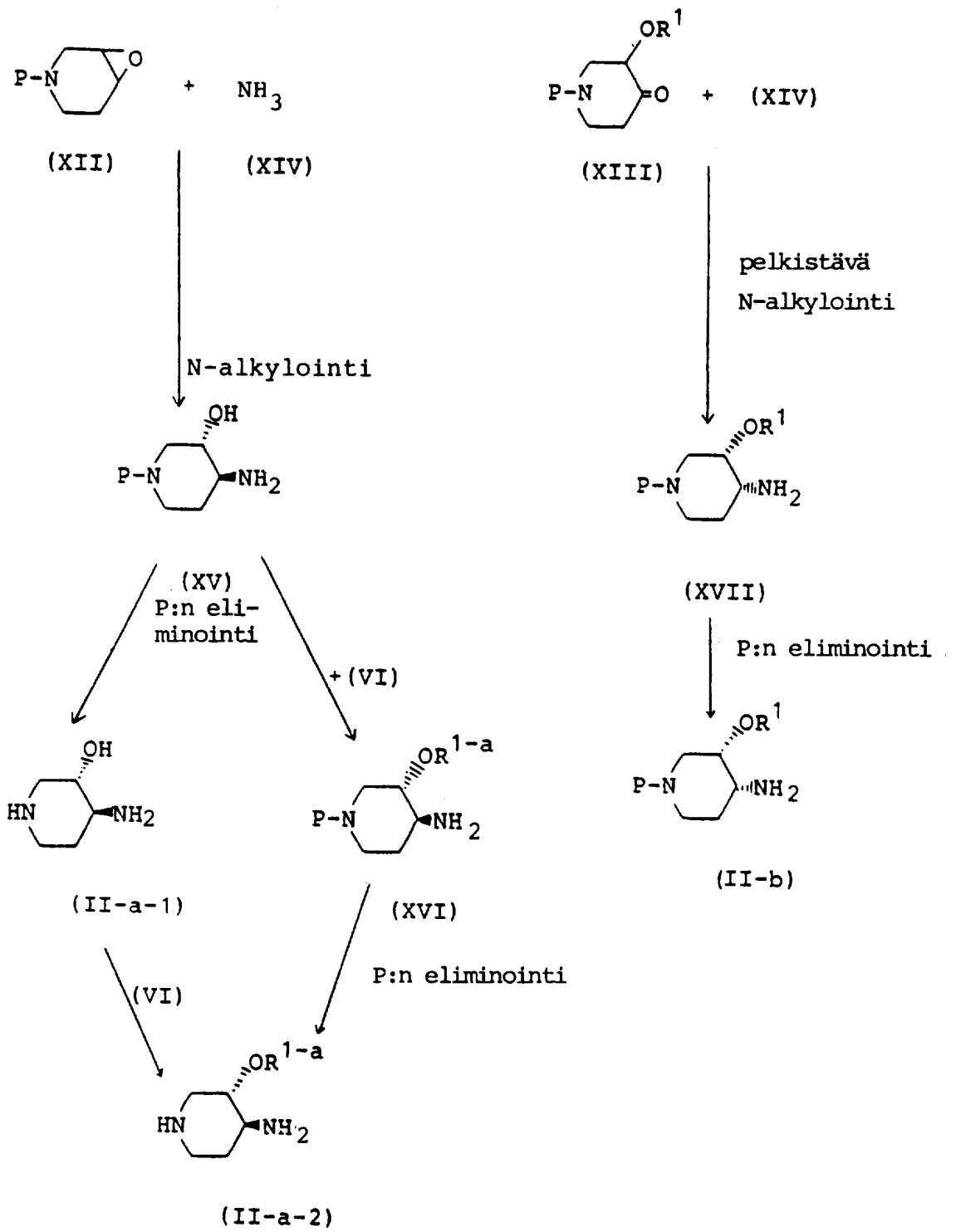
Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa kvaternäärisiksi ammoniumsuoloiksi antamalla edellisten reagoita sopivan kvaternointiaineen kanssa ja vaihtamalla sen jälkeen haluttaessa näin saadun kvaternäärisen yhdisteen anioni.

Monet edellä esitetyissä menetelmissä käytetyt väliyhdisteet ja lähtöaineet ovat tunnettuja yhdisteitä, toisia voidaan valmistaa alan tunnetuilla menetelmillä, joita käytetään samanlaisten yhdisteiden valmistamiseksi, ja eräät niistä ovat uusia ja sen vuoksi niiden valmistusta selostetaan seuraavassa.

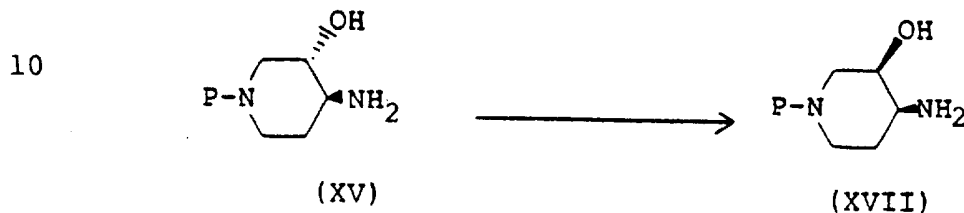
Kaavan (II) mukaisia väliyhdisteitä voidaan valmistaa yleisesti stereospesifistä tietä lähtemällä sopivasti substituoidusta 7-okso-3-atsabisyklo/4,1,0/heptaanista (XII) tai sopivasti substituoidusta 4-piperidinonista (XIII) kaavion 1 osoittamalla tavalla, jossa P esittää sopivaa suojaryhmää, kuten fenyyylimetyyliä, etoksikarbonyyliä tai näiden kaltaisia suojaavia ryhmiä.

Väliyhdisteitä (II), joissa piperidiinirenkaan 3- ja 4-asemissa olevat substituentit ovat trans-konfiguraation mukaiset ja R^1 on vety, (II-a-1), voidaan valmistaa antamalla yhdisteen (XII) reagoita kaavan (XIV) mukaisen reagenssin kanssa ja poistamalla P näin saadusta yhdisteestä (XV). Väliyhdisteitä (II), joissa piperidiinirenkaan 3- ja 4-asemien substituentit ovat trans-konfiguraation mukaiset ja R^1 on R^{1-a} , (II-a-2), voidaan saada yhdisteestä (II-a-1) antamalla jälkimmäisen reagoita yhdisteen (VI) kanssa. Väliyhdisteitä (II-a-2) voidaan valmistaa myös antamalla yhdisteen (XV) reagoita yhdisteen (VI) kanssa ja poistamalla sen jälkeen P näin saadusta yhdisteestä (XVI).

Väliyhdisteitä (II), joissa piperidiinirenkaan 3- ja 4-asemien substituentit ovat cis-konfiguraation mukaiset, (II-b), voidaan valmistaa antamalla yhdisteen (XIII) reagoita yhdisteen (XIV) kanssa alan tunnettuja pelkistys-N-alkylointimenetelmiä noudattaen, ja poistamalla sen jälkeen P näin saadusta yhdisteestä (XVII).

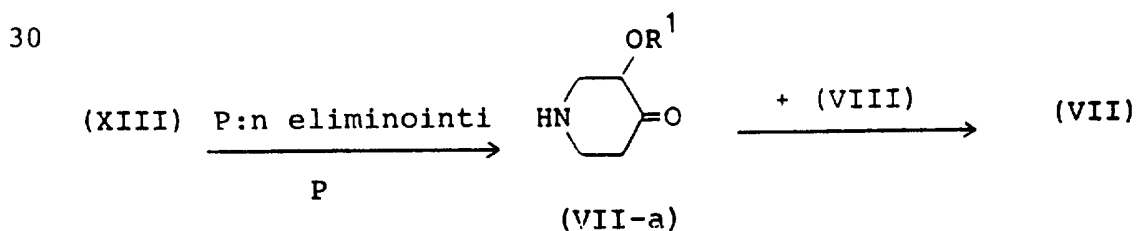
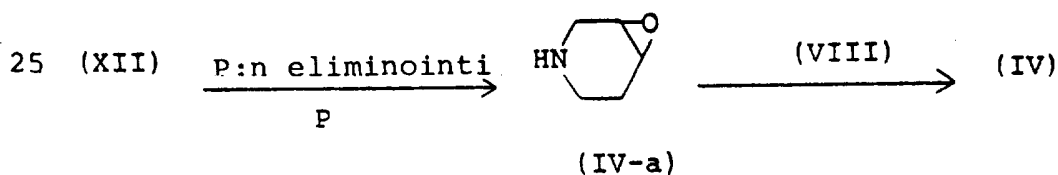
Reaktiokaavio 1

Trans-4-amino-3-piperidinolit (XV) voidaan muuttaa vastaaviksi cis-4-amino-3-piperidinoleiksi (XVII) noudattamalla alalla tunnettuja standardimenetelmiä, esim. muuttamalla amiini-funktio amidi-funktioksi, muuttamalla alkoholi-funktio sopivaksi poistuvaksi ryhmäksi konfiguraation säilyttäen, ja antamalla lopuksi näin saatujen väliyhdisteiden reagoida hydratsiinin kanssa, haluttaessa normaalia korkeammassa lämpötilassa.



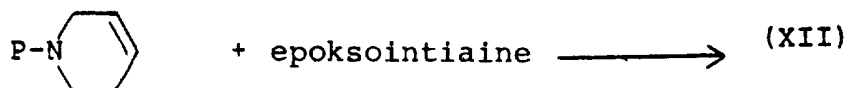
Vastaavaa muuntamista on selostettu julkaisussa
15 Helv.Chim.Acta 62, 932-941 (1979).

Väliyhdisteitä (IV), vastaavasti väliyhdisteitä (VII), voidaan saada yhdisteistä (XII), vastaavasti yhdisteistä (XIII) eliminoimalla P ja antamalla sen jälkeen näin muodostettujen kaavaa (IV), vastaavasti kaavaa (VII) vastavien väliyhdisteiden, joissa L on vety, yhdisteiden (IV-a), vastaavasti yhdisteiden (VII-a) reagoida yhdisteiden (VIII) kanssa noudattamalla alalla tunnettuja N-alkylointi- tai N-asylointimenetelmiä.



35 7-oksa-3-atsabisyklo[4,1,0]heptaaneja (XII), joita on käy-

tetty lähtöaineina edellä esitetyissä reaktioissa, voidaan valmistaa hapettamalla vastaavia 1,2,3,6-tetrahydropyridi-
nejä (XIX) sopivalla epoksointiaineella, kuten esim. vety-
peroksidilla, 3-klooribentseeniperoksihapolla ja näiden kal-
5 taisilla epoksointiaineilla.

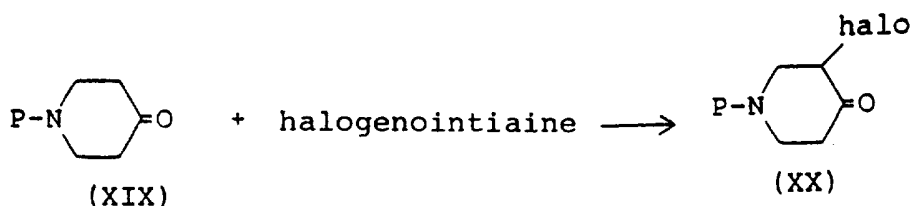


10

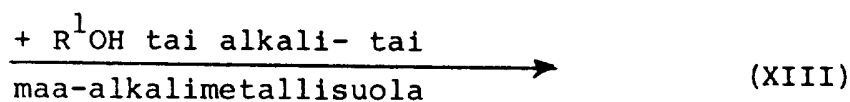
(XVIII)

Edellä esitetyissä reaktioissa lähtöaineina käytet-
tyjä 4-piperidinoneja (XIII) voidaan saada sopivasti substi-
tuoidusta 4-piperidinonista (XIX), esim. halogenoimalla
yhdistettä (XIX) halogenointiaineella kuten bromilla ja
15 tämän kaltaisella aineella ja antamalla sen jälkeen näin
saadun yhdisteen (XX) reagoida sopivan kaavan R^1OH mukaisen
alkoholin tai sen sopivan alkalimetalli- tai maa-alkalimetal-
lisuolan kanssa.

20



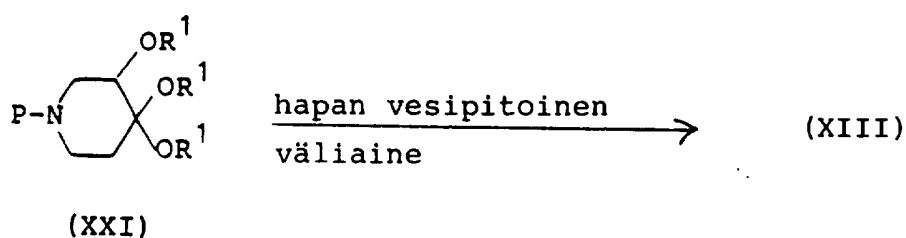
25



30

Mikäli väliyhdisteenä muodostuu kaavan (XXI) mukais-
ta piperidiiniä, mainittu yhdiste (XXI) voidaan muuttaa yh-
disteeksi (XIII) sekoittamalla sitä happamassa vesipitoi-
30 sessä väliaineessa.

35



Kaavan (XXI) mukaisia väliyhdisteitä voidaan saada vastaavasta vinyylieetteristä antamalla jälkimmäisen reagoidea sopivan epoksoivan aineen kanssa sopivassa alkoholissa (katso esimerkiksi Synthetic Communications, 10, 5 (1), 83-87 (1980) ja Synthesis, 38-39 (1974)).

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ja niiden stereokemialliset isomeerimuodot, systeemisesti selkärangasille annettuina, stimuloivat maha-suoli-systeemin spon-
10 taanista liikkuvuutta.

Kohdeyhdisteiden stimuloivaa vaikutusta maha-suoli-systeemin liikkuvuuteen osoittavat arvot (taulukot 1 ja 2), kuvaavat marsun sykkyräsuolen supistusten vahvistumista (koe A), vastakkaista vaikutusta dopamiinilla indusoi-
15 tuihin mahan rentoutumisiin (koe B) ja koiran pohjukais-suoliontelon liikkuvuuteen (koe C), joita oli aiheutettu kohdeyhdisteillä.

Koe A:

Supistumien vahvistuminen, joka oli aiheutettu mar-
20 sun sykkyräsuolen seinämän läpäisevän stimuloinnin avulla.

Marsun sykkyräsuolen päätteettömiä jaokkeita ripus-
tettiin pystysuoraan asentoon 1 gramman alkukuormituksen
alaiseksi 100 ml:n tyrodi-kylpyyn (37,5°C) ja siihen johdet-
tiin kaasua seoksena, jossa oli 95 % O₂ ja 5 % CO₂. Kontrak-
25 tiot mitattiin isometrisesti. Seinämänläpäisevä kiihotus
kohdistettiin sykkyräsuolisuikaleeseen koko sen pituudelta
kahden platinaelektrodin avulla (läpimitta 0,5 mm), anodi
sijoitettiin sykkyräsuolen aukon läpi, katodi upotettiin
fysiologiseen liuokseen.

30 Kudosta kiihotettiin yksittäisin kohtisuorin ärsyke-
kein, joiden kesto oli 1 msek ja submaksimaalinen inten-
siteetti jakson 6/minuutti kohdalla, jonka ärsytyksen tiedet-
tiin vapauttavan asetyylikoliinia seinämän sisäisistä hermo-
päätteistä.

35 30 minuutin stabilointijakson jälkeen kylpyliuokseen
lisättiin yksi annos koeainetta ja sen vaikutusta seurattiin

seuraavien 15 minuutin ajan. Lääkkeen vaikutukset ilmoitettiin prosenttina alkuperäisessä supistumisarvosta.

Taulukon 1 sarake 1 kuvaa koeaineen pienintä tehoavaa konsentraatiota, jolloin merkittävää asetyyli-
5 liinin vapautumisen kiihtymistä on todettavissa.

Viitteet: Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther., 204, 37-55 (1973) ja Drug Research 24, 1641-1645 (1974).

Koe B:

10 Dopamiinilla aiheutetun mahan rentoutumisen vastainen vaikutus

Kokeet suoritettiin paastotetuista marsuista otetuilla mahalaukuilla. Ruokatorvi, ensimmäiset 10 cm pohju-
kaissuoletta, kiertäjähermo-osa ja vatsa-akseli mahahaaroi-
neen poistettiin yhdessä mahalaukun kanssa. Maha-suoli-elin-
15 ryhmän sisältö poistettiin toistetuin huuhteluin. Vatsa-
akseliin sijoitettiin polyetylenei-kanyyli. Ruokatorven sitomisen jälkeen mahalaukku täytettiin 20 ml:lla suolaliuosta ja ripustettiin 200 ml:n erään hapetettua (95 % O₂; 5 % CO₂) Krebs-Henseleit-liuosta, jota pidettiin 37°C:ssa. Pohjukais-
20 suoleen sijoitettiin lasikanyyli ja yhdistettiin ultra-
ääni-transit time-laitteeseen. Kanyyli yhdistettiin lisäksi suolaliuos-pulloon, mikä varmisti 6 cm:n suolaliuoksen hydrostaattisen paineen pysymisen mahalaukussa vakiona. Tällä järjestelyllä muutokset mahan sisällyksestä voidaan tallen-
25 taa jatkuvasti. Mahalaukun tyhjeneminen ja täyttyminen vastaa mahanseinämän supistumisia ja vastaavasti rentoutumisia. Dopamiinia (50 µg) injektoitiin coeliac axis'in kautta tilavuuksin 0,1-0,2 ml. Koeaineita, joiden antagonistisia vaikutuksia tutkittiin, lisättiin kylpyliuokseen 0,5 ml:ssa
30 suolaliuosta.

Taulukon 1 sarake 2 kuvaa pienintä tehoavaa annosta, jota käytettäessä antagonistiset vaikutukset ovat havaittavissa. Viite: Life Sciences, 23, 453-457 (1978).

Koe C:

Pohjukaissuolen liikkuvuus tajuissaan olevalla koiralla

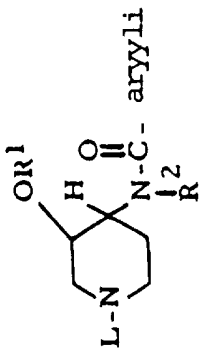
Konstruoitiin jännityksenmittain-voimansiirtojärjestelmät ja kalibroitiin ex vivo (katso esimerkiksi "Gastrointestinal Motility in Health and Disease", s. 647-654, julkaisija L.L. Duthie, MTP, Lancaster).

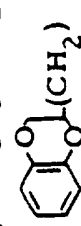
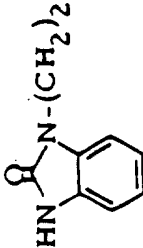
Labrador-koiriin, joiden paino oli 25-33 kg, implantoitiin aseptisissä olosuhteissa voimansiirtojärjestelmät. Siirtojärjestelmät ommeltiin poikittaiseen suuntaan mahaontelon ja pohjukaissuolen herakalvon puolelle (vastaavasti 4 cm:n ja 9 cm:n päähän maha-pohjukaissuolen liitoskohdasta). Lyijyylangat ohjattiin ulos vasemmasta kyljensivusta ihonalaisen tunnetin kautta lapaluiden väliin pistetyn haavan läpi. Ennen kutakin koetta liitin juotettiin lyijyvaippajohtimiin. Kokeet aloitettiin 18 tunnin paastottamisen jälkeen ruoansulatustilan ginescence-faasista. Vettä oli saatavana mielimäärin. Kokeiden aikana koirat olivat makuulla levossa pienissä vaunuissa. Pohjukaissuolen lihastoiminnat vahvistettiin (J.S.I., muutinvahvistin) ja tallennettiin hiilipaperi-piirturilla (Scwarzer). Mitatut parametrit ovat: supistusten amplitudi (voima) grammoina, supistusten taajuus ja koordinaatioprosentti määritettynä antraalisten aaltojen suhteellisena lukumääränä, jotka etenivät pohjukaissuoleen. Lääkkeet annettiin joko suun kautta tai ruiskeena olkavarсилaskimoon. Lääkkeen aiheuttamaa reaktiota seurattiin ainakin 2 tunnin ajan.

Taulukko 2 esittää pienimmän tehoavan annoksen, milligrammoina kehon painon kiloa kohden, jonka ansiosta mahalaukun rytmien aktiivisuus lisääntyy ja tulee säännölliseksi.


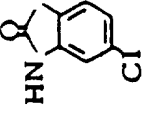

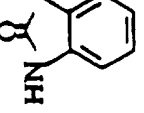
Taulukoissa 1 ja 2 esitettyjen arvojen tarkoituksena on kuvata eikä rajoittaa tämän keksinnön piiriä.

Taulukko 1

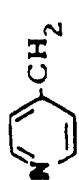
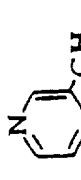
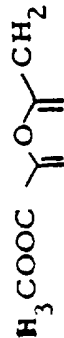
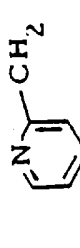
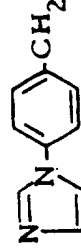
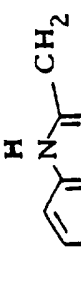



L	R ¹	R ²	Aryyli	isomeeri ri	enääs/ suola	sarake 1 alin tehokas kons.mg/l	sarake 2 alin tehokas kons.mg/l
C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	enääs	0.01	2.5
C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	"	0.04	2.5
C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	"	0.04	2.5
H	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	"	0.04	-
(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	HCl	0.01	0.01
4-F-C ₆ H ₄ -CO-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	HCl	0.0025	0.16
4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	enääs	0.0025	2.5
C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	"	0.0025	2.5
(2,3-dihydro-2-okso-1H-bents- imidatsol-1-yyli)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	"	0.01	1.25
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	"	0.04	2.5
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	"	0.01	0.63
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	"	<0.01	-
CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	"	0.0025	2.5

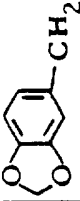
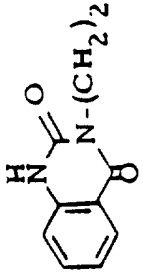
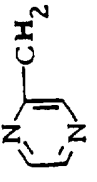
Taulukko 1 (jatkoa)

L	R ¹	R ²	Aryyli	isomeeri	emäs/suola- muoto	Sarake 1 alin tehok. kons.mg/l	Sarake 2 alin tehokas kons.mg/l
4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂ (2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃ NHCOCH ₂) (2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃)NH-CO(CH ₂) ₂ (CH ₃) ₂ CH	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	0.01	1.25
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	"	0.04	-
 -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	"	0.01	0.63
3-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	(COOH) ₂	0.16	2.5
4-i.C ₃ H ₇ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	0.00016	0.31
4-F-C ₆ H ₄ CONHCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	0.00063	-
4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	"	0.04	≤ 2.5
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	"	0.04	≤ 0.63
 N-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	"	0.04	2.5
(4-F-C ₆ H ₄) ₂ - 	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	"	0.04	-
 N-(CH ₂) ₄	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	"	0.16	2.5
			2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	1/2 H ₂ O	< 0.04	-


Sarake 1 Sarake 2
alin.teh. alin tehokas
kons.mg/1 kons.mg/1

L	R ¹	R ²	Aryyli	isomeeri	emäs/suolamuoto	emäs	0.16	-
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂		cis	emäs	0.16	-
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂		cis	"	0.16	-
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂		cis	"	0.16	-
4-F-C ₆ H ₄ -COCH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂		cis	"	0.04	2.5
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂		cis	"	0.0025	-
4-F-C ₆ H ₄ -CH=CH-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂		cis	"	0.16	-
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂		cis	"	0.04	0.63
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂		cis	"	0.16	-
4-(H ₂ N-SO ₂)-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂		cis	HCl.H ₂ O	0.16	-
3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂		cis	emäs	0.16	1.25
3-Cl-C ₆ H ₄ -CH=CH-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂		cis	H ₂ O	0.16	0.63
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂		cis	emäs	0.04	2.5

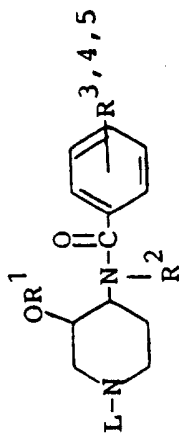
Taulukko 1 (jatkoa)

L	R ¹	R ²	Aryyli	isomeeri	emäs/ suola- muoto	Sarake 1 alin Sarake 2 tehokas kons. alin tehokas kons. mg/l
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	0.01
2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -NHCO(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	≤ 0.04
C ₂ H ₅	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	0.01
C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH(CH ₃), 5-Cl-C ₆ H ₂	trans	emäs	0.16
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	< 0.04
3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	1/2 H ₂ O	< 0.04
C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH(CH ₃), 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	≤ 0.16
(C ₆ H ₅) ₂ -C(=O)N(CH ₃) ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	0.16
CH ₂ -CH(CH ₃)	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	trans	(COOH) ₂	0.16
(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	0.00016
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	0.01
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	0.01
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₄	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	0.01
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	0.0025
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	0.04
(4-F, 2-CH ₃ CO-C ₆ H ₃) ₂ O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	< 0.16

Taulukko 1 (jatkoa)

L	R ¹	R ²	Aryyli	Isomeeri	Emäs/ suola- muoto	Sarake 1 alin teh. kons.mg/l	Sarake 2 alin tehokas kons. mg/l
C ₆ H ₅ -O-CH(CH ₃)-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	0.00063	1.25
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	0.0025	≤0.63
(4-F-C ₆ H ₄) ₂ C(COOC ₂ H ₅)- (CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	0.16	-
(4-F-C ₆ H ₄) ₂ C(CN)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	0.04	-
4-F-C ₆ H ₄ -SO ₂ -(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	0.00063	-
4-F-C ₆ H ₄ -S-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	0.01	0.31
2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -NHCOCH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	0.04	-
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	1/2 H ₂ O	0.01	-
 -CH ₂	C ₂ H ₅	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	0.01	-
4-F-C ₆ H ₄ -CH=CH-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	0.01	-

Taulukko 1 (jatkoa)




L	R ¹	R ²	R ^{3, 4, 5}	ISO-meeri	Enäs/ suola- muoto	Sarake 1 alin teh. kons.mg/l	Sarake 2 alin tehokas kons.mg/l
(2-pyridinyyli) CH ₂	H	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	enäs	0.0025	-
(2,3-dihydro-1H-inden-2-yyli)	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	enäs	0.16	-
(1H-indol-3-yyli) CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0.01	≤0.63
4-F, 2-NO ₂ -C ₆ H ₃ -O(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0.01	0.31
4-F, 2-NH ₂ -C ₆ H ₃ -O(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	enäs	0.16	-
4-F-C ₆ H ₄ -O(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	enäs	0.16	0.31
(4,5,6,7-tetrahydro-1H-bentsimidatsol-2-yyli) CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	enäs	0.16	-
4-F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	enäs	0.16	-
(5-Me-1H-imidatsol-4-yyli) CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0.16	-
[4-F, 2-(4-F-C ₆ H ₄ CO)C ₆ H ₃]- OCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	enäs	0.16	-
4-F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Br	cis	H ₂ O	0.01	-
(2-pyridinyyli) CH ₂	COCH ₃	H	2-OMe, 4-NHAC, 5-Cl	cis	enäs	0.16	-
(2-pyridinyyli) CH ₂	COCH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	enäs	0.16	0.63
(4-F-C ₆ H ₄)OCH ₂ CH(OH)CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	enäs	0.01	-
C ₆ H ₅ -NH-CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0.00063	-


Taulukko 1 (jatkoa)

Sarake 1		Sarake 2					
L	R ¹	R ²	R ^{3,4,5}	Iso- meeri	Enäs/ suola- muoto	alin teh. kons.mg/l	alin tehokas kons.mg/l
4-F, 2-NH ₂ CO-C ₆ H ₃ O(CH ₂) ₃ (C ₆ H ₅) ₂ C(CONMe ₂)CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ CH ₂ N(Me)CH ₂ CH(OH)CH ₂	CH ₃ CH ₃ CH ₃	H H H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl 2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl 2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis cis cis	enäs H ₂ O (COOH) ₂ H ₂ O	0.00016 0.16 0.16	- - -
(4-F-C ₆ H ₄)CH(2-tienyyli)(CH ₂) ₃ 2-COCH ₃ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃ 2-COCH ₃ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃ 2-OH, 4-F-C ₆ H ₃ CO(CH ₂) ₃ Et ₂ N-CH ₂ CH ₂ 4-F-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₄ CH ₃ CO(CH ₂) ₃ (4-F-C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₃	CH ₃ CH ₃ CH ₃ CH ₃ CH ₃ CH ₃ CH ₃ CH ₃ CH ₃ CH ₃	H H H H H H H H H H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl 2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl 2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl 2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl 2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl 2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl 2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl 2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl H, H, H 2-OMe, 4-NH ₂ , 5-CONH ₂	cis cis cis cis cis cis cis cis trans cis	H ₂ O H ₂ O H ₂ O H ₂ O HCl 2H ₂ O H ₂ O H ₂ O enäs 1/2H ₂ O	0.01 0.01 0.16 0.00063 0.16 0.01 0.01 0.01 0.16 0.16	0.16 - - - - - 0.63 - - -
H 4-Cl, 2-Me-C ₆ H ₃ O-(CH ₂) ₃ 3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃ 4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃ 4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃ 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃ CH ₃ CH ₃ CH ₃ CH ₃	H H H H H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl 2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl 2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl 2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl 2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis cis cis+ cis- cis	H ₂ O enäs enäs enäs enäs	0.16 0.16 0.01 0.04 0.01	- - 0.63 0.63 <0.63

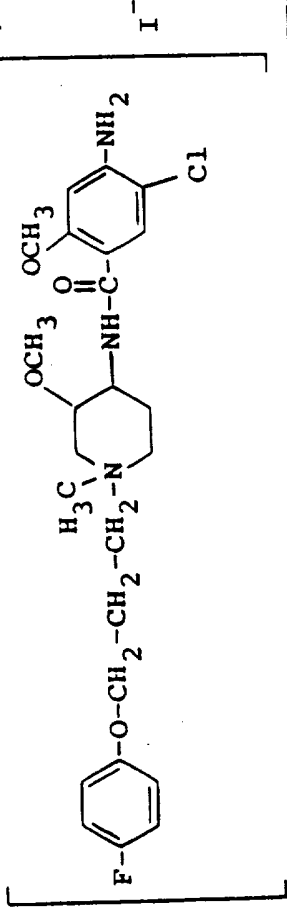
Taulukko 1 (jatkoa)

L	R ¹	R ²	R ^{3,4,5}	Iso- meeri	Emäs/ suola- muoto	Sarake 1 alin teh. kons.mg/l	Sarake 2 alin tehokas kons.mg/l
4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-Ome, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	emäs	0.00063	-
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₅	CH ₃	H	2-Ome, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0.01	0.31
(C ₆ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-Ome, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0.16	0.16
(4-F-C ₆ H ₄)O(CH ₂) ₆	CH ₃	H	2-Ome, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0.00063	0.16
C ₆ H ₅ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-Ome, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	HCl	0.01	0.63
(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-O-CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-Ome, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0.01	0.16
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-Ome, 4-NHAc, 5-Cl	cis	emäs	0.16	-
(C ₆ H ₅) ₂ N-CO-CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-Ome, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0.16	-
(4-F-C ₆ H ₄) ₂ C(=O)-CH ₂	CH ₃	H	2-Ome, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	emäs	0.16	≤ 0.63
4-F, 2-NH ₂ -C ₆ H ₃ -O- 	CH ₃	H	2-Ome, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	emäs	0.01	0.63
MeO-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-Ome, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	emäs	0.01	-
4-F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂	CH ₃	H	2-Ome, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	emäs	0.016	0.16
(C ₆ H ₅) ₂ CH-CO-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-Ome, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	emäs	0.16	-

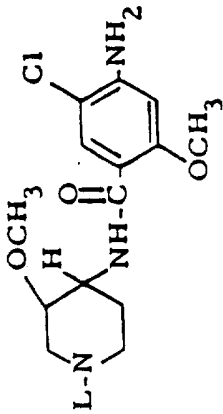
Taulukko 1 (jatkoa)

L	R ¹	R ²	R ^{3,4,5}	ISO-meeri	Enäs/suola-muoto	Sarake 1 alin teh. kons.mg/l	Sarake 2 alin tehokas kons.mg/l
$\Delta^1 - (4-F-C_6H_4) - 1, 3 - \text{dihydro-}$	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	enäs	0.01	-
1-isobentsofuranyyli) - (CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	enäs	0.00063	-
4-F-C ₆ H ₄ -C(OMe) ₂ -CH(OH)CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	enäs	0.00063	-
4-F-C ₆ H ₄ -CO-CH(OH)CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	enäs	0.01	-
	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	enäs	0.01	-

Taulukko 1 (jatkoa)

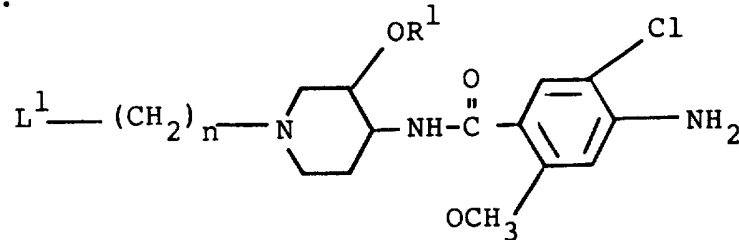
Yhdiste	ISO-meeri	Etäs/suola-muoto	Sarake 1 alin tehokas kons.mg/l	Sarake 2 alin tehokas kons.mg/l
	cis	1/2 H ₂ O	0.0025	-

Taulukko 2

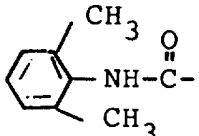
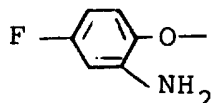
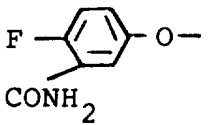
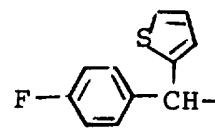


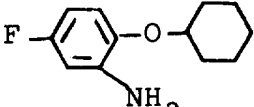
L	Isomeria	Eräs/suolamuoto	Pienin tehokas annos, mg/kehon painon kiloa kohden annettuna	
			Suum kautta	Laskimonsisäisesti
	cis	enäs	≤ 0.31	≤ 0.08
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	cis	H ₂ O	≤ 0.31	≤ 0.08

Seuraavassa taulukossa on esitetty eräiden kaavan I mukaisten yhdisteiden ja neljän tunnetun yhdisteen vertailukokeessa saadut tulokset. Vertailukokeena käytettiin edellä kuvattua koetta A ja tulokset on ilmaistu EC_{50} -arvoina.



L^1	n	R^1	$EC_{50} \times 10^{-8} M$
(4F-(C ₆ H ₅) ₂ CH-	3	CH ₃	2,1
4F-C ₆ H ₅ -CO-	3	CH ₃	0,14
4F-C ₆ H ₅ -	1	CH ₃	3,1
C ₆ H ₅ CH=CH-	1	CH ₃	2,9
20	1	CH ₃	2,0
CH ₂ =CH-	1	CH ₃	1,9
2,6diCl-C ₆ H ₄ -NH-CO-	2	CH ₃	2,2
25 syklopropyyli	1	CH ₃	1,3
2-pyridyyli	1	CH ₃	2,6
30	3	H	0,29
(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-	3	CH ₃	4,0
4-F-C ₆ H ₄ -O-	3	CH ₃	1,3
4-F-C ₆ H ₄ -O-	4	CH ₃	1,2
35	3	CH ₃	3,6

	L ¹	n	R ¹	EC ₅₀ ⁸ _M x10 ⁻⁸
5	C ₆ H ₅ -O-CH "CH ₃	1	CH ₃	0,41
	4-F-C ₆ H ₄ -O-	3	H	2,6
	4-F-C ₆ H ₄ -SO ₂ -	3	CH ₃	1,0
10	4-F-C ₆ H ₄ -S-	3	CH ₃	1,9
		1	CH ₃	2,5
	2-pyridinyyli	1	C ₂ H ₅	2,6
15	2-pyridinyyli	1	H	4,8
	4-F-C ₆ H ₄ -CH=CH-	2	CH ₃	2,1
		3	CH ₃	1,5
20	4-F-C ₆ H ₄ -O-	3	CH ₃ -CO	3,3
	4-F-C ₆ H ₄ -NH-	2	CH ₃	0,28
		3	CH ₃	4,0
25		3	CH ₃	0,4
	4-F, 2-OH-C ₆ H ₄ -CO-	3	CH ₃	0,13
30	4-F-C ₆ H ₄ -O-	6	CH ₃	1,7

	$L^1-(CH_2)_n-$	R^1	$EC_{50} \times 10^{-8} M$
5	 $4F-C_6H_4-O-CH_2-CH-CH_2-CH_3$	CH_3 CH_3	2,2 2,7

10 Vertailuyhdiste $EC_{50} \times 10^{-8} M$

Klebopridi ¹	13
Metaklopramidi ²	640
BRL 20627 ³	28
Datsopridi ⁴	300

15

¹ DE 2 513 136 vast. US 4 138 492

² US 3 177 252

³ EP-hakemusjulkaisu 34 015

20 ⁴ DE 2 836 062 vast. US 4 207 327

Tulokset osoittavat, että kaavan I mukaiset yhdisteet ovat huomattavasti tehokkaampia kuin mainitut tunnetut yhdisteet.

25 Ottamalla huomioon aktiivisuutensa stimuloida maha-suolisto-systeemin liikkuvuutta kohdeyhdisteet ovat käyttökelpoisia normalisoimaan tai parantamaan mahan ja suoliston tyhjentymistä potilailla, jotka kärsivät mahalaukun ja/tai ohut- ja/tai paksusuolien heikentyneestä motilisliikkeestä.

30 Ottamalla huomioon hyödyllisen aktiivisuutensa stimuloida maha-suolisto-systeemin liikkuvuutta kohdeyhdisteitä voidaan formuloida antotarkoituksia varten erilaisiin farmaseuttisiin muotoihin. Farmaseuttisten yhdistelmien valmistamiseksi tehoava määrä tiettyä yhdistettä tai tiettyjä yhdisteitä, emäs- tai happoadditiosuolamuodossa, yhdistetään, aktiivisina aineosina, perusteellisesti sekoitetuksi

35

seokseksi farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa, joka kantaja voi olla hyvin erilaisina muotoina riippuen annettavaksi halutun valmisteen muodosta, mainitun määrän ollessa määrä, joka pystyy tehokkaasti stimuloimaan maha-suolisto-systeemin liikkuvuutta.

Nämä farmaseuttiset yhdistelmät ovat edullisesti annosyksikkömuodossa, joka soveltuu, ensisijaisesti, annettavaksi suun kautta, peräaukkoon tai parenteraalisena ruiskeena. Esimerkiksi valmistettaessa yhdistelmiä suun kautta annettavaan muotoon voidaan käyttää mitä tahansa tavallisia farmaseuttisia väliaineita kuten esimerkiksi vettä, glykoleja, öljyjä, alkoholeja ja näiden kaltaisia aineita kun kyseessä ovat suun kautta annettavat nestemäiset valmisteet kuten suspensiot, siirapit, eliksiirit ja liuokset; tai kiinteitä kantajia kuten tärkkelyksiä, sokeria, kaoliinia, luistoaineita, sideaineita, hajottavia aineita ja näiden kaltaisia aineita, kun kyseessä ovat jauheet, pillerit, kapselit ja tabletit.

Helpon annettavuutensa takia tabletit ja kapselit edustavat edullisinta suun kautta annettavaa annosyksikkömuotoa, jossa tapauksessa on selvää, että käytetään kiinteitä farmaseuttisia kantajia. Parenteraalisissa yhdistelmissä käytettäessä kantaja on tavallisesti steriiliä vettä, ainakin suureksi osaksi, joskin voidaan valmistaa muita aineita, esimerkiksi sellaisia, joissa kantajana on suolaliuos, glukosiliuos tai suola- ja glukosiliuoksen seos. Myöskin voidaan valmistaa injektoitavia suspensioita, jossa tapauksessa voidaan käyttää sopivia nestemäisiä kantajia, suspendointiaineita ja näiden kaltaisia aineita. Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat, johdettujen niiden paremmasta liukoisuudesta veteen kuin vastaavan emäsmuodon, soveltuvat ilmeisesti paremmin vesipitoisten yhdistelmien valmistukseen.

Annon helppouden ja annosteen tasalaatuisuuden vuoksi edellä mainitut farmaseuttiset yhdistelmät ovat erityisen edullista formuloida annosyksikön muotoon. Annosyksikkö-

muoto tarkoittaa fysikaalisesti erillisiä yksiköitä, jotka soveltuvat yksittäisiksi annosteiksi, kunkin yksikön sisältäessä edeltä käsin määrätyn määrän aktiivista aineosaa, jonka määrän on laskettu aiheuttavan halutun terapeut-
5 peuttisen vaikutuksen, tarvittavan farmaseuttisen kantajan yhteydessä.

Esimerkkejä sellaisista annosyksikkömuodoista ovat tabletit (uuretut tai pinnoitetut tabletit mukaan luettui-
10 na), kapselit, pillerit, jauhepakkaukset, vohvelit, injektioivat liuokset tai suspensiot, teelusikallisittain, ruokalusikallisittain ja näitä vastaavin määrin, ja niiden kerrannaisina otettavat erilliset määrät.

Aktiivisen aineosan määrä annosyksikköä kohden on noin 0,25 mg - noin 100 mg ja edullisesti noin 1 - noin 50mg.
15 Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä. Ellei toisin ole mainittu, kaikki osat ovat paino-osia.

Esimerkkejä

A) Väliyhdisteiden valmistus

Esimerkki I

20 Seosta, jossa oli 1,31 osaa 2-bromi-1,1-dietoksietaania, 10 osaa vettä ja 1,5 osaa 48-prosenttista bromivetyhapon vesiliuosta, sekoitettiin ja kiehutettiin tunnin ajan. Seos kaadettiin 50 osaan vettä ja koko seos neutraloitiin kaliumkarbonaatilla. Sitten lisättiin peräkkäin
25 5 osaa natriumvetykarbonaattia ja 3 osaa metyyli-2-amino-4-pyridiini-karboksylaattia. Reaktioseosta sekoitettiin ja lämmitettiin 15 minuuttia 55°C:ssa öljyhauteessa. 30 minuutin kuluttua kaasun kehittyminen oli lakannut ja seos jäädytettiin. Tuote uutettiin dikloorimetaanilla.
30 Uute kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös sekoitettiin 2,2'-oksibispropaaniin. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 2,9 osaa (82,3 %) metyyli-imidatso/1,2-a/pyridiini-7-karboksylaattia; sp. 143,2°C (väliyhdiste 13).

Esimerkki II

Seosta, jossa oli 5,1 osaa litiumjodidi-dihydraattia ja 40 osaa asetonitriiliä, sekoitettiin kunnes kaikki kiinteä aine oli liuennut. Sitten lisättiin peräkkäin
5 1,5 osaa natriumboorihydridiä ja 3,8 osaa metyyli-2-metyyli-imidatso/1,2-a/pyridiini-7-karboksylaattia ja koko seosta sekoitettiin kiehua 3 tuntia. Liuotin haihdutettiin pois ja jäännös sekoitettiin 100 osaan vettä. Seos tehtiin
10 happameksi väkevällä suolahapolla ja koko seosta sekoitettiin ja kiehutettiin 30 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen seos tehtiin alkaliseksi ammoniumhydroksidilla ja suolattiin erilleen kaliumkarbonaatilla. Tuote uutettiin dikloorimetaanilla. Uute kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös muutettiin hydrokloridisuolaksi
15 si 40 osassa 2-propanonia. Suola suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 2,4 osaa (60,4 %) 2-metyyli-imidatso/1,2-a/pyridiini-7-metanoli-monohydrokloridia; sp. 213,6°C (väliyhdiste 14).

Samalla tavalla valmistettiin myös:
20 imidatso/1,2-a/pyridiini-7-metanoli-monohydrokloridia; sp. 199,7°C (väliyhdiste 15).

Esimerkki III

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 10,7 osaa 2-metyyli-imidatso/1,2-a/pyridiini-7-metanoli-monohydrokloridia ja 150 osaa trikloorimetaania, lisättiin tiputtamalla
25 9,6 osaa tionyylikloridia. Saatua liuosta sekoitettiin 15 minuuttia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännös sekoitettiin 80 osaan 2-propanonia. Tuote suodatettiin erilleen, pestiin 2,2'-
30 oksibispropanilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 11,8 osaa (100 %) 7-(kloorimetyyli)-2-metyyli-imidatso/1,2-a/pyridiini-monohydrokloridia; sp. 178,5°C (väliyhdiste 16).

Samalla tavalla valmistettiin myös:
35 7-(kloorimetyyli)imidatso/1,2-a/pyridiini-monohydrokloridia; sp. 158,6°C (väliyhdiste 17).

Esimerkki IV

Seosta, jossa oli 13,6 osaa 1H-imidatsolia, 16,8 osaa etyyli-4-fluoribentsoaattia, 0,1 osaa kaliumjodidia ja 54 osaa N,N-dimetyyliasetamidia, sekoitettiin ja kiehu-

5 tettiin 20 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja kaadettiin erään vettä. Tuote uutettiin viisi kertaa bentseenillä. Yhdistetyt uutteen pestiin perusteellisesti vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös sekoitettiin heksaniin. Tuote suodatettiin

10 erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 7,2 osaa (33,3 %) etyyli-4-(1H-imidatsol-1-yyli)bentsoaattia; sp. 100,3°C (väliyhdiste 18).

90 osaan tetrahydrofuraania lisättiin 5 osaa litium-aluminiumhydridiä. Sitten lisättiin tiputtamalla (hitaasti)

15 liuos, jossa oli 35 osaa etyyli-4-(1H-imidatsol-1-yyli)-bentsoaattia 135 osassa tetrahydrofuraania; lämpötila kohosi 60°C:seen. Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatkettiin ensin tunnin ajan 60-65°C:ssa ja edelleen yön ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos hajoitettiin, jäähdyttäen,

20 lisäämällä peräkkäin tiputtamalla 3 osaa vettä, 10 osaa natriumhydroksidiliuosta (50 %) ja 10 osaa vettä. Jonkin aikaa huoneen lämpötilassa sekoittamisen jälkeen sakka suodatettiin erilleen ja pestiin bentseenillä. Suodosta kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytettiin

25 4-metyyli-2-pentanonista. Tuote suodatettiin erilleen, pestiin 2,2'-oksibispropanilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 16,2 osaa (58 %) 4-(1H-imidatsol-1-yyli)-bentseenimetanolia; sp. 124,7°C (väliyhdiste 19).

Sekoitettu liuos, jossa oli 11,3 osaa 4-(1H-

30 imidatsol-1-yyli)bentseenimetanolia 375 osassa trikloorimetaania, tehtiin happameksi kloorivetykaasulla huoneen lämpötilassa. Sitten lisättiin tiputtamalla 10,6 osaa tionyylikloridia huoneen lämpötilassa. Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatkettiin ensin 30 minuuttia kiehua-

35 taen ja edelleen 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin muuta-

man kerran metyylibentseeniin ja jälkimmäinen haihdutettiin pois kullakin kerralla. Jäännöstä sekoitettiin tunnin ajan 2,2'-oksibispropanissa. Tuote suodatettiin erilleen, pestiin 2,2'-oksibispropanilla ja kuivattiin vakuu-

5 missä yön ajan, jolloin saatiin 13,5 osaa 1-/4-(kloorimetyyli)fenyyli/-1H-imidatsoli-monohydrokloridia (väliyhdiste 20).

Esimerkki V

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 30,4 osaa 1,3-propanidiolia ja 90 osaa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin

10 5,28 osaa 50-prosenttista natriumhydridi-dispersiota lämpötilan ollessa 20°C:n alapuolella. Sekoittamista jatkettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa typpi-atmosfäärin suojaamana. Sitten lisättiin tiputtamalla 15,9 osaa 1,4-difluori-2-nitro-

15 robentseeniä siten, että lämpötila saatiin pidettyä 30°C:n alapuolella. Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatkettiin yön ajan huoneen lämpötilassa.

Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin trikloorimetaanilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin,

20 suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä käyttämällä eluenttina trikloorimetaania. Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja eluentti haihdutettiin pois, jolloin saatiin 21,5 osaa 3-(4-fluori-2-nitrofenoksi)propanolia jäännök-

25 senä (väliyhdiste 24).

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 12,6 osaa 3-(4-fluori-2-nitrofenoksi)-propanolia, 0,9 osaa N,N-dimetyyliformamidia ja 150 osaa trikloorimetaania, lisättiin tiputtamalla 8,36 osaa tionyylikloridia ja sekoittamista, jatkettiin

30 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Koko seosta sekoitettiin ja kiehutettiin edelleen 3 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin metyylibentseenin suojaamana. Jäännös sekoitettiin petrolieetteriin. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 7,41 osaa (55 %) 1-(3-klooripropoksi)-4-

35 fluori-2-nitrobentseeniä; sp. 143,4°C (väliyhdiste 25).

Esimerkki VI

Seosta, jossa oli 9,3 osaa 5-kloori-1,3-dihydro-1-(3-hydroksipropyli)-2H-bentsimidatsol-2-onia ja 83 osaa 48-prosenttista bromivetyhapon vesiliuosta, sekoitettiin ja kiehutettiin 6 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja sen annettiin kiteytyä yön ajan huoneen lämpötilassa. Saostunut tuote suodatettiin erilleen ja sitä sekoitettiin muutamana kerran 100 osan kanssa vettä kunnes suodoksen pH oli suurempi kuin 2. Tuotetta sekoitettiin ja kiehutettiin tunnin ajan 55 osassa klooribentseeniä 1,3 osan kanssa aktiivi-puuhiiltä. Jälkimmäinen suodatettiin pois ja suodoksen annettiin kiteytyä yön ajan jääkaapissa. Tuote suodatettiin erilleen ja kiteytettiin uudelleen kaksi kertaa: ensin klooribentseenistä (aktivoitu puuhiili ja sitten metyylibentseenistä (aktivoitu puuhiili), jolloin saatiin 4,9 osaa 1-(3-bromipropyli)-5-kloori-1,3-dihydro-2H-bentsimidatsol-2-onia; sp. 161,5°C (väliyhdiste 29).

Esimerkki VII

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 14,4 osaa 30-prosenttista natriummetylaattiliuosta ja 80 osaa metanolia, lisättiin 14 osaa 3-bromi-1-(fenyyylimetyyli)-4-piperidinoni-hydrobromidia ja koko seosta sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin. Jäännökseen lisättiin 175 osaa 1,1'-oksibisetaania. Seos pestiin kahdesti vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Kiinteä jäännös kiteytettiin 2-propanolista 0°C:ssa. Tuote suodatettiin erilleen, pestiin 2,2'-oksibispronaalilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 2,4 osaa 4,4-dimetoksi-1-(fenyyylimetyyli)-3-piperidinolia; sp. 90,1°C (väliyhdiste 42).

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 37,8 osaa 4,4-dimetoksi-1-(fenyyylimetyyli)-3-piperidinolia ja 135 osaa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin annoksittain 4,8 osaa 78-prosenttista natriumhydridi-dispersiota. Seos lämmitettiin 60-70°C:seen ja sekoittamista jatkettiin 30 minuuttia 50°C:ssa. Huoneen lämpötilaan jäähdyttämisen jälkeen lisättiin tiputtamalla 18,9 osaa (kloorimetyyli)bentseeniä

(reaktio eksotermisen: lämpötila kohosi 37°C:seen). Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatkettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin 50 osaan vettä ja tuote uutettiin 1,1'-oksibisetaanilla. Yhdistetyt uut-

5 teet pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa silikageelillä käyttämällä eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 98:2). Puh-

10 taat fraktiot yhdistettiin ja eluentti haihdutettiin pois. Jäännös tislattiin, jolloin saatiin 33,1 osaa (64,6 %) 4,4-dimetoksi-3-(fenyyli-

metoksi)-1-(fenyyli-

metyyli)piperidiiniä, kp. 180-185°C 0,3 mm:n paineessa (väliyhdiste 43).

Seosta, jossa oli 125 osaa 4,4-dimetoksi-3-(fenyyli-

15 limetoksi)-1-(fenyyli-

metyyli)piperidiiniä ja 3000 osaa 1-prosenttista rikkihapon vesiliuosta, sekoitettiin ja kie-

hutettiin 3 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpö-

tilaan ja neutraloitiin natriumkarbonaatilla. Tuote uutet-

tiin kolme kertaa 280 osalla 1,1'-oksibisetaania. Yhdiste-

tyt tuotteet pestiin 200 osalla vettä, kuivattiin, suodatet-

20 tiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin bentsee-

niin ja jälkimmäinen haihdutettiin uudelleen pois. Jäännös

muutettiin 2-propanolissa hydrokloridisuolaksi. Liuotin

haihdutettiin pois ja jäännös muuttui kiinteäksi trituroi-

taessa 4-metyyli-2-pentanonissa lämmittäen. Hydrokloridi-

25 suola suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin

120 osaa 3-(fenyyli-

metoksi)-1-(fenyyli-

metyyli)-4-piperidi-

noni-hydrokloridia; sp. 174,3°C (väliyhdiste 44).

Esimerkki VIII

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 10 osaa 3-(fenyyli-

30 metoksi)-1-(fenyyli-

metyyli)-4-piperidinonia ja 65 osaa di-

kloorimetaania, lisättiin tipputtamalla 5 osaa etyylikarbo-

nokloridaattia huoneen lämpötilassa. 6,30 tuntia sekoit-

taen tapahtuneen kiehuamisen jälkeen lisättiin 5 osaa

N,N-dietyylietaaniamiinia. Lisäyksen päätyttyä sekoittamis-

35 ta kiehuuttaen jatkettiin 24 tuntia. Reaktioseos pestiin pe-

räkkäin vedellä, laimealla suolahappoliuoksella ja uudelleen vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä käyttämällä eluenttina trikloorime-

5 taanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 95:5). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja eluentti haihdutettiin pois, jolloin saatiin 8,1 osaa (86,5 %) etyyli-4-okso-3-(fenyyli-

metoksi)-1-piperidiinikarboksylaattia öljymäisenä jäännök-

sena (väliyhdiste 47).

10 5 osaan liuosta, jossa oli 2 osaa tiofeenia 40 osassa etanolia, lisättiin 135 osaa etyyli-4-okso-3-(fenyyli-

metoksi)-1-piperidiinikarboksylaattia, 55 osaa bentseenime-

taaniamiinia ja 400 osaa metanolia. Seosta hydrattiin norma-

maalipaineessa 50°C:ssa käyttämällä 8 osaa palladium-puu-

15 hiili-katalyyttiä (10-prosenttista). Kun vetyä oli sitou-

tunut laskettu määrä, katalyytti suodatettiin pois ja suodos

haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 170 osaa etyyli-

cis-3-(fenyyli-

metoksi)-4-/(fenyylimetyyli)amino/-1-piperi-

diinikarboksylaattia öljymäisenä jäännöksenä (väliyhdis-

20 te 48).

Seosta, jossa oli 170 osaa etyyli-cis-3-(fenyyli-

metoksi)-4-/(fenyylimetyyli)amino/-1-piperidiinikarb-

oksylaattia öljymäisenä jäännöksenä (väliyhdiste 48).

Seosta, jossa oli 170 osaa etyyli-cis-3-(fenyyli-

25 metoksi)-4-/(fenyylimetyyli)amino/-1-piperidiinikarboksy-

laattia ja 400 osaa metanolia, hydrattiin normaalipaineessa

ja 80°C:ssa käyttämällä 20 osaa 10-prosenttista palladium-

puuhiili-katalyyttiä. Lasketun vetymäärän sitouduttua kata-

lyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin kuiviin.

30 Öljymäinen jäännös tislattiin, jolloin saatiin 75 osaa

etyyli-cis-4-amino-3-hydroksi-1-piperidiinikarboksylaattia;

kp. 175-185°C 0,4 mm:n paineessa, (väliyhdiste 49).

Esimerkki IX

Seosta, jossa oli 94 osaa etyyli-4,4-dimetoksi-3-

35 (fenyyli-

metoksi)-1-piperidiinikarboksylaattia ja 2300 osaa

1-prosenttista rikkihapon vesiliuosta, sekoitettiin ja kie-

hutettiin 2,5 tuntia. Reaktioseos jäädytettiin ja tuote uutettiin kolme kertaa dikloorimetaanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin pienellä määrällä vettä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin metyylibentseeniin ja jälkimmäinen haihdutettiin pois. Jäännöstä sekoitettiin petrolieetterissä. Jälkimmäinen erotettiin ja liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin 64,9 osaa etyyli-4-okso-3-(fenyylimetoksi)-1-piperidiinikarboksylaattia jäännöksenä (väliyhdiste 50), etyyli-3-metoksi-4-okso-1-piperidiinikarboksylaattia öljymäisenä jäännöksenä (väliyhdiste 52); ja 1-/4,4-bis(4-fluorifenyyli)butyyli/-3-metoksi-4-piperidinonia jäännöksenä (väliyhdiste 53).

Esimerkki X

2 osaan liuosta, jossa oli 2 osaa tiofeenia 40 osassa etanolia, lisättiin 126 osaa etyyli-3-metoksi-4-okso-1-piperidiinikarboksylaattia, 70 osaa bentseenimetaaniamiinia ja 400 osaa metanolia. Koko seosta hydrattiin normaallipaineessa ja huoneen lämpötilassa käyttämällä 5 osaa palladium-puuhiili-katalyyttiä (10 %). Kun vetyä oli sitoutunut yksi ekvivalentti, katalyytti suodatettiin pois ja hydrausta jatkettiin käyttämällä toista 5 osan erää palladium-puuhiili-katalyyttiä (10 %). Lasketun vetymäärän sitouduttua katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännöksenä oli muutama tippa öljyä, joka erotettiin, jolloin saatiin 92,9 osaa etyyli-cis-4-amino-3-metoksi-1-piperidiinikarboksylaattia (väliyhdiste 54). cis-1-/4,4-bis(4-fluorifenyyli)butyyli/-3-metoksi-4-piperidiiniamiinia jäännöksenä (väliyhdiste 56); 2,12 osaa etyyli-trans-4-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-3-hydroksi-1-piperidiinikarboksylaattia; sp. 128,4°C (väliyhdiste 57).

Esimerkki XI

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 85 osaa 4,4-dimetoksi-1-(fenyylimetyyli)-3-piperidinolia ja 480 osaa natriumhydroksidiliuosta (60 %), lisättiin 288 osaa bentseeniä ja 0,5 osaa N,N,N-trietylibentseenimetaaniaminiumkloridia. Sitten siihen lisättiin tiputtamalla 49,2 osaa dimetyylisulfaattia lämpötilan ollessa 30°C:n alapuolella.

Yön ajan huoneen lämpötilassa sekoittamisen jälkeen lisät-
 tiin toinen 13,3 osan erä dimetyylisulfaattia ja sekoitta-
 mista jatkettiin 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktio-
 seos jäähdytettiin, lisättiin 640 osaa vettä ja kerrokset
 5 erotettiin. Vesifaasi uutettiin bentseenillä. Muodostunut
 suspensio suodatettiin ja suodatinkakku pantiin sivuun.
 Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin vedellä, kuivattiin,
 suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Öljymäinen jäännös
 tislattiin (kp. 138°C 1 mm:n paineessa). Tisle muutettiin
 10 2-propanolissa etaanidioaatti-suolaksi. Suola suodatettiin
 erilleen ja kiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 34,9
 osaa 3,4,4-trimetoksi-1-(fenyylimetyyli)piperidiini-etaa-
 nidioaattia; sp. 180°C (väliyhdiste 58).

Esimerkki XII

15 Seosta, jossa oli 38,1 osaa 3,4,4-trimetoksi-1-
 (fenyylimetyyli)piperidiiniä ja 1200 osaa 1-prosenttista
 rikkihappoliuosta, sekoitettiin ja kiehutettiin 7 tuntia.
 Reaktioseoksen annettiin jäähtyä yön aikana huoneen lämpö-
 tilaan ja sitä käsiteltiin natriumkarbonaatin kanssa kun-
 20 nes oli saatu samea liuos. Tuote uutettiin 1,1'-oksibis-
 etaanilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin
 ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 28,8 osaa (98,6 %) 3-
 metoksi-1-(fenyylimetyyli)-4-piperidinonia öljymäisenä
 jäännöksenä (väliyhdiste 60).

25 Esimerkki XIII

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 17,1 osaa etyyli-
 4-okso-1-piperidiinikarboksylaattia ja 225 osaa trikloori-
 metaania, lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli 16 osaa
 bromia 75 osassa trikloorimetaania $-5^{\circ} - 0^{\circ}\text{C}$:ssa. Trikloo-
 30 rimetaanifaasi pestiin jää-vesi-seoksella, kuivattiin,
 suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin
 25 osaa etyyli-3-bromi-4-okso-1-piperidiinikarboksylaat-
 tia öljymäisenä jäännöksenä (väliyhdiste 62).

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 200 osaa 30-pro-
 35 senttista natriummetylaattialiuosta ja 640 osaa metanolia,
 lisättiin 250 osaa etyyli-3-bromi-4-okso-1-piperidiini-
 karboksylaattia noin 20°C :ssa. Koko seosta sekoitettiin

3 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutettiin pois ja öljymäinen jäännös liuotettiin 2,2'-oksibispropaniin. Liuos pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 190 osaa etyyli-3-hydroksi-
5 4,4-dimetoksi-1-piperidiinikarboksylaattia öljymäisenä jäännöksenä (väliyhdiste 63).

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 35 osaa etyyli-3-hydroksi-4,4-dimetoksi-1-piperidiinikarboksylaattia ja 144 osaa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin annoksittain 8,2 osaa
10 50-prosenttista natriumhydridi-dispersiota; reaktio oli eksoterminen (lämpötila kohosi 30°C:seen; lämpötilan pitämiseksi 30°C:n alapuolella oli jäädytettävä vesihauteessa). Koko seosta sekoitettiin 1,50 tuntia noin 30°C:ssa ja sitten jäädytettiin huoneen lämpötilaan. Lisättiin tiputtamalla 24,1 osaa jodimetaania (voimakas eksoterminen reaktio), jona aikana lämpötila pidettiin 30°C:n alapuolella.
15 Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatkettiin viikonlopun ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin 4-metyyli-2-pentanonilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin,
20 jolloin saatiin 35,9 osaa (95,7 %) etyyli-3,4,4-trimetoksi-1-piperidiinikarboksylaattia öljymäisenä jäännöksenä (väliyhdiste 64).

Seosta, jossa oli 117,7 osaa etyyli-3,4,4-trimetoksi-1-piperidiinikarboksylaattia, 267,3 osaa kaliumhydroksidia ja 720 osaa 2-propanolia, sekoitettiin ja kieuhutettiin 4 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin. Jäännökseen lisättiin 900 osaa vettä ja koko seosta sekoitettiin kiehuvaan vesihauteeseen. Viimeiset 2-propanoli-jäännökset poistettiin haihduttamalla kuiviin Rotavapro-laitteessa. 10°C:seen jäädyttämisen jälkeen tuote uutettiin
30 kaksi kertaa 280 osalla 1,1'-oksibisetaania. Uutteet kuivatettiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 62,9 osaa (75,4 %) 3,4,4-trimetoksipiperidiiniä jäännöksenä
35 (väliyhdiste 65).

Seosta, jossa oli 56,2 osaa 1,1'-(4-klooributyli-
deni)bis/4-fluori-bentseeniä/, 31,5 osaa 3,4,4-trimetoksi-
piperidiiniä, 42,5 osaa natriumkarbonaattia, 1 osa kalium-
jodidia ja 960 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, sekoitettiin ja
5 kiehutettiin 18 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, suoda-
tettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 82,5
osaa 1-/4,4-bis(4-fluorifenyyli)butyyli/-3,4,4-trimetoksipi-
peridiiniä jäännöksenä (väliyhdiste 66).

Esimerkki XXIV

10 Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 35 osaa etyyli-
3-hydroksi-4,4-dimetoksi-1-piperidiinikarboksylaattia 144
osassa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin annoksittain 8,2
osaa 50-prosenttista natriumhydridi-dispersiota noin 30°C:
ssa. 1,50 tunnin sekoittamisen jälkeen noin 30°C:ssa seos
15 jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja tiputtamalla lisät-
tiin 26,5 osaa jodietaania lämpötilan ollessa 30°C:n ala-
puolella. Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatkettiin 18
tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen
ja tuote uutettiin 4-metyyli-2-pentanonilla. Uute pestiin
20 vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin,
jolloin saatiin 34,1 osaa (87 %) etyyli-3-etoksi-4,4-di-
metoksi-1-piperidiinikarboksylaattia jäännöksenä (väli-
yhdiste 67).

25 Seosta, jossa oli 34,1 osaa etyyli-3-etoksi-4,4-di-
metoksi-1-piperidiinikarboksylaattia ja 1110 osaa 1-prosent-
tista rikkihapon vesiliuosta, sekoitettiin ja kiehutettiin
3 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja kyllästettiin natrium-
karbonaatilla. Tuote uutettiin dikloorimetaanilla. Uute pes-
tiin pienellä määrällä vettä, kuivattiin, suodatettiin ja
30 haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä sekoitettiin petrolieette-
rissä. Tuote erotettiin ja tislattiin, jolloin saatiin 21,1
osaa etyyli-3-etoksi-4-okso-1-piperidiinikarboksylaattia,
kp. + 95°C 0,05 mm:n paineessa (väliyhdiste 68).

35 Seosta, jossa oli 21 osaa etyyli-3-etoksi-4-okso-
1-piperidiinikarboksylaattia, 11 osaa bentseenimetaani-

amiinia, 1 osa 4-prosenttista tiofeenin etanoliliuosta ja 320 osaa metanolia, hydrattiin normaalipaineessa ja huoneen lämpötilassa käyttämällä 2 osaa 10-prosenttista palladium-puuhiili-katalyyttiä. Lasketun vetymäärän sitouduttua katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin 5 kuiviin, jolloin saatiin 18 osaa etyyli-cis-4-amino-3-etoksi-1-piperidiinikarboksylaattia jäännöksenä (väliyhdiste 69).

Esimerkki XV

10 Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 97,1 osaa 3-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-4-piperidinonia ja 42,3 osaa natriumkarbonaattia 80 osassa etanolia ja 100 osassa vettä, lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli 31,6 osaa hydroksyyliamiini-hydrokloridia 100 osassa vettä (eksoterminen reaktio). 15 Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatkettiin yön ajan kiehumislämpötilassa. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja tuote uutettiin trikloorimetaanilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Öljymäinen jäännös puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä käyttämällä eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 95:5). 20 Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja eluentti haihdutettiin pois, jolloin saatiin 83,3 osaa (84 %) 3-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-4-piperidinonia, oksiimia, jäännöksenä (väliyhdiste 70).

25 Seosta, jossa oli 83 osaa 3-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-4-piperidinonia, oksiimia, ja 400 osaa metanolia, kyllästetynä ammoniakilla, hydrattiin normaalipaineessa ja 50°C:ssa käyttämällä 6 osaa Raney-nikkeli-katalyyttiä. Lasketun vetymäärän sitouduttua katalyytti suodatettiin pois ja 30 suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 78 osaa (100 %) (cis+trans)-3-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-4-piperidiiniamiinia jäännöksenä (väliyhdiste 71).

Esimerkki XVI

35 Seosta, jossa oli 15 osaa trans-N-/3-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-4-piperidinyyli/bentsamidia ja 204 osaa väkevää suolahappoliuosta, sekoitettiin ja kiehutettiin 18

tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja suodosta käsiteltiin natriumhydroksidin kanssa. Jäähdyttämällä jäähauteessa natriumhydroksidin lisäämistä jatkettiin kunnes seos samentui. Tuote uutettiin kolme kertaa 180 osalla metyylibentseeniä.

5 Yhdistetyt utteet kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Öljymäinen liuos liuotettiin trikloorimetaaniin. Liuos pestiin pienellä määrällä vettä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Öljymäinen jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa silikageelillä

10 käyttämällä eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 85:15), joka oli kyllästetty ammoniakilla. Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja eluentti haihdutettiin pois. Jäännös muuttui kiinteäksi trituroitaessa petrolietterissä. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin

15 saatiin 3,8 osaa trans-4-amino-1-(fenyyylimetyyli)-3-piperidinolia; sp. 74,1°C (väliyhdiste 72).

Samalla tavalla valmistettiin myös:

cis-3-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-4-piperidiiniamiinia öljymäisenä jäännöksenä (väliyhdiste 73); ja

20 cis-4-amino-1-(fenyyylimetyyli)-3-piperidinolia jäännöksenä (väliyhdiste 74).

Esimerkki XVII

Sekoitettuun ja kiehuvaan seokseen, jossa oli 136 osaa 1-(2-hydroksifenyyli)etanolia ja 222 osaa 1,3-dibromipropania 500 osassa vettä, lisättiin tiputtamalla liuos,

25 jossa oli 40 osaa natriumhydroksidia 140 osassa vettä. Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatkettiin kiehumislämpötilassa yön ajan. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin ja tislattiin, jolloin saatiin 80 osaa 1-/2-(4-bromipropoksi)fenyyli/etanolia; kp. 135°C 0,05 mm:n paineessa (väli-

30 yhdiste 77).

Noudattamalla samaa menetelmää ja käyttämällä ekvivalenttimäärän sopivia lähtöaineita valmistettiin myös:

1-(5-bromipentyylioksi)-4-fluoribentseeniä; kp. 116-117°C

35 0,4 mm:n paineessa (väliyhdiste (78) ja

1-(3-klooripropoksi)-3-(trifluorimetyyli)bentseeniä; kp. 97-98°C 5 mm:n paineessa (väliyhdiste 79).

Esimerkki XVIII

Sekoitettuun natriumetyleetin liuokseen, joka oli
5 valmistettu 3,5 osasta natriumia 24 osassa etanolia, lisät-
tiin 16,8 osaa 4-fluorifenolia. 15 minuutin sekoittamisen
jälkeen lisättiin tiputtamalla huoneen lämpötilassa liuos,
josa oli 77 osaa 1-bromi-3-kloori-2-metyylipropaania 72
osassa etanolia. Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatket-
10 tiin 20 tuntia kiehumislämpötilassa. Reaktioseos suodatet-
tiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin
2,2'-oksibispropaniin. Orgaaninen faasi pestiin vedellä
ja 5-prosenttisella alkalisella vesiliuoksella, kuivat-
tiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös tis-
15 lattiin, jolloin saatiin 11,6 osaa 1-(3-kloori-2-metyyli-
propoksi)-4-fluoribentseeniä; kp. 126°C (vesisuihku) (vä-
liyhdiste 82).

Esimerkki XIV

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 46,46 osaa 1,4-
20 sykloheksaanidiolia ja 135 osaa N,N-dimetyyliformamidia,
lisättiin 5,28 osaa 50-prosenttista natriumhydridi-disper-
siota 20°C:n alapuolella olevassa lämpötilassa. Sekoitta-
mista jatkettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa typpi-atmos-
fäärin suojaamana. Sitten lisättiin tiputtamalla 15,9 osaa
25 1,4-difluori-2-nitrobentseeniä noin 20°C:ssa. Lisäyksen
päätyttyä sekoittamista jatkettiin yön ajan huoneen lämpö-
tilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen. Saostunut tuote
suodatettiin erilleen ja liuotettiin trikloorimetaaniin.
Liuos pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdu-
30 tettiin kuiviin. Jäännöstä kiehutettiin 2-propanolissa.
Jäähdytyksen jälkeen sakka suodatettiin erilleen ja suo-
dos haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromato-
grafoimalla kolonnissa silikageelillä käyttämällä eluent-
tina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde
35 95:5).

Puhtaat fraktiot koottiin yhteen ja eluentti haihdutettiin pois. Jäämöstä sekoitettiin petrolieetterissä. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 17,1 osaa 4-(4-fluori-2-nitrofenoksi)-sykloheksanolia; 5 sp. $150,8^{\circ}\text{C}$ (väliyhdiste 85).

Esimerkki XX

31,4 osaan 3-fluorifenolia lisättiin 80°C :ssa ti-
puttamalla 29,3 osaa syklopropanikarbonyylikloridia. Li-
säyksen päätyttyä koko saosta sekoitettiin tunnin ajan 80°C :
10 ssa. Reaktioseos tislattiin, jolloin saatiin 49,7 osaa
(98 %) (3-fluorifenyyli)syklopropanikarboksylaattia; kp.
75- 85°C 0,5 mm:n paineessa (väliyhdiste 86).

Sekoitettuun ja jäädytettyyn (0°C) seokseen, jossa
oli 40,7 osaa (3-fluorifenyyli)syklopropanikarboksylaattia
15 ja 156 osaa kuivaa dikloorimetaania, lisättiin annoksittain
33,1 osaa alumiinikloridia. Koko seosta lämmitettiin öljy-
hauteessa 60°C :ssa ja dikloorimetaani tislattiin pois. Seos-
ta lämmitettiin edelleen kunnes sisälämpötila oli 110°C ja
sekoittamista jatkettiin 15 minuuttia tässä lämpötilassa.
20 Jäähdyttämisen jälkeen kiinteä reaktioseos jauhettiin ja
kaadettiin annoksittain seokseen, jossa oli 400 osaa jää-
vettä ja 36 osaa väkevää suolahappoa. Seosta sekoitettiin 3
tuntia huoneen lämpötilassa ja tuote uutettiin kahdesti
140 osalla 1,1'-oksibispropania. Yhdistetyt uutteen kui-
25 vattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös
jäähdytettiin ja suspendoitiin 35 osaan petrolieetteriä.
 5°C :seen jäädyttämisen jälkeen tuote suodatettiin eril-
leen (suodos pantiin sivuun) ja kuivattiin, jolloin saatiin
21,2 osaa raakatuotetta.

30 Suodoksen (sivuun pannun) annettiin olla paikoillaan
yön ajan -15°C :ssa. Tuote suodatettiin erilleen, jolloin saa-
tiin toinen 2,4 osan erä raakatuotetta. Yhdistetyt raakatu-
te-erät (vastaavasti 21,2 osaa ja 2,4 osaa) puhdistettiin
kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä käyttämällä
35 eluenttina trikloorimetaania. Puhtaat fraktiot yhdistettiin
ja eluentti haihdutettiin pois. Jäännös kiteytettiin 21 osas-

ta petrolieetteriä 0°C:ssa. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 15,2 osaa syklopropyyli (4-fluori-2-hydroksifenyyli)metanonia; sp. 58°C (väliyhdiste 87).

Esimerkki XXI

5 Seosta, jossa oli 16 osaa 1-syklopropyyli-2,2-difenyylietanonia ja 300 osaa suolahappoa, sekoitettiin ja kiehutettiin 4 tuntia. Reaktioseos jäädytettiin ja uutettiin 2,2'-oksibispropanilla. Uute pestiin vedellä ja laimealla natriumvetykarbonaatti-liuoksella, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 17 osaa
10 5-kloori-1,1-difenyyli-2-pentanonia jäännöksenä (väliyhdiste 88).

Esimerkki XXII

15 30,6 osaa syklopropyyli (4-fluori-2-hydroksifenyyli)-metanonia lisättiin annoksittain 450 osaan 50-prosenttista jodivetyhappoliuosta. Seos lämmitettiin kiehuvaan ja sekoittamista jatkettiin 1,50 tuntia kiehumislämpötilassa. Reaktioseos jäädytettiin 0°C:seen. Saostunut tuote suodatettiin erilleen ja liuotettiin 300 osaan trikloori-
20 metaania. Liuos kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin lämmittäen 210 osaan petrolieetteriä. Liuosta käsiteltiin kahdesti aktiivipuuhien kanssa ja jälkimmäinen suodatettiin pois kummallakin kerralla. Suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös suspendoitiin 35
25 osaan petrolieetteriä. 0°C:seen jäädyttämisen jälkeen tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 36,4 osaa (70 %) 1-(4-fluori-2-hydroksifenyyli)-4-jodi-1-butanonia; sp. 41,4°C (väliyhdiste 89).

Esimerkki XXIII

30 Sekoitettuun seokseen, jossa oli 25 osaa 1,3-iso-bentsofuraanidionia ja 108,5 osaa fluoribentseeniä, lisättiin annoksittain 50 osaa aluminiumkloridia. Lisäyksen päätyttyä seos lämmitettiin hitaasti kiehuvaan ja sekoittamista jatkettiin 1,50 tuntia kiehumislämpötilassa. Reaktioseos jäädytettiin ja kaadettiin seokseen, jossa oli murs-
35 kattuja jäitä ja 60 osaa väkevää suolahappoa. Tuote uutet-

tiin kahdesti dikloorimetaanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin 10-prosenttisella natriumhydroksidiliuoksella. Vesifaasi erotettiin, pestiin 2,2'-oksibispropanilla ja tehtiin jäädyttämien happameksi väkevällä suolahapolla. Seosta sekoitettiin 5 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Saostunut tuote suodatettiin erilleen ja liuotettiin bentseeniin. Liuos tislattiin aseotrooppisesti kuivaksi. Kiinteätä jäännöstä sekoitettiin heksaanin kanssa. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin vakuuissa noin 50°C:ssa, jolloin saatiin 33,5 10 osaa (80,7 %) 2-(4-fluoribentsoyyl)-bentsoehappoa; sp. 129,2°C (väliyhdiste 90).

1190 osaan 1,1'-oksibisetaania lisättiin kerralla 50 osaa litiumaluminiumhydriä. Sitten siihen lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli 213,7 osaa 2-(4-fluorifentsoyyl)- 15 bentsoehappoa 875 osassa 1,1'-oksibisetaania siten, että seos pidettiin kiehumislämpötilassa. Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatkettiin ensin 30 minuuttia huoneen lämpötilassa, sitten 2 tuntia kiehumislämpötilassa ja edelleen yön ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos jäädytettiin 0°C:seen ja 20 siihen lisättiin tiputtamalla peräkkäin 50 osaa vettä, 50 osaa 15-prosenttista natriumhydroksidiliuosta ja 150 osaa vettä, kaikki 0°C:ssa. Reaktioseos suodatettiin Hyflo'n läpi ja pestiin perusteellisesti 1,1'-oksibisetaanilla. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin, 25 suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytettiin bentseenin ja heksaanin seoksesta, jolloin saatiin 170,4 osaa alfa-(4-fluorifenyyli)-1,2-bentseenidimetanolia; sp. \pm 75°C (väliyhdiste 91).

Seosta, jossa oli 200 osaa alfa-(4-fluorifenyyli)- 30 1,2-bentseenidimetanolia ja 2295 osaa 60-prosenttista fosforihappoa, sekoitettiin 3 tuntia 100°C:ssa. Sekoittamista jatkettiin yön ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin kahdesti 1,1'-oksibisetaanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, 10-prosentti- 35 sella natriumkarbonaattiliuoksella ja uudelleen vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös

tislattiin, jolloin saatiin 57 osaa 1-(4-fluorifenyyli)-1,3-dihydroisobentsofuraania; kp. 108°C 0,2 mm:n paineessa (väliyhdiste 92).

Sekoitettuun ja jäädytettyyn (2-propanoni/CO₂-haude)
 5 1080 osan ammoniakkerään lisättiin 1 osa ferrikloridia, min-
 kä jälkeen lisättiin annoksittain 7,7 osaa natriumia typpi-
 atmosfäärin suojaamana. 20 minuutin sekoittamisen jälkeen
 lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli 64,5 osaa 1-(4-fluo-
 rifenyyli)-1,3-dihydroisobentsofuraania 105 osassa 1,1'-
 10 oksibisetaania jäädyttäen edelleen. Sitten lisättiin tiput-
 tamalla liuos, jossa oli 75 osaa 2-(3-bromipropoksi)tetra-
 hydro-2H-pyraania 37 osassa 1,1'-oksibisetaania. Lisäyksen
 päätyttyä sekoittamista jatkettiin 2 tuntia typpi-atmosfäärin
 suojaamana 2-propanoni/CO₂-hauteessa. Jäädyttämättä ja il-
 15 man typen suojaa lisättiin tiputtamalla hitaasti 490 osaa
 1,1'-oksibisetaania ja sekoittamista jatkettiin yön ajan huo-
 neen lämpötilassa. Lisättiin tiputtamalla 225 osaa kylläs-
 tettyä ammoniumkloridiliuosta, minkä jälkeen lisättiin 200
 osaa vettä. Kerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin kah-
 20 desti 1,1'-oksibisetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset faa-
 sit pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdu-
 tettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla
 kolonnissa silikageelillä käyttämällä eluenttina trikloori-
 metaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 99,5:0,5). Toi-
 25 nen fraktio otettiin talteen ja eluentti haihdutettiin pois,
 jolloin saatiin 39,6 osaa 1-(4-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-
 1-/3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yylioksi)propyyli/isobentsofu-
 raania jäännöksenä (väliyhdiste 93).

39,6 osaa 1-(4-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-1-/3-(tet-
 30 rahydro-2H-pyran-2-yylioksi)propyyli/isobentsofuraania liuo-
 tettiin 9,3 osaan 0,1-mol. suolahappoliuosta ja 788 osaan
 etanolia ja seosta sekoitettiin ja kiehutettiin tunnin ajan.
 Liuotin haihdutettiin pois ja jäännös liuotettiin metyyli-
 bentseeniin ja veteen. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin
 35 vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin.
 Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa silika-

geelillä käyttämällä eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 99:1). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja eluentti haihdutettiin pois, jolloin saatiin 24,2 osaa 1-(4-fluorifenyyli)-1,3-dihydroisobentsofuraani-1-propanolia jäännöksenä (väliyhdiste 94).

Esimerkki XXIV

Seosta, jossa oli 4,4 osaa 3,4-pyridiinidiamiinia, 4,0 osaa isotiosyanaattometaania, 90 osaa tetrahydrofuraania ja 40 osaa asetonitriiliä, sekoitettiin ja kiehutettiin yön ajan. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 7,3 osaa N-(3-amino-4-pyridinyyli)-N'-metyylitioureaa jäännöksenä (väliyhdiste 95).

Seosta, jossa oli 7,3 osaa N-(3-amino-4-pyridinyyli)-N'-metyylitioureaa, 15 osaa elohopea(II)oksidia, 90 osaa tetrahydrofuraania ja 80 osaa asetonitriiliä, sekoitettiin ja kiehutettiin 20 tuntia. Reaktioseos suodatettiin kuumana Hyflo'n läpi ja suodatin kakku pestiin 240 osalla kiehuvaa etanolia. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännöstä kiehutettiin asetonitriilissä. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 5 osaa N-metyyli-3H-imidatso/4,5-c/pyridiini-2-amiinia; sp. 255,7°C (väliyhdiste 96).

Seosta, jossa oli 5,6 osaa 1-(kloorimetyyli)-4-fluoribentseeniä, 5,2 osaa N-metyyli-3H-imidatso/4,5-c/pyridiini-2-amiinia, 4,2 osaa natriumkarbonaattia ja 90 osaa N,N-dimetyyliformamidia, sekoitettiin ja lämmitettiin ensin 3 tuntia 90-100°C:ssa ja edelleen yön ajan 60°C:ssa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin neljä kertaa dikloorimetaanilla. Yhdistetyt uutteen kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä käyttämällä eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 92,5:7,5). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja eluentti haihdutettiin pois. Jäännöstä kiehutettiin 2-propanonissa, jolloin saatiin 6 osaa 5-(4-fluorifenyyli)metyyli/-N-metyyli-5H-imidatso/4,5-c/-pyridiini-2-amiinia; sp. 209,5°C (väliyhdiste 97).

Seosta, jossa oli 3,0 osaa 5-(4-fluorifenyyli)metyyli/-N-metyyli-5H-imidatso/4,5-c/pyridiini-2-amiinia, 2,4 osaa metyylikarbonokloridaattia, 1,2 osaa N,N-dietyylietaani-amiinia ja 260 osaa dikloorimetaania, sekoitettiin 2 päivää huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin. Kiinteä jäännös puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä käyttämällä eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 94:6). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja eluentti haihdutettiin pois. Jäännös kiteytettiin 2-propanonista, jolloin saatiin 1 osa metyyli-//5-(4-fluorifenyyli)metyyli/-5H-imidatso/4,5-c/pyridin-2-yyli/metyyli/-karbamaattia; sp. 178,8°C (väliyhdiste 98).

Esimerkki XXV

Seosta, jossa oli 10 osaa bis(4-fluorifenyyli)metanonia, 22,1 osaa 3-kloori-1,2-propaanidiolia, 0,2 osaa 4-metyylibentseenisulfonihappohydraattia ja 90 osaa metyylibentseeniä, sekoitettiin ja kiehutettiin 23 tuntia käyttämällä vedeneroitinta. Reaktioseos kaadettiin alkaliseen veteen. Sekoittamisen jälkeen kerrokset erotettiin. Orgaaninen faasi pestiin alkalisella vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 14 osaa (100 %) 2,2-bis(4-fluorifenyyli)-4-(kloorimetyyli)-1,3-dioksolaania jäännöksenä (väliyhdiste 99).

Esimerkki XXVI

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 24,2 osaa 1-(4-fluorifenyyli)-1,3-dihydroisobentsofuraani-1-propanolia 8 osassa pyridiiniä ja 90 osassa trikloorimetaania, lisättiin tiputtamalla 12,1 osaa tionyylikloridia. Lisäyksen päätyttyä seos lämmitettiin hitaasti 50°C:seen ja sekoittamista tässä lämpötilassa jatkettiin 3 tuntia. Reaktioseos kaadettiin jääveteen. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin natriumvetykarbonaattiliuoksella (10 %), kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 20 osaa 1-(3-klooripropyli)-1-(4-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-isobentsofuraania jäännöksenä (väliyhdiste 100).

Esimerkki XXVII

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 18,3 osaa 4-(4-fluori-2-nitrofenoksi)-sykloheksanolia, 6,23 osaa pyridiiniä ja 135 osaa trikloorimetaania, lisättiin tiputtamalla, 10 minuutin aikana, 9 osaa metaanisulfonyylikloridia. Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatkettiin yön ajan huoneen lämpötilassa. Seosta sekoitettiin edelleen kiehua 2 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä sekoitettiin vedessä. Tuote uutettiin trikloorimetaanilla.

Uute kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa sili-kageelillä käyttämällä eluenttina trikloorimetaania. Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja eluentti haihdutettiin pois. Jäännös kiteytettiin 1,1'-oksibisetaanista, jolloin saatiin 8,5 osaa 4-(4-fluori-2-nitrofenoksi)sykloheksanoli-metaanisulfo-naattia (esteri); sp. 111,7°C (väliyhdiste 102).

Esimerkki XXVIII

Liuosta, jossa oli 20 osaa etyyli-3-metoksi-4-okso-1-piperidiinikarboksylaattia, 12 osaa (-)-alfa-metyyli-bentseenimetaaniamiinia, 2 osaa tiofeenin 4-prosenttista etanoliliuosta ja 200 osaa metanolia, hydrattiin normaali-paineessa huoneen lämpötilassa käyttämällä 4 osaa palladium-puuhiili-katalyyttiä (10 %). Kun vetyä oli sitoutunut laskettu määrä, katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin HPLC-kromatografiointia käyttäen ja käyttämällä eluenttina seosta heksaani:trikloorimetaani:metanoli (tilavuussuhde 50:49,5:0,5). Puhtaat A-fraktiot yhdistettiin ja eluentti haihdutettiin pois, jolloin saatiin 15,62 osaa (51 %) (-)-etyyli-cis-3-metoksi-4-(1-fenylylietyyli)amino/-1-piperidiinikarboksylaattia jäännöksenä (väliyhdiste 103).

Samalla tavalla valmistettiin myös:

(+)-etyyli-cis-3-metoksi-4-(1-fenylylietyyli)amino/-1-piperidiinikarboksylaattia jäännöksenä (väliyhdiste 104).

Esimerkki XXIX

Liuosta, jossa oli 16 osaa (+)-etyyli-cis-3-metoksi-

4-/(1-fenyylietyyli) amino/-1-piperidiinikarboksylaattia
 170 osassa 6-norm. suolahappoliuosta, sekoitettiin ja
 kiehutettiin 45 tuntia. Reaktioseos jäädytettiin ja pes-
 tiin dikloorimetaanilla. Vesifaasi jäädytettiin jää-
 5 hauteessa ja sitä käsiteltiin ammoniumhydroksidin kanssa.
 Tuote uutettiin kolme kertaa 130 osalla dikloorimetaania.
 Yhdistetyt uutteen pestiin 10 osalla vettä, kuivattiin, suo-
 datettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin me-
 tyylibentseeniin ja jälkimmäinen haihdutettiin jälleen pois,
 10 jolloin saatiin 12,2 osaa (100 %) (+)-cis-3-metoksi-N-(1-
 fenyylietyyli)-4-piperidiiniamiinia jäännöksenä (väliyhdis-
 te 105).

Samalla tavalla valmistettiin myös:

(-)-cis-3-metoksi-N-(1-fenyylietyyli)-4-piperidiiniamiinia
 15 öljymäisenä jäännöksenä (väliyhdiste 106).

Esimerkki XXX

Seosta, jossa oli 7,5 osaa 1-(3-klooripropoksi)-4-
 fluoribentseeniä, 10,5 osaa N,N-dietyyli-2-/(4,4-dimetoksi-
 3-piperidinyyli)oksi/etaaniamiinia, 7 osaa N,N-dietyylietaani-
 20 amiinia, 1 osa kaliumjodidia ja 90 osaa N,N-dimetyyliform-
 amidia, sekoitettiin 17 tuntia 60°C:ssa. Reaktioseos kaadet-
 tiin veteen ja tuote uutettiin trikloorimetaanilla. Uute pes-
 tiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kui-
 viin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa
 25 silikageelillä käyttämällä eluenttina trikloorimetaanin ja
 metanolin seosta (tilavuussuhde 95:5), joka oli kyllästetty
 ammoniakilla. Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja eluentti haih-
 dutettiin pois. Jäännös muutettiin hydrokloridisuolaksi ase-
 tonitriilissä ja 2-propanolissa. Koko seos haihdutettiin kui-
 30 viin ja jäännös liuotettiin asetonitriiliin. Liuos haihdutet-
 tiin kuiviin, jolloin saatiin 14 osaa (75 %) N,N-dietyyli-2-
 //1-/3-(4-fluorifenoksi)propyyli/-4,4-dimetoksi-3-piperidi-
 nyyli/oksi/etaaniamiinia jäännöksenä (väliyhdiste 115).

Samalla tavalla valmistettiin myös:

35 (+)-cis-1-/3-(4-fluorifenoksi)propyyli/-3-metoksi-N-(1-
 fenyylietyyli)-4-piperidiiniamiinia jäännöksenä (väliyh-

diste 118); ja
 (-)-cis-1-/3-(4-fluorifenoksi)propyyli/-3-metoksi-N-(1-fenyylimetyyli)-4-piperidiiniamiinia jäännöksenä (väliyhdiste 119).

5 Esimerkki XXXI

Seosta, jossa oli 18 osaa cis-1-(1H-bentsimidatsol-2-yyylimetyyli)-3-metoksi-N-(fenyylimetyyli)-4-piperidiiniamiinia ja 200 osaa metanolia, hydrattiin normaalipaineessa ja huoneen lämpötilassa 3 osan kanssa palladium-puuhiilikatalyyttiä (10 %). Lasketun vetymäärän sitouduttua katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä käyttämällä eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 93:7), joka oli kyllästetty ammoniakilla. Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja eluentti haihdutettiin pois. Jäännös kiinteytyi hitaasti ja kiinteä tuote suspendoitiin 2,2'-oksibispropaniin. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin 6 osaa cis-1-(1H-bentsimidatsol-2-yyylimetyyli)-3-metoksi-4-piperidiiniamiini-dihydraattia; sp. 92,0°C (väliyhdiste 122).

Noudattamalla samaa hydrausmenetelmää valmistettiin myös:

(+)-cis-1-/3-(4-fluorifenoksi)propyyli/-3-metoksi-4-piperidiiniamiinia jäännöksenä (väliyhdiste 124); ja
 (-)-cis-1-/3-(4-fluorifenoksi)propyyli/-3-metoksi-4-piperidiiniamiinia jäännöksenä (väliyhdiste 125).

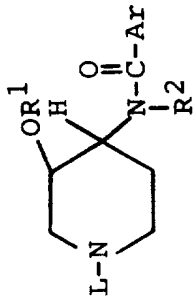
B. Lopputuotteiden valmistus

Esimerkki XXXII

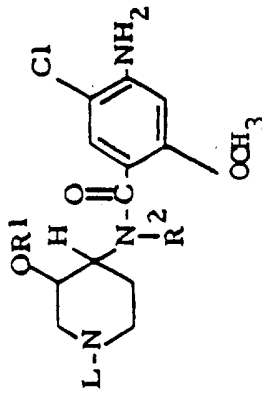
30 Seosta, jossa oli 4,7 osaa 1-(3-klooripropoksi)-4-fluoribentseeniä, 3,015 osaa cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N-(3-metoksi-4-piperidinyyli)-bentsamidia, 0,1 osaa kaliumjodidia, 3 osaa N,N-dietyylietaaniamiinia ja 45 osaa N,N-dimetyyliformamidia, sekoitettiin ja lämmitettiin 18
 35 tuntia 60°C:ssa. Reaktioseos kaadettiin veteen. Saostunut tuote suodatettiin erilleen ja liuotettiin trikloorimetaa-

niin. Liuos pestiin vedellä. Orgaaninen faasi erotettiin, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa silikageelillä eluoimalla trikloorimetaanin ja metanolin seoksella (tilavuussuhde 90:10). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja eluentti haihdutettiin pois. Öljymäinen jäännös kiteytettiin 2-propanolista. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 3,11 osaa (42,8 %) cis-4-amino-5-kloori-N-/1-/3-(4-fluorifenoksi)propyyli/-3-metoksi-4-piperidinyyli/-2-metoksibentsamidi-monohydraattia; sp. 109,8°C (yhdiste 1).

Noudattamalla samaa menetelmää ja käyttämällä ekvivalenttimäärin sopivia lähtöaineita valmistettiin myös yhdisteit:




No.	L	R ¹	R ²	Ar	Cis/trans-isomeria	emäs/suola-muoto	Sp. °C
2	C ₆ H ₅ -CH=CHCH ₂	H	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	emäs	172,1
3	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	HCl	228,1
4	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	emäs	216,5



Samalla tavalla valmistettiin myös yhdisteitä:

No.	L	R ¹	R ²	Cis/trans- isomeria	emäs/suola- muoto	Sp. °C
5	C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂	CH ₃	H	cis	emäs	161.8
6	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	H	cis	"	218.5
7	2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin- 2-yyliinetyyli	CH ₃	H	cis	"	207.7
8	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	cis	"	171.8
9	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	cis	(COOH) ₂ ·H ₂ O	196.3
10	3-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	cis	emäs	176.7
11	4-[(CH ₃) ₂ CH]-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	cis	"	144.4
12	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	cis	"	163
13	(4-pyridinyyli)-CH ₂	CH ₃	H	cis	"	245.6
14	[5-(CH ₃ COO)-2-furanyyli/-CH ₂	CH ₃	H	cis	"	88.8
15	4-F-C ₆ H ₄ -CO-CH ₂	CH ₃	H	cis	"	172.1
16	1H-bentsinidatsol-2-yyliinetyyli	CH ₃	H	cis	"	239.9
17	4-(NH ₂ SO ₂)-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	cis	HCl·H ₂ O	255.9
18	2-tienyyli-CH ₂	CH ₃	H	cis	emäs	170.4

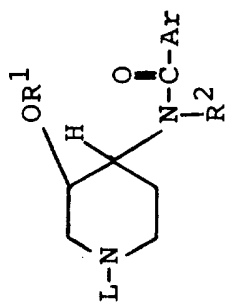
No.	L	R ¹	R ²	Cis/trans- isomeria	emäs/suola- muoto	Sp. °C
19	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	cis	H ₂ O	109,8
20	C ₆ H ₅ -O-CH(CH ₃)-CH ₂	CH ₃	H	cis	H ₂ O	121,7
21	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	H	H	cis	emäs	130,5
22	(4-F-C ₆ H ₄)S-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	cis	emäs	108,6
23	2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -NHCOCH ₂	CH ₃	H	cis	emäs	266,0
24	4-F-C ₆ H ₄ -CH=CH-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	cis	H ₂ O	141,4-145,1
25	(4-F,2-NO ₂ -C ₆ H ₃)-O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	cis	H ₂ O	115-145

No.	L	R ¹	R ²	Ar	Cis/trans-isomeria	emäs/suola-muoto	Sp. °C
26	C ₆ H ₅ -NH-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	115,7
27	(2-pyridinyyli)CH ₂	CH ₃	CH ₃	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	2HCl·2H ₂ O	168,9
28	(2-pyridinyyli)CH(CH ₃)	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	2HCl·2H ₂ O	227,1
29	4-F-C ₆ H ₄ -CH(2-tienyyli)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	103,1
30	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	103,9
31	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	2H ₂ O	98,1
32	CH ₃ C(O)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	91,1
33	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	trans	emäs	147,0
34	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₅	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	106,6
35	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₆	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	86,4
36	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-O-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	89,7
37	(C ₆ H ₅) ₂ N-C(O)-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	126,2
38	4-F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	emäs	92,3
39	1-(4-F-C ₆ H ₄)-1,3-dihydro-1-isoentsofuranyyli-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	emäs	124,3
40	 -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	emäs	95,5-100,9

Esimerkki XXXIII

Seosta, jossa oli 4,1 osaa 1-(3-klooripropoksi)-
4-fluoribentseeniä, 4,4 osaa cis-N-(3-hydroksi-4-piperidinyyli)-bentsamidia, 3,8 osaa natriumkarbonaattia,
5 0,1 osaa kaliumjodidia ja 160 osaa 4-metyyli-2-pentanonaa, sekoitettiin ja kiehutettiin 20 tuntia. Reaktio-
seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja pestiin vedellä.
Orgaaninen faasi kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin
kuiviin. Jäännös kiteytettiin 2-propanolista, jolloin saa-
10 tiin 4,2 osaa (57 %) cis-N-/1-/3-(4-fluorifenoksi)-propyyli/-3-hydroksi-4-piperidinyyli/bentsamidia; sp. 130,5°C
(yhdiste 41).

Noudattamalla samaa menetelmää ja käyttämällä ekvi-
valenttimäärin sopivia lähtöaineita valmistettiin myös
15 yhdisteitä:

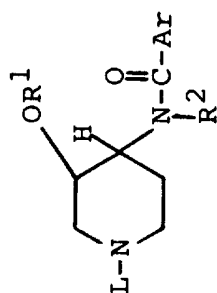


No.	L	R ¹	R ²	Ar	Cis/trans-isomeria	emäs/suola- muoto	Sp. °C
42	(2,3-dihydro-2-okso-1H-bentsimidatsol-1-yyli) - (CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	250,5
43	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	176,3
44	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -NH-CO-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	228,3
45	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₅ -NH-CO-CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	206,1
46	(5-Cl-2,3-dihydro-2-okso-1H-bentsimidatsol-1-yyli) - (CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	255,4
47	3-Cl-C ₆ H ₄ -CH=CH-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	92
48	2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -NHCO(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	177,1
49	(2,3-dihydro-2-okso-1H-bentsimidatsol-1-yyli) - (CH ₂) ₃	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	244,4
50	(4-F,2-CH ₃ CO)C ₆ H ₅ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	131,4

Esimerkki XXXIV

Seosta, jossa oli 2,8 osaa 3-(kloorimetyyli)pyridiini-hydrokloridia, 4,7 osaa cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N-(3-metoksi-4-piperidinyyli)-bentsamidia, 5,3 osaa natriumkarbonaattia ja 68 osaa N,N-dimetyyliformamidia, sekoitettiin 5 tuntia noin 60°C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin. Kiintä jäännös puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä käyttämällä eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 90:10). Puh-
10 taat fraktiot yhdistettiin ja eluentti haihdutettiin pois. Jäännös kiteytettiin etanolista. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 3,84 osaa (64,2 %) cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N-/3-metoksi-1-(3-pyridinyyli-
15 metyyli)-4-piperidinyyli/bentsamidia; sp. 188,9°C (yhdiste 51).

Noudattamalla samaa menetelmää ja käyttämällä ekvivalenttimäärin sopivia lähtöaineita valmistettiin myös seuraavia yhdisteitä:



No.	L	R ¹	R ²	Ar	Cis/trans-isomeria	emäs/suola-muoto	Sp. °C
52	4-F-C ₆ H ₄ -CO-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	181, 2
53	2-pyridinyylimetyyli	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	172, 6
54	4-(1H-imidatso1-1-yyli)-fenyylimetyyli	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	261, 8
55	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	138, 7
56	(imidatso/1, 2-a/pyridin-7-yyli)metyyli	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	195, 6
57	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	152, 2
58	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₄	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	110, 3
59	(4-F-C ₆ H ₄)C(CN)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	96, 1
60	4-F-C ₆ H ₄ -SO ₂ -(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	179, 5
61	2-pyridinyylimetyyli	C ₂ H ₅	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	173, 8
62	2-pyridinyylimetyyli	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	143, 3
63	2-NH ₂ CO, 4-F-C ₆ H ₃ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	175, 3
64	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	83, 2
65	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	186, 8

No.	L	R ¹	R ²	Ar	Cis-trans- isomeria	emäs/suola- muoto	Sp. °C
66	$C_6H_5-O-(CH_2)_3$	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₅	cis	HCl	258,7
67	2,2-(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -1,3-dioksolan-4-yyli- metyyli	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₅	cis	HCl	112,1
68	CH ₃ O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	HCl	95,3
69	(C ₆ H ₅) ₂ CH-C(O)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	HCl	157,5
70	(4-F-C ₆ H ₄)(CH ₃ O) ₂ C- CH(OH)-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	HCl	215,3

Esimerkki XXXV

Seosta, jossa oli 7,6 osaa N-(dihydro-3,3-difenyyli-2(3H)-furanylideeni)-N-metyylimetaaniaminiumbromidia, 4,7 osaa cis-N-(3-metoksi-4-piperidinyyli)bentsamidia, 3,8
 5 osaa natriumkarbonaattia, 0,1 osaa kaliumjodidia ja 240 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, sekoitettiin ja kiehutettiin 18 tuntia vedenerotinta käyttäen. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja pestiin vedellä. Orgaaninen faasi erotettiin, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kui-
 10 viin. Öljymäinen jäännös puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä käyttämällä eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 95:5). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja eluentti haihdutettiin pois. Jäännös kiteytettiin 2,2'-oksibispropanista. Tuote suodatet-
 15 tiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 3,5 osaa (35 %) cis-4-(bentsoyyliamino)-3-metoksi-N,N-dimetyyli- α,α -difenyyli-1-piperidiinibutaaniamidia; sp. 146,6°C (yhdiste 71).

Samalla tavalla valmistettiin myös yhdisteitä:

20 cis-4-/(4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)amino/-3-hydroksi-N,N- γ -trimetyyli- α,α -difenyyli-1-piperidiinibutaani-
 amidi; sp. 223,4°C (yhdiste 72); ja
 cis-4-/(4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)amino/-3-
 25 metoksi-N,N-dimetyyli- α,α -difenyyli-1-piperidiinibutaani-
 amidi-monohydraatti; sp. 128,8°C (yhdiste 73).

Esimerkki XXXVI

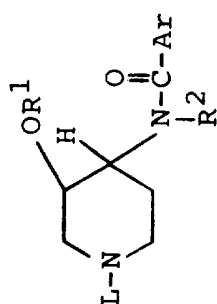
Seosta, jossa oli 11 osaa 1-(4-fluoribentsoyyli)-atsiridiinia, 6,28 osaa cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N-(3-metoksi-4-piperidinyyli)bentsamidia, 45 osaa bentseeniä
 30 ja 20 osaa metanolia, sekoitettiin ja kiehutettiin 6 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä käyttämällä eluenttia trikloorimetaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 90:10). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja
 35 eluentti haihdutettiin pois. Jäännös kiteytettiin asetonitriilistä, jolloin saatiin 5,09 osaa cis-4-amino-5-kloo-

ri-N-/1-/2-/(4-fluoribentsoyyli)amino/etyyli/-3-metoksi-4-piperidinyyli/-2-metoksibentsamidia; sp. 208,7°C (yhdiste 74).

Esimerkki XXXVII

- 5 Seosta, jossa oli 2,73 osaa α -(4-fluorifenyyli)-oksiraani-etanolia 3,3 osaa cis-N-(3-hydroksi-4-piperidinyyli)bentsamidia ja 80 osaa etanolia, sekoitettiin ja kiehutettiin 4 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa sili-
- 10 kageelillä käyttämällä eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 90:10). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja eluentti haihdutettiin pois. Puolikiinteä jäännös kiteytettiin asetonitriilistä, jolloin saatiin 4,5
- 15 butyyli-3-hydroksi-4-piperidinyyli/bentsamidia; sp. 172,1°C (yhdiste 75).

Samalla tavalla valmistettiin myös yhdisteitä:



No.	L	R ¹	R ²	Ar	Cis/trans-isomeria	emäs/suola-muoto	Sp. °C
76	(4-F-C ₆ H ₄)-O-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-	cis	emäs	79,8
77	C ₆ H ₅ -CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH(OH)CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-	cis	2(COOH) ₂ H ₂ O	146,7
78	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-	cis	1/2H ₂ O	107,6

Esimerkki XXXVIII

Seosta, jossa oli 3,8 osaa 3-(2-kloorietyyli)-
 2(1H),4(3H)-kinatsoliinidionia, 4,7 osaa cis-4-amino-5-
 kloori-2-metoksi-N-(3-metoksi-4-piperidinyyli)bentsamidia,
 5 1,7 osaa natriumvetykarbonaattia, 0,1 osaa kaliumjodidia
 ja 160 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, sekoitettiin ja kie-
 hutettiin 24 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin vettä.
 Saostunut tuote suodatettiin erilleen ja kiteytettiin N,N-
 dimetyyli formamidista ja pienestä määrästä vettä, jolloin
 10 saatiin 3,3 osaa cis-4-amino-5-kloori-N-/1-/2-(1,4-dihydro-
 2,4-diokso-3(2H)-kinatsolinyyli)etyyli/-3-metoksi-4-pipe-
 ridinyyli/-2-metoksibentsamidia; sp. 270,8°C (yhdiste 79).

Samalla tavalla valmistettiin myös yhdistettä:
 cis-4-amino-5-kloori-N-/1-/4-(4-fluori-2-hydroksifenyyl)-
 15 4-oksobutyli/-3-metoksi-4-piperidinyyli/-2-metoksi-bents-
 amidi-monohydraatti; sp. 165,7°C (yhdiste 80).

Esimerkki XXXIX

4,7 osaa cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N-(3-met-
 oksii-4-piperidinyyli)-bentsamidia liuotettiin 160 osaan
 20 2-propanonia. Sitten lisättiin peräkkäin 3,2 osaa / (2-
 pyratsinyyli)metyyli/metaanisulfonaattia (esteri) ja 1,7
 osaa natriumvetykarbonaattia. Seosta sekoitettiin ja kie-
 hutettiin 18 tuntia johdettaessa siihen typpikaasua. Saos-
 tunut tuote suodatettiin erilleen ja suodos haihdutettiin
 25 kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla kolon-
 nissa silikageelillä käyttämällä eluenttina trikloori-
 metaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 95:5). Puhtaat
 fraktiot yhdistettiin ja eluentti haihdutettiin pois. Jään-
 nös kiteytettiin kahdesti asetonitriilistä, jolloin saatiin
 30 1,16 osaa cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N-/3-metoksi-1-
 (2-pyratsinyylimetyyli)-4-piperidinyyli/bentsamidia, sp.
 203,5°C (yhdiste 81).

Esimerkki XL

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 40 osaa cis-N-
 35 /3-(fenyylimetoksi)-4-piperidinyyli/bentsamidia 153 osassa

tetrahydrofuraania, lisättiin 323 osaa l-norm.natriumhydroksidiliuosta. Sitten lisättiin tiputtamalla lämpötilan ollessa 5°C:n alapuolella liuos, jossa oli 15,4 osaa etyylikarbonokloridaattia 58 osassa tetrahydrofuraania. Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatkettiin 3 tuntia jäähauteessa jäähdyttäen (lämpötila 5°C:n alapuolella). Lisättiin dikloorimetaania ja kerrokset erotettiin. Vesifaatti uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös suspendoitiin 2,2'-oksibispropaniin. Tuote suodatettiin erilleen ja kiteytettiin asetonitriilistä. Ensimmäinen fraktio suodatettiin erilleen, jolloin saatiin 30,2 osaa cis-etyyli-4-(bentsoyyliamino)-3-(fenyyli-metoksi)-1-piperidiinikarboksylaattia; sp. 139,2°C. Emäliuos konsentroitiin. Saostunut tuote suodatettiin erilleen, jolloin saatiin toinen 5 osan fraktio cis-etyyli-4-(bentsoyyliamino)-3-(fenyyli-metoksi)-1-piperidiinikarboksylaattia.

Kokonaissaanto: 35,2 osaa cis-etyyli-4-(bentsoyyliamino)-3-(fenyyli-metoksi)-1-piperidiinikarboksylaattia (70,8 %) (yhdiste 82).

Esimerkki XLI

1 osaan liuosta, jossa oli 2 osaa tiofeenia 40 osassa etanolia, lisättiin 12 osaa 10-prosenttista asetaldehydin tetrahydrofuraaniliuosta, 6,3 osaa cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N-(3-metoksi-4-piperidinyyli)bentsamidia ja 120 osaa metanolia. Seosta hydrattiin normaalipaineessa huoneen lämpötilassa 2 osan kanssa platina-puuhiili-katalyyttiä (5 %). Lasketun vetymäärän sitouduttua katalyytti suodatettiin erilleen ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös suspendoitiin 2,2'-oksibispropanin ja petrolieetterin seokseen. Tuote suodatettiin erilleen ja kiteytettiin asetonitriilistä. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin ensimmäinen 2 osan fraktio cis-4-amino-5-kloori-N-(1-etyyli-3-metoksi-4-piperidinyyli)-2-metoksibentsamidi-monohydraattia; sp. 130,2°C.

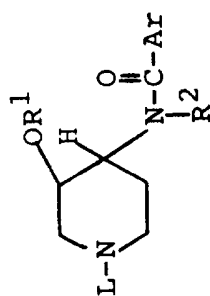
Emälius konsentroidiin. Toinen fraktio suodatettiin erilleen, jolloin saatiin 2,89 osaa cis-4-amino-5-kloori-N-(1-etyyli-3-metoksi-4-piperidinyyli)-2-metoksibentsamidi-monohydraattia; sp. 150,5°C (yhdiste 83).



- 5 Samalla tavalla valmistettiin myös yhdisteitä:
 cis-4-amino-5-kloori-N-/1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yyli)-3-metoksi-4-piperidinyyli/-2-metoksibentsamidi; sp. 237,7°C (yhdiste 84);
 cis-4-amino-5-kloori-N-/1-/2-(sykloheksyylioksi)etyyli/-3-
 10 metoksi-4-piperidinyyli/-2-metoksibentsamidi; sp. 118,5°C (yhdiste 85); ja
 cis-4-amino-5-kloori-N-/1-(2-furanyylimetyyli)-3-metoksi-4-piperidinyyli/-2-metoksibentsamidi; sp. 192,6-195,4°C (yhdiste 86).

15 Esimerkki XLII

- Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 22,5 osaa 4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoehappoa 405 osassa trikloorimetaania, lisättiin tiputtamalla peräkkäin 11,8 osaa N,N-dietyylietaaniamiinia ja 13 osaa etyylikarbonokloridaattia 10°C:n
 20 alapuolella olevassa lämpötilassa. Sekoittamista jatkettiin 45 minuuttia 10°C:n alapuolella olevassa lämpötilassa. Sitten lisättiin tiputtamalla samassa lämpötilassa liuos, jossa oli 19,15 osaa cis-etyyli-4-amino-3-metoksi-1-piperidiinikarboksylaattia 360 osassa trikloorimetaania. Lisäyk-
 25 sen päätyttyä sekoittamista jatkettiin 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos pestiin peräkkäin kolme kertaa vedellä, kerran 5-prosenttisellä natriumhydroksidiliuoksella ja uudelleen kaksi kertaa vedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös
 30 puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä käyttämällä eluenttina trikloorimetaania ja metanolin seosta (tilavuussuhde 90:10). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja eluentti haihdutettiin pois, jolloin saatiin 29,3 osaa
 (80 %) cis-etyyli-4-(amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyliamino)-3-metoksi-1-piperidiinikarboksylaattia jäännöksenä (yh-
 35 diste 87).

Noudattamalla samaa menetelmää ja käyttämällä ekvivalenttimäärin sopivia lähtöaineita valmistettiin myös yhdisteitä:



No.	L	R ¹	R ²	Ar	Cis/trans- isomeria	emäs/suola- muoto	Sp. °C
88	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ -C ₆ H ₃	cis	(COOH) 2·H ₂ O	108,9
89	C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH(CH ₃), 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	164,5
90	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	1/2H ₂ O	103,1
91	1,3-bentsodioksol-5- yyli-metyyli	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	162,1
92	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	119,5
93	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ - 	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	214,1
94	 -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	177,3
95	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	emäs	151,1
96	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	4-CN-C ₆ H ₄	cis	emäs	154,8
97	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	4-Br-C ₆ H ₄	cis	emäs	171,7
98	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	2-OC ₂ H ₅ , 4-NH ₂ , 5-NO ₂ -C ₆ H ₂	cis	emäs	225,4
99	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₂ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis(+)	emäs	129,6
100	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis(-)	emäs	125,0
101	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 5-C ₃ H ₇ CO-C ₆ H ₃	cis	emäs	91,4

Esimerkki XLIII

Seosta, jossa oli 16,6 osaa cis-etyyli-4-(4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyliamino)-3-metoksi-1-piperidiini-karboksylaattia, 26,36 osaa kaliumhydroksidia ja 160 osaa 2-propanolia, sekoitettiin ja kiehutettiin 3 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin vakuuissa kiehuvalle vesihauteella. Jäännökseen lisättiin vettä ja seos haihdutettiin uudelleen kuiviin. Jäännöstä kiehutettiin vedessä lämpimällä vesihauteella. Saostunut tuote suodatettiin erilleen ja liuotettiin trikloorimetaaniin. Orgaaninen faasi erotettiin, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin metyylibentseeniin. Kiinteä jäännös suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 6,7 osaa (46 %) cis-4-amino-5-kloori-2-metoksi-N-(3-metoksi-4-piperidinyyli)bentsamidia; sp. 184,3°C (yhdiste 102).

Esimerkki XLIV

Seosta, jossa oli 4,14 osaa trans-N-/1-/4,4-bis-(4-fluorifenyyli)butyyli/-3-hydroksi-4-piperidinyyli/-4-nitrobentsamidia ja 120 osaa metanolia, hydrattiin normaalipaineessa ja huoneen lämpötilassa käyttämällä 2 osaa 10-prosenttista palladium-puuhiili-katalyyttiä. Lasketun vety määrän sitouduttua katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös muutettiin hydrokloridisuolaksi 2-propanolissa ja metyylibentseenissä. Suola suodatettiin erilleen ja kiteytettiin seoksesta, jossa oli asetonitriiliä ja pieni määrä N,N-dimetyyliformamidia, jolloin saatiin 2,59 osaa (57,8 %) trans-4-amino-N-/1-/4,4-bis(4-fluorifenyyli)-butyyli/-3-hydroksi-4-piperidinyyli/bentsamidi-dihydrokloridia; sp. 240,4°C (yhdiste 103).

30 Samalla tavalla valmistettiin myös yhdisteitä:
 cis-4-amino-5-kloori-N-/1-/3-(2-amino-4-fluorifenoksi)propyyli/-3-metoksi-4-piperidinyyli/-2-metoksibentsamidi; sp. 183,5°C (yhdiste 104);
 cis-4-amino-N-/1-/3-(4-aminofenoksi)propyyli/-3-metoksi-4-
 35 piperidinyyli/-5-kloori-2-metoksibentsamidi; sp. 170,7°C
 (yhdiste 105); ja

cis-4-amino-N-/1-/4-(2-amino-4-fluorifenoksi)sykloheksyyli/-3-metoksi-4-piperidinyyli/-5-kloori-2-metoksibentsamidi; sp. 229,7°C (yhdiste 106).

Esimerkki XLV

5 Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 7,5 osaa cis-4-amino-5-kloori-N-/1-/3-(4-fluorifenoksi)propyyli/-3-hydroksi-4-piperidinyyli/-2-metoksibentsamidia 68 osassa tetrahydrofuraania, lisättiin tiputtamalla 2,02 osaa N,N-dietyylietaaniamiinia. 0°C:seen jäädyttämisen jälkeen lisättiin
10 tiputtamalla liuos, jossa oli 1,4 osaa asetyylikloridia 9 osassa tetrahydrofuraania, lämpötilan ollessa 0°C:n alapuolella. Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatkettiin jonkin aikaa jäähauteessa jäädyttäen. Reaktioseoksen annettiin
15 kettiin yön ajan huoneen lämpötilaan ja sekoittamista jatkettiin yön ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja jäännös otettiin natriumkarbonaatin vesiliuokseen. Tuote uutettiin metyylibentseenillä. Uute pesitiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla kolon-
20 nissa silikageelillä käyttämällä eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 95:5). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja eluentti haihdutettiin pois. Jäännös erotettiin edelleen HPLC:n avulla käyttämällä eluenttina trikloorimetaanin, heksaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 48:48:4). Toinen fraktio (B-isomeeri) otettiin talteen ja eluentti haihdutettiin pois. Jäännös suspendoitiin petrolieetteriin. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,7 osaa cis-4-/(4-amino-5-kloori-2-metoksibentsoyyli)-amino/-1-/3-(4-fluorifenoksi)propyyli/-3-
30 piperidinoli-asetaattia (esteri); sp. 58,8°C (yhdiste 107).

Esimerkki XLVI

Seosta, jossa oli 3,12 osaa cis-4-amino-5-kloori-N-/1-/4-(4-fluorifenyyli)-3-butenyyli/-3-metoksi-4-piperidinyyli/-2-metoksibentsamidia ja 120 osaa metanolia, hydrattiin
35 normaalipaineessa ja huoneen lämpötilassa käyttämällä 2 osaa 5-prosenttista platina-puuhiili-katalyyttiä. Laske-

tun vetymäärän sitouduttua katalyytti suodatettiin erilleen ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös sekoitettiin 1,1'-oksibisetaaniin. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 2,54 osaa (81 %) cis-4-amino-5-kloori-N-/1-
 5 /4-(4-fluorifenyyli)butyyli/-3-metoksi-4-piperidinyyli/-2-metoksibentsamidi-monohydraattia; sp. 132,7°C (yhdiste 108).

Esimerkki XLVII

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 4 osaa cis-4-amino-5-kloori-N-/1-/3-(4-fluorifenoksi)propyyli/-3-metoksi-4-pi-
 10 peridinyyli/-2-metoksibentsamidia 64 osassa etanolia, lisättiin liuos, jossa oli 1 osa (Z)-2-buteenidioehappoa 16 osassa etanolia ja tuotteen annettiin kiteytyä. Se suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saatiin 4,8 osaa (92 %) cis-4-amino-5-kloori-N-/1-/3-(4-fluorifenoksi)prop-
 15 yyli/-3-metoksi-4-piperidinyyli/-2-metoksibentsamidi (Z)-2-buteenidioaattia (1:1); sp. 200,3°C (yhdiste 109).

Noudattamalla samaa menetelmää valmistettiin myös yhdisteitä:

cis-(+)-4-amino-5-kloori-N-/1-/3-(4-fluorifenoksi)propyyli/-
 20 3-metoksi-4-piperidinyyli/-2-metoksibentsamidi-/R-(R*,R*)/-2,3-dihydrobutaanidioaatti (1:1); sp. 197,1°C / α /=+6,7327° (c = 1 % metanoli) (yhdiste 110);

cis-4-amino-5-kloori-N-/1-/3-(4-fluorifenoksi)propyyli/-3-
 25 metoksi-4-piperidinyyli/-2-metoksibentsamidi-sulfaatti (1:1); sp. 238,6°C (yhdiste 111);

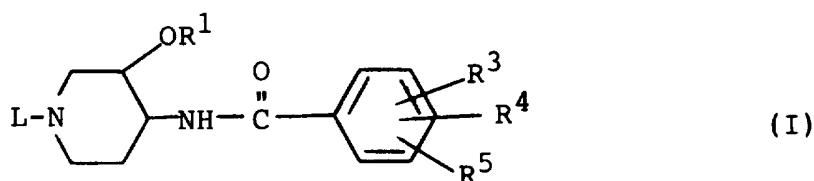
cis-4-amino-5-kloori-N-/1-/3-(4-fluorifenoksi)propyyli/-3-
 metoksi-4-piperidinyyli/-2-metoksibentsamidi-2-hydroksi-
 1,2,3-propaanitrikarboksylaatti (1:1); sp. 168,1°C (yhdiste 112); ja

30 cis-4-amino-5-kloori-N-/1-/3-(4-fluorifenoksi)propyyli/-3-
 metoksi-4-piperidinyyli/-2-metoksibentsamidi-monohydroklo-
 ridi; sp. 249,7°C (yhdiste 113).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan I mukaisten N-piperidinyyli-bentsamidijohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolosten, stereokemiallisten isomeerien ja farmaseuttisesti hyväksyttävien kvaternääristen ammoniumsuolojen valmistamiseksi,

10



15 jossa kaavassa R¹ on vety, C₁₋₄-alkyyli tai C₁₋₄-alkyyli-karbonyyli, R³, R⁴ ja R⁵ tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, halogeenia, C₁₋₄-alkoksia, aminoa, C₁₋₄-alkyyli-aminoa tai C₁₋₄-alkyylikarbonyyliaminoa ja L on vety, C₃₋₄-alkenyylili, joka voi olla substituoitu fenyyllillä tai halogeenifenyyllillä; C₁₋₆-alkyyli, di(Ar¹)C₃₋₆-sykloalkyyli, jolloin Ar¹ on mahdollisesti halogeenilla ja/tai aminolla substituoitu fenyyli; tai 2,3-dihydro-1H-indenyyli; tai L on -C_rH_{2r}-R, jolloin r on 1-6, R on fenyyli, joka voi olla substituoitu halogeenilla, metoksilla, C₁₋₄-alkyyllillä, nitrolla, aminolla, trifluorimetyyllillä, imidatsolyyllillä tai aminosulfonyyllillä; tai R on tienyyli, pyridinyyli, furanyyli, joka voi olla substituoitu C₁₋₄-alkoksikarbonyyllillä; pyratsinyyli, 1H-indolyyli, 1H-bentsimidatsolyyli, 2,3-dihydro-2-okso-bentsoimidatsolyyli, joka voi olla substituoitu halogeenilla, bentsodioksolyyli, 2,3-dihydro-1,4-bentsodioksinyyli, imidatso[1,2-a]pyridinyyli, 1,4-dihydro-2,4-diokso-kinatsolinyyli, 2,2-di(halogeenifenyyli)-1,3-dioksolanyyli tai 1-(halogeenifenyyli)-1,3-dihydro-1-isobentsofuranyyli; tai R on hydroksi, syano, amido, C₁₋₄-alkyyli-sulfonyyliamino, C₁₋₄-alkoksikarbonyyli tai formyylimino, tai L on -C_nH_{2n}-Y-Q, jolloin Y on O, S, NH, SO₂,

20

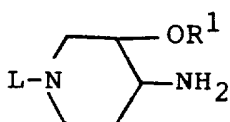
25

30

35

- NHCO, CONH, CO, $-N(C_6H_5)-CO-$, $-CH(Q^1)$, jossa Q^1 on halogeenifenylyli tai tienyyli; $-N-(C_{1-4}\text{-alkyyli})-$ tai $-N-(C_{1-4}\text{-alkyyli})-CO-$, Q on C_{1-4} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli tai fenylyli, joka voi olla mono-, di- tai trisubstituoitu
- 5 halogeenilla, C_{1-4} -alkyyllillä, C_{1-4} -alkoksilla, C_{1-4} -alkyylikarbonyyllillä, nitrolla, aminolla, amidolla, hydroksilla tai trifluorimetyyllillä, ja n on 1-4; tai L on
- $-C_nH_{2n}-\underset{\substack{R^8 \\ Q^3}}{C}-Q^2$, jolloin n tarkoittaa samaa kuin edellä, R^8 on
- 10 syano, amido tai di(C_{1-4} -alkyyli)amido, Q^2 on fenylyli tai halogeenifenylyli ja Q^3 on vety, fenylyli tai halogeenifenylyli; tai L on
- $-C_nH_{2n}-\underset{\substack{OR^6 \\ |}}{CH}-OR^7$, jolloin n tarkoittaa samaa kuin edellä ja R^6 ja R^7 tarkoittavat C_{1-4} -alkyyliä, tai L on
- 15 $-C_nH_{2n}-\underset{\substack{O \\ ||}}{NH}-C-NH-Q^4$, jolloin n tarkoittaa samaa kuin edellä ja Q^4 on vety tai C_{1-4} -alkyyli; tai L on
- $-C_nH_{2n}-\underset{\substack{OH \\ |}}{CH}-C_mH_{2m}-Y^1-Q^5$, jolloin n tarkoittaa samaa kuin edellä, m on 0-4, Q^5 on halogeenifenylyli tai bentsyyli ja Y^1 on suora sidos, O, NH, $>N(C_{1-4}\text{-alkyyli})$, $>C(OC_{1-4}\text{-alkyyli})_2$ tai $>CO$, t u n n e t t u siitä, että
- 1) piperidiini, jonka kaava on

25

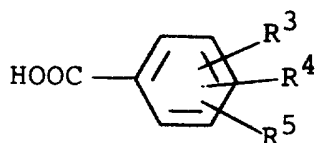


(II)

30

saatetaan reagoimaan karboksyylihapon kanssa, jonka kaava on

35

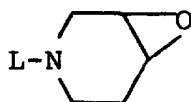


(III)

tai sen sopivan funktionaalisen johdannaisen kanssa sopivassa väliaineessa; tai

2) 7-oksa-3-atsabisyklo/4,1,0/heptaani, jonka kaava on

5

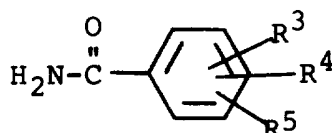


(IV)

10

saatetaan reagoimaan bentsamidin kanssa, jonka kaava on

15

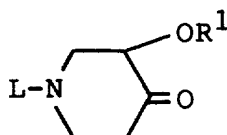


(V)

sopivassa väliaineessa, tai

20

3) piperidinoni, jonka kaava on

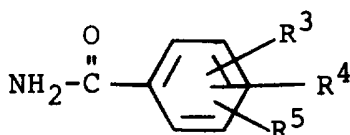


(VII)

25

saatetaan reagoimaan bentsamidin kanssa, jonka kaava on

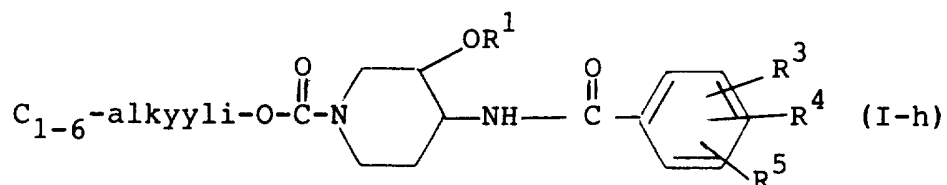
30



(V)

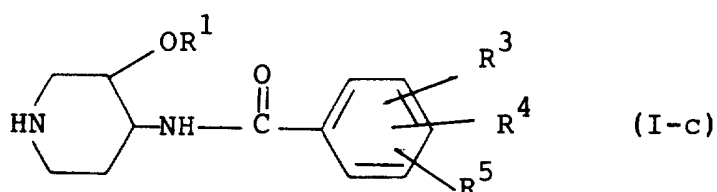
sopivassa pelkistävässä väliaineessa; ja haluttaessa, kun L on C₁₋₆-alkoksykarbonyyli-radikaali, yhdiste, jonka kaava on

5



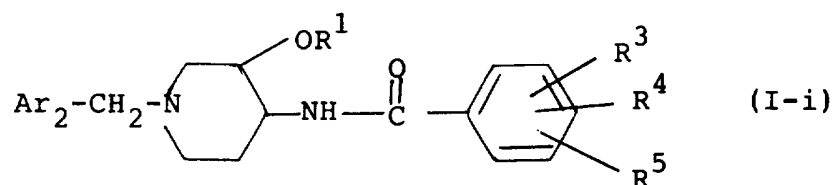
10 muutetaan yhdisteeksi, jonka kaava on

15



hydrolysoimalla (I-h) sopivalla emäksellä sopivassa väliaineessa; tai kun L on Ar₂-CH₂-radikaali, yhdiste, jonka kaava on

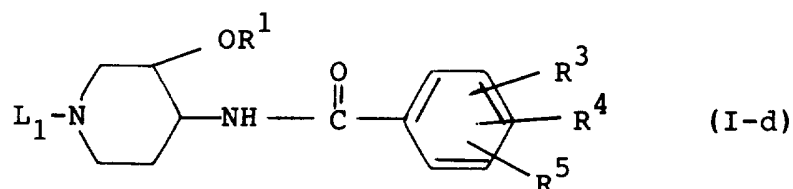
20



25

muutetaan kaavan (I-c) mukaiseksi yhdisteeksi hydrogenolysoimalla (I-i) sopivassa pelkistävässä väliaineessa; ja/ tai kaavan (I-c) mukainen yhdiste muutetaan yhdisteeksi, jonka kaava on

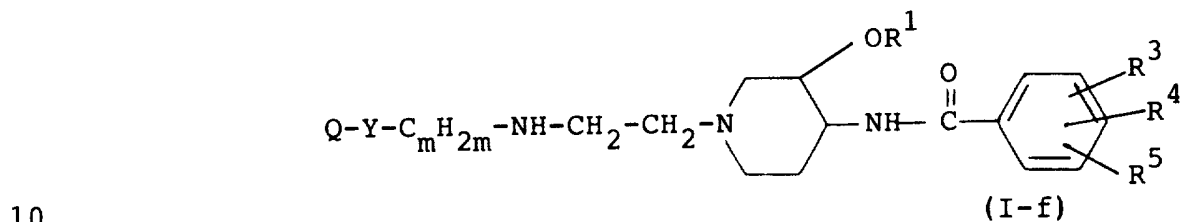
30



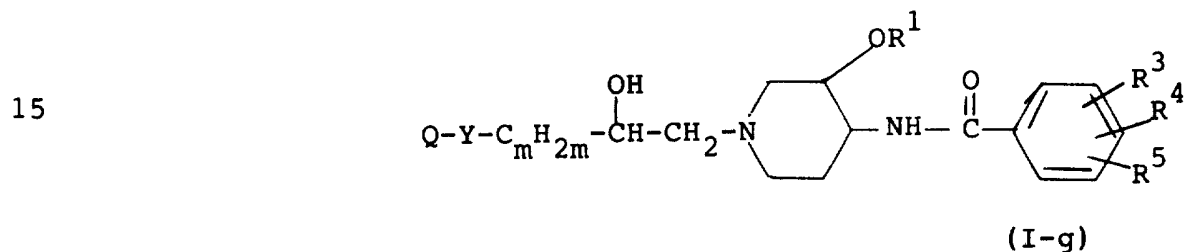
35 jossa L₁ tarkoittaa samaa kuin L paitsi vetyä, saattamalla yhdiste (I-c) reagoimaan kaavan L₁-W (VIII) mukaisen rea-

genssin tai sen karbonyyli-hapetetun muodon kanssa sopivassa väliaineessa tai sopivassa pelkistävässä väliaineessa, jolloin W on reaktiokykyinen poistuva ryhmä; tai

5 kaavan (I-c) mukainen yhdiste muutetaan yhdisteeksi, jonka kaava on



tai



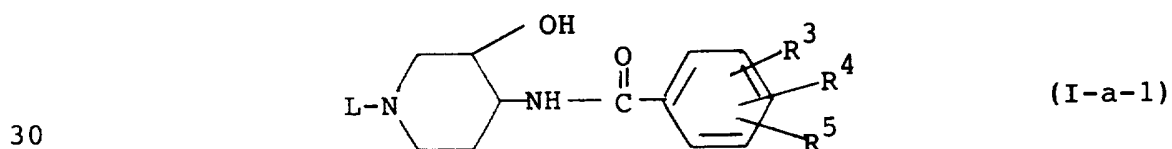
20 saattamalla yhdiste (I-c) reagoimaan reagenssin kanssa, jonka kaava on



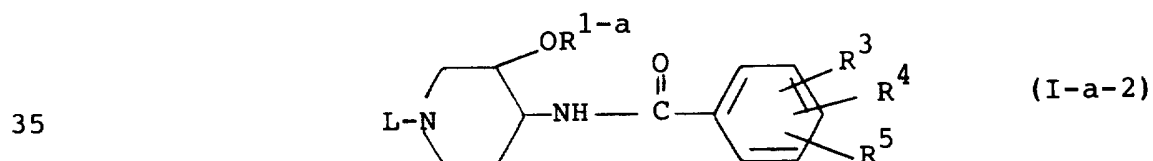
tai



25 sopivassa väliaineessa; ja/tai kun R^1 on vety, yhdiste, jonka kaava on



muutetaan yhdisteeksi, jonka kaava on

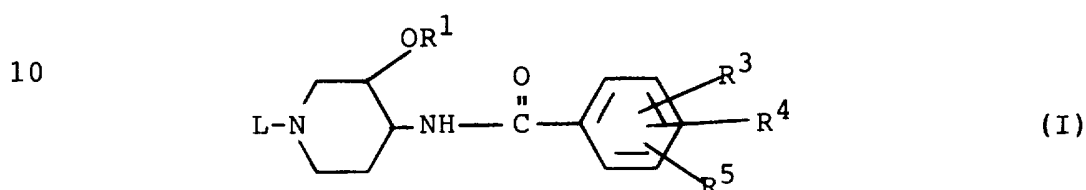


saattamalla yhdiste (I-a-1) reagoimaan sopivan kaavan R^{1-a-w} (VI) mukaisen alkylointiaineen kanssa sopivassa väliaineessa, jolloin R^{1-a} tarkoittaa samaa kuin R^1 paitsi vetyä, ja haluttaessa kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan
5 terapeuttisesti aktiiviseksi toksittomaksi happoadditiosuolaksi käsittelemällä sopivalla hapolla tai happoadditiosuola muutetaan vapaaksi emäkseksi käsittelemällä alkalilla; ja/tai kaavan I mukainen yhdiste, jaetaan stereokemiallisiksi isomeereikseen; ja/tai saatu yhdiste muutetaan te-
10 rapeuttisesti aktiiviseksi toksittomaksi kvaternääriseksi ammoniumsuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 4-amino-5-kloori-N-/1-/3-(4-fluorifenoksi)-propyyli/-3-metoksi-4-piperidinyyli/-2-metoksibentsamidin ja sen farmaseuttisesti
15 hyväksyttävien happoadditiosuolojen, stereokemiallisten isomeerien ja terapeuttisesti aktiivisten toksittomien kvaternääristen ammoniumsuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 1-(3-klooripropoksi)-4-fluoribentseeni saatetaan reagoimaan 4-amino-5-kloori-2-metoksi-N-(3-metoksi-4-piperidinyyli)-bentsamidin kanssa sopivassa väliai-
20 neessa ja haluttaessa saatu 4-amino-5-kloori-N-/1-/3-(4-fluorifenoksi)-propyyli/-3-metoksi-4-piperidinyyli/2-metoksibentsamidi muutetaan terapeuttisesti aktiiviseksi toksittomaksi happoadditiosuolaksi käsittelemällä sopivan hap-
25 pon kanssa; ja/tai saatu yhdiste jaetaan stereokemialliseksi isomeereikseen; ja/tai saatu yhdiste muutetaan terapeuttisesti aktiiviseksi toksittomaksi kvaternääriseksi ammoniumsuolaksi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara N-piperidinyll-bensamidderivat med formeln I och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter, stereokemiska isomerer och farmaceutiskt godtagbara kvaternära ammoniumsalter därav,



- 15 i vilken formel R¹ är väte, C₁₋₄-alkyl eller C₁₋₄-alkylkarbonyl, R³, R⁴ och R⁵ betecknar oberoende av varandra väte, halogen, C₁₋₄-alkoxi, amino, C₁₋₄-alkylamino eller C₁₋₄-alkylkarbonylamino och L är väte, C₃₋₄-alkenyl, som kan vara substituerad med fenyl eller halogenfenyl; C₁₋₆-
- 20 alkyl, di(Ar¹)C₃₋₆-cykloalkyl, varvid Ar¹ är en eventuellt med halogen och/eller amino substituerad fenyl; eller 2,3-dihydro-1H-indenyl; eller L är -C_rH_{2r}-R, varvid r är 1-6, R är fenyl, som kan vara substituerad med halogen, metoxi, C₁₋₄-alkyl, nitro, amino, trifluormetyl, imidazolyl eller
- 25 aminosulfonyl; eller R är tienyl, pyridinyl, furanyl, som kan vara substituerad med C₁₋₄-alkoxikarbonyl; pyrazinyl, 1H-indolyl, 1H-bensimidazolyl, 2,3-dihydro-2-oxo-bensimidazolyl, som kan vara substituerad med halogen; bensodioxolyl, 2,3-dihydro-1,4-bensodioxinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl,
- 30 1,4-dihydro-2,4-dioxo-kinazolinyll, 2,2-di(halogenfenyl)-1,3-dioxolanyl eller 1-(halogenfenyl-1,3-dihydro-1-isobensofuranyl; eller R är hydroxi, cyano, amido, C₁₋₄-alkylsulfonylamino, C₁₋₄-alkoxikarbonyl eller formylamino, eller L är -C_nH_{2n}-Y-Q, varvid Y är O, S, NH, SO₂, NHCO, CONH, CO,
- 35 -N(C₆H₅)-CO-, -CH(Q¹), där Q¹ är halogenfenyl eller tienyl; -N-(C₁₋₄-alkyl)- eller -N-(C₁₋₄-alkyl)-CO-, Q är C₁₋₄-alkyl,

C_{3-6} -cykloalkyl eller fenyl, som kan vara mono-, di- eller trisubstituerad med halogen, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxi, C_{1-4} -alkylkarbonyl, nitro, amino, amido, hydroxi eller trifluor-

5

metyl, och n är 1-4; eller L är $-C_nH_{2n}-\overset{\text{R}^8}{\underset{\text{Q}^3}{\text{C}}}-\text{Q}^2$, varvid n be-

tecknar samma som ovan, R^8 är cyano, amido eller di(C_{1-4} -alkyl)amido, Q^2 är fenyl eller halogenfenyl och Q^3 är väte,

fenyl eller halogenfenyl; eller L är $-C_nH_{2n}-\overset{\text{OR}^6}{\text{CH}}-\text{OR}^7$, varvid

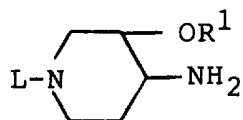
10 n betecknar samma som ovan och R^6 och R^7 betecknar C_{1-4} -

alkyl; eller L är $-C_nH_{2n}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{Q}^4$, varvid n betecknar samma som ovan och Q^4 är väte eller C_{1-4} -alkyl; eller L är

15 $-C_nH_{2n}-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-C_mH_{2m}-Y^1-\text{Q}^5$, varvid n betecknar samma som ovan, m är 0-4, Q^5 är halogenfenyl eller bensyl och Y^1 är en direkt bindning, O, NH, $>N(C_{1-4}\text{-alkyl})$, $>C(OC_{1-4}\text{-alkyl})_2$ eller $>CO$, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v , a t t

1) ett piperidin med formeln

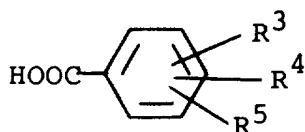
20



(II)

omsätts med en karboxylsyra med formeln

25

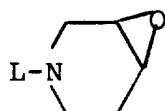


(III),

30 eller ett lämpligt funktionellt derivat därav, i ett lämpligt medium; eller

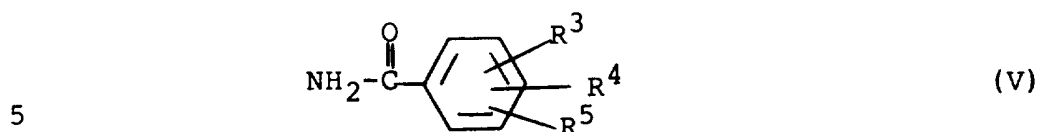
2) ett 7-oxa-3-axabisyklo/4,1,0/heptan med formeln

35



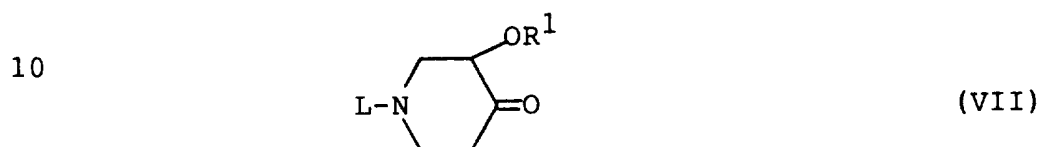
(IV)

omsätts med en bensamid med formeln

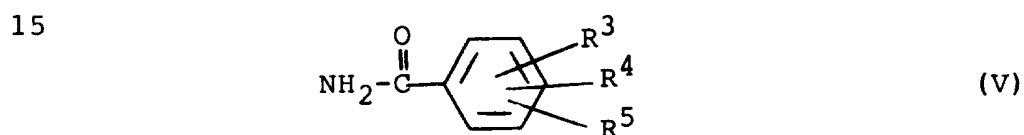


i ett lämpligt medium; eller

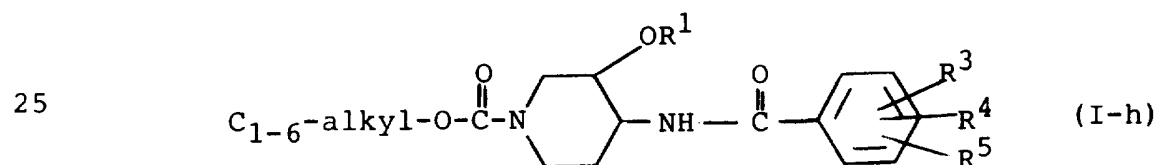
3) en piperidinon med formeln



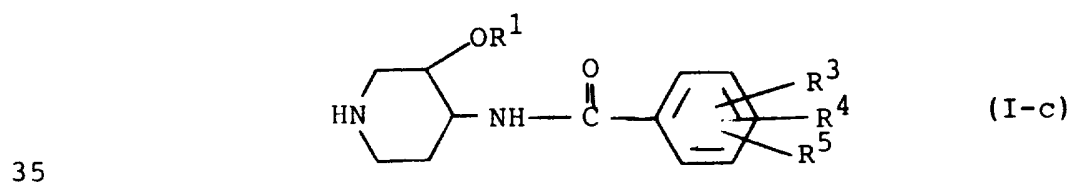
omsätts med en bensamid med formeln



20 i ett lämpligt reduktivt medium; och ifall önskvärt, då L är en C₁₋₆-alkoxikarbonylradikal, omvandlas en förening med formeln

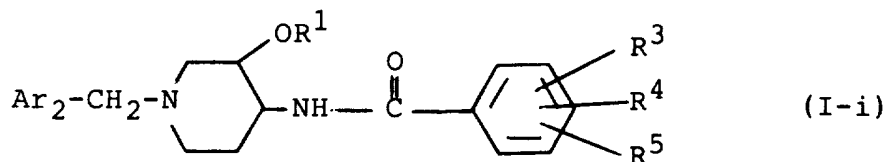


till en förening med formeln



genom hydrolys av (I-h) med en lämplig bas i ett lämpligt medium; eller då L är en $\text{Ar}_2\text{-CH}_2$ -radikal, omvandlas en förening med formeln

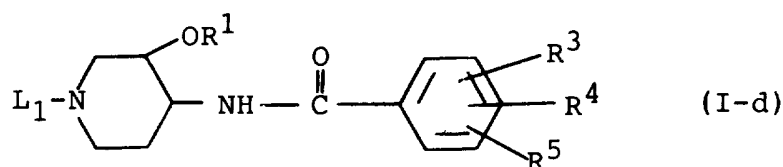
5



10

till en förening med formeln (I-c) genom hydrogenolys av (I-i) i ett lämpligt reduktivt medium; och/eller omvandlas en förening med formeln (I-c) till en förening med formeln

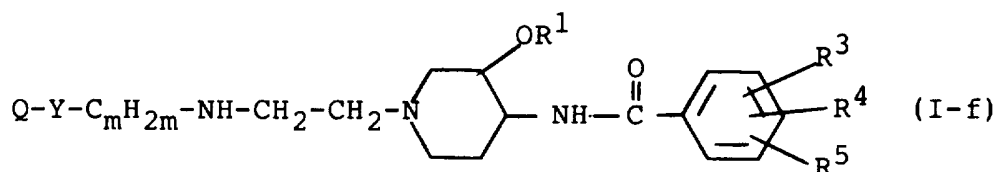
15



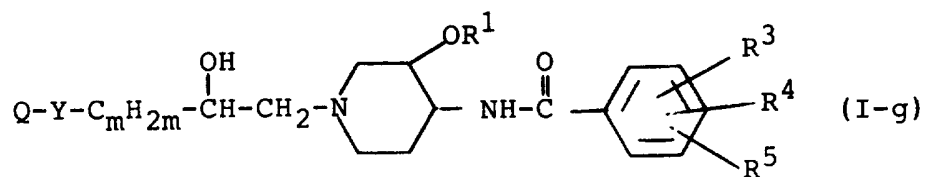
20

vari L_1 betecknar samma som L med undantag av väte, genom att omsätta föreningen (I-c) med ett reagens med formeln $\text{L}_1\text{-W}$ (VIII) eller med en karbonyl-oxiderad form därav i ett lämpligt medium eller ett lämpligt reduktivt medium, varvid
25 W är en reaktiv avgående grupp; eller omvandlas en förening med formeln (I-c) till en förening med formeln

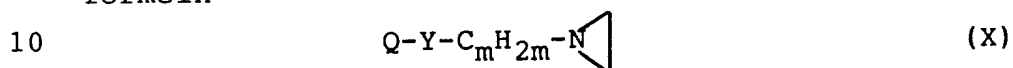
30



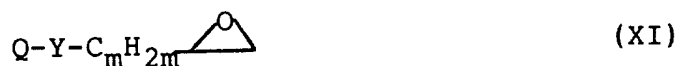
eller



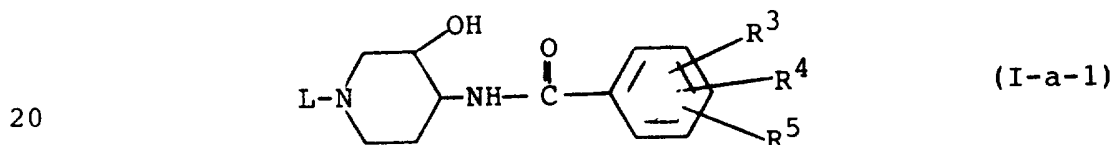
genom att omsätta föreningen (I-c) med ett reagens med formeln



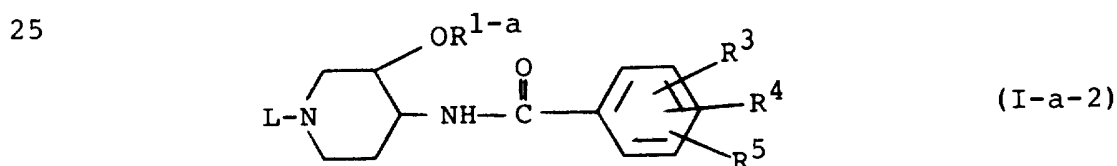
eller



15 i ett lämpligt medium; och/eller, då R^1 är väte, omvandlas en förening med formeln



till en förening med formeln



30 genom att omsätta föreningarna (I-a-1) med ett lämpligt alkyleringsmedel med formeln $R^{1-a}-W$ (VI) i ett lämpligt medium varvid R^{1-a} betecknar samma som R^1 med undantag av väte; och, ifall önskvärt, omvandlas föreningen med formeln (I) till ett terapeutiskt aktivt icke-toxiskt syraadditions-

35 salt genom behandling med en lämplig syra, eller omvandlas ett syraadditionssalt till en fri bas genom behandling med

alkali; och/eller uppdelas en förening med formeln I i stereokemiska isomerer; och/eller omvandlas en erhållen förening med formeln I till ett terapeutiskt aktivt, icke-toxiskt kvaternärt ammoniumsalt.

- 5 2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 4-amino-5-klor-N-/1-/3-(4-fluorfenoxi)propyl/-3-metoxi-4-piperidinyll/-2-metoxibensamid och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter, stereokemiska isomerer och terapeutiskt aktiva, icke-toxiska kvaternära ammoniumsalter
- 10 därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1-(3-klorpropoxi)-4-fluorbensen omsätts med 4-amino-5-klor-2-metoxi-N-(3-metoxi-4-piperidinyll)bensamid i ett lämpligt medium och, ifall önskvärt, omvandlas den erhållna 4-amino-5-klor-N-/1-/3-(4-fluorfenoxi)-propyl/-3-metoxi-4-piperidinyll/-2-
- 15 metoxibensamiden till ett terapeutiskt aktivt, icke-toxiskt syraadditionssalt genom behandling med en lämplig syra; och/eller uppdelas den erhållna föreningen i stereokemiska isomerer; och/eller omvandlas den erhållna föreningen till ett terapeutiskt aktivt, icke-toxiskt kvaternärt ammonium-
- 20 salt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Kuulutusjulkaisuja:-Utläggningsskrifter: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 748 260 (C 07 D 441/04).
Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 60 200 (C 07 D 211/58). EP 34015 (C 07 D 498/04).