

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 970664 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 970664

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D211/52
C07D451/04
C07D405/04
A61K 31/445

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 18.05.1995

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 17.02.1997

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 17.02.1997

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 18.05.1995 PCT/IB1995/000380
Internationell ansökan - International
application

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

18.08.1994 US 292651

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Chenard, Bertrand L., Waterford, CT 06385, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Butler, Todd W., Salem, CT 06420, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Neuroprotektiivisia 3-(piperidinyyli-1)-kromaani-4,7-dioli- ja 1-(4-hy drofenyyli)-2-(piperidinyyli-1)-alkanolijohdannaisia

Neuroprotektiva 3-(piperidinyli-1)-kroman-4,7-diol och 1-(4-hydrofenyl) -2-(piperidinyli-1)-alkanolderivat

**Neuroprotektiivisia 3-(piperidinyyli-1)-kromaani-4,7-dio-
li- ja 1-(4-hydrofenyyli)-2-(piperidinyyli-1)-alkanolijohdannaisia**

5 Keksinnön tausta

Tämä keksintö koskee neuroprotektiivisia (anti-is-
keemisiä ja kiihokeaminohapporeseptoria salpaavia) feno-
lijohdannaisia, jotka määritellään jäljempänä kaavalla
(I); niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja; niiden
10 farmaseuttisia koostumuksia; menetelmää näiden yhdisteiden
käyttämiseksi hoidettaessa neurologisia häiriöitä, jotka
käsittävät tuskaisuuden, aivoiskemian, epilepsian, lihas-
kouristukset ja halvauksen; ja menetelmää näiden yhdistei-
den käyttämiseksi hoidettaessa keskushermoston (CNS:n)
15 degeneratiivisia sairauksia, kuten Alzheimerin tautia,
Huntingtonin tautia ja Parkinsonin tautia. Tämä keksintö
koskee edelleen menetelmää näiden yhdisteiden käyttämisek-
si hoidettaessa lääkeriippuvuutta, migreeniä ja virtsanpi-
dätyskyvyttömyyttä. Vielä edelleen tämä keksintö koskee
20 menetelmää näiden yhdisteiden käyttämiseksi tapaturmaisen
aivovaurion hoidossa.

Kiihokeaminohapot ovat tärkeä ryhmä neurotransmit-
tereitä, jotka välittävät kiihotusneurotransmissiota kes-
kushermostossa. Glutamiinihappo ja asparagiinihappo ovat
25 kaksi endogeenistä ligandia, jotka aktivoivat kiihokeami-
nohappo (EAA) -reseptorit. EAA-reseptoreita on kahta
tyyppiä, ionotrooppiset ja metabotrooppiset, jotka eroavat
signaalimuuntotavaltaan. Erilaisia ionotrooppisia EAA-re-
septoreja on ainakin kolme, ja niille on tunnusomaista
30 selektiivinen agonisti, joka aktivoi kunkin tyyppin: NMDA-
(N-metyyli-D-asparagiinihappo), AMPA- (2-amino-3-(5-metyy-
li-3-hydroksi-isoksatsol-4-yyli)propaanihappo) ja kainii-
nihapporeseptorit. Ionotrooppiset EAA-reseptorit ovat
liittyneinä ionikanaviin, jotka läpäisevät natriumia ja
35 NMDA-reseptorien tapauksessa kalsiumia. Metabotrooppiset

reseptorit, jotka liittyvät fosfoinositidihydrolyysiin membraaniin kuuluvan G-proteiinin avulla, aktivoituvat kiskvaliinihapon, iboteenihapon ja (1S,3R)-1-aminosyklopentaani-1,3-dikarboksyylihapon vaikutuksesta.

5 NMDA-reseptori on makromolekulaarinen kompleksi, joka koostuu useista eri sitoutumiskohdista, jotka ovat natrium- ja kalsiumioneja läpäisevän ionikanavan portteina. Hansen ja Krosgaard-Larson, Med. Res. Rev., 10, 55 - 94 (1990). Glutamiinihapolle, glysiinille ja polyamiineille on sitoutumiskohdat, ja ionikanavan sisällä on
10 kohta, jossa sellaiset yhdisteet kuin fensyklidiini (PCP) toteuttavat antagonistivaikutuksensa.

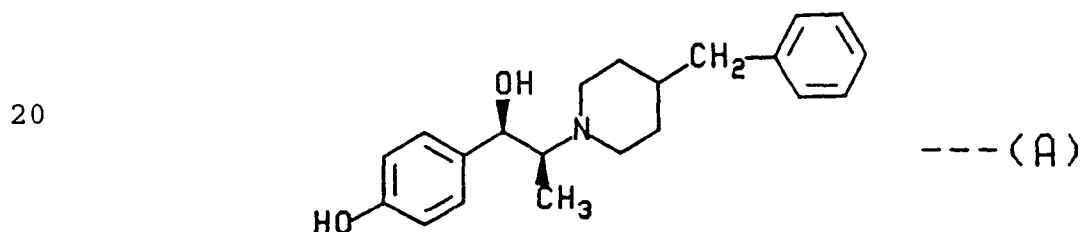
Kilpailevat NMDA-antagonistit ovat yhdisteitä, jotka salpaavat NMDA-reseptorin olemalla vuorovaikutuksessa glutamaattisitoutumiskohdan kanssa. Tietyn yhdisteen
15 kyky kilpailukykyisesti sitoutua NMDA-glutamaattireseptoriin voidaan määrittää käyttäen radioligandisitoutumiskoetta. Katso Murphy et al., British J. Pharmacol. 95, 932 - 938 (1988). Antagonistit voidaan erottaa agonisteista käyttäen rotan aivokuorikiila-analyysimenetelmää. Katso Harrison ja Simmonds, British J. Pharmacol.,
20 84, 381 - 391 (1984). Esimerkkejä kilpailevista NMDA-antagonisteista ovat mm. D-2-amino-5-fosfonopentaanihappo (D-AP5) ja D-2-amino-7-fosfonoheptaanihappo, Schoepp et al., J. Neur. Transm., 85, 131 - 143 (1991).
25

NMDA-reseptorien neurotransmission antagonistit ovat käyttökelpoisia terapeuttisia aineita neurologisten häiriöiden hoitoon. US-patentti nro 4 902 695 koskee ryhmää kilpailevia NMDA-antagonisteja, jotka ovat käyttökelpoisia hoidettaessa neurologisia häiriöitä, jotka käsit-
30 tävät epilepsian, halvauksen, tuskaisuuden, aivoiskemian, lihaskouristukset ja neurodegeneratiiviset häiriöt, kuten Alzheimerin taudin ja Huntingtonin taudin. US-patentti nro 4 968 878 koskee toista ryhmää kilpailevia NMDA-reseptori-
35 antagonistteja, jotka ovat käyttökelpoisia hoidettaessa

5 samankaltaisia neurologisia häiriöitä ja neurodegeneratiivisia häiriöitä. US-patentti nro 5 192 751 tarjoaa menetelmän virtsanpidätyskyvyttömyyden hoitamiseksi nisäkkäissä, jossa menetelmässä annetaan tehokas määrä kilpailevaa NMDA-antagonistia.

10 NMDA-antagonistit ovat myös käyttökelpoisia terapeuttisia aineita, joilla on kouristusten vastainen, anksiolyyttinen, lihaksia relaksoiva ja antipsykoottinen aktiivisuus. J. Lehman, The NMDA Receptor, Drugs of the Future, 14, nro 11, s. 1059 (1989). NMDA-antagonistien on myös raportoitu olevan tehokkaita hoidettaessa migreeniä (Canadian Journal of Neurological Science, 19(4), s. 487 (1992)), lääkeriippuvuutta (Science, 251, s. 85 (1991)) ja AIDS:iin liittyviä neuropsykoottisia häiriöitä (PIPS, 11, s. 1 (1990)).

Ifenprodiili on raseeminen niin kutsuttu dl-erytroyhdiste, jolla on suhteellinen stereokemiallinen kaava



25 jota myydään hypotensiivisenä aineena, joka on käyttötarcoitus, joka on useilla läheisillä analogeilla; Carron et al., US-patentti 3 509 164; Carron et al., Drug Res., v. 21, s. 1992 - 1999 (1971). Äskettäin ifenprodiilillä on osoitettu olevan anti-iskeeminen ja kiihokeaminohapporeseptoria salpaava aktiivisuus; Gotti et al., J. Pharm. Exp. Therap., v. 247, s. 1211 - 1221 (1988); Carter et al., edellä mainitussa paikassa, s. 1222 - 1232 (1988). Katso myös FR-patentti 2 546 166. Tämä keksintö tarjoaa yhdisteet, joilla on hyvä tällainen neuroprotektiivinen vaikutus, vaikka niillä samalla on alentunut hypotensiivinen vaikutus tai ei merkittävää hypotensiivistä vaiku-

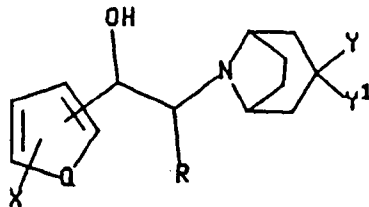
35

tusta. Lisäksi tämä keksintö tarjoaa yhdisteet, joilla on parempi metabolinen stabiilisuus, niin että potilas voi nauttia mainittujen yhdisteiden neuroprotektiivisista vaikutuksista pidempään.

5 Tiettyjen rakenteellisesti läheisten 1-fenyyli-3-(4-aryyli-4-assylioksipiperidino)-1-propanolien on myös raportoitu olevan käyttökelpoisia analgeetteina, US-patentti 3 294 804, ja 1-(4-amino- ja hydroksialkyyli)fenyyli)-2-(4-hydroksi-4-tolyylipiperatsino)-1-alkanoleilla ja -alkanoneilla on raportoitu olevan analgeettinen, antihypertensiivinen, psykotrooppinen tai anti-inflammatorinen aktiivisuus, japanilainen Kokai 53-02 474 (CA 89:43498y; Derwent Abs. 14858A) ja 53-59 675 (CA 89:146938w; Derwent Abs. 48671A).

15 Chenard (US 5 185 343 ja US 5 272 160) esittää yhdisteet, joilla on kaava

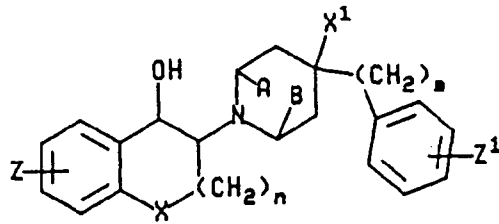
20



jossa Q on S tai CH=CH; X on H, OH tai muu aromaattinen substituentti; R on vety, alkyyli, alkenyyli tai alkynyyli; Y ja Y¹ ovat yhdessä ja muodostavat aryyylimetyleenin tai aralkyyylimetyleenin (tai vastaavan epoksijohdannaisen) Y ja Y¹ ovat erikseen ja Y on vety tai OH ja Y¹ on aryyli, aralkyyli, aryyliitio tai aryylioksi; ja rakenteellisesti läheiset 2-(piperidino)alkanolit ja 2-(pyrrolidino)alkanolit käyttökelpoisina keskushermoston häiriöiden hoidossa.

30

Julkaisussa Butler, EPO 441 506, esitetään 3-piperidino-1-kromanolijohdannaiset, joilla on kaava



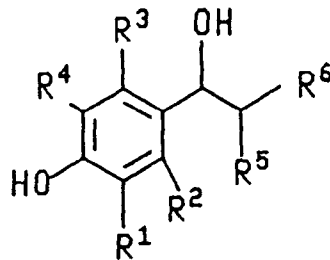
5

jossa A ja B ovat yhdessä ja muodostavat ryhmän $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ tai A ja B ovat erikseen ja ovat molemmat vetyjä; X on CH_2 tai O; X^1 on H tai OH; Z on H, OH tai halogeeni; Z^1 on H, halogeeni tai alkyyli; n on 0 tai 1; ja m on 0 tai kokonaisluku 1 - 6, käyttökelpoisina keskushermoston häiriöiden hoidossa.

Keksinnön yhteenveto

Tämä keksintö koskee yhdisteitä, joilla on kaava

15

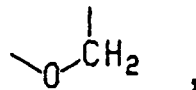


20

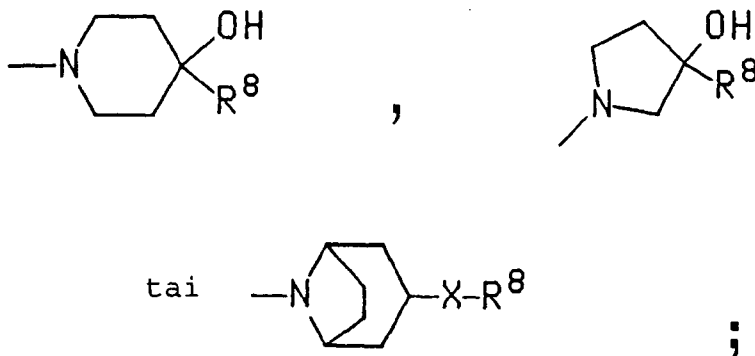
(I)

tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa, jossa kaavassa: (a) R^2 ja R^5 ovat erikseen ja R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat kukin toisistaan riippumatta vety, C_{1-6} -alkyyli, halogeeni, CF_3 , OH tai OR^7 ja R^5 on metyyli tai etyyli; tai (b) R^2 ja R^5 ovat yhdessä ja merkitsevät ryhmää

30

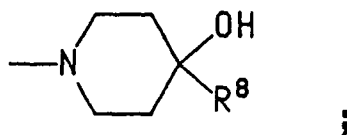


muodostaen kroman-4-olirenkaan ja R^1 , R^3 ja R^4 ovat kukin toisistaan riippumatta vety, C_{1-6} -alkyyli, halogeeni, CF_3 , OH tai OR^7 ; R^6 on

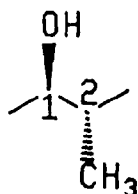


R⁷ on metyyli, etyyli, isopropyyli tai n-propyyli; R⁸ on fenyylili, joka on mahdollisesti substituoitu enintään kolmella substituentilla, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat C₁₋₆-alkyyli, halogeeni ja CF₃; X on O, S tai (CH₂)_n; ja n on 0, 1, 2 tai 3; edellyttäen, että (a) kun R² ja R⁵ ovat erikseen, ainakin yksi radikaaleista R¹, R², R³ ja R⁴ ei ole vety; ja (b) kun R² ja R⁵ ovat yhdessä, ainakin yksi radikaaleista R¹, R³ ja R⁴ ei ole vety.

Tämä keksintö koskee erityisesti kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R² ja R⁵ ovat erikseen; R² ja R³ ovat vetyjä; R⁶ on



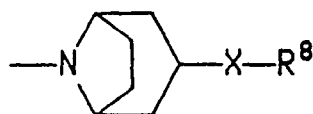
ja R⁸ on fenyylili, 4-halogeenifenyylili tai 4-trifluorimetyylifenyylili. Tässä ryhmässä keksintö koskee erityisemmin yhdisteitä, joissa R⁵ on metyyli, jonka suhteellinen stereokemia on 1R*,2R*:



Vielä erityisemmin kiinnostavia edellä mainitussa ryhmässä ovat ne yhdisteet, joissa R¹ ja R⁴ ovat toisistaan

riippumatta vety, fluori tai metyyli ja R^8 on 4-fluorifenyyli, 4-kloorifenyyli tai 4-trifluorimetyyylifenyyli, ja erityisesti (1R*,2R*)-1-(4-hydroksi-3-metyyylifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksi)piperidin-1-yylipropan-1-oli; (1R*,2R*)-1-(3,5-dimetyyli-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksi)piperidin-1-yylipropan-1-oli; (1R*,2R*)-1-(3,5-difluori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksi)piperidin-1-yylipropan-1-oli, (1R*,2R*)-1-(3,5-difluori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksi)piperidin-1-yylipropan-1-oli ja (1R*,2R*)-1-(3,5-difluori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-trifluorimetyyylifenyyli)-4-hydroksi)piperidin-1-yylipropan-1-oli. Tämä keksintö koskee erityisimmin edellä lueteltujen yhdisteiden mesylaattisuoloja.

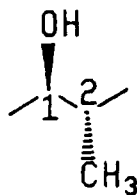
Tämä keksintö koskee myös erityisesti kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R^2 ja R^5 ovat erikseen ja R^6 on



20

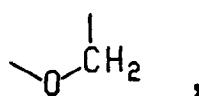
Tässä ryhmässä keksintö koskee erityisemmin kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R^5 on metyyli, jonka suhteellinen stereokemia on 1R*,2R*:

25



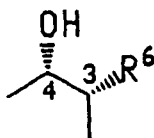
Tämä keksintö koskee myös erityisesti kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R^2 ja R^5 ovat yhdessä ja merkitsevät ryhmää

30



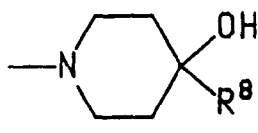
muodostaen kroman-4-olirenkaan. Tässä ryhmässä tämä keksintö koskee erityisemmin yhdisteitä, joissa mainitun kroman-4-olirenkaan C-3- ja C-4-asemien suhteellinen stereokemia on 3R*,4S*:

5



Tässä ryhmässä tämä keksintö koskee vielä erityisemmin yhdisteitä, joissa R⁶ on

10



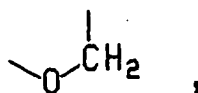
;

ja R⁸ on fenyyli tai 4-halogeenifenyyli.

15

Tämä keksintö koskee myös kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R² ja R⁵ ovat yhdessä ja merkitsevät ryhmää

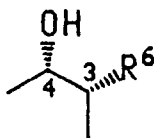
20



,

muodostaen kroman-4-olirenkaan, mainitun kroman-4-olirenkaan C-3- ja C-4-asemien suhteellinen stereokemia on 3R*,4S*:

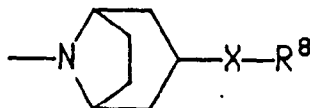
25



;

ja R⁶ on

30



Tämä keksintö koskee edelleen menetelmiä halvauksen, selkäydinvaurion, tapaturmaisen aivovaurion, moniinfarktidementian, keskushermoston degeneratiivisten sairauksien, kuten Alzheimerin taudin, Alzheimer-tyyppisen van-

35

huudentylsistymisen, Huntingtonin taudin, Parkinsonin taudin, epilepsian, liikeratakovettumistaudin, kivun, AIDS-dementian, psykoottisten tilojen, lääkeriippuvuuksien, migreenin, hypoglykemian, anksiolyyttisten tilojen, virtsanpidätyskyvyttömyyden ja iskeemisen tapahtuman hoitamiseksi, joka tapahtuma saa alkunsa keskushermostoleikkauksesta, avosydänleikkauksesta tai mistä tahansa menettelystä, jonka aikana sydän- ja verisuonijärjestelmän toiminta vaarantuu, jossa menetelmässä mainitulle nisäkkäälle annetaan tehokas määrä edellä esitetyn kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoaditiosuolaa.

Tämä keksintö koskee erityisesti edellä mainittua menetelmää, jolloin mainittu nisäkäs kärsii Alzheimer-tyyppisestä vanhuudentylsistymisestä, Huntingtonin taudista, Parkinsonin taudista, liikeratakovettumistaudista, epilepsiasta, halvauksesta, migreenistä ja tapaturmaisesta aivovauriosta.

Tämä keksintö koskee erityisemmin menetelmää migreenin, Alzheimerin taudin, tapaturmaisen aivovaurion, selkäydinvaurion ja halvauksen hoitamiseksi.

Tämä keksintö koskee erityisimmin menetelmää Parkinsonin taudin, tapaturmaisen aivovaurion ja migreenin hoitamiseksi.

Tämä keksintö koskee edelleen farmaseuttista koostumusta, joka sisältää patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Tämän keksinnön mukaiset farmakologisesti aktiiviset yhdisteet, joilla on edellä mainittu kaava (I), valmistetaan helposti.

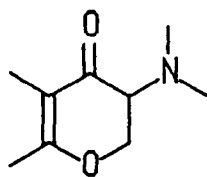
Kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistetaan yleisimmin poistamalla suojaus fenolialkoholivälituotteesta. Tämä fenolin suojaryhmä poistetaan tavanomaisilla menetelmillä. Fenoliryhmä suojataan edullisesti tavanomaisten

silyylieetterien muodossa, kuten tri-isopropyyllillä, tert-
 butyylidimetyylisilyyllillä, trifenyylisilyyllillä ja niiden
 kaltaisilla, tai bentsyyli- tai substituoituina bentsyyli-
 eettereinä. Edullisessa menetelmässä mainittujen silyyli-
 5 ryhmien poistamiseksi käytetään 1 - 1,1 mooliekvivalenttia
 tetrabutyyliammoniumfluoridia tai muuta sopivaa fluoridi-
 lähdettä reaktiolle inertissä liuottimessa, kuten tetra-
 hydrofuraanissa. Reaktio toteutetaan sopivasti noin 0 -
 50 °C:ssa ja sopivimmin ympäristön lämpötilassa, jotta
 10 vältetään reaktioseoksen kuumennus- tai jäähdytyskustan-
 nukset ja minimoidaan tuotteen hajoaminen kuumennuksen
 tapauksessa. Eräässä bentsyyli- tai substituoitujen bent-
 syylieetterien poistamismenetelmässä käytetään tavan-
 omaista hydrogenolyysiä jalometallikatalyyttin, kuten pal-
 15 ladiumin tai nikkelin, kanssa reaktiolle inertissä liuot-
 timessa, esimerkiksi käyttäen 10-%:ista palladiumia hii-
 lellä katalyyttinä, edullisesti pienissä paineissa (esim.
 1 - 10 atmosfääriä) ja lämpötiloissa (esim. 20 - 75 °C) ja
 yleensä reaktiolle inertissä liuottimessa, kuten metano-
 20 lissa tai etanolissa. Toisessa menetelmässä hydrogenolyy-
 siä varten käytetään ammoniumformaattia vetylähteenä reak-
 tiolle inertissä liuottimessa alhaisessa lämpötilassa
 (esim. 20 °C:sta refluksointilämpötilaan). Sopivia reak-
 tiolle inerttejä liuottimia tätä hydrogenolyysireaktiota
 25 varten ovat mm. eetterit, kuten dietyylieetteri, tetra-
 hydrofuraani tai dioksaani; alemmat alkoholit, kuten me-
 tanoli tai etanoli; tai niiden yhdistelmä. Erityisen
 edullinen liuotinyhdistelmä tätä hydrogenolyysiä varten on
 tetrahydrofuraanin ja metanolin seos.
 30 Edellisessä kappaleessa ja tässä muualla käytettynä
 termi "reaktiolle inertti liuotin" viittaa mihin tahansa
 liuottimeen, joka ei ole vuorovaikutuksessa lähtöaineiden,
 reagenssien, välituotteiden eikä tuotteiden kanssa taval-
 la, joka vaikuttaisi haitallisesti halutun tuotteen saan-
 35 toon.

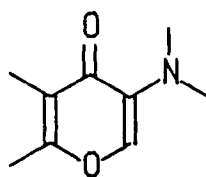
Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa fenolin hydroksiryhmä on suojattu, voidaan myös valmistaa α -piperidinokroman-4-onin, α -pyrrolidinokroman-4-onin tai α -8-atsabisyklo(3.2.1)oktanyylikromanonin, esim.

5

10



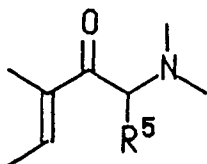
(B)



(C)

tai

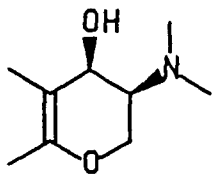
15



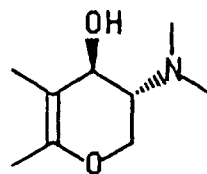
(D)

tavanomaisella hydridipelkistyksellä, jolloin yleensä muodostuu cis- ja trans-isomeerien seos, esim. vastaavasti

20

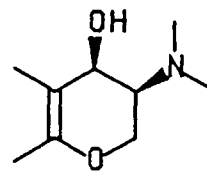


ja

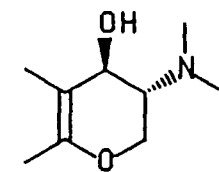


;

25

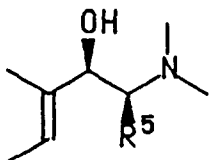


ja

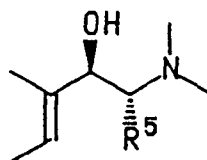


;

30



ja

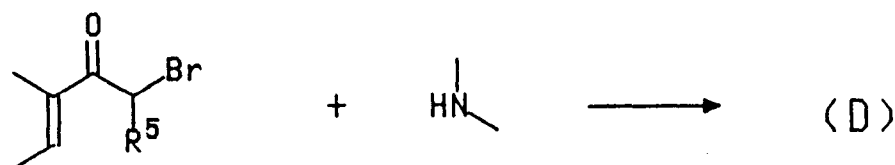
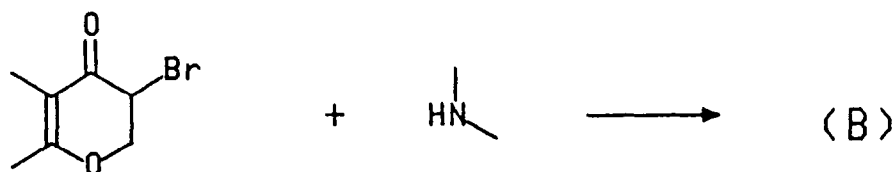


.

Luonnollisesti yksilöllisissä tapauksissa toinen tai molemmat näistä cis- ja trans-isomeereistä ovat usein valitsevina.

35

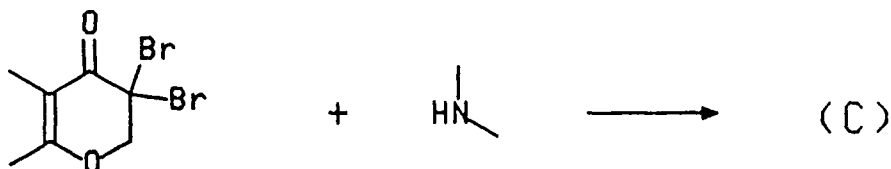
Nämä hydridipelkistykset toteutetaan käyttäen tavanomaisia hydridipelkistimiä, esim. NaBH_4 :ä tai LiAlH_4 :ä. Jälkimmäistä hydridireagenssia käytetään tavallisesti ylimääränä (esim. mooli moolia kohti) reaktiolle inertissä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, alennetussa lämpötilassa (esim. $-15\text{ }^\circ\text{C}$ - $75\text{ }^\circ\text{C}$). Mahdolliset suojaryhmät, joita on vielä paikalla ketonipelkistyksen jälkeen, poistetaan sitten edellä kuvattujen menetelmien mukaisesti. Edellä kuvatun tyyppin (B) välituoteyhdisteet, joissa R^2 ja R^5 ovat yhdessä, ja edellä kuvatun tyyppin (D) välituoteyhdisteet, joissa R^2 ja R^5 ovat erikseen, valmistetaan yleensä vastaavan monobromikromanonijohdannaisen reaktiolla sopivasti substituoidun piperidiinin, pyrrolidiinin tai 8-atsabisyklo(3.2.1)oktaanin kanssa, esim.



vastaavasti. Alan ammattimiehelle on selvää, että tämän reaktion tarkoituksia varten α -bromiryhmä voidaan korvata muulla nukleofiilisesti korvaavalla ryhmällä, kuten kloorilla, alkaanisulfonyylioksilla tai aryylisulfonyylioksilla. Tämä reaktio toteutetaan yleensä nukleofiilisille korvautumisille tyypillisissä olosuhteissa. Kun kahden reagenssin saatavuus on suunnilleen sama, käytetään oleellisesti lähes mooliekvivalentteja; vaikka kun toinen mainituista reagensseista on helpommin saatavissa, mainittua helpommin saatavissa olevaa reagenssia on tavalli-

sesti edullista käyttää ylimääränä, jotta bimolekulaarinen nukleofiilinen korvautumisreaktio voidaan pakottaa menemään loppuun lyhyemmässä ajassa. Mainittu reaktio toteutetaan yleensä niin, että läsnä on vähintään 1 mooliekvivalentti emästä, itse amiinijohdannaista, jos sitä on helpposti saatavissa, mutta tavallisemmin tertiääristä aminia, joka on emäsvoimakkuudeltaan vähintään verrattavissa nukleofiiliseen amiiniin; ja reaktiolle inertissä liuottimeksa, kuten asetonitriilissä, etanolissa, metanolissa tai niiden kaltaisissa. Haluttaessa reaktiota katalysoidaan lisäämällä jodidisuolaa (esim. NaI:a, KI:a) yksi mooliekvivalentti tai enemmän. Lämpötila ei ole ratkaiseva, mutta yleensä sitä nostetaan jonkin verran reaktion pakottamiseksi menemään loppuun lyhyempänä aikana, mutta ei niin korkeaksi, että se johtaisi tarpeettomaan hajoamiseen. Lämpötila, joka on välillä 20 - 120 °C, on yleensä hyväksyttävä. Alan ammattimies ymmärtää, että kun käytetään korotettuja lämpötiloja, mainittua reaktiota on edullista tarkkailla huolellisesti, niin että hajoamisen minimoimiseksi käytetään lyhyintä mahdollista reaktioaikaa. Lämpötila on sopivasti reaktioseoksen refluksointilämpötila.

Edellä kuvatun tyyppin (C) välituoteyhdisteet, joissa R^2 ja R^5 ovat yhdessä, valmistetaan yleensä vastaavan α, α -dibromikromanonijohdannaisen reaktiolla sopivasti substituoidun piperidiinin, pyrrolidiinin tai 8-atsabisyklo(3.2.1)oktaanin kanssa, esim.



Emäksen ainakin yhden lisämooliekvivalentin käyttöä (samanaikaisessa dehydrohalogeenoinnissa muodostuneen HBr:n neutraloimiseksi) lukuun ottamatta olosuhteet ovat analogiset olosuhteiden kanssa, jotka on kuvattu edellä tyyppi-

pien (B) ja (D) yhdisteiden valmistukselle nukleofiillisellä korvautumisreaktiolla.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet sisältävät kaksi asymmetristä hiiltä - mikä vastaa kahta rasemaattia ja neljää optisesti aktiivista yhdistettä. Toinen näistä rasemaateista on edellä mainittu cis-isomeeri ja toinen trans-isomeeri. Kumpikin näistä rasemaateista voidaan erottaa enantiomeeripariksi diastereomeeristen happoadditiosuolojen kautta optisesti aktiivisen hapon kanssa. Vaihtoehtoisesti raseeminen alkoholi muutetaan vastaaviksi diastereomeerisiksi estereiksi tai uretaaneiksi, jotka on muodostettu optisesti aktiivisen hapon tai isosyanaatin kanssa. Tällaiset kovalenttisesti sitoutuneet johdannaiset ovat erilaisten erotusmenetelmien (esim. kromatografian) kohteena. Tällaiset diastereomeeriset esterit muodostetaan alkoholista ja optisesti aktiivisesta haposta tai isosyanaatista tavanomaisilla menetelmillä, yleensä menetelmillä, jotka käsittävät hapon aktivoinnin, esim. happokloridina, seka-anhydridinä alkyylikloroformaatin kanssa tai dehydratoivan kytkentäaineen, kuten disykloheksyylikarbo-di-imidin, kanssa. Kun muodostuneet diastereomeeriset esterit on erotettu, esim. kromatografisilla menetelmillä, ne hydrolysoidaan tavanomaisilla menetelmillä, esim. vesipitoisella hapolla tai vesipitoisella emäksellä, niin että saadaan enantiomeerisiä optisesti aktiivisia kaavan (I) mukaisia alkoholiyhdisteitä. Hakijan tarkoituksena on, että tämä keksintö ei rajoitu jäljempänä esimerkkien avulla erityisesti esitettyihin raseemisiin cis- ja trans-yhdisteisiin, vaan käsittää kaikki tämän keksinnön mukaisten kaavan (I) omaavien yhdisteiden optisesti aktiiviset enantiomeerit.

Termin "farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat" tarkoitetaan käsittävän näihin kuitenkin rajoittumatta sellaiset suolat kuin vetykloridi-, vetybromidi-, vetyjodidi-, nitraatti-, vetysulfaatti-, divety-

fosfaatti-, mesylaatti-, maleaatti- ja sukkinaattisuolat. Tällaiset suolat valmistetaan tavallisesti saattamalla kaavan (I) mukaisen yhdisteen vapaa emäsmuoto reagoimaan sopivan hapon, tavallisesti yhden mooliekvivalentin, kanssa liuottimessa. Ne suolat, jotka eivät saostu suoraan, eristetään yleensä väkevöimällä liuotin ja/tai liissäämällä ei-liuotinta.

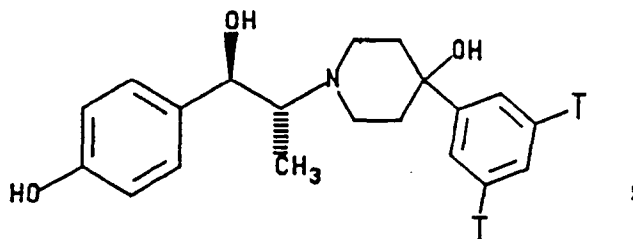
Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden synteesiin tarvittavat α -halogeeniketonilähtöaineet valmistetaan yleensä vastaavan asyylihalogenidin reaktiolla aromaattisen halogenidin kanssa alan ammattimiehen hyvin tuntemissa Friedel-Crafts-asyloinnin olosuhteissa tai muun aromaattisen asyloinnin olosuhteissa. Kun asyylihalogenidi ei sisällä halogeenisubstituenttia, joka on α -asemassa karbonyyliiryhmään nähden, mainitun aromaattisen asylointireaktion tuote saatetaan reagoimaan alan ammattimiehen hyvin tuntemissa tavanomaisissa bromausolosuhteissa. Muut tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden synteesiin tarvittavat lähtöaineet ja reagenssit ovat helposti saatavissa joko kaupallisesti, kirjallisuuden menetelmien mukaisesti tai menetelmillä, joista on esitetty esimerkkejä jäljempänä valmistusten osassa.

Näillä kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on neuroprotektiivinen aktiivisuus ja aktiivisuus halvauksen, selkäydinvaurion, tapaturmaisen aivovaurion, moni-infarktidementian, keskushermoston degeneratiivisten sairauksien, kuten Alzheimerin taudin, Alzheimer-tyyppisen vanhuudentylysisistymisen, Huntingtonin taudin, Parkinsonin taudin, epilepsian, liikeratakovettumistaudin, kivun, AIDS-dementian, psykoottisten tilojen, lääkeriippuvuuksien, migreenin, hypoglykemian, anksiolyyttisten tilojen, virtsanpidätyskyvyttömyyden ja iskeemisen tapahtuman hoidossa, joka tapahtuma saa alkunsa keskushermostoleikkauksesta, avosydänleikkauksesta tai mistä tahansa menettelystä, jonka aikana sydän- ja verisuonijärjestelmän toiminta

vaarantuu, joka aktiivisuus perustuu niiden kiihokeamino-
 happoreseptorien salpaamiskykyyn samalla, kun niillä on
 alentunut hypotensiivinen aktiivisuus tai ei merkittävää
 hypotensiivistä aktiivisuutta. Nyt kyseessä olevilla tämän
 5 keksinnön mukaisilla yhdisteillä, joilla on kaava (I), on
 myös pitkäaikainen metabolinen stabiilisuus. Kaavan (I)
 mukaisten yhdisteiden anti-iskeeminen aktiivisuus määrite-
 tään yhdellä tai useammalla jäljempänä kuvatuista menetel-
 mistä.

10 Seuraavassa sitoutumiskoetutkimuksessa osoitetaan
 koeyhdisteen N-metyyli-D-aspartaatti- (NMDA-) reseptoriin
 sitoutumisen aste. Sitoutumiskokeessa käytettäväksi tar-
 koitetut membraanit preparoidaan seuraavasti. Kymmeneltä
 koiraspuoliselta rotalta katkaistaan kaula ja etuaivot
 15 homogenisoidaan sakkaroosiliuokseen (0,32 M). Tilavuus
 suurennetaan 100 ml:ksi lisäämällä vielä sakkaroosiliuos-
 ta. Homogenaattia sentrifugoidaan 3 000 rpm:llä kymmenen
 minuuttia. Supernatantti (S1) säästetään ja pelletti sus-
 pendoidaan uudelleen ja homogenisoidaan. Tilavuus suuren-
 20 netaan 75 ml:ksi sakkaroosiliuoksella (0,32 M). Homoge-
 naattia sentrifugoidaan 3 000 rpm:llä kymmenen minuuttia,
 minkä jälkeen supernatantti (S2) säästetään ja pelletti
 (P1) heitetään pois. Supernatantit (S1 ja S2) yhdistetään
 ja sentrifugoidaan 12 000 rpm:llä 25 minuuttia. Saatu pel-
 25 letti (P2) suspendoidaan uudelleen 100 ml:aan Tris-ase-
 taattia (5 mM, pH 7,4) ja sitten annetaan olla jäässä vä-
 hintään kymmenen minuuttia solujen hajottamiseksi. Pellet-
 ti pestään kolme kertaa 1,0 ml:lla Tris-asetaatia (5 mM,
 pH 7,4) ja suspendoidaan uudelleen mahdollisimman pieneen
 30 tilavuuteen Tris-asetaatia (noin 2 ml etuaivoja kohti,
 proteiinipitoisuus on noin 10 mg/ml). Näin preparoidut
 membraanit pakastetaan ja varastoidaan -20 °C:ssa. Itse
 sitoutumiskoe toteutetaan seuraavasti. Membraanit sulate-
 taan ja homogenisoidaan nopeasti. Pelletti (P2) laimenne-
 35 taan suunnilleen 0,5 mg/ml:n proteiinipitoisuuteen Tris-

HCl:iin (50 mM, pH 7,4). Lisätään koeyhdiste, kaavan (I) mukainen yhdiste, ja sen jälkeen tritioitu ligandi. Tritioitu ligandi (5 nM), jota vastaan sitoutuminen tässä tapauksessa tutkitaan, on yhdiste, jolla on kaava



jossa T on tritio (^3H). Ei-spesifinen sitoutuminen määritetään käyttäen 100 μM kylmää ligandia. Kaikki putket tutkitaan kolmena rinnakkaiskokeena. Putkia inkuboidaan 20 minuuttia 30 °C:ssa tärisevässä vesihauteessa. Mainittujen putkien sisällöt suodatetaan käyttäen Brandel-solukerääjää (Brandel, 8561 Atlas Drive, Gaithersburg, Maryland, 20877, USA) ja GF/B-suodatinta. Mainitulla suodattimella olevaa jäännöstä pestään 10 sekunnin ajan jääkylmällä Tris-HCl:lla (5 mM, pH 7,4). Suodattimet pannaan viaaleihin, lisätään tuikelaskentanestettä ja radioaktiivisuus laskeaan beta-laskurissa. Loppusummat minuuttia kohti (CPM:t) ei-spesifiselle sitoutumiselle vähennetään ainoastaan ligandia sisältävien putkien CPM-arvoista, niin että saadaan spesifinen sitoutuminen. CPM:t ei-spesifiselle sitoutumiselle vähennetään koeyhdisteitä sisältävien putkien arvoista ja nämä ilmaistaan spesifisen sitoutumisen prosentuaalisena osuutena.

Sitoutumiskokeessa käytettävä ligandi valmistetaan kuten valmistuksessa 49 jäljempänä on kuvattu.

Edullinen menetelmä neuroprotektiivisen aktiivisuuden arvioimiseksi on julkaisun Ismail A. Shalaby et al., J. Pharm. and Experimental Therapeutics, 260, 925 (1992), menetelmä, joka sisällytetään tähän viittauksella ja on jäljempänä kuvattu.

Soluviljelmä

17 vuorokauden rotan sikiöiden (CD, Charles River Breeding Laboratories, Inc., Wilmington, MA) aivotursosoluja viljellään PRIMARIA-viljelylevyillä (Falcon Co., Lincoln Park, NJ) 2 - 3 viikkoa seerumia sisältävässä viljelyelatusaineessa (minimum essential medium -elatusaine, jossa on ei-välttämättömiä aminohappoja ja joka sisältää 2 mM glutamiinia, 21 mM glukosia, penisilliiniä/streptomysiiniä (5 000 U kumpaakin), 10 % naudansikiöseerumia (vuorokaudet 1 - 7) ja 10 % hevosseerumia (vuorokaudet 1 - 21)) (Choi et al., 1987). Solut joko levitetään 96-kuoppaisille mikrotiitterilevyille tiheytenä 80 000 solua kuoppaa kohti tai 24-kuoppaisille viljelylevyille tiheytenä 250 000 solua kuoppaa kohti. Viljelmiä kasvatetaan 37 °C:ssa kostutetussa CO₂-kudosviljelyinkubaattoris-
 15 sa, jossa on 5 % CO₂:a ja 95 % ilmaa. Ei-hermosolujen jakautumista kontrolloidaan lisäämällä 20 µM uridiinia ja 20 µM 5-fluori-2-deoksiuridiinia (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) viljelyn päivistä 6 - 8 (Martin et al., 1990).
 20 Viljelyelatusaineet vaihdetaan 2 - 3 vuorokauden välein tuoreeseen aineeseen.

Glutamaattitoksisuus

Viljelmistä arvioidaan glutamaattitoksisuus 2 - 3 viikon kuluttua ensimmäisestä levyviljelyn tekemisestä.
 25 Viljelyelatusaineet poistetaan ja viljelmät huuhdotaan kaksi kertaa CSS:llä (Choi et al., 1987) (millimooleina): NaCl, 12; KCl, 5,4; MgCl₂, 0,8; CaCl₂, 1,8; glukosi, 15; ja 4-(2-hydroksietyyli)-1-piperatsiinietaanisulfonihapolla, 25 mM (pH 7,4). Sen jälkeen viljelmät altistetaan 15
 30 minuutiksi (37 °C) glutamaatin eri pitoisuuksille. Tämän inkuboinnin jälkeen viljelmät huuhdotaan 3 kertaa glutamaattittomalla CSS:llä ja kaksi kertaa tuoreella viljelyelatusaineella ilman seerumia. Sen jälkeen viljelmiä inkuboidaan 20 - 24 tuntia seerumittomassa viljelyelatusai-
 35 neessa. Koeyhdiste, kaavan (I) mukainen yhdiste, lisätään

2 minuuttia ennen 15 minuutin altistusta glutamaatille ja sen aikana. Joissakin kokeissa mainittu kaavan (I) mukainen yhdiste lisätään eri aikoina glutamaattialtistuksen jälkeen ja seuraavien 20 - 24 tunnin ajan.

5 Solujen elinkykyisyys arvioidaan rutiininomaisesti 20 - 24 tuntia eksitotoksiinialtistuksen jälkeen mittaamalla sytosolientsyymin LDH aktiivisuus (Koh ja Choi, 1987; Wroblewski ja LaDue, 1955). LDH-aktiivisuus määritetään mikrotiitterilevyjen kunkin 96 kuopan viljelyelatusaineesta. 50 μ l:n näyte elatusainetta lisätään yhtä suureen tilavuuteen natriumfosfaattipuskuria (0,1 M, pH 7,4), joka sisältää 1,32 mM natriumpyruvaattia ja 2,9 mM NADH:ta. Kokonaisreaktioseoksen absorbanssia 340 nm:llä kullekin 96 kuopalle seurataan 5 sekunnin välein 2 minuutin ajan automaattisella spektrofotometrisellä mikrotiitterilevylukijalaitteella (Molecular Devices; Menlo Park, CA). Absorbanssin määrä lasketaan automaattisesti käyttäen IBM SOFTmax -ohjelmaa (versio 1.01; Molecular Devices) ja sitä käytetään LDH-aktiivisuusindeksinä.

20 Hermosolujen elinkykyisyyden morfologinen arviointi suoritetaan käyttäen faasikontrastimikroskopiaa. 96-kuoppaisilla viljelylevyillä ei saada hyviä faasikontrastikuvia, joten tähän tarkoitukseen käytetään soluviljelmiä 24-kuoppaisilla levyillä. Määrällisesti molemmat levyviljelmät ovat yhtä herkkiä glutamaattitoksisuudelle ja niissä on 2 - 3-kertaiset LDH-aktiivisuuden lisäykset 24 tunnin kuluttua altistuksesta 0,1 - 1,0 mM glutamaatille.

Reagenssit

30 Hevosen ja naudan sikiöseerumi ostetaan Hyclonelta (Logan, UT). Viljelyelatusaine, glutamiini ja penisilliini/streptomysiini ostetaan Gibco Co:lta (Grand Island, NY).

Tulosanalyysi

35 Neurotoksisuuden määrä määritetään mittaamalla viljelyelatusaineessa läsnä oleva LDH:n aktiivisuus 20 -

24 tunnin kuluttua glutamaattialtistuksesta. Ensimmäiset kokeet vahvistavat julkaistut raportit, mikä osoittaa, että lisääntynyt LDH-aktiivisuus viljelyelatusaineessa korreloi hermosolujen tuhoutumisen ja degeneraation kanssa (Koh ja Choi, 1987). Koska LDH:n todelliset tasot vaihtelevat eri viljelmissä, tulokset ilmaistaan rutiininomaisesti suhteessa saman viljelylevyn puskurikäsiteltyihin sisarkuoppiin. LDH-aktiivisuusindeksin saamiseksi glutamaatilla ja lääkkeellä käsitellyistä viljelmistä vertailuviljelmien LDH-arvot vähennetään käsittelyryhmien arvoista. Tulokset lääkekäsittelyille ilmaistaan 1 mM glutamaatin (tai NMDA:n) indusoiman LDH:n lisäyksen prosentuaalisena osuutena kullekin kokeelle. NMDA-antagonistien pitoisuudet, jotka tarvitaan eksitotoksiinien indusoiman LDH-lisäyksen kumoamiseksi 50-%:isesti (IC_{50}), lasketaan käyttäen log-probit-analyysiä kolmen riippumattoman kokeen yhdistetyistä tuloksista. Eri käsittelyryhmiä verrataan käyttäen kaksihäntäistä t-koetta.

Metabolinen stabiilisuus

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden metabolisen stabiilisuuden in vitro määrittämiseksi toteutetaan seuraava ihmisen maksan mikrosomikoe. Mikrosomaaliset inkubointiseokset sisältävät 1 μ M mikrosomaalista P450:tä, NADPH:ta kehittävää systeemiä (0,5 mM $NADP^+$, 4 mM glukoosi-6-fosfaatti ja 10 U/ml glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasia), 0,1 M fosfaattipuskuria (pH 7,4), 10 mM $MgCl_2$:a ja 2 μ M koeyhdistettä substraattina 1,4 ml:n kokonaistilavuudessa. Reaktioseoksia esi-inkuboidaan 37 °C:ssa kaksi minuuttia ennen reaktion aloittamista lisäämällä maksan mikrosomeja. Inkuboinnit suoritetaan 37-°C:isessä vesihauteessa ravistaen varovasti. Inkubointiseoksista poistetaan erät ajanhetkillä 0, 20, 40 ja 60 minuuttia ja sitten ne siirretään polypropeenimikrokoeputkiin, jotka sisältävät yhtä suuren tilavuuden jääkylmää metanolia, reaktion pysäyttämiseksi. Denaturoitunut proteiini erotetaan sentrifugoimalla ja

saatu supernatantti siirretään ja sitä varastoidaan -20 °C:ssa analyysiä varten. Substraatin määrä määritetään HPLC:llä käyttäen UV-toteamista. Supernatanttierän (75 µl) HPLC:hen suoran injektioon jälkeen käytetään substraatin piikin korkeutta substraatin katoamisnopeuden määrittämiseen inkuboinnin kulun aikana olettaen, että läsnä oleva substraatin määrä ajanhetkellä nolla oli 100 %. Puoliintumisaika ($T_{1/2}$) määritetään jakamalla 0,693 K:lla, jolloin K määritettiin koko inkubointijakson log-lineaariregressiolla, jolloin substraatin katoamisnopeus noudatti ensimmäisen kertaluvun kinetiikkaa.

Tällaiset selektiiviset neuroprotektiiviset antiiskeemiset ja kiihokeaminohappoja salpaavat aktiivisuudet yhdessä suuremman metabolisen stabiilisuuden kanssa kuvastavat nyt kyseessä olevien yhdisteiden arvokasta käyttökelpoisuutta hoidettaessa degeneratiivisia CNS:n (keskushermoston) häiriöitä, kuten halvausta ja tapaturmaista aivovauriota, ja Alzheimerin tautia, Parkinsonin tautia ja Huntingtonin tautia; ilman merkittävää mahdollisuutta samanaikaisesti tarpeettomasti alentaa verenpainetta. Tällaisten sairauksien systeemisessä hoidossa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden neuroprotektiivisellä määrällä annostus on tavallisesti noin 0,02 - 50 mg/kg/vrk (0,001 - 2,5 g/vrk keskivertoimisessa, joka painaa 50 kg) yksittäisenä tai jaettuina annoksina antotavasta huolimatta. Edullisempi annostusalue on noin 0,15 mg/kg/vrk - noin 50 mg/kg/vrk. Hoitava lääkäri voi tietenkin määrätä nimenomaisen yhdisteen ja yksilöllisen sairauden nimenomaisen luonteen mukaan annoksia, jotka ovat tämän alueen ulkopuolella. Oraalinen antotapa on yleensä edullinen. Jos potilas on kuitenkin kyvytön nielemään tai oraalinen imeytyminen on muuten heikentynyt, edullinen antotapa on parenteraalinen (lihaksensisäinen, laskimonsisäinen) tai paikallinen.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet annetaan yleensä farmaseuttisen koostumuksen muodossa, joka sisältää aina-

kin yhtä kaavan (I) mukaisista yhdisteistä yhdessä farma-
seuttisesti hyväksyttävän vehikkelin tai laimentimen kans-
sa. Tällaiset koostumukset formuloidaan yleensä tavalli-
seen tapaan käyttäen kiinteitä tai nestemäisiä vehikkelejä
5 tai laimentimia, kuten antotavan kanssa on tarkoituksenmu-
kaista.

Oraalisen antamisen tarkoituksia varten voidaan
käyttää tabletteja, jotka sisältävät täyteaineita, kuten
natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia ja dikalsiumfos-
10 faattia, sekä erilaisia hajottavia aineita, kuten tärkkeli-
ystä ja edullisesti peruna- tai tapiokatärkkelystä, al-
giinihappoa ja tiettyjä kompleksisilikaatteja, yhdessä
sideaineiden, kuten polyvinyylipyrrolidonin, sakkaroosin,
gelatiinin ja akaasian, kanssa. Lisäksi voiteluaineet, ku-
15 ten näihin kuitenkin rajoittumatta magnesiumstearaatti,
natriumlauryylisulfaatti ja talkki, ovat usein hyvin käyt-
tökelpoisia tabletointitarkoituksiin. Saman tyyppisiä
kiinteitä koostumuksia voidaan myös käyttää täyteaineina
pehmeissä elastisissa ja kovatäytegelatiinikapseleissa;
20 edullisia aineita tässä yhteydessä ovat myös esimerkiksi
ja näihin kuitenkin rajoittumatta laktoosi tai maitoso-
keri sekä suuren moolimassan omaavat polyetyleeniglykolit.
Kun oraalista antamista varten halutaan saada vesipitoisia
suspensioita ja/tai eliksiirejä, olennainen aktiivinen ai-
25 neosa voidaan yhdistää erilaisten makeutus- tai aromiai-
neiden kanssa, väriaineen tai värien kanssa ja haluttaessa
myös emulgointi- ja/tai suspendointiaineiden kanssa, yh-
dessä sellaisten laimentimien kuin veden, etanolin, pro-
pyleeniglykolin, glyserolin ja niiden muiden samankaltais-
30 ten yhdistelmien kanssa.

Tätä keksintöä valaistaan seuraavilla esimerkeillä,
mutta se ei rajoitu niiden yksityiskohtiin.

Kaikki ei-vesipitoiset reaktiot suoritettiin käyt-
tään tyypeä suojakaasuna helppouden vuoksi ja yleisesti
35 saantojen maksimoimiseksi. Kaikki liuottimet/laimentimet

kuivattiin julkaistujen standardimenetelmien mukaisesti tai ostettiin esikuivatussa muodossa. Kaikkia reaktioseoksia sekoitettiin joko magneettisesti tai mekaanisesti. NMR-spektrit on rekisteröity 300 MHz:n aallonpituudella ja ilmoitettu ppm:na. NMR-liuotin oli CDCl_3 , ellei toisin ole erikseen mainittu. IR-spektrit on ilmoitettu cm^{-1} :nä yleensä erikseen mainitsemalla vain voimakkaat signaalit.

Esimerkit

Esimerkki 1

10 **(1R*,2R*)-1-(3-fluori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olimesylaatti**

Seosta, jonka muodostivat 3-fluori-4-tri-isopropyyylisilyylioksi- α -bromipropiofenoni (valmistuksen 1 yhdiste, 1,19 g, 2,95 mmol), 4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidiini (0,864 g, 4,43 mmol) ja trietyyliamiini (1,03 ml, 7,38 mmol) etanolissa (25 ml), refluksoititiin 4 tuntia, sitten sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 64 tuntia. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1,5 x 3 tuumaa (3,8 x 7,6 cm)] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia:

25 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (350 ml), ei mitään;
 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (150 ml), ei mitään;
 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (450 ml), 437 g (29 %) 1-(3-fluori-4-tri-isopropyyylisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia

30 keltaisena öljynä, jolle saatiin: NMR δ 7,88 (dd, J = 2, 11 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 5,5, 9 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 9 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 2,93 - 2,72 (m, 2H), 2,72 - 2,53 (m, 2H), 2,03 (sym m, 2H), 1,82 - 1,58 (m, 3H), 1,35 -

35 1,22 (m, 5H), 1,10 (d, J = 7 Hz, 18H).

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,027 g, 0,717 mmol) ja etanoli (10 ml), sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin 1-(3-fluori-4-tri-isopropyyilisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia (0,371 g, 0,717 mmol 10 ml:ssa etanolia). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli. Seos väkevöitiin ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen faasi pestiin suolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1,9 x 7,6 cm (0,75 x 3 tuumaa) pakattuna heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml), ei mitään; 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (100 ml) ja 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml), 0,22 g (59 %) (1R*,2R*)-1-(3-fluori-4-tri-isopropyyilisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia. Eetteristä uudelleenkiteytetylle näytteelle saatiin: sp. 159 - 160 °C.

Edellä esitetyn reaktion tuote (0,192 g, 0,37 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (10 ml) ja lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridia (0,407 ml, 0,407 mmol, 1 M tetrahydrofuraaniliuos). Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia ympäristön lämpötilassa ja sitten väkevöitiin. Jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä ja faasit erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 0,122 g (91 %) valkoista kiinteää tuotetta. Kiinteä aine lietettiin metanoliin (6 ml) ja lisättiin metaanisulfonihappoa (0,022 ml, 0,34 mmol). Seos väkevöitiin keittämällä 0,5 ml:ksi. Jäähdytettiin, jolloin saatiin kiteitä, jotka otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 0,062 g (36 %) (1R*,2R*)-1-(3-fluori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olimesylaattia, jonka sp. oli 239 -

241 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{23}F_2NO_3 \cdot CH_4SO_3$:
C 54,89; H 5,92; N 3,05. Todettu: C 55,17; H 6,08; N 3,11.

Esimerkki 2

(1R*,2R*)-1-(4-hydroksi-3-metyylifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olimesylaatti

Seosta, jonka muodostivat 3-metyyli-4-tri-isopropyylisilyylioksi- α -bromipropiofenoni (valmistuksen 6 yhdiste, 9,17 g, 22,97 mmol), 4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidiini (6,73 g, 34,45 mmol) ja trietyyliamiini (8,0 ml, 57,43 mmol) etanolissa (180 ml), refluksoitettiin 6 tuntia. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flashkromatografoitiin silikageelillä [3 x 3,5 tuumaa (7,6 x 8,9 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (1 000 ml), ei mitään; 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (700 ml), ei mitään; 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (1 300 ml) ja 25 % etyyliasetaattia heksaanissa (600 ml), 7,66 g (65 %) 1-(3-metyyli-4-tri-isopropyylisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia keltaisena vaahtona, joka sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta. Etyyliasetaatista/heksaanista uudelleenkiteytetylle näytteelle saatiin: sp. 78 - 82 °C.

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,564 g, 14,92 mmol) ja etanoli (60 ml), sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin 1-(3-metyyli-4-tri-isopropyylisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia (7,66 g, 14,92 mmol 10 ml:ssa etanolia) käyttäen kahta 30 ml:n etanolihuuhtelua. Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli. Saostunut valkoinen kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 5,72 g (74 %)

(1R*,2R*)-1-(3-metyyli-4-tri-isopropyyilisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia, joka sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta ja jonka sp. oli 188 - 189 °C.

5 Edellä esitetyn reaktion tuote (5,72 g, 11,1 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (150 ml) ja lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridia (12,21 ml, 12,21 mmol, 1 M tetrahydrofuraaniliuos). Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti ympäristön lämpötilassa ja sitten väkevöitiin.

10 Jäännöstä jakoutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä ja faasit erotettiin. Orgaaninen kerros väkevöitiin ja lietettiin metyleenikloridiin. Saostunut valkoinen kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 3,41 g (85 %) (1R*,2R*)-1-(4-hydroksi-3-metyyli-

15 fenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia. Erä (0,16 g, 0,447 mmol) muutettiin mesylaattisuolakseen. Se lietettiin metanoliin (8 ml) ja lisättiin metaanisulfonihappoa (0,029 ml, 0,45 mmol). Seos suodatettiin ja väkevöitiin; sitten jäännös uudelleen-

20 kiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 0,152 g (58 %) mesylaattisuolaa, jonka sp. oli 215 - 216 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{25}FNO_3 \cdot CH_4SO_3$: C 58,01; H 6,64; N 3,07. Todettu: C 57,99; H 6,72; N 3,17.

Esimerkki 3

25 (1R*,2R*)-1-(3,5-dimetyyli-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olimesylaatti

Seosta, jonka muodostivat 3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyyilisilyylioksi- α -bromipropiofenoni (valmistuksen 18 yhdiste, 1,50 g, 3,63 mmol), 4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidiini (1,00 g, 4,03 mmol) ja trietyyliamiini (1,7 ml, 12,2 mmol) etanolissa (30 ml), refluksoitettiin 4,5 tuntia ja sitten sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakoutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotet-

35

tiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 5 tuumaa (2,5 x 12,7 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (750 ml), ei mitään; 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (250 ml) ja 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (500 ml), 0,82 g (41 %) 1-(3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyyllisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia keltaisena vaahtona, joka sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta ja jolle saatiin: NMR δ 7,37 (s, 2H), 7,36 (ABq, $\Delta\nu_{1-3}$ = 30,5 Hz, J = 8,5 Hz, 4H), 4,15 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 2H), 2,67 - 2,53 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,25 - 1,97 (m, 2H), 1,74 - 1,60 (m, 2H), 1,60 (s, 1H), 1,40 - 1,18 (m, 6H), 1,13 (d, J = 7,2 Hz, 18H).

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,054 g, 1,43 mmol) ja etanoli (5 ml), sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin 1-(3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyyllisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia (0,77 g, 1,42 mmol 25 ml:ssa etanolia). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli. Saostunut valkoinen kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,44 g (56 %) (1R*,2R*)-1-(3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyyllisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia, joka sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta ja jonka sp. oli 211,5 - 212,5 °C.

Edellä esitetyn reaktion tuote (0,40 g, 0,73 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (10 ml) ja lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridia (0,81 ml, 0,81 mmol, 1 M tetrahydrofuraaniliuos). Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia ympäristön lämpötilassa ja sitten väkevöitiin. Jäännöstä jakoutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä ja

faasit erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 3 tuumaa (2,5 x 7,6 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 50 % etyyliasetaattia heksaanissa (300 ml), ei mitään; 50 % etyyliasetaattia heksaanissa (100 ml) ja etyyliasetaatti (200 ml), 0,247 g (88 %) (1R*,2R*)-1-(3,5-dimetyyli-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia. Erä (0,24 g, 0,616 mmol) muutettiin mesyalaattisuolakseen. Se lietettiin metaanoliin (15 ml) ja lisättiin metaanisulfonihappoa (0,040 ml, 0,616 mmol). Seos suodatettiin ja väkevöitiin; sitten jäännös uudelleenkiteytettiin 9:1-suhteisesta etanolin ja veden seoksesta, jolloin saatiin 0,228 g (58 %) mesyalaattisuolaa höytäleisenä valkoisena kiinteänä aineena, jonka sp. oli 202,5 - 203 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{28}ClNO_3 \cdot CH_4SO_3$: C 56,84; H 6,64; N 2,88. Todettu: C 57,01; H 6,83; N 2,94.

Esimerkki 4

(1R*,2R*)-1-(3,5-dimetyyli-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olimesyalaatti

Seosta, jonka muodostivat 3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyyilisilyylioksi- α -bromipropiofenoni (valmistuksen 18 yhdiste, 1,50 g, 3,63 mmol), 4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidiini (0,78 g, 4,00 mmol) ja trietyyliamiini (1,0 ml, 7,2 mmol) etanolissa (30 ml), refluksoitiin 4,5 tuntia ja sitten sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakoutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 4 tuumaa (2,5 x 10,2 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasetaattia heksaa-

nissa (500 ml), ei mitään; 20 % etyyliasettaattia heksaanissa (500 ml), 0,96 g (50 %) 1-(3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyyilisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia oranssina vaahtona, joka sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta ja jolle saatiin: NMR δ 7,74 (s, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,02 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,15 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 2,90 - 2,77 (m, 3H), 2,68 - 2,57 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,28 - 2,03 (m, 2H), 1,77 - 1,66 (m, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,41 - 1,19 (m, 5H), 1,13 (d, J = 7,2 Hz, 18H).

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,065 g, 1,72 mmol) ja etanoli (5 ml), sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin 1-(3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyyilisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia (0,90 g, 1,71 mmol 25 ml:ssa etanolia). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa viikonlopun yli. Saostunut valkoinen kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,365 g (40 %) (1R*,2R*)-1-(3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyyilisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia, joka sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta ja jonka sp. oli 186,5 - 187 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{31}H_{48}FNO_3Si \cdot 0,125H_2O$: C 69,69; H 9,15; N 2,62. Todettu: C 69,65; H 9,29; N 2,57.

Edellä esitetyn reaktion tuote (0,31 g, 0,59 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (10 ml) ja lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridia (0,65 ml, 0,65 mmol, 1 M tetrahydrofuraaniliuos). Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia ympäristön lämpötilassa ja sitten väkevöitiin. Jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä ja faasit erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 3 tuumaa (2,5 x 7,6 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää

eluointia: 50 % etyyliasetaattia heksaanissa (150 ml), ei
 mitään; 50 % etyyliasetaattia heksaanissa (50 ml) ja
 etyyliasetaatti (200 ml), 0,200 g (91 %) (1R*,2R*)-1-(3,5-
 dimetyyli-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hyd-
 5 roksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia. Erä (0,194 g, 0,519
 mmol) muutettiin mesylaattisuolakseen. Se lietettiin me-
 tanoliin (15 ml) ja lisättiin metaanisulfonihappoa (0,043
 ml, 0,524 mmol). Seos suodatettiin ja väkevöitiin; sitten
 jäännös uudelleenkiteytettiin 9:1-suhteisesta etanolin ja
 10 veden seoksesta, jolloin saatiin mesylaattisuola höytäleis-
 senä valkoisena kiinteänä aineena (0,174 g), jonka sp. oli
 179 - 180 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{28}FNO_3 \cdot$
 $CH_4SO_3 \cdot 0,25H_2O$: C 58,27; H 6,91; N 2,95. Todettu: C 58,30;
 H 7,24; N 3,00.

15 **Esimerkki 5**

(1R*,2R*)-1-(3,5-difluori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-
 (4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-
 olimesylaatti

Seosta, jonka muodostivat 3,5-difluori-4-tri-iso-
 20 propyyilisilyylioksi- α -bromipropiofenoni (valmistuksen 20
 yhdiste, 1,50 g, 3,56 mmol), 4-(4-kloorifenyyli)-4-hyd-
 roksipiperidiini (1,00 g, 4,03 mmol) ja trietyyliamiini
 (1,7 ml, 12,2 mmol) etanolissa (30 ml), refluksoitiin 4,5
 tuntia ja sitten sekoitettiin yön yli ympäristön lämpöti-
 25 lassa. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä ja-
 kouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotet-
 tiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kui-
 vattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös
 flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 4 tuumaa
 30 (2,5 x 10,2 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla
 tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasetaattia heksaa-
 nissa (250 ml), ei mitään; 10 % etyyliasetaattia heksaa-
 nissa (250 ml) ja 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (250
 ml), 0,79 g (40 %) 1-(3,5-difluori-4-tri-isopropyylisi-
 35 lyylioksifenyyli)-2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperi-

din-1-yyli)propan-1-onia oranssina vaahtona, joka sopi
 käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta ja jolle saatiin: NMR
 δ 7,73 (pitkän välin kytkeytynyt d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,37
 (ABq, $\Delta\nu_{1-3} = 26,3$ Hz, $J = 8,7$ Hz, 4H), 4,03 (q, $J =$
 5 6,8 Hz, 1H), 2,95 - 2,81 (m, 2H), 2,66 - 2,61 (m, 2H),
 2,17 - 1,93 (m, 2H), 1,80 - 1,55 (m, 3H), 1,39 - 1,21 (m,
 5H), 1,12 (d, $J = 7,2$ Hz, 18H).

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi
 (0,058 g, 1,40 mmol) ja etanoli (5 ml), sekoitettiin 10
 10 minuuttia ja sitten lisättiin 1-(3,5-difluori-4-tri-iso-
 propyyilisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hyd-
 roksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia (0,76 g, 1,38 mmol
 20 ml:ssa etanolia). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön
 lämpötilassa viikonlopun yli. Saostunut valkoinen kiinteä
 15 aine otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin
 saatiin 0,43 g (57 %) (1R*,2R*)-1-(3,5-difluori-4-tri-iso-
 propyyilisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hyd-
 roksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia, joka sopi käytettä-
 väksi ilman jatkopuhdistusta ja jonka sp. oli 192 -
 20 192,5 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{29}H_{42}ClF_2-$
 $NO_3Si \cdot 0,25H_2O$: C 62,35; H 7,67; N 2,51. Todettu: C 62,37;
 H 7,81; N 2,73.

Edellä esitetyn reaktion tuote (0,39 g, 0,70 mmol)
 liuotettiin tetrahydrofuraaniin (10 ml) ja lisättiin tet-
 25 rabutyyliammoniumfluoridia (0,80 ml, 0,80 mmol, 1 M tet-
 rahydrofuraaniliuos). Reaktioseosta sekoitettiin 30 mi-
 nuuttia ympäristön lämpötilassa ja sitten väkevöitiin.
 Jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä ja
 faasit erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin suolaliuok-
 30 sella, kuivattiin ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromato-
 grafoitiin silikageelillä [1 x 4 tuumaa (2,5 x 10,2 cm)]
 käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 50 %
 etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml), ei mitään; etyyli-
 asetaatti (200 ml), ei mitään; 2 % metanolia etyyliase-
 35 taatissa (200 ml) ja 5 % metanolia etyyliasetaatissa (200

ml), 0,232 g (86 %) (1R*,2R*)-1-(3,5-difluori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia. Erä (0,226 g, 0,589 mmol) muutettiin mesylaattisuolakseen. Se lietettiin metanoliin (15 ml) ja lisättiin metaanisulfonihappoa (0,038 ml, 0,587 mmol). Seos suodatettiin ja väkevöitiin; sitten jäännös uudelleenkiteytettiin 9:1-suhteisesta etanolin ja veden seoksesta, jolloin saatiin mesylaattisuola valkoisena kiinteänä aineena (0,240 g), jonka sp. oli 239,5 - 240 °C.

10 Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{22}ClF_2NO_3 \cdot CH_4SO_3 \cdot H_2O$: C 50,65; H 5,67; N 2,81. Todettu: C 50,94; H 5,54; N 2,85.

Esimerkki 6

(1R*,2R*)-1-(3,5-dimetyyli-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-trifluorimetyyllifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olimesylaatti

15

Seosta, jonka muodostivat 3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyyylisilyylioksi- α -bromipropiofenoni (valmistuksen 18 yhdiste, 2,00 g, 4,84 mmol), 4-(4-trifluorimetyyllifenyyli)-4-hydroksipiperidiini (1,78 g, 7,26 mmol) ja trietyyliamiini (1,4 ml, 10,0 mmol) etanolissa (30 ml), refluksoitiin 7,75 tuntia ja sitten sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakoutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin.

20 Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1,5 x 4 tuumaa (3,8 x 10,2 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (500 ml), ei mitään; 25 % etyyliasetaattia heksaanissa (250 ml), 1,39 g (50 %) 1-(3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyyylisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-trifluorimetyyllifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-oniaoranssina vaahtona, joka sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta ja jolle saatiin: NMR δ 7,74 (s, 2H), 7,60 (m, 4H), 4,17 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 2,92 - 2,79 (m, 2H), 2,71 - 2,58

30

35

(m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,25 - 2,00 (m, 2H), 1,76 - 1,65 (m, 2H), 1,41 - 1,18 (m, 6H), 1,13 (d, J = 7,2 Hz, 18H).

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,090 g, 2,38 mmol) ja etanoli (5 ml), sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin 1-(3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyyლისilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-trifluorimetyyllifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia (1,30 g, 2,25 mmol 25 ml:ssa etanolia). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa viikonlopun yli. Saostunut valkoinen kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,408 g (31 %) (1R*,2R*)-1-(3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyyლისilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-trifluorimetyyllifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia, joka sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta ja jonka sp. oli 177 - 177,5 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{32}H_{48}F_3NO_3Si \cdot 0,25H_2O$: C 65,78; H 8,37; N 2,40. Todettu: C 65,65; H 8,51; N 2,57.

Edellä esitetyn reaktion tuote (0,348 g, 0,60 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (10 ml) ja lisättiin tetraabutyyliammoniumfluoridia (0,60 ml, 0,60 mmol, 1 M tetrahydrofuraaniliuos). Reaktioseosta sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja eetterillä ja sekoitettiin voimakkaasti. Saostunut kiinteä aine suodatettiin ja huuhdottiin eetterillä ja se painoi 0,166 g (65 % tuotetta). Suodosta uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 3 tuumaa (2,5 x 7,6 cm)] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 50 % etyyliasetaatia heksaanissa (100 ml), ei mitään; 50 % etyyliasetaatia heksaanissa (100 ml) ja etyyliasetaatia (75 ml), 0,077 g tuotetta. Tällä tavalla saatiin 0,243 g (96 %) (1R*,2R*)-1-(3,5-dimetyyli-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-trifluorimetyyllifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia. Tuote muutettiin mesylaattisuolakseen. Se lietettiin 9:1-

suhteiseen etanolin ja veden seokseen (5 ml) ja lisättiin metaanisulfonihappoa (0,038 ml, 0,587 mmol). Seos suodatettiin ja väkevöitiin noin 0,5 ml:ksi ja tuote otettiin talteen, jolloin saatiin 0,184 g mesylaattisuolaa valkoisena kiinteänä aineena, jonka sp. oli 147 - 148 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{23}H_{28}F_3NO_3 \cdot CH_4SO_3 \cdot 1,25H_2O$: C 53,18; H 6,42; N 2,58. Todettu: C 53,18; H 6,63; N 2,58.

Esimerkki 7

(1R*,2R*)-1-(3,5-dikloori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olimesylaatti

Seosta, jonka muodostivat 3,5-dikloori-4-tri-isopropyyilisilyylioksi- α -bromipropiofenoni (valmistuksen 14 yhdiste, 1,00 g, 2,20 mmol), 4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidiini (0,64 g, 3,28 mmol) ja trietyyliamiini (0,62 ml, 4,45 mmol) etanolissa (20 ml), refluksoitettiin 6 tuntia ja sitten sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 4 tuumaa (2,5 x 10,2 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (250 ml), ei mitään; 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (350 ml), 0,12 g (10 %) 1-(3,5-dikloori-4-tri-isopropyyilisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia oranssina vaahtona, joka vietiin suoraan seuraavaan vaiheeseen.

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,010 g, 0,26 mmol) ja etanoli (1 ml), sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin 1-(3,5-dikloori-4-tri-isopropyyilisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia (0,12 g, 0,211 mmol 4 ml:ssa etanolia). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön

lämpötilassa yön yli. Reaktio pysäytettiin vedellä ja seos väkevöitiin 40 °C:ssa. Jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä ja faasit erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [0,75 x 4 tuumaa (1,9 x 10,2 cm), pakattu hekseeniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasetaattia hekseenissa (200 ml), ei mitään; 20 % etyyliasetaattia hekseenissa (150 ml), 0,033 g (27 %) (1R*,2R*)-1-(3,5-dikloori-4-tri-isopropyyllisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia keltaisena öljynä, joka sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta.

Edellä esitetyn reaktion tuote (0,033 g, 0,058 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (5 ml) ja lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridia (0,060 ml, 0,060 mmol, 1 M tetrahydrofuraaniliuos). Reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia ympäristön lämpötilassa ja sitten väkevöitiin. Jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä ja faasit erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [0,75 x 3 tuumaa (1,9 x 7,6 cm), pakattu hekseeniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 25 % etyyliasetaattia hekseenissa (200 ml), ei mitään; 50 % etyyliasetaattia hekseenissa (150 ml), jolloin saatiin 0,014 g (58 %) (1R*,2R*)-1-(3,5-dikloori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia valkoisena kiinteänä aineena. Erä muutettiin mesylaattisuolakseen. Se lietettiin metanoliin ja lisättiin metaanisulfonihappoa (0,0022 ml, 0,0034 mmol). Seos väkevöitiin; sitten jäännöstä trituroitiin 20:1-suhteisella eetterin ja etanolin seoksella, jolloin saatiin 0,013 g mesylaattisuolaa valkoisena kiinteänä aineena, jolle saatiin: NMR ($D_2O/DMSO-d_6$) δ 7,70 (ABq, $\Delta\nu_{1,3} = 23,8$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 4H), 7,42 (s, 2H), 4,70 (d, $J = 10,2$

Hz, 1H), 3,71 - 3,50 (m, 4H), 3,37 - 3,32 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,60 - 2,42 (m, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Esimerkki 8

5 (1R*,2R*)-1-(3,5-dikloori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)-propan-1-olimesylaatti

Seosta, jonka muodostivat 3,5-dikloori-4-tri-isopropyyilisilyylioksi- α -bromipropiofenoni (valmistuksen 14 yhdiste, 1,00 g, 2,20 mmol), 4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-4-hydroksipiperidiini (0,80 g, 3,26 mmol) ja trietyyliamiini (0,62 ml, 4,45 mmol) etanolissa (20 ml), refluksoitettiin 6 tuntia ja sitten sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakoututettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 3 tuumaa (2,5 x 7,6 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (250 ml), ei mitään; 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (250 ml), 0,18 g (13 %) 1-(3,5-dikloori-4-tri-isopropyyilisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia oranssina öljynä, joka vietiin suoraan seuraavaan vaiheeseen.

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,012 g, 0,317 mmol) ja etanoli (1 ml), sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin 1-(3,5-dikloori-4-tri-isopropyyilisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia (0,18 g, 0,291 mmol 4 ml:ssa etanolina). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli. Reaktio pysäytettiin vedellä ja seos väkevöitiin 40 °C:ssa. Jäännöstä jakoututettiin etyyliasetaatilla ja vedellä ja faasit erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin

magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [0,75 x 4 tuumaa (1,9 x 10,2 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml), ei mitään; 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (150 ml), 0,072 g (40 %) (1R*,2R*)-1-(3,5-dikloori-4-tri-isopropyyilisilylioksifenyyli)-2-(4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia keltaisena öljynä, joka sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta.

- 10 Edellä esitetyn reaktion tuote (0,072 g, 0,116 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (5 ml) ja lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridia (0,120 ml, 0,120 mmol, 1 M tetrahydrofuraaniliuos). Reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia ympäristön lämpötilassa ja sitten väkevöitiin.
- 15 Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [0,75 x 4 tuumaa (1,9 x 10,2 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 25 % etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml), ei mitään; 50 % etyyliasetaattia heksaanissa (100 ml), 0,028 g (52 %) (1R*,2R*)-1-(3,5-dikloori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia valkoisena kiinteänä aineena. Erä muutettiin mesylaattisuolakseen. Se lietettiin metanoliin ja lisättiin metaanisulfonihappoa (0,0039 ml, 0,006 mmol). Seos väkevöitiin; sitten jäännöstä
- 25 trituroitiin 20:1-suhteisella eetterin ja etanolin seoksella, jolloin saatiin 0,022 g mesylaattisuolaa valkoisena kiinteänä aineena, jolle saatiin: sp. 208 - 208,5 °C; NMR (D₂O/DMSO-d₆) δ 7,49 - 7,42 (m, 6H), 4,70 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,72 - 3,47 (m, 4H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,55 - 2,33 (m, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
- 30

Esimerkki 9

(1R*,2R*)-1-(3,5-dikloori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olimesylaatti

5 Seosta, jonka muodostivat 3,5-dikloori-4-tri-iso-propyyylisilyylioksi- α -bromipropiofenoni (valmistuksen 14 yhdiste, 1,00 g, 2,20 mmol), 4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidiini (0,81 g, 3,26 mmol) ja trietyyliamiini (0,93 ml, 6,67 mmol) etanolissa (20 ml), refluksoitettiin 6
10 tuntia ja sitten sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin. Jäännös
15 flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 3 tuumaa (2,5 x 7,6 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasetaatia heksaanissa (250 ml), ei mitään; 10 % etyyliasetaatia heksaanissa (250 ml), 0,08 g (6 %) 1-(3,5-dikloori-4-tri-iso-propyyylisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia oranssina öljynä, joka
20 vietiin suoraan seuraavaan vaiheeseen.

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,010 g, 0,26 mmol) ja etanoli (1 ml), sekoitettiin 10
25 minuuttia ja sitten lisättiin 1-(3,5-dikloori-4-tri-iso-propyyylisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia (0,08 g, 0,137 mmol 4 ml:ssa etanolia). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli. Reaktio pysäytettiin vedellä ja seos
30 väkevöitiin 40 °C:ssa. Jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä ja faasit erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [0,75 x 4 tuumaa (1,9 x 10,2 cm), pakattu
35 heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluoin-

tia: 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml), ei mitään; 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (150 ml), 0,03 g (40 %) (1R*,2R*)-1-(3,5-dikloori-4-tri-isopropyyliisilylioksifenyyli)-2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia keltaisena öljynä, joka sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta. Edellä esitetyn reaktion tuote (0,030 g, 0,051 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (5 ml) ja lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridia (0,053 ml, 0,053 mmol, 1 M tetrahydrofuraaniliuos). Reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia ympäristön lämpötilassa ja sitten väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin sili-kageelillä [0,75 x 3 tuumaa (1,9 x 7,6 cm), pakattu heksaaniiin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 25 % etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml), ei mitään; 50 % etyyliasetaattia heksaanissa (150 ml), 0,009 g (41 %) (1R*,2R*)-1-(3,5-dikloori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia valkoisena kiinteänä aineena. Erä muutettiin mesylaattisuolakseen. Se lietettiin metanoliin ja lisättiin metaanisulfonihappoa (0,0014 ml, 0,002 mmol). Seos väkevöitiin; sitten jäännöstä trituroitiin 10:1-suhteisella eetterin ja etanolin seoksella, jolloin saatiin 0,0085 g mesylaattisuolaa valkoisena kiinteänä aineena, jolle saatiin: sp. 223 - 223,5 °C; NMR (D₂O) δ 7,54 - 7,46 (m, 6H), 4,70 (d, 1H, osittain liuottimen peittämä), 3,74 - 3,53 (m, 4H), 3,37 (br d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,60 - 2,27 (m, 2H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Esimerkki 10

(1R*,2R*)-1-(3,5-difluori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olimesylaatti

Seosta, jonka muodostivat 4-bentsyylioksi-3,5-difluori- α -bromipropiofenoni (valmistuksen 22 yhdiste, 1,00 g, 2,82 mmol) ja 4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidiini (1,1 g, 5,63 mmol) etanolissa (25 ml), refluk-

soitiin yön yli. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 4 tuumaa (2,5 x 10,2 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 5 % etyyliasetaattia heksaanissa (500 ml), ei mitään; 15 % etyyliasetaattia heksaanissa (500 ml), ei mitään; 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (250 ml), 0,59 g (45 %) 1-(4-bentsyylioksi-3,5-difluorifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia kirkkaan keltaisena öljynä, joka sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta ja jolle saatiin: NMR δ 7,75 (pitkän välin kytkeytynyt d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,48 - 7,30 (m, 7H), 7,03 (pitkän välin kytkeytynyt t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,01 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,93 (dt, $J = 2,6, 11,2$ Hz, 1H), 2,80 - 2,75 (m, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 2H), 2,18 - 1,92 (m, 2H), 1,81 - 1,62 (m, 2H), 1,30 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,050 g, 1,32 mmol) ja etanoli (5 ml), sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin 1-(4-bentsyylioksi-3,5-difluorifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia (0,55 g, 1,17 mmol 20 ml:ssa etanolia). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli. Saostunut valkoinen kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,34 g tuotetta. Suodos väkevöitiin alipaineessa ja 40 °C:ssa. Jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 4 tuumaa (2,5 x 10,2 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 30 % etyyliasetaattia heksaanissa (300 ml), jolloin saatiin 0,059 g tuo-

tetta. Tällä tavalla saatiin 0,399 g (73 %) (1R*,2R*)-1-(4-bentsyylioksi-3,5-difluorifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia, joka sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta ja jolle saatiin: sp.

5 169 - 171 °C; NMR δ 7,53 - 7,44 (m, 4H), 7,41 - 7,30 (m, 3H), 7,06 (pitkän välin kytkeytynyt t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (pitkän välin kytkeytynyt d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,27 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,18 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,08 (dt, J = 2,3, 11,6 Hz, 1H), 2,71 - 2,68 (m, 2H), 2,59 - 2,48

10 (m, 2H), 2,26 - 2,01 (m, 2H), 1,83 (br d, J = 13,9 Hz, 2H), 1,57 (s, 1H), 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Edellä esitetyn reaktion tuote (0,34 g, 0,721 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (10 ml) ja metanoliin (10 ml) ja lisättiin ammoniumformaattia (0,45 g, 7,14

15 mmol) ja 10-%:ista palladiumia hiilellä (0,19 g). Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia ympäristön lämpötilassa ja sitten suodatettiin piimaan läpi. Suodatuskerros huuhdottiin etanolilla ja vedellä. Suodos väkevöitiin ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin jäljelle ei jäänyt ainetta. Magnesiumsulfaattisuodatuskerros liuotettiin veteen ja harmaa kiinteä aine suodatettiin, huuhdottiin vedellä ja kuivat

20 tiin ilmassa. Harmaa kiinteä aine painoi 0,195 g ja se puhdistettiin flash-kromatografiolla silikageelillä [1 x 4 tuumaa (2,5 x 10,2 cm)]. Eluointi eteni seuraavasti: 50 % etyyliasetaattia heksaanissa (100 ml), ei mitään; etyyliasetaatti (200 ml), ei mitään; 10 % metanolia etyyliasetaatissa (200 ml), ei mitään; 25 % metanolia etyyliasetaatissa (200 ml) ja 50 % metanolia etyyliasetaatissa (200 ml), 0,097 g (36 %) (1R*,2R*)-1-(3,5-difluori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia valkoisena kiinteänä aineena. Tuote

30 muutettiin mesylaattisuolakseen. Se lietettiin metanoliin

35

(10 ml) ja lisättiin metaanisulfonihappoa (0,017 ml, 0,262 mmol). Seos suodatettiin ja väkevöitiin; sitten jäännös uudelleenkiteytettiin 9:1-suhteisesta etanolin ja veden seoksesta, jolloin saatiin mesylaattisuola kiteisenä valkoisena kiinteänä aineena (0,099 g), jonka sp. oli 239 - 239,5 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{22}F_3NO_3 \cdot CH_4SO_3$: C 52,82; H 5,49; N 2,93. Todettu: C 52,80; H 5,76; N 2,99.

Esimerkki 11

(1R*,2R*)-1-(3,5-difluori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)-propan-1-olimesylaatti

Seosta, jonka muodostivat 4-bentsyylioksi-3,5-difluori- α -bromipropiofenoni (valmistuksen 22 yhdiste, 1,14 g, 3,21 mmol), 4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-4-hydroksipiperidiini (0,87 g, 3,55 mmol) ja trietyyliamiini (0,90 ml, 6,5 mmol) etanolissa (25 ml), refluksoitii 1,75 tuntia ja annettiin sekoittua ympäristön lämpötilassa yön yli. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 4 tuumaa (2,5 x 10,2 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 15 % etyyliasetaattia heksaanissa (500 ml), ei mitään; 25 % etyyliasetaattia heksaanissa (250 ml), 1,09 g (65 %) 1-(4-bentsyylioksi-3,5-difluorifenyyli)-2-(4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia vaalean oranssina öljynä, joka sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta ja jolle saatiin: NMR δ 7,74 (pitkän välin kytkeytynyt d, $J = 9,4$ Hz, 2H), 7,61 (s, 4H), 7,48 - 7,34 (m, 5H), 5,32 (s, 2H), 4,03 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,95 - 2,83 (m, 2H), 2,67 - 2,62 (m, 2H), 2,16 - 1,98 (m, 2H), 1,81 - 1,67 (m, 2H), 1,57 (br s, 1H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,085 g, 2,25 mmol) ja etanoli (5 ml), sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin 1-(4-bentsyylioksi-3,5-difluorifenyyli)-2-(4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia (1,02 g, 1,96 mmol 30 ml:ssa etanolia). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli. Saostunut valkoinen kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,66 g (65 %) (1R*,2R*)-1-(4-bentsyylioksi-3,5-difluorifenyyli)-2-(4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia, joka sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta ja jonka sp. oli 201 - 202 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{28}H_{28}F_5NO_3 \cdot 0,25H_2O$: C 63,93; H 5,46; N 2,66. Todettu: C 63,98; H 5,49; N 2,70.

Edellä esitetyn reaktion tuote (0,60 g, 1,15 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (15 ml) ja metanoliin (15 ml) ja lisättiin ammoniumformaattia (0,73 g, 11,6 mmol) ja 10-%:ista palladiumia hiilellä (0,30 g). Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia ympäristön lämpötilassa ja sitten suodatettiin piimaan läpi. Suodatuskerros huuhdottiin etanolilla ja vedellä. Suodos väkevöitiin ja jäännöstä jakoutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin jäljelle jäi 0,517 g (1R*,2R*)-1-(3,5-difluori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia valkoisena kiinteänä aineena. Erä (0,50 g, 1,16 mmol) muutettiin mesylaattisuolakseen. Se lietettiin metanoliin (15 ml) ja lisättiin metaanisulfonihappoa (0,075 ml, 1,16 mmol). Seos suodatettiin ja väkevöitiin; sitten jäännös uudelleenkiteytettiin 9:1-suhteesta etanolin ja veden seoksesta, jolloin saatiin mesylaattisuola höytäleisenä valkoisena kiinteänä aineena (0,475 g), jonka sp. oli 218 - 219 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{22}F_5NO_3 \cdot CH_4SO_3 \cdot 0,75H_2O$: C 48,84; H 5,12; N 2,59. Todettu: C 48,88; H 5,37; N 2,59.

Esimerkki 12

(1R*,2R*)-1-(3-fluori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olimesylaatti

5 Seosta, jonka muodostivat 3-fluori-4-tri-isopropyyilisilyylioksi- α -bromipropiofenoni (valmistuksen 11 yhdiste, 1,25 g, 3,10 mmol), 4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidiini (1,0 g, 4,03 mmol) ja trietyyliamiini (1,51 ml, 10,85 mmol) etanolissa (25 ml), refluksoitettiin 4 tun-
10 tia. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakoutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 3,5 tuumaa (2,5 x 8,9 cm),
15 pakattu 10-%:iseen etyyliasetaattiin heksaanissa] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: heksaani (150 ml), ei mitään; 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (350 ml), ei mitään; 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (300 ml),
20 0,535 g (32 %) 1-(3-fluori-4-tri-isopropyyilisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)-propan-1-onia keltaisena öljymäisenä vaahtona, jolle saatiin: NMR δ 7,87 (dd, J = 2, 11,5 Hz, 1H), 7,80 (d, 8,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,95 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,07 (q, J = 7 Hz, 1H),
25 2,95 - 2,78 (m, 2H), 2,78 - 2,57 (m, 2H), 2,04 (sym m, 2H), 1,78 - 1,64 (m, 2H), 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 7 Hz, 18H).

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,032 g, 0,85 mmol) ja etanoli (5 ml), sekoitettiin 10
30 minuuttia ja sitten lisättiin 1-(3-fluori-4-tri-isopropyyilisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia (0,454 g, 0,850 mmol 10 ml:ssa etanolia). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli. Muodostunut valkoinen sakka otettiin
35 talteen suodattamalla, jolloin saatiin 0,245 g (54 %)

(1R*,2R*)-1-(3-fluori-4-tri-isopropyylisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia, jolle saatiin: NMR δ 7,39 (ABq, $\Delta\nu_{1-3}$ = 35,2 Hz, J = 8,5 Hz, 4H), 7,06 (dd, J = 2, 11,5 Hz, 1H), 6,96 - 6,82 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,18 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,04 (dt, J = 2,5, 11,5 Hz, 1H), 2,78 - 2,67 (m, 1H), 2,67 - 2,52 (m, 3H), 2,12 (sym m, 2H), 1,80 (vääntynyt d, J = 14 Hz, 2H), 1,54 (s, 1H), 1,36 - 1,19 (m, 3H), 1,08 (d, J = 7 Hz, 18H), 0,80 (d, J = 6,5 Hz, 3H). Tuote sisälsi myös noin 8 % erythrodiastereomeeriä, mutta sopi käytettäväksi ilman lisäpuhdistusta.

Edellä esitetyn reaktion tuote (0,220 g, 0,41 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (10 ml) ja lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridia (0,452 ml, 0,45 mmol, 1 M tetrahydrofuraaniliuos). Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia ympäristön lämpötilassa ja sitten väkevöitiin. Jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä ja faasit erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [0,75 x 3,5 tuumaa (1,9 x 8,9 cm)] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 5 % etyyliasetaattia heksaanissa (100 ml), ei mitään; 15 % etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml), ei mitään; 25 % etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml), ei mitään; 35 % etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml), ei mitään; 35 % etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml), 0,106 g (68 %) valkoista kiinteää tuotetta. Kiinteä aine lietettiin metanoliin (4 ml) ja lisättiin metaanisulfonihappoa (0,018 ml, 0,28 mmol). Seos suodatettiin, sitten väkevöitiin keittämällä 0,5 ml:ksi lisäten muutama tippa etanolia. Jäähdytettiin, jolloin saatiin valkoisia kiteitä, jotka otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 0,084 g (43 %) (1R*,2R*)-1-(3-fluori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olimesylaattia, jonka sp. oli 233 - 235 °C: Analyysi, las-

kettu yhdisteelle $C_{20}H_{23}ClFNO_3 \cdot CH_4SO_3$: C 52,99; H 5,72; N 2,94. Todettu: C 53,06; H 5,91; N 3,03.

Esimerkki 13

(1R*,2R*)-1-(3-fluori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-trifluorimettyylifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olimesylaatti

Seosta, jonka muodostivat 3-fluori-4-tri-isopropyylisilyylioksi- α -bromipropiofenoni (valmistuksen 11 yhdiste, 1,35 g, 3,35 mmol), 4-(4-trifluorimettyylifenyyli)-4-hydroksipiperidiini (1,15 g, 4,69 mmol) ja trietyyliamiini (1,20 ml, 8,38 mmol) etanolissa (25 ml), refluksoitiin 4 tuntia. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakoutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsulfaattilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 3,5 tuumaa (2,5 x 8,9 cm), pakattu 10-%:iseen etyyliasetattiin heksaanissa] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: heksaani (150 ml), ei mitään; 10 % etyyliasetaatia heksaanissa (350 ml), ei mitään; 20 % etyyliasetaatia heksaanissa (350 ml), 0,841 g (44 %) 1-(3-fluori-4-tri-isopropyylisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-trifluorimettyylifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia keltaisena öljymäisenä vahtona, jolle saatiin: NMR δ 7,88 (dd, J = 2, 11,5 Hz, 1H), 7,80 (sym m, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 4H), 6,96 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 7 Hz, 1H), 3,32 (br m, 1H), 2,95 - 2,78 (m, 2H), 2,78 - 2,56 (m, 2H), 2,08 (sym m, 2H), 1,78 - 1,63 (m, 2H), 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 7 Hz, 18H).

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,049 g, 1,30 mmol) ja etanoli (5 ml), sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin 1-(3-fluori-4-tri-isopropyylisilyylioksifenyyli)-2-(4-(4-trifluorimettyylifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia (0,738 g, 1,30 mmol 10 ml:ssa etanolia) 5 ml:n etanolihuuhtelun kanssa.

Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli. Muodostunut valkoinen sakka otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 0,335 g (45 %) (1R*,2R*)-1-(3-fluori-4-tri-isopropyylisilylioksifenyyli)-2-(4-(4-tri-fluorimetyylifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia, jolle saatiin: NMR δ 7,63 (s, 4H), 7,07 (dd, J = 2, 11,5 Hz, 1H), 6,98 - 6,84 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,20 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,06 (sym m, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 2,70 - 2,50 (m, 3H), 2,15 (sym m, 2H), 1,81 (vääntynyt d, J = 14 Hz, 2H), 1,59 (s, 1H), 1,33 - 1,19 (m, 3H), 1,08 (d, J = 7 Hz, 18H), 0,81 (d, J = 6,5 Hz, 3H). Tuote sisälsi myös noin 7 % erytrodiaistereomeeriä, mutta sopi käytettäväksi ilman lisäpuhdistusta.

Edellä esitetyn reaktion tuote (0,300 g, 0,527 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (10 ml) ja lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridia (0,58 ml, 0,58 mmol, 1 M tetrahydrofuraaniliuos). Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia ympäristön lämpötilassa ja sitten väkevöitiin. Jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä ja faasit erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [0,75 x 3,5 tuumaa (1,9 x 8,9 cm)] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 5 % etyyliasetaattia heksaanissa (100 ml), ei mitään; 15 % etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml), ei mitään; 25 % etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml), ei mitään; 35 % etyyliasetaattia heksaanissa (350 ml), 0,156 g (72 %) valkoista kiinteää tuotetta. Kiinteä aine lietettiin metanoliin (4 ml) ja lisättiin metaanisulfonihappoa (0,025 ml, 0,38 mmol). Seos suodatettiin, sitten väkevöitiin. Jäännös uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 0,085 g (32 %) (1R*,2R*)-1-(3-fluori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olimesylaattia, jonka sp. oli 155 - 157 °C: Analyysi, laskettu yhdisteelle

$C_{21}H_{23}F_4NO_3 \cdot CH_4SO_3$: C 51,86; H 5,34; N 2,75. Todettu: C 51,94; H 5,58; N 2,76.

Esimerkki 14

(1R*,2R*)-4-{2-(3-(4-kloorifenyyლისulfanyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)okt-8-yyli)-1-hydroksipropyli}-2-metyylifenoli

Seosta, jonka muodostivat 3-metyyli-4-tri-isopropyyლისilyylioksi- α -bromipropiofenoni (valmistuksen 6 yhdiste, 1,25 g, 3,14 mmol), 3-(4-kloorifenyyლისulfanyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)oktaani (valmistuksen 41 yhdiste, 1,11 g, 4,40 mmol) ja trietyyliamiini (1,09 ml, 7,85 mmol) etanolissa (17 ml), refluksoitiin 16 tuntia. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakouutettiin metyleenikloridilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsulfaattilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 4 tuumaa (2,5 x 10,2 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: heksaani (150 ml), ei mitään; 5 % etyyliasetaattia heksaanissa (300 ml), pois heitetty esijae; 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml) ja 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (150 ml), 1,325 g (74 %) 1-(3-metyyli-4-tri-isopropyyლისilyylioksifenyyli)-2-{3-(4-kloorifenyyლისulfanyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)oktan-8-yyli}propan-1-onia keltaisena öljynä, joka käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,082 g, 2,18 mmol) ja etanoli (10 ml), sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin 1-(3-metyyli-4-tri-isopropyyლისilyylioksifenyyli)-2-{3-(4-kloorifenyyლისulfanyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)oktan-8-yyli}propan-1-onia (1,247 g, 2,18 mmol 5 ml:ssa etanolia) 2 x 5 ml:n etanolihuuhtelun kanssa. Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli, sitten väkevöitiin. Jäännöstä jakouutettiin metyleenikloridilla ja vedellä ja faasit erotettiin. Orgaaninen faasi pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöi-

tiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 4 tuumaa (2,5 x 10,2 cm)] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasettaattia heksaanissa (200 ml), ei mitään; 20 % etyyliasettaattia heksaanissa (500 ml), 0,475 g (38 %) (1R*,2R*)-1-(3-metyyli-4-tri-isopropyylisilylioksifenyyli)-2-{3-(4-kloorifenyyli)sulfanyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)oktan-8-yyli}propan-1-oliaöljynä, jolle saatiin: NMR δ 7,29 (ABq, $\Delta\nu_{1,3}$ = 23 Hz, J = 8,5 Hz, 4H), 7,07 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,00 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,42 (br s, 1H), 3,27 (sym m, 1H), 3,16 (br s, 1H), 2,59 (sym m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,90 - 1,51 (m, 8H), 1,34 - 1,20 (m, 3H), 1,08 (d, J = 7 Hz, 18H), 0,79 (d, J = 6,5 Hz, 3H). Tuote sisälsi myös noin 10 % erytrodiastereomeeriä, mutta sopi käytettäväksi ilman lisäpuhdistusta. Huomattavaa on, että flash-kromatografiapylvään jatkoeluoinnilla 25-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa (250 ml) ja 30-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa (200 ml) saatiin 0,291 g erytrodiastereomeeriä öljynä.

Edellä esitetyn reaktion tuote (0,475 g, 0,828 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (14 ml) ja lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridia (0,91 ml, 0,91 mmol, 1 M tetrahydrofuraaniliuos). Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti ympäristön lämpötilassa ja sitten väkevöitiin. Jäännöstä jakouutettiin metyleenikloridilla ja vedellä ja faasit erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [0,75 x 3 tuumaa (1,9 x 7,6 cm)] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 20 % etyyliasettaattia heksaanissa (150 ml), ei mitään; 30 % etyyliasettaattia heksaanissa (200 ml) ja 40 % etyyliasettaattia heksaanissa (300 ml), 0,183 g (52 %) (1R*,2R*)-4-{2-(3-(4-kloorifenyyli)sulfanyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)okt-8-yyli)-1-hydroksipropyyli}-2-metyylifenolia valkoisena kiinteänä tuotteena. Etyyliasetaatista uudelleenkiteytetylle erälle

saatiin: sp. 168 - 169 °C; NMR δ 7,31 (ABq, $\Delta\nu_{1-3} = 19,5$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 4H), 7,09 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 2, 8$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5,10 (br s, 2H), 4,02 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3,45 (br s, 1H), 3,30 (sym m, 1H), 3,22 (br s, 1H), 2,62 (sym m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,92 - 1,68 (m, 5H), 1,68 - 1,55 (m, 3H), 0,82 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Esimerkki 15

(1R*,2R*)-4-{2-(3-(4-kloorifenyyლისulfanyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)okt-8-yyli)-1-hydroksipropyli}-2,6-dimetyylifenoli

Seosta, jonka muodostivat 3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyyლისilyylioksi- α -bromipropiofenoni (valmistuksen 41 yhdiste, 1,3 g, 3,14 mmol), 3-(4-kloorifenyyლისulfanyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)oktaani (1,11 g, 4,40 mmol) ja trietyyliamiini (1,09 ml, 7,85 mmol) etanolissa (17 ml), refluksoitettiin 16 tuntia. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakoutettiin metyleenikloridilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 4 tuumaa (2,5 x 10,2 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: heksaani (150 ml), ei mitään; 5 % etyyliasetaattia heksaanissa (300 ml), pois heitetty esijae; 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml) ja 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (150 ml), 1,175 g (64 %) 1-(3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyyლისilyylioksifenyyli)-2-{3-(4-kloorifenyyლისulfanyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)oktan-8-yyli}propan-1-onia keltaisena öljynä, joka käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,070 g, 1,86 mmol) ja etanoli (10 ml), sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin 1-(3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyyლისilyylioksifenyyli)-2-{3-(4-kloorifenyyლისulfanyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)oktan-8-yyli}propan-1-onia

(1,09 g, 2,86 mmol 5 ml:ssa etanolia) 3 x 5 ml:n etanoli-huuhtelun kanssa. Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli. Muodostunut valkoinen sakka otettiin talteen ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,22 g erytrotuo-

5 tetta (1R*,2S*). Suodos väkevöitiin ja jäännöstä jakouutettiin metyleenikloridilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen faasi pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 3,5 tuumaa (2,5 x 8,9 cm)] käyttäen seuraavalla

10 tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml), ei mitään; 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (500 ml), 0,208 g (19 %) (1R*,2R*)-1-(3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyyilisilylioksifenyyli)-2-{3-(4-kloorifenyyli)sulfanyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)oktan-8-yyli}propan-1-

15 olia öljynä, jolle saatiin: NMR δ 7,29 (ABq, $\Delta v_{1,3} = 22,5$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 4H), 6,88 (s, 2H), 5,08 (br s, 1H), 3,98 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,41 (br s, 1H), 3,26 (sym m, 1H), 3,14 (br s, 1H), 2,60 (sym m, 1H), 2,22 (s, 6H), 1,90 - 1,50 (m, 8H), 1,34 - 1,20 (m, 3H), 1,08 (d, $J = 7$ Hz,

20 18H), 0,80 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). Tuote sisälsi > 10 % erytrodiaistereomeeriä ja se sopi käytettäväksi ilman lisäpuhdistusta. Flash-kromatografiapylvään jatkoeluoinnilla 20-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa (250 ml) saatiin 0,126 g erytrodiaistereomeeriä öljynä, jolloin erytrotuot-

25 teen kokonaissaannoksi tulee 0,346 g.

Edellä esitetyn reaktion tuote (0,196 g, 0,33 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (7 ml) ja lisättiin tetra-

butyyliammoniumfluoridia (0,37 ml, 0,37 mmol, 1 M tetra-

hydrofuraaniliuos). Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti ympäristön lämpötilassa ja sitten väkevöitiin. Jäännöstä jakouutettiin metyleenikloridilla ja vedellä ja faasit erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [0,75 x 2,5 tuumaa (1,9 x 6,4 cm)] käyttäen

30 seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 20 % etyyliase-

35

taattia heksaanissa (140 ml), ei mitään; 30 % etyyliasettaattia heksaanissa (200 ml) ja 40 % etyyliasettaattia heksaanissa (75 ml), 0,144 g (100 %) (1R*,2R*)-4-{2-(3-(4-kloorifenyyli)sulfanyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)okt-8-yyli)-1-hydroksipropyli}-2,6-dimetyylifenolia vaaleankeltaisena öljynä. Etyyliasetaatista uudelleenkiteytetylle erälle saatiin: sp. 143 - 144,5 °C; NMR δ 7,31 (ABq, $\Delta v_{1,3} = 19,5$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 4H), 6,93 (s, 2H), 5,19 (br s, 1H), 4,59 (br s, 1H), 3,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,45 (br s, 1H), 3,29 (sym m, 1H), 3,22 (br s, 1H), 2,62 (sym m, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,95 - 1,56 (m, 8H), 0,81 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Esimerkki 16

3R*,4S*-6-fluori-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)kromaani-4,7-dioli

Seosta, jonka muodostivat 3,3-dibromi-6-fluori-7-bentsyylioksikroman-4-oni (valmistuksen 31 yhdiste, 0,91 g, 2,12 mmol), 4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidiini (0,83 g, 4,25 mmol) ja trietyyliamiini (0,60 ml, 4,30 mmol) asetonitriilissä (30 ml), sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa. Muodostunut keltainen sakka otettiin talteen suodattamalla. Tämä aine flash-kromatografioitiin silikageelillä [1 x 4 tuumaa (2,5 x 10,2 cm), pakattu metyleenikloridiin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 2 % metanolia metyleenikloridissa (200 ml), ei mitään; 3 % metanolia metyleenikloridissa (100 ml), 0,16 g (16 %) 7-bentsyylioksi-6-fluori-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)kromen-4-onia, joka käytettiin ilman jatkopuhdistusta.

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,13 g, 3,44 mmol) ja etanoli (5 ml), sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin 7-bentsyylioksi-6-fluori-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)kromen-4-onia (0,16 g, 0,345 mmol 10 ml:ssa etanolia). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli. Reaktio pysäytettiin vedellä ja väkevöitiin. Jäännöstä trituroi-

tiin vedellä ja suodatettiin, jolloin saatiin 0,136 g valkoista kiinteää ainetta, joka vietiin suoraan seuraavaan vaiheeseen.

Edellä esitetyn reaktion tuote (0,13 g, 0,28 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (6 ml) ja metanoliin (6 ml) ja lisättiin ammoniumformaattia (0,18 g, 2,85 mmol) ja 10-%:ista palladiumia hiilellä (0,09 g). Reaktioseosta sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa ja sitten suodatettiin piimaan läpi. Suodatuskerros huuhdottiin metanolilla. Suodos väkevöitiin ja jäännöstä sekoitettiin voimakkaasti vesipitoisen bikarbonaatin kanssa. Kiinteä aine (0,057 g) otettiin talteen ja uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 0,022 g (20 %) (3R*,4S*)-6-fluori-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)-kromaani-4,7-diolia valkoisena kiinteänä aineena, jolle saatiin: sp. 160 - 161 °C; NMR (DMSO-d₆) δ 9,84 (br s, 1H), 7,50 (dd, J = 5,6, 8,9 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,90 (br s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,20 (dd, J = 2,3, 10,3 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,95 (br d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,85 (br d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,73 - 2,60 (m, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 1H osittain NMR-liuottimen peittävä), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 1,56 (br d, J = 13,4 Hz, 2H).

Esimerkki 17

(3R*,4S*)-5-bromi-6-metyyli-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)kromaani-4,7-dioli

Seosta, jonka muodostivat 3,3-dibromi-6-metyyli-7-tri-isopropyyilisilyylioksikroman-4-oni ja 6-metyyli-3,3,5-tribromi-7-tri-isopropyyilisilyylioksikroman-4-oni (valmistuksen 34 yhdisteet, 1,0 g), 4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidiini (0,79 g, 4,05 mmol) ja trietyyliamiini (0,60 ml, 4,30 mmol) asetonitriilissä (30 ml), sekoitettiin 30 minuuttia ympäristön lämpötilassa. Muodostunut sakka otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 0,188 g 5-bromi-6-metyyli-7-tri-isopropyyilisilyylioksi-3-(4-(4-fluo-

rifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)kromen-4-onia. Suodos flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 4 tuumaa (2,5 x 10,2 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (100 ml), 0,115 g 6-metyyli-7-tri-isopropyyilisilyylioksi-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)-kromen-4-onia vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, jonka sp. oli 193 - 195 °C; 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (100 ml) ja 40 % etyyliasetaattia heksaanissa (100 ml), 0,07 g seosta; 40 % etyyliasetaattia heksaanissa (100 ml) ja 60 % etyyliasetaattia heksaanissa (400 ml), 0,30 g 6-metyyli-7-hydroksi-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)kromen-4-onia.

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,11 g, 2,91 mmol) ja etanoli (5 ml), sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin 5-bromi-6-metyyli-7-tri-isopropyyilisilyylioksi-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)kromen-4-onia (0,15 g, 0,285 mmol 10 ml:ssa etanolia ja 5 ml:ssa tetrahydrofuraania). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa viikonlopun yli. Reaktio pysäytettiin vedellä ja väkevöitiin. Jäännöstä trituroitiin vedellä ja suodatettiin, jolloin saatiin 0,14 g kermanväristä kiinteää ainetta. Kiinteää aine flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 3,5 tuumaa (2,5 x 8,9 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml) ja 30 % etyyliasetaattia heksaanissa (100 ml), ei mitään; 30 % etyyliasetaattia heksaanissa (100 ml) ja 50 % etyyliasetaattia heksaanissa (150 ml), 0,094 g (63 %) (3R*,4S*)-5-bromi-6-metyyli-7-tri-isopropyyilisilyylioksi-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)-kroman-4-olia vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, jonka sp. oli 201 - 202,5 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{30}H_{43}BrFNO_4Si$: C 59,20; H 7,12; N 2,23. Todettu: C 59,30; H 7,41; N 2,25.

Edellä esitetyn reaktion tuote (0,09 g, 0,17 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (5 ml) ja lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridia (0,175 ml, 0,175 mmol, 1 M tetrahydrofuraaniliuos). Reaktioseosta sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa ja sitten väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 3 tuumaa (2,5 x 7,6 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml), ei mitään; 40 % etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml), ei mitään, 60 % etyyliasetaattia heksaanissa (100 ml), ei mitään, 60 % etyyliasetaattia heksaanissa (100 ml), 0,045 g (71 %) (3R*,4S*)-5-bromi-6-metyyli-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)kromaani-4,7-diolia vaaleankeltaisena kiinteänä aineena. Näyte uudelleenkiteytettiin etanolista/eetteristä, jolloin saatiin 0,035 g tuotetta, jonka sp. oli 195,5 - 196 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{23}BrFNO_4$: C 55,76; H 5,13; N 3,10. Todettu: C 55,70; H 5,23; N 3,07.

Esimerkki 18

(3R*,4S*)-6-metyyli-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)kromaani-4,7-dioli

Seosta, jonka muodostivat 6-metyyli-7-hydroksi-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)-kromen-4-oni (esimerkin 17 yhdiste, 0,30 g, 0,81 mmol), kaliumkarbonaatti (0,22 g, 1,59 mmol) ja bentsyylibromidi (0,10 ml, 0,84 mmol) asetonissa, refluksoitiin 6 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin ja jäännöstä jakouutettiin 2:1-suhteisella etyyliasetaatin ja tetrahydrofuraanin seoksella ja vedellä samalla lämmittäen liukenemisen edesauttamiseksi. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin keltaiseksi kiinteäksi aineeksi. Tätä kiinteää ainetta trituroitiin eetterillä, jolloin saatiin 0,31 g (84 %) 7-bentsyylioksi-6-metyyli-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)kromen-4-onia, jonka sp.

oli 245 - 245,5 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{28}H_{26}FNO_4$: C 73,19; H 5,70; N 3,05. Todettu: C 72,87; H 5,76; N 3,21.

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,25 g, 6,61 mmol) ja etanoli (5 ml), sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin 7-bentsyylioksi-6-metyyli-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)kromen-4-onia (0,30 g, 0,653 mmol 20 ml:ssa etanolia ja 15 ml:ssa tetrahydrofuraania). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli. Lisättiin vielä natriumboorihydridiä (0,12 g) ja sekoittamista jatkettiin viikonlopun yli. Reaktio pysäytettiin vedellä ja väkevöitiin. Jäännöstä trituroitiin vedellä ja suodatettiin, jolloin saatiin kiinteä aine, joka oli lähtöaineen ja tuotteen 2:1-suhteinen seos. Ainetta sekoitettiin kuuman etanolin kanssa ja suodatettiin. Talteen otettu kiinteä aine painoi 0,2 g ja se oli puhdasta lähtöainetta, joka voitiin palauttaa tähän pelkistysvaiheeseen. Etanolisuodos väkevöitiin, jolloin saatiin 0,113 g (3R*,4S*)-7-bentsyylioksi-6-metyyli-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)kroman-4-olia, jonka sp. oli 201 - 202 °C. Tämä aine vietiin suoraan seuraavaan vaiheeseen.

Edellä esitetyn reaktion tuote (0,080 g, 0,173 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (3 ml) ja etanoliin (3 ml) ja lisättiin ammoniumformaattia (0,14 g, 2,22 mmol) ja 10-%:ista palladiumia hiilellä (0,06 g). Reaktioseosta sekoitettiin viikonlopun yli ympäristön lämpötilassa ja sitten suodatettiin piimaan läpi. Suodatuskerros huuhdottiin tetrahydrofuraanilla ja etanolilla. Suodos väkevöitiin ja jäännöstä trituroitiin vedellä. Kiinteä aine (0,045 g) otettiin talteen ja uudelleenkiteytettiin etanolista/eetteristä, jolloin saatiin 0,030 g (46 %) (3R*,4S*)-6-metyyli-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)kromaani-4,7-diolia valkoisena kiinteänä aineena, jolle saatiin: sp. 173,5 - 174 °C; NMR (DMSO- d_6)

δ 9,10 (s, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 2H), 6,94 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,55 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 10 Hz, 1H), 2,81 (br d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,69 (br d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,55 - 2,43 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,40 (br d, J = 13,3 Hz, 2H).

Esimerkki 19

(3R*,4S*)-6,8-dimetyyli-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)kromaani-4,7-dioli

Seosta, jonka muodostivat 3,3-dibromi-6,8-dimetyyli-7-tri-isopropyyylisilyylioksi-kroman-4-oni (valmistuksen 28 yhdiste, 0,62 g, 1,22 mmol), 4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidiini (0,48 g, 2,46 mmol) ja trietyyliamiini (0,68 ml, 4,88 mmol) asetonitriilissä (20 ml), sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa. Reaktioseos suodatettiin ja suodos väkevöitiin. Jäännöstä jakoututettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 3 tuumaa (2,5 x 7,6 cm), pakattu hekseeniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasetaattia hekseenissa (250 ml), 0,23 g 3-bromi-6,8-dimetyyli-7-tri-isopropyyylisilyylioksimen-4-onia; 20 % etyyliasetaattia hekseenissa (250 ml), 0,14 g (21 %) 6,8-dimetyyli-7-tri-isopropyyylisilyylioksi-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)kromen-4-onia, joka käytettiin ilman jatkopuhdistusta.

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,082 g, 2,17 mmol) ja etanoli (3 ml), sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin 6,8-dimetyyli-7-tri-isopropyyylisilyylioksi-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)kromen-4-onia (0,117 g, 0,217 mmol 12 ml:ssa etanolia ja 3 ml:ssa tetrahydrofuraania). Reaktioseosta

sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli. Reaktio pysäytettiin vedellä ja väkevöitiin. Jäännöstä trituroitiin vedellä ja suodatettiin, jolloin saatiin 0,110 g kiinteää ainetta. Tämä aine flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 4 tuumaa (2,5 x 10,2 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 25 % etyyliasettaattia heksaanissa (300 ml), 25 % etyyliasettaattia heksaanissa (300 ml), 0,064 g (54 %) (3R*,4S*)-6,8-dimetyyli-7-tri-isopropyyylisilyylioksi-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)kroman-4-olia valkoisena kiinteänä aineena, jolle saatiin: sp. 198 - 199 °C; NMR δ 7,46 (dd, J = 5,5, 8,5 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,72 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 2,9, 10,4 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,09 (br d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,80 - 2,68 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,11 - 2,02 (m, 4H), 1,90 - 1,76 (m, 3H), 1,38 - 1,21 (m, 3H), 1,12 (d, J = 7,1 Hz, 18H).

Edellä esitetyn reaktion tuote (0,060 g, 0,110 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (5 ml) ja lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridia (0,115 ml, 0,115 mmol, 1 M tetrahydrofuraaniliuos). Reaktioseosta sekoitettiin 1,5 tuntia ympäristön lämpötilassa ja sitten väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 4 tuumaa (2,5 x 10,2 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 20 % etyyliasettaattia heksaanissa (200 ml), ei mitään; 50 % etyyliasettaattia heksaanissa (200 ml), ei mitään; 75 % etyyliasettaattia heksaanissa (400 ml), väritön öljy, joka muuttui kiinteäksi, jolloin saatiin 0,035 g (81 %) (3R*,4S*)-6,8-dimetyyli-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)kromaani-4,7-diolia valkoisena kiinteänä aineena. Erä uudelleenkiteytettiin etanolista/eetteristä, jolloin saatiin 0,016 g tuotetta kahtena eränä, joille saatiin: sp. 185,5 - 186 °C; NMR (DMSO- d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 5,7, 8,7 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,76 (s,

1H), 4,86 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,29 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,01 (br d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,89 (br d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,60 (m, 2H), 2,54 - 2,49 (m, 1H, osittain NMR-liuottimen peittämä), 2,08 (s, 3H), 1,97 - 1,89 (s limittäisen m:n kanssa, 5H), 1,58 (br d, J = 13 Hz, 2H).

Esimerkki 20

(3R*,4S*)-6,8-dimetyyli-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)kromaani-4,7-dioli

Seosta, jonka muodostivat 3-bromi-6,8-dimetyyli-7-tri-isopropyyylisilyylioksikromen-4-oni (esimerkin 19 yhdiste, 0,23 g, 0,54 mmol), 4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidiini (0,22 g, 1,12 mmol) ja trietyyliamiini (0,3 ml, 2,15 mmol) asetonitriilissä (15 ml), sekoitettiin viikonlopun yli ympäristön lämpötilassa. Muodostunut sakka otettiin talteen ja huuhdottiin vedellä ja eetterillä. Tämä kiinteä aine flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 4 tuumaa (2,5 x 10,2 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasettaattia heksaanissa (100 ml), ei mitään; 25 % etyyliasettaattia heksaanissa (200 ml), 0,065 g (22 %) 6,8-dimetyyli-7-tri-isopropyyylisilyylioksi-3-(4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)kromen-4-onia, jonka sp. oli 226,5 - 227 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle C₃₁H₄₂FNO₄Si: C 68,98; H 7,84; N 2,59. Todettu: C 69,00; H 7,94; N 2,37. Tämä tuote oli identtinen esimerkin 19 ensimmäisessä vaiheessa erotetun tuotteen kanssa ja se muutettiin otsikon tuotteeksi noudattaen esimerkin 19 menettelyä.

Esimerkki 21

(1R*,2R*)-1-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-oli

Seosta, jonka muodostivat 4-bentsyylioksi- α -bromi-3-metoksipropiofenoni (valmistuksen 46 yhdiste, 1,00 g, 2,86 mmol), 4-hydroksi-4-fenyylipiperidiini (0,60 g, 3,39 mmol) ja trietyyliamiini (0,80 ml, 5,74 mmol) etanolissa

(30 ml), refluksoitettiin 3,5 tuntia. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 1,25 g (98 %) 1-(4-bentsyylioksi-3-metoksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-onia vaaleanoranssina vaahtona, joka sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta ja jolle saatiin: NMR δ 7,76 (dd, $J = 2, 8,4$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,49 - 7,23 (m, 10H), 6,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,16 - 4,11 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,94 - 2,62 (m, 4H), 2,13 (dq, $J = 4,3, 12,7$ Hz, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 2H), 1,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,10 g, 2,64 mmol) ja etanoli (5 ml), sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin 1-(4-bentsyylioksi-3-metoksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-onia (1,13 g, 2,54 mmol 25 ml:ssa etanolia). Reaktio-seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli. Reaktio pysäytettiin vedellä ja väkevöitiin alipaineessa ja 40 °C:ssa. Jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 1,16 g raakatuotetta, joka oli (1R*,2R*)- ja (1R*,2S*)-isomeerien 5:1-suhteinen seos. Seos uudelleenkiteytettiin etanolista/eetteristä/heksaanista ja sitten uudelleenkiteytettiin etanolista/eetteristä, jolloin saatiin 0,47 g (41 %) (1R*,2R*)-1-(4-bentsyylioksi-3-metoksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-olia, jonka sp. oli 131 - 132 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{28}H_{33}NO_4$: C 75,14; H 7,43; N 3,13. Todettu: C 75,50; H 7,33; N 3,25.

Seosta, jonka muodostivat edellä esitetyn reaktion tuote (0,40 g, 0,89 mmol) ja 10-%:inen palladium hiilellä (0,080 g) metanolissa (25 ml) ja etikkahapossa (0,5 ml),

hydrattiin 50 psi:n (345 kPa:n) paineessa (alkupaine) 5,5 tuntia ympäristön lämpötilassa ja sitten suodatettiin piimaan läpi. Suodatuskerros huuhdottiin metanolilla. Suodos väkevöitiin ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja kylläisellä vesipitoisella bikarbonaatilla. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Vaaleankeltainen vaahto uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 0,195 g (61 %) (1R*,2R*)-1-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-olia valkoisena kiinteänä aineena, jonka sp. oli 187,5 - 188 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₁H₂₇NO₄: C 70,56; H 7,61; N 3,92. Todettu: C 70,44; H 8,00; N 3,78.

15 **Esimerkki 22**

(1R*,2R*)-1-(3,4-dihydroksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-oli

Seosta, jonka muodostivat 2-bromi-1-(2,2-difenyylibentso(1,3)dioksol-5-yyli)propan-1-oni (valmistuksen 43 yhdiste, 2,00 g, 4,89 mmol), 4-hydroksi-4-fenyylipiperidiini (0,90 g, 5,08 mmol) ja trietyyliamiini (1,40 ml, 10,04 mmol) etanolissa (50 ml), refluksoitiin yön yli. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakouutettiin eetterillä ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [2 x 5 tuumaa (5,1 x 12,7 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 20 % etyyliasetaatia heksaanissa (500 ml), punnitsematon esijae; 50 % etyyliasetaatia heksaanissa (500 ml), 1,76 g (71 %) 1-(2,2-difenyylibentso(1,3)dioksol-5-yyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-oniavaalean kullanuskeana vaahtona, joka sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta ja jolle saatiin: NMR δ 7,81 (dd, J = 1,7, 8,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,13

(m, 15H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,07 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,39 - 3,27 (m, 1H), 2,94 - 2,59 (m, 3H), 2,30 - 2,04 (m, 2H), 1,74 (br t, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

5 Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,15 g, 3,97 mmol) ja etanoli (5 ml), sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin 1-(2,2-difenyylibentso-(1,3)dioksol-5-yyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-onia (1,70 g, 3,36 mmol 20 ml:ssa etanolia).
 10 Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa viikonlopun yli. Valkoinen sakka otettiin talteen, huuhdottiin etanolilla ja eetterillä ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin 1,35 g raakatuotetta. Tuote uudelleenkiteytettiin etanolista/eetteristä/heksaanista ja sitten uudelleenki-
 15 teytettiin etanolista/etyyliasetaatista/metyleenikloridista, jolloin saatiin 1,05 g (61 %) (1R*,2R*)-1-(2,2-difenyylibentso(1,3)dioksol-5-yyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-olia, jonka sp. oli 224 - 224,5 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{33}H_{33}NO_4$: C 78,08; H 6,55; N 2,76. Todettu: C 78,16; H 6,46; N 2,72.
 20

Seosta, jonka muodostivat edellä esitetyn reaktion tuote (1,00 g, 1,97 mmol) ja 10-%:inen palladium hiilellä (0,175 g) metanolissa (50 ml) ja etikkahapossa (1,0 ml), hydrattiin 50 psi:n (345 kPa:n) paineessa (alkupaine) 5
 25 tuntia ympäristön lämpötilassa. Lisättiin vielä katalyyttiä (0,18 g) ja hydrausta jatkettiin yön yli. Reaktioseos suodatettiin piimaan läpi ja suodatuskerros huuhdottiin metanolilla. Suodos väkevöitiin ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja kylläisellä vesipitoisella bikarbo-
 30 naatilla ja sekoitettiin voimakkaasti 1 tunti. Faasit erotettiin ja vesipitoista kerrosta uutettiin etyyliasetaatilla (2 x). Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelil-
 35 lla [1 x 4 tuumaa (5,1 x 12,7 cm)] käyttäen seuraavalla ta-

valla etenevää eluointia: 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (500 ml), ei mitään; 10 % metanolia etyyliasetaatissa (250 ml), 20 % metanolia etyyliasetaatissa (250 ml) ja 50 % metanolia etyyliasetaatissa (250 ml), 0,51 g (75 %) vaaleaa kellanvihreää kiinteää ainetta. Kiinteä aine uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin (1R*,2R*)-1-(3,4-dihydroksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-oli valkoisena kiinteänä aineena, jonka sp. oli 167 - 168 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle

10 $C_{20}H_{25}NO_4 \cdot 0,5C_2H_6O$: C 68,83; H 7,70; N 3,82. Todettu: C 68,78; H 8,05; N 3,70.

Esimerkki 23

(1R*,2R*)-1-(3-fluori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-olimesylaatti

15 Seosta, jonka muodostivat 3-fluori-4-tri-isopropyyylisilyylioksi- α -bromipropiofenoni (2,0 g, 4,96 mmol), 4-hydroksi-4-fenyylipiperidiini (1,1 g, 6,2 mmol) ja trietyyliamiini (0,9 ml, 6,5 mmol) etanolissa (25 ml), refluksoitettiin 6,5 tuntia. Liuotin poistettiin alipaineessa

20 ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 6 tuumaa (2,5 x 15,2 cm), pakattu heksaaniin]. Tuote eluoi-

25 tiin 15-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa, jolloin saatiin 1,82 g (73 %) 1-(3-fluori-4-tri-isopropyyylisilyylioksi-4-fenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)-propan-1-onia keltaisena öljynä, jolle saatiin: NMR δ 7,91 (dd, J = 2, 12 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,39 - 7,26 (m, 3H), 6,98 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,07 (q, J = 7 Hz, 1H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 2,69 - 2,64 (m, 2H), 2,23 - 1,95 (m, 2H), 1,82 - 1,70 (m, 2H), 1,38 - 1,22 (m, 6H), 1,12 (d, J = 7 Hz, 18H).

30

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi

35 (0,12 g, 3,17 mmol) ja etanoli (5 ml), sekoitettiin 10

minuuttia ja sitten lisättiin 1-(3-fluori-4-tri-isopropyylisilylioksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-onia (1,41 g, 2,82 mmol 25 ml:ssa etanolia). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli. Muodostunut valkoinen sakka otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 0,14 g (10 %) (1R*,2R*)-1-(3-fluori-4-tri-isopropyylisilylioksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-olia, jonka sp. oli 140 - 141 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{29}H_{44}FNO_3Si$: C 69,42; H 8,84; N 2,79. Todettu: C 69,30; H 9,06; N 2,84. Suodoksen reaktio pysäytettiin vedellä ja sekoitettiin yön yli. Saatu sakka otettiin talteen, pestiin vedellä ja kuivatettiin ilmassa (1,5 g). Tämä aine uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 0,72 g lisää tuotetta, jolloin kokonaissaannoksi tuli 0,86 g (61 %).

Edellä esitetyn reaktion tuote (0,72 g, 1,43 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (10 ml) ja lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridia (1,45 ml, 1,45 mmol, 1 M tetrahydrofuraaniliuos). Reaktioseosta sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa ja sitten väkevöitiin. Jäännökseen lisättiin eetteriä ja vettä, ja kun oli sekoitettu voimakkaasti, valkoinen kiinteä aine otettiin talteen ja kuivatettiin ilmassa, jolloin saatiin 0,5 g vapaata emästä. Tämä aine otettiin talteen etanoliin ja lisättiin metaanisulfonihappoa (0,093 ml, 1,43 mmol). Seos väkevöitiin ja uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 0,476 g (75 %) 1R*,2R*-1-(3-fluori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-olimesylaattia, jonka sp. oli 198,5 - 199,5 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{24}FNO_3 \cdot CH_4SO_3$: C 57,13; H 6,39; N 3,17. Todettu: C 57,02; H 6,45; N 3,33.

Esimerkki 24

(1R*,2R*)-1-(3,5-difluori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-olimesylaatti

Seosta, jonka muodostivat 3,5-difluori-4-tri-isopropyylisilyylioksi- α -bromipropiofenoni (2,46 g, 5,84 mmol), 4-hydroksi-4-fenyylipiperidiini (155 g, 8,74 mmol) ja trietyyliamiini (1,6 ml, 11,5 mmol) etanolissa (50 ml), refluksoitii yon yli. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faa-
 5 sit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksel-
 la, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 5 tuumaa (2,5 x 12,7 cm), pakattu hekseeniin] ja eluoiden seuraavasti: 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (250 ml),
 10 ei mitään; 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (250 ml) ja 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (250 ml), 1,41 g (47 %) 1-(3,5-difluori-4-tri-isopropyylisilyylioksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-onia oranssina öljynä, jolle saatiin: NMR δ 7,73 (pitkän välin kytkeyty-
 20 nyt d, J = 9 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 4,00 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 2,91 (dt, J = 2,5, 13 Hz, 1H), 2,79 - 2,76 (m, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 2H), 2,19 - 1,93 (m, 3H), 1,80 - 1,67 (m, 3H), 1,39 - 1,27 (m, 6H), 1,10 (d, J = 7 Hz, 18H).

Seosta, jonka muodostivat natriumboorihydridi (0,16 g, 4,23 mmol) ja etanoli (5 ml), sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin 1-(3,5-difluori-4-tri-isopropyylisi-
 25 lyylioksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yy-
 li)propan-1-onia (1,40 g, 2,86 mmol 20 ml:ssa etanolia).
 30 Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 3 vuo-
 rokautta. Reaktio pysäytettiin vedellä ja sekoitettiin 4 tuntia. Muodostunut valkoinen sakka otettiin talteen suo-
 dattamalla ja uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin
 saatiin 0,46 g (32 %) 1R*,2R*-1-(3,5-difluori-4-tri-iso-
 35 propyylisilyylioksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperi-

din-1-yyli)propan-1-olia, jolle saatiin: NMR δ 7,54 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J = 7,5$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 5,28 (s, 1H), 4,18 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,10 (dt, $J = 2,2, 11,7$ Hz, 1H), 2,73 - 2,69 (m, 2H), 2,62 - 2,51 (m, 2H), 2,30 - 2,06 (m, 2H), 1,90 - 1,83 (m, 2H), 1,36 - 1,20 (m, 3H), 1,10 (d, $J = 7$ Hz, 18H), 0,85 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{29}H_{43}F_2NO_3Si$: C 67,02; H 8,34; N 2,69. Todettu: C 66,77; H 8,58; N 2,71.

Edellä esitetyn reaktion tuote (0,398 g, 0,81 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (13 ml) ja lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridia (0,89 ml, 0,89 mmol, 1 M tetrahydrofuraaniliuos). Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia ympäristön lämpötilassa ja sitten väkevöitiin. Lisättiin muutama tippa kylläistä vesipitoista ammoniumkloridia ja liuotin poistettiin käyttäen typpivirtaa suojakaasuna. Jäännöstä sekoitettiin kylläisen vesipitoisen bikarbonaatin ja etyyliasetaatin kanssa ja valkoinen kiinteä sakka otettiin talteen ja huuhdottiin vedellä ja etyyliasetaattilla, sitten se kuivatettiin, jolloin saatiin 0,185 g vapaata emästä. Vapaa emäs (0,150 g) lietettiin metanoliin ja lisättiin metaanisulfonihappoa (0,027 ml, 0,417 mmol). Seos suodatettiin, sitten väkevöitiin keittämällä 0,5 ml:ksi lisäten etyyliasetaattia (2 ml). Jäähdytettiin ja trituroitiin, jolloin saatiin valkoisia kiteitä, jotka otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 0,173 g (91 %) 1R*,2R*-1-(3,5-difluori-4-hydroksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyyli) piperidin-1-yyli)propan-1-olimesy-laattia, jonka sp. oli 216 - 218 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{23}F_2NO_3 \cdot CH_4SO_3$: C 54,89; H 5,92; N 3,05. Todettu: C 54,70; H 5,90; N 2,91.

Esimerkki 25

(1R*,2R*)-1-(3-metyyli-4-hydroksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-olimesylaatti

Seosta, jonka muodostivat 4-bentsyylioksi-3-metyyli- α -bromipropiofenoni (2,48 g, 7,45 mmol), 4-hydroksi-4-fenyylipiperidiini (1,1 g, 6,21 mmol) ja trietyyliamiini (2,08 ml, 14,9 mmol) etanolissa (17 ml), refluksoititiin 6 tuntia. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakouutettiin metyleenikloridilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 4 tuumaa (2,5 x 10,2 cm), pakattu 10-%:iseen etyyliasetaattiin heksaanissa] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (500 ml), ei mitään; 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (250 ml), ei mitään; 50 % etyyliasetaattia heksaanissa (400 ml), 2,14 g raakatuotetta. Tuote uudelleenkiteytettiin eetteristä/heksaanista, jolloin saatiin 1,41 g (53 %) 1-(4-bentsyylioksi-3-metyyllifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-onia kiinteänä aineena, jolle saatiin: sp. 98 - 99 °C; NMR δ 8,02 (dd, J = 2, 8,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,20 (m, 10H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7 Hz, 1H), 2,95 - 2,75 (m, 3H), 2,64 (dt, J = 2,5, 12 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,22 - 2,02 (m, 2H), 1,82 - 1,70 (m, 2H), 1,55 (br s, 1H), 1,33 (d, J = 7 Hz, 3H).

Seosta, jonka muodostivat litiumalumiinihydridi (0,246 g, 6,48 mmol) ja tetrahydrofuraani (45 ml), jäähdytettiin 0 °C:seen ja lisättiin 1-(4-bentsyylioksi-3-metyyllifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-onia (1,39 g, 3,24 mmol) kaikki kerralla kiinteänä aineena. Reaktioseoksen annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan ja sekoitettiin yön yli. Reaktio pysäytettiin varovasti vedellä (0,467 ml) ja sekoitettiin 4 tuntia.

Liete kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin piimaan läpi ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 3 tuumaa (2,5 x 7,6 cm), pakattu 20-%:iseen etyyliasetaattiin heksaanissa] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (150 ml), ei mitään; 30 % etyyliasetaattia heksaanissa (250 ml) ja 40 % etyyliasetaattia heksaanissa (250 ml), 0,701 g (50 %) 1R*,2R*-1-(4-bentsyylioksi-3-metyylifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-olia valkoisena kiinteänä aineena, jolle saatiin: sp. 162 - 163 °C; NMR δ 7,53 - 7,26 (m, 10H), 7,17 (br d, 1H), 7,11 (br d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,23 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,21 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,08 (sym m, 1H), 2,83 - 2,56 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,28 - 2,05 (m, 2H), 1,84 (br d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,54 (s, 1H), 0,82 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Edellä esitetyn reaktion tuote (0,69 g, 1,6 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (30 ml) ja metanoliin (30 ml) ja lisättiin ammoniumformaattia (1,0 g, 16 mmol) ja 10-%:ista palladiumia hiilellä (0,15 g). Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia ympäristön lämpötilassa ja sitten suodatettiin piimaan läpi. Suodatuskerros huuhdottiin etanolilla ja vedellä. Suodos väkevöitiin ja jäännöstä sekoitettiin etyyliasetaatin ja kylläisen vesipitoisen bikarbonaatin kanssa. Kiinteä sakka otettiin talteen, huuhdottiin eetterillä ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin 0,611 g (100 %) 1R*,2R*-1-(4-hydroksi-3-metyylifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-olia valkoisena kiinteänä aineena. Kiinteä aine kromatografoitiin silikageelillä [1 x 3 tuumaa (2,5 x 7,6 cm), pakattu 50-%:iseen etyyliasetaattiin heksaanissa] käyttäen gradienttieluointia 50-%:isesta etyyliasetaatista heksaanissa 2-%:iseen metanoliin etyyliasetaatissa. Tuotefraktiot yhdistettiin, väkevöitiin ja uudelleenkiteytettiin nitrometaanista, jolloin saatiin 0,063 g (11,5 %)

vapaata emästä puhtaana tuotteena. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{27}NO_3$: C 73,87; H 7,97; N 4,10. Todettu: C 73,60; H 8,21; N 4,22. Tämä tuote muutettiin mesylaattisuolakseen. Se lietettiin metanoliin (muutama tippa) ja lisättiin metaanisulfonihappoa (0,010 ml, 0,152 mmol). Seos laimennettiin isopropanolilla (1 ml) ja väkevöitiin noin 0,25 ml:ksi keittämällä. Jäähdytettäessä muodostuneet kiteet otettiin talteen, jolloin saatiin mesylaattisuola kiteisenä valkoisena kiinteänä aineena (0,053 g), jonka sp. oli 196 - 197 °C.

Esimerkki 26

(1R*,2R*)-1-(3,5-dimetyyli-4-hydroksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-olimesylaatti

Seosta, jonka muodostivat 4-bentsyylioksi-3,5-dimetyyli- α -bromipropiofenoni (2,59 g, 7,45 mmol), 4-hydroksi-4-fenyylipiperidiini (1,1 g, 6,21 mmol) ja trietyyliamiini (2,08 ml, 14,9 mmol) etanolissa (15 ml), refluksoitiin 6 tuntia. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakouutettiin metyleenikloridilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flashkromatografoitiin silikageelillä [1,5 x 3,5 tuumaa (3,8 x 8,9 cm), pakattu 10-%:iseen etyyliasetaattiin heksaanissa] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (500 ml), ei mitään; 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (250 ml), ei mitään; 50 % etyyliasetaattia heksaanissa (400 ml), 2,16 g (79 %) 1-(4-bentsyylioksi-3,5-dimetyylifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-onia oranssina vaahtona, jolle saatiin: NMR δ 7,82 (s, 2H), 7,55 - 7,21 (m, 10H), 4,87 (s, 2H), 4,17 (q, J = 7 Hz, 1H), 2,93 - 2,78 (m, 3H), 2,66 (dt, J = 3, 12 Hz, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,26 - 2,04 (m, 2H), 1,95 - 1,69 (m, 3H), 1,34 (d, J = 7 Hz, 3H). Aineessa oli noin 15 % tunnistamatonta epäpuhtautta, mutta se sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta.

Seosta, jonka muodostivat litiumalumiinihydridi (0,257 g, 6,77 mmol) ja tetrahydrofuraani (45 ml), jäähdytettiin 0 °C:seen ja lisättiin 1-(4-bentsyylioksi-3,5-dimetyylifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyyli)propaan-1-onia (1,50 g, 3,38 mmol) kaikki kerralla. Reaktioseoksen annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan ja sekoitettiin yön yli. Reaktio pysäytettiin varovasti vedellä (0,487 ml) ja sekoitettiin 4 tuntia. Liete kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin piimaan läpi ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 3 tuumaa (2,5 x 7,6 cm), pakattu seokseen, jonka muodosti 20 % etyyliasetaattia heksaanissa] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (100 ml), ei mitään; 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (100 ml) ja 30 % etyyliasetaattia heksaanissa (250 ml), 1,32 g (66 %) 1R*,2R*-1-(4-bentsyylioksi-3,5-dimetyylifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyyli)propaan-1-olia keltaisena kiinteänä aineena, jolle saatiin: sp. 133 - 135 °C; NMR δ 7,54 - 7,48 (m, 4H), 7,47 - 7,25 (m, 6H), 7,02 (s, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,19 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,09 (sym m, 1H), 2,81 - 2,59 (m, 4H), 2,29 (s, 6H), 2,30 - 2,25 (m, 2H), 1,85 (br d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,54 (s, 1H), 0,84 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Edellä esitetyn reaktion tuote (1,30 g, 2,92 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (50 ml) ja metanoliin (50 ml) ja lisättiin ammoniumformaattia (1,8 g, 29 mmol) ja 10-%:ista palladiumia hiilellä (0,3 g). Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia ympäristön lämpötilassa ja sitten suodatettiin piimaan läpi. Suodatuskerros huuhdottiin etanolilla ja vedellä. Suodos väkevöitiin ja jäännöstä jakouutettiin kloroformilla, kylläisellä vesipitoisella bikarbonaatilla ja pienellä määrällä asetonia. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin 0,886 g (86 %)

1R*,2R*-1-(3,5-dimetyyli-4-hydroksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-olia valkoisena kiinteänä aineena. Tämä tuote muutettiin mesylaattisuolakseen. Se lietetttiin metanoliin (muutama ml) ja lisättiin metaanisulfonihappoa (0,163 ml, 2,52 mmol). Seos väkevöitiin ja jäännöstä trituroitiin eetterillä. Jäljelle jäänyt kiinteä aine uudelleenkiteytettiin isopropanolista, jolloin saatiin 0,273 g (24 %) mesylaattisuolaa, jonka sp. oli 203 - 204 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{29}NO_3 \cdot CH_4SO_3 \cdot 0,5H_2O$: C 59,98; H 7,44; N 3,04. Todettu: C 60,10; H 7,63; N 3,13.

Esimerkki 27

1R,2R-1-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-oli ja 1S,2S-1-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-oli

Esimerkin 21 tuote liuotettiin etanoliin ja erotettiin enantiomeereikseen HPLC:llä käyttäen seuraavia kromatografiaolosuhteita: kolonni Chiralcel OD; liikkuva faasi 25 % etanolia / 75 % heksaania; lämpötila ympäristön (suunnilleen 22 °C); toteaminen, UV, 215 nM. Näissä olosuhteissa 1R,2R-1-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-oli eluoitui retentioajalla noin 9,12 minuuttia ja 1S,2S-1-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-oli eluoitui retentioajalla noin 16,26 minuuttia.

Valmistus 1

4-propionyyli-2-metyylifenoli

Seosta, jonka muodostivat 2-metyylifenoli (10,48 g, 96,91 mmol), propionihappo (5,23 ml, 97,88 mmol) ja trifluorimetaanisulfonihappo (50 g), kuumennettiin 80 °C:ssa 30 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, kaadettiin jäähän ja uutettiin kloroformilla. Orgaaninen faasi erotettiin ja pestiin vesipitoisella bikarbonaatilla ja suolaliuoksella, sitten se kuivattiin, suodatettiin ja väkevöitiin ruskeak-

si kiinteäksi aineeksi. Tämä jäännös tislattiin 1,5 mmHg:n (200 Pa:n) paineessa, jolloin saatiin kaksi fraktiota: 25 - 150 °C (esitisle, heitettiin pois); 160 °C (5,58 g, 35 %), 4-propionyyli-2-metyylifenoli valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena, jolle saatiin: sp. 83 - 85 °C; NMR δ 7,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2, 8,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,98 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Valmistus 2

4-propionyyli-2-metyylifenoli

Seokseen, jonka muodostivat alumiinikloridi (51,8 g, 0,388 mol) ja metyleenikloridi (140 ml), lisättiin propionyylikloridia (11,25 ml, 0,129 mol) ja sen jälkeen 2-metyylifenolia (7,0 g, 64,73 mmol metyleenikloridissa (25 ml 10 ml:n huuhtelun kanssa)). Seosta sekoitettiin 2 tuntia ympäristön lämpötilassa ja sitten kaadettiin jäähän. Faasit erotettiin ja orgaaninen faasi pestiin vesipitoisella bikarbonaatilla ja suolaliuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin silikageelillä. Aine flash-kromatografoitiin silikageelillä [3,5 x 3 tuumaa (8,9 x 7,6 cm)] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: heksaani (200 ml), ei mitään; 4 % etyyliasetaattia heksaanissa (1000 ml), ei mitään; 8 % etyyliasetaattia heksaanissa (2000 ml), 8,17 g 4-propionyyli-2-metyylifenyylipropionaattia vaaleankeltaisena öljynä, jolle saatiin: NMR δ 7,86 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 2, 8,5 Hz, 1H), 2,98 (q, J = 7 Hz, 2H), 2,65 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Edellä esitetystä reaktiosta saatu tuote (7,61 g, 34,57 mmol) lisättiin seokseen, jonka muodostivat metanoli (100 ml), vesi (100 ml) ja kaliumhydroksidi (3,88 g, 68,14 mmol), ja refluksoitettiin 1,5 tuntia. Metanoli poistettiin alipaineessa ja jäännös tehtiin happamaksi 6 N HCl:lla. Vesifaasia uutettiin etyyliasetaatilla. Tämä orgaaninen

kerros pestiin vesipitoisella bikarbonaatilla ja suolaliuoksella, sitten se kuivattiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin 5,29 g (93 %) 4-propionyyli-2-metyylifenolia valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena, joka oli identtinen valmistuksessa 1 valmistetun aineen kanssa.

Valmistus 3

4-tri-isopropyylisilyylioksi-3-metyylipropiofenoni

Seokseen, jonka muodostivat 4-propionyyli-2-metyylifenoli (valmistusten 1 ja 2 yhdiste, 5,19 g, 31,63 mmol) ja imidatsoli (4,31 g, 63,26 mmol) dimetyyliformamidissa (35 ml), lisättiin tri-isopropyylisilyylikloridia (7,44 ml, 34,79 mmol 15 ml:ssa dimetyyliformamidia 2 ml:n huuhtelun kanssa). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 15 tuntia, sitten se kaadettiin jään ja 1 N vesipitoisen litiumkloridin seokseen. Seosta uutettiin etyyliasetaatilla (3 x). Yhdistetty orgaaninen faasi pestiin 1 N litiumkloridilla ja suolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 9,61 g (95 %) 4-tri-isopropyylisilyylioksi-3-metyylipropiofenonia keltaisena öljynä, joka sisälsi NMR:n mukaan pienen määrän silyyli epäpuhtautta, mutta sopi käytettäväksi ilman jatko-

puhdistusta. Tuotteelle saatiin: NMR δ 7,80 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,94 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,33 (sym m, 3H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 7 Hz, 18H).

Valmistus 4

4-bentsyylioksi-3-metyylipropiofenoni

Seosta, jonka muodostivat bentsyylibromidi (4,44 ml, 37,34 mmol), kaliumkarbonaatti (9,38 g, 67,88 mmol) ja 4-propionyyli-2-metyylifenoli (valmistusten 1 ja 2 yhdiste, 5,57 g, 33,94 mmol) asetonissa (100 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 24 tuntia. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakoututettiin vedellä ja metyleenikloridilla. Faasit erotettiin ja orgaaninen faasi pestiin suolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja

väkevöitiin. Tämä jäännös flash-kromatografoitiin silika-
geelillä [2 x 4 tuumaa (5,1 x 10,2 cm)] käyttäen seuraa-
valla tavalla etenevää eluointia: 5 % etyyliasetaattia
heksaanissa (300 ml), pois heitetty esijae; 5 %
5 etyyliasetaattia heksaanissa (500 ml) ja 10 % etyyliase-
taattia heksaanissa (600 ml), 8,03 g (93 %) 4-bentsyyli-
oksi-3-metyyllipropiofenonia valkoisena kiteisenä kiinteänä
aineena, jolle saatiin: NMR δ 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,48 -
7,31 (m, 5H), 6,89 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,94
10 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz,
3H). Tämä aine sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta.

Valmistus 5

4-bentsyylioksi-3-metyyli- α -bromipropiofenoni

Seokseen, jonka muodosti 4-bentsyylioksi-3-metyy-
15 lipropiofenoni (valmistuksen 4 yhdiste, 7,89 g, 31,06
mmol) hiilitetrakloridissa (80 ml), lisättiin bromia (1,63
ml, 31,68 mmol 20 ml:ssa hiilitetrakloridia 5 ml:n huuhte-
lun kanssa) tipoittain niin, että bromin väri lähes katosi
kontaktissa reaktioliuoksen kanssa. Reaktioseosta sekoi-
20 tettiin 15 minuuttia ympäristön lämpötilassa ja sitten
lisättiin vesipitoista natriumbisulfiittia. Seosta sekoi-
tettiin vielä 30 minuuttia. Faasit erotettiin ja orgaani-
nen kerros pestiin vesipitoisella bikarbonaatilla ja suo-
laliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin kalsiumsulfaa-
25 tilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 10,29 g (99,5 %)
otsikon tuotetta vaalean kullanruskeana kiinteänä aineena,
jonka sp. oli 88,5 - 89,5 °C, ja se sopi käytettäväksi
ilman jatkopuhdistusta.

Valmistus 6

30 **4-tri-isopropyylisilyylioksi-3-metyyli- α -bromipro-
piofenoni**

Liuokseen, jonka muodosti 4-tri-isopropyylisilyy-
lioksi-3-metyyllipropiofenoni (valmistuksen 3 yhdiste,
9,35 g, 29,19 mmol) hiilitetrakloridissa (100 ml), lisät-
35 tiin bromia (1,53 ml, 29,77 mmol 20 ml:ssa hiilitetraklo-

ridia) tipoittain niin, että bromin väri lähes katosi kontaktissa reaktioliuoksen kanssa. Reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia, sen jälkeen lisättiin vesipitoista bisulfiittia ja seosta sekoitettiin vielä 15 minuuttia. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin vesipitoisella bikarbonaatilla ja suolaliuoksella. Orgaaninen kerros kuivatettiin kalsiumsulfaattilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 11,65 g (100 %) 4-tri-isopropyylisilyylioksi-3-metyyli- α -bromipropiofenonia vaaleankeltaisena öljynä, jolle saatiin: NMR δ 7,86 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,27 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,88 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,42 - 1,27 (m, 3H), 1,13 (d, J = 7 Hz, 18H). Tämä aine sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta.

Valmistus 7

4-propionyyli-2-fluorifenoli

Seokseen, jonka muodosti alumiinikloridi (45,8 g, 0,343 mol) metyleenikloridissa (140 ml), lisättiin propionyylikloridia (10,85 ml, 124,9 mmol) kaikki kerralla ja sen jälkeen 2-fluorifenolia (5,57 ml, 62,44 mmol 25 ml:ssa metyleenikloridia 10 ml:n huuhtelun kanssa). Seosta refluksoitiin varovasti 5 tuntia, jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja kaadettiin jäähän. Faasit erotettiin ja vesipitoista kerrosta uutettiin metyleenikloridilla. Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin vesipitoisella bikarbonaatilla ja suolaliuoksella. Orgaaninen kerros kuivatettiin kalsiumsulfaattilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 11,43 g (82 %) 4-propionyyli-2-fluorifenyylipropionaattia kirkkaan kullanuskeana öljynä, joka käytettiin ilman karakterisointia.

Edellä esitetyn reaktion tuote (10,76 g, 48,01 mmol) lisättiin seokseen, jonka muodostivat metanoli (125 ml), vesi (125 ml) ja kaliumhydroksidi (5,39 g, 56,11 mmol). Reaktioseosta refluksoitiin 2 tuntia, jäähdytettiin ja metanoli poistettiin alipaineessa. Jäännös tehtiin hap-

pamaksi 6 N HCl:lla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vesipitoisella bikarbonaatilla ja suolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsulfaattilla ja väkevöitiin kullanruskeaksi kiinteäksi aineeksi. Tämä kullanruskea jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [2 x 3 tuumaa (5,1 x 7,6 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 5 % etyyliasetaatia heksaanissa (800 ml), pois heitetty esijae; 10 % etyyliasetaatia heksaanissa (500 ml), ei mitään; 25 % etyyliasetaatia heksaanissa (1 000 ml), 5,56 g (69 %) 4-propionyyli-2-fluorifenolia valkoisena kiinteänä aineena, jolle saatiin: sp. 104 - 106 °C; NMR δ 7,74 (dd, $J = 2, 9,5$ Hz, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,05 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,82 (br s, 1H), 2,93 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,20 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

Valmistus 8

4-propionyyli-2-fluorifenoli

Seos, jonka muodosti 4-bromi-2-fluorifenoli (1,0 g, 5,24 mmol) tetrahydrofuraanissa (15 ml), jäähdytettiin -78 °C:seen ja lisättiin butyyllitiumia (4,6 ml, 11,5 mmol, 2,5 M liuos) nopeasti tipoittain. Reaktioseosta sekoitettiin 12 minuuttia ja lisättiin N-metyyli-N-metoksi-propionamidia (valmistuksen 9 yhdiste, 0,735 g, 6,28 mmol 1 ml:ssa tetrahydrofuraanissa 1 ml:n huuhtelun kanssa). Reaktioseosta sekoitettiin 5 minuuttia -78 °C:ssa ja sitten se lämmitettiin ympäristön lämpötilaan. Lisättiin muutama tippa vettä, sitten liuotin poistettiin alipaineessa. Jäännös otettiin talteen metyleenikloridiin ja pestiin vesipitoisella ammoniumkloridilla ja suolaliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 2,5 tuumaa (2,5 x 6,4 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasetaatia heksaanissa (250 ml), pois heitetty esijae; 20 % etyyliasetaatia heksaanissa (250 ml), 0,186 g keltaista kiteistä kiin-

teää ainetta, jonka NMR oli identtinen valmistuksen 7 NMR:n kanssa.

Valmistus 9

N-metyyli-N-metoksiopropionamidi

5 Seos, jonka muodostivat N,O-dimetyylihydroksyyliamiinivetykloridi (4,43 g, 45,39 mmol) ja trietyyliamiini (6,93 ml, 49,71 mmol) metyleenikloridissa (150 ml), jäädytettiin 0 °C:seen ja lisättiin tipoitain propionyylikloridia (3,76 ml, 43,23 mmol 25 ml:ssa metyleenikloridia
10 25 ml:n huuhtelun kanssa). Seoksen annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan ja sekoitettiin viikonlopun yli. Reaktioseosta uutettiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivatettiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin 3,08 g (61 %) N-metyyli-N-metoksiopropionamidia keltaisena öljynä, jolle
15 saatiin: NMR δ 3,66 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,42 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,5 Hz, 3H). Tämä aine sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta.

Valmistus 10

4-tri-isopropyyilisilyylioksi-3-fluoripropiofenoni

20 Seosta, jonka muodostivat 4-propionyyli-2-fluorifenoli (valmistuksen 7 yhdiste, 5,44 g, 32,37 mmol), imidatsoli (4,41 g, 64,74 mmol) ja tri-isopropyyilisilyylikloridi (7,62 ml, 35,60 mmol) dimetyyliformamidissa (55 ml), sekoitettiin 15 tuntia ympäristön lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin jään ja 1 N vesipitoisen litiumkloridin seokseen. Seosta uutettiin etyyliasetaatilla (3 x). Yhdistetty orgaaninen faasi pestiin 1 N litiumkloridilla ja suolaliuoksella, kuivatettiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 10,5 g (100 %) 4-tri-isopropyyilisilyylioksi-3-fluoripropiofenonia keltaisena öljynä,
25 jolle saatiin: NMR δ 7,75 - 7,60 (m, 2H), 6,95 (t, J = 8 Hz, 1H), 2,92 (q, J = 7 Hz, 2H), 1,25 (sym m, 3H), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 7 Hz, 18H). Aine sopi
30 käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta.

Valmistus 11**4-tri-isopropyyilisilyylioksi-3-fluori- α -bromipropiofenoni**

Liuokseen, jonka muodosti 4-tri-isopropyyilisilyylioksi-3-fluoripropiofenoni (valmistuksen 10 yhdiste, 10,27 g, 31,67 mmol) hiilitetrakloridissa (110 ml), lisättiin bromia (1,66 ml, 32,3 mmol 20 ml:ssa hiilitetrakloridia) tipoittain. (Huomaa, että kun ensimmäiset muutamat bromiliuostipat oli lisätty, bromin väri ei kadonnut. Reaktion aloittamiseksi lisättiin yksi tippa 48-%:ista HBr:a ja seosta sekoitettiin 5 minuuttia, kunnes väri katosi. Sen jälkeen loput bromiliuoksesta lisättiin tipoittain.) Seosta sekoitettiin 15 minuuttia, sitten lisättiin vesipitoista bisulfiittia ja reaktioseosta sekoitettiin vielä 15 minuuttia. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin vesipitoisella bikarbonaatilla ja suolaliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 11,68 g (91 %) 4-tri-isopropyyilisilyylioksi-3-fluori- α -bromipropiofenonia keltaisena öljynä, jolle saatiin: NMR δ 7,80 - 7,69 (m, 2H), 6,99 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 5,20 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,28 (sym m, 3H), 1,12 (d, J = 7 Hz, 18H). Tämä tuote sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta.

Valmistus 12**2,6-dikloori-4-propionyylifenoli**

Seosta, jonka muodostivat 2,6-dikloorifenoli (10,10 g, 61,96 mmol) ja propionihappo (3,34 ml, 62,58 mmol) trifluorimetaanisulfonihapossa (50 g), kuumennettiin 80 °C:ssa 24 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan, kaadettiin jäähän ja uutettiin kloroformilla (3 x). Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin vesipitoisella bikarbonaatilla ja suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin 8,90 g (66 %) 2,6-dikloori-4-propionyylifenolia kullanuskeana kiinteänä aineena, jolle

saatiin: sp. 50 - 52 °C; NMR δ 7,89 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 2,91 (q, J = 7 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7 Hz, 3H). Tämä aine käytettiin ilman jatkopuhdistusta.

Valmistus 13

5 3,5-dikloori-4-tri-isopropyyilisilyylioksipropiofe- noni

Seosta, jonka muodostivat 2,6-dikloori-4-propio-
nyylifenoli (valmistuksen 12 yhdiste, 8,67 g, 39,59 mmol),
imidatsoli (5,39 g, 79,18 mmol) ja tri-isopropyyilisilyyli-
10 kloridi (9,32 ml, 43,56 mmol) dimetyyliformamidissa
(90 ml), sekoitettiin 15 tuntia ympäristön lämpötilassa.
Reaktioseos kaadettiin jään ja 1 N vesipitoisen litiumklo-
ridin seokseen. Seosta uutettiin etyyliasetaatilla (3 x).
Yhdistetty orgaaninen faasi pestiin 1 N litiumkloridilla
15 ja suolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja vä-
kevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä
[3 x 3 tuumaa (7,6 x 7,6 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen
seuraavalla tavalla etenevää eluointia: heksaani (200 ml),
ei mitään; 2 % etyyliasetaattia heksaanissa (400 ml), ei
20 mitään; 5 % etyyliasetaattia heksaanissa (400 ml), ei mi-
tään; 5 % etyyliasetaattia heksaanissa (500 ml) ja 8 %
etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml), 5,72 g valkoista
kiinteää ainetta. Tälle aineelle suoritettiin Kugelrohr-
tislauus 1,5 mmHg:n (200 Pa:n) paineessa ja saatiin seuraa-
25 vat fraktiot: 70 °C (astialämpötila), pois heitetty esi-
tisle; 130 °C, pois heitetty esitisle; 150 - 170 °C,
3,84 g (26 %) 3,5-dikloori-4-tri-isopropyyilisilyylioksi-
propiofenonia valkoisena kiinteänä aineena, joka sisälsi
NMR:n mukaan pienen määrän epäpuhtautta, mutta sopi käy-
30 tettäväksi ilman jatkopuhdistusta. Näytteelle, jolle oli
suoritettu jälleen kugelrohr-tislauus, saatiin: sp. 74 -
76 °C; NMR δ 7,88 (s, 2H), 2,92 (q, J = 7 Hz, 2H), 1,45
(sym m, 3H), 1,21 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 7,5 Hz,
18H).

Valmistus 14**3,5-dikloori-4-tri-isopropyylisilyylioksi- α -bromipropiofenoni**

Liuokseen, jonka muodosti 3,5-dikloori-4-tri-isopropyylisilyylioksidipropiofenoni (valmistuksen 13 yhdiste, 3,84 g, 10,23 mmol) hiilitetrakloridissa (45 ml), lisättiin bromia (0,54 ml, 10,48 mmol 5 ml:ssa hiilitetrakloridia) tipoittain. Kun oli lisätty ensimmäiset muutamat bromiliuostipat, lisäys lopetettiin, kunnes reaktio alkoi, minkä osoitti liuoksen punaisen värin katoaminen. Sen jälkeen bromiliuoksen lisäystä jatkettiin (kokonaislisäysaika oli 20 minuuttia). Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti, sitten lisättiin vesipitoista bisulfiittia ja seosta sekoitettiin vielä 1,5 tuntia. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen faasi pestiin vesipitoisella bikarbonaatilla ja suolaliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 4,88 g (100 %) 3,5-dikloori-4-tri-isopropyylisilyylioksi- α -bromipropiofenonia vaaleankeltaisena öljynä, jolle saatiin: NMR δ 7,95 (s, 2H), 5,15 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,53 - 1,42 (m, 3H), 1,15 (d, J = 7,4 Hz, 18H). NMR-spektri osoitti myös, että jonkin verran vähäisiä epäpuhtauksia oli läsnä, mutta tuotteen todettiin sopivan käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta.

Valmistus 15**2,6-dimetyyli-4-propionyylifenoli**

Seokseen, jonka muodosti alumiinikloridi (32,0 g, 24 mmol) metyleenikloridissa (100 ml), lisättiin propionyylikloridia (3,56 ml, 40,95 mmol) kaikki kerralla ja sen jälkeen 2,6-dimetyylifenolia (5,0 g, 40,93 mmol 25 ml:ssa metyleenikloridia) 5 minuutin aikana. Kun oli sekoitettu 1 tunti ympäristön lämpötilassa, lisättiin toinen yhtä suuri määrä propionyylikloridia (3,56 ml). Reaktioseosta sekoitettiin vielä 2 tuntia ja sitten reaktio pysäytettiin varovasti vedellä. Seosta uutettiin eetterillä (3 x) ja yh-

distetty orgaaninen faasi pestiin vesipitoisella bikarbo-
naatilla ja suolaliuoksella, sitten se kuivattiin magne-
siumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 8,18 g
(85 %) 2,6-dimetyyli-4-propionyylifenyyli-
5 propionaattia vahamaisena kullanuskeana kiinteänä aineena, jolle saa-
tiin: NMR δ 7,68 (s, 2H), 2,95 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,65
(q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz,
3H), 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 3H). Tämä tuote sisälsi myös
jonkin verran vähäisiä epäpuhtauksia NMR-spektrissä, mutta
10 sen todettiin sopivan käytettäväksi ilman jatkopuhdistus-
ta.

Edellä esitetystä reaktiosta saatu tuote (8,18 g,
34,91 mmol) lisättiin seokseen, jonka muodostivat metanoli
(100 ml), vesi (100 ml) ja kaliumhydroksidi (3,9 g, 69,5
15 mmol), ja reaktioseosta refluksoitiin 1 tunti. Metanoli
poistettiin alipaineessa ja jäännös tehtiin happamaksi pH-
arvoon 4 käyttäen 6 N HCl:a. Tätä vesifaasia uutettiin
eetterillä. Orgaaninen kerros pestiin vesipitoisella bi-
karbonaatilla (2 x), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja
20 väkevöitiin, jolloin saatiin 5,4 g (87 %) 2,6-dimetyyli-4-
propionyylifenolia vahamaisena kullanuskeana kiinteänä
aineena, jolle saatiin: NMR δ 7,65 (s, 2H), 5,47 (s, 1H),
2,94 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,21 (t, J = 7,3
Hz, 3H).

25 Valmistus 16

2,6-dimetyyli-4-propionyylifenoli

Seos, jonka muodostivat 2,6-dimetyylifenoli
(10,5 g, 85,95 mmol), propionihappo (4,64 ml, 86,81 mmol)
ja trifluorimetaanisulfonihappo (59 g), kuumennettiin
30 80 °C:seen 48 tunniksi, sitten kaadettiin jäähän. Seosta
uutettiin kloroformilla ja tämä orgaaninen faasi pestiin
vesipitoisella bikarbonaatilla ja suolaliuoksella. Orgaa-
ninen kerros kuivattiin ja väkevöitiin tumman oranssiksi
öljymäiseksi kiinteäksi aineeksi. Jäännökselle suoritet-
35 tiin kugelrohr-tislaus 1,5 mmHg:n (200 Pa:n) paineessa ja

saatiin seuraavat fraktiot: 23 - 105 °C (astialämpötila), pois heitetty esitisle; 105 - 135 °C, 11,2 g (73 %) 2,6-dimetyyli-4-propionyylifenolia kellanvalkoisena kiinteänä aineena, jonka NMR oli samanlainen valmistuksen 15 NMR:n kanssa.

Valmistus 17

3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyylisilyylioksisipropiofenoni

Seosta, jonka muodostivat 2,6-dimetyyli-4-propionyylifenoli (valmistusten 15 ja 16 yhdiste, 3,0 g, 16,83 mmol), imidatsoli (2,3 g, 33,8 mmol) ja tri-isopropyylisilyylikloridi (4,0 ml, 18,7 mmol) dimetyyliformamidissa (30 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli. Reaktioseos kaadettiin jäähän ja uutettiin eetterillä. Orgaaninen faasi pestiin 1 N litiumkloridilla (2 x), vedellä ja suolaliuoksella, sitten se kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 5,62 g (100 %) 3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyylisilyylioksisipropiofenonia keltaisena kiinteänä aineena, jolle saatiin: sp. 87 - 88,5 °C; NMR δ 7,62 (s, 2H), 2,94 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,37 - 1,28 (m, 3H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 7,1 Hz, 18H).

Valmistus 18

3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyylisilyylioksi- α -bromiopropiofenoni

Liuokseen, jonka muodosti 3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyylisilyylioksisipropiofenoni (valmistuksen 17 yhdiste, 5,50 g, 16,44 mmol) hiilitetrakloridissa (60 ml), lisättiin bromia (0,87 ml, 16,89 mmol 15 ml:ssa hiilitetrakloridia) tipoittain. Kun oli lisätty ensimmäiset muutamat bromiliuostipat, lisäys lopetettiin, kunnes reaktio alkoi, minkä osoitti liuoksen punaisen värin katoaminen. Sen jälkeen bromiliuoksen lisäystä jatkettiin (kokonaislisäysaika oli 20 minuuttia). Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia, sitten lisättiin vesipitoista bisulfiittia ja seosta

sekoitettiin vielä 1 tunti. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen faasi pestiin vesipitoisella bikarbonaatilla ja suolaliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 7,0 g (100 %) 3,5-dimetyyli-4-tri-isopropyylisilyylioksi- α -bromipropiofenonia oranssina kiinteänä aineena, jolle saatiin: NMR δ 7,68 (s, 2H), 5,28 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 2,31 (s, 6H), 1,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,38 - 1,27 (m, 3H), 1,13 (d, J = 7,2 Hz, 18H); ^{13}C -NMR δ 192,66, 158,87, 132,77, 130,18, 128,61, 126,88, 41,52, 20,40, 18,07, 17,94, 17,70, 14,26, 12,29.

Valmistus 19

3,5-difluori-4-tri-isopropyylisilyylioksi- α -bromipropiofenoni

Seosta, jonka muodostivat 2,6-difluori-4-propionyylifenoli (Indofine Chemicals Company, Inc., P.O. Box 473, Somerville, New Jersey, 08876, U.S.A., 1,69 g, 9,08 mmol), imidatsoli (1,24 g, 18,2 mmol) ja tri-isopropyylisilyylikloridi (2,14 ml, 10,0 mmol) dimetyyliformamidissa (20 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin eetterillä (3 x). Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin 1 N litiumkloridilla (2 x), vedellä ja suolaliuoksella, sitten se kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 3,06 g (98 %) 3,5-difluori-4-tri-isopropyylisilyylioksi- α -bromipropiofenonia vaalean kullanruskeana öljynä, jolle saatiin: NMR δ 7,51 (pitkän välin kytkeytynyt d, J = 8,5 Hz, 2H), 2,92 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,35 - 1,19 (m, 6H), 1,10 (d, J = 7,1 Hz, 18H).

Valmistus 20

3,5-difluori-4-tri-isopropyylisilyylioksi- α -bromipropiofenoni

Seokseen, jonka muodosti 3,5-difluori-4-tri-isopropyylisilyylioksi- α -bromipropiofenoni (valmistuksen 19 yhdiste, 3,0 g, 8,76 mmol) hiilitetrakloridissa (35 ml), lisättiin bromia (0,46 ml, 8,93 mmol 5 ml:ssa hiilitetrakloridia)

tipoittain. Kun oli lisätty ensimmäiset muutamat bromi-
 liuostipat, lisäys keskeytettiin odottamaan bromautumisen
 alkamista. 5 minuutin kuluttua lisättiin 1 tippa 48-%:ista
 HBr:a. Kun bromin väri ei kadonnut 5 minuutin kuluttua
 5 enempää, seos kuumennettiin noin 50 °C:seen. 10 minuutin
 kuluttua reaktio alkoi ja jäljelle jäänyt bromiliuos li-
 sätettiin tipoittain (20 minuuttia). Reaktioseosta sekoitet-
 tiin 15 minuuttia ja sitten lisättiin vesipitoista bisul-
 fiittia, minkä jälkeen sekoitettiin vielä 30 minuuttia.
 10 Kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin vedellä,
 vesipitoisella bikarbonaatilla ja suolaliuoksella. Orgaa-
 ninen kerros kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin,
 jolloin saatiin 3,26 g (88 %) 3,5-difluori-4-tri-isopro-
 pyylisilyylioksi- α -bromipropiofenonia valkoisena kiinteänä
 15 aineena, jolle saatiin: NMR δ 7,58 (pitkän välin kytkeyty-
 nyt dd, $J = 1,3, 7,3$ Hz, 2H), 5,14 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H),
 1,89 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,36 - 1,20 (m, 3H), 1,11 (d,
 $J = 7,4$ Hz, 18H); ^{13}C -NMR δ 190,50, 156,16, 156,09, 152,88,
 152,81, 125,99, 113,05, 112,91, 112,82, 112,71, 40,75,
 20 20,05, 17,16, 12,90.

Valmistus 21

3,5-difluori-4-bentsyylioksipropiofenoni

Seosta, jonka muodostivat 2,6-difluori-4-propio-
 nyyliifenoli (Indofine Chemicals Company, Inc., P.O. Box
 25 473, Somerville, New Jersey, 08876, U.S.A., 2,5 g, 13,43
 mmol), kaliumkarbonaatti (3,7 g, 26,8 mmol) ja bentsyyli-
 bromidi (1,75 ml, 14,71 mmol) asetonissa (40 ml), sekoit-
 tettiin ympäristön lämpötilassa yön yli. Seos väkevöitiin
 alipaineessa ja jäännöstä jakoutettiin eetterillä ja ve-
 30 dellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen faasi pestiin ve-
 dellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla
 ja väkevöitiin öljymäiseksi kiinteäksi aineeksi. Tätä
 jäännöstä trituroitiin heksaanilla, jolloin saatiin 1,40 g
 tuotetta. Emäliuokset flash-kromatografoitiin silikagee-
 35 lillä [1 x 4 tuumaa (2,5 x 10,2 cm)] käyttäen seuraavalla

tavalla etenevää eluointia: heksaani (200 ml), punnitsema-
 ton bentsyylibromidi; 20 % etyyliasetaattia heksaanissa
 (150 ml), 0,38 g tuotetta. Tällä tavalla saatiin 1,78 g
 (48 %) 3,5-difluori-4-bentsyylioksi-*propio*fenonia valkoi-
 5 sena kiinteänä aineena, jolle saatiin: NMR δ 7,56 - 7,32
 (m, 7H), 5,30 (s, 2H), 2,91 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,21 (t,
 J = 7,1 Hz, 3H).

Valmistus 22

3,5-difluori-4-bentsyylioksi- α -bromipropiofenoni

10 Liuokseen, jonka muodosti 3,5-difluori-4-bentsyy-
 lioksi-*propio*fenoni (valmistuksen 21 yhdiste, 1,78 g, 6,44
 mmol) hiilitetrakloridissa (25 ml), lisättiin bromia (0,34
 ml, 6,60 mmol 5 ml:ssa hiilitetrakloridia) tipoittain. Kun
 oli lisätty ensimmäiset muutamat bromiliuostipat, lisäys
 15 lopetettiin, kunnes reaktio alkoi, minkä osoitti liuoksen
 punaisen värin katoaminen. Sen jälkeen bromiliuoksen li-
 säystä jatkettiin (kokonaislisäysaika oli 15 minuuttia).
 Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti, sitten väkevöitiin
 typpivirrassa. Jäännös otettiin talteen eetteriin ja pes-
 20 tiin vesipitoisella bisulfiitilla, vesipitoisella bikarbo-
 naatilla ja suolaliuoksella, sitten se kuivattiin ja väke-
 vöitiin, jolloin saatiin 2,16 g (94 %) 3,5-difluori-4-
 bentsyylioksi- α -bromipropiofenonia oljenvärisenä öljynä,
 jolle saatiin: NMR δ 7,58 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,47 - 7,32
 25 (m, 5H), 5,33 (s, 2H), 5,11 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 1,88 (d,
 J = 6,6 Hz, 3H). Mukana oli myös pieni määrä lähtöainetta,
 joka havaittiin NMR-spektrissä, mutta tuotteen todettiin
 sopivan jatkoreaktioon ilman lisäpuhdistusta.

Valmistus 23

30 **2-asetoksi-2,6-dimetyyli-3,4,5,6-sykloheksadien-1-
 oni**

Lietteeseen, jonka muodosti lyijytetra-asetatti
 (20,0 g, 45,1 mmol) etikkahapossa (33 ml), lisättiin 2,6-
 dimetyylifenolia (5,00 g, 40,93 mmol 27 ml:ssa etikkahap-
 35 poa) tipoittain 15 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoi-

tettiin ympäristön lämpötilassa 2 tuntia ja se muuttui vähitellen homogeenisen keltaiseksi. Seos laimennettiin vedellä ja sitä uutettiin kloroformilla (3 x). Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella, 5 kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin keltaiseksi öljyksi. Jäännökselle suoritettiin kugelrohr-tislaus 0,4 mmHg:n (53 Pa:n) paineessa. Aine, joka tislautui astialämpötilassa 75 - 85 °C (5,69 g), saatiin talteen keltaisena öljynä. 3,2 g:n erää puhdistettiin edelleen flash-kromatografialla silikageelillä [1 x 5 tuumaa (2,5 x 12,7 cm)] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 10 heksaani (500 ml), ei mitään; 5 % eetteriä heksaanissa (500 ml) ja 10 % eetteriä heksaanissa (250 ml), 1,89 g 2-asetoksi-2,6-dimetyyli-3,4,5,6-sykloheksadien-1-onia 15 kirkkaan keltaisena vahamaisena kiinteänä aineena, jolle saatiin: NMR δ 6,80 - 6,76 (m, 2H), 6,19 - 6,09 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,92 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,36 (s, 3H).

Valmistus 24

1,3-diasetoksi-2,4-dimetyyllibentseeni

20 Seokseen, jonka muodosti 2-asetoksi-2,6-dimetyyli-3,4,5,6-sykloheksadine-1-oni (valmistuksen 23 yhdiste, 0,5 g, 2,77 mmol) etikkahappoanhydridissä (1 ml) ja joka oli jäähdytetty 0 °C:seen, lisättiin booritrifluoridieterraattia (0,075 ml) hitaasti kolvin sivua pitkin. Reaktio- 25 seosta sekoitettiin 15 minuuttia 0 °C:ssa, sitten se lämmitettiin ympäristön lämpötilaan ja sekoitettiin vielä 1 tunti. Lisättiin vesipitoista bikarbonaattia ja seosta sekoitettiin voimakkaasti 30 minuuttia. Reaktioseosta uutettiin eetterillä. Orgaaninen faasi pestiin suolaliuoksella, 30 kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 0,59 g (97 %) 1,3-diasetoksi-2,4-dimetyyllibentseeniä vaaleankeltaisena öljynä, jolle saatiin: NMR δ 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

Valmistus 25**1,3-dihydroksi-2,4-dimetyyllibentseeni**

Lietteeseen, jonka muodosti litiumalumiinihydridi (0,56 g, 14,76 mmol) eetterissä (35 ml), lisättiin 1,3-diasetoksi-2,4-dimetyyllibentseeniä (valmistuksen 24 yhdiste, 1,65 g, 7,42 mol 40 ml:ssa eetteriä) ruiskun kautta. Seosta sekoitettiin yön yli, sitten sen reaktio pysäytettiin varovasti natriumsulfaattidekahydraatilla (ylimäärä). Seos kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin 0,62 g (62 %) 1,3-dihydroksi-2,4-dimetyyllibentseeniä vahamaisena vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, jolle saatiin: NMR δ 6,83 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). Mukana oli myös pieni määrä epäpuhtautta, joka havaittiin NMR-spektrissä, mutta tuotteen todettiin sopivan käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta. Tuote oli jonkin verran herkkä ilmalle ja se käytettiin samana päivänä kuin se oli syntetisoitu.

Valmistus 26**6,8-dimetyyli-7-hydroksikroman-4-oni**

Seos, jonka muodostivat 1,3-dihydroksi-2,4-dimetyyllibentseeni (valmistuksen 25 yhdiste, 0,62 g, 4,49 mmol), 3-klooripropionihappo (0,49 g, 4,52 mmol) ja trifluorimetaanisulfonihappo (2 ml), kuumennettiin 80 °C:seen 2,25 tunniksi. Reaktioseos jäähdytettiin ja kaadettiin kloroformiin. Tätä seosta uutettiin vedellä ja tätä vesifaasia palautusuutettiin eetterillä. Yhdistetty orgaaninen faasi pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 2,4-dihydroksi-3,5-dimetyyli- β -klooripropiofenonia punaisena öljynä.

Edellä esitetyn reaktion tuote lisättiin 50 ml:aan 2 N natriumhydroksidia, joka oli esijäähdytetty 0 °C:seen. Seosta sekoitettiin 2 tuntia, sitten tehtiin happamaksi pH-välille 1 - 2 käyttäen 6 N HCl:a ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x). Yhdistetty orgaaninen faasi pestiin

vesipitoisella bikarbonaatilla ja suolaliuoksella, kuivat-
tiin magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin
0,55 g (64 % kahdelle vaiheelle) 6,8-dimetyyli-7-hydroksi-
kroman-4-onia oranssina kiinteänä aineena, jolle saatiin:
5 NMR δ 7,59 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,52 (t, J = 6,4 Hz,
2H), 2,74 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Valmistus 27

6,8-dimetyyli-7-tri-isopropyyilisilyylioksikroman-4- oni

10 Seosta, jonka muodostivat 6,8-dimetyyli-7-hydrok-
sikroman-4-oni (valmistuksen 26 yhdiste, 0,50 g, 2,60
mmol), imidatsoli (0,35 g, 5,14 mmol) ja tri-isopropyyli-
silyylikloridi (0,61 ml, 2,85 mmol) dimetyyliformamidissa
(10 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli.
15 Reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin eetterillä
(2 x). Yhdistetty orgaaninen faasi pestiin 1 N litiumklo-
ridilla ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaa-
tilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin si-
likageelillä [1 x 4 tuumaa (2,5 x 10,2 cm), pakattu hek-
saaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia:
20 5 % etyyliasetaattia heksaanissa (100 ml), ei mitään; 5 %
etyyliasetaattia heksaanissa (100 ml) ja 10 % etyyliase-
taattia heksaanissa (150 ml), 0,529 g (58 %) 6,8-dimetyy-
li-7-tri-isopropyyilisilyylioksikroman-4-onia vahamaisena
25 sitruunankeltaisena kiinteänä aineena, jolle saatiin: NMR
 δ 7,57 (s, 1H), 4,52 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 6,4
Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,40 - 1,26 (m, 3H),
1,13 (d, J = 7,2 Hz, 18H); ^{13}C -NMR δ 191,60, 160,25,
159,93, 125,91, 122,55, 116,15, 115,29, 67,24, 37,52,
30 17,91, 17,69, 17,38, 14,24, 12,28, 9,97. Pieni määrä si-
lyyलिएpuhtautta havaittiin protoni-NMR:ssä kohdassa
1,06 ppm, mutta aineen todettiin sopivan jatkoreaktioihin
ilman lisäpuhdistusta.

Valmistus 28**3,3-dibromi-6,8-dimetyyli-7-tri-isopropyylisilyyli-
oksikroman-4-oni**

5 Liuokseen, jonka muodosti 6,8-dimetyyli-7-tri-iso-
 propyylisilyylioksikroman-4-oni (valmistuksen 27 yhdiste,
 0,50 g, 1,43 mmol) hiilitetrakloridissa (10 ml), lisättiin
 bromia (0,16 ml, 3,11 mmol 5 ml:ssa hiilitetrakloridia)
 tipoittain. Seosta sekoitettiin 1 tunti ympäristön lämpö-
 tilassa, sitten lisättiin vesipitoista bisulfiittia ja
 10 seosta sekoitettiin vielä 30 minuuttia. Faasit erotettiin
 ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella,
 kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin
 saatiin 0,64 g (89 %) 3,3-dibromi-6,8-dimetyyli-7-tri-iso-
 propyylisilyylioksikroman-4-onia oranssina kiinteänä ai-
 15 neena, jolle saatiin: NMR δ 7,64 (s, 1H), 4,68 (s, 2H),
 2,22 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,38 - 1,15 (m, 3H), 1,11 (d,
 J = 7,3 Hz, 18H). Joitakin vähäisiä epäpuhtauksia havait-
 tiin NMR-spektrissä. Aine sopi kuitenkin käytettäväksi
 ilman jatkopuhdistusta.

20 Valmistus 29**6-fluori-7-hydroksikroman-4-oni**

Seosta, jonka muodostivat 1,3-dimetoksibentseeni
 (3,80 ml, 29,0 mmol) ja N-fluoridibentseenisulfonamidi
 (4,21 g, 29,21 mmol), kuumennettiin 60 °C:ssa yön yli.
 25 Seos jäädytettiin ja flash-kromatografoitiin silikagee-
 lillä [2 x 5 tuumaa (5,1 x 12,7 cm), pakattu heksaaniin]
 käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 3 %
 etyyliasetaattia heksaanissa (1 000 ml), pois heitetty
 esijae; 3 % etyyliasetaattia heksaanissa (1 000 ml),
 30 2,69 g 2,4-dimetoksifluoribentseenin ja lähtöaineen 2:1-
 suhteista seosta, joka vietiin suoraan seuraavaan vaihee-
 seen.

Edellä esitetyn reaktion tuote yhdistettiin etik-
 kahapon (11 ml) ja 48-%:isen HBr:n (11 ml) kanssa ja ref-
 35 luksoitiin 3 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin ja flash-

kromatografoitiin silikageelillä [2 x 5 tuumaa (5,1 x 12,7 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (2 000 ml), 0,95 g (43 %) 2,4-dihydroksifluoribentseeniä
 5 vahamaisena valkoisena kiinteänä aineena, joka käytettiin ilman puhdistusta.

Seos, jonka muodostivat 2,4-dihydroksifluoribentseeni (0,15 g, 1,17 mmol), 3-klooripropionihappo (0,13 g, 1,20 mmol) ja trifluorimetaanisulfonihappo (1 ml), kuumennettiin 80 °C:seen 3 tunniksi. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin eetterillä (3 x). Yhdistetty orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 2,4-dihydroksi-5-fluori-β-klooripropiofenoni punaisena kiinteänä aineena, jolle saatiin: NMR δ 7,37 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 6,8 Hz, 2H). Tämä tuote sisälsi vielä jonkin verran jäljelle jäänyttä 3-klooripropionihapoa, mutta sopi käytettäväksi seuraavassa reaktiossa.
 15

Edellä esitetyn reaktion tuote yhdistettiin 2 N natriumhydroksidin (15 ml) kanssa ja sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa. Reaktioseos tehtiin happamaksi pH-välille 1 - 2 käyttäen 1 N HCl:a ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x). Yhdistetty orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 4 tuumaa (2,5 x 10,2 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 25 % etyyliasetaattia heksaanissa (300 ml), ei mitään;
 25 25 % etyyliasetaattia heksaanissa (200 ml), 0,11 g (52 % viimeisille kahdelle vaiheelle) 6-fluori-7-hydroksikroman-4-onia valkoisena kiinteänä aineena, jolle saatiin: sp. 222 - 223 °C; NMR δ 7,61 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,70 - 5,58 (m, 1H), 4,51 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H).
 30
 35

Valmistus 30**6-fluori-7-bentsyylioksikroman-4-oni**

Seosta, jonka muodostivat 6-fluori-7-hydroksikroman-4-oni (valmistuksen 29 yhdiste, 0,93 g, 5,11 mmol),
 5 bentsyylibromidi (0,61 ml, 5,13 mmol) ja kaliumkarbonaatti (1,41 g, 10,2 mmol) asetonissa (100 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli. Seos jäädytettiin, suodattettiin ja väkevöitiin keltaiseksi kiinteäksi aineeksi. Tämä jäännös uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista/eetteristä,
 10 jolloin saatiin 1,02 g (73 %) 6-fluori-7-bentsyylioksikroman-4-onia kahtena eränä kermanvalkoisina kiteinä, joille saatiin: sp. 155 - 156 °C; NMR δ 7,58 (d, J = 11 Hz, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 5H), 6,54 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,16 (d, 2H), 4,50 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 6,4 Hz, 2H).
 15 Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{16}H_{13}FO_2$: C 70,58; H 4,81. Todettu: C 70,45; H 4,80.

Valmistus 31**3,3-dibromi-6-fluori-7-bentsyylioksikroman-4-oni**

Seokseen, jonka muodosti 6-fluori-7-bentsyylioksikroman-4-oni (valmistuksen 30 yhdiste, 0,99 g, 3,64 mmol)
 20 hiilitetrakloridissa (45 ml), lisättiin bromia (0,37 ml, 7,18 mmol 5 ml:ssa hiilitetrakloridia) tipoittain. Reaktioseoksen annettiin sekoittua yön yli ympäristön lämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin vettä ja 87 mg identifioimatonta
 25 vaaleanpunaista kiinteää ainetta otettiin talteen suodattamalla ja heitettiin pois. Faasit erotettiin suodoksesta ja orgaaninen kerros pestiin vedellä, vesipitoisella bikarbonaatilla ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin
 30 ilmalle herkkä öljy, joka oli bromattujen tuotteiden ja lähtöaineen seos (0,93 g). Tämä aine yhdistettiin etyyliasetaatin (100 ml) ja kupari(II)bromidin (0,6 g, 2,69 mmol) kanssa ja refluksoitiin 4 tuntia. Lisättiin kupari(II)bromidia (0,3 g, 1,35 mmol) ja reaktioseosta
 35 refluksoitiin yön yli. Lisättiin kupari(II)bromidia

(0,6 g, 2,69 mmol) kolmannen kerran ja reaktiota jatkettiin refluksoiden yön yli. Seos jäähdytettiin, suodatettiin ja väkevöitiin. Jäännös otettiin talteen etyyliasettaattiin ja pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 0,91 g 3,3-dibromi-6-fluori-7-bentsyylioksikroman-4-onin ja liikabromattujen tuotteiden seos. Tärkeimmät piirteet NMR-spektrissä ovat signaalit kohdissa δ 7,69 (t, J = 9,3 Hz), 7,63 - 7,32 (m), 6,62 (d-pari, J = 5,7 ja 7 Hz), 5,19 (s), 4,70 (s). Tämä aine käytettiin raakatuotteena kytkentäkokeisiin.

Valmistus 32

6-metyyli-7-hydroksikroman-4-oni

Seos, jonka muodostivat 1,3-dihydroksi-4-metyyli-bentseeni (5,0 g, 40,3 mmol), 3-klooripropionihappo (4,38 g, 40,36 mmol) ja trifluorimetaanisulfonihappo (20 g), kuumennettiin 80 °C:seen yön ajaksi. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin 1:1-suhteisella eetterin ja etyyliasetaatin seoksella (2 x). Yhdistetty orgaaninen faasi pestiin vedellä (2 x) ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin oranssiksi kumimaiseksi aineeksi (7,6 g).

Edellä esitetystä reaktiosta saatu kumimainen aine yhdistettiin 2 N natriumhydroksidin (200 ml) kanssa ja refluksoitiin yön yli. Seos tehtiin happamaksi pH-välille 1 - 2 käyttäen 6 N HCl:a ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x). Yhdistetty orgaaninen faasi pestiin vedellä, vesipitoisella bikarbonaatilla (2 x) ja suolaliuoksella, sitten se kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1,5 x 4 tuumaa (3,8 x 10,2 cm), pakattu heksaaniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasetaatia heksaanissa (500 ml), ei mitään; 20 % etyyliasetaatia heksaanissa (500 ml), ei mitään; 30 % etyyliasetaatia heksaanissa (500 ml), 3,1 g keltaista kiinteää ainetta.

Tämä aine uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 1,66 g (23 % kaksivaiheiselle reaktiosarjalle) 6-metyyli-7-hydroksikroman-4-onia vaaleanpunaisena kiinteänä aineena, jolle saatiin: sp. 185 - 186 °C; NMR δ 7,66 (s, 1H), 6,90 (br s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,45 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H).

Valmistus 33

6-metyyli-7-tri-isopropyyilisilyylioksikroman-4-oni

Seosta, jonka muodostivat 6-metyyli-7-hydroksikroman-4-oni (valmistuksen 32 yhdiste, 1,50 g, 8,42 mmol), imidatsoli (1,15 g, 16,9 mmol) ja tri-isopropyyilisilyylikloridi (2,0 ml, 9,2 mmol) dimetyyliformamidissa (30 ml), sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin eetterillä (2 x). Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin 1 N litiumkloridilla (2 x), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 3,01 g (100 %) 6-metyyli-7-tri-isopropyyilisilyylioksikroman-4-onia himmeän keltaisena öljynä, jolle saatiin: NMR δ 7,64 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,45 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,40 - 1,25 (m, 3H), 1,09 (d, J = 7,3 Hz, 18H). Tuotteessa oli myös pieni määrä silyyliepäpuhtautta ja jäljelle jäänyttä dimetyyliformamidia, mutta se sopi seuraaviin reaktioihin.

Valmistus 34

3,3-dibromi-6-metyyli-7-tri-isopropyyilisilyylioksikroman-4-oni ja 6-metyyli-3,3,5-tribromitri-isopropyyilisilyylioksikroman-4-oni

Seokseen, jonka muodostivat 6-metyyli-7-tri-isopropyyilisilyylioksikroman-4-oni (valmistuksen 33 yhdiste, 3,0 g, 8,97 mmol) hiilitetrakloridissa (70 ml), lisättiin bromia (0,93 ml, 18,05 mmol 20 ml:ssa hiilitetrakloridia) tipoittain 15 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti ympäristön lämpötilassa ja lisättiin vesipitoista bisulfiittia. Reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia, sen

jälkeen faasit erotettiin ja orgaaninen faasi pestiin vesipitoisella bikarbonaatilla ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin oranssiksi öljyksi. Tämä jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [2 x 4 tuumaa (5,1 x 10,2 cm)] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: heksaani (250 ml), ei mitään; 3 % eetteriä heksaanissa (500 ml), ei mitään; 3 % eetteriä heksaanissa (300 ml), 2,61 g 3,3-dibromi-6-metyyli-7-triisopropyyilisilyylioksikroman-4-onin ja 6-metyyli-3,3,5-tribromi-7-triisopropyyilisilyylioksikroman-4-onin seosta värittömänä öljynä (tuotteiden suhde oli suunnilleen 2,5:1). 3,3-dibromi-6-metyyli-7-triisopropyyilisilyylioksikroman-4-onin NMR-spektrin tärkeimmät piirteet ovat δ 7,77 (H C-5:ssä), 6,38 (H C-8:ssa), 4,68 (C-2, metyleeni), 2,19 (C-6, metyyli).

Valmistus 35

3-trifluorimetaanisulfonyylioksi-8-metyyli-8-atsabisyklo(3.2.1)oktaani

Tropiinia (14,2 g, 0,10 mol) liuotettiin metyleenikloridiin (210 ml) ja trietyyliamiiniin (23 ml, 0,16 mol). Lisättiin trifluorimetaanisulfonyylikloridia (9,3 ml, 0,12 mol) tipoittain sellaisella nopeudella, että metyleenikloridi kiehui hiljaa. Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 1 tunti, sitten se pestiin kylmällä 0,5 N natriumhydroksidilla, vedellä ja suolaliuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin ja väkevöitiin keltaiseksi kiinteäksi aineeksi, jolle saatiin: NMR δ 4,88 (t, 1H), 3,10 - 3,05 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 2,02 - 1,88 (m, 6H).

Valmistus 36

3-(4-fluorifenyyლისulfonyyli)-8-metyyli-8-atsabisyklo(3.2.1)oktaani

Pyöreäpohjaisessa 3-kaulakolvissa, joka oli varustettu yläpuolella olevalla mekaanisella sekoittimella, huuhdottiin natriumhydridi (2,02 g, 50,47 mmol, 60-%:inen

öljydispersio) öljyttömäksi heksaanilla (2 pesua) ja lisättiin tetrahydrofuraania (225 ml) ja sen jälkeen 4-fluoritiofenolia (4,89 ml, 45,89 mmol 30 ml:ssa tetrahydrofuraania 20 ml:n huuhtelun kanssa). Reaktioseoksesta
 5 kehittyi vapaasti vetykaasua. Kun vedyn kehitys lakkasi, lisättiin 3-trifluorimetaanisulfonyylioksi-8-metyyli-8-atsabisyklo(3.2.1)oktaania (valmistuksen 35 yhdiste, 9,42 g, 45,89 mmol) kaikki kerralla puhtaana kiinteänä aineena 50 ml:n tetrahydrofuraanihuhtelun kanssa. Reak-
 10 tioseosta refluksoitiin yön yli, sitten jäähdytettiin. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös otettiin talteen etyyliasetaattiin. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 8,28 g (72 %) 3-(4-fluorifenyyli-
 15 lisulfanyyli)-8-metyyli-8-atsabisyklo(3.2.1)oktaania kulanruskeana öljynä, jolle saatiin NMR δ 7,38 (dd, J = 5, 9 Hz, 2H), 6,96 (pitkän välin kytkeytynyt t, J = 9 Hz, 2H), 3,22 - 3,08 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,02 - 1,94 (m, 2H), 1,83 - 1,64 (m, 4H), 1,50 (ABq, $\Delta\nu_{1,3}$ = 14,5 Hz, J = 6,5
 20 Hz, 2H).

Valmistus 37

3-(4-fluorifenyylisulfanyyli)-8-(2,2,2-trikloori-etoksikarbonyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)oktaani

Seosta, jonka muodostivat 3-(4-fluorifenyylisulfanyyli)-8-metyyli-8-atsabisyklo(3.2.1)oktaani (valmistuksen
 25 36 yhdiste, 8,20 g, 32,65 mmol), 2,2,2-trikloorietyylikloroformaatti (4,94 ml, 35,92 mmol) ja kaliumkarbonaatti (4,96 g, 35,92 mmol) bentseenissä (140 ml), refluksoitiin yön yli. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös otet-
 30 tiin talteen etyyliasetaattiin. Orgaaninen faasi pestiin vesipitoisella bikarbonaatilla ja suolaliuoksella, kuivat-
 tiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kro-
 matografoitiin silikageelillä [3 x 4 tuumaa (7,6 x
 10,2 cm)] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia:
 35 heksaani (350 ml), ei mitään; 10 % etyyliasetaattia hek-

saanissa (400 ml), pois heitetty esijae; 10 % etyyliasettaattia heksaanissa (600 ml), 20 % etyyliasettaattia heksaanissa (500 ml) ja 30 % etyyliasettaattia heksaanissa (250 ml), 10,32 g (77 %) 3-(4-fluorifenyyლისulfanyyli)-8-(2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)oktaania luonnonvalkoisena kiinteänä aineena, jolle saatiin: sp. 65 - 67 °C; NMR δ 7,40 (dd, J = 5,5, 9 Hz, 2H), 6,98 (pitkän välin kytkeytynyt t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,72 (ABq, $\Delta\nu_{1,3}$ = 60 Hz, J = 12 Hz, 2H), 4,35 (sym m, 2H), 3,32 (septetti, J = 6 Hz, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,94 - 1,58 (m, 6H).

Valmistus 38

3-(4-fluorifenyyლისulfanyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)oktaani

Seosta, jonka muodostivat 3-(4-fluorifenyyლისulfanyyli)-8-(2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)oktaani (valmistuksen 37 yhdiste, 10,28 g, 24,92 mmol), 48-%:inen HBr (20 ml) ja etikkahappo (80 ml), kuumennettiin 110 °C:ssa 78 tuntia. Reaktioseoksen pH säädettiin arvoon 11 lisäämällä 4 N natriumhydroksidia ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi suodatettiin piimaan läpi, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännökselle suoritettiin kugelrohr-tislaus [110 °C (astialämpötila), 1,5 mmHg (200 Pa)], jolloin saatiin 3,30 g 3-(4-fluorifenyyლისulfanyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)oktaania keltaisena öljynä, jolle saatiin: NMR δ 7,41 (dd, J = 5,5, 9 Hz, 2H), 7,00 (pitkän välin kytkeytynyt t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,11 (s, epäpuhtaus), 3,55 (br t, J = 3,5 Hz, 2H), 3,24 (sym m, 1H), 2,58 (br s, 2H, vaihtuu D₂O:n kanssa, pitäisi yhdistyä 1H:ta varten), 1,90 - 1,77 (m, 4H), 1,70 - 1,51 (m, 4H). Tämä tuote sopi käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta.

Valmistus 39**3-(4-kloorifenyyylisulfanyyli)-8-metyyli-8-atsabisyklo(3.2.1)oktaani**

Pyöreäpohjaisessa 3-kaulakolvissa, joka oli varustettu yläpuolella olevalla mekaanisella sekoittimella, huuhdottiin natriumhydridi (2,03 g, 50,91 mmol, 60-%:inen öljydispersio) öljyttömäksi heksaanilla (2 pesua) ja lisättiin tetrahydrofuraania (200 ml) ja sen jälkeen 4-klooritiofenolia (6,69 g, 46,28 mmol 20 ml:ssa tetrahydrofuraania). Reaktioseoksesta kehittyi vapaasti vetykaasua. Kun vedyn kehitys lakkasi, lisättiin 3-trifluorimeetaanisulfonyylioksi-8-metyyli-8-atsabisyklo(3.2.1)oktaania (9,5 g, 46,28 mmol 70 ml:ssa tetrahydrofuraania). Reaktioseosta refluksoitiin yön yli, sitten jäähdytettiin ja suodatettiin piimaan läpi (eetterihuuhtelun kanssa). Suodos väkevöitiin alipaineessa ja jäännös otettiin talteen eetteriin. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 8,08 g (65 %) 3-(4-kloorifenyyylisulfanyyli)-8-metyyli-8-atsabisyklo(3.2.1)oktaania kyllätyksenä öljynä, jolle saatiin NMR δ 7,42 - 7,23 (m, 2H), 3,22 (sym m, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,03 - 1,97 (m, 2H), 1,82 - 1,66 (m, 4H), 1,53 (ABq, $\Delta\nu_{1,3} = 14,5$ Hz, J = 6,5 Hz, 2H).

25 Valmistus 40**3-(4-kloorifenyyylisulfanyyli)-8-(2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)oktaani**

Seosta, jonka muodostivat 3-(4-kloorifenyyylisulfanyyli)-8-metyyli-8-atsabisyklo(3.2.1)oktaani (8,06 g, 30,12 mmol), 2,2,2-trikloorietylikloroformaatti (4,56 ml, 33,13 mmol) ja kaliumkarbonaatti (4,58 g, 33,13 mmol) bentseenissä (150 ml), refluksoitiin yön yli. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös otettiin talteen etyyliasetaattiin. Orgaaninen faasi pestiin vesipitoisella bikarbonaatilla ja suolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsul-

faatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [3 x 4 tuumaa (7,6 x 10,2 cm)] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: heksaani (350 ml), ei mitään; 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (500 ml),
 5 pois heitetty esijae; 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (500 ml), 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (500 ml) ja 30 % etyyliasetaattia heksaanissa (250 ml), 9,26 g (72 %) 3-(4-kloorifenyyylisulfanyyli)-8-(2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)oktaania keltaisena kiinteänä
 10 aineena, jolle saatiin: sp. 70 - 71,5 °C; NMR δ 7,33 (pitkän välin kytkeytynyt d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,26 (pitkän välin kytkeytynyt δ , J = 8,5 Hz, 2H), 4,73 (ABq, $\Delta\nu_{1,3}$ = 58 Hz, J = 12 Hz, 2H), 4,43 - 4,30 (m, 2H), 3,40 (septetti, J = 6 Hz, 1H), 2,10 - 1,56 (m, 8H).

15 Valmistus 41

3-(4-kloorifenyyylisulfanyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)-oktaani

Seos, jonka muodostivat 3-(4-kloorifenyyylisulfanyyli)-8-(2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli)-8-atsabisyklo-
 20 (3.2.1)oktaani (8,70 g, 20,28 mmol), 48-%:inen HBr (17 ml) ja etikkahappo (68 ml), kuumennettiin 110 °C:seen 78 tunniksi. Reaktion pH säädettiin arvoon 11 lisäämällä 4 N natriumhydroksidia ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi suodatettiin piimaan läpi, pestiin suolaliuoksella, kuivatettiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin,
 25 jolloin saatiin 3-(4-kloorifenyyylisulfanyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)oktaani keltaisena öljynä. Tuotteelle suoritettiin kugelrohr-tislaus [110 - 130 °C (astialämpötila), 1,5 mmHg (200 Pa)], jolloin saatiin 4,1 g (79 %) 3-(4-kloorifenyyylisulfanyyli)-8-atsabisyklo(3.2.1)oktaania lä-
 30 hes värittömänä öljynä, joka muuttui kiinteäksi ja jolle saatiin: NMR δ 7,30 (m, 4H), 3,54 (br t, J = 3,5 Hz, 2H), 3,32 (sym m, 1H), 1,97 - 1,72 (m, 5H), 1,71 - 1,52 (m, 4H).

Valmistus 42**1-(2,2-difenyylibentso(1,3)dioksol-5-yyli)propan-1-oni**

Seosta, jonka muodostivat 3,4-dihydroksipropiofe-
 5 noni (ICN Biomedicals, Inc., 3300 Hyland Ave., Costa Mesa,
 California, 92626, USA, 5,0 g, 30 mmol) ja diklooridife-
 nyylimetaani (10,0 ml, 52,1 mmol), kuumennettiin 7 minuut-
 tia 170 °C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin ja kaadettiin
 1 N natriumhydroksidiin. Seosta uutettiin eetterillä (2 x)
 10 ja yhdistetyt uutteen pestiin vedellä ja suolaliuoksella.
 Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väke-
 vöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä
 [2 x 5 tuumaa (5,1 x 12,7 cm), pakattu heksaaniin] käyt-
 täen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 2 % eetteriä
 15 heksaanissa (500 ml), 0,84 g valkoista kiinteää ainetta,
 joka varauksin identifioitiin 2-kloori-1-(2,2-difenyyli-
 bentso(1,3)dioksol-5-yyli)propan-1-oniksi; 5 % eetteriä
 heksaanissa (250 ml), 1,9 g identifioimatonta oranssia
 öljyä; 5 % eetteriä heksaanissa (250 ml), 2,18 g talteen
 20 saatua diklooridifenyylimetaania 10 % eetteriä heksaanissa
 (500 ml), 4,82 g (48 %) 1-(2,2-difenyylibentso(1,3)diok-
 sol-5-yyli)propan-1-onia oranssina öljynä, joka muuttui
 kiinteäksi, kun sen annettiin seistä. Tuotteen sp. oli
 69 - 70,5 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₂H₁₇ClO₃:
 25 C 79,98; H 5,49. Todettu: C 80,05; H 5,34.

Valmistus 43**2-bromi-1-(2,2-difenyylibentso(1,3)dioksol-5-yyli)-propan-1-oni**

1-(2,2-difenyylibentso(1,3)dioksol-5-yyli)propan-1-
 30 oni (valmistuksen 42 yhdiste, 4,70 g, 14,23 mmol) liuotet-
 tiin hiilitetrakloridiin (60 ml) ja liaättiin tipoit-
 tain bromia (0,74 ml, 14,36 mmol 10 ml:ssa hiilitetrakloridia).
 Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 mi-
 nuuttia ja sitten sitä uutettiin kylläisellä bikarbonaatin
 35 vesiliuoksella. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suola-

liuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 5,58 g (96 %) 2-bromi-1-(2,2-difenylibentso(1,3)dioksol-5-yyli)propan-1-onia tumman oranssina öljynä, jolle saatiin: NMR δ 7,68 - 7,37 (m, 12H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,21 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Valmistus 44

4-bentsyylioksi-3-hydroksipropiofenoni

Seosta, jonka muodostivat 3,4-dihydroksipropiofenoni (ICN Biomedicals, Inc., 3300 Hyland Ave., Costa Mesa, California, 92626, USA, 2,00 g, 12,0 mmol), bentsyylibromidi (1,43 ml, 12,0 mmol) ja kaliumkarbonaatti (3,33 g, 24,1 mmol) asetonissa (100 ml), refluksoitettiin 24 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja 0,25 N kloorivetyhapolla. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [1 x 5 tuumaa (2,5 x 12,7 cm), pakattu hekseeniin] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 10 % etyyliasetaattia hekseenissa (500 ml), ei mitään; 30 % etyyliasetaattia hekseenissa (1 000 ml), 0,88 g (28 %) 4-bentsyylioksi-3-hydroksipropiofenonia valkoisena kiinteänä aineena, jolle saatiin NMR δ 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 5H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,94 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Valmistus 45

4-bentsyylioksi-3-metoksipropiofenoni

Seosta, jonka muodostivat 4-bentsyylioksi-3-hydroksipropiofenoni (valmistuksen 44 yhdiste, 0,88 g, 3,43 mmol), kaliumkarbonaatti (0,95 g, 6,87 mmol) ja metyylijodidi (0,50 ml, 8,0 mmol) asetonissa (50 ml), refluksoitettiin 2 tuntia ja annettiin sekoittua ympäristön lämpötilassa viikonlopun yli. Reaktioseos suodatettiin ja suodos

väkevöitiin. Jäännöstä jakouutettiin eetterillä ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 0,88 g (95 %) 4-bentsyylioksi-3-metoksipropiofenonia valkoisena kiinteänä aineena, jolle saatiin: NMR δ 7,55 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2, 8,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 5H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,93 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

10 Valmistus 46

4-bentsyylioksi- α -bromi-3-metoksipropiofenoni

4-bentsyylioksi-3-metoksipropiofenoni (valmistuksen 45 yhdiste, 0,84 g, 3,11 mol) liuotettiin hiilitetrakloridiin (20 ml) ja lisättiin bromia (0,16 ml, 3,11 mmol 5 ml:ssa hiilitetrakloridia) 10 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia ympäristön lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin kylläiseen vesipitoiseen bikarboonaattiin ja faasit erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös otettiin talteen eetteriin ja väkevöitiin ja tämä menettely toistettiin jäljelle jääneen hiilitetrakloridin poistamiseksi tuotteesta. Tällä tavalla saatiin 1,12 g (100 %) 4-bentsyylioksi- α -bromi-3-metoksipropiofenonia vahamaisena vaalean oranssina kiinteänä aineena, jolle saatiin: NMR δ 7,58 - 7,54 (m, 3H), 7,42 - 7,23 (m, 4H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,25 - 5,21 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 1,85 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

25 Valmistus 47

30 4-(3,5-dibromifenyyli)-4-hydroksipiperidiinivetykloridi

Liuos, jonka muodosti 1,3,5-tribromibentseeni (15,75 g, 50,0 mmol) eetterissä (500 ml), jäähdytettiin -78 °C:seen ja lisättiin butyyllitiumia (20,8 ml, 50,0 mmol, 2,4 M heksaanissa) tipoittain 30 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia ja sitten lisät-

tiin 1-tert-butylioksikarbonyylipiperidin-4-onia (5,0 g,
 25 mmol 100 ml:ssa eetteriä) tipoittain 30 minuutin aikana
 20 ml:n eetterihuuhtelun kanssa. Reaktioseosta sekoitet-
 tiin 2 tuntia -78 °C:ssa, sitten reaktio pysäytettiin ve-
 5 dellä ja annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan. Faasit
 erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella,
 kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös
 flash-kromatografoitiin silikageelillä [4 x 4 tuumaa
 (10,2 x 10,2 cm)] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää
 10 eluointia: 1 % etyyliasetaattia heksaanissa (1 000 ml), ei
 mitään; 5 % etyyliasetaattia heksaanissa (1 000 ml) ja
 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (1 000 ml), punnitsema-
 ton lähtöainetribromidin ja 1,3-dibromibentseenin seos;
 10 % etyyliasetaattia heksaanissa (1000 ml), ei mitään;
 15 15 % etyyliasetaattia heksaanissa (2000 ml), ei mitään;
 20 % etyyliasetaattia heksaanissa (2000 ml), 6,76 g (62 %)
 4-(3,5-dibromifenyyli)-4-hydroksi-1-tert-butylioksikarbo-
 nyylipiperidiiniä vaaleankeltaisena vaahtona, jolle saa-
 tiin: NMR δ 7,56 (m, 3H), 4,06 (br d, J = 13 Hz, 2H), 3,21
 20 (t, J = 13 Hz, 2H), 1,93 (dt, J = 4,5, 13 Hz, 2H), 1,80
 (s, 1H), 1,68 (d, J = 13 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H). Tuotteen
 arvioitiin olevan 88-%:isen puhdasta ja kontaminoitunut
 12 %:lla 1-tert-butylioksikarbonyylipiperidin-4-onia
 (NMR-tripletit kohdissa δ 3,71 ja 2,44). Tämä aine sopi
 25 käytettäväksi ilman jatkopuhdistusta.

Edellä esitetyn reaktion tuote (6,76 g, 15,5 mmol)
 liuotettiin eetteriin (150 ml) ja lisättiin dioksaania,
 joka oli kyllästetty HCl:lla (15 ml). Seosta sekoitettiin
 30 minuuttia ympäristön lämpötilassa, sitten jäähdytettiin
 0 °C:seen ja liuokseen kuplitettiin HCl-kaasua 3 minuutin
 ajan. Reaktioseoksen annettiin lämmetä ympäristön lämpöti-
 laan ja sekoitettua yön yli. Seoksen läpi kuplitettiin typ-
 pikaasua HCl-kaasun poistamiseksi ja sakka suodatettiin,
 jolloin saatiin 3,27 g kermanväristä kiinteää ainetta.
 35 Suodos kyllästettiin jälleen HCl-kaasulla ja sekoitettiin

6 tuntia. Jälleen seos puhdistettiin typpikaasulla ja sakka otettiin talteen (1,63 g). HCl-hydrolyysi toistettiin kolmannen kerran, jolloin saatiin vielä 0,45 g tuotetta. Tällä tavalla saatiin 5,45 g (94 %) 4-(3,5-dibromifenyyli)-4-hydroksipiperidiinivetykloridia kermanvärisenä kiinteänä aineena. Tämä aine käytettiin ilman puhdistusta.

Valmistus 48

(1R*,2R*)-1-(4-hydroksifenyyli)-2-(4-(3,5-dibromifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-oli

Seosta, jonka muodostivat 4-tri-isopropyyilisilyylioksi- α -bromipropiofenoni (3,0 g, 7,79 mmol), 4-(3,5-dibromifenyyli)-4-hydroksipiperidiinivetykloridi (valmistuksen 47 yhdiste, 2,89 g, 7,79 mmol) ja trietyyliamiini (3,26 ml, 23,4 mmol) etanolissa (200 ml), refluksoitiin yön yli. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [2 x 4 tuumaa (5,1 x 10,2 cm)] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää eluointia: 1 % etyyliasetaattia heksaanissa (500 ml), ei mitään; 5 % etyyliasetaattia heksaanissa (300 ml), punnitsematon lähtöaineketoni; 5 % etyyliasetaattia heksaanissa (700 ml) ja 15 % etyyliasetaattia heksaanissa (300 ml), ei mitään; 15 % etyyliasetaattia heksaanissa (1 200 ml), 3,55 g (71 %) 1-(4-tri-isopropyyilisilyylioksifenyyli)-2-(4-(3,5-dibromifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-onia rapeana luonnonvalkoisena vaahtona, jolle saatiin: NMR δ 8,03 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,57 - 7,53 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,14 (q, J = 7 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 2, 9,5 Hz, 2H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,60 (dt, J = 2,5, 11,5 Hz, 1H), 2,13 - 1,92 (m, 2H), 1,74 - 1,56 (m, 3H), 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,36 - 1,18 (m, 2H), 1,12 (d, J = 7 Hz, 18H).

Jääkylmää seosta, jonka muodostivat natriumboori-
hydridi (0,21 g, 5,56 mmol) ja etanoli (50 ml), sekoitet-
tiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin 1-(4-tri-isopropyy-
lisilyylioksifenyyli)-2-(4-(3,5-dibromifenyyli)-4-hydrok-
sipiperidin-1-yyli)propan-1-onia (3,55 g, 5,56 mmol 50
ml:ssa etanoliala) tipoittain 15 minuutin aikana. Reaktio-
seoksen annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan ja se-
koittua yön yli. Lisättiin vielä natriumboorihydridiä
(0,10 g) ja reaktioseosta sekoitettiin vielä 6 tuntia.
Valkoinen sakka otettiin talteen ja huuhdottiin etanolilla
ja se painoi 0,84 g. Suodosta käsiteltiin natriumboorihyd-
ridillä (0,10 g) ja sekoitettiin yön yli. Valkoinen sakka
otettiin talteen ja huuhdottiin etanolilla ja se painoi
2,56 g. Yhdistetty sakka (3,40 g) uudelleenkiteytettiin
etanolista, jolloin saatiin 3,0 g (84 %) (1R*,2R*)-1-(4-
tri-isopropyylisilyylioksifenyyli)-2-(4-(3,5-dibromifenyy-
li)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia höytäleisinä
valkoisina neuloina, joiden sp. oli 235 - 236,5 °C. Ana-
lyysi, laskettu yhdisteelle $C_{29}H_{43}Br_2NO_3Si$: C 54,29; H 6,76;
N 2,18. Todettu: C 54,17; H 6,50; N 2,35.

Edellä esitetyn reaktion tuote (0,53 g, 0,827 mmol)
liuotettiin tetrahydrofuraaniin (20 ml) ja lisättiin tet-
rabutyyliammoniumfluoridia (1,25 ml, 1,25 mmol, 1 M tetra-
hydrofuraaniliuos). Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti
ympäristön lämpötilassa ja sitten väkevöitiin. Jäännös
flash-kromatografoitiin silikageelillä [1,5 x 3 tuumaa
(3,8 x 7,6 cm)] käyttäen seuraavalla tavalla etenevää
eluointia: 25 % etyyliasetaattia heksaanissa (600 ml),
punnitsematon esijae; 25 % etyyliasetaattia heksaanissa
(200 ml), ei mitään; 25 % etyyliasetaattia heksaanissa
(200 ml) ja 50 % etyyliasetaattia heksaanissa (800 ml),
0,20 g (50 %) (1R*,2R*)-1-(4-hydroksifenyyli)-2-(4-(3,5-
dibromifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-yyli)propan-1-olia
valkoisena kiinteänä aineena, jonka sp. oli 232 - 234 °C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{23}Br_2NO_3$: C 49,51; H 4,78; N 2,89. Todettu: C 49,77; H 4,58; N 2,76.

Valmistus 49

5 **1R*,2R*-1-(4-hydroksifenyyli)-2-(4-(3,5-ditritiofe-
nyyli)-4-hydroksipiperidinyyli)propan-1-oli**

Liuokseen, jonka muodosti (1R*,2R*)-1-(4-hydroksi-
fenyyli)-2-(4-(3,5-dibromifenyyli)-4-hydroksipiperidin-1-
yyli)propan-1-oli (valmistuksen 48 yhdiste, 0,015 g, 0,031
mmol) dioksaanissa (3 ml), lisättiin 10-%:ista palladiumia
10 hiilellä (0,013 g) ja trietyyliamiinia (0,015 ml). Reak-
tioseoksesta poistettiin kaasut pakastamalla/sulattamalla
kolme kertaa ja sitten altistettiin tritiumkaasulle (15
curieta) 6 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa. Reaktio-
seos suodatettiin piimaan läpi ja kerros pestiin hyvin
15 metanolilla (3 ml). Suodos väkevöitiin. Jäännös laimennet-
tiin metanolilla (1 ml) ja väkevöitiin mahdollisten labii-
lien tritiumepäpuhtauksien poistamiseksi. Tämä laimennus/
haihdutusmenettely toistettiin kolme kertaa. Jäännös liuo-
tettiin etanoliin (20 ml) ja suodatettiin TeflonTM-ruisku-
20 suodattimen läpi, jolloin saatiin 913 mCi aktiivisuutta.
Koko erä puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä
(2,5 x 8 cm) eluoiden etyyliasetaatilla, jolloin saatiin
156 mCi (1R*,2R*)-1-(4-hydroksifenyyli)-2-(4-(3,5-ditri-
tiofenyyli)-4-hydroksipiperidinyyli)propan-1-olia, jonka
25 radiokemiallinen puhtaus oli > 98 % ja spesifinen aktiivi-
suus 42,8 Ci/mmol.

Valmistus 50

3,5-dimetyyli-4-hydroksipropiofenoni

Seos, jonka muodostivat 2,6-dimetyylifenoli (10,5
30 g, 85,9 mmol), propionihappo (4,64 ml, 86,8 mmol) ja tri-
fluorimetaanisulfonihappo (59 g), kuumennettiin 80 °C:seen
48 tunniksi. Reaktioseos jäähdytettiin, kaadettiin jäähän
ja uutettiin kloroformilla. Orgaaniset uutteen pestiin
kylläisellä vesipitoisella bikarbonaatilla ja suola-
35 liuoksella, kuivatettiin ja väkevöitiin tummaksi öljymäi-

seksi kiinteäksi aineeksi. Tälle aineelle suoritettiin Kugelrohr-tislaus 105 - 135 °C:ssa [1,5 mmHg (200 Pa), astialämpötila], jolloin saatiin 11,2 g (73 %) 3,5-dimetyyli-4-hydroksipropiofenonia kiinteänä aineena, jolle
 5 saatiin: NMR δ 7,63 (s, 2H), 5,30 (s, 1H), 2,92 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Valmistus 51

4-bentsyylioksi-3,5-dimetyylipropiofenoni

Seosta, jonka muodostivat 3,5-dimetyyli-4-hydrok-
 10 sipropiofenoni (11,2 g, 62,9 mmol), bentsyylibromidi (8,23 ml, 69,2 mmol) ja kaliumkarbonaatti (17,4 g, 125,8 mmol) asetonissa (200 ml), sekoitettiin yön yli. Seos suodatettiin ja liuotin poistettiin. Jäännöstä jakoutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Faasit erotettiin ja orgaaninen
 15 kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä [2,5 x 3,5 tuumaa (6,4 x 8,9 cm), pakattu heksaaniin] ja eluointiin seuraavasti: 5 % etyyliasetaatia heksaanissa (700 ml), ei mitään; 7 % etyyliasetaatia heksaanissa (400 ml) ja 10 % etyyliasetaatia heksaanissa
 20 (1500 ml), 15,33 g (91 %) 4-bentsyylioksi-3,5-dimetyyli-
 propiofenonia vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, jolle saatiin: sp. 67 - 68,5 °C; NMR δ 7,66 (s, 2H), 7,47 - 7,32 (m, 5H), 4,83 (s, 2H), 2,95 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,32 (s, 25 6H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Valmistus 52

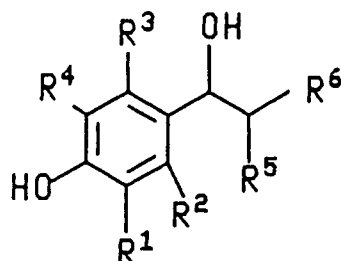
4-bentsyylioksi- α -bromi-3,5-dimetyylipropiofenoni

Liuokseen, jonka muodosti 4-bentsyylioksi-3,5-dimetyylipropiofenoni (15,19 g, 56,6 mmol) hiilitetrakloridissa (160 ml), lisättiin bromia (2,98 ml, 57,8 mmol 40 ml:ssa hiilitetrakloridia) tipoittain. Reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia sen jälkeen, kun lisäys oli suoritettu, ja sitten lisättiin vesipitoistan natriumsulfiittia ja seosta sekoitettiin vielä 30 minuuttia. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin kylläisellä vesi-
 35

pitoisella bikarbonaatilla ja suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin 19,55 g (99 %) 4-bentsyylioksi- α -bromi-3,5-dimetyylipropiofenonia keltaisena kiinteänä aineena, joka sopi käytettäväksi ilman puhdistusta ja jolle saatiin: NMR δ 7,72 (s, 2H), 7,52 - 7,30 (m, 5H), 5,27 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,88 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Patenttivaatimukset

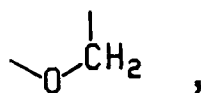
1. Yhdiste, jolla on kaava



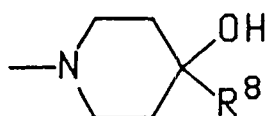
(I)

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola, jossa kaavassa:

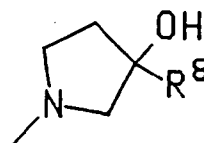
(a) R^2 ja R^5 ovat erikseen ja R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat kukin toisistaan riippumatta vety, C_{1-6} -alkyyli, halogeeni, CF_3 , OH tai OR^7 ja R^5 on metyyli tai etyyli; tai (b) R^2 ja R^5 ovat yhdessä ja merkitsevät ryhmää



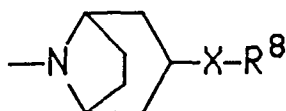
muodostaen kroman-4-olirenkaan ja R^1 , R^3 ja R^4 ovat kukin toisistaan riippumatta vety, C_{1-6} -alkyyli, halogeeni, CF_3 , OH tai OR^7 ; R^6 on



,



tai



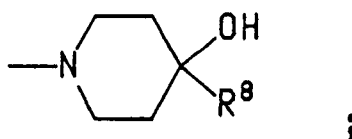
;

R^7 on metyyli, etyyli, isopropyyli tai n-propyyli; R^8 on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu enintään kolmella substituentilla, jotka on valittu toisistaan riip-

pumatta ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-6} -alkyyli, halogeeni ja CF_3 ; X on O, S tai $(CH_2)_n$; ja n on 0, 1, 2 tai 3; edellyttäen, että (a) kun R^2 ja R^5 ovat erikseen, ainakin yksi radikaaleista R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ei ole vety; ja (b) kun R^2 ja R^5 ovat yhdessä, ainakin yksi radikaaleista R^1 , R^3 ja R^4 ei ole vety.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa R^2 ja R^5 ovat erikseen; R^2 ja R^3 ovat vetyjä; R^6 on

10

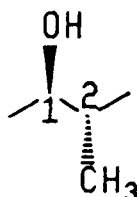


ja R^8 on fenyyli, 4-halogeenifenyyli tai 4-trifluorimetyylifenyyli.

15

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, jossa R^5 on metyyli, jonka suhteellinen stereokemia on $1R^*, 2R^*$:

20



4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, jossa R^1 ja R^4 ovat toisistaan riippumatta vety, fluori tai metyyli ja R^8 on 4-fluorifenyyli, 4-kloorifenyyli tai 4-trifluorimetyylifenyyli.

25

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, jossa R^1 ja R^4 merkitsevät fluoria ja R^8 on 4-fluorifenyyli.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukaisen yhdisteen mesylaattisuola.

30

7. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, jossa R^1 ja R^4 merkitsevät fluoria ja R^8 on 4-kloorifenyyli.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukaisen yhdisteen mesylaattisuola.

35

9. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, jossa R^1 ja R^4 merkitsevät fluoria ja R^8 on 4-trifluorimetyylifenyyli.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukaisen yhdisteen mesylaattisuola.

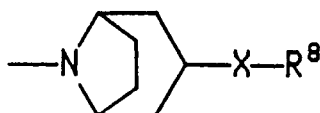
11. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, jossa R^1 on vety, R^4 on metyyli ja R^8 on 4-fluorifenyyli.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukaisen yhdisteen mesylaattisuola.

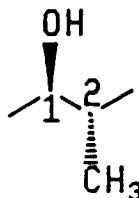
13. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, jossa R^1 ja R^4 merkitsevät metyyliä ja R^8 on 4-fluorifenyyli.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukaisen yhdisteen mesylaattisuola.

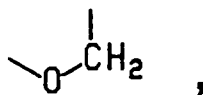
15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa R^2 ja R^5 ovat erikseen ja R^6 on



16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen yhdiste, jossa R^5 on metyyli, jonka suhteellinen stereokemia on $1R^*, 2R^*$:

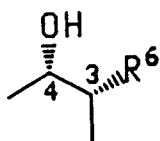


17. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa R^2 ja R^5 ovat yhdessä ja merkitsevät ryhmää

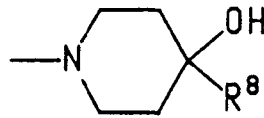


muodostaen kroman-4-olirenkaan.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen yhdiste, jossa mainitun kroman-4-olirenkaan C-3- ja C-4-asemien suhteellinen stereokemia on $3R^*, 4S^*$:

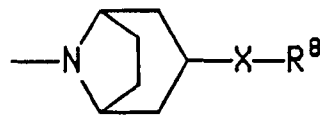


19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen yhdiste, jossa R^6 on



ja R^8 on fenyyli tai 4-halogeenifenyyli.

20. Patenttivaatimuksen 18 mukainen yhdiste, jossa R^6 on



21. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, joka on (1R,2R)-1-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-oli.

22. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, joka on (1S,2S)-1-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-2-(4-hydroksi-4-fenyylipiperidin-1-yyli)propan-1-oli.

23. Farmaseuttinen koostumus, joka sisältää patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US 5185343 A

US 5272160 A

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

EP 441506A2

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

L. Hely

Allekirjoitus