



C Patenti on annettu
(45) 1980.09.08

(51) Kv./k./Int.Cl.⁴ C 07 C 39/17, 49/733, 69/02,
C 07 D 307/94

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21)	Patentihakemus - Patentansökning	812927
(22)	Hakemispäivä - Ansökningsdag	18.09.81
(23)	Alkuperä - Giltighetsdag	18.09.81
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	20.03.82
(44)	Nähtäväksipanon ja kuuljulkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utskriften publicerad	29.01.88
(86)	Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31)	Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	19.09.80
USA(US)	189402 Toteennäytetty - Styrkt	

(71) Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, New York, USA(US)

(72) Michael Ross Johnson, Gales Ferry, Connecticut,
Lawrence Sherman Melvin, Jr., Ledyard, Connecticut, USA(US)

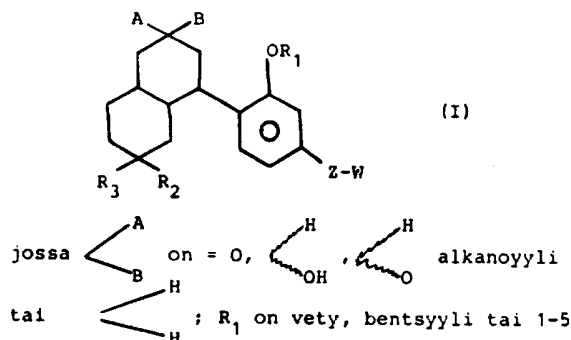
(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä farmakologisesti aktiivisten (oktahydro tai dekahydro)-4-/2-hydroksi-4-(substituoitu)-fenyyli/naftalen-2(1H)-onien tai -2-olien ja niiden johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av farmakologiskt aktiva (oktahydro eller decahydro)-4-/2-hydroxi-4-(substituerad)-fenyl/naftalen-2(1H)-oner eller -2-oler och deras derivat

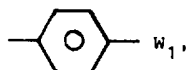
(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena on farmakologisesti aktiivisia 4-/2-hydroksi-4-(substituoitu)fenyyli/naftalen-2(1H)-oneja ja -2-oleja, joilla on kaava I

lääkkeinä ja pahoinvointilääkkeinä. Keksinnön kohteena on myös kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmiä sekä valmistuksessa käytettäviä välituotteita.



hiiliatomia sisältävä alkanoyyli tai mandeloyyli, R₂ on vety, R₃ on vety, metyyli, hydroksi, hydroksimetyyli, -OR₁' tai -CH₂OR₁', tai R₂ ja R₃ yhdessä muodostavat oksoryhmän, metyyli-ryhmän tai 2-4 hiiliatomia sisältävän alkyleenidioksiryhmän, W on vety, pyridyyli tai

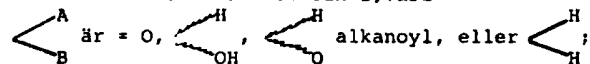


jossa W₁ on vety, kloori tai fluori, ja Z alkyleeni, alkyleenioksi tai alkyleenioksi-alkyleeni.

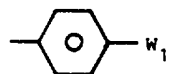
Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia keskushermostoon vaikuttavina aineina, ripuli-

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser farmakologiskt aktiva 4-/2-hydroxi-4-(substituerad)-fenyl/naftalen-2(1H)-oner och -2-oler med formeln I, vari



R₁ är väte, bensyl eller alkanoyl med 1-5 kolatomer eller mandeloyl, R₂ är väte, R₃ är väte, metyl, hydroxi, hydroximetyl, -OR₁' eller -CH₂OR₁' eller R₂ och R₃ tillsammans bildar en oxogrupp, en metylen-grupp, eller en alkylendioxi-grupp med 2-4 kolatomer, W är väte, pyridyl eller



vari W₁ är väte, klor eller fluor; och Z är alkylen, alkylenoxide eller alkylenoxialkylen. Föreningarna med formeln I är användbara som medel, som inverkar på centrala nervsystemet, och som medel mot diarré och illamående. Uppfinningen avser även förfaranden för framställning av föreningarna med formeln I och vid framställningen användbara mellanprodukter.

Menetelmä farmakologisesti aktiivisten (oktahydro tai dekahydro)-4- β -hydroksi-4-(substituoitu)-fenyyli β -naftalen-2(1H)-onien tai -2-olien ja niiden johdannaisten valmistamiseksi.

5

Esillä oleva keksintö kohdistuu uusien (oktahydro tai dekahydro)-4- β -hydroksi-4-(substituoitu)fenyyli β -naftalen-2(1H)-onien ja -2-olien sekä niiden johdannaisten valmistukseen. Naftaleeni-2(1H)-oni ja -2-oli ovat käyttökelpoisia keskushermostoon vaikuttavina aineina (CNS-aineet), erikoisesti ei-narkoottisina analgeetteina, pahoinvointilääkkeinä ja ripulilääkkeinä.

Vaikkakin nykyisin on saatavissa lukuisia analgeettisia aineita, kehitetään jatkuvasti uusia ja parempia yhdisteitä, joita voitaisiin käyttää hyvin erilaisten kiputilojen hoitoon ja joiden käyttöön liittyisi mahdollisimman vähän sivuvaikutuksia. Yleisimmin käytetyllä analgeettisella aineella, aspiriinilla, ei ole käytännöllistä arvoa voimakkaan kivun hoidossa, ja sillä tiedetään olevan erilaisia ei-toivottuja sivuvaikutuksia. Muihin analgeettisiin aineisiin, kuten meperidiiniin, kodeiiniin ja morfiiniin liittyy riippuvaiseksi tulemisen vaara. Täten on ilmeistä, että tarvitaan parempia ja tehokkaampia analgeettisia aineita.

Yhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia analgeetteina, rauhoittavina aineina, antianksiolyyttisinä aineina ja/tai kouristuslääkkeinä, diureetteina ja ripulilääkkeinä, on kuvattu belgialaisissa patenttijulkaisuissa 870 404 ja 870 402 (patentit myönnetty 12.03.1979). Belgialainen patenttijulkaisu 870 404 kuvaa 3- β -hydroksi-4-(substituoitu)-fenyyli β -sykloalkanoneja ja -sykloalkanoleja; ja belgialaisen patenttijulkaisun 870 402 kohteena ovat tietyt 2-(asyklisesti substituoidut)fenolit, nimittäin 2-(hydroksialkyyli)-4-(substituoidut)fenolit ja 2-(oksoalkyyli)-4-(substituoidut)fenolit.

75143

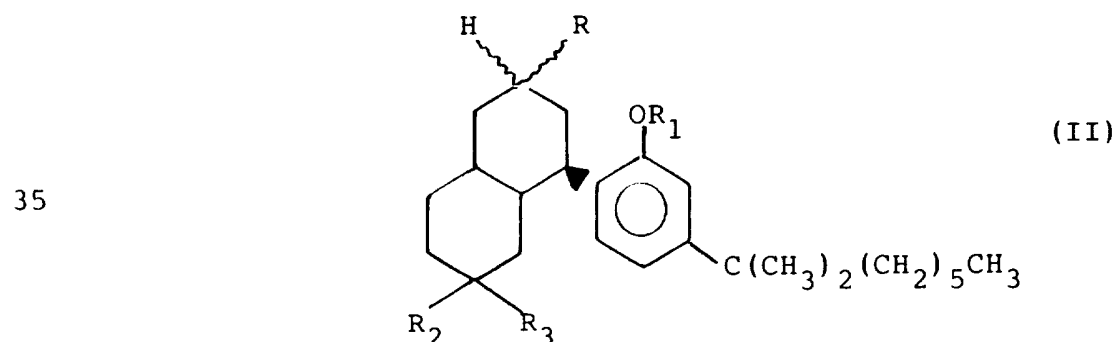
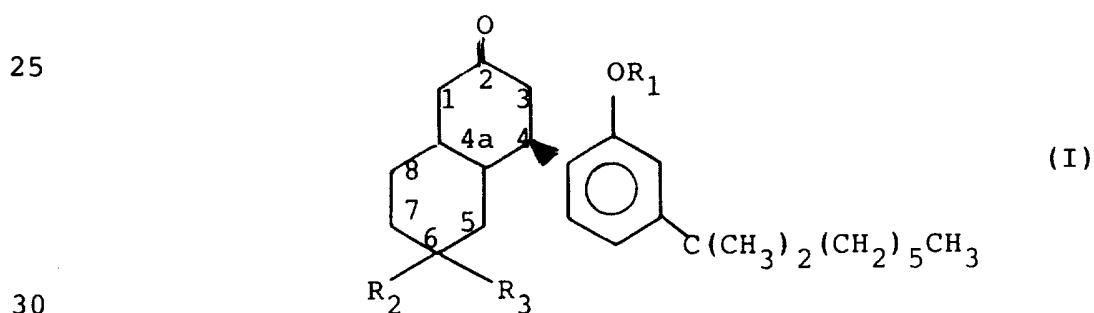
US-patenttijulkaisussa 3 576 887 (patentti myönnetty 27.04.1971) on kuvattu sarja 1-(1'-hydroksi)alkyyli-2-(0-hydroksifenyyli)sykloheksaaneja, joilla on keskushermostojärjestelmää heikentäviä ominaisuuksia.

5 US-patenttijulkaisussa 3 974 157 on kuvattu 2-fenyyli-
 lisykloheksanoneja, joiden fenyylirengas voi olla substitu-
 oitu korkeintaan kahdella alkyyli-, hydroksi- tai alkoksi-
 ryhmällä ja joita käytetään välituotteina valmistettaessa
 10 1-(aminoalkyyli)-2-fenyyli-
 lisykloheksanoneja, jotka puolestaan ovat käyttökelpoisia analgeetteina, paikallisina anes-
 tesialääkkeinä ja rytmihäiriöiden hoidossa.

Chemical Abstracts 85, 176952f (1976) kuvaa muutamia 3-fenyyli- ja 3-fenyylialkyyliheksanoneja, joita voidaan käyttää välituotteina 2-aminometyyli-3-fenyyli (tai
 15 fenyylialkyyli)sykloheksanonien valmistuksessa, joilla puolestaan on analgeettisia, rauhoittavia, antidepressiivisiä ja kouristuksia lieventäviä ominaisuuksia.

FI-patenttihakemuksessa 812928 on kuvattu 2-hydroksi-
 4-(substituoitu)sykloalkanoneja ja -sykloalkanoleja, joiden
 20 sykloalkyyli-ryhmän 4-(tai 5)-asema on substituoitu hydroksi-
 ryhmällä tai substituoidulla alkyyli-ryhmällä.

Esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on
 kaava



joissa kaavoissa R on hydroksi tai 1-5 hiiliatomia sisältävä alkanoyylioksi, R_1 on vety tai 1-5 hiiliatomia sisältävä alkanoyyli, R_2 on vety, metyyli, hydroksi, hydroksimetyyli, $-OR_1'$ tai $-CH_2OR_1'$, jolloin R_1' on 1-5 hiiliatomia sisältävä alkanoyyli, tai R_2 ja R_3 yhdessä muodostavat oksoryhmän, metyyli-ryhmän tai 2-4 hiiliatomia sisältävän alkyleenidioksiryhmän.

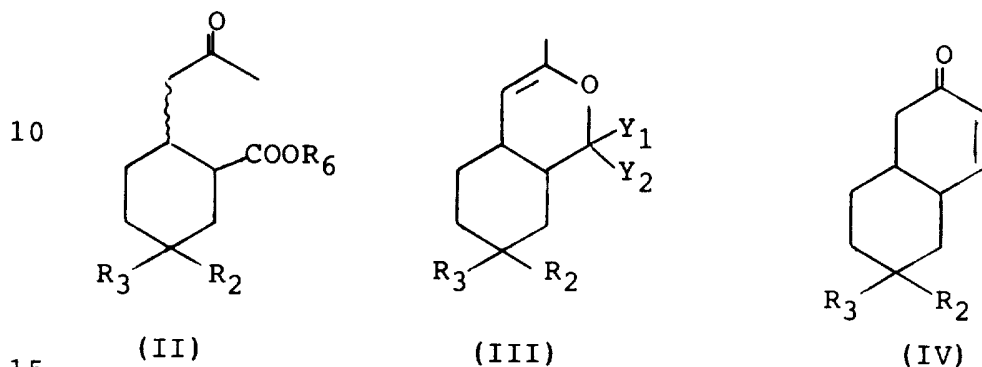
Esillä olevan keksinnön suojapiiriin kuuluvat myös emäksisen ryhmän sisältävien kaavan (I) tai (II) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat. Tyypillisiä tällaisista yhdisteistä ovat sellaiset, joissa OR_1 on emäksinen esteri. Yhdisteillä, joissa on useampi kuin yksi emäksinen ryhmä, polyhappoadditiosuolat ovat luonnollisesti mahdollisia. Esimerkkejä tällaisista farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista ovat mineraalihapposuolat, kuten hydrokloridit, hydrobromidi, sulfaatti, fosfaatti ja nitraatti, orgaanisten happojen suolat, kuten sitraatti, asetaatti, sulfosalisyylaatti, tartraatti, glykolaatti, malaatti, malonaatti, maleaatti, pamoatti, salisyylaatti, stearaatti, ftalaatti, sukkinatti, glukonaatti, 2-hydroksi-3-naftoaatti, laktaatti, mandelaatti ja metaanisulfonaatti.

Edellä mainitun kaavan mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat tehokkaita CNS-aineina, erikoisesti analgeetteina imettäväsillä, ihmisen mukaan luettuna, ja/tai pahoinvointilääkkeinä imettäväsillä, ihminen mukaan luettuna.

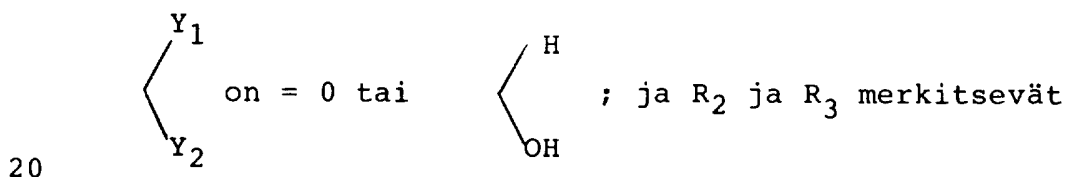
Kaavan (II) mukaiset yhdisteet, joissa R on hydroksi, sisältävät asymmetriakeskuksia 2-, 4-, 4a-, 8a- ja 6-asemissa, ja lisäksi ne voivat tietenkin sisältää asymmetriakeskuksia fenyyli- ja 4-substituentissa. Bisyklisen osan 2- ja 4-aseman substituenttien cis-ryhmitys on edullinen, edullinen on myös 4a- ja 8a-aseman vetyatomien trans-ryhmitys sekä 4-vedyn ja 4a-vedyn trans-ryhmitys, koska tällöin yhdisteiden biologinen aktiivisuus on kvantitatiivisesti suurempi. Samasta syystä trans-ryhmitykset 4- ja 4a-asemassa sekä 4a- ja 8a-asemassa ovat edullisia

kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä. Kaavan (I) tai (II) mukaisilla 6-substituoiduilla yhdisteillä on yhtä tehokas biologinen aktiivisuus riippumatta siitä, onko stereokemia mainitussa asemassa aksiaalinen vai ekvatoriaalinen.

5 Keksinnön mukaiseen menetelmään liittyvät seuraavat välituotteet:



jossa R_6 on vety tai C_{1-4} -alkyyli;



samaa kuin edellä.

Kaavan (III) mukaiset ketohapot ja ketoaldehydit valmistetaan avaamalla enolilaktoni tai -laktoli.

25 Kaavan (I) tai (II) mukaiset yhdisteet, joissa R_1 :n paikalla on bentsyyli, ovat käyttökelpoisia valmistettaessa kaavan (I) tai (II) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on vety.

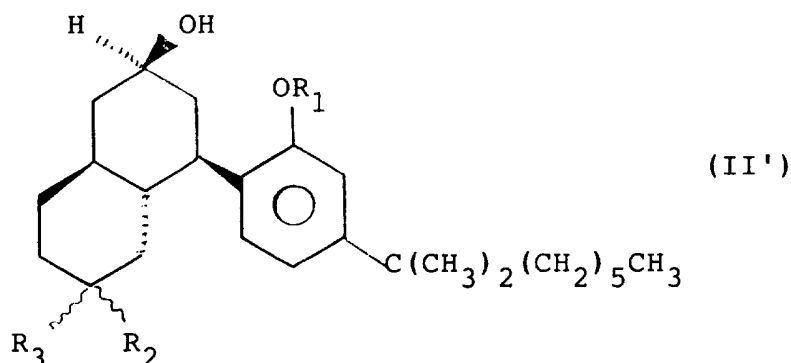
30 Mukavuussyistä edellä esitetty kaava kuvaa raseemisia yhdisteitä. Kuitenkin kaavojen (I) ja (II) katsotaan olevan yleiskaavoja ja sisältävät esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden raseemiset modifikaatiot, niiden diastereomeeriset seokset ja puhtaat enantiomeerit sekä diastereomeerit. Raseemisen seoksen, diastereomeerisen seoksen sekä puhtaiden enantiomeerien ja diastereomeerien käyttökelpoisuuden määräävät myöhemmin kuvattavat biologiset
35 arviointikoheet.

Edullisia kaavan (I) tai (II) mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa sekä R_1 että R_2 ovat vetyjä; ja R_3 on hydroksi tai hydroksimetyyli.

5 Erikoisen edullisia ovat sellaiset kaavan (II) mukaiset yhdisteet, joissa R_1 , R_2 ja R_3 ovat edellä edullisille yhdisteille määriteltäviä ryhmiä ja R on hydroksi ja joilla on kaava (II')

10

15



Kaavojen (I) ja (II) mukaisia yhdisteitä valmistetaan patenttivaatimuksessa kuvatulla tavalla.

20

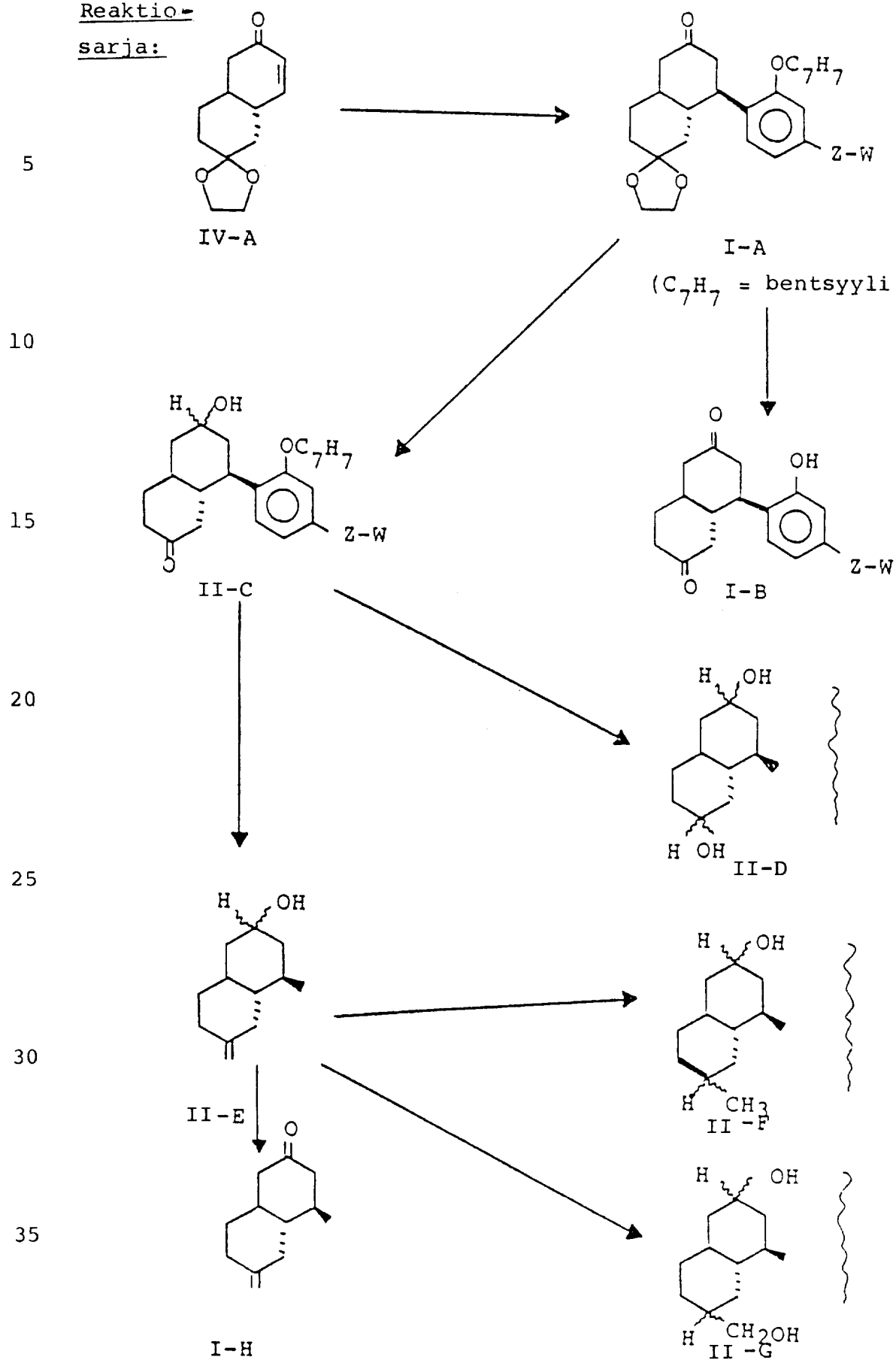
Keksinnön mukaisia yhdisteitä valmistetaan Grignard-reaktiolla antamalla sopivan 2-bromi-5-(Z-W-substituoidun)-fenolin, jossa Z-W- merkitsee ryhmää $-C(CH_3)_2(CH_2)_5CH_3$ ja jonka hydroksiryhmä on suojattu, reagoida sopivan kaavan (IV) mukaisen heksahydronaftaleeni-2(1H)-onin kanssa.

25

Reaktio on stereoselektiivinen, ja se on havainnollistettu seuraavassa reaktiosarjassa, jossa kaavan (IV-A) mukainen yhdiste muutetaan kaavan (I-A) mukaiseksi yhdisteeksi. 2-bromi-5-(Z-W-substituoidun)fenolin valmistus on kuvattu US-patenttijulkaisussa 4 147 872 (myönnetty 3.04.1979).

30

Reaktio-
sarja:



Sopivia suojaryhmiä ovat sellaiset, jotka eivät häiritse myöhempiä reaktioita ja jotka voidaan poistaa olosuhteissa, jotka eivät aiheuta ei-toivottuja reaktioita mainittujen yhdisteiden tai niistä muodostuneiden tuotteiden muissa kohdissa. Esimerkkejä tällaisista suojaryhmistä ovat metyyli, etyyli, ja edullisesti bentsyyli tai substituoitu bentsyyli, jolloin substituentti on esimerkiksi alkyyli, joka sisältää 1-4 hiiliatomia, halogeeni (Cl, Br, F, I) tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, tai dimetyyli-t-butyylisilyyli. Kun suojaryhmät ovat bentsyylejä tai substituoituja bentsyyli-ryhmiä, ne voidaan poistaa katalyyttisellä hydrogenolyysillä. Sopivia katalyysaattoreita ovat palladium tai platina, erikoisesti kanta-aineen ollessa hiili. Vaihtoehtoisesti ne voidaan poistaa solvolyyttisesti käyttämällä trifluorietikkahappoa. Bentsyyli-ryhmä voidaan poistaa myös n-butyylililitiumilla reaktiolle inertissä liuottimessa huoneen lämpötilassa. Dimetyyli-t-butyylisilyyli-ryhmä poistetaan lieväällä hydrolyysillä.

Suojaryhmän tarkka kemiallinen rakenne ei ole kriittinen tämän keksinnön kannalta, koska suojaryhmän merkitys on siinä, että se pystyy toimimaan edellä kuvatulla tavalla. Asiantuntija pystyy helposti ja nopeasti valitsemaan ja identifioimaan sopivat suojaryhmät. Esimerkiksi hydroksiryhmää suojaavan ryhmän soveltuvuus ja tehokkuus voidaan määrittää käyttämällä tällaista ryhmää edellä havainnollistetuissa reaktiosarjoissa. Täten sen täytyisi olla sellainen ryhmä, joka on helposti poistettavissa hydroksiryhmien regeneroimiseksi. Metyyli ja bentsyyli ovat edullisia suojaryhmiä, koska ne ovat helposti poistettavissa.

Suojatun 2-bromi-5-(Z-W-substituoidun) fenolin annetaan sitten reagoida magnesiumin kanssa reaktiolle inertissä liuottimessa ja yleensä reaktiokiihdyttimen, esimerkiksi kuparisuolojen, kuten kloridin, bromidin tai bromidin läsnäollessa (1,4-addition edistämiseksi) sopivan kaavan (IV) mukaisen yhdisteen kanssa. Sopivia reak-

tiolle inerttejä liuottimia ovat sykliset ja asykliset
eetterit, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraani, dioksaani
ja etyleeniglykolin dimetyylieetteri (diglyymi). Grignard-
reagenssi valmistetaan tunnetulla tavalla, kuten esimerkik-
5 si keittämällä palautusjäähdyttään seosta, jossa on yksi
mooliosa bromireagenssia ja kaksi mooliosaa magnesiumia
reaktiolle inertissä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraa-
nissa. Muodostunut seos jäähdytetään sitten noin $0...20^{\circ}\text{C}$:
seen, ja lisätään kupari(I)jodidia ja sen jälkeen sopivaa
10 kaavan (IV) mukaista yhdistettä noin $0...20^{\circ}\text{C}$:n lämpöti-
lassa. Lisätyn kupari(I)jodidin määrä ei ole kriittinen,
vaan se voi vaihdella laajalla alueella. Sen mooliosuuden
ollessa noin 0,2-0,02 moolia yhtä bromireagenssimoolia
kohti saadaan tyydyttäviä saantoja kaavan (I) mukaista
15 yhdistettä, jossa fenolin hydroksiryhmä on suojattu.

Suojattua kaavan (I) mukaista yhdistettä käsitel-
lään sitten haluttaessa sopivalla reagenssilla suojaryh-
män poistamiseksi. Bentsyyli-ryhmä poistetaan helposti
edellä kuvatuilla menetelmillä. Suojaryhmän ollessa alkyy-
20 liryhmä (metyyli tai etyyli) se poistetaan edellä maini-
tuilla menetelmillä tai käsittelemällä yhdistettä esim.
pyridiinihydrokloridilla. Kaavan I-A mukaisten yhdisteiden
ketaaliryhmä palautetaan haluttaessa oksoryhmäksi käsitte-
lemällä yhdistettä hapolla, jolloin saadaan kaavan I-B
25 mukainen yhdiste.

Kuitenkin useimmissa tapauksissa valmistettaessa
kaavan (I) tai (II) mukaisia yhdisteitä suojaryhmä säilyy
yhdisteessä koko prosessin ajan ja poistetaan vasta vii-
meistä edellisessä tai viimeisessä reaktiovaiheessa.

30 Kaavan (II-C) mukaiset yhdisteet valmistetaan vas-
taavista suojatuista kaavan (I-A) mukaisista yhdisteistä
pelkistämällä. Natriumborohydridi on edullinen pelkistin
tässä vaiheessa, koska sillä ei ainoastaan saavuteta tyy-
dyttäviä saantoja haluttua tuotetta, vaan sitä käytettä-
35 essä myös suojaryhmä pysyy fenolin hydroksiryhmässä ja se
reagoi kyllin hitaasti hydroksyyli-ryhmiä sisältävien liuot-

timien kanssa (metanoli, etanoli, vesi), jolloin on mahdollista käyttää näitä liuottimina. Reaktiolämpötila on yleensä $-40...30^{\circ}\text{C}$. Alempia lämpötiloja, jopa -70°C :seen saakka, voidaan käyttää pelkistymisselektiivisyyden lisäämiseksi. Käytettäessä korkeampia lämpötiloja natriumborohydridi ja hydroksyyliiryhmiä sisältävä liuotin reagoivat keskenään. Jos tietyssä pelkistysreaktiossa halutaan käyttää tai on käytettävä korkeampia lämpötiloja, liuottimena voidaan käyttää isopropyylialkoholia tai dietyleeniglykolin dimetyylieetteriä. Eräissä tapauksissa edullinen pelkistin on kalium-tri-sec.-butyyliborohydridi, koska se suosii 2-beta-hydroksi-johdannaisen stereoselektiivistä muodostumista. Reaktio suoritetaan kuivassa tetrahydrofuraanissa alle -50°C :n lämpötilassa käyttäen yhtä suuria moolimääriä ketoniyhdistettä ja pelkistintä.

Sellaiset pelkistimet kuin litiumborohydridi, diisobutyylialumiinihydridi ja litiumalumiinihydridi, joita voidaan myös käyttää, vaativat vedettömiä olosuhteita ja liuottimia, jotka eivät sisällä hydroksyyliiryhmiä, kuten 1,2-dimetoksietaani, tetrahydrofuraani, dietyylieetteri, tai dietyleeniglykolin dimetyylieetteri.

Ei-suojattuja kaavan (I) tai (II) mukaisia yhdisteitä, lukuunottamatta niitä kaavan (II-E) mukaisia yhdisteitä, joissa R ja OR_1 ovat hydroksiryhmiä, voidaan luonnollisesti valmistaa suoraan pelkistämällä katalyyttisesti vastaavia suojattuja yhdisteitä (kaavan (I), $\text{R}_1 = \text{bentsyyli}$) käyttämällä palladium/hiiltä tai pelkistämällä kemiallisesti suojaamattomia yhdisteitä (kaavan (I), $\text{R}_1 = \text{H}$) käyttäen edellä kuvattuja pelkistimiä. Käytännössä on edullista valmistaa suojaamaton kaavan (II) mukainen yhdiste $\text{R} = \text{OH}$) pelkistämällä vastaavia bentsyyllillä suojattuja kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ($\text{R}_1 = \text{bentsyyli}$) edellä kuvatulla tavalla, koska tällöin on mahdollista säädellä pelkistystä stereokemiallisesti ja muodostuu 2-beta-hydroksi-epimeeri (katso konversio $\text{I-A} \longrightarrow \text{II-C}$) päätuotteena ja täten 2-hydroksi-epimeerijohdannaisten erotus ja puhdistus helpottuu. 6-asemassa mahdollisesti

oleva ketaaliryhmä muutetaan oksoryhmäksi käsittelemällä yhdistettä hapon vesiliuoksella. Kaavan (II-E) mukaisten yhdisteiden debentsylointi suoritetaan antamalla yhdisteiden reagoida n-butyylilitiumin kanssa heksaanissa, jolloin
5 6-metyleeniryhmä jää pelkistämättä.

Kaavan (II-C) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää välituotteina valmistettaessa kaavan (II-D) mukaisia yhdisteitä kaavan (II-G) mukaisten yhdisteiden kautta. Pelkistettäessä oksoryhmä edellä esitetyillä menetelmillä
10 saadaan vastaava dihydroksiyhdiste II-D.

Sellaisia tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 ja R_3 yhdessä muodostavat metyleeniryhmän (II-E), valmistetaan helposti vastaavista oksiyhdisteistä (II-C) Wittigin reaktiolla antamalla niiden reagoida metyleenitrifenyyli-
15 trifosforaanin tai muun sopivan metylidin kanssa. Tavanomaisessa menetelmässä valmistetaan Wittigin reagenssi eli metylidi in situ ja välittömästi sen jälkeen sen annetaan reagoida sopivan oksoyhdisteen kanssa. Metylidi valmistetaan edullisesti antamalla natriumhydridin reagoi-
20 da dimetyylisulfoksidin kanssa (natriumdimesyyli) noin $50...80^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa, tavallisesti siihen saakka kunnes vedyn kehittyminen lakkaa, minkä jälkeen muodostuneen liuoksen annetaan reagoida metyyli-
25 trifenyylifosfoniumbromidin kanssa noin $10...80^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa. Näin muodostuneeseen ylidiliuokseen lisätään sitten sopiva oksoyhdistettä, ja seosta sekoitetaan lämpötilassa, joka voi vaihdella noin huoneen lämpötilan ja 80°C :n välillä. Näin muodostunut metyleeniyhdiste eristetään tunnetuilla menetelmillä.

30 Myös muita metylidin valmistusmenetelmiä luonnollisesti tunnetaan, ja niitä voidaan käyttää edellä kuvatussa menetelmän tilalla. Tyypillisiä menetelmiä on kuvannut Maercker, Organic Reactions 14 (1965) 270. Kaavan II-C mukaisissa okso-yhdisteissä fenolin hydroksiryhmä voidaan
35 suojata haluttaessa eri ryhmillä, paitsi ei bentsyyllillä, muuttamalla ne esimerkiksi alkanoyylioksijohdannaiseksi ta eetteriksi, kuten esimerkiksi tetrahydropyranyylieette-

riksi. Fenolin hydroksiryhmän suojaaminen ei kuitenkaan ole ehdottoman välttämätöntä, jos läsnä on riittävästi emästä, joka muuttaa fenolin hydroksiryhmän alkoksidiksi.

5 Kaavan (II-E) mukaiset metyleenijohdannaiset pelkistetään vastaaviksi metyylijohdannaisiksi (II-F) katalyyttisesti hydrogenoimalla. Samanaikaisesti myös suojaava bent-syyli ryhmä poistuu.

10 Metyleenijohdannaisten (II-E) konversio hydroksimetyylijohdannaisiksi (II-G) suoritetaan hydroboraatiohapetuksella. Edullinen reagenssi hydroboraatiovaiheessa on boraani tetrahydrofuraanissa, koska se on kaupallisesti saatavissa ja sitä käytettäessä halutun hydroksimetyyliyhdisteen saannot saadaan tyydyttäväksi. Reaktio suoritetaan tavallisesti tetrahydrofuraanissa tai dietyleeniglykolidi-
15 metyylietterissä (diglyymi). Boraanituotetta ei eristetä, vaan se hapetetaan suoraan alkalisella vetyperoksidilla hydroksimetyyliyhdisteeksi.

Kaavojen (II-D), (II-F) ja (II-G) mukaiset yhdisteet, joissa 2-hydroksiryhmällä ja R_3 -substituentilla (OH, CH_3 ,
20 CH_2OH) on beta-konfiguraatio, jaetaan diastereomeereikseen muodostamalla vastaavat d-mandelaatit antamalla yhdisteiden reagoida d-mantelihapon kanssa. Kun R_3 on OH tai CH_2OH , muodostuu bis-d-mandelaattijohdannainen. d-mandelaatteja valmistetaan edullisesti antamalla mainittujen kaavojen
25 (II-D), (II-F) ja (II-G) mukaisten yhdisteiden reagoida ylimääräisen d-mantelihapon kanssa bentseenissä p-tolueenisulfonihapon monohydraatin läsnäollessa keittämällä reaktioseosta palautusjäähdyttäen ja poistamalla reaktioseoksesta jatkuvasti vettä. Näin valmistetut diastereomeeriset mandelaatit fraktioidaan pylväskromatografisesti pii-
30 happogeelillä. Hydrolysoitaessa esterit kaliumkarbonaatilla metanoli/tetrahydrofuraani/vesiseoksessa saadaan enantiomeeriset kaavojen (II-D), (II-F) ja (II-G) mukaiset yhdisteet.

35 Kaavan (I) tai (II) mukaiset esteriyhdisteet, joissa ainoastaan R_1 on asyloitu, valmistetaan antamalla kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa R_3 on muu ryhmä kuin

hydroksi tai hydroksimetyyli, reagoida sopivan alkaanihapon tai kaavan $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}_2\text{R}_3$ mukaisen hapon kanssa kondensoivan aineen, kuten disykloheksyylikarbodi-imidin kanssa, minkä jälkeen oksoryhmä pelkistetään OH-ryhmäksi.

5 Vaihtoehtoisesti niitä valmistetaan antamalla kaavan (I) tai (II) mukaisen yhdisteen reagoida sopivan alkaanihappokloridin tai -anhydridin, kuten asetyylikloridin tai etikkahappoanhydridin kanssa emäksen, kuten pyridiinin läsnäollessa. Haluttaessa monoasyloidun tuotteen voidaan sitten

10 antaa reagoida edelleen, esimerkiksi kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä oksoryhmä voidaan pelkistää vastaavaksi alkoholiksi.

Sellaisten kaavan (II) mukaisten yhdisteiden diesterit, joissa sekä R että OR_1 ovat hydroksiryhmiä ja R_3

15 on muu ryhmä kuin hydroksi tai hydroksimetyyli, valmistetaan asyloimalla kaavan (I) tai (II) mukaiset yhdisteet edellä kuvatuilla menetelmillä. Yhdisteitä, joissa ainoastaan R-hydroksiryhmä on asyloitu, valmistetaan hydrolysoimalla lievästi vastaava diasyylijohdannainen, jolloin

20 käytetään hyödyksi sitä, että fenolin asyyliryhmä hydrolysoituu helpommin. Sellaisia kaavan (I) tai (II) mukaisia yhdisteitä, joissa ainoastaan fenolin hydroksiryhmä on esteröity, valmistetaan pelkistämällä vastaava kaavan (I) mukainen ketoni borohydridillä, jolloin fenolin hydroksiryhmä esteröityy. Näin muodostuneet kaavan (I) tai (II)

25 mukaiset yhdisteet, joissa ainoastaan yksi OH-ryhmä on asyloitu, voidaan sitten asyloida edelleen eri asylointiaineella, jolloin saadaan diesteröity kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa esteriryhmät (R ja OR_1) ovat erilaisia.

30 Sellaisten yhdisteiden diesterit, joissa sekä OR_1 että R ovat hydroksiryhmiä ja R_3 on hydroksi tai hydroksimetyyli, valmistetaan myös asyloimalla vastaava trihydroksijohdannainen ainakin kolmella ekvivalentilla sopivaa asylointiainetta, esim. happokloridia, happoanhydridiä

35 tai happoa, kondensoivan aineen läsnäollessa edellä kuvatulla tavalla. Hydroksiryhmien asylointijärjestys näyttää olevan:

$R_3 (=CH_2OH) > OR_1 > R$. Tällöin R_3 voidaan asyloida OR_1 :n ja R :n ollessa OH-ryhmiä. Sellaisten kaavan (I) tai (II) mukaisten yhdisteiden diesterit, joissa sekä OR_1 että R_3 ovat alkanoyylioksiryhmiä, valmistetaan asyloimalla vastaava kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa sekä OR_1 että R_3 ovat hydroksiryhmiä. Sen jälkeen oksoryhmä pelkistetään haluttaessa natriumborohydridillä. Näin muodostunut hydroksiryhmä voidaan asyloida, jolloin muodostuu sekaesterin sisältävä tuote. Samoin kaavan (II) mukaisia diestereitä, joissa sekä OR_1 että R ovat alkanoyylioksiryhmiä ja R_3 on hydroksi, valmistetaan asyloimalla kaavan (II) mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 ja R_3 yhdessä muodostavat OH-ryhmän ja sekä OR_1 että R ovat hydroksiryhmiä. Kun R_2 ja R_3 yhdessä muodostavat oksoryhmän, tämä voidaan pelkistää borohydridillä, jolloin saadaan haluttuja diestereitä.

Asyloitaessa kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa OR_1 ja R ovat hydroksiryhmiä ja R_3 on OH tai $-CH_2OH$, yhdellä ekvivalentilla asyloivaa ainetta saadaan esteriseos, jossa OR_1 ja/tai R_3 ovat asyloituja. Tuotteet erotetaan kromatografisesti silikageelillä.

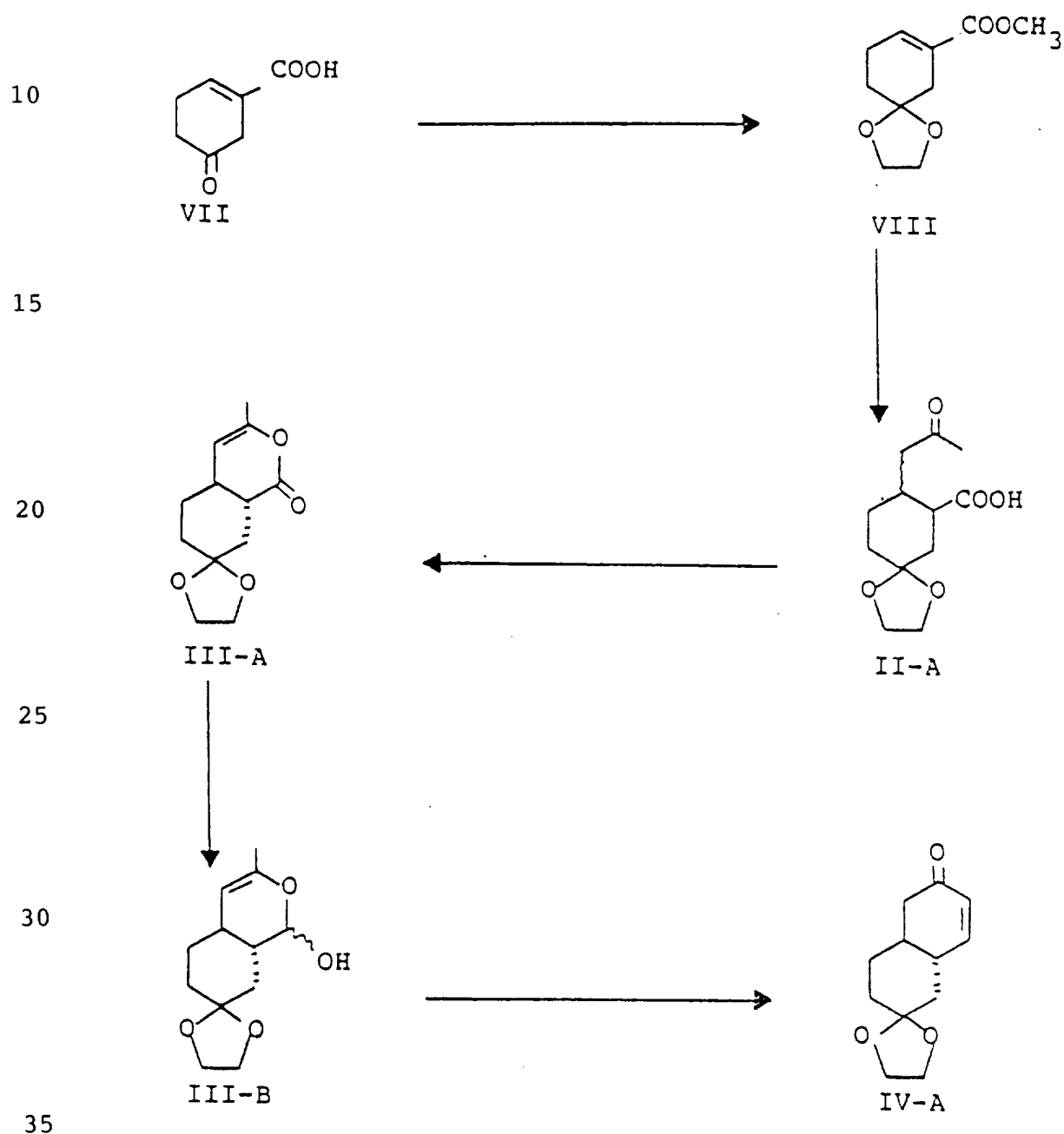
Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja valmistetaan helposti hyvin tunnetuilla menetelmillä. Tyypillisessä menetelmässä sopivan kaavan (I) mukaisen yhdisteen annetaan reagoida sopivan hapon kanssa yleensä stökiometrisessä suhteessa reaktiolle inertissä liuottimessa, esim. metanolissa, minkä jälkeen muodostunut suola otetaan talteen sopivalla menetelmällä, esim. suodattamalla, saostamalla lisäten ei-liuotinta, kuten eetteriä, tai haihduttamalla liuotin. Kun emäksisiä ryhmiä on läsnä useampi kuin yksi, voi muodostua dihapposuoloja.

Edellä esitetyssä reaktiosarjassa oksoryhmä (tai alkyleenidioksiryhmä) voidaan haluttaessa muuttaa muiksi R_2 - ja R_3 -ryhmiksi, joiden merkitykset on määriteltävä aikaisemmin, missä tahansa reaktiosarjan vaiheessa. On yleensä taloudellisista syistä edullista suorittaa reaktiosarja edellä esitetyllä tavalla ja muuttaa alkyleeni-

dioksiryhmä muiksi R_2 - ja R_3 -ryhmiksi reaktiosarjassa A esitetyllä tavalla.

Haluttu kaavan (IV-A) mukainen yhdiste valmistetaan seuraavan reaktiosarjan mukaan:

5

Reaktiosarja B

Tässä reaktiosarjassa sopiva 3-karboksisykloheks-3-enoni ketalisoidaan alkyleeniglykolilla, joka sisältää 2...4hiiliatomia, edellä kuvatuilla menetelmillä. Ketali-soitu tuote esteröidään sitten ei-happamissa olosuhteissa, 5 kuten esim. käyttämällä dimetyylisulfaattia kaliumkarbonaatin läsnäollessa. Tyydyttämätön esteri (VIII) muutetaan sitten kaavan (II-A) mukaiseksi ketoniksi antamalla sen reagoida metalloidun asetonidimetyylihydratsonin kanssa. Tällöin asetonidimetyylihydratsoni metalloidaan antamalla 10 sen reagoida sopivan litiumyhdisteen, kuten n-butyylilitiumin tai litiumdi-isopropyyliamidin kanssa reaktiolle inertissä liuottomessa, kuten tetrahydrofuraanissa 0°C:ssa tai sitä alemmassa lämpötilassa. Litiumyhdisteellä käsitellyn asetonidimetyylihydratsonin annetaan sitten reagoida kupari(I)jodidi/di-isopropyylisulfidi-liuoksen kanssa tetrahydrofuraanissa tai muussa reaktiolle inertissä liuottimessa -78°C...-50°C:n lämpötilassa. Reaktioseoksen lämpötila nostetaan asteettain noin 0°C:seen puolen tunnin - yhden tunnin aikana, ja sen jälkeen reaktioseos jäädytetään -78°C:seen. Näin muodostuneen kupraatin annetaan 20 sitten reagoida kaavan (VIII) mukaisen tyydyttämättömän esterin kanssa, jolloin muodostuu kaavan (II-A) mukaisen esterin dimetyylihydratsoni. Hydrolysoimalla dimetyylihydratsoni hapettavissa olosuhteissa käyttäen esimerkiksi natriumperjodaatin vesiliuosta (pH 7) tai kupari(II)kloridia vesi/tetrahydrofuraaniseoksessa (pH 7) saadaan kaavan (II-A) mukainen esteri. Hydrolysoimalla (saippuoimalla) 25 esteri saadaan kaavan (II-A) mukainen yhdiste.

Kaavan (II-A) mukainen ketoni muutetaan kaavan 30 (III-A) mukaiseksi enolilaktoniksi käsittelemällä sitä natriumasetaatilla etikkahappoanhydridissä kohotetussa lämpötilassa, esim. palautusjäähdytyslämpötilassa. Muitakin dehydratoivia olosuhteita voidaan luonnollisesti käyttää.

35 Enolilaktoni käsitellään sitten di-isobutyylialumiiniumhydridillä reaktiolle inertissä liuottimessa -20°C:ssa

tai sitä alemmassa lämpötilassa. Muita käyttökelpoisia pelkistimiä ovat litium-tri-sek.-butyylihydridi, 9-borobisyklo/3.3.1/nonaani ja litium-tri-tert.-butoksialuminihydridi. Näin muodostunut ketoaldehydi, joka on tasapainossa vastaavan laktolin (II-B) kanssa, syklistoidaan sitten intramolekulaarisen aldolikondensaation avulla käyttäen sekundaarista amiinia, edullisesti pyrrolidiinia, ja etikkahappoa katalysaattoreina, jolloin saadaan bisyklinen ketoni (IV-A).

10 Vaihtoehtoisesti kaavan (IV-A) mukainen yhdiste valmistetaan edullisesti antamalla dekahydro-2,6-naftaleenidionimonoetyleeniketaalin reagoida litiumidi-isopropyyliamidin kanssa reaktiolle inertissä liuottimessa, esim. tetrahydrofuraanissa, reaktion alkulämpötilan ollessa noin
15 -50°C...-78°C, minkä jälkeen reaktioseoksen lämpötilan annetaan nousta huoneen lämpötilaan. Seos jäädytetään sitten -10°C...+10°C:seen ja käsitellään difenyylidisulfidilla. Hapettamalla näin muodostunut 3-alfa-fenyyllitio-dekahydro-2,6-naftaleenidioni-6-monoetyleeniketaali perhapolla, kuten m-klooriperoksibentsoehapolla 0°C...-20°C:ssa reaktiolle inertissä liuottimessa (CH₂Cl₂) saadaan vastaava
20 fenyylisulfenyylijohdannainen. Mainittu yhdiste voidaan valmistaa yhdessä vaiheessa antamalla dekahydro-2,6-naftaleenidionimonoetyyli-ketaalin reagoida alkyylifenyylisulfi-
25 naatin kanssa alkalimetallihydridin läsnäollessa noin 0°C:ssa diglyymissä.

 Käsiteltäessä fenyylisulfinyyli-johdannaista kiinteällä emäksellä (CaCO₃) toluenissa 110°C:ssa saadaan kaavan (IV-A) mukainen yhdiste.

30 Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden analgeettisia ominaisuuksia tutkitaan kokeilla, joissa käytetään nosiseptiivisiä ärsykeitä.

Kokeet, joissa käytetään termisiä nosiseptiivisiä
ärsykeitä

a) Analgeettinen kuumalevytesti hiirellä

5 Testissä käytetään modifioitua Woolfen ja MacDonal-
din menetelmää (J. Pharmacol. Exp. Ther. 80 (1944) 300...
307). Kontrolloitu lämpöärsyke asennetaan hiiren jalkoihin
3,2 mm:n paksuisella alumiinilevyllä. Alumiinilevyn alle
10 sijoitetaan 250 wattin IR-lamppu. Termosäädin, joka on
kytketty levyn pinnalla oleviin termistoreihin, ohjelmoi
lämpölamppua niin, että 57°C:n lämpötila pysyy vakiona.
Kukin hiiri pudotetaan lasisylinteriin (halkaisija $\frac{1}{2}$ tuu-
maa), joka on sijoitettu kuumalle levyille, ja ajanlasku
aloitetaan eläimen jalkojen koskettaessa levyä. 0,5 ja 2
15 tunnin kuluttua siitä, kun tutkittavaa yhdistettä on annet-
tu hiirelle, tarkkaillaan 10 sekunnin ajan, milloin eläin
ensimmäisen kerran heilauttaa toista tai kumpaakin taka-
jalkaansa, tai kun 10 sekuntia on kulunut ilman tällaisia
liikkeitä. Morfiinin MPE₅₀-arvo on 4...5,6 mg/kg (sc).

20 b) Analgeettinen hännänheilautuskoe hiirellä

 Hännänheilautuskokeessa käytetään modifikaatiota
D'Amourin ja Smithin menetelmästä (J. Pharmacol. Exp. Ther.
72 (1941) 74...79), jossa eläimen häntään kohdistetaan
voimakas lämpö. Kukin hiiri sijoitetaan pieneen metalli-
25 sylinteriin, niin että häntä jää toisesta päästä sylinte-
rin ulkopuolelle. Sylinteri on sijoitettu niin, että häntä
jää piilotetun lämpölampun yläpuolelle. Kokeen alkaessa
lampun päällä oleva alumiinilevy poistetaan, jolloin va-
lonsäde pääsee kulkemaan raon läpi ja kohdistuu hännän
30 päähän. Samanaikaisesti ajanlasku aloitetaan. Todetaan
se ajankohta, jolloin häntä äkkiä heilahtaa. Käsitteli-
mättömät hiiret reagoivat yleensä 3...4 sekunnin kuluttua
siitä, kun alumiinilevy on poistettu lampun päältä. Jos
eläin ei reagoi 10 sekunnissa, se merkitsee, että tutkit-
35 tava yhdiste on vaikuttanut suojaavasti. Kukin hiiri tes-
tataan 0,5 ja 2 tunnin kuluttua siitä, kun sille on annet-
tu morfiinia ja tutkittavaa yhdistettä. Morfiinin MPE₅₀-
arvo on 3,2...5,6 mg/kg (sc).

c) Hännän upotuskoe

Kokeessa käytetään modifikaatiota Benbassetin et al. perusmenetelmästä (Arch. int. Pharmacodyn. 122 (1959) 434). Urospuoliset albiinohiiret (19...21 g), jotka kuuluvat Charles River CD-1-kantaan, punnitaan ja merkitään tunnistamista varten. Tavallisesti kussakin käsittelyryhmässä on viisi eläintä, ja kukin eläin toimii omana kontrollinaan. Yleisseulontaa varten uusia koeyhdisteitä annetaan koe-eläimille annoksen ollessa 56 mg/kg intraperitoneaalisesti tai ihonalaisesti tilavuuden ollessa 10 ml/kg. Ennen lääkkeen antoa ja 0,5 ja 2 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta kukin eläin sijoitetaan sylinteriin. Kuhunkin sylinteriin tehdään reiät ilmanvaihtoa varten, ja sylinterit suljetaan pyöreällä nailontulpalla, josta eläimen häntä tulee ulos. Sylinteriä pidetään pystysuorassa asennossa, ja häntä upotetaan kokonaan vesihauteeseen, jossa on vakio-
lämpötila (56°C). Kunkin kokeen päätepiste on siinä, kun hännässä tapahtuu voimakas nykäys tai kiskaisu. Joissakin tapauksissa päätepiste voi olla siinä, kun eläin vetäisee häntänsä vähemmän voimakkaasti pois päin. Jotta välttyttäisiin liialliselta kudoksen vaurioitumiselta, koe lopetetaan ja häntä poistetaan vesihauteesta 10 sekunnin kuluessa. Reaktioon kulunut aika merkitään muistiin sekunneissa 0,5 sekunnin tarkkuudella. Vertailuyhdiste (kantaja-
aine) ja standardiyhdiste, jonka teho tunnetaan, testataan samanaikaisesti esiseulonnan yhteydessä. Ellei tutkittavan aineen aktiivisuus ole palautunut peruslukeniin 2 tunnin kuluttua yhdisteen antamisesta, kokeet suoritetaan uudestaan 4 ja 6 tunnin kuluttua. Lopullinen määrittäminen suoritetaan 24 tunnin kuluttua, jos aktiivisuutta vielä havaitaan koepäivän loppuessa.

Kokeet, joissa käytetään kemiallisia nosiseptiivisiä ärsykeitä

Fenyylibentsokinoniärsykkeen aiheuttaman vääntelehtimisen estäminen

5

Hiiriryhmiä, jotka kuuluvat 5 Carworth Farms CF-1 kantaan, esikäsitellään ihonalaisesti tai oraalisesti suolaliuoksella, morfiinilla, kodeiinilla ja koeyhdisteellä. Kaksikymmentä minuuttia myöhemmin (käsiteltäessä ihonalaisesti) tai 50 minuuttia myöhemmin (käsiteltäessä oraalisesti) kutakin ryhmää käsitellään intraperitoneaalisesti injektoimalla niihin fenyylibentsokinonia, joka on ärsyke, joka aiheuttaa vatsakouristuksia. Hiiristä tarkkaillaan viiden minuutin ajan, esiintyykö niissä vääntelehtimistä vai ei, alkaen minuutin kuluttua siitä, kun ärsyke on injektoitu. Tutkittavien yhdisteiden MPE₅₀-arvot vääntelehtimisen estämisessä todetaan.

15

Kokeet, joissa käytetään nosiseptiivisiä paineärsykeitä

20

Hännän puristuskoe (Haffner)

25

30

35

Kokeessa käytetään modifikaatiota Haffnerin menetelmästä (Experimentelle Prüfung Schmerzstillender. Deutch Med. Wschr. 55 (1929) 731-732), jossa todetaan koeyhdisteen vaikutus häntää puristavan ärsykkeen aiheuttamaan agriiviseen käyttäytymiseen. Koe-eläiminä käytetään urospuolisia albinorottia (50...60 g), jotka kuuluvat Charles River (Sprague-Dawley) CD-kantaan. Ennen lääkkeen antamista ja uudestaan 0,5, 1, 2 ja 3 tunnin kuluttua käsittelystä John Hopkinsin 2,5 tuuman "bulldog"-ruuvipihdit kiinnitetään rotan hännän juureen. Kunkin kokeen päätepiste on selvä hyökkäävä ja pureva käyttäytyminen häiritsevää ärsykettä kohtaan, jolloin hyökkäyksen alkamiseen kulunut aika sekunneissa merkitään muistiin. Pihdit poistetaan 30 sekunnin kuluessa, ellei hyökkäävää käyttäytymistä ole siihen mennessä esiintynyt, ja responsiaika merkitään 30 sekunniksi. Morfiini on aktiivinen annoksen ollessa 17,8 mg/kg.

Kokeet, joissa käytetään nosiseptiivistä sähköistä
ärsykettä

"Flinch-Jump"-koe

5 Kokeessa käytetään modifikaatiota Tenenin "flinch-
jump"-kokeesta (Psychopharmacologia 12 (1968) 278-285),
jossa määritetään kipukynnyksiä. Koe-eläiminä käytetään
urospuolisia albinorottia (175...200 g), jotka kuuluvat
Charles River (Sprague-Dawley) CD-kantaan. Ennen koeyhdis-
teen antoa kunkin rotan jalat kastellaan 20% glyseroli/
10 suolaveis-liuoksessa. Sen jälkeen eläimet sijoitetaan
tutkimuskammioon, ja niille annetaan sarja yhden sekunnin
sähköiskuja jalkoihin, jolloin iskut annetaan 30 sekunnin
välein ja niiden voimakkuus kasvaa jatkuvasti. Voimakkuu-
det ovat 0,26, 0,39, 0,52, 0,78, 1,05, 1,31, 1,58, 1,86,
15 2,13, 3,42, 2,72 ja 3,04 mA. Kustakin eläimestä tarkkail-
laan, esiintyykö siinä (a) värähdyksiä, (b) vikinää ja (c)
hyppäys tai nopea eteenpäin suuntautuva liike sähköiskun
johdosta. Edellä esitetty sarja sähköiskuja kohdistetaan
20 kuhunkin rottaan juuri ennen koeyhdisteen antamista ja
0,5, 2,4 ja 24 tunnin kuluttua sen jälkeen.

Edellä kuvattujen kokeiden tulokset esitetään suu-
rimpana mahdollisena vaikutuksena prosentteina (% MPE).
Kunkin ryhmän % MPE-arvoa verrataan tilastollisesti stan-
dardin % MPE:hen ja vertailuarvoihin ennen koeyhdisteen
25 antamista. % MPE lasketaan seuraavasti:

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{koeaika-kontrolliaika}}{\text{"cutoff"-aika} - \text{kontrolliaika}} \times 100$$

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä käytetään
30 edullisesti koostumusmuodossa annettaessa niitä analgeet-
tiseen tarkoitukseen oraalisesti tai parenteraalisesti.
Tällaiset koostumukset sisältävät farmaseuttisen kantaja-
aineen, jonka valintaan vaikuttaa yhdisteen annostelumuo-
to ja yleinen farmaseuttinen käytäntö. Ne voidaan antaa
35 potilaalle esim. tablettina, pillereinä, jauheina tai
rakeina, jotka sisältävät sellaisia kantaja-aineita kuten

tärkkelystä, maitosokeria, tietyn tyyppistä savea jne..

Ne voidaan antaa kapsелеina, seoksina samojen tai ekvivalenttisten kantajaa-aineiden kanssa. Niitä voidaan antaa

myös oraalisina suspensioina, liuoksina emulsioina, sii-

- 5 rappeina ja eliksiireinä, jotka voivat sisältää maku- tai väriaineita. Annettaessa tämän keksinnön mukaisia terapeuttisia aineita oraalisesti tabletit ja kapselit, jotka sisältävät noin 0,01...100 mg vaikuttavaa yhdistettä, ovat sopivia useimmissa tapauksissa.

- 10 Lääkäri määrää annoksen, joka on sopivin yksityiselle potilaalle, ja se riippuu kyseisen potilaan iästä, painosta ja reaktiosta sekä lääkkeen antotavasta. Yleisesti kuitenkin analgeettinen lähtöannos aikuisille vaihtelee alueella noin 0,1...750 mg/vuorokausi kerta- tai osa-annok-
- 15 sina. Useissa tapauksissa ei ole tarpeellista ylittää 100 mg:n annosta vuorokautta kohti. Edullinen oraallinen annosalue on noin 1,0...noin 300 mg/vuorokausi; edullisin annos on noin 1,0...50 mg/vuorokausi. Edullinen parenteraalinen annos on noin 1,0...100 mg(vuorokausi; edullisin
- 20 annos on noin 0,1...20 mg/vuorokausi.

- Tämän keksinnön kohteena on myös farmaseuttisia koostumuksia, mm yksikköannosmuotoja, jotka ovat arvokkaita käytettäessä esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä analgeettisina aineina ja muihin terapeuttisiin tarkoi-
- 25 tuksiin. Annos voidaan antaa potilaalle yhtenä annoksena tai osa-annoksina, kuten aikaisemmin on mainittu, jotta saavutetaan kuhunkin tarkoitukseen tehokas päivittäinen annos.

- Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet (lääkeaineet)
- 30 voidaan formuloida kiinteään tai nestemäiseen muotoon oraalista tai parenteraalista antoa varten. Tämän keksinnön mukaisia lääkeaineita sisältäviä kapsелеita valmistetaan sekoittamalla yksi paino-osa lääkeainetta yhdeksään osaan kantaja-ainetta, kuten tärkkelystä tai maitosokeria,
- 35 minkä jälkeen seos lisätään panoksittain gelatiinikapseliin niin, että kukin kapseli sisältää 100 osaa seosta.

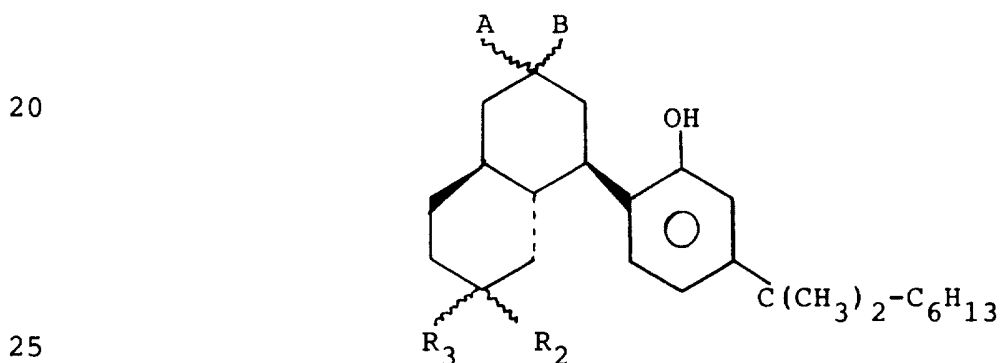
Mainittuja yhdisteitä sisältäviä tabletteja valmistetaan sekoittamalla keskenään vaikuttavaa yhdistettä ja tabletteja valmistettaessa käytettäviä standardikantaja-aineita, kuten tärkkelystä, sideaineita ja voiteluaineita niin, että

5 kukin tabletti sisältää 0,10...100 mg vaikuttavaa yhdistettä.

Näiden lääkeaineiden suspensiot ja liuokset, erikoisesti sellaisten yhdisteiden ollessa kyseessä, joissa R_1 on hydroksi, valmistetaan usein juuri ennen käyttöä,

10 jotta liittyvät varastoitaessa suspensioiden ja liuosten stabiilisuuteen (esim. saostuminen). Varastointiin soveltuvat koostumukset ovat tavallisesti kuivia kiinteitä koostumuksia, jotka formuloidaan uudelleen injektoitavaan muotoon.

15 Edellä kuvatuilla menetelmillä on määritetty useiden tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden analgeettinen aktiivisuus. Yhdisteillä on seuraava kaava:



Seuraavia lyhennyksiä on käytetty tauloissa:

PBQ = fenyylibentsokinonin aiheuttama vääntelehtiminen

TF = hännän heilautus

HP = rotan hännän puristus, ja

30 FJ = peräytyvä hyppäys.

Taulukko I

Analgeettinen aktiivisuus - MPE₅₀, mg/kg

Annettu ihonalaisesti

5	A	B	R ₂	R ₃	PBQ	RTC
	-O-		H	H	3,19	-
	---H	◄OH	H	H	1,46	13,4
10	◄H	---OH	H	H	1,24	-
	---H	◄OH	---H	◄OH	0,55	2,3
	---H	◄OH	◄H	---OH	3,22	6,9
	---H (c)	◄OH	---H	◄CH ₂ OH	0,054	0,22
	---H	◄OH	◄H	---CH ₂ OH	2,81	6,8
15	---H	◄OH	-O-		1,44	5,6
	---H (a)	◄OH	---H	◄CH ₂ OH	0,018	0,06
	---H (b)	◄OH	---H	◄CH ₂ OH	1,58	10

20

(a) Puhdas enantiomeeri A

(b) Puhdas enantiomeeri B

(c) Analgeettinen aktiivisuus oraalisesti annettaessa:

25 PQO = 0,25; RTC = 0,7 mg/kg.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden pahoinvointia lieventävät ominaisuudet määritetään käyttämällä koe-eläiminä kissoja menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Proc. Soc. Biol. and Med. 160 (1979) 437 ... 440.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat aktiivisia pahoinvointilääkkeitä oraalisesti tai parenteraalisesti annosteltaessa, ja ne annetaan potilaalle edullisesti koostumusmuodossa. Tällaiset koostumukset sisältävät farmaseuttisen kantajan, jonka valinta riippuu annostelu-

muodosta ja yleisestä farmaseuttisesta käytännöstä. Ne voidaan antaa potilaalle esim. tabletteina, pillereinä, jauheina tai rakeina, jotka sisältävät sellaisia kantaja-aineita kuin tärkkelystä, maitosokeria, tietyn tyyppistä
5 savea jne. Ne voidaan antaa myös kapseleina, seoksina samojen tai ekvivalenttien kantaja-aineiden kanssa. Ne voidaan antaa myös oraalisina suspensioina, dispersioina, liuoksina, emulsioina, siirappeina ja eliksiireinä, jotka voivat sisältää maku- ja väriaineita. Annettaessa tämän
10 keksinnön mukaisia terapeuttisia yhdisteitä oraalisesti tabletit tai kapselit, jotka sisältävät noin 0,01...100 mg vaikuttavaa yhdistettä, ovat sopivia useampiin tarkoituksiin.

Lääkäri määrää annoksen, joka soveltuu parhaiten
15 yksityiselle potilaalle, ja se vaihtelee kunkin potilaan iän, painon ja reaktion sekä lääkkeen antomuodon mukaan. Yleisesti kuitenkin lääkeaineen anti-emeettinen annos on sellainen määrä, joka tehokkaasti estää pahoinvoinnin. Tällainen annos aikuisilla vaihtelee alueella 0,01...500
20 mg vuorokautta kohti yhtenä annoksena tai useampana osannoksena. Useissa tapauksissa ei ole tarpeellista ylittää 100 mg:n annosta vuorokautta kohti. Edullinen oraallinen annosalue on noin 0,01...300 mg/vrk, edullisin alue on noin 0,10...50 mg/vrk. Edullinen parenteraalinen
25 annos on noin 0,01...100 mg/vrk, edullisin alue on noin 0,01...20 mg/vrk.

Yhdisteiden aktiivisuus ripulilääkkeinä määritetään käyttämällä modifikaatiota Neimegeersin et al. menetelmästä (Modern Pharmacology-Toxicology, toim. Willem van Bever
30 ja Harbans Lal, 7 (1976) 68...73). Yleisesti käytettäessä näitä yhdisteitä ripulilääkkeinä annosmäärät ja annostelutavat ovat samoja kuin käytettäessä niitä analgeettisina aineina.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet (lääke-
35 aineet) voidaan formuloida kiinteään tai nestemäiseen oraaliseen tai parenteraaliseen annostelumuotoon.

Kapselit, jotka sisältävät kaavojen (I) tai (II) mukaisia yhdisteitä, valmistetaan sekoittamalla yksi paino-osa vaikuttavaa ainetta yhdeksään osaan kantaja-ainetta, kuten tärkkelystä tai maitosokeria, ja sen jälkeen lisäämällä seos panoksittain gelatiinikapseleihin niin, että kukin kapseli sisältää 100 osaa seosta. Tabletit valmistetaan sekoittamalla vaikuttavaan yhdisteeseen sopiva määrä tabletteja valmistettaessa yleisesti käytettyjä kantaja-aineita, kuten tärkkelystä, sideaineita ja voiteluaineita niin, että kukin tabletti sisältää 0,01...100 mg vaikuttavaa yhdistettä.

Edellä mainittujen käyttötarkoitusten lisäksi keksinnön mukaiset yhdisteet ovat aktiivisia myös rauhoittavina lääkkeinä, kouristuslääkkeinä, diureetteina ja anti-
anksiolyttisinä aineina.

Esimerkki 1 (välituote)

3,4-alfa,4a-beta,5,6,7,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta-
[2-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli]-
naftalen-2(1H)-oni

Liuos, joka sisältää 5,20 g (13,4 millimoolia) 1-bromi-2-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)bentseeniä 27 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään hitaasti 641 mg:aan (26,7 millimollia) magnesiummetallia. Viiden minuutin
initiaatiojakson jälkeen lisäysnopeus säädetään sellaiseksi, että seos juur ja juur refluksoituu. Sen jälkeen reaktioseosta sekoitetaan 30 minuutin ajan jäähdyttäen se samalla 25°C:seen. Sen jälkeen se jäähdytetään -15°C:seen, ja lisätään 127 mg (0,668 millimoolia) kupari(I)-jodidia. SEosta sekoitetaan 5 minuuttia, ja sen jälkeen lisätään liuos, jossa on 1,8 g (12,2 millimoolia) trans-4a.5.6.7.8.8a-heksahydro-naftalen-2(1H)-onia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania, 10 minuutin aikana. Naftalenonin
lisäyksen ollessa puolivälissä seokseen lisätään toinen 127 mg:n (0,668 millimoolia) erä kupari(I)jodidia. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitetaan viisi minuuttia,

- ja sen jälkeen se lisätään 250 ml:aan kylmää, kyllästettyä ammoniumkloridia ja 250 ml:aan eetteriä. Eetteriuute pestään kerran 250 ml:lla kyllästettyä ammoniumkloridia, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan öljymäiseksi tuotteeksi. Raaka öljy puhdistetaan pylväskromatografisesti 150 g:lla silikageeliä suorittamalla eluointi 15% petrolieetterillä ja ottamalla talteen 10 ml:n fraktioita, jolloin saadaan 3,45 g (62%) otsikon mukaista yhdistettä öljymäisenä.
- 10 IR (CHCl₃): 1724, 1626 ja 1582 cm⁻¹
 MS (m/e): 460 (M⁺, 440, 375, 369, 363, 351 ja 91
 PMR (CDCl₃): delta 0,88 (m, terminaalinen metyyli),
 1,28 (s, gem. dimetyylit), 5,12 (s, bentsyylin metyleeni),
 6,90 (dd, J = 8 ja 2 Hz, ArH), 6,90 (d, J = 2 Hz, ArH),
 15 7,12 (d, J = 8 Hz, ArH) ja 7,42 (s, PhH).

Esimerkki 2 (välituote)

- 20 1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,6,7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta- $\bar{2}$ -bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenyyli]-naftalen-2-beta-oli ja 2 alfa-isomeeri

- 5°C:siseen liuokseen, jossa on 2,40 g (5,24 millimoolia) 3.4-alfa,4a-beta,5,6,7,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta- $\bar{2}$ -bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli]-naftalen-
 25 2(1H)-onia 15 ml:ssa metanolia ja 5 ml:ssa tetrahydrofuraa-
 nia, lisätään 199 mg (5,24 millimoolia) natriumborohydri-
 diä. Reaktioseosta sekoitetaan 30 minuuttia, ja sen jäl-
 keen se lisätään 250 ml:aan kyllästettyä natriumkloridia
 ja 250 ml:aan eetteriä. Eetteriuute pestään kerran 250
 30 ml:lla kyllästettyä natriumkloridia, kuivataan magnesium-
 sulfaatilla ja haihdutetaan. Raaka jäännös puhdistetaan
 pylväskromatografisesti 100 g:lla silikageeliä suoritta-
 malla eluointi pentaani/eetteri-seoksella (2:1) 12 ml:n
 fraktioissa, jolloin saadaan eluointijärjestyksessä ensin
 35 0,572 g (24%) otsikon mukaisen yhdisteen alfa-isomeeriä
 ja 1,53 g (64%) otsikon mukaista yhdistettä.

Otsikon mukainen yhdiste:

IR (CHCl₃): 3333, 1618 ja 1575 cm⁻¹

MS (m/e): 462 (M[⊕]), 447, 377, 354, 285, 269 ja 91

5 PMR (CDCl₃): delta 0,85 (m, terminaalinen metyyli),
1,28 (s, gem. dimetyyli), 3,0 (bm, bentsyylin H), 3,75
(bm, karbinolin H), 5,07 (s, bentsyylin metyleeni), 6,9
(m, ArH) ja 7,36 (s, PhH).

Otsikon mukaisen yhdisteen 2-alfa-isomeeri:

10 IR (CHCl₃): 3571, 3425, 1616 ja 1575 cm⁻¹

MS (m/e): 462 (M[⊕]), 377, 354, 285, 269 ja 91

PMR (CDCl₃): delta 0,87 (m, terminaalinen metyyli),
1,27 (s, gem. dimetyylit), 4,18 (m, karbinolin H), 5,05
(s, bentsyyli metyleeni), 6,85 (m ArH), 7,07 (d, J=8 Hz,
15 ArH) ja 7,38 (m, ArH).

Esimerkki 3 (lopputuote)

20 1,2-alfa-3,4-alfa,4a-beta,5,6,7,8,8a-alfa-dekahydro-
4-beta-/[4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli]-
naftalen-2-beta-oli

Seosta, jossa on 1,48 g (3,19 millimoolia) 1,2-alfa,
3,4-alfa,4a-beta,5,6,7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta-/[2-bent-
syloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli]-naftalen-2-beta-
olia ja 300 mg 5% Pd/C/50% H₂O 15 ml:ssa etanolia, sekoi-
25 tetaan yhden ilmakehän vetypaineessa yhden tunnin ajan.
Reaktioseos suodatetaan piimaan läpi etyyliasetaatin avul-
la, ja suodos haihdutetaan öljyksi. Raaka öljy puhdiste-
taan pylväskromatografisesti 40 g:lla silikageeliä suorit-
taen eluointi pentaani/eetteri-seoksella (2:1) 10 ml:n
30 fraktioissa, jolloin saadaan 875 mg (74%) otsikon mukais-
ta yhdistettä.

Sp: 127-8°C (pentaani)

IR (CHCl₃): 333, 1618 ja 1582 cm⁻¹

MS (m/e): 372 (M[⊕]), 354, 287 ja 269

35 PMR (CDCl₃): delta 0,82 (m, terminaalinen metyyli),
1,28 (s, gem. dimetyylit), 2,72 (m, bentsyylin metiini),
3,82 (m, karbinolin metiini), 6,8 (m, ArH) ja 7,08 (d,
J = 8 Hz, ArH).

Analyysi:

Laskettu: $C_{25}H_{40}O_2$:lle: C, 80,59; H, 10,82

Löydetty: C, 80,57; H, 10,62

5 Esimerkki 4 (lopputuote)

1,2-beta,3,4-alfa,4a-beta,5,6,7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta[4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli]-naftalen-2-alfa-oli

10 Käyttäen esimerkin 3 mukaista menetelmää 500 mg (1,08 millimoolia) 1,2-beta,3,4-alfa,4a-beta,5,6,7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta-[2-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli]-naftalen-2-alfa-olia pelkistetään, jolloin saadaan 200 mg (50%) otsikon mukaista yhdistettä.

15 Sp: 120-2°C (pentaani)
IR ($CHCl_3$): 333, 1626 ja 1570 cm^{-1}
MS (m/e): 372 (M^+), 357, 354, 287 ja 269
PMR ($CDCl_3$): delta 0,86 (m, terminaalinen metyyli), 1,28 (s, gem.dimetyylit), 3,00 (m, bentsyylin metiini),
20 4,28 (m, karbinolin metiini), 6,84 (m, ArH) ja 7,03 (d, J=8 Hz, ArH).

Analyysi yhdisteelle $C_{25}H_{40}O_2$:

Laskettu: C, 80,59; H, 10,82

Löydetty: C, 80,47; H, 10,51.

25 Esimerkki 5 (lopputuote)

3,4-alfa,4a-beta,5,6,7,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta-[4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli]-naftalen-2(1H)-oni

30 Pelkistettäessä 1,00 g (2,18 millimoolia) 3,4-alfa,4a-beta,5,6,7,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta-[2-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli]-naftalen-2-(1H)-onia, esimerkin 1 otsikon mukaista yhdistettä, esimerkin 3 mukaisella menetelmällä saadaan 606 mg (76%) otsikon
35 mukaista yhdistettä öljymäisenä.

IR (CHCl₃): 3571, 3333, 1712, 1626 ja 1587 cm⁻¹

MS (m/e) : 370 (M⁺), 352, 285 ja 273

PMR (CDCl₃): delta 0,82 (terminaalinen metyyli),
1,22 (s, gem. dimetyyli), 5,45 (s, OH), 6,8 (m, ArH) ja
5 7,03 (d, J = 8 Hz, ArH).

Esimerkki 6 (välituote)

1,4-dioksa-7-karboksispiro[4,5]dek-7-eeni

10 Seosta, jossa on 89,8 g (0,641 moolia) 3-karboksi-
sykloheks-3-enonia ja 615 mg (3,17 millimoolia) p-tolueeni-
sulfonihappomonohydraattia 920 ml:ssa bentseeniä ja 361 ml:
ssa etyleeniglykolia, keitetään palautusjäähdyttäen lait-
teessa, joka on varustettu Dean-Stark-loukulla, 3,5 tunnin
15 ajan. Reaktioseos jäähdytetään ja laimennetaan 1,5 l:lla
vettä ja 3,2 ml:lla 1-n natriumhydroksidia. Reaktioseos
uutetaan sen jälkeen kahdella 2 litran erällä eetteriä.
Eetteriuutteet yhdistetään ja pestään 750 ml:lla kyllästet-
tyä natriumkloridia, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja
20 haihdutetaan, jolloin saadaan 91,1 g raakaa öljyä. Raaka-
tuote puhdistetaan pylväskromatografisesti 1,75 kg:lla
silikageeliä suorittamalla eluointi 30% eetteri/dikloori-
metaanilla, jolloin saadaan otsikon mukainen yhdiste.
Kiteytettäessä otsikon mukainen yhdiste di-isopropyyli-
25 eetteristä saadaan 49,2 g (42%) otsikon mukaista yhdistet-
tä.

SP: 72-3°C (di-isopropyylieetteri)

IR (CCl₄): 2874, 2817, 1678 ja 1637 cm⁻¹

MS (m/e): 184 (M⁺), 169, 139 ja 86

30 PMR (CDCl₃): delta 1,8 (bt, metyleeni), 2,3-2,5
(Bm, metyleenejä), 4,0 (s, etyleeni), 7,0-7,2 (bm, ole-
fiininen H) ja 10,8 (bs, COOH).

Analyysi yhdisteelle C₉H₁₂O₄:lle:

Laskettu: C, 58,70; H, 6,57

35 Löydetty: C, 58,39; H, 6,50.

75143

Toistettaessa edellä kuvattu menetelmä, mutta korvaamalla etyleeniglykoli ekvivalenttisella määrällä 1,3-butyleeniglykolia saadaan vastaava 1,5-dioksa-8-karboksi-2-metyylispiro[5,5]undek-8-eeni.

5

Esimerkki 7 (välituote)

1,4-dioksa-7-metoksikarbonyylispiro[4,5]dek-7-eeni

Lietettä, jossa on 66 g (0,523 moolia) jauhemaista kaliumkarbonaattia 450 ml:ssa asetonia, keitetään palautus-
 10 jäähdyttään, ja siihen lisätään samanaikaisesti liuos, joka sisältää 83,0 g (0,45) 1,4-dioksa-7-karboksispiro[4,5]dek-7-eeniä 450 ml:ssa asetonia, sekä liuos, joka sisältää 56,8 g (0,45 moolia) dimetyylisulfaattia 450 ml:ssa asetonia. Sen jälkeen reaktioseosta keitetään vielä palautusjäähdyttään 45 minuuttia, ja sitten se suodatetaan.
 15 Suodos haihdutetaan, jolloin saadaan raaka otsikon mukainen yhdiste. Tislattaessa raakatuote saadaan 87,7 g (98%) otsikon mukaista yhdistettä.

20

SP: 95°C (2 torr)

IR (CCl₄): 2919, 2816, 1703 ja 1642 c.⁻¹

MS (m/e): 198 (M⁺, 183, 166, 139 ja 86

PMR (CDCl₃): delta 1,7 (bt, metyleeni), 2,4 (m, metyleenejä), 3,7 (s, metyyli), 4,0 (s, etyleeni) ja
 25 7,0 (bm, olefiininen H)

Analyysi yhdisteelle C₁₀H₁₄O₄:

Laskettu: C, 60,17; H, 6,83

Löydetty: C, 60,53; H, 7,11

Toistettaessa tämä menetelmä, mutta käyttämällä
 30 dimetyylisulfaatin tilalla ekvivalenttista määrää dietyylisulfaattia saadaan vastaava etyyliesteri.

Esimerkki 8 (välituote)

1,4-dioksa-7-karbometoksi-8-(2-oksopropyyli)spiro[4,5]dekaani

35

-78°C:seen liuokseen, jossa on 74 ml (0,575 moolia) asetonidimetyylihydratsonia 1,9 litrassa tetrahydrofuraa-

nia, lisätään pisaroittain 288 ml (0,575 moolia) butyyli-
litiumia (2-m heksaaniliuos). Muodostunut samea liuos lisä-
tään pisaroittain liuokseen, jossa on 54,8 g (0,288 moolia)
kupari(I)jodidia ja 167 ml (1,15 moolia) di-isopropyyylisul-
5 fidia 500 ml:ssa tetrahydrofuraania. Muodostunut suspensio
kuumennetaan -23°C :seen 20 minuutin aikana, 0°C :seen 5
minuutin aikana, ja muodostunut liuos jäähdytetään -78°C :
seen. Näin muodostuneeseen kupraattiliuokseen lisätään
pisaroittain 44,6 g (0,225 moolia) 1,4-dioksa-7-karbome-
10 toksispiro[4,5]dek-7-eeniä. Muodostunutta seosta sekoite-
taan 15 minuuttia -78°C :ssa, ja sitten se lisätään 4 lit-
raan kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta (pH säädetty 8:
aan ammoniumhydroksidilla). Reaktioseos uutetaan 1 lit-
ralla eetteriä, ja uute pestään neljällä 2 litran erällä
15 ja yhdellä 1 litran erällä kyllästettyä ammoniumkloridia
(pH 8). Orgaaninen uute kuivataan magnesiumsulfaatilla
ja haihdutetaan, jolloin saadaan 67 g otsikon mukaisen
yhdisteen hydratsonia välituotteena. 67 g:aan raakaa
välituotetta, joka on liuotettu 3 litraan tetrahydrofu-
20 raania ja 625 ml:aan puskuria (pH 7), lisätään liuos
jossa on 45,2 g (0,339 moolia) kupari(II)kloridia 1 lit-
rassa vettä. Hydrolyysiseosta sekoitetaan 25°C :ssa
22 tuntia, ja sitten se lisätään kyllästettyyn ammonium-
kloridiliuokseen (pH 8) ja eetteriin. Eetteriuute pestään
25 kyllästetyllä ammoniumkloridilla (pH 8), kunnes se tulee
värittömäksi, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdute-
taan öljyksi.

Edellä kuvattu menetelmä toistetaan 42,5 g:lla
(0,214 moolia) 1,4-dioksa-7-karbometoksispiro[4,5]dek-7-
30 eeniä. Molemmista valmistusprosesseista saadut raaka-
tuotteet yhdistetään (113 g) ja puhdistetaan pylväskroma-
tografisesti 3 kg:lla silikageeliä suorittamalla eluointi
75% eetteri/petrolieetterillä, jolloin saadaan 80,3 g
(71,2%) otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

75143

IR (CHCl₃): 1730 ja 1715 cm⁻¹

HRMS (m/e): No M⁺, 224, 1071 (C₁₇H₁₇O₄), 198, 157, 139 ja 99.

PMR (CDCl₃): delta 1,5-2,0 (m), 2,12 (s, metyyli-
ketoni) 2,2-3,0 (m), 3,62 (s, metyyliesteri) ja 3,92 (s, etyleeni).

Esimerkki 9 (välituote)

1,4-dioksa-7-karboksi-8-(2-oksopropyyli)spiro[4,5]-
dekaani

Liuokseen, jossa on 80,2 g (0,313 moolia) 1,4 dioksa-7-karbometoksi-8-(2-oksopropyyli)spiro[4,5]dekaania 500 ml:ssa metanolia ja 1,6 litrassa tetrahydrofuraania, lisätään liuos, jossa on 36,1 g (0,90 moolia) natriumhydroksidia 300 ml:ssa metanoli/tetrahydrofuraania (5:16). Reaktioseosta sekoitetaan 30 minuuttia, ja sen jälkeen se laimennetaan 500 ml:lla vettä ja kyllästetään natriumkloridilla. Reaktioseos jäädytetään 0°C:seen, lisätään 500 ml eetteriä, ja seos tehdään happameksi (pH 5) väkevällä kloorivetyhapolla. Reaktioseos uutetaan sitten 2 litralla eetteriä, pH säädetään 3,5:teen, seos uutetaan 1,5 litralle eetteriä, pH säädetään 2,0:aan, ja seos uutetaan kahdella 1,5 litran erillä eetteriä. Uutteet yhdistetään ja kuivataan magnesiumsulfaatilla sekä haihdutetaan, jolloin saadaan 72,5 g (96%) otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

IR (CHCl₃): 2836 (leveä) ja 1702 cm⁻¹

HRMS (m/e): 242, 1185 (M⁺, laskettu C₁₇H₁₈O₅:lle 242, 1149), 224, 185, 184, 139, 99 ja 86

PMR (CDCl₃): delta 1,4-2,0 (m), 2,12 (s, metyyli-
ketoni), 2,2-3,4 (m), 3,95 (s, etyleeni) ja 9,97 (bs, COOH).

75143

Esimerkki 10 (välituote)Trans-4a,5,8,8a-tetrahydro-(1H,6H)-3-metyyli-2-bentsopyraani-1,7-dioni-7-etyleeniketaali

5 SEosta, jossa on 72,5 g (0,299 moolia) 1,4-dioksa-
7-karboksi-8-(2-oksopropyyli)spiro[4,5]dekaania ja 14,3 g
(0,174 moolia) natriumasetaattia 690 ml:ssa etikkahappoan-
hydridiä, kuumennetaan palautusjäähdyttään 12 tuntia, ja
sen jälkeen seosta sekoitetaan 25°C:ssa 5,5 tuntia. Reak-
10 tioseos kaadetaan seokseen, jossa on 585 g jäitä ja 440 g
natriumasetaattia, laimennetaan 200 ml:lla eetteriä ja
neutraloidaan hitaasti 454 g:lla kiinteää natriumbikarbo-
naattia. Orgaaninen uute kuivataan magnesiumsulfaatilla
ja haihdutetaan. Raaka jäännös tislataan tyhjössä, jol-
15 loin saadaan öljymäinen tuote, joka liuotetaan 100 ml:aan
eetteriä ja pestään kahdesti 100 ml:lla kyllästettyä natri-
umbikarbonaattia, kerran 100 ml:lla kyllästettyä natri-
umkloridia, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan,
jolloin saadaan 63,0 g (94%) otsikon mukaista yhdistettä
20 öljynä.

IR (CCl₄): 1770, 1695 ja 1667 cm⁻¹

HRMS (m/e): 224, 1055 (M⁺, laskettu C₁₂H₁₆O₄:lle:
224, 1044), 195, 180, 153, 126, 99 ja 86

25 PMR (CDCl₃): delta 1,2-2,0 (m), 1,93 (bs, vinyylin
metyyli), 2,0-3,0 (m), 3,99 (s, etyleeni) ja 4,90 (bs,
vinyyli H).

Esimerkki 11 (välituote)

30 Trans-4a,5,8,8a-tetrahydro-naftalen-2(1H),6(7H)-
dioni-6-etyleeniketaali

-78°C:seen liuokseen, jossa on 50,4 g (0,225 moolia)
trans-4a,5,8,8a-tetrahydro-(h,6H)-3-metyyli-2-bentsopyraa-
ni-1,7-dioni-7-etyleeniketaalia 504 ml:ssa tolueenia, lisä-
35 tään hitaasti 236 ml (0,236 moolia) di-isobutyli-alumini-
umhydridiä (1-m heksaaniliuos). Reaktioseosta sekoitetaan
15 minuuttia -78°C:ssa, ja sen jälkeen lisätään pieni määrä

metanolia ylimääräisen di-isobutyylialuminiumhydridin poistamiseksi. Reaktioseokseen lisätään sitten 3 litraa eetteriä, ja seos pestään peräkkäin kolmella 800 ml:n erällä 50% kyllästettyä natriumkaliumtartraattia ja yhdellä 800 ml:n erällä kyllästettyä natriumkloridia. Tartraattipesu-uutteen yhdistetään ja uutetaan 1,6 litralla dikloorimetaania ja 1,6 litralla eetteriä, minkä jälkeen uutteen yhdistetään ja pestään 800 ml:lla kyllästettyä natriumkloridia. Kaikki orgaaniset uutteen yhdistetään, kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan, jolloin saadaan kvantitatiivinen saanto ketoaldehydiä välituotteena. Näin valmistettu ketoaldehydi liuotetaan 890 ml:aan bentseeniä, ja liuokseen lisätään 16,0 g (0,225 moolia) pyrrolidiinia ja 9,2 g (0,153 moolia) etikkahappoa. Reaktioseosta sekoitetaan 4 tuntia 25°C:ssa, ja sen jälkeen se laimennetaan 2 litralla eetteriä ja pestään 600 ml:lla vettä, 600 ml:lla kyllästettyä natriumkloridia, kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan öljyksi. Tämä raaka öljymäinen tuote puhdistetaan sitten pylväskromatografisesti 1 kg:lla silikageeliä suorittamalla eluointi 10% heksaani/eetterillä jolloin saadaan 10,6 g (23%) otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

IR (CHCl₃): 1677 ja 1615 cm⁻¹

HRMS (m/e): 208, 1100 (M⁺, laskettu C₁₂H₁₆O₃:lle: 208, 1095). 180, 152, 99 ja 86.

PMR (CDCl₃): delta 1,2-3,4 (m), 4,00 (bs, etyleeni), 5,98 (dd, J = 10 ja 3 Hz, vinyylin H) ja 6,71 (dd, J=10 ja 2 Hz, vinyylin H).

Käyttämällä esimerkkien 7...10 mukaista menetelmää sekä edellä kuvattua menetelmää 1,5-dioksa-8-karboksi-2-metyylispiro[5,5]undek-8-eeni muutetaan trans-4a,5,8,8a-tetrahydro-(1H,6H)-2-bentsopyraani-1,7-dioni-1,3-butyleeni-ketaaliksi.

Esimerkki 12 (välituote)

3,4-alfa,4a-beta,5,8,8a-alfa-heksahydro-4-beta-
7-2-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli
7-naftalen-2(1H)-6(7H)-dioni-6-etyleeniketaali

5

Käyttäen esimerkin 1 mukaista menetelmää 23,3 g:n
 (60 millimoolia) 1-bromi-2-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyli-
 heptyyli)-bentseeniä annetaan reagoida 10,0 g:n (48,1 mil-
 limoolia) trans-4a,5,8,8a-tetrahydrohydro-naftalen-2(1H),
 6(7H)-dioni-6-etyleeniketaalin kanssa, jolloin saadaan
 9,94 g (40%) otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

10

IR (CHCl₃): 1712, 1613 ja 1575 cm⁻¹

HRMS (m/e): 518, 3390, M⁺, laskettu C₃₄H₄₆O₄:lle:
 518, 3392), 433, 273, 243, 153, 140 ja 91

15

PMR (CDCl₃): delta 0,82, (m, terminaalinen metyyli),
 1,23 (s, dimetyyli), 3,83 (bs, etyleeniketaali), 5,05 (s,
 bentsyylieetterimetyleeni), 6,84, (d, J = 2 Hz, ArH), 6,84
 (dd, J = 8 ja 2 Hz, ArH), 7,08 (d, J = 8 Hz, ArH) ja 7,37
 (s, PhH).

20

Esimerkki 13 (välituote)

1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,,5,8,8a-alfa-oktahydro-
4-beta-7-2-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-
fenyyli7-2-beta-hydroksi-naftalen-6(7H)-oni-6-ety-
leeniketaali ja sen 2-alfa-isomeeri

25

Käyttäen esimerkin 2 mukaista menetelmää 9,8 g (18,
 9millimoolia) 3,4-alfa,4a-beta,5,8,8a-alfa-heksahydro-4-
 beta-7-2-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli7-nafta-
 len-2(1H),6(7H)-dioni-6-etyleeniketaalia, esimerkin 12
 30 otsikon mukaista tuotetaan, pelkistetään, jolloin saadaan
 1,5 g (15%) otsikon mukaisen yhdisteen 6-alfa-isomeeriä,
 1,75 g (18%) seosta ja 4,0 g (41%) otsikon mukaista yhdis-
 tettä.

35

Otsikon mukainen yhdiste:

IR (CHCl₃): 5597, 3448, 1618 ja 1582 cm⁻¹

HRMS (m/e): 520, 3580 (M⁺, laskettu C₃₄H₄₈O₄:lle: 520, 3548), 435, 244, 243, 154, 153, 140 ja 91.

PMR (CDCl₃): delta 0,81 (m, terminaalinen metyyli), 1,22 (s, gem. dimetyyli), 3,2 (m, bentsyylin metiini), 3,8 (m, karbinolin metiini ja etyleeniketaali), 5,02 (s, bentsyylin metyleeni), 9,0 (m ArH), 7,07 (d, J = 8 Hz, ArH) ja 7,35 (s, PhH).

Otsikon mukaisen yhdisteen 2-alfa-isomeeri:

IR (CHCl₃): 3448, 1613 ja 1578 cm⁻¹

HRMS (m/e): 520, 3496 (M⁺, laskettu C₃₄H₄₈O₄:lle: 520, 3548), 435, 323, 244, 243 ja 91.

PMR (CDCl₃): 0,82 (m, terminaalinen metyyli), 1,22 (s, gem. dimetyyli), 3,4 (m, bentsyylin metiini), 3,80 (bs, etyleeniketaali), 4,12 (m, karbinolin metiini), 5,02 (s, bentsyylin metyleeni), 6,88 (m, ArH), 7,07 (d, J = 8 Hz, ArH) ja 7,38 (m, PhH).

Esimerkki 14 (välituote)

1,2-alfa,3,4,-alfa-4a-beta,5,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta-7-2-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli-7-2-beta-hydroksi-naftalen-6(7)-oni

Seosta, jossa on 2,0 g (3,85 millimoolia) 1,2-alfa, 3,4-alfa-4a-beta,5,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta-7-2-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli-7-2-beta-hydroksi-naftalen-6(7H)-oni-6-etyleeniketaalia, esimerkin 13 otsikon mukaista yhdistettä 50 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 25 ml:ssa 1-n kloorivetyhappoa, kuumennetaan 70°C:ssa 4 tuntia. Reaktioseos jäädytetään, ja se lisätään 250 ml:aan kyllästettyä natriumkloridia ja 300 ml:aan eetteriä. Eetteriuute pestään kahdesti 250 ml:n erillä kyllästettyä natriumbikarbonaattia, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan, jolloin saadaan 1,9 g (100%) otsikon mukais- ta yhdistettä öljynä.

IR (CHCl₃): 3425, 1709, 1608 ja 1575 cm⁻¹

HRMS (m/e): 476, 3278 (M⁺, laskettu C₃₂H₄₄O₃:lle: 476, 3285), 371, 259, 233, 200, 147 ja 91.

PMR (CDCl₃): delta 0,84 (m, terminaalinen metyyli),
 5 122 (s, gem. dimetyyli), 3,2 (m, bentsyylin metiini), 3,85
 (m, karbinolin metiini), 5,05 (s, bentsyylin metyleeni),
 6,9 (m, ArH), 7,03 (d, J = 8 Hz, Arh) ja 7,38 (s, PhH).

Esimerkki 15 (lopputuote)

10

1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,8,8a-alfa-otahydro-4-
beta-7-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyli7-
2-beta-hydroksi-naftalen-6(7H)-oni

Käyttäen esimerkin 3 mukaista menetelmää 330 mg
 15 (0,692 millimoolia) 1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,8,8a-alfa-
 oktahydro-4-beta-7-2-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-
 fenyyli7-2-beta-hydroksi-naftalen-6(7H)-onia pelkistetään,
 jolloin saadaan 218 mg otsikon mukaista yhdistettä.

SP: 160-161°C (asetonitriili)

20 IR (CHCl₃): 3571, 333, 1706, 1621 ja 1582 cm⁻¹

HRMS (m/e): 386, 2844 (M⁺, laskettu C₂₅H₃₈O₃:lle: 386, 2817), 368, 301, 283 ja 110.

PMR (100 MHz, CDCl₃): delta 0,84 (bt, J = 6 Hz,
 terminaalinen metyyli), 1,24 (s, gem. dimetyyli), 3,08
 25 (m, bentsyylin metiini), 3,32 (bd, J = 4 Hz, OH), 3,82
 (m, karbinolin metiini), 6,7 (m, ArH), 6,96 (d, J = 8 Hz,
 ArH) ja 8,1 (bs, OH).

Esimerkki 16 (välituote)

30

1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,6-beta,7,8,8a-alfa-deka-
hydro-4-beta-7-2-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyy-
li)-fenyyli7-naftalen-2-beta,6-alfa-dioli

Käyttäen esimerkin 2 mukaista menetelmää 500 mg
 35 (1,05 millimoolia) 1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,8,8a-alfa-
 okta-hydro-4-beta-7-2-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-

fenyyli]7-2-beta-hydroksi-naftalen-6(7H)-onia, esimerkin 14 otsikon mukaista tuotetta, pelkistetään, jolloin saadaan kvantitatiivinen saanto otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

5 PMR (CDCl_3): delta 0,84 (m, terminaalinen metyyli), 1,25 (s, gem. dimetyyli), 3,0 (m, bentsyylin metiini), 3,8 (bm, karbinolin metiini), 5,02 (s, bentsyylin metyleeni), 6,95 (m, ArH), 7,10 (d, J = 8 Hz, ArH) ja 7,40 (s, PhH).

10 Esimerkki 17 (välituote)

1,2-alfa-3,4-alfa,4a,beta,5,6-alfa,7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta-7-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli]-naftalen-2-beta,6-beta-dioli

15 25°C:seen liuokseen, jossa on 400 mg (0,84 millimoolia) esimerkin 14 otsikon mukaista tuotetta, 1,2-alfa-, 3,4-alfa,4a-beta,5,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta-7-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli]-2-beta-hydroksi-naftalen-6(7H)-onia, 2 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 5,04 ml (2,52 millimoolia) kalium-tri-sek.-butyyli-borohydridiä (0,5-m tetrahydrofuraaniliuos). Reaktio-

20 seosta sekoitetaan 30 minuuttia, se jäädytetään 0°C:seen ja hapetetaan sitten 10 ml:lla tetrahydrofuraania, 30 ml:lla 1-n natriumhydroksidia ja 6 ml:lla 30% vetyperoksidia.

25 30 minuutin kuluttua, reaktioseos lisätään 250 ml:aan kyllästettyä natriumkloridia ja 300 ml:aan eetteriä. Eetteriuute pestään kerran 250 ml:lla kyllästettyä natrium-

30 kloridia, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan öljyksi. Tämä raaka öljymäinen tuote puhdistetaan pylväskromatografisesti 100 g:lla silikageeliä suorittaen eluointi 1 litralla 50% eetteri/heksaania ja sen jälkeen 1 litralla 100% eetteriä 10 ml:n fraktioissa, jolloin saadaan 283 mg (71%) otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

35 $R_f = 0,23$ (0,25 mm:n silikageelilevy; ajoaine eetteri).

75143

Esimerkki 18 (lopputuote)

1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,6-beta,7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta- $\lceil$ 4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hyd-
roksifenyyli $\rceil$ -naftalen-2-beta,6-alfa-dioli

5

Käyttämällä esimerkin 3 mukaista menetelmää 502 mg (1,05 millimoolia) raakaa 1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,6-beta,7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta- $\lceil$ 2-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli $\rceil$ -naftalen-2-beta,6-alfa-diolia pelkistetään katalyyttisesti, jolloin saadaan 300 mg (74%)
 10 otsikon mukaista yhdistettä vaahtomaisena tuotteena.

PMR (100 MHz, CDCl_3): delta 0,83 (m, terminaalinen metyyli), 2,84 (m, bentsyylin metiini), 3,47 ja 3,87 (m, karbinolin metiinit), 6,80 (m, ArH) ja 6,99 (d, $J = 8$ Hz, ArH).
 15

HRMS (m/e): 388, 2781 ($\text{M}^\oplus$, laskettu $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_3$:lle: 388, 2973), 370, 352, 303, 285 ja 267.

Esimerkki 19 (lopputuote)

20

1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,6-alfa,7,8,8a-alfa-dekahydro-6-beta- $\lceil$ 4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hyd-
roksifenyyli $\rceil$ -naftalen-2-beta,6-beta-dioli

Käyttäen esimerkin 3 mukaista menetelmää 283 mg (0,592 millimoolia) 1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,6-alfa,7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta- $\lceil$ 2-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenyyli $\rceil$ -naftalen-2-beta,6-beta-diolia pelkistetään, jolloin saadaan 145 mg (63%) otsikon mukais-
 25 ta yhdistettä.

SP: 91-2 $^\circ\text{C}$ (di-isopropyylieetteri)

30

PMR (100 MHz, CDCl_3): delta 0,85 (m, terminaalinen metyyli), 1,20 (s, gem. dimetyyli), 2,80 (m, bentsyylin metiini), 3,80 (bm, karbinolin metiini), 4,03 (m, karbinolin metiini), 6,85 (m, ArH) ja 7,12 (d, $J = 8$ Hz, ArH).

HRMS (m/e): 388, 2985 ($\text{M}^\oplus$, laskettu $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_3$:lle: 388, 2973), 370, 352, 303, 285 ja 267.
 35

75143

Esimerkin 20 (välituote)

1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta- $\bar{2}$ -bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli- $\bar{7}$ -6(7H)-metyleeni-naftalen-2-beta-oli

5

15°C:seen seokseen, joka sisältää trifenyylifosforimetyliidiä (valmistettu 2,25 g:sta (6,30 millimoolia) metyylitrifenyylifosfoniumbromidia ja 151 mg:sta (6,30 millimoolia) natriumhydridiä) 7 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, lisätään liuos, jossa on 1,0 g (2,10 millimoolia) 1,2-alfa, 3,4-alfa,4a-beta,5,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta- $\bar{2}$ -bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli- $\bar{7}$ -2-beta-hydroksi-naftalen-6(7H)-onia, esimerkin 14 otsikon mukaista yhdistettä, 3 ml:ssa dimetyylisulfoksidia ja 5 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan 20 minuuttia, ja sen jälkeen se lisätään 250 ml:aan vettä, 200 ml:aan eetteriä ja 100 ml:aan pentaania. Orgaaninen uute pestään kahdella 125 ml:n erällä vettä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Trifenyylifosfiinioksidi poistetaan raakatuotteesta kiteyttämällä se eetteri/pentaani-seoksesta. Trifenyylifosfiinikiteet suodatetaan erilleen, ja otsikon mukainen yhdiste saadaan öljymäisenä tuotteena haihdutettaessa suodos (kvantitatiivinen saanto).

25

$R_f = 0,22$ (0,25 mm silikageeli; 50% eetteri/heksaani)
 PMR (CDCl_3): delta 0,82 (m, terminaalinen metyyli, 1,23 (s, gem. dimetyyli), 3,02 (m, bentsyylin metiini), 3,7 (m, karbinolin metiini), 4,43 (m, vinyylin metyleeni), 5,02 (s, bentsyylin metyleeni), 6,85 (m, ArH), 7,04 (d, $J = (\text{Hz})$ ja 7,33 (s, Ph).

Esimerkki 21 (välituote)

1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,6-beta,7,8,8a-alfa-
dekahydro-4-beta-7,8-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyli-
heptyyli)fenyyli-6-alfa-hydroksimetyyli-naftalen-
2-beta-oli ja sen 6-beta-isomeeri

0°C:seen liuokseen, joka sisältää 925 mg (2,10 mil-
 limoolia) 1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,8,8a-alfa-oktahydro-
 4-beta-7,8-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli-
 6(7H)-metyleenin-naftalen-2-beta-olia, esimerkin 20 otsikon
 mukaista yhdistettä, 10 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään
 4,2 ml (4,20 millimoolia) boraanitetrahydrofuraanikomplek-
 sia (1-m tetrahydrofuraaniliuos). Reaktioseosta sekoite-
 taan 45 minuuttia, ja sen jälkeen se hapetetaan lisäämällä
 6,3 ml (12,6 millimoolia) 2-n natriumhydroksidia ja 1,08
 ml (12,6 millimoolia) 30% vetyperoksidia. Reaktioseosta
 sekoitetaan 30 minuuttia, minkä jälkeen se lisätään 500 ml:
 aan kyllästettyä natriumkloridia ja 300 ml:aan eetteriä.
 Orgaaninen uute pestään kerran 250 ml:lla kyllästettyä
 natriumkloridia, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdu-
 tetaan öljyksi. Raakatuote puhdistetaan pylväskromatogra-
 fisesti 100 g:lla silikageeliäsuorittamalla eluointi eet-
 teri/heksaaniseoksella (2:1), jolloin saadaan eluointijär-
 jestyksessä ensin 275 mg (27%) otsikon mukaista yhdistettä
 ja sen jälkeen 670 mg (67%) otsikon mukaisen yhdisteen
 beta-isomeeria.

Otsikon mukainen yhdiste:

HRMS (m/e): 492, 3605 ($M^{\oplus}$, laskettu $C_{33}H_{48}O_3$:lle:
 492, 3597), 407, 389, 384, 299 ja 91.

Otsikon mukaisen yhdisteen 6-beta-isomeeri:

HRMS (m/e): 492, 3555 ($M^{\oplus}$, laskettu $C_{33}H_{48}O_3$:lle:
 492, 3597), 407, 389, 384, 299 ja 91.

75143

Esimerkki 22 (lopputuote)

1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,6-beta,7,8,8a-dekahydro-
4-beta-[-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksi-fenyy-
li]-6-alfa-hydroksimetyyli-naftalen-2-beta-oli

5

270 mg (0,548 millimoolia) 1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta-
 5,6-beta,7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta-[-2-bentsyloksi-4-(1,1-
 dimetyyliheptyyli)fenyyli]-6-alfa-hydroksimetyyli-nafta-
 len-2-betaolia pelkistetään katalyyttisesti esimerkin 3
 menetelmän mukaisesti, jolloin saadaan 178 mg (81%) otsikon
 mukaista yhdistettä vaahtomaisena tuotteena.

10

HRMS (m/e): 402, 3109 (M^+ , laskettu $C_{26}H_{42}O_3$:lle:
 402, 3129), 384, 317, 299 ja 147

15

PMR (270 MHz, $CDCl_3$): delta 0,94 (t, J = 7 Hz, ter-
 minaalinen metyyli), 1,39 (s. gem. dimetyyli), 3,11 (m,
 bentsyylin metiini), 3,70 (m, hydroksimetyyleeni), 4,19
 (m, karbinolin metiini), 6,27 (s, OH), 7,43 (bs, ArH),
 7,59 (bd, J = 8 Hz, ArH) ja 7,80 (d, J = 8 Hz, ArH).

20

Esimerkki 23 (lopputuote)

1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,6-alfa,7,8,8a-alfa-deka-
hydro-4-beta-[-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksi-
fenyyli]-6-beta-hydroksimetyyli-naftalen-2-beta-oli

25

Pelkistettäessä 660 mg (1,34 millimoolia) 1,2-alfa,
 3,4-alfa,4a-beta,5,6-alfa,7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta-[-2-
 bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli]-6-beta-hyd-
 roksimetyyli-naftalen-2-beta-olia esimerkin 3 menetelmän
 mukaisesti saadaan 421 mg (78%) otsikon mukaista yhdistet-
 tä öljynä.

30

HRMS (m/e): 402, 3109 (M^+ , laskettu $C_{26}H_{24}O_3$:lle:
 402, 3129), 384, 317, 299, 161 ja 147.

35

PMR (270 MHz, $CDCl_3$): delta 0,96 (t, J = 7 Hz, ter-
 minaalinen metyyli), 1,35 (s, gem. dimetyyli), 3,07 (m,
 bentsyylin metiini), 4,00 (m, hydroksimetyyli), 4,22
 (m, karbinolin metiini), 6,20 (s, OH), 7,43 (bs, ArH),
 7,59 (bd, J = 8 Hz, ArH) ja 7,76 (d, J = 8 Hz, ArH).

Esimerkki 24 (välituote, jako diastereomeereihin)

1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,6-alfa,7,8,8a-alfa-de-
kahydro-4-beta-7-2-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyylihep-
tyylifenyyli]-2-beta-(d-mandeloyylioksi)-6-beta-(d-
mandeloyylioksi)metyyli-naftaleeni

5

Seosta, jossa on 940 mg (1,91 millimoolia) 1,2-alfa,
 3,4-alfa,4a-beta,5,6,-alfa,7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta-
 7-2-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli]-6-beta-
 10 hydroksimetyylinaftaleeni-2-beta-olia, 912 mg (6,00 milli-
 moolia) d-mantelihappoa ja 38 mg (0,2 millimoolia) p-tolu-
 eenisulfonihappomonohydraattia 15 ml:ssa bentseeniä, kei-
 tetään palautusjäähdyttämällä 11 tuntia. Vesi poistetaan
 soxhlet-uuttolaitteella, joka on täytetty 3A-molekyylliseu-
 15 loilla. Reaktioseos jäähdytetään ja laimennetaan 250 ml:
 lla eetteriä ja 250 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaat-
 tia. Orgaaninen uute kuivataan magnesiumsulfaattilla ja
 haihduutetaan öljymäiseksi tuotteeksi. Raaka öljy puhdiste-
 taan pylväskromatografisesti 200 g:lla silikageeliä suo-
 20 rittaan eluointi 50% eetteri/heksaanilla, jolloin saadaan
 eluointijärjestyksessä ensin 481 mg (kiteytetty di-isopro-
 pyylieetteristä) (33%) diastereomeeria A ja 352 mg (24%)
 diastereomeeria B öljynä.

Otsikon mukaisen yhdisteen diastereomeeri A:

25

SP: 148-9^oC (di-isopropyylieetteristä)

$[\alpha]_D^{20} = +17,84^{\circ}$ (c = 0,419, 20:1 CH₃OH:CHCl₃).

30

PMR (CDCl₃, 100 MHz): delta 0,82 (m, terminaalinen
 metyyli), 1,24 (s, gem. dimetyyli), 2,95 (m, bentsyylin
 metiini), 3,42 ja 3,44 (d, J = 6 Hz, OH), 4,08 (m, mety-
 leeni), 4,85 (m, metiini), 4,94 ja 5,10 (d, J = 6 Hz, me-
 tiinit), 5,08 (s. bentsyylin metyleeni), 6,92 (m, ArH),
 7,27 (s, PhH) ja 7,40 (m, PhH).

Analyysi yhdisteelle C₄₉H₆₀O₇:

Laskettu: C, 77,33, H, 7,95,

35

Löydetty: C, 77,40, H, 8,14

Otsikon mukaisen yhdisteen diastereomeeri B:

$[\alpha]_D^{20} = +51,34^\circ$ ($c = 1,073$, 20:1 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3$).

PMR (CDCl_3 , 100 MHz): 0,80 (m, terminaalinen metyyli), 1,20 (s, gem. dimetyyli), 2,90 (m, bentsyylin metiini),
 5 3,28 ja 3,43 (d, $J = 6$ Hz, OH), 4,07 (m, metyleeni), 4,83 (m, metiini), 4,99 (s, bentsyylin metyleeni), 5,05 ja 5,09 (d, $J = 6$ Hz, metiinit), 6,84 (m, ArH), 7,28 (s, PhH) ja 7,31 (m, PhH).

10 Esimerkki 25 (jako enantiomeereihin)

1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,6,-alfa,7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta-[2-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli]-6-beta-hydroksimetyyli-naftalen-2-beta-oli (enantiomeeri A)

15 Seosta, jossa on 590 mg (0,776 millimoolia) 1,2-alfa,3,4,-alfa,4a-beta,5,6,-alfa,7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta[2-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli]-2-beta(d-mandeloyylioksi)-6-beta-(d-mandeloyylioksi)-metyyli-naftaleenia, diastereomeeria A, ja 429 mg (3,11 millimoolia)
 20 kaliumkarbonaattia 7 ml:ssa metanolia, 2 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 1 ml:ssa vettä, sekoitetaan 20 tuntia 25°C :ssa. Reaktioseos lisätään 250 ml:aan eetteriä ja 250 ml:aan kyllästettyä natriumbikarbonaattia. Orgaaninen uute kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan, jolloin saadaan
 25 kvantitatiivinen saanto otsikon mukaista yhdistettä.

HRMS (m/e): 492, 3614 ($\text{M}^\oplus$, laskettu $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{O}_3$:lle: 492, 2277), 407, 299 ja 91.

30 Samalla tavalla käytettäessä lähtöaineena 596 mg (0,784 millimoolia) edellä esitetyn reagenssin B-diastereomeeria saadaan kvantitatiivinen saanto otsikon mukaisen yhdisteen B-enantiomeeria öljynä.

Esimerkki 26 (lopputuote)

1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,6-alfa,7,8,8a-alfa-de-
kahydro-4-beta[2-hydroksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-
fenyyli]-6-beta-hydroksimetyyli-2-beta-naftalen-oli,
 enantiomeeri A

5 Esimerkin 3 menetelmän mukaisesti käyttämällä lähtö-
 aineena 2,54 g (5,17 millimoolia) 1,2-alfa,3,4-alfa,4a-
 beta,5,6-alfa,7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta-[2-bentsyloksi-
 10 4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli]-6-beta-hydroksimetyyli-
 2-beta-naftalenolia, diastereomeeria A, saadaan 2,0 g (97%)
 otsikon mukaista yhdistettä.

SP: 115-116°C (etyyliasettaatti/heksaanissa)

Analyysi: laskettu $C_{26}H_{42}O_3$:lle C, 77,56, H 10,52

15 Löydetty: C, 77,66, H 10,19

$[\alpha]_D^{20} = -28,68^\circ$ (c = 1,55, CH_3OH)

PMR ($CDCl_3$, 100 MHz): delta 0,81 (m, terminaalinen
 metyyli), 1,19 (s, gem. dimetyyli), 2,70 (m, bentsyylin
 metiini), 3,36-3,98 (m), 5,58 (bs, OH) ja 6,56-7,06. (m,
 20 ArH).

SP: 115-116°C (etyyliasettaatti/heksaanista)

Analyysi: laskettu $C_{26}H_{24}O_3$:lle: C, 77,56, H 10,52

Löydetty C, 77,66, H 10,19.

$[\alpha]_D^{20} = -28,68^\circ$ (c = 1,55, CH_3OH)

25 PMR ($CDCl_3$, 100 MHz): delta 0,81 (m, terminaalinen
 metyyli), 1,19 (s, gem. dimetyyli), 2,70 (m, bentsyylin
 metiini), 3,36-3,98 (m), 5,58 (bs, OH) ja 6,56-7,06 (m,
 ArH).

30 HRMS (m/e): 402, 3167 (M^+ , laskettu $C_{26}H_{42}O_3$:lle:
 402, 3123) 384, 317, 249, 161 ja 147.

Samalla tavalla käytettäessä lähtöaineena 356 mg
 (0,784 millimoolia) enantiomeeria B saadaan 306 mg (97%
 saanto) otsimon mukaisen yhdisteen B-enantiomeeria lasi-
 maisena tuotteena.

35 $[\alpha]_D^{20} = +27,98^\circ$ (c = 1,047, CH_3OH)

PMR (CDCl₃, 100 MHz): delta 0,81 (m. terminaalinen metyyli), 1,19 (s, gem. dimetyyli), 2,70 (m, bentsyylin metiini), 3,36-3,98 (m), 5,58 (bs, OH) ja 6,56-7,06 (m, ArH).

HRMS (m/e): 402, 3154 (M⁺, laskettu C₂₆H₄₂O₃:lle:
5 402, 3123) 384, 317, 300 ja 299.

Esimerkki 27 (lopputuote)

1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,6,7,8,8a-alfa-dekahydro-
4-beta-/[4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli]-
6-metyylinaftalen-2-beta-oli

Hydraamalla katalyyttisesti esimerkin 3 mukaisesti
1,0 g (2,11 millimoolia) 1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,8,8a-
alfa-oktahydro-4-beta-/[2-bentsyloksi-4-(1,1-dimetyylihep-
15 tyyli)fenyyli]-6(7H)-metyleeninaftalen-2-oli, esimerkin
20 otsikon mukainen yhdiste, saadaan otsikon mukainen yh-
diste seoksena sen isomeeristen 6-metyylijohdannaisten
kanssa.

Muut esimerkin 20 6-metyleenijohdannaiset pelkiste-
20 tään samalla tavalla vastaaviksi 6-metyylijohdannaisiksi.

Esimerkki 28

Yleinen hydrokloridisuolan muodostus

25 Kloorivetyä johdetaan ylimäärin metanoliliuokseen,
joka sisältää vastaavaa kaavan (I) mukaista yhdistettä,
jossa on emäksinen ryhmä, ja eetteriä lisätään muodostu-
neeseen seokseen, jotta suola saostuisi mahdollisimman
täydellisesti.

30 Tällä tavalla esillä olevan keksinnön mukaiset yh-
disteet, joissa on emäksinen ryhmä, muutetaan hydroklori-
di-, hydrobromidi-, sulfaatti-, nitraatti-, fosfaatti-,
asetaatti-, butyraatti-, sitraatti-, malonaatti-, male-
aatti-, fumaraatti-, malaatti-, glykolaatti-, glukonaatti-,
laktaatti-, salisyalaatti-, sulfosalisyalaatti-, sukkinaatti-,
35 pamoatti-, tartraatti- ja embonaattisuoloikseen.

Esimerkki 29 (lopputuote)

1,2-alfa,3,4,-alfa,4a-beta,5,6,7,8,8a-alfa-dekahydro-2-beta-asetoksi-4-beta- $\sqrt{2}$ -asetoksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli]-naftaleeni

5 Liuosta, joka sisältää 2,0 g 1,2,3,4-alfa,4a-beta, 5,6,8,8a-alfa-dekahydro- $\sqrt{4}$ -(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksi)fenyyli]-naftalen-2-beta-olia 20 ml:ssa pyridiiniä, käsitellään 10°C:ssa 20 ml:lla etikkahappoanhydridiä, ja
10 seosta sekoitetaan 18 tuntia typpiatmosfäärissä. Se kaadetaan sitten jää/vesi-seokseen ja tehdään happameksi laimealla suolahapolla. Happameksi tehty seos uutetaan etyyliasetaatilla (2 x 100 ml), uutteen yhdistetään, pestään suolaliuoksella ja kuivataan (MgSO₄). Haihdutettaessa
15 kuivattu tuote alennetussa paineessa saadaan otsikon mukainen yhdiste öljynä.

Samalla tavalla korvattaessa etikkahappohydridi propioni-, voi- ja valeriaanahappoanhydrideillä saadaan niitä vastaavat esterijohdannaiset.

20 Pelkistettäessä 2-oksoryhmä natriumborohydridillä esimerkin 2 mukaisesti saadaan vastaavat 2-hydroksijohdannaiset, jolloin muodostuu molepia isomeereja.

Esimerkki 30 (lopputuote)

25 3,4-alfa,4a-beta,5,6,7,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta- $\sqrt{2}$ -asetoksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli]-naftalen-2(1H)-oni

Toistamalla esimerkin 29 mukainen menetelmä, mutta käyttämällä 10 ml pyridiiniä ja 10 ml etikkahappoanhydridiä ja 3,4-alfa,4a-beta,5,6,7,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta- $\sqrt{4}$ -(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli]-naftalen-2(1H)-onia (2,0 g) reagensseina saadaan otsikon mukainen
30 yhdiste öljynä.

35 Korvattaessa etikkahappoanhydridi propioni-, voi- tai valeriaanahappoanhydrideillä saadaan vastaavat alkanoyylijohtannaiset.

Pelkistettäessä 2-oksoryhmä natriumborohydridillä esimerkin 2 mukaisesti saadaan vastaavien 2-hydroksijohdannaisien isomeerien seos.

5 Esimerkki 31 (lopputuote)

1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,6-alfa,7,8,8a-alfa-dekahydro-2-beta-asetoksi-4-beta-7-asetoksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli-6-beta-asetoksimetyyli-naftaleeni

10 Esimerkin 29 menetelmän mukaisesti 2,0 g 1,2-alfa, 3,4-alfa,4a-beta,5,6-alfa,7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta-7-asetoksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli-6-beta-hydroksimetyylinaftalen-2-beta-oli asetyloidaan käyttäen 30 ml etikkahappoanhydridiä ja 30 ml pyridiiniä, jolloin
15 saadaan otsikon mukainen tuote.

Korvattaessa etikkahappoanhydridi valerianahappoanhydridillä saadaan vastaava trivaleryylijohtannainen.

20 Valmistus A

Metyyli-3-bentsyloksibentsoaatti

Seosta, jossa on 1564 g (10,2 moolia) metyyli-3-hydroksibentsoaattia, 1407 g (10,2 moolia) kaliumkarbonaattia ja 1285,2 g (10,2 moolia) bentsyylikloridia 5 litrassa asetonia, kuumennetaan palautusjäähdyttään 22 tuntia.
25 Sen jälkeen reaktioseos jäähdytetään, suodatetaan, ja suodos haihdutetaan. Jäännös kiteytetään pienestä määrästä pentaania, jolloin saadaan kvantitatiivinen saanto otsikon mukaista yhdistettä.

30 SP: 74-77°C (pentaani)

IR (CHCl₃): 1724, 1587, 1486 ja 1449 cm⁻¹

MS (m/e): 242 (M⁺), 211 ja 91

PMR (CDCl₃): delta 3,95 (s, metyyli), 5,10 (s, metyleeni), 7,2 (m, ArH), 7,35 (m, PhH) ja 7,65 (m, ArH).

35 Analyysi yhdisteelle C₁₅H₁₄O₃:

Laskettu: C, 74,38; H, 5,78

Löydetty: C, 74,58; H, 6,09.

Valmistus B3-bentsyloksibentseeni-2-propanoli

0°C:seen liuokseen, jossa on 2,2 moolia metyyylimagne-
5 nesiumjodidia 1,5 litrassa eetteriä, lisätään liuos, joka
sisältää 200 mg (1,06 moolia) metyyli-3-bentsyloksibentso-
aattia 500 ml:ssa eetteriä ja 500 ml:ssa tetrahydrofuraa-
nia. Reaktioseosta sekoitetaan 3 tuntia, ja sen jälkeen
se lisätään 1,5 litraan jääkylmää kyllästettyä ammonium-
10 kloridia ja 2 litraan eetteriä. Orgaaninen uute kuivataan
magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan öljyksi. Kiteytettä-
essä raaka öljy petrolieetteristä saadaan 186 g (93%) ot-
sikon mukaista yhdistettä.

SP: 45-46°C (petrolieetteri)

15 IR (CHCl₃): 3509, 3333, 1587, 1570, 1475 ja 1443
cm⁻¹

MS (m/e): 242 (M⁺), 225 ja 91

PMR (CDCl₃): delta 1,85 (s, gem. dimetyyli), 2,05
(s, OH), 5,1 (s, bentsyylin metyleeni), 7,2 (m, ArH) ja
20 7,45 (bs, PhH).

Valmistus C2-(3-bentsyloksifenyyli)-2-klooripropaani

SEosta, jossa on 200 g (0,826 moolia) 3-bentsyl-
25 oksibentseeni -2-propanolia 50 ml:ssa heksaania ja 1 lit-
rassa väkevää kloorivetyhappoa, ravistellaan 15 minuuttia
2 litran erotussuppilossa. Orgaaninen kerros poistetaan
ja pestään kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla. Orgaa-
ninen uute neutraloidaan ja kuivataan magnesiumsulfaatilla
30 ja haihdutetaan, jolloin saadaan kvantitatiivinen saanto
otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

PMR (CDCl₃): delta 1,98 (s, dimetyyli), 5,03 (s,
bentsyylin metyleeni), 6,8-7,7 (m, ArH) ja 7,38 (bs, PhH).

2-(3-bentsyloksifenyyli)-2-bromipropaani

35 Samalla tavalla käytettäessä lähtöaineina 5,0 g
(20,6 millimoolia) 3-bentsyloksibentseeni-2-propanolia ja
200 ml 35% bromivetyhappoa saadaan kvantitatiivinen saan-
to otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

PMR (CDCl_3): delta 2,14 (s, gem. dimetyyli), 5,00 (s, bentsyylin metyleeni), 6,6-7,5 (m, ArH) ja 7,33 (bs, PhH).

5 Valmistus D

1-bentsyloksi-3-(1,1-dimetyyliheptyyli)bentseeni

0°C:seen seokseen, joka sisältää 10,1 millimoolia n-heksyylimagnesiumbromidia 5 ml:ssa heksaania, lisätään
10 pisaroittain liuos, jossa on 2,0 g (7,69 millimoolia) 2-(3-bentsyloksifenyyli)-2-klooripropaania 14 ml:ssa heksaania. Reaktioseosta sekoitetaan 5 minuuttia, ja sen jälkeen se lisätään 500 ml:aan kyllästettyä ammoniumkloridia ja 300 ml:aan eetteriä. Orgaaninen uute kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan öljyksi. Öljy puhdistetaan
15 pylväskromatografisesti 150 g:lla silikageeliä käyttäen eluointiin heksaania, jolloin saadaan 841 mg (35%) otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

IR (CHCl_3): 1600, 1575, 1481, 1571 ja 1447 cm^{-1}

20 MS (m/e): 300 (M^+), 225 ja 91

PMR (CDCl_3): delta 0,84 (terminaalinen metyyli), 1,28 (s, gem. dimetyyli), 5,04 (s, bentsyylin metyleeni), 6,7-7,6 (m, ArH) ja 7,42 (bs, PhH).

25 Valmistus E

2-bentsyloksi-1-bromi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-bentseeni

-78°C:seen liuokseen, jossa on 42,6 g (0,134 moolia) 1-bentsyloksi-3-(1,1-dimetyyliheptyyli)bentseeniä ja 12,2
30 g (0,200 moolia) 4-butyylimiamiinia 300 ml:ssa dikloorimeetaania, lisätään liuos, joka sisältää 27,2 g (0,151 moolia) bromia 100 ml:ssa dikloorimetaania. Reaktioseoksen lämpötilan annetaan sitten nousta 25°C:seen, ja se lisätään
35 500 ml:aan kyllästettyä natriumsulfaattia ja 500 ml:aan eetteriä. Orgaaninen uute pestään kahdella 500 ml:n kyllästettyä natriumbikarbonaattia, kuivataan magnesium-

sulfaatilla ja haihdutetaan öljyksi. Raakatuote puhdistetaan pylväskromatografisesti 500 g:lla silikageeliä käyttäen eluointiin 10% eetteri/heksaania, jolloin saadaan 41,9 g (80%) otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

- 5 IR (CHCl₃): 1587, 1570 ja 1481 cm⁻¹
MS (m/e): 390 388 (M⁺), 309, 299 ja 91
PMR (CDCl₃): delta 0,80 (m, terminaalinen metyyli)
1,20 (s, gem. dimetyyli), 5,05 (s, bentsyylin metyleeni),
6,8 (m, ArH) ja 7,35 (m, ArH ja PhH).

10

Valmistus F

Trans-4a,5,8,8a-tetrahydronaftalen-2(1H),6(7H)-dioni-6-etyleeniketaali

- 15 a) 3-alfa-fenyylitio-dekahydro-2,6-naftaleenidioni-6-monoetyleeniketaali.

- 78°C:seen liuokseen, jossa on 3,08 ml (22 millimoolia) di-isopropyliamiinia 22 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 8,4 ml (21 millimoolia) 2,5-m n-butyylilitiumia heksaanissa. Muodostunutta liuosta sekoitetaan 30 minuuttia -78°C:ssa. Liuos, joka sisältää 2,10 g (10 millimoolia) dekahydro-2,6-naftaleenidioni-monoetyyliketaalia 5 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään hitaasti, muodostunutta liuosta sekoitetaan 30 minuuttia -78°C:ssa ja 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Reaktiolius jäädytetään sitten 0°C:seen, ja sen jälkeen lisätään nopeasti liuos, joka sisältää 4,79 g (22 millimoolia) difenyylidisulfidia. Reaktioliuoksen lämpötilan annetaan sitten nousta huoneen lämpötilaan, sitä sekoitetaan tunnin ajan, minkä jälkeen liuokseen lisätään 250 ml eetteriä ja 250 ml kyllästettyä natriumkloridia. Orgaaninen uute kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan öljyksi. Raaka öljy puhdistetaan pylväskromatografisesti 100 g:lla silikageeliä käyttäen eluointiin 50% eetteri/heksaania, jolloin saadaan 947 mg (kiteytetty di-isopropyylieetteristä) (30%) otsikon mukaisen yhdisteen 3-alfa-isomeeriä.
- 20
25
30
35

SP: 127-130°C (di-isopropyylieetteristä)

PMR (CDCl₃): delta 0,95-2,4 (m), 2,95 (m, aksiaalinen metiini, 1,3 aksiaaliseen rikkiin), 3,70 (m, metiini, alfa-asemassa rikkiin), 4,00 (s, etyleeniketaali) ja 7,30 (m, PhH).

MS (m/e): 318 (M⁺), 209, 181, 125, 109, 99 ja 86.

IR (CHCl₃): 1706, 1600 ja 1582 cm⁻¹.

10 b) 3-alfa-fenyylisulffenyylidekahydro-2,6-naftaleeni-dioni-6-monoetyleeniketaali

0°C:seen liuokseen, jossa on 912 mg (2,87 millimoolia) 3-alfa-fenyylitiodekahydro-2,6-naftaleenidioni-6-monoetyliketaalia 50 ml:ssa dikloorimetaania, lisätään hitaasti liuos, joka sisältää 494 mg (2,87 millimoolia) m-klooriperoxisibentsoehappoa 20 ml:ssa dikloorimetaania. Muodostunut seosta sekoitetaan kaksi tuntia 0...20°C:ssa, minkä jälkeen se lisätään 250 ml:aan eetteriä ja 250 ml:aan 10% natriumsulfiittia. Orgaaninen uute päästetään kahdesti 250 ml:n erillä kyllästettyä natriumbikarbonaattia, kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan öljyksi. Raaka öljy puhdistetaan pylväskromatografisesti 50 g:lla silikaageeliä käyttäen eluointiin eetteriä, jolloin saadaan 850 mg (87%) otsikon mukaista yhdistettä öljymäisenä diastereomeeriensa seoksena.

25 PMR (CDCl₃): 0,9-2,8 (m), 3,46 (m, metiini, alfa-asemassa rikkiin), 3,92 ja 4,00 (s, etyleeniketaali) ja 7,55 (m, PhH).

30 0°C:seen lietteeseen, jossa on 21,9 g (0,547 moolia) kaliumhydridiä 200 ml:ssa dimetoksietaania, lisätään 43,2 g (0,277 moolia) metyyli-fenyylisulffinaattia. Muodostuneeseen seokseen lisätään pisaroittain 30 minuutin aikana liuos, joka sisältää 49,6 g (0,236 moolia) dekahydro-2,6-naftaleenidioni-monoetyleeniketaalia 150 ml:ssa dimetoksietaania. Reaktioseosta sekoitetaan yhden tunnin ajan 0°C:ssa, ja sitten siihen lisätään hitaasti 9 ml (0,5 moolia) vettä. Reaktioseos lisätään 150 ml:aan eetteriä, 150 ml:

aan dikloorimetaania ja 125 ml:aan 6-5 HCl ja 375 ml:aan kyllästettyä natriumkloridia. Vesifaasi uutetaan vielä toisella 150 ml:n erällä dikloorimetaania. Orgaaniset uutteen yhdistetään ja kuivataan magnesiumsulfaatilla sekä
 5 haihdutetaan puolikiinteäksi massaksi. Se voidaan haluttaessa puhdistaa pylväskromatografisesti edellä kuvatulla tavalla. Se voidaan käyttää kuitenkin myös sellaisenaan seuraavaan vaiheeseen (c).

10 c) Trans-4a,5,8,8a-tetrahydronaftalen-2(1H),6,(7H)-dioni-6-etyleeniketaali

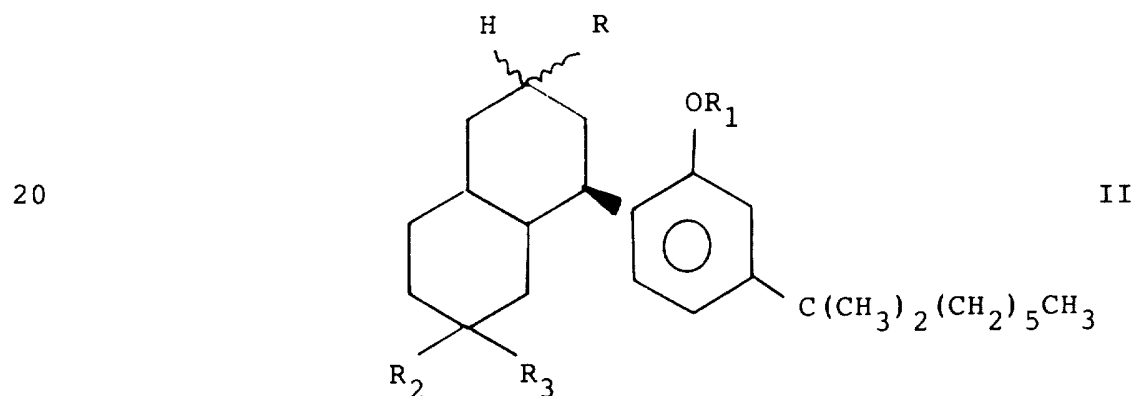
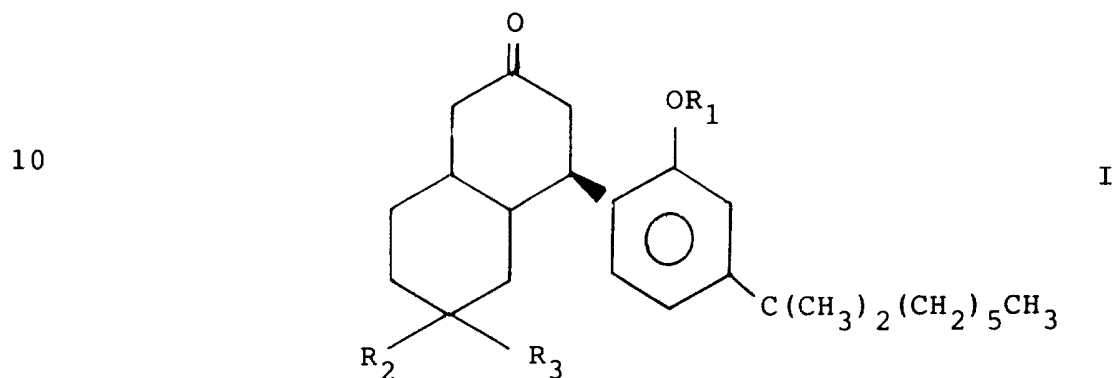
b)-kohdasta saatu raakatuote sekoitetaan 26,8 g:aan (0,268 moolia) kalsiumkarbonaattia yhdessä litrassa tolu-
 15 eenia, ja seosta kuumennetaan 110°C:ssa 30 minuuttia. Reaktioseos jäähdytetään, suodatetaan magnesiumsulfaatin läpi, ja suodos haihdutetaan rotaatiohaihduttimessa, jolloin saadaan öljymäinen tuote, joka puhdistetaan pylväskromatografisesti 500 g:lla silikageeliä käyttäen eluointiin 39% eetteri/heksaania, jolloin saadaan 40 g (81%)
 20 otsikon mukaista yhdistettä.

SP: 58°-50°C (di-isopropyylieetteristä)
 IR (CHCl₃): 1681, 1658 (olkapää) ja 1613 cm⁻¹
 PMR (100 MHz), CDCl₃): delta 1,32-2,62 (m), 4,00
 25 (s, etyleeniketaali), 5,97 (dd, J = 10 ja 3 Hz, olefiini) ja 6,71 (dd, J = 10 ja 2 Hz, olefiini).

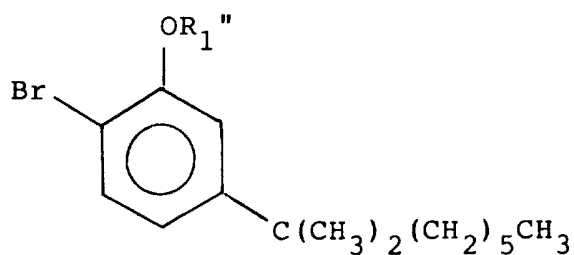
HRMS (m/e): 208, 1099 (M[⊕]), 180, 179, 172, 170,
 153 ja 99 (100%).

Analyysi yhdisteelle C₁₂H₁₆O₃:
 Laskettu: C, 69,21; H, 7,74
 30 Löydetty: C, 69,11; H, 7,49.

Menetelmä farmakologisesti aktiivisten 4-(2-hydroksi-4-(substituoitu)fenyyli)naftaleeni-2(1H)-onien ja
 5 -2-olien ja näiden johdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I tai II



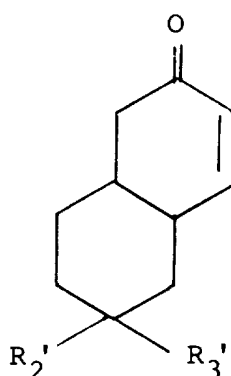
joissa kaavoissa R on hydroksi tai 1 - 5 hiiliatomia sisältävä alkanoyylioksi, R₁ on vety tai 1 - 5 hiiliatomia sisältävä alkanoyyli, R₂ on vety, R₃ on vety, metyyli, hydroksi, hydroksimetyyli, -OR₁' tai -CH₂OR₁', jolloin
 30 R₁' on 1 - 5 hiiliatomia sisältävä alkanoyyli, tai R₂ ja R₃ yhdessä muodostavat oksoryhmän, metyleeniryhmän tai 2 - 4 hiiliatomia sisältävän alkyleenidioksyryhmän, tunnettu siitä, että seuraavan kaavan mukaiselle
 35 yhdisteelle



5

jossa kaavassa R_1'' on hydroksiryhmän suojaryhmä, edullisesti bentsyyli, suoritetaan Grignard-reaktio seuraavan kaavan mukaisella yhdisteellä

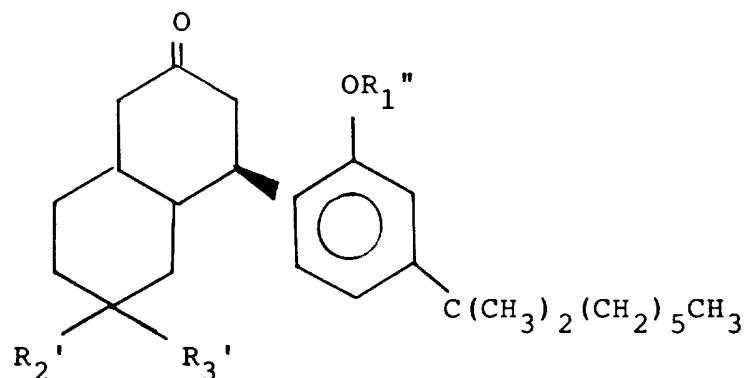
10



15

jossa kaavassa R_2' ja R_3' ovat vetyjä, tai ne muodostavat yhdessä 2 - 4 hiiliatomia sisältävän alkyleenidioksiryhmän, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava

20



25

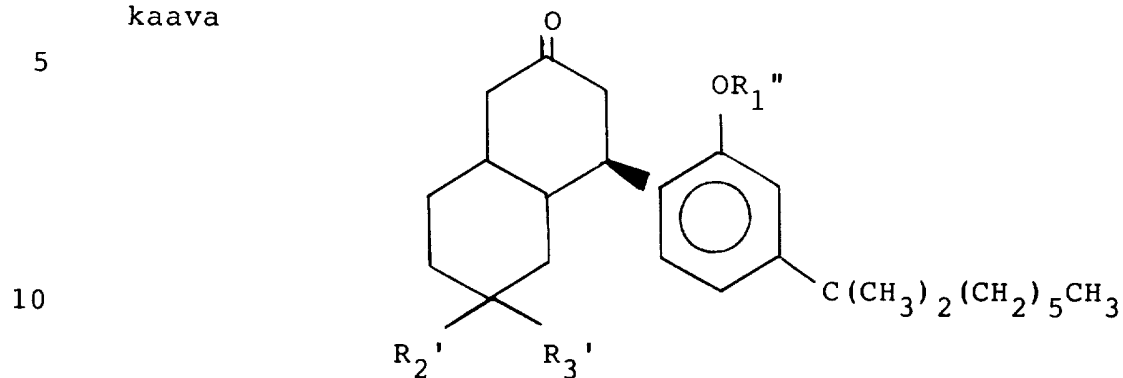
30

jossa R_1'' , R_2' ja R_3' merkitsevät samaa kuin edellä, ja sen jälkeen hydroksiryhmän suojaryhmä R_1'' korvataan vedyllä, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety ja R_2 ja R_3 ovat vetyjä tai muodostavat yhdessä 2 - 4 hiiliatomia sisältävän alkyleenidioksiryhmän, ja

35

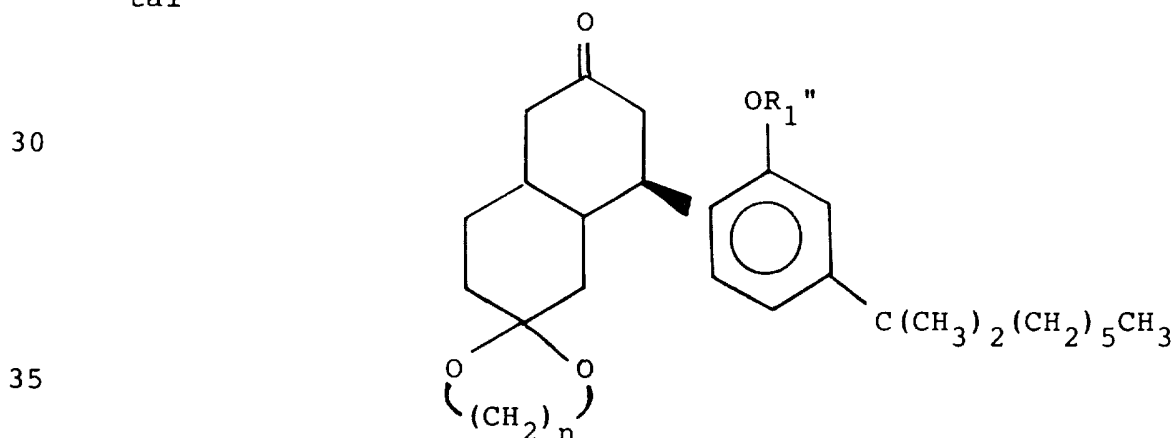
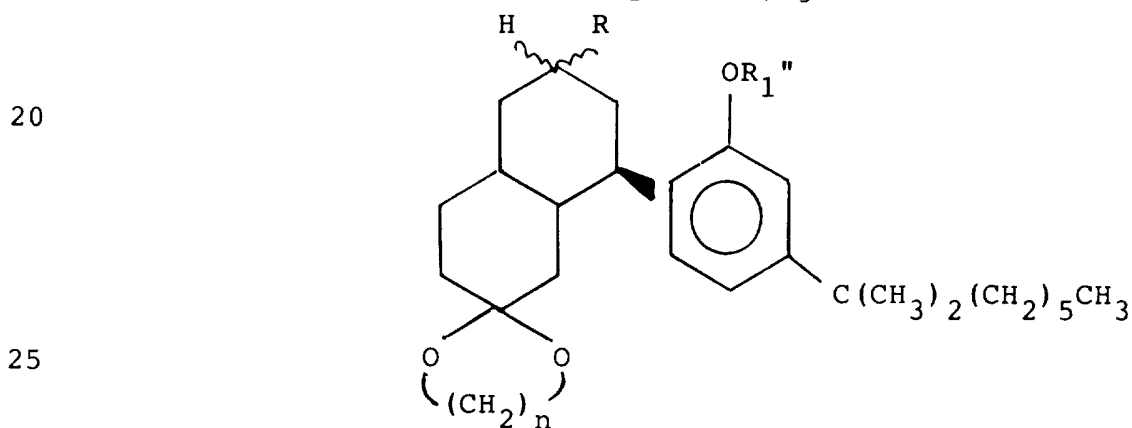
haluttaessa ennen suojaryhmän poistoa suoritetaan yksi tai useampia seuraavista vaiheista:

a) pelkistetään oksoryhmä yhdisteestä, jolla on kaava



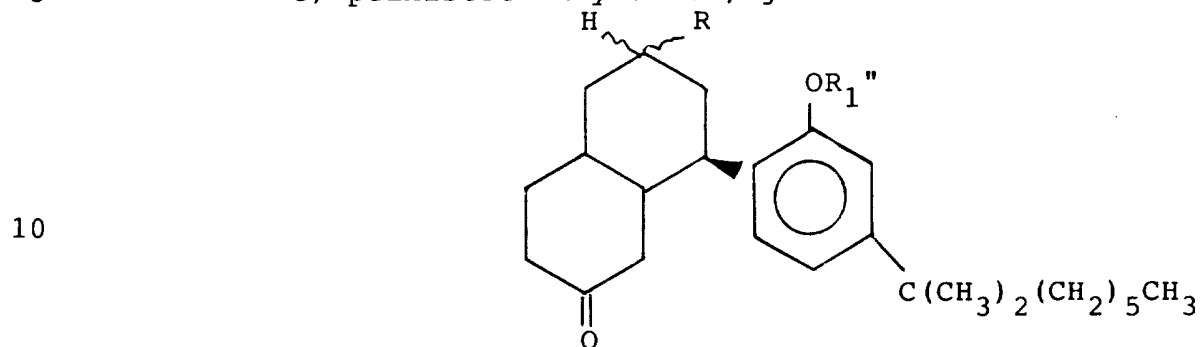
jossa R_1'' , R_2' ja R_3' merkitsevät samaa kuin edellä, jolloin suojaryhmän R_1'' poiston jälkeen saadaan kaavan II mukainen yhdiste, jossa R on OH ja R_2 ja R_3 ovat vetyjä tai muodostavat yhdessä alkyleenidioksisiryhmän,

b) deketalisoidaan yhdiste, jolla on kaava



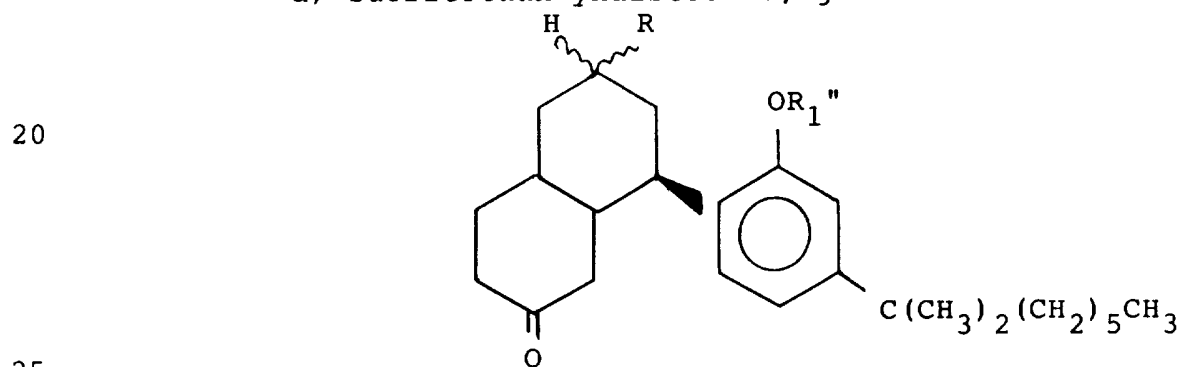
jossa n on 2 - 4 ja R ja R_1'' merkitsevät samaa kuin edellä, jolloin suojaryhmän R_1'' poiston jälkeen saadaan kaavan I tai II mukainen yhdiste, jossa R_2 ja R_3 muodostavat oksoryhmän,

5 c) pelkistetään yhdiste, jolla on kaava



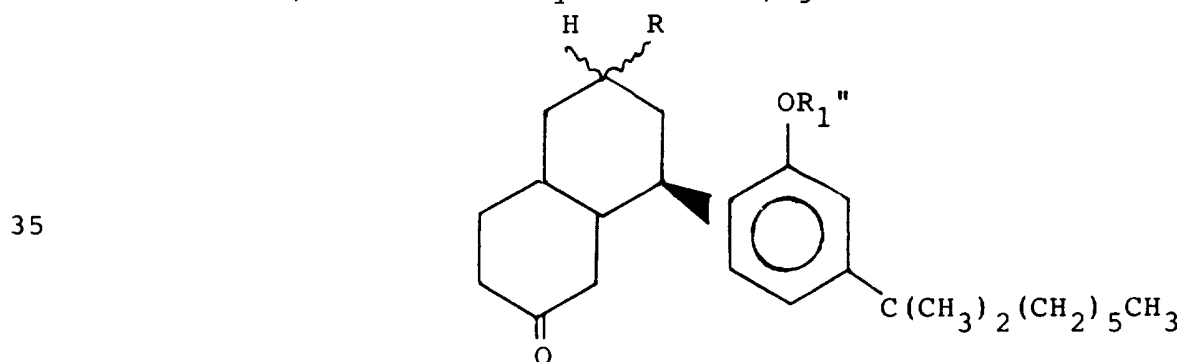
15 jossa R ja R_1'' merkitsevät samaa kuin edellä, jolloin suojaryhmän R_1'' poiston jälkeen saadaan kaavan II mukainen yhdiste, jossa R_2 on vety ja R_3 on hydroksi,

d) suoritetaan yhdisteelle, jolla on kaava



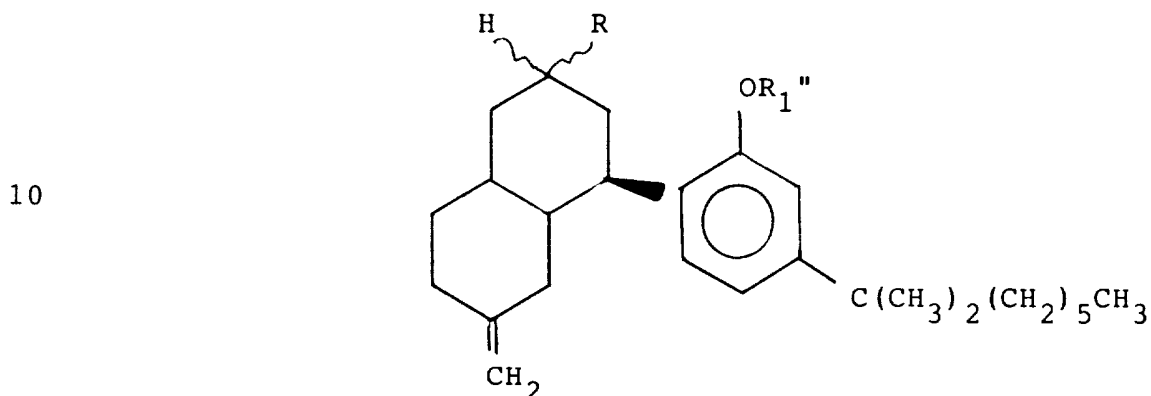
jossa R ja R_1'' merkitsevät samaa kuin edellä, Wittigin reaktio, jolloin suojaryhmän R_1'' poiston jälkeen saadaan kaavan II mukainen yhdiste, jossa R_2 ja R_3 muodostavat metyleeniryhmän,

30 e) suoritetaan yhdisteelle, jolla on kaava



jossa R ja R_1'' merkitsevät samaa kuin edellä, hydroboratioshapetus, jolloin suojaryhmän R_1'' poiston jälkeen saadaan kaavan II mukainen yhdiste, jossa R_2 on H ja R_3 on hydroksimetyyli,

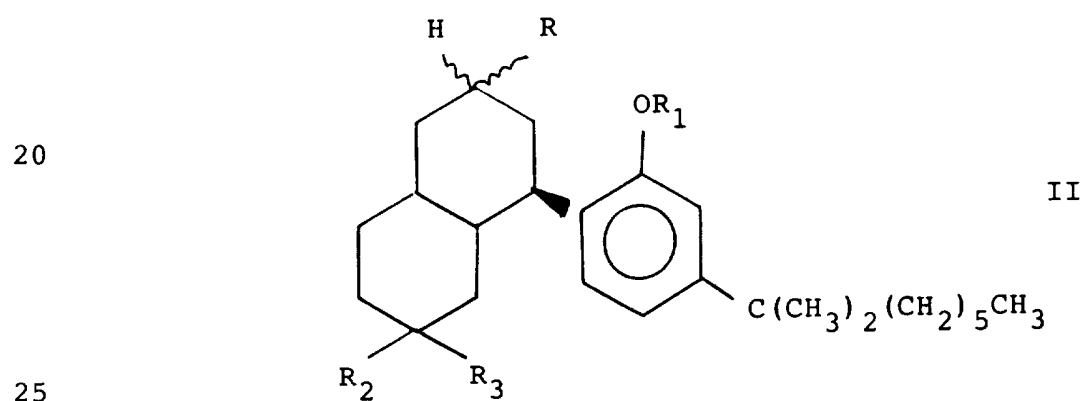
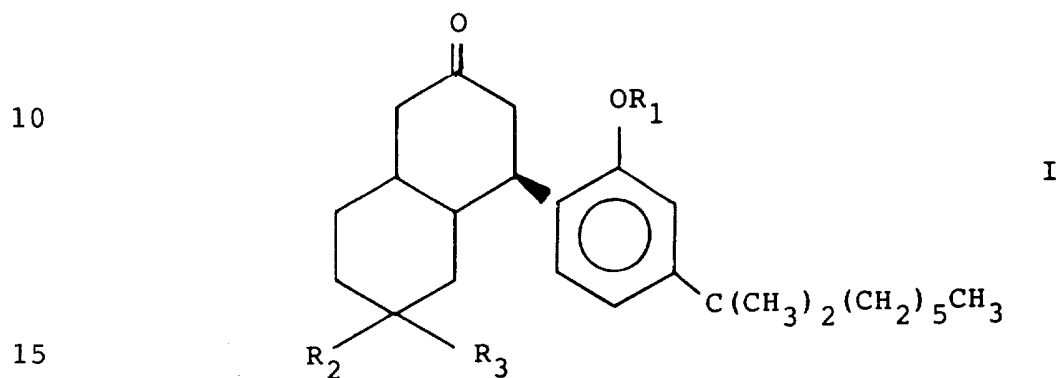
5 f) pelkistetään yhdiste, jolla on kaava



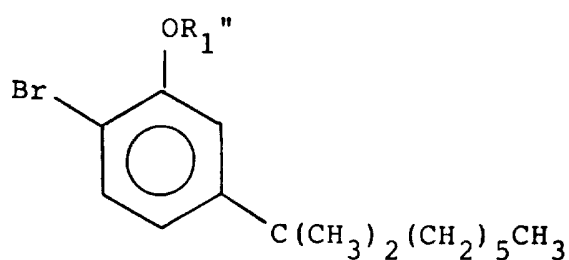
jossa R ja R_1'' merkitsevät samaa kuin edellä, jolloin saadaan kaavan II mukainen yhdiste, jossa R_2 on vety ja R_3 on metyyli, tai haluttaessa

20 e) silloin kun kaavoissa I tai II R on hydroksi, R_1 on vety ja/tai R_3 on hydroksi tai hydroksimetyyli, asyloidaan yksi tai useampi hydroksiryhmä, jolloin saadaan kaavan I tai II mukainen yhdiste, jossa R on C_{1-5} -alkanoyylioksi ja/tai R_1 on C_{1-5} -alkanoyyli ja/tai R_3 on C_{1-5} -alkanoyylioksi tai $-CH_2-O-C_{1-5}$ -alkanoyyli.

Förfarande för framställning av farmakologiskt aktiva 4-[2-hydroxi-4-(substituerad)fenyl]naftalen-2(1H)-
 5 oner och -2-oler med formeln I eller II och derivat där-
 av



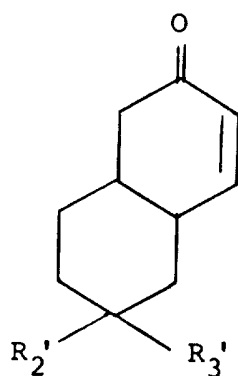
30 i vilka formler R är hydroxi eller alkanoyloxi med 1 - 5
 kolatomer, R₁ är väte eller alkanoyl med 1 - 5 kolatomer,
 R₂ är väte, R₂ är väte, metyl, hydroxi, hydroximetyl,
 -OR₁' eller -CH₂OR₁', varvid R₁' är alkanoyl med 1 - 5
 kolatomer, eller R₂ och R₃ tillsammans bildar en oxogrupp,
 35 en metylengrupp eller en alkylendioxigrupp med 2 - 4
 kolatomer, k ä n n e t e c k n a t därav, att man under-
 kastar en förening med den följande formeln



5

i vilken formel R_1'' är en skyddsgrupp för hydroxigruppen, företrädesvis bensyl, Grignard-reaktion med en förening med den följande formeln

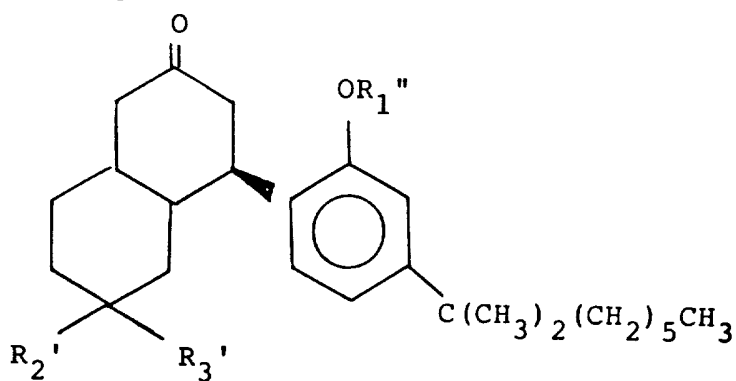
10



15

i vilken formeln R_2' och R_3' är väte eller tillsammans bildar en alkylendioxi-grupp med 2 - 4 kolatomer, för erhållande av en förening med formeln

20



25

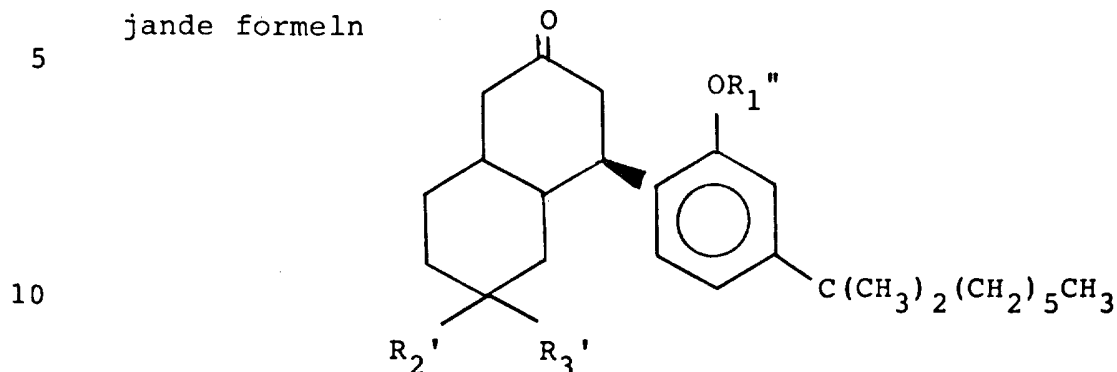
30

vari R_1'' , R_2' och R_3' har samma betydelse som ovan, och därefter ersätter hydroxigruppens skyddsgrupp R_1'' med väte, för erhållande av en förening med formeln I, vari R_1 är väte och R_2 och R_3 är väte eller tillsammans bildar en alkylendioxi-grupp med 2 - 4 kolatomer,

35

och ifall önskvärt, före avlägsnandet av skyddsgruppen utför ett eller flera av de följande stegen:

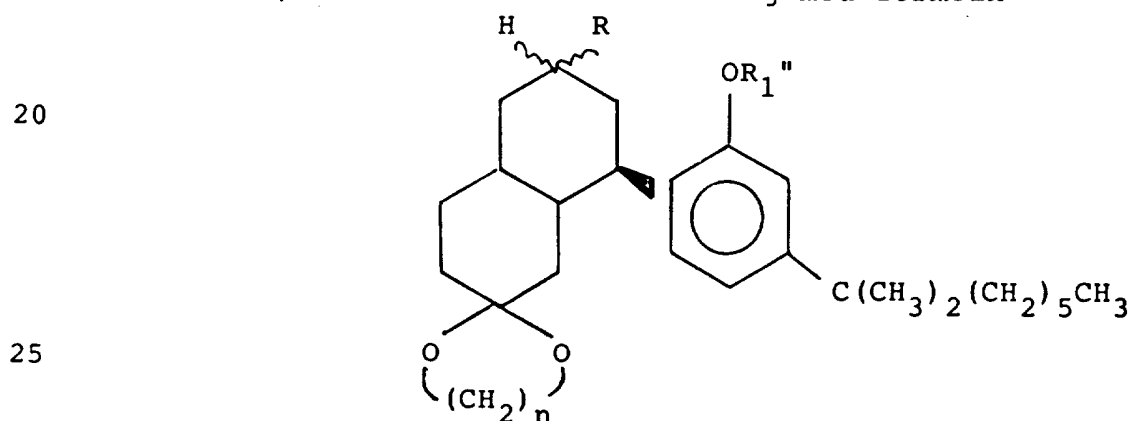
a) reducerar oxogruppen i en förening med den följande formeln



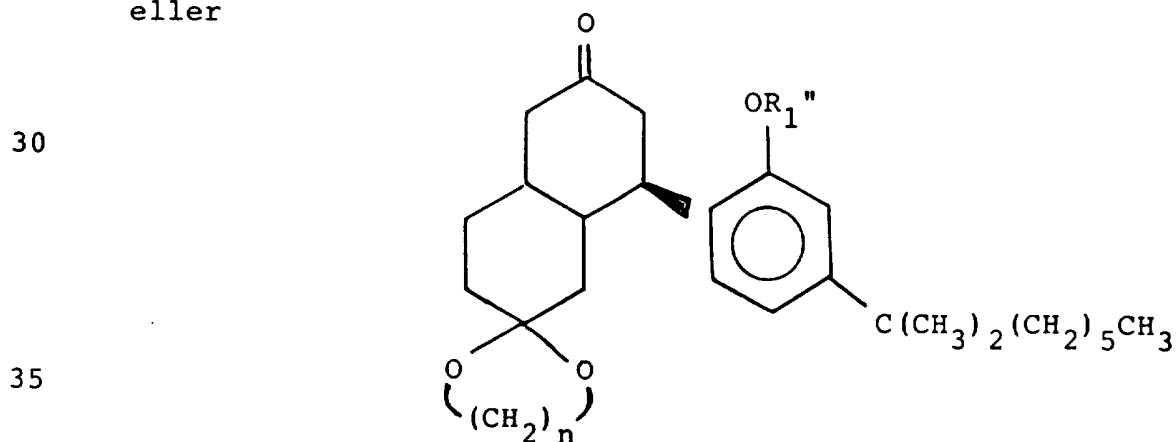
15

vari R_1'' , R_2' och R_3' har samma betydelse som ovan, varvid efter avlägsnandet av skyddsgruppen R_1'' erhålls en förening med formeln II, vari R är OH och R_2 och R_3 är väte eller tillsammans bildar en alkylenoxigrupp,

b) deketaliserar en förening med formeln

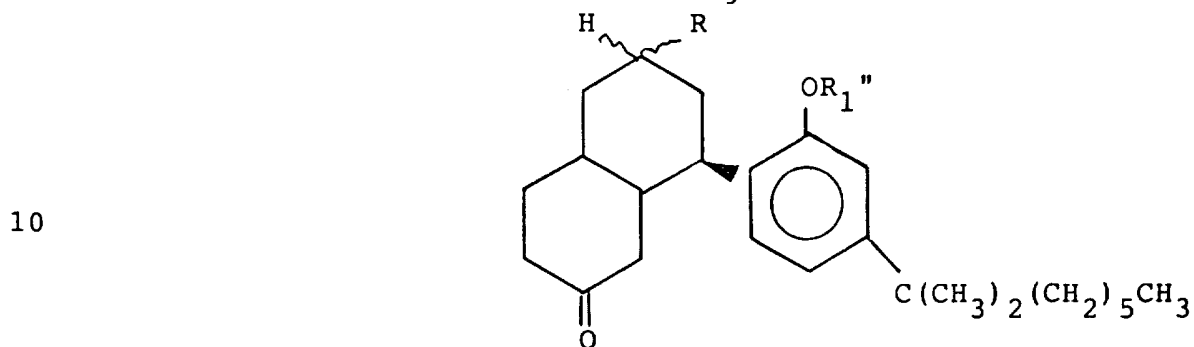


eller



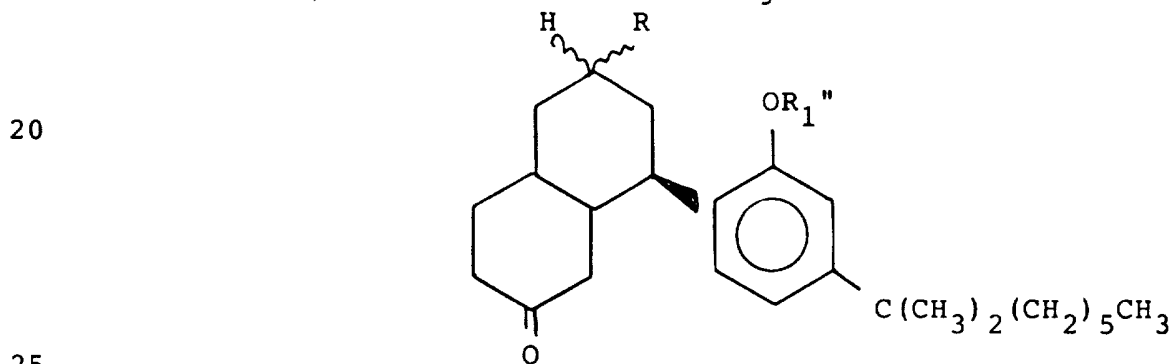
vari n är 2 - 4 och R och R_1'' har samma betydelse som ovan, varvid efter avlägsnandet av skyddsgruppen R_1'' erhålls en förening med formeln I eller II, vari R_2 och R_3 bildar en oxogrupp,

5 c) reducerar en förening med formeln



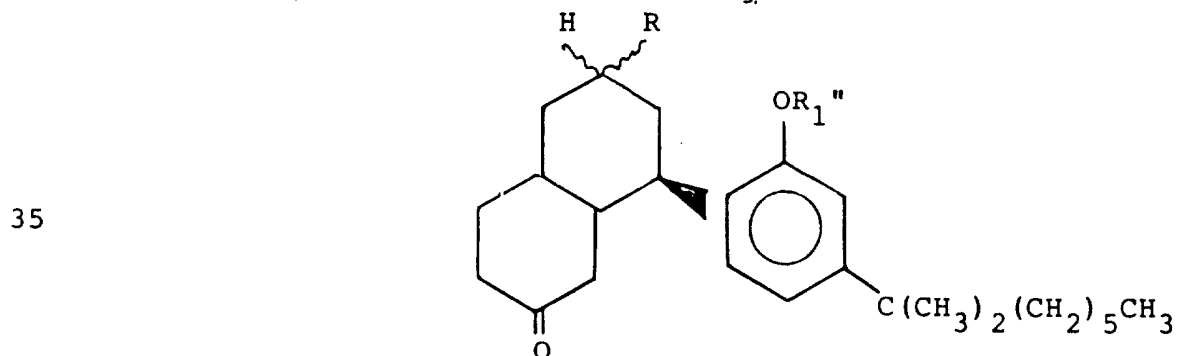
15 vari R och R_1'' har samma betydelse som ovan, varvid efter avlägsnandet av skyddsgruppen R_1'' erhålls en förening med formeln II, vari R_2 är väte och R_3 är hydroxi,

d) underkastas en förening med formeln



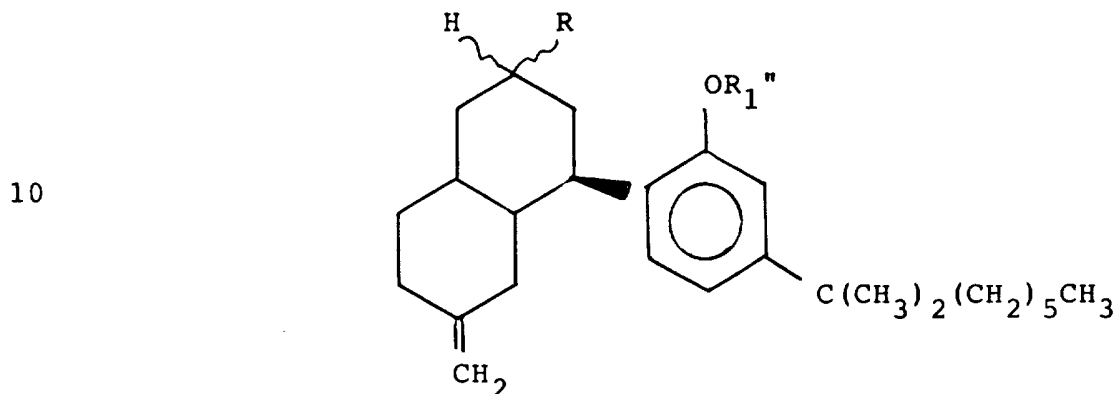
vari R och R_1'' har samma betydelse som ovan, Wittig-reaktion, varvid efter avlägsnandet av skyddsgruppen R_1'' erhålls en förening med formeln II, vari R_2 och R_3 bildar en metylengrupp,

30 e) underkastar en förening med formeln



vari R och R_1'' har samma betydelse som ovan, hydrobore-ringsoxidation, varvid efter avlägsnandet av skyddsgruppen R_1'' erhålls en förening med formeln II, vari R_2 är H och R_3 är hydroximetyl,

5 f) reducerar en förening med formeln



vari R och R_1'' har samma betydelse som ovan, varvid erhålls en förening med formeln II, vari R_2 är väte och R_3 är metyl, och ifall önskvärt,

20 e) då i formlerna I eller II R är hydroxi, R_1 är väte och/eller R_3 är hydroxi eller hydroximetyl, acylerar en eller flera hydroxigrupper, varvid erhålls en förening med formeln I eller II, vari R är C_{1-5} -alkanoyloxi och/eller R_1 är C_{1-5} -alkanoyl och/eller R_3 är C_{1-5} -alkanoyloxi eller $-CH_2-O-C_{1-5}$ -alkanoyl.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 66 584
(C 07 C 39/17). Vastaava Belgia-Belgien(BE) 870 404.