

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 923662 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **923662**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

C07D401/06

C07D405/06

C07D409/06

C07D413/06

C07D417/06

C07D211/18

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **14.08.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **14.08.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.02.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

15.08.1991 GB 9117644 07.04.1992 GB 9207539

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Imperial Chemical Industries PLC, 20 Manchester Square, London W1U 3AN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Jacobs, Robert Toms, Wilmington, DE 19897, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Ohnmacht, Cyrus John, Wilmington, DE 19897, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Trainor, Diane Amy, Wilmington, Del. 19897, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Terapeutisia aineita

Terapeutiska medel

Terapeuttisia aineita

- Tämä keksintö koskee metanoantraseeniyhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia, koska niiden on määritetty olevan dopamiinin antagonisteja D_2 -reseptoreissa. Yhdisteillä ilmenee antidopaminergistä vaikutusta ja ne ovat käyttökelpoisia antipsykootteina ja neurolepteinä lievitettäessä neuropsykiatrisia häiriöitä, kuten psykooseja. Lisäksi keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla käyttökelpoisia D_2 -antagonisteina parannettaessa muita häiriöitä, joissa dopaminerginen vaikutus on ollut osallisena, esimerkiksi ruoansulatuskanavan häiriöissä, pahoinvoinnissa ja liikuntahäiriössä, johon liittyy liikkeiden hidas suoritus.
- Keksinnön mukaisesti keksinnön avulla saadaan kaavan I mukainen yhdiste (kaava esitetty yhdessä muiden roomaalaisin numeroin merkittyjen kaavojen kanssa esimerkkien jälkeen), tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa
- X on Y valitaan toisistaan riippumatta vedystä ja halogeenista;
- R^2 valitaan rakenteista, jotka on esitetty kaavoilla Ia, Ib ja Ic; joissa:
- R^3 valitaan seuraavista:
- C_{3-6} -sykloalkyyli;
- C_{1-6} -alkyyli;
- fenyylili ja naftyyli, joissa kummassakin voi olla 0 - 3 substituenttia, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, joka kostuu seuraavista: C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, hydroksi, halogeeni, syaani, nitro, bentsoyyli, di- C_{1-6} -alkyyliamino- C_{1-6} -alkyyliaminosulfonyyli, jonka kaava on $SO_2NR^aR^b$, ja aminokarbonyyli, jonka kaava on $CONR^cR^d$, jossa R^a , R^b , R^c ja R^d valitaan toisistaan riippumatta vedystä ja C_{1-6} -alkyylistä, tai jossa R^a ja R^b , ja R^c ja R^d muodostavat yhdessä sen typpiä atomin kanssa, johon

niistä kukin kiinnittyy, 5-atomisen tai 6-atomisen heterosyklisen renkaan, jossa mainittu tyyppi on ainoa heteroatomi;

5 viisi- ja kuusiatomiset heteroaryylirenkaat, joissa on 1 - 3 heteroatomia, jotka on valittu tyypestä, hapestasta ja rikistä, ja niiden bentsijohdannaiset, joissa voi olla 0 - 2 substituenttia, jotka on valittu seuraavista: hydroksi, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, C_{1-6} -hydroksialkyyli, fenyyli, kloori ja fluori; ja

10 R4 valitaan vedystä ja C_{1-6} -alkyylistä.

Keksinnön avulla saadaan edelleen farmaseuttinen koostumus, joka on sopiva neurologisten häiriöiden hoitoon, ja se käsittää kaavan I mukaisen yhdisteen, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, ja farmaseuttisesti hyväksyttävää laimenninta tai kantaja-ainetta.

Keksinnön avulla saadaan edelleen menetelmä, jolla hoidetaan neuropsykiatrisia häiriöitä, ja menetelmässä annetaan tällaisen hoidon tarpeessa olevalle nisäkkäälle tehokas määrä edellä määritettyä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

20 Tässä hakemuksessa termit "alkyyli" ja "alkoksi" käsittävät sekä suora- että haaraketjuiset radikaalit, mutta tulee ymmärtää, että viitattaessa yksittäisiin radikaaleihin, kuten "propyyliin" tai "propoksiin", tarkoitetaan ainoastaan suoraketjuista ("normaalia") radikaalia, haaraketjuisiin isomeereihin, kuten "isopropyyliin" tai "isopropoksiin" viitattaessa erikseen.

Termillä "halogeeni" tarkoitetaan fluoria, klooria, bromia ja jodia, ellei toisin ole mainittu.

30 Asiantuntijat ymmärtävät, että kaavan I mukaiset yhdisteet voivat sisältää asymmetrisesti substituoidun hiili- ja/tai rikkiatomin, ja siten yhdisteet voivat esiintyä, ja ne voidaan eristää, optisesti aktiivissa ja raseemisissa muodoissa. Joillakin yhdisteillä voi esiintyä 35 polymorfiaa. Tulee myös ymmärtää, että esillä oleva kek-

sintö käsittää kaikki raseemiset, optisesti aktiiviset, polymorfiset tai stereoisomeerimuodot tai näiden seokset, joilla muodoilla on ominaisuuksia, jotka ovat käyttökel-

5 optisesti aktiivisten muotojen valmistaminen (esimerkiksi hajottamalla raseeminen muoto uudelleenkiteytysmenetel-

millä, synteesillä optisesti aktiivisista lähtöaineista, kiraalisella synteesillä tai kromatograafisella erotuksel-

la, käyttäen kiraalista liikkumatonta faasia) ja se, kuin-

10 ka määritetään tehokkuus psykoosien hoidossa standardiko-

keilla, jotka on kuvatta tässä edempänä.

Erityisiä arvoja C_{1-6} -alkyyliille ovat metyyli, etyy-
li, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sec-butyy-
li, tert-butyyli, pentyyli, isopentyyli, neopentyyli, hek-
15 syyli ja isoheksyyli.

Erityisiä arvoja C_{1-6} -alkoksille ovat metoksi, etok-
si, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, sec-butok-
si, tert-butoksi, pentoksi, isopentoksi, neopentoksi, hek-
soksi ja isoheksoksi.

20 Erityisiä arvoja viisi- tai kuusiatomisille hetero-
aryylirenkaille, joissa on 1 - 3 heteroatomia, jotka on
valittu tyydestä, hapestä ja rikistä, ovat 2-, 3- ja 4-py-
ridyyli, 2-pyratsinyyli, 2- ja 4-pyrimidinyyli, 3- ja
4-pyridatsinyyli, 3-, 4- ja 5-isotiatsolyyli, 2-, 4- ja
25 5-oksatsolyyli, 2-, 4- ja 5-tiatsolyyli, 4- ja 5-oksadiat-
solyyli, 2- ja 3-furyyli, 2-, 4- ja 5-imidatsolyyli ja 2-
ja 3-tienyyli. Edellä oleva renkaat voidaan valinnaisesti
substituoida aikaisemmin määritetyllä tavalla.

Erityisiä arvoja viisi- tai kuusiatomisten hete-
30 roaryylirenkaiden bentsijohdannaisille ovat erilaiset kino-
lyylin ja isokinolyylin, jotka on valinnaisesti substi-
tuoitu edellä määritetyllä tavalla, arvot.

Erityisiä arvoja C_{1-6} -hydroksialkyyliille ovat hyd-
roksimetyyli, 1-hydroksietyyli, 2-hydroksietyyli, 1-hyd-
35 roksipropyyli, 2-hydroksipropyyli, 3-hydroksipropyyli,

2-hydroksiprop-2-yyli, 1-hydroksibutylyli, 2-hydroksibutylyli ja 3-hydroksibutylyli.

Erityisiä arvoja R^3 :lle ovat fenyyli ja naftyyli, joissa kummassakin voi olla 0 - 2 substituenttia, jotka on
 5 toisistaan riippumatta valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista: C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, halogeeni aminosulfonyyli, jonka kaava on $SO_2NR^aR^b$, jossa R^a ja R^b valitaan toisistaan riippumatta vedystä ja C_{1-6} -alkyylistä, aminokarbonyyli, jonka kaava on $CONR^cR^d$, jossa R^c ja R^d valitaan toisistaan riippumatta vedystä ja C_{1-6} -alkyylistä; ja erityiset
 10 arvot, jotka annettiin edellä viisi- tai kuusiatomisille heteroaryylirenkaille (jotka voidaan valinnaisesti substituoida aikaisemmin määritetyllä tavalla).

Erityisiä arvoja R^4 :lle ovat vety ja C_{1-3} -alkyylin arvot, kuten metyyli, etyyli, propyyli ja isopropyyli.

Tarkempia arvoja C_{1-6} -alkyyliille ovat C_{1-3} -alkyylin arvot, kuten metyyli, etyyli, propyyli ja isopropyyli.

Tarkempia C_{1-6} -alkoksin arvoja ovat C_{1-3} -alkoksin arvot, kuten metoksi, etoksi, propoksi ja isopropoksi.

20 Tarkempia arvoja viisi- ja kuusiatomisille heteroaryylirenkaille, joissa on 1 - 3 heteroatomia, jotka on valittu tyylistä, hapesta ja rikistä, ovat 2-, 3- ja 4-pyridyyli, 3-, 4- ja 5-isotiatsolyyli, 2-, 4- ja 5-tiatso-lyyli ja 2- ja 4-imidiatsolyyli.

25 Tarkempia 5- ja 6-atomisten heteroaryylirenkaiden bentsijohdannaisien arvoja ovat 4-isokinolyyli ja 3-kinolyyli.

Tarkempia C_{1-6} -hydroksialkyylin arvoja ovat C_{1-3} -hydroksialkyylin arvot, kuten hydroksimetyyli, 1-hydroksietyyli, 2-hydroksietyyli, 1-hydroksipropyyli, 2-hydroksipropyyli ja 3-hydroksipropyyli.

Tarkempia R^3 :n arvoja ovat 3- C_{1-3} -alkyylifenyyli, 2- C_{1-3} -alkoksifenyyli, 2- C_{1-3} -alkoksifenyyli, 3- C_{1-3} -alkoksifenyyli, 3- C_{1-3} -alkyylinaftyyli, 2- C_{1-3} -alkoksinaftyyli, 3- C_{1-3} -alkoksinaftyyli, 2-imidiatsolyyli, 5-imidiatsolyyli,
 35

5-tiatsolyyli, 2-pyridyyli, 3-pyridyyli ja 2-hydroksi-3-pyridyyli.

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa X ja Y valitaan toisistaan riippumatta vedystä ja kloorista, ja jossa

(a) kun R^2 :n kaava on Ia, R^3 valitaan 2-pyridyylistä ja 3-pyridyylistä ja R^4 valitaan vedystä ja metyylistä;

(b) kun R^2 :n kaava on Ib, R^3 on 3-pyridyyli;

(c) kun R^2 :n kaava on Ic, R^3 on 2-hydroksi-3-pyridyyli ja R^4 on vety.

Edullisia yhdisteitä ovat:

R-1-[1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)metanoli;

S-1-[1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)metanoli;

(R,S)-1-[1-(9RS,10RS)-(2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)metanoli;

1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-hydroksi-3-pyridyylimetyyli)piperidiini;

1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-hydroksi-3-pyridyylimetyyli)piperidiini.

Kun X on kloori ja Y on vety, 9S,10S-stereokemia on yleensä edullinen. Tässä tapauksessa stereokemia voidaan määrittää liittämällä kaavan VII mukainen happokloridi (G = kloori) kiraalisen yhdisteen, kuten kaavan VIII mukaisen oksatsolidinonin kanssa, jolloin saadaan kaksi diastereomeeriä. Erottamalla ja uudelleenkiteyttämällä diastereomeerit ja sen jälkeen määrittämällä rakenne röntgensäteellä, saadaan absoluuttinen stereokemia 9- ja 10-asemissa.

Kaavan I mukainen yhdiste voidaan valmistaa menetelmällä, joihin kuuluu menetelmiä, jotka ovat tunnettuja kemiassa rakenteellisesti analogisten yhdisteiden valmistamiseksi. Tällaiset menetelmät, joilla valmistetaan edellä määritetyn kaavan I mukaista amidia, saadaan keksinnön lisänäkökohtana yhdessä niihin liittyvien välituotteiden kanssa, ja näitä valaistaan seuraavilla menetelmillä, joissa yleisten radikaalien tarkoitukset ovat edellä annettuja, ellei toisin mainita. Tällainen menetelmä voidaan tavallisesti suorittaa:

(a) kun R^2 :n kaava on Ia, pelkistämällä vastaava kaavan II mukainen amidi. Sopivia pelkistimiä ovat litium-alumiinihydridi ja boraani-dimetyylisulfidikompleksi; reaktio voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, ja lämpötilassa, joka on huoneenlämpötilasta 65 °C:seen.

(b) kun R^2 :n kaava on Ia ja R^4 on vety, käsittelemällä vastaavaa kaavan III mukaista aldehydiä vastaavalla kaavan R^3Li mukaisella alkyylilitiumyhdisteellä. Reaktio voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, ja lämpötilassa, joka on noin -78 °C:sta huoneenlämpötilaan.

(c) kun R^2 :n kaava on Ia ja R^4 on vety, käsittelemällä vastaavaa kaavan III mukaista aldehydiä magnesiumhalogenidilla (se on Grignardin reagenssi), jonka kaava on R^3MgZ , jossa Z on halogeeniryhmä, esimerkiksi kloori tai bromi; reaktio voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, ja lämpötilassa, joka on noin -78 °C:sta noin huoneenlämpötilaan.

(d) kun R^2 :n kaava on Ia ja R^4 on C_{1-6} -alkyyli, käsittelemällä kaavan IV mukaista ketonia vastaavalla alkyylimagnesiumhalogenidilla, jonka kaava on R^4MgZ , jossa Z on halogeeniryhmä, esimerkiksi kloori tai bromi; reaktio voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofu-

raanissa, ja lämpötilassa, joka on noin -78°C :sta noin huoneenlämpötilaan.

(e) kun R^2 :n kaava on Ia ja R^4 on C_{1-6} -alkyyli, käsittelemällä kaavan IV mukaista ketonia vastaavalla alkyyllilitiumyhdisteellä, jonka kaava on R^4Li ; reaktio voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, ja lämpötilassa, joka on noin -78°C :sta noin huoneenlämpötilaan.

(f) kun R^2 :n kaava on Ib, hapettamalla vastaava kaavan V mukainen alkoholi. Haluttu tuote vastaa silloin kaavan IV mukaista ketonia. Sopiva hapettimia ovat oksalyyli-kloridin ja dimetyylisulfoksidin (DMSO) yhdistelmä emäksen, kuten trialkyyliamiinin (esimerkiksi trietyyliamiini, Et_3N) läsnä ollessa. Reaktio voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, ja lämpötilassa, joka on -78°C :sta huoneenlämpötilaan.

(g) kun R^2 :n kaava on Ic, pelkistämällä vastaava kaavan VI mukainen amidi sopivalla pelkistimellä, kuten litiumalumiinihydridillä, booritrifluoridi-etyylieetterikompleksilla tai boraani-dimetyylisulfidikompleksilla; reaktio voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, ja lämpötilassa, joka on huoneenlämpötilasta 65°C :seen.

Mikäli menetelmiin tarvittavia lähtöaineita, kuten edellä kuvattuihin menetelmiin, ei ole kaupallisesti saatavilla, ne voidaan valmistaa menetelmillä, jotka valitaan standardeista orgaanisen kemian menetelmistä, jotka ovat vastaavia kuin rakenteellisten samanlaisten yhdisteiden tunnetut synteesit, tai menetelmistä, jotka ovat vastaavia kuin edellä kuvattu menetelmä tai menetelmät, jotka on kuvattu esimerkeissä. Seuraavassa keskustelussa ja siihen liittyvissä reaktionkulkukaavioissa on käytetty kemian peruslyhenteitä ja lyhennesanoja, kuten: "Ac":tä asetyylille; "Et":tä etyyllille; "THF":a tetrahydrofuraanille; "tBu":ta tert-butyylille; "RT":tä huoneenlämpötilalle;

"DMSO":ta dimetyylisulfoksidille; "Me":tä metyyllille ja "Ph":ta fenyyllille. Muuttujaa "Z" käytetään kuvaamaan halogeenisubsituenttia (kuten klooria) Grignardin reagenssissa.

- 5 Yleinen välituote keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseen on kaavan VII mukainen happo (G on hydroksyyli) tai happohalogenidi (G on halogeeniryhmä, kuten kloori). Tämä välituote voidaan valmistaa reaktionkulku-
- 10 kaaviossa I kuvatulla tavalla (kaavio esitetty muiden kaavioiden kanssa esimerkkejä ja kaavoja seuraavilla sivuilla). Kaavan 10 mukainen antrakinoni voidaan pelkistää vastaavaksi kaavan 12 mukaiseksi antraseeniksi sinkkiä tai ammoniakkia käyttäen. Antraseeni 12 voidaan sitten muuttaa vastaavaksi 9-aldehydiksi 14, käyttäen fosfori(3)oksiditri-
- 15 kloridia ja N-metyyli-formanilidia. Aldehydin 14 reaktiosta vinyyliaasetatin kanssa (Diels-Adler-reaktio) saadaan silloittunut yhdiste 16, joka voidaan sitten hapettaa kromitrioksidilla (rikkihapon läsnä ollessa) vastaavaksi hapoksi 18. Happoa 18 voidaan sitten peräkkäin käsitellä tio-
- 20 nyylidikloridilla (joka on esimerkiksi tolueenissa), jolloin saadaan vastaava 9-happokloridi, sen jälkeen natriumatsidilla (esimerkiksi veden ja asetonin seoksessa), jolloin saadaan vastaava 9-assyliatsidi, sen jälkeen kuumentamalla (esimerkiksi tolueenissa), jotta muuttuminen vastaavaksi
- 25 isosyanaatiksi saadaan aikaan, ja sen jälkeen käsittelemällä alkalimetallihydroksidilla (alkoholissa, kuten etanolissa), asetyyliryhmän lohkaisemiseksi hydroksiksi ja isosyanaatin hydrolysoimiseksi aminoksi, ja näin saadaan 9-amiini 20. Amiinia 20 voidaan sitten käsitellä alkali-
- 30 metalli- (esimerkiksi natrium) nitriitillä (esimerkiksi etikkahapossa), jolloin saadaan aikaan renkaan supistuminen, ja näin saadaan 9-aldehydi, jonka kaava on 22. Aldehydi 22 voidaan sitten hapettaa kromitrioksidilla rikkihapon läsnä ollessa, jolloin saadaan vastaava kaavan 24
- 35 mukainen 9-happo (vastaa kaavan VII mukaista 9-happoklori-

dia, G = hydroksyyli). Vastaava 9-happokloridi voidaan saada siten, että käsitellään happoa 24 tionyylikloridilla.

Tulee huomata, että jos halutaan 2,7-dihalogeeni-

5 substituoitu metanoantraseeni, se voidaan valmistaa (kuten esitetään yhteishaussa olevassa hakemuksessa D 365 501, joka on jätetty saman päivän tämän hakemuksen kanssa ja liitetään tähän viitteellä), lähtien (hajottamattomasta) haposta 24, joka on monosubstituoitu 2-asemasta halutulla

10 halogeeni- (esim. kloori) substituentilla, vaikka seuraava kuvaus tulee ymmärtää siten, että optisesti rikastettua isomeeria (kuten 26) voidaan käyttää, mikäli halutaan saada vastaava optisesti rikastettu dihalogeenisubstituoitu tuote. Happo 24 voidaan saattaa reagoimaan tionyylikloridin kanssa, jolloin saadaan vastaava 9-happokloridi, ja

15 sen jälkeen lisätään alempaa alkoholia (kuten metanolia tai etanoli), jolloin saadaan alempi 9-alkyyliesteri. 2-halogeeniesteri voidaan sitten nitrata 7-asemasta reaktiolla sopivan nitraavan aineen, kuten trifluorietikkaanhydridin ja ammoniumnitraatin yhdistelmän kanssa inertissä kaasuatmosfäärissä (esim. typpi). Tässä reaktiossa saadaan tavallisesti seos, jossa on 2-halogeeni-6-nitro-

20 ja 2-halogeeni-7-nitropaikkaisomeerejä, ja se voidaan erottaa tunnetuilla erotusmenetelmillä, kuten uudelleenki-
teyttämällä tai tuikekromatografoimalla silikageelillä. 2-halogeeni-7-nitroisomeeri voidaan pelkistää vastaavaksi 7-amino-2-halogeeniyhdisteeksi sopivalla pelkistimellä, kuten tina(2)kloridilla, ja näin saatu 7-amino-2-halogeeni-
25 nidi voidaan muuttaa vastaavaksi 2,7-dihalogeenialkyyliesteriksi reaktiolla diatsotoivan aineen, kuten tert-butyylinitriitin kanssa, ja sen jälkeen käsittelemällä kupari(2)halogenidilla, kuten kupari(2)kloridilla tai kupari(2)bromidilla. Esteri voidaan sitten lohkaista sopivalla emäksellä (kuten alkalimetallihydroksidilla), jol-

30 loin saadaan vastaava 2,7-dihalogeenisubstituoitu happo.

Kuten R,S-merkinnällä on osoitettu reaktionkulku-
 kaaviossa I, happo 24 on raseeminen. Raseemisen hapon 24
 hajotus voidaan suorittaa siten, että jakokiteytetään
 diastereomeeriset suolat, jotka on muodostettu lisäämällä
 5 kiraalista amiinia, kuten (+)-pseudoeefedriiniä, sopivasta
 liuottimesta, kuten etanolista, jolloin saadaan optisesti
 rikastettu happo 26. Käsittelemällä happoa 26 tionyyli-
 kloridilla, saadaan vastaavasti optisesti rikastettu hap-
 pokloridi. Optisesti rikastettuja välituotteita voidaan
 10 käyttää kiraalisissa synteeseissä, joilla valmistetaan
 rikastettuja keksinnön mukaisia yhdisteitä.

Kaavan II mukainen amidi, jossa R^2 :n kaava on Ia ja
 R^4 on vety, voidaan tehdä reaktionkulkukaaviossa IIa kuva-
 tulla tavalla käsittelemällä kaavan 44 mukaista yhdistettä
 15 kaavan VII mukaisella happohalogenidilla (se on yhdiste,
 jossa G on halogeeniryhmä, kuten kloori).

Kaavan 44 mukainen yhdiste voidaan valmistaa myös
 reaktionkulkukaaviossa IIa kuvatulla tavalla. Kaavan 30
 mukainen alkyyliesteri (etyyliesteri esitetään ainoastaan
 20 valaisutarkoituksessa) voidaan pelkistää vastaavaksi alko-
 holiksi 32 kuumentamalla sitä palautusjäähdytyslämpöti-
 lassa litiumalumiinihydridin kanssa liuottimessa, kuten
 THF:ssä. Suojaryhmä (kuten tert-butyylisilyyli-ryhmä,
 $t\text{BuOCO}$) voidaan sitten saattaa reagoimaan piperidino-types-
 25 sä, saattamalla alkoholi 32 reagoidaan happoanhydridin,
 kuten di-tert-butyylidikarbonaatin kanssa, jolloin saadaan
 vastaava suojattu alkoholi, jonka kaava on 34. Suojattu
 alkoholi 34 voidaan sitten hapettaa/dehydrata vastaavaksi
 aldehydiksi 36 oksalyylikloridilla ja DMSO:lla, emäksen,
 30 kuten trialkyyliamiinin (esimerkiksi trietyyliamiini) läs-
 nä ollessa, sopivassa liuottimessa, kuten metyleeniklori-
 dissä, ja lämpötilassa, joka on $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta huoneenlämpöti-
 laan. (Vaihtoehtoisesti aldehydi 36 voidaan valmistaa si-
 ten, että käsitellään suojattua alkoholia 34 hapettimella,
 35 kuten pyridiini-kloorikromaatilla sopivassa liuottimessa,

kuten metyleenikloridissa, ja lämpötilassa, joka on 0 °C:sta huoneenlämpötilaan). Aldehydi 36 voidaan saattaa reagoimaan kaavan R^3MgZ mukaisen Grignardin reagenssin tai kaavan R^3Li mukaisen alkyylililitiumyhdisteen kanssa sopivassa liuottimessa, kuten THF:ssa, ja lämpötilassa, joka on -78 °C:sta huoneenlämpötilaan, jolloin saadaan kaavan 38 mukainen raseeminen alkoholi. Raseeminen alkoholi 38 voidaan hapettaa oksalyylidikloridilla ja DMSO:lla edellä kuvatulla tavalla tai käyttäen mangaanidioksidia sopivassa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, huoneenlämpötilassa, jolloin saadaan ketoni 40. Ketoni 40 voidaan pelkistää asymmetrisesti (+)- β -klooridi-isopinokamfenyyliboraanilla julkaisussa Brown et al, J. Org. Chem., 50, 5446 - 5448 (1985) kuvatulla tavalla, liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, ja lämpötilassa, joka on -23 °C:sta huoneenlämpötilaan, tai boraani-dimetyylisulfidikompleksilla kiraalisen oksatsaborolidiinikatalyytin, kuten julkaisussa Corey et al., J. Am. Chem. Soc., 109, 7925 - 7926 (1987) kuvatun katalyytin läsnä ollessa, jolloin saadaan (optisesti rikastettu) kaavan 42a mukainen alkoholi (tai optinen isomeeri 42b), ja sitten suoritetaan suojauksen poisto lohkaisemalla tert-butyylkarbamoyyliryhmä hapolla (esimerkiksi trifluorietikkahapolla), jolloin saadaan vastaava rikastettu haluttu yhdiste, jonka kaava on 44. Käyttäen optisesti rikastettua yhdistettä, jonka kaava on 44, saadaan vastaavasti rikastettu amidivälituote, jonka kaava on II, ja kaavan I mukainen rikastettu lopputuote.

Kaavan 44 mukaisen yhdisteen vaihtoehtoinen valmistustapa on myös kuvattu reaktionkulkukaaviossa IIb. Hapon 50 piperidino-typpi voidaan myös suojata suojaryhmällä, kuten tert-butyylkarbamoyylillä, jolloin saadaan suojattu happo, jonka kaava on 52. Suojattu happo 52 voidaan sitten kondensoida N,O-dimetyylihydroksyyliamiinihydrokloridin kanssa aktivaattoreiden, kuten 4-dimetyyliaminopyridiinin (DMAP) ja 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylkarbodi-

imidin (WSCDI) läsnä ollessa sopivassa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, ja lämpötilassa, joka on 0 °C:sta huoneenlämpötilaan, jolloin saadaan vastaava N-metoksiamidi 54. N-metoksiamidi 54 voidaan saattaa reagoimaan kaavan R^3MgZ mukaisen Grignardin reagenssin tai kaavan R^3Li mukaisen alkyylilitiumin kanssa sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, ja lämpötilassa, joka on -78 °C:sta huoneenlämpötilaan, jolloin saadaan kaavan 40 mukainen ketoni. Ketoni 40 voidaan pelkistää pelkistimellä, kuten natriumboorihydridillä, sopivassa liuottimessa, kuten metanolissa, jolloin saadaan (raseeminen) alkoholi 38. Suojaryhmä, tert-butyylisilyliryhmä, voidaan sitten lohkaista käsittelemällä alkoholia 38 hapolla, esimerkiksi trifluorietikkahapolla, jolloin saadaan haluttu tuote (raseemaattina) 44.

Kuten myös esitetään reaktionkulkukaaviossa IIb, raseemisen alkoholin 44 hajotus voidaan suorittaa siten, että jakokiteytetään diastereomeerisuolat, jotka on muodostettu lisäämällä kiraalista karboksyylihappoa, kuten dibentsoyyl-L-viinihappoa, sopivasta liuottimesta, kuten etanolista, jolloin saadaan optisesti rikastettu yhdiste 44a. Optisesti rikastetun yhdisteen 44a ja kaavan VII mukaisen happokloridin välisestä reaktiosta saadaan vastavasti rikastettu kaavan I mukainen yhdiste.

Kaavan II mukainen amidi, jossa R_2 :n kaava on Ia ja R_4 on C_{1-6} -alkyyli, voidaan valmistaa, kuten reaktionkulkukaaviossa IIc kuvataan, siten, että käsitellään kaavan 68 mukaista yhdistettä kaavan VII mukaisella happohalogenidilla (se on yhdiste, jossa G on halogeeniryhmä, kuten kloori).

Kaavan 68 mukainen yhdiste voidaan valmistaa myös reaktionkulkukaaviossa IIc kuvatulla tavalla. Hapon 50 piperidino-typpi voidaan suojata suojaryhmällä, kuten bentsoyylisikarboxyyllillä, jolloin saadaan suojattu happo, jonka kaava on 60. Suojattu happo 60 voidaan sitten

kondensoida N,O-dimetyylihydroksyyliaminihydrokloridin
 kanssa aktivaattoreiden, kuten 4-dimetyyliaminopyridiinin
 (DMAP) ja 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-
 imidin (WSCDI) läsnä ollessa sopivassa liuottimessa, kuten
 5 metyleenikloridissa, ja lämpötilassa, joka on 0 °C:sta
 huoneenlämpötilaan, jolloin saadaan vastaava N-metok-
 siamidi 62. N-metoksiamidi 62 voidaan saattaa reagoimaan
 kaavan R^3MgZ mukaisen Grig-nardin reagenssin tai kaavan
 R^3Li mukaisen alkyylilitiumyhdisteen kanssa sopivassa
 10 liuottimessa, kuten THF:ssa, ja lämpötilassa, joka on
 -78 °C:sta huoneenlämpötilaan, jolloin saadaan kaavan 64
 mukainen ketoni. Ketoni 64 voidaan saattaa reagoimaan kaa-
 van R^4MgZ mukaisen Grignardin reagenssin tai kaavan R^4Li
 mukaisen alkyylilitiumyhdisteen kanssa sopivassa liuotti-
 15 messa, kuten THF:ssa, ja lämpötilassa, joka on -78 °C:sta
 huoneenlämpötilaan, jolloin saadaan (raseeminen) alkoholi,
 jonka kaava on 66, ja sitten suoritetaan suojauksen poisto
 tai hydraus hydrauskatalyytin, kuten palladioidun hiilen
 (Pd-C) läsnä ollessa, vetypaineessa, joka on esimerkiksi
 20 50 psi, sopivassa liuottimessa, kuten etanolissa, ja läm-
 pötilassa, joka on huoneenlämpötilasta 50 °C:seen, jolloin
 saadaan (raseeminen) alkoholi, jonka kaava on 68.

Kuten myös reaktionkulkukaaviossa IIc kuvataan,
 raseemisen alkoholi 68 hajotus voidaan suorittaa siten,
 25 että jakokiteytetään diastereomeerisuolat, jotka on muo-
 dostettu lisäämällä kiraalista karboksyylihappoa, kuten
 dibentsoyyli-L-viinihappoa, sopivasta liuottimesta, kuten
 etanolista, jolloin saadaan optisesti rikastettu yhdiste
68a. Optisesti rikastetun yhdisteen 68a ja kaavan VII mu-
 30 kaisen happohalogenidin reaktiosta saadaan vastaavasti
 rikastettu kaavan II mukainen amidi ja (pelkistyksen jäl-
 keen) kaavan I mukainen rikastettu yhdiste.

Kaavan III mukainen yhdiste voidaan valmistaa reak-
 tionkulkukaaviossa III kuvatulla tavalla. Kaavan VII mu-
 35 kaista happoa (G = hydroksyyli) voidaan käsitellä tionyy-

likloridilla yhdisteen muuttamiseksi vastaavaksi kaavan VII mukaiseksi happokloridiksi ($G = Cl$), ja sen jälkeen käsitellään alkyylimesterillä 70 (etyylimesteri esitetään valaisutarkoituksessa), jolloin saadaan vastaava kaavan 72 mukainen amidi. Amidia 72 voidaan käsitellä litiumalumiinihydridillä palautusjäähdytyslämpötilassa, sopivassa liuotuksessa, kuten THF:ssä, jolloin amidikarbonyyli saadaan pelkistettyä metyleeniryhmäksi ja esteriosa vastavaksi alkoholiksi, ja näin saadaan kaavan 74 mukainen yhdiste. Käsittelemällä 74:ä oksalyylikloridilla ja DMSO:lla, sen jälkeen emäksellä, kuten trialkyyliamiinilla (esimerkiksi trietyyliamiini) sopivassa liuotuksessa, kuten metyleenikloridissa, lämpötilassa, joka on $-78^{\circ}C$:sta huoneenlämpötilaan, saadaan haluttu aldehydi III.

Kuten myös reaktionkulkukaaviossa III esitetään, kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R^2 :n kaava on 1B (vastaten kaavan IV mukaista ketonia), valmistamiseksi kaavan III mukainen aldehydi voidaan ensin saattaa reagoimaan kaavan R^3Li mukaisen alkyylilitiumyhdisteen tai kaavan R^3MgZ mukaisen Grignardin reagenssin kanssa aikaisemmin kuvatulla tavalla, jolloin saadaan kaavan V mukainen yhdiste (joka vastaa keksinnön mukaista yhdistettä, jonka kaava on I, jossa R^2 :n kaava on Ia ja R^4 on vety). Kaavan V mukainen yhdiste voidaan hapettaa oksalyylikloridin ja dimetyylisulfoksidin yhdistelmällä trialkyyliamiinin läsnä ollessa aikaisemmin kuvatulla tavalla, jolloin alkoholiosa hapettuu oksoksi ja saadaan haluttu kaavan IV mukainen ketoni.

Kuten myös reaktionkulkukaaviossa III kuvataan, kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 :n kaava on Ia ja R^4 on C_{1-6} -alkyyli, voidaan valmistaa siten, että saatetaan kaavan IV mukainen ketoni reagoimaan vastaavan kaavan C_{1-6} -alkyyliLi mukaisen alkyylilitiumyhdisteen tai vastaavan kaavan C_{1-6} -alkyyliMgZ (Z:lla aikaisemmin annettu merkitys) mukaisen alkyylimagnesiumyhdisteen kanssa.

Kuten edellä kerrottiin, kaavan VI mukainen amidi voidaan pelkistää reaktionkulkukaaviossa IV kuvatulla tavalla, jolloin saadaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 :n kaava on Ic. Amidi VI voidaan saada myös reaktionkulkukaaviossa IV ja seuraavassa kuvatulla tavalla.

Kaavan 90 mukaista alkoholia voidaan käsitellä happoanhydridillä, kuten etikka-anhydridillä, emäksen, kuten trietyyliamiinin, ja katalyyttisen määrän läsnä ollessa kiihdytintä, kuten 4-dimetyyliaminopyridiiniä (DMAP), sopivassa liuottimessa, kuten THF:ssä, lämpötilassa, joka on 0 °C:sta huoneenlämpötilaan, jolloin saadaan vastaava kaavan 92 mukainen asetaatti. Asetaatti 92 voidaan pelkistää vedynsiirtoaineen, kuten muurahaishapon tai ammoniumformaatin avulla, hydrauskatalyytin, kuten palladioidun hiilen (Pd-C) läsnä ollessa, sopivassa liuottimessa, kuten metanolissa, ja lämpötilassa, joka on huoneenlämpötilasta 65 °C:seen, jolloin saadaan suojattu piperidiinijohdannainen 94. Suojatulle piperidiinijohdannaiselle 94 voidaan suorittaa suojauksen poisto käsittelemällä hapolla, kuten trifluorietikkahapolla, sopivassa liuottimessa, kuten kloroformissa, lämpötilassa, joka on 0 °C:sta huoneenlämpötilaan, ja näin saadaan 4-substituoitu piperidiini 96. Käsittelemällä piperidiiniä 96 kaavan VII mukaisella happokloridilla, saadaan vastaava kaavan VI mukainen amidi.

Monet edellä kuvattuihin synteettisiin menetelmiin käytettävät lähtöaineet ovat kaupallisesti saatavia ja/tai niitä on laajasti raportoitu tieteellisessä kirjallisuudessa.

Esimerkkeinä sopivista farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista ovat orgaaniset happoadditiosuolat, jotka on muodostettu sellaisten happojen kanssa, jotka muodostavat fysiologisesti hyväksyttävän anionin, esimerkiksi tosyylaatti, metaanisulfonaatti, asetaatti, tartraatti, sitraatti, suksinaatti, bentsoaatti, askorbaatti, α -ketoglutaraatti ja α -glyserofosfaatti. Sopivia epäorgaanisia suo-

loja voidaan myös muodostaa, kuten sulfaattia, nitraattia ja hydrokloridia. Farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan saada kemiassa hyvin tunnettuja perusmenetelmiä käyttäen, esimerkiksi saattamalla kaavan I mukainen yhdiste reagoimaan sopivan hapon kanssa, jolloin saadaan fysiologisesti hyväksyttävä anioni.

Kun kaavan I mukaista yhdistettä käytetään psykoosin hoidossa, se annetaan tavallisesti sopivana farmaseuttisena koostumuksena, joka käsittää tässä edellä määritettyä kaavan I mukaista yhdistettä sekä farmaseuttisesti hyväksyttävää laimenninta tai kantaja-ainetta, ja koostumus sovitetaan tiettyyn valittuun antotapaan. Tällaiset koostumukset saadaan keksinnön lisänäkökohtana. Ne voidaan saada tunnettuja menetelmiä ja apuaineita ja sideaineita käyttäen, ja ne voivat olla eri lääkemuodoissa. Ne voivat olla esimerkiksi tablettien, kapseleiden, liuosten tai suspensioiden muodossa annettaviksi suun kautta; lääkepuikkojen muodossa annettaviksi peräsuolen kautta; steriilien liuosten tai suspensioiden muodossa annettaviksi suonensisäisesti, rakkulansisäisesti, ihon alle tai lihakseen annettavana injektiona tai infuusiona; tai lääkelaastarin muodossa annettavaksi ihon kautta. Suun kautta tapahtuva anto on edullinen.

Kaavan I mukaisen yhdisteen annos, joka annetaan, vaihtelee luonnollisesti hyvin tunnettujen sääntöjen mukaisesti, ottaen huomioon antotapa, psykoottisen tilan vakavuus sekä potilaan koko ja ikä. Yleisesti kaavan I mukainen yhdiste annetaan lämminveriselle eläimelle (kuten ihmiselle) siten, että saadaan tehokas annos, tavallisesti päivittäisenä annoksena, joka on noin 0,01 - noin 40 mg/kg ruumiinpainoa kohden. Esimerkiksi, jos yhdiste annetaan lihakseen, sen annetaan määränä, joka on noin 0,01 - noin 10 mg/kg ruumiinpainoa kohden. Jos se annetaan suun kautta, se annetaan määränä, joka on noin 0,1 - noin 40 mg/kg ruumiinpainoa kohden.

Asiantuntijoille on ilmeistä, että kaavan I mukainen yhdiste voidaan antaa samanaikaisesti muiden terapeuttisten tai ennalta ehkäisevien aineiden ja/tai lääkkeiden kanssa, jotka eivät lääkkeellisesti ole yhteensopimattomia niiden kanssa. Keksinnön suojapiiriin kuuluvilla yhdisteillä ei ilmene minkäänlaista osoitusta selvästä toksisuudesta laboratoriokoe-eläimissä, kun ne annetaan pienimmän tehokkaan annoksen useina monikertoina.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat antagonisteja D-2-reseptoreissa ja siten niiden odotetaan olevan käyttökelpoisia psyykenlääkkeinä. D-2-antagonismi voidaan osoittaa standarditesteillä, kuten [³H]-spiperonin sitoutumisen antagonismilla (koe A) ja/tai apomorfiinilla aiheutetun kiipeämisen antagonismilla ja apomorfiinilla aiheutetun uimisen keskeytymisen antagonismilla (koe B).

Koe A

Reseptorin sitoutumiskoe, jota käytettiin erilaisten yhdisteiden affiniteetin mittaamiseksi dopamiini- (DA) D-2-reseptorialatyyppiin, oli koe, joka on kuvattu julkaisussa Saller ja Salama, J Pharmacol Exp Ther 236, sivu 714, 1986.

Käytettiin erityisesti rotan aivojuoviokalvoja. Kudosalvot preparoitiin ja pestiin kerran 50 tilavuudessa sopivaa Tris-HCl-puskuria. D-2-reseptorisitoutumiskoetta varten aivojuoviokalvot suspensoitiin lopulliseen konsentraatioon, joka oli 8 mg/ml 50 mM:ssa Tris-HCl:a, jossa oli 40 nM ketanseriiniä, pH 7,7. Ei-spesifinen sitoutuminen D-2-reseptoreihin mitattiin siten, että mukana oli 1,0 μM (+)-butaklamolia. Määritettiin IC₅₀-arvot (lääkeainekonsentraatio, joka tuottaa 50 % syrjäytyksen) 0,5 nM [³H]-spiperonin syrjäyttämiseksi, käyttäen vähintään viittä konsentraatiota kustakin lääkeaineesta, triplikaattina. Puoltatoista millilitraa kalvosuspensiota inkuboitiin tutkittavan yhdisteen tai vehiikkelin tai ei-spesifisen lääkkeen, ligandin ja sopivan Tris-HCl-puskurin kanssa. Lopul-

linen reaktioutilavuus kussakin putkessa oli 1 ml, ja niitä inkuboitiin 37 °C:ssa 15 min. sitoutumisen helpottamiseksi ja tasapainon saavuttamisen varmistamiseksi. Sitoutuneen lääkeaineen erottamiseksi vapaasta lääkeaineesta käytettiin Brandel-suodatinjärjestelmää, joka oli varustettu GF/B-suodattimilla. Kalvoihin sitoutuneen lääkeaineen määrä arvioitiin nestetuikelaskentatekniikkaa käyttäen. IC₅₀-arvot saatiin tietojen logit-log-muutoksen pienimpien neliöiden regressiosta. Tämän kokeen tyypillisiä arvoja olivat esimerkiksi 103 nM (nanomoolia) esimerkin 6 yhdisteelle, 84 nM esimerkin 15 yhdisteelle ja 15 nM esimerkin 21 yhdisteelle.

Koe B

Swiss-Webster-naarashiiriä, jotka painoivat noin 20 g, pidettiin paastolla noin 24 tunnin ajan, sitten niille annettiin suun kautta erilaisia annoksia joko vehiikkeliä tai koeainetta (N = 20 hiirtä käsittelyryhmää kohden). 30 minuuttia myöhemmin niille annettiin apomorfiini-HCl:a annoksena 1,25 mg/kg, ihon alle, ja ne laitettiin kiipeilyhäkkeihin. Kiipeilyhäkit olivat leveydeltään 9 cm, syvyydeltään 15 cm ja korkeudeltaan 30 cm. Yhdellä seinällä oli vaakatasossa olevia puolia yhden senttimetrin etäisyydellä toisistaan. 30 minuuttia apomorfiininannon jälkeen kutakin hiirtä tarkkailtiin jatkuvasti yhden minuutin ajan ja korkein ja matalin puola, johon hiiren etukäpälä kosketti, merkittiin ylös. Näiden kahden pistemäärän keskiarvoa käytettiin hiiren pistemääränä. (Korkein ja alhaisin pistemäärä olivat 27 ja 0, vastaavassa järjestyksessä). Välittömästi minuutin kiipeilytarkkailuajanjakson jälkeen kukin hiiri laitettiin pyöreään uintisäiliöön kahdeksi minuutiksi, ja uintien lukumäärä laskettiin. Säiliön korkeus oli 15 cm ja halkaisija 28 cm. Pyöreä este, jonka halkaisija oli 10,5 cm ja korkeus 17 cm, laitettiin säiliön keskelle, jolloin se muodosti kehänmuotoisen uintikanavan, joka oli 8,7 cm leveä. Veden pinta oli 5,5 cm:n

tasolla ja vesi pidettiin huoneenlämpöisenä. Säiliön lattiaan ja sivulle laitettiin merkit 180 asteen etäisyydelle toisistaan. "Uinnista" annettiin pisteet joka kerta, kun hiiri ui merkiltä toiselle. Hiiriä seurattiin yläpuolella olevien peilien kautta ja 180 asteen uintien lukumäärä merkittiin ylös kullekin hiirelle. Kiipeilypistemäärän aleneminen sekä uintipistemäärän nousu olivat osoituksena vaikutuksesta tässä kokeessa annettuna koeyhdisteen annoksena. Tyypillisiä pienimpien vaikuttavien annoksien arvoja tässä kokeessa olivat 10 mg/kg esimerkin 6 yhdisteelle ja 20 mg/kg esimerkkien 15 ja 21 yhdisteille.

Yleisesti, yhdisteet katsottiin vaikuttaviksi, mikäli niiden IC_{50} -arvo oli 500 nM tai vähemmän kokeessa A, ja/tai ne vaikuttivat sen jälkeen, kun niitä oli annettu annoksena 40 mg/kg tai vähemmän, kokeessa B.

Keksintöä valaistaan nyt seuraavilla ei-rajoittavilla esimerkeillä, joissa, ellei toisin ole mainittu:

(i) lämpötilat annetaan Celsius-asteina (C); toimenpiteet suoritettiin huoneen- tai ympäristön lämpötilassa, se on lämpötilassa, joka on 18 - 25 °C.

(ii) liuottimen haihdutus suoritettiin käyttäen pyörivää haihdutinta alennetussa paineessa (600 - 4 000 pascalia; 4,5 - 30 mmHg), hauteen lämpötilan ollessa korkeintaan 60 °C;

(iii) tuikekromatografointi suoritettiin Merck Kieselgelillä (Art 9385) tai Baker Flash -silikageelillä; ohutkerroskromatografointi (TLC) suoritettiin Analtech'in 0,25 mm:n silikageeli-GHLLF-levyillä (Art 21521), joita on saatavissa Analtech'ilta, Newark, DE, USA;

(iv) suuren erotuskyvyn omaava kromatografointi (HPLC) enantiomeeristen puhtausmääritysten analysoimiseksi kiraalisille yhdisteille suoritettiin joko 25 cm x 4,6 mm:n Chiralcel OD tai 15 cm x 4,6 mm:n Ultron Ovomucoid -pylväällä, jota on saatavissa JT Baker Inc:lta; HPLC-analyysit useimmille reaktioille ja lopputuotteille

suoritettiin joko 25 cm x 4,6 mm:n Supelcosil LC-8-DB, 25 cm x 4,6 mm:n Supelcosil LC-18-DB -pylväällä, jota on saatavissa Supelcolta, State College, PA, USA, tai 25 x 4,6 mm:n Zorbax RX -pylväällä.

5 (v) yleisesti, reaktion kulkua seurattiin TLC:llä ja/tai HPLC:lla, ja reaktioajat annetaan ainoastaan valaisutarkoituksessa;

(vi) sulamispisteet ovat korjaamattomia ja (haj.) tarkoittaa hajoamista; annetut sulamispisteet ovat arvoja, 10 jotka on saatu aineille, jotka on valmistettu kuvatulla tavalla; polymorfia voi johtaa erilaisten sulamispisteiden omaavien aineiden eristämiseen joissakin valmistuksissa;

(vii) kaikki lopputuotteet olivat pääasiallisesti puhtaita TLC:n ja/tai HPLC:n mukaan, ja niillä oli tyydyttävät ydinmagneettiresonanssispektrit (NMR) ja mikroanalyyttiset tiedot; (viii) saannot annetaan ainoastaan valaisutarkoituksessa;

(ix) alennetut paineet annetaan absoluuttisina paineina pascaleina (Pa); muut paineet annetaan manometripaineina baareina;

(x) kemiallisilla symboleilla on niiden tavanomaiset merkitykset; myös seuraavia lyhenteitä on käytetty: v (tilavuus), m (massa), s.p. (sulamispiste), l (litra), ml (millilitra), g (gramma), mmol (millimooli), mg (milligramma), min. (minuutti), h (tunti); ja 25

(xi) liuotinsuhteet annetaan muodossa tilavuus:tilavuus (v/v).

Esimerkki 1

30 R-1-[1-(9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli]-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)-metanoli.

Liuosta, jossa oli lähtöaineena käsittelemätöntä amidia (970 mg, 2,25 mmol) tetrahydrofuraanissa (30 ml), käsiteltiin booritrifluoridieteraatilla (640 mg, 4,51 mmol) ja boraanimetyylisulfidilla (1,13 ml 10,0 M 35

liuos, 11,25 mmol). Syntynyttä seosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan 16 tuntia, sitten se tukahdutettiin lisäämällä metanolia (10 ml) ja 1 N suolahappoa (1 ml). Seosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan
5 yksi tunti, sitten se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja tehtiin emäksiseksi pH-arvoon noin 11, lisäämällä 20 % natriumhydroksidin vesiliuosta. Haihduttamalla seos, saatiin puolikiinteää ainetta, joka jaettiin 10 % natriumhydroksidin vesiliuoksen (30 ml) ja kloroformin (40 ml) kes-
10 ken. Orgaaninen uute pestiin peräkkäin 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella (30 ml) ja suolaliuoksella (30 ml). Kaikki vesipitoiset pesuvedet uutettiin kloroformilla (3 x 30 ml). Orgaaniset uutteen yhdistettiin, kuivattiin kalliumpikronaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin
15 jäi jäljelle harmahtavan valkoista vaahtoa (810 mg). Puhdistamalla tuikekromatografoimalla silikageelillä (eluentti: 95:5 kloroformi/metanoli), saatiin valkoista kiinteää ainetta (600 mg). Liuosta, jossa oli tätä kiinteää ainetta metanoli/eetterissä (1:20, 100 ml), käsiteltiin vetykloridilla (g) dihydrokloridisuolan muodostamiseksi, ja suola
20 saostettiin metanoli/dietyylieetteristä (1:20). Suola liuotettiin veteen (75 ml) ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste (510 mg, 1,02 mmol, 45 %) valkoisena jauheena, s.p. 220 - 225 °C. $\alpha_D +44,0^\circ$ (c = 0,5, MeOH).
25 Analyysi yhdisteelle $C_{27}H_{27}ClN_2 \cdot 0,2HCl \cdot 1,1H_2O$:
Lasketut arvot: C, 61,92; H, 6,00; N, 5,34
Saadut arvot: C, 61,77; H, 5,80; N, 5,26
¹H NMR (d_6 -DMSO): δ 8,76 (m, 2H, H-C(2')), H-C(6'), 8,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H-C(4')), 7,89 (dd, J = 5,6 Hz, 8,0 Hz, 1H, H-C(5')), 7,49 (d, J = 1,7 Hz, H-C(1)), 7,33 (m, 3H), 7,00 (m, 3H), 4,63 (d, J = 1,5 Hz, CHOH), 4,46 (s, 1H, H-C(10)), 4,28 (m, 2H, CH₂N), 3,45 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,19 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,74 (m, 2H, H-C(11)), 1,91 - 1,07 (m, 5H, H-C(3), H-C(4)). CIMS: m/z =

434 (M+H-1)⁺, ³⁷Cl, 11 %), 433 ((M+H)⁺, ³⁷Cl, 46 %), 432 ((M+H+1)⁺, ³⁵Cl, 20 %), 431 (M+H)⁺, ³⁵Cl, 100 %), 413 (19).

Käsittelemätön lähtöaineamidi valmistettiin seuraavasti:

5 a. R-1-[1-(9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylikarbonyyli]-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)metanoli

10 Liuosta, jossa oli (S,S)-kloorimetanoantraseenihappoa (567 mg, 2,09 mmol) dikloorimetaanissa (20 ml), käsiteltiin oksalyylikloridilla (1,28 g, 10,04 mmol) ja N,N-dimetyyliformamidilla (10 mg, 0,14 mmol). Syntynyttä liuosta lämmitettiin palautusjäähdytyslämpötilaan 30 minuuttia, sitten se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja ylimäärä reagenssia haihdutettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (20 ml) ja tämä liuos lisättiin sekoitettuun 0 °C:iseen liuokseen, jossa oli piperidin-4-yylipyridin-3-yylietanolia (390 mg, 2,02 mmol) ja trietyyliamiinia (937 mg, 9,25 mmol) dikloorimetaanissa (20 ml). Syntynyttä seosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa, sitten se kaadettiin 1 N natriumhydroksidin vesiliuokseen (20 ml). Orgaaninen faasi erotettiin ja pestiin peräkkäin 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella (20 ml) ja suolaliuoksella (20 ml). Vesifaasit uutettiin dikloorimetaanilla (40 ml). Orgaaniset uutteet yhdistettiin, kuivattiin kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin harmahtavan valkoista kiinteää ainetta (970 mg). Amidinäyte käytettiin suoraan puhdistamatta.

30 2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antraseenikarboksyylihappo valmistettiin seuraavasti:

 b. 2-klooriantraseeni

35 Sekoitettu suspensio, jossa oli 2-klooriantrakinaonia (1260 g, 5,19 mol) väkevässä ammoniumhydroksidissa (7,5 l) ja vedessä (2,5 l), lämmitettiin 40 °C:seen. Lisättiin sinkkijauhetta (845 g, 12,93 mol) yhtenä eränä,

jolloin väri muuttui tummanpunaiseksi. Seosta sekoitettiin 45 min. 50 °C:ssa, sitten sitä käsiteltiin varovasti toisella erällä sinkkijauhetta (845 g). Lisäyksen jälkeen sekoitettua seosta kuumennettiin vähitellen kolmen tunnin aikana 90 °C:seen, sitten se pidettiin 90 - 95 °C:ssa kaksi tuntia (punainen väri hävisi). TLC-analyysi [silikageeli/heksaani:metyleenikloridi (3:1)] osoitti, että antrakinoni oli muuttunut täydellisesti (R_f = 0,35) halutuksi antraseeniksi (R_f = 0,80). Reaktioseosta sekoitettiin yön yli ja se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Jäähdytystä seosta käsiteltiin metyleenikloridilla (4 l), sitä sekoitettiin kaksi tuntia, sitten se suodatettiin seliitin läpi ylimääräisen sinkin poistamiseksi. Suodoskakku pestiin metyleenikloridilla (6 x 1 l). Metyleenikloridikerros erotettiin vesikerroksesta, sitten sitä käsiteltiin 6 N suolahapolla (3 l) ja sekoitettiin kaksi tuntia. Ensimmäinen erä 2-klooriantraseenia otettiin talteen suodattamalla ja pestiin vedellä (4 x 1 l). Kuivaamalla tyhjässä saatiin vaalean keltaista kiteistä tuotetta, joka painoi 804,6 g (s.p. 220 - 221 °C). Suodoksen metyleenikloridiosa väkevöitiin tyhjässä 10 %:iin sen alkuperäisestä tilavuudesta. Näin saatiin vielä 158,5 g haluttua yhdistettä, jolloin kokonaissaanto oli 963,1 g (87,2 %). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 (s, 4H), 7,49 (s, 2H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

c. 2-kloori-9-antraldehydi

N-metyyliformanilidia (2,45 kg, 18,12 mol) käsiteltiin fosfori(3)oksikloridilla (2,66 kg, 17,35 mol) 40 min. ajan ympäristön lämpötilassa. Välituotetta, Vilsmeier-kompleksia, sekoitettiin kaksi tuntia huoneenlämpötilassa, sitten sitä käsiteltiin 2-klooriantraseenilla (963 g, 4,53 mol) ja o-diklooribentseenillä (1,0 l). Syntynyttä kirkkaan keltaista seosta kuumennettiin vähitellen 1,5 tunnin aikana 90 °C:seen, jossa lämpötilassa reaktio oli eksoterminen, nostaen reaktiolämpötilan 115 °C:seen. Läm-

pöä poistettiin, kunnes eksoterminen reaktio tyyntyi (45 min.), jonka ajan jälkeen seosta kuumennettiin 9 tuntia 90 °C:ssa, sitten se jäähdytettiin. TLC-analyysissä [silikageeli/etyyliasetatti:heksaani (1:4)] näkyi pieni määrä 3-kloori-isomeeriä ($R_f = 0,65$) ja 2-kloori-isomeeri ($R_f = 0,58$) pääkomponenttina. Jäähdytetty reaktioseos kaadettiin jää/veteen (27 l), jolloin saostui tummanruskeaa tervaa. Vesikerros dekantoitiin pois tervasta ja uutettiin metyleenikloridilla (5 x 2 l). Yhdistetyt uutteet käytettiin tervan uudelleen liuottamiseksi. Metyleenikloridiliuos pestiin 3 N suolahapolla (4 x 1,5 l), sen jälkeen vedellä (2 l), sitten se kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Uutteet suodatettiin, sitten suodatettiin paineella silikageelikerroksen läpi, eluoiden metyleenikloridilla, kunnes haluttu tuote oli mennyt kokonaisuudessaan läpi. Eluaatti väkevöitiin pyörivässä haihduttimessa, jolloin saatiin suspensiota, jossa oli kirkkaan keltaisia kiteitä (o-diklooribentseenissä). Kiteet otettiin talteen suodattamalla, pestiin dietyylieetterillä (2 x 500 ml), sitten ne kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin 6,19,7 g (56,9 %) haluttua 2-kloori-9-antraldehydiä (s.p. 148 - 150 °C). ¹H NMR (CDCl₃): δ 11,35 (s, 1H), 9,02 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,42 (m, 1H).

d. (9RS,10RS,12RS)-12-asetoksi-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-etanoantraseeni-9-karboksialdehydi

Seos, jossa oli 2-kloori-9-antraldehydiä, joka oli valmistettu esimerkissä 1c kuvatulla tavalla, (100,0 g, 0,415 mol) ja vinyyliasetattia (400 ml, 374 g, 4,34 mol), laitettiin ruostumattomasta teräksestä valmistettuun suljettuun astiaan (PARR) ja sitä kuumennettiin 200 °C:ssa (hiekkahauteen lämpötila) 24 tuntia, sitten se jäähdytettiin. Reaktioseos väkevöitiin pyörivässä haihduttimessa ylimääräisen vinyyliasetatin poistamiseksi, jolloin kä-

sittelemätön tuote jäi jäljelle kullanuskeana kiteisenä aineena. Käsittelimätön tuote, joka oli saatu useista eristä ja joka kulutti 670,0 g (2,78 mol) 2-kloori-9-antraldehydiä, yhdistettiin. Jauhamalla kuivaksi dietyylietterissä (1 l), saatiin harmahtavan valkoista kiteistä kiinteää ainetta, joka otettiin talteen suodattamalla, pestiin dietyylietterillä (2 x 300 ml), sitten kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 629,0 g (69,1 %) otsikon yhdistettä (s.p. 145 - 153 °C).

1H NMR (CDCl₃): δ (10,58, 10,64 (2s, 1H), 7,63 (m) ja 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,15 - 7,36 (m, 6H), 5,46 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,88, 1,91 (2s, 3H), 1,55 (m, 1H).

Haihduttamalla suodokset ja pesuvedet, saatiin pak-sua ruskeaa öljyä, joka puhdistettiin pylväskromatografiomalla silikageelillä, eluoiden liuotinseoksella, jossa oli metyleenikloridi:heksaania (1:1). Talteen otettu kiinteä aine uudelleenkiteytettiin dietyylietteri:heksaanista (1:1 - 400 ml), jolloin saatiin vielä 175,5 g (19,3 %) haluttua yhdistettä.

e. (9RS,10RS,12RS)-12-asetoksi-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-etanoantraseeni-9-karboksyylihappo

Sekoitettua liuosta, jossa oli (9RS,10RS,12RS)-12-asetoksi-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-etanoantraseeni-9-karboksialdehydiä (629,0 g, 1,925 mol) asetoniin (8,0 l) liuotettuna, käsiteltiin Jonesin reagenssilla (1,50 l, n. 1,93 mol, valmistettu julkaisussa Fieser & Fieser vol. 1: s. 142 kuvatulla tavalla) yhden tunnin ajan 10 - 20 °C:ssa. Kun Jonesin reagenssin lisäys oli päättynyt, reaktioseosta sekoitettiin neljä tuntia huoneenlämpötilassa. TLC-analyysistä [silikageeli/metyleenikloridi] ilmeni, että aldehydi oli kulutettu täydellisesti (R_f = 0,73). Lisättiin isopropanolia (100 ml) ja reaktioseosta sekoitettiin 18 tuntia ylimääräisen Jonesin reagenssin tukahduttamiseksi, ja näin saatiin valkoinen suspensio vihreänmustan

lietteen (kromisuolat) päälle. Valkoinen saostuman yläpuolella oleva kerros otettiin pois ja liete pestiin asetonilla (5 x 500 ml). Asetonipesuvedet sekä sakan yläpuolella oleva neste yhdistettiin ja väkevöitiin pyörivässä haihduttimessa lopulliseksi tilavuudeksi, joka oli 2 l. Jäännös kaadettiin jää/veteen (10 ml) ja sitä sekoitettiin voimakkaasti viisi tuntia, jolloin saatiin harmahtavan valkoista kiinteää ainetta. Aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä (3 x 1 l), kuivattiin sitten tyhjässä, jolloin saatiin 665,3 g (99 %) otsikon yhdistettä, s.p. 270 - 273 °C (haj.). ¹H NMR (DMSO-d-6): δ 13,95 (s, 1H); 7,87 - 7,79 (m, 1H), 7,45 - 7,12 (m, 6H), 5,27 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,81, 1,84 (2s, 3H), 1,38 (m, 1H). IR maks (KBr): 1690 cm⁻¹, C=O, -COOH; 1740 cm⁻¹, C=O, -C °CH₃.

f.(9RS,10RS,12RS)-12-asetoksi-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-etanoantraseeni-9-karboksyylihappokloridi

(9RS,10RS,12RS)-12-asetoksi-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-etanoantraseeni-9-karboksyylihappoa (665,0 g, 1,94 mol) suspensoitiin tolueeniin (8,0 l). Lisättiin tio-nyyli-¹kloridia (400 g, 3,36 mol) yhtenä eränä huoneenlämpötilassa, sitten katalyyttinen määrä (2 ml) N,N-dimetyyli-formamidia. Seosta kuumennettiin vähitellen palautusjäähdytyslämpötilaan (80 °C) tunnin ajan, sitten sitä pidettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 8 tuntia, jolloin saatiin kirkas meripihkanvärinen liuos. Jäähdytetty reaktioseos väkevöitiin pyörivässä haihduttimessa pumpputyhjässä tolueenin poistamiseksi. Käsittelemätön happokloridi eristettiin vahamaisena ruskeana kiinteänä aineena (804 g, 115 % teoreettisesta saannosta) ja käytettiin sellaisenaan seuraavassa reaktiossa. Pieni näyte ainetta kuivattiin korkeatyhjässä, jolloin saatiin näyte spektrikarakterisointia varten. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,87 (m, 1H), 7,18 - 7,40 (m, 6H), 5,57 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,58 (m, 1H),

1,91, 194 (2s, 3H), 1,50 (m, 1H). IR maks (pelkkä kalvo):
1 750 cm^{-1} , C=O, -C °CH₃; 1790 cm^{-1} , C=O, -C °Cl.

g. (9RS,10RS,12RS)-12-asetoksi-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-etanoantraseeni-9-karboksylihapoatsidi

5 Esimerkissä 1f valmistettu käsittelemätön happokloridi (804 g, n. 1,94 mol) liuotettiin asetoniin (8,0 l) ja syntynyt liuos jäädytettiin jää/metanolihauteella -5 °C:seen. Sekoitettua seosta käsiteltiin natriumatsidin vesiliuoksella (380 g, 5,84 mol 1,0 l:ssa vettä), joka
10 lisättiin 30 min. aikana. Syntynyttä kyllänsäkeä suspensiota sekoitettiin kolme tuntia 0 °C:ssa, sitten sen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan. Seos väkevöitiin pyörivässä haihduttimessa 15 - 20 °C:ssa, käyttäen pumpputyhjää asetonin poistamiseksi. Jäännös jaettiin veden (5 l)
15 ja tolueenin (5 l) kesken, sitä sekoitettiin yksi tunti ja sitten se suodatettiin. Kaksifaasinen suodos erotettiin ja vesiosa uutettiin tolueenilla (5 x 1 l). Tolueeniuutteet käytettiin aikaisemmin eristetyn suodoskakun uudelleen liuottamiseksi. Yhdistetyt tolueeniliuokset pestiin suolaliuoksella (2 l), sitten ne kuivattiin magnesiumsulfaattilla. Tolueeni suodatettiin, sitten väkevöitiin puoleen tiilavuuteen pyörivässä haihduttimessa 15 - 20 °C:ssa pumpputyhjössä. Näin saatiin tolueeniliuos, jossa oli asyyliatsidia (saannon oletettiin olevan kvantitatiivinen), joka
20 käytettiin seuraavassa reaktiossa. Pieni näyte liuosta haihdutettiin korkeatyhjössä, jolloin eristettiin näyte asyyliatsidia harmahtavan valkoisena tahmeana kiinteänä aineena spektrikarakterisointia varten. 1H NMR (CDCl₃):
25 δ 7,80 (m, 1H), 7,16 - 7,33 (m, 6H), 5,39 (m, 1H), 4,27 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,89, 1,92 (2s, 3H),
30 1,47 (m, 1H). IR maks (nujol): 1720 cm^{-1} , C=O, -CON₃; 1 750 cm^{-1} (C=O, -C °CH₃), 2160 cm^{-1} (-N=N=N).

h. (9RS,10RS,12RS)-12-asetoksi-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-etanoantraseeni-9-isosyanaatti

35 Tolueeniliuosta, jossa oli esimerkissä 1 g valmistettua käsittelemätöntä asyyliatsidia (n. 713,5 g, n.

1,94 mol n. 6,0 l:ssa tolueenia) kuumennettiin vähitellen 30 minuutin aikana 56 °C:seen. Tässä lämpötilassa ilmeni nopeaa typen kehittymistä ja eksoterminen reaktio, joka nosti reaktioseoksen lämpötilan 95 °C:seen. Kuumennusmantteli poistettiin, kunnes eksoterminen reaktio oli tyyntynyt (n. 30 min.), jonka ajan jälkeen reaktiota kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa kolme tuntia, sitten sen annettiin jäähtyä. Tolueeni poistettiin pyörivässä haihduttimessa, käyttäen pumpputyhjää, ja käsittelemätön isosyanaatti eristettiin paksuna meripihkanvärisenä öljynä (738,5 g, 112 % teoreettisesta saannosta). Tämä aine käytettiin seuraavassa reaktiossa puhdistamatta. Näyte öljystä kuivattiin korkeatyhjössä, jolloin saatiin näyte spektrikarakterisointia varten. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,54 (m, 2H), 7,15 - 7,30 (m, 5H), 5,03 (m, 1H), 4,26 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,98, 2,00 (2s, 3H), 1,56 (m, 1H). IR maks (pelkkä kalvo): 1 750 cm⁻¹ (C=O, -C °CH₃), 2 260 cm⁻¹ (-N=C=O).

i. (9RS,10RS,12RS)-9-amino-2-kloori-12-hydroksi-9,10-dihydro-9,10-etanoantraseeni

Esimerkissä 1h valmistettu käsittelemätön isosyanaatti (738,5 g, n. 1,94 mol) liuotettiin absoluuttiseen etanoliin (7,0 l), jolloin saatiin vaalea meripihkanvärinen liuos. Sekoitettua liuosta käsiteltiin 20 % natriumhydroksidin vesiliuoksella (800 g, 20,0 mol 4,0 l:ssa vetä), joka lisättiin yhdessä erässä huoneenlämpötilassa. Reaktioseos muuttui punaisenruskeaksi välittömästi emäksen lisäyksen jälkeen. Seosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 8 tuntia, sitten se jäähdytettiin. TLC-analyysissä [silikageeli/metyleenikloridi] näkyi, että isosyanaatti oli kulutettu kokonaan ($R_f = 0,80$). Reaktioseos väkevöitiin pyörivässä haihduttimessa etanolin poistamiseksi, jolloin jäljelle jäi suspensio, jossa oli tuote, joka uutettiin metyleenikloridilla (3 x 5 l). Yhdistetyt uutteet pestiin vedellä (2 l) ja suolaliuoksella (1 l),

sitten se kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Suodattamalla, sen jälkeen poistamalla liuotin tyhjöissä, jolloin saatiin käsittelemätöntä aminoalkoholia tahmeana keltaisenruskeana kiinteänä aineena. Jauhamalla kuivaksi dietyylieetterissä (1,0 l), saatiin puhdasta otsikon yhdistettä kermanvärise-
 5 nä jauheena 445,8 g, 84,5 %), s.p. 164 - 167 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,09 - 7,43 (m, 7H), 4,21 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 3,77 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,25 (brs, 3H), 1,48 (m, 1H).

j. (9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoant-
 10 raseeni-9-karboksialdehydi

(9RS,10RS,12RS)-9-amino-2-kloori-12-hydroksi-9,10-dihydro-9,10-etanoantraseenia, joka oli valmistettu esimerkissä 1i (445,5 g, 1,64 mol), liuotettiin jäätikkahappoon (4,0 l) ja syntynyt liuos jäähdytettiin 10 °C:seen.
 15 Liuos, jossa oli natriumnitriittiä (340,0 g, 4,93 mol) vedessä (1,4 l), lisättiin reaktioseokseen 1,75 tunnin aikana. Seoksen lämpötila pidettiin 10 °C:ssa nitriilin lisäyksen ajan ja neljä tuntia sen jälkeen. Seosta sekoitettiin yön yli ja sen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan. TLC-analyysissä [silikageeli/tolueeni:etyyliasetatti (4:1)] näkyi, että aminoalkoholi (R_f = 0,12) oli muuttunut täydellisesti halutuksi aldehydiksi (R_f = 0,80). Reaktioseos laimennettiin vedellä (4 l), jolloin saostui punertavan ruskeaa tervaa. Sakan yläpuolella oleva vesiliuos
 20 dekantoitiin pois tervasta, laimennettiin vastaavalla määrällä jäämurskaa, sitten pH säädettiin arvoon 5 - 6 kiinteällä natriumhydroksidilla. Syntynyt vesiseos uutettiin etyyliasetatilla (3 x 1,5 l). Yhdistetyt etyyliasetattiuutteet käytettiin tervan liuottamiseksi uudelleen ja
 30 syntynyt liuos pestiin suolaliuoksella (2 x 1 l), sitten se kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Suodattamalla, sen jälkeen poistamalla liuotin tyhjöissä, saatiin käsittelemätön tuote tahmeana ruskeana öljynä. Puhdistamalla tämä aine pylväskromatografoimalla silikageelillä, eluoiden
 35 liuotinseoksella, jossa oli metyleenikloridia ja heksaania

(1:1), saatiin paksua keltaista öljyä, joka kiteytyi seisotettaessa (311,7 g, 74,6 %). Jauhamalla kuivaksi dietyylietteri:heksaanissa, (1:6 - 700 ml), saatiin ensimmäinen erä puhdasta otsikon yhdistettä harmahtavan valkoisena
 5 kiteisenä kiinteänä aineena (224,1 g, 53,6 %), s.p. 91 - 92 °C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 10,39 (s, 1H, CHO), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H-C(1)), 7,39 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (m, 3H), 4,37 (s, 1H, H-C(10)), 2,80 (m,
 10 2H, H-C(11)). Emäliuoksista saatu ja pesty aine puhdistettiin uudelleen pylväskromatografoimalla aikaisemmin kuvatulla tavalla, jolloin saatiin vielä 65,0 g (15,5 %) otsikon yhdistettä.

**k. (9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoant-
 15 raseeni-9-karboksyylihappo**

Sekoitettu liuos, jossa (9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-9-karboksialdehydiä, joka oli valmistettu esimerkissä 1i (290,5 g, 1,14 mol) liuotettuna asetoniin (5,0 l), jäähdytettiin 10 °C:seen ja
 20 sitä käsiteltiin Jonesin reagenssilla (950 ml, n. 1,19 mol) yhden tunnin ajan. Reaktioseosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa, sitten se analysoitiin TLC:llä [silikageeli/metyleeni-kloridi:heksaani (1:1)]. Aldehydin (R_f = 0,50) muuttuminen halutuksi karboksyylihapoksi (R_f = 0,0 - 0,15) oli tapahtunut täydellisesti. Li-
 25 sätettiin isopropanolia (150 ml) ja seosta sekoitettiin vielä kolme tuntia ylimääräisen Jonesin reagenssin tukahduttamiseksi. Sakan yläpuolella oleva asetoni dekantoitettiin pois vihreänmustasta lietteestä, joka oli muodostunut, ja
 30 liete pestiin asetonilla (2 x 1 l). Yhdistetyt asetoniliuokset väkevöitiin pyörivässä haihduttimessa tilavuuteen 1,5 l, sitten tämä kaadettiin jää/veteen (6 l) sekoittaen voimakkaasti. Saostui keltaisenvalkoista kumia, joka vähitellen kiinteytyi sekoitusta jatkettaessa. Kiinteä aine
 35 otettiin talteen suodattamalla, jauhettiin hienojakoiseksi

harmahtavan valkoiseksi jauheeksi huhmareessa, sitten se pestiin uudelleen kylmällä vedellä (2 x 1 l). Kuivaamalla tyhjössä saatiin otsikon yhdiste harmahtavan valkoisena jauheena (304,8 g, 98,7 %), s.p. 175 - 178 °C.

5 ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H-C(1)), 7,54 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (m, 3H), 4,35 (s, 1H, H-C(10)), 2,88 (m, 2H, H-C(11)).

1. 2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antraseeni-karboksyylihapon optinen hajotus

10 Liuokseen, jossa oli raseemista 2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antraseenikarboksyylihappoa (100 g; 0,37 M) etyyliasetaatissa (1,5 l) ja metanolissa (75 ml), lisättiin kiinteää (1S,2S)-(+)-pseudoefedriiniä (61,1 g; 0,37 M). Voimakkaasti sekoittaen seos kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan ja pidettiin siinä 30 minuuttia ja
15 jäähdytettiin hitaasti 25 °C:seen. Vähintään kahden tunnin kuluttua suspensio suodatettiin ja pestiin etyyliasetaatilla, jolloin saatiin rikastettua diastereomeerisuolaa (88,6 g; 0,20 M; 55 %; diastereomeerinen suhde 80:20
20 HPLC:lla määritettynä). Rikastettu suola suspensioitiin 3-%:iseen metanolipitoiseen etyyliasetaattiin (2,74 l), lämmitettiin palautusjäähdytyslämpötilaan, pidettiin siinä 30 minuuttia, jäähdytettiin 25 °C:seen hitaasti, pidettiin kaksi tuntia ja suodatettiin sitten ja pestiin etyyliasetaatilla, jolloin saatiin edelleen rikastettua suolaa
25 (70 g; 0,16 M; 79 %; diastereomeerinen suhde 95:5 HPLC:lla määritettynä). Käsittelemällä rikastettua suolaa edelleen 5 %:isella metanolipitoisella etyyliasetaatilla, käyttäen samaa menetelmää, saatiin erittäin rikastettua suolaa
30 (60,0 g; 0,14 M; 85 %; diastereomeerinen suhde 99:1 HPLC:lla määritettynä). Tämä suola (60 g; 0,14 M) lisättiin veteen (1 l) ja syntynyt suspensio tehtiin happamaksi pH-arvoon 2 - 3 väkevällä suolahapolla (15 ml) ja uutettiin sitten dietyylieetterillä (3 x 500 ml). Yhdistetyt
35 orgaaniset uutteen pestiin suolaliuoksella, kuivattiin

(MgSO₄) ja haihdutettiin öljyksi. Lisättiin heksaania ja haihdutettiin, jolloin saatiin enantiomeerisesti rikastettua happoa (36 g; 0,13 M; 98 % saanto; enantiomeerisuhde 99:1 HPLC:lla määritettynä) valkoisena kiinteänä aineena.

5 Uudelleenkiteyttämällä seoksesta, jossa oli heksaania (360 ml) ja sykloheksaania (720 ml), saatiin enantiomeerisesti puhdasta (9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antraseenikarboksyylihappoa valkoisena kiinteänä aineena (30 g, 0,11 mol, 81 %), s.p. 172 - 173 °C. $\alpha_D = +101^\circ$ (c = 10
2,0, CHCl₃).

Analyysi yhdisteelle C₁₆H₁₁ClO₂:

Lasketut arvot: C, 70,99; H, 4,10

Saadut arvot: C, 70,81; H, 4,21

1H NMR CDCl₃: δ 2,80 - 2,95 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 6,90 - 7,10 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,27 - 7,35 (m, 1H), 7,48 - 7,62 (m, 2H).

HPLC-analyysi:

Pylväs: Ultron Ovomucoid (ES-OVM) 15 cm x 6 mm

Eluentti: 15 % asetonitriili/85 % vesipitoinen KH₂PO₄-puskuri (10 mM), joka oli säädetty pH-arvoon 5,5 1 M kaliumhydroksidilla.

Virtausnopeus: 1 ml/min.

Aallonpituus: 230 nm

Retentioajat: (+)-enantiomeeri 15,4 min./(-)-enantiomeeri 19,6 min.

Lähtöainepiperidiinikomponentti valmistettiin seuraavasti:

m. 1-(1,1-dimetyylietyylietoksikarbonyyli)-4-piperidiinikarboksyylihappo

30 Suspensiota, jossa oli di-tert-butyylidikarbonaattia (12,3 g, 56,3 mmol) ja isonipektotiinihappoa (6,61 g, 51,2 mmol) tetrahydrofuraanissa (150 ml), kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa kolme tuntia. Syntynyt homogeeninen liuos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja liuotin
35 poistettiin, jolloin jäljelle jäi valkoista kiinteää ai-

netta, joka jauhettiin kuivaksi heksaanissa (50 ml) ja eristettiin suodattamalla. Tuote pestiin heksaanilla (4 x 50 ml) ja kuivattiin tyhjössä. Saanto: 11,30 g (49,3 mmol, 96 %). ¹H NMR CDCl₃: δ 4,02 (brd, J = 11,2 Hz, 2H, eq-H-C(2)), 2,86 (dd, J = 11,2, 11,5 Hz, 2H, ax-H-C(2)), 2,49 (m, 1H, H-C(4)), 1,89 (m, 2H, eq-H-C(3)), 1,64 (m, 2H, ax-H-C(3)), 1,46 (s, 9H, (CH₃)₃C). CIMS: m/z = 230 (43 %, (M+H)⁺ yhdisteelle C₁₁H₁₉NO₄), 174 (100), 156 (22), 130 (24).

10 n. N-metoksi-N-metyyli-1-(1,1-dimetyylietyylioksi-karbonyyli)-4-piperidiinikarboksiamidi

Liuosta, jossa oli 1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-4-piperidiinikarboksyylihappoa (11,3 g, 49,3 mmol),, N,O-dimetyylihydroksyyliamiinihydrokloridia (5,77 g, 59,1 mmol), 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-imidihydrokloridia (11,33 g, 59,1 mmol), 4-dimetyyliaminopyridiiniä (602 mg, 4,93 mmol) ja trietyyliamiinia (14,96 g, 148,0 mmol) dikloorimetaanissa (200 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Seos väkevöitiin n. 25 ml:ksi ja kaadettiin 1 M suolahappoon (75 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 75 ml). Orgaaniset uutteet pestiin peräkkäin 1 M suolahapolla (50 ml), 10 % (v/v) natriumkarbonaatin vesiliuoksella (2 x 50 ml) ja suolaliuoksella (50 ml), yhdistettiin, kuivattiin Na₂SO₄:lla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste kirkkaana siirappina (12,0 g, 44,1 mmol, 89 %). ¹H NMR CDCl₃: δ 4,2 (brm, 2H, eq-H-C(2)), 3,72 (s, 3H, °CH₃), 3,19 (s, 3H, NCH₃), 2,8 (brm, 3H, ax-H-C(2), H-C(4)), 1,7 (brm, 4H, H-C(3)), 1,46 (s, 9H, (CH₃)₃).

30 o.1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-4-(3-pyridinoyyli)piperidiini

Liuos, jossa oli n-butyylilitiumia (14,2 ml 2,15 M liuosta heksaaneissa, 35,54 mmol) tetrahydrofuraanissa (50 ml), jäähdytettiin < -85 °C:seen ja sitä käsiteltiin tipoittain liuoksella, jossa oli 3-bromipyridiiniä

(5,90 g, 37,31 mmol) tetrahydrofuraanissa (50 ml). Synty-
nyttä haalean keltaisenvihreää liuosta sekoitettiin
< -85 °C:ssa 15 min., sitten sitä käsiteltiin liuoksella,
jossa oli N-metoksi-N-metyyli-1-(1,1-dimetyylietyylioksi-
5 karbonyyli)-4-piperidiinikarboksiamidia (8,80 g,
32,31 mmol) tetrahydrofuraanissa (50 ml). Reaktioseoksen
annettiin lämmetä -20 °C:seen tunnin ajan, sitten se jääh-
dytettiin -60 °C:seen ja tukahdutettiin lisäämällä vettä
(20 ml). Seos lämmitettiin 0 °C:seen, se tehtiin happamak-
10 si pH-arvoon n. 2, lisäämällä 3 M suolahappoa, ja sitä
sekoitettiin 0 °C:ssa 10 min. Seos kaadettiin sitten 10 %
natriumhydroksidin vesiliuokseen (50 ml) ja uutettiin
etyyliasetaatilla (3 x 150 ml). Orgaaniset uutteen pestiin
peräkkäin 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella (100 ml)
15 ja suolaliuoksella (100 ml), yhdistettiin, kuivattiin
Na₂SO₄:lla, suodatettiin ja väkevöitiin, jolloin jäljelle
jäi keltaista puolikiinteää massaa. Tämä massa jauhettiin
kuivaksi heksaanissa (50 ml) ja muodostunut kiinteä aine
poistettiin suodattamalla. Kiinteä aine huuhdeltiin hek-
20 saanilla (25 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikon
ketoni (6,62 g, 22,8 mmol, 71 %) harmahtavan valkoisina
neulamaisina kiteinä. Suodoksesta saatiin vielä 300 mg
(1,03 mmol, 3 %) ketonia. ¹H NMR CDCl₃: δ 9,16 (d, J =
2,2 Hz, 1H, H-C(2')), 8,79 (dd, J = 1,7 Hz, 4,8 Hz, 1H,
25 H-C(6')), 8,23 (ddd, J = 1,7, 2,2, 8,0 Hz, 1H, H-C(4')),
7,45 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1H, H-C(5')), 4,17 (brd, J =
11 Hz, 2H, eq-H-C(2)), 3,39 (m, 1H, H-C(4)), 2,92 (dd, J =
11,6, 11,6 Hz, 2H, ax-H-C(2)), 1,87 (m, 2H, eq-H-C(3)),
1,71 (m, 2H, ax-H-C(3)), 1,47 (s, 9H, (CH₃)₃C).

30 p.(+)-1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)piperi-
din-4-yyliipyridin-3-yylimetanoli

Liuos, jossa oli 1-(1,1-dimetyylietoksikarbonyyli)-
4-(3-pyridinoyyli)piperidiiniä (5,0 g, 17,22 mmol) metano-
lissa (75 ml), jäähdytettiin 0 °C:seen ja lisättiin nat-
35 riumboorihydridiä (1,30 g, 34,44 mmol) neljänä eränä.

Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa yksi tunti. Liuotin haihdutettiin ja jäännös jaettiin veden (25 ml) ja etyyliasetaatin (100 ml, 2 x 50 ml). Orgaaniset uutteet pestiin peräkkäin 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella (25 ml) ja suolaliuoksella (25 ml), yhdistettiin, kuivattiin Na₂SO₄:lla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon alkoholi valkoisena vaahtona (5,02 g, 17,17 mmol, 99 %).
 1H NMR: δ 8,45 (brs, 2H, H-C(2'), H-C(6')), 7,85 (brd, J = 8,4 Hz, 1H, H-C(4')), 7,28 (dd, J = 4,9, 8,4 Hz, 1H, H-C(5')), 4,43 (d, J = 7,1 Hz, 1H, CHOH), 4,08 (m, 2H, eq-H-C(2)), 3,28 (exs, 1H, CHOH), 2,62 (m, 2H, ax-H-C(2)), 1,90 (m, 2H, eq-H-C(3)), 1,77 (m, 1H, H-C(4)), 1,43 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1,28 (m, 2H, ax-H-C(3)). CIMS: m/z = 293 (87 %, (M+H)⁺ yhdisteelle C₁₆H₂₄N₂O₃), 265 (19), 237 (100), 219 (14), 175 (24).

q. (+)-piperidin-4-yylipyridin-3-yyylimetanoli

Trifluorietikkahappoa (100 ml) jäähdytettiin 0 °C:seen ja se lisättiin kolviin, jossa oli 1-(1,1-dime-tyylioksidikarbonyyli)piperidin-4-yylipyridin-3-yyylimetanol-
 lia (20,4 g, 69,77 mmol). Havaittiin voimakasta kaasun kehitystä. Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa, kunnes reaktio oli päättynyt TLC:n mukaan. Ylimäärä trifluorietikkahappoa poistettiin tyhjössä ja syntynyt jäännös liuotettiin ve-
 teen (50 ml). Vesiliuos jäähdytettiin 0 °C:seen ja tehtiin emäksiseksi pH-arvoon n. 12, lisäämällä natriumhydroksidi-
 pellettejä. Tuote eristettiin uuttamalla vesiliuos dikloorimetaanilla (10 x 100 ml). Dikloorimetaani haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle otsikon yhdiste harmahtavan valkoise-
 na kiinteänä aineena (12,06 g, 62,73 mmol, 90 %). 1H NMR (d₆-DMSO): δ 8,45 (m, 2H, H-C(2'), H-C(6')), 7,66 (brd, J = 7,8 Hz, 1H, H-C(4')), 7,34 (dd, J = 4,8, 7,8 Hz, 1H, H-C(3')), 4,29 (d, J = 6,7 Hz, 1H, CHOH), 2,67 (m, 2H, eq-H-C(2)), 2,27 (m, 2H, ax-H-C(2)), 1,70 (br, 1H, NH), 1,52 (m, 1H, H-C(4)), 1,01- 1,00 (m, 4H, H-C(3)).

r. R-1-(4-piperidyyli)-1-(3-pyridyyli)metanolin optinen hajotus

Liukokseen, jossa oli raseemista piperidin-4-yyllipyridin-3-yyylimetanolia (20,64 g, 107,5 mmol) absoluuttisessa etanolissa (475 ml), lisättiin liuos, jossa oli (-)-2,3-dibentsoyyli-L-viinihappoa (38,49 g, 107,5 mmol) absoluuttisessa etanolissa (400 ml). Syntynyt seos lämmitettiin palautusjäähdytyslämpötilaan, pidettiin tässä lämpötilassa 10 min. ja annettiin sitten jäähtyä huoneenlämpötilaan. Muodostunut kiteinen aine eristettiin suodattamalla, jolloin saatiin näyte rikastetusta diastereomeerisuolasta (37,5 g, 68,18 mmol). Tämä rikastettu suola uudelleenkiteytettiin neljä kertaa etanolista (2,5 l, 2,4 l, 2,1 l, 1,4 l), jolloin saatiin puhdas diastereomeerisuola (15,73 g, 28,57 mmol, 27 %). Edellä oleva puhdas diastereomeerisuola (15,73 g, 28,57 mmol) liuotettiin 10 % natriumhydroksidin vesiliukokseen (50 ml), liuos laimennettiin kylläisellä suolaliuksella (25 ml) ja uutettiin kloroformilla (12 x 100 ml). Yhdistetyt uutteen kuivatettiin (K_2CO_3), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin enantiomeerisesti puhdasta amiinia valkoisena kiinteänä aineena. Uudelleenkiteyttämällä tolueenista (75 ml), saatiin analyttinen näyte (4,75 g, 24,71 mmol, 90 %), s.p. 118 - 119,5 °C, $\alpha_D = +27,3^\circ$ ($c = 1,47$, MeOH). Enantiomeerinen ylimäärä määritettynä HPLC:lla kiraalisella liikkumattomalla faasilla: > 99,5 %.

Analyysi yhdisteelle $C_{11}H_{16}N_2O$:

Lasketut arvot: C, 68,72; H, 8,39; N, 14,57

Saadut arvot: C, 68,50; H, 8,11; N, 14,49

1H NMR d_6 -DMSO: δ 8,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-C(2')), 8,43 (dd, $J = 1,7, 4,8$ Hz, 1H, H-C(6')), 7,66 (ddd, $J = 1,7, 2,0, 7,8$ Hz, 1H, H-C(4')), 7,34 (dd, $J = 4,8, 7,8$ Hz, 1H, H-C(5')), 4,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H, $\underline{CHOH}$), 2,87 (brdd, $J = 12,0, 21,4$ Hz, 2H, eq-H-C(2)), 2,32 (ddd, $J = 2,5, 12,0, 24,4$ Hz, ax-H-C(2)), 1,70 (brd, $J = 12,0$ Hz, 1H, NH),

1,53 (M, 1H, H-C(4)), 1,51 - 1,01 (m, 4H, H-C(3)). CIMS:
 m/z = 221 ((M+H+C₂H₄)⁺, 10 %), 194 ((M+H+1)⁺, 14 %),
 193 ((M+1)⁺, 100), 175 ((M+H-H₂O)⁺, 25).

HPLC-analyysi:

5 Pylväs: Chiralcel OD

Eluentti: 90 % heksaani/10 % etanoli

Virtausnopeus: 0,8 ml/min.

Aallonpituus: 215 nm

10 Retentioajat: (+)-enantiomeeri 20,1 min./(-)-enantiomeeri:
 18,5 min.

Kiteytyksen emäliuokset yhdistettiin ja väkevöitiin
 n. 1 litraksi. Muodostunut valkoinen kiteinen kiinteä aine
 eristettiin suodattamalla, jolloin saatiin lisämäärä
 (18,7 g, 33,96 mmol) suolaa, joka havaittiin 1:1 diaste-
 15 reomeeriseokseksi. Tämä aine uudelleenkiteytettiin viisi
 kertaa etanolista (900 ml, 600 ml, 550 ml, 500 ml,
 450 ml), jolloin saatiin puhdasta diastereomeerisuolaa
 (4,62 g, 8,39 mmol, 8 %). Johtamalla vapaa emäs liuotta-
 malla suola 10 % natriumhydroksidin vesiliuokseen (15 ml),
 20 uuttamalla kloroformiin (12 x 50 ml), haihduttamalla ja
 uudelleenkiteyttämällä tolueenista (20 ml), saatiin lisää
 enantiomeerisesti puhdasta amiinia (1,46 g, 7,59 mmol,
 91 %), s.p. 119 - 122 °C. Enantiomeerinen ylimäärä määri-
 tettynä HPLC:lla kiraalisella liikkumattomalla faasilla:
 25 99 %.

Esimerkki 2

R-1-[1-((9R,10R)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-meta-
 noantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)-
 metanoli

30 Käyttäen esimerkissä 1 kuvattua menetelmää, paitsi
 käyttäen kloorimetanoantraseenikarboksyylihapon (9R,10R)-
 enantiomeeria, joka on valmistettu alla kuvatulla tavalla,
 ja piperidiinialkoholien (1R)-enantiomeeria, otsikon yhdis-
 teen hydrokloridisuola saatiin valkoisena jauheena (48 %),
 35 s.p. 194 - 197 °C. α_D = -18,2° (c = 1,21, metanoli)

Analyysi yhdisteelle $C_{27}H_{27}ClN_2O \cdot 2,0HCl \cdot 1,5H_2O$:

Lasketut arvot: C, 61,08; H, 6,07; N, 5,27

Saadut arvot: C, 61,02; H, 5,69; N, 5,21

1H NMR (d_6 -DMSO+TFA-d): δ 8,92 (s, 2H, H-C(2''), H-C(6'')),
 5 8,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H-C(4'')), 8,12 (dD, J = 6,4,
 7,8 Hz, 1H, H-C(5'')), 7,48 (s, 1H, H-C(1)), 7,32 (m, 3H),
 7,01 (m, 3H), 4,77 (d, J = 4,4 Hz, 1H, $\underline{CHOH}$), 4,48 (s, 1H,
 H-C(10)), 4,34 (qAB, JAB = 14,4 Hz, 2H, $\underline{CH_2N}$), 3,56 (m, 2H,
 eq-H-C(2')), 3,22 (m, 2H, ax-H-C(2')), 2,73 (s, 2H,
 10 H-C(11)), 2,05 - 1,71 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS:
 m/z = 434 ((M+H)⁺, ^{37}Cl , 11 %), 433 ((M+H)⁺, ^{37}Cl , 38 %),
 432 ((M+H)⁺, ^{35}Cl , 36 %), 431 (M+H)⁺, ^{35}Cl , 100 %), 430
 (19), 429 (13), 413 (23).

(9R,10R)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-9-karboksylihappo hajotettiin seuraavasti:

a. Käyttäen esimerkissä 11 kuvattua menetelmää, paitsi käyttäen (1R,2R)-(-)-pseudoeufedriiniä hajottavan aineena, saatiin (9R,10R)-(-)-2-kloorimetanoantraseeni-9-karboksylihappoa, s.p. 169 - 170 °C. $\alpha_D = 100,8$ (c = 2,0, $CHCl_3$)

Analyysi yhdisteelle $C_{16}H_{11}ClO_2$:

Lasketut arvot: C, 70,99; H, 4,10

Saadut arvot: C, 70,75; H, 4,18

1H NMR ($CDCl_3$): δ 2,80 - 2,95 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 6,90 -
 25 7,12 (m, 3H), 7,23(d, J = 7,75 Hz, 1H), 7,27 - 7,36 (m,
 1H), 7,48 - 7,64 (m, 2H).

Esimerkki 3

S-1-[1-(9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseeni-9-yylimetyyli]-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)-metanoli.

Käyttäen esimerkissä 1 kuvattua menetelmää, paitsi käyttäen piperidiinialkoholin (1S)-enantiomeeria, joka on valmistettu alla kuvatulla tavalla, ja kloorimetani-
 35 raseenikarboksylihapon (9S,10S)-enantiomeeria, saatiin
 otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena

(66 %), s.p. 220 - 227 °C. $\alpha_D = +17,6^\circ$ (c = 0,51, metanoli).

Analyysi yhdisteelle $C_{27}H_{27}ClN_2O \cdot 0,2HCl \cdot 0,9H_2O$:

Lasketut arvot: C, 62,14; H, 5,96; N, 5,38

5 Saadut arvot: C, 62,14; H, 5,73; N, 5,52

1H NMR (d_6 -DMSO): δ 8,78 (brs, 2H, H-C(2''), H-C(6'')), 8,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H-C(4'')), 7,90 (dD, J = 5,6, 8,0 Hz, 1H, H-C(5'')), 7,50 (d, J = 1,5 Hz, H-C(1)), 7,30 (m, 3H), 6,99 (m, 3H), 4,63 (d, J = 5,2 Hz, 1H, CHOH), 4,46 (s, 1H, H-C(10)), 4,27 (m, 2H, CH_2N), 3,47 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,19 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,75 (brs, 2H, H-C(11)), 1,96 - 1,54 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z = 434 ((M+H)⁺, ^{37}Cl , 10 %), 433 ((M+H)⁺, ^{37}Cl , 35 %), 432 ((M+H)⁺, ^{35}Cl , 34 %), 431 (M+H)⁺, ^{35}Cl , 100 %), 15 413 (26).

a. S-1-(4-piperidyyli)-1-(3-pyridyyli)metanolin optinen hajotus

Yhdistetyt emäliuokset R-(4-piperidyyli)-1-(3-pyridyyli)metanolin valmistuksesta, joka kuvattiin esimerkissä 1r, haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle valkoista kiinteää ainetta (36 g). Tämä kiinteä aine liuotettiin 10 % natriumhydroksidin vesiliuokseen (200 ml), laitettiin jatkuva-uuttolaitteeseen ja uutettiin dikloorimetaanilla (1,8 l) 22 tunnin ajan. Dikloorimetaaniliuos haihdutettiin, jolloin saatiin keltaista puolikiinteää ainetta, joka suspensoitiin kuumaan tolueeniin (300 ml) ja suodatettiin. Kiinteät aineet suspensoitiin kloroformiin (100 ml) ja suodatettiin. Yhdistetyt suodokset haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle haalean keltaista vaahtoa (9,55 g, 49,67 mmol), joka todettiin seokseksi, jossa oli 75:25 S:R-enantiomeerialkoholeja, jotka olivat noin 80 % puhtaita. Tämä kiinteä aine liuotettiin etanoliin (220 ml) ja lisättiin liuokseen, jossa oli dibentsoyyli-D-viinihappoa (17,78 g, 49,67 mmol) etanolissa (185 ml). Seosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 10 min., sitten

se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, jossa kiteytyi valkoista kiteistä ainetta. Kiteinen suola eristettiin suodattamalla, se pestiin tuoreella etanolilla (25 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin diastereomeerisesti rikastet-
 5 tua suolaa (83:17 S:R-amiinia, 20,51 g, 37,25 mmol). Tämä suola uudelleenkiteytettiin kolme kertaa etanolista (1,2 l, 1,0 l, 0,95 l), jolloin saatiin diastereomeerisesti puhdasta suolaa (10,26 g, 18,65 mmol, 34 %). Suola liuotettiin 10 % natriumhydroksidin vesiliuokseen (40 ml)
 10 ja kylläiseen suolaliuokseen (20 ml) ja vapaa emäs uutettiin kloroformiin (12 x 50 ml). Kloroformiuutteet yhdistettiin, kuivattiin (K_2CO_3), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle harmahtavan valkoista kiinteää ainetta (3,26 g). Tämä aine uudelleenkiteytettiin tolueenista
 15 (40 ml), jolloin saatiin enantiomeerisesti puhdasta S-1-(4-piperidyyli)-1-(3-pyridyyli)metanolia (2,93 g, 15,23 mmol, 32 %) valkoisena kiinteänä aineena, s.p. 117,5 - 119 °C. $\alpha_D = -24,9^\circ$ (c = 1,89, MeOH). Enantiomeerinen ylimäärä määritettynä HPLC:lla kiraalisella liikkumattomalla faasilla:
 20 > 99,5 %.

Analyysi yhdisteelle $C_{11}H_{16}N_2O$:

Lasketut arvot: C, 68,72; H, 8,39; N, 14,57

Saadut arvot: C, 68,78; H, 8,46; N, 14,51

1H NMR (d_6 -DMSO): δ 8,44 (m, 2H, H-C(2'), H-C(6')), 7,66
 25 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H-C(4')), 7,34 (dd, J = 4,8, 7,8 Hz, 1H, H-C(3')), 4,28 (dd, J = 6,7 Hz, 1H, CHOH), 2,87 (brdd, J = 11,8, 21,0 Hz, 2H, eq-H-C(2)), 2,32 (ddd, J = 2,1, 12,2, 24,2 Hz, 2H, ax-H-C(2)), 1,70 (d, J = 12,5 Hz, 1H, NH), 1,54 (m, 1H, H-C(4)), 1,07 (m, 4H, H-C(3)). CIMS:
 30 m/z = 194 ((M+H)⁺, 14 %), 193 ((M+H)⁺, 100), 175 (23).

HPLC-analyysi:

Pylväs: Chiralcel OD

Eluentti: 90 % heksaani/10 % etanoli

Virtausnopeus: 0,8 ml/min.

35 Aallonpituus: 215 nm

Retentioajat: (+)-enantiomeeri 20,1 min./(-)-enantiomeeri: 18,5 min.

Esimerkki 4

5 S-1-[1-((9R,10R)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)metanoli

Käyttäen esimerkissä 1 kuvattua menetelmää, mutta käyttäen piperidiinialkoholin (1S)-enantiomeeria ja kloorimetanoantraseenikarboksyylihapon(9R,10R)-enantiomeeria, otsikon hydrokloridisuola saatiin valkoisena jauheena
10 (51 %), s.p. 220 - 225 °C. $\alpha_D = -44,0^\circ$ (c = 0,5, MeOH)

Analyysi yhdisteelle $C_{27}H_{27}ClN_2O \cdot 0.2HCl$:

Lasketut arvot: C, 64,35; H, 5,80; N, 5,55

Saadut arvot: C, 64,50; H, 5,95; N, 5,30

1H NMR (d_6 -DMSO): δ 8,68 (brs, 2H, H-C(2''), H-C(6'')),
15 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H-C(4'')), 7,75 (dd, J = 5,6, 8,2 Hz, 1H, H-C(5'')), 7,49 (s, H-C(1)), 7,32 (m, 3H), 6,99 (m, 3H), 4,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H, CHOH), 4,46 (s, 1H, H-C(10)), 4,25 (m, 2H, CH₂N), 3,41 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,18 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,74 (brs, 2H, H-C(11)), 1,06 -
20 1,54 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z = 434 ((M+H)⁺, ^{37}Cl , 12 %), 433 ((M+H)⁺, ^{37}Cl , 37 %), 432 ((M+H)⁺, ^{35}Cl , 28 %), 431 (M+H)⁺, ^{35}Cl , 100 %), 413 (37).

Esimerkki 5

25 (R,S)-1-[1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)metanoli

Liuos, jossa oli n-butyylilitiumia (2,24 ml 2,29 M liuosta heksaanissa, 5,15 mmol) tetrahydrofuraanissa (15 ml), jäädytettiin < -80 °C:seen ja sitä käsiteltiin
30 tipoittein liuoksella, jossa oli 3-bromipyridiiniä (813 mg, 5,15 mmol) tetrahydrofuraanissa (5 ml). Syntynyttä keltaisenvihreää liuosta sekoitettiin < -80 °C:ssa 30 min., sitten sitä käsiteltiin liuoksella, jossa oli dikloorimetanaaniantraseenipiperidiinialdehydiä (1,45 g,
35 4,12 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml). Seosta sekoitet-

tiin -60 °C:ssa yksi tunti, sitten se kaadettiin 10 % natriumhydroksidin vesiliuokseen (50 ml) ja uutettiin kloroformilla (3 x 75 ml). Orgaaniset uutteen pestiin peräkkäin 10 % natriumhydroksidin vesiliuoksella (50 ml) ja suolaliuoksella (50 ml), yhdistettiin, kuivattiin (K_2CO_3), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle meripihkanväristä vaahtoa (1,9 g). Puhdistamalla tämä aine tuitekromatografoimalla silikageelillä (eluentti: 3 % metanoli/kloroformi, 0,1 % NH_4OH), saatiin otsikon yhdiste (1,46 g) valkoisena vaahtona. Käsittelemällä tätä ainetta eetteripitoisella vetykloridilla, saatiin valkoista kiinteää ainetta, joka saostettiin uudelleen metanoli/eetteristä (1:30, 150 ml), jolloin saatiin dihydrokloridisuola, joka liuotettiin uudelleen veteen (150 ml) ja liuos lyofilisoitiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste (1,29 g, 2,56 mmol, 62 %) valkoisena jauheena, s.p. 219 - 225 °C (haj.)

Analyysi yhdisteelle $C_{27}H_{27}ClN_2O \cdot 2HCl \cdot 1,4H_2O$:

Lasketut arvot: C, 61,20; H, 6,06; N, 5,29

20 Saadut arvot: C, 61,07; H, 5,74; N, 5,24

1H NMR (d_6 -DMSO+TFA-d): δ 8,92 (m, 2H, H-C(2')), H-C(6')), 8,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H-C(4')), 8,13 (dd, J = 6,0, 8,0 Hz, 1H, H-C(5')), 7,50 (m, 1H, H-C(1)), 7,34 (m, 3H), 4,79 (m, 1H, CHOH), 4,47 (s, 1H, H-C(10)), 4,36 (m, 2H, CH₂N), 3,56 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,24 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,74 (m, 2H, H-C(11)), 1,96 - 1,66 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z = 434 ((M+H+1)⁺, ^{37}Cl , 11 %), 433 ((M+H)⁺, ^{37}Cl , 37 %), 432 ((M+H+1)⁺, ^{35}Cl , 31 %), 431 ((M+H)⁺, ^{35}Cl , 100 %), 413 (21).

30 Lähtöainepiperidiinialdehydi valmistettiin seuraavasti:

a. 1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyli)-4-formyyli-piperidiini

35 Liuos, jossa oli oksalyylidikloridia (4,51 g, 35,6 mmol) dikloorimetaanissa (100 ml), jäähdytettiin

< -60 °C:-seen ja sitä käsiteltiin tipoittain dimetyyli-sulfoksidilla (2,92 g, 37,4 mmol). Syntynyttä liuosta sekoitettiin -65 °C:ssa 15 min., sitten sitä käsiteltiin tipoittain liuoksella, jossa oli 1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidiinimetanolia (8,40 g, 23,7 mmol) dikloorimetaanissa (30 ml). Reaktioseosta sekoitettiin -65 °C:ssa yksi tunti, sitten sitä käsiteltiin trietyyliamiinilla (7,20 g, 71,2 mmol) ja sen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan. Seos kaadettiin sitten 10 % natriumhydroksidin vesiliuokseen (100 ml) ja uutettiin kloroformilla (3 x 150 ml). Orgaaniset uutteen pestiin peräkkäin 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella (100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml), yhdistettiin, kuivattiin (K₂CO₃), suodatettiin ja haihdu-tettiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste meripihkanväri-senä vaahtona (8,12 g, 23,1 mmol, 97 %). ¹H NMR (d₆-DMSO): 9,57 (s, 1H, CHO), 7,25 (m, 4H), 6,94 (m, 3H), 4,33 (s, 1H, H-C(10)), 3,34 (m, 2H, CH₂N), 2,87 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,50 (s, 2H, H-C(11)), 2,29 (m, 3H, ax-H-C(2'), H-C(4')), 1,75 (m, 2H, eq-H-C(3')), 1,46 (m, 2H, ax-H-C(3')).

b. 1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidiinimetanoli

Suspensio, jossa oli litiumalumiinihydridiä (4,53 g, 119,5 mmol) tetrahydrofuraanissa (175 ml), kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan ja sitä käsiteltiin tipoittain liuoksella, jossa oli 1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylikarbonyyli)-4-piperidiinikarboksylaattia (9,83 g, 23,9 mmol) tetrahydrofuraanissa (75 ml), nopeudella, joka oli riittävä pitämään yllä palautusjäähdytyslämpötila. Kun lisäys oli päätynyt, seosta sekoitettiin palautusjäähdytyslämpötilassa, sitten se jäähdytettiin 0 °C:seen ja tukahdutettiin lisäämällä peräkkäin vettä (4,5 ml), 10 % natriumhydroksidin vesiliuosta (4,5 ml) ja vettä (13,5 ml). Syntynyttä maito-

maista suspensiota käsiteltiin seliitillä, se lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin 15 min. Kiinteä aine poistettiin suodattamalla seliitin läpi, suodossakku pestiin tetrahydrofuraani/metanolilla (20:1, 2 x 200 ml) ja suodos haihdutettiin. Jauhamalla kuivaksi saatu kiinteä aine etyyliasetaatte/heksaanissa (1:1, 50 ml) ja haihduttamalla liuotin, saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiinteänä aineena (8,40 g, 23,7 mmol, 99 %). ¹H NMR (d₆-DMSO): δ 7,24 (m, 4H), 4,39 (brs, 1H, CH₂OH), 4,30 (s, 1H, H-C(10)), 3,36 - 3,21 (m, 4H, CH₂N), 2,96 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,46 (s, 2H, H-C(11)), 2,15 (m, 2H, ax-H-C(2')), 1,60 (m, 2H, eq-H-C(3')), 1,35 (m, 1H, H-C(4')), 1,10 (m, 2H, ax-H-C(3')).

c. Etyyli-1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylikarbonyyli)-4-piperidiinikarboksy-laatti

Suspensiota, jossa oli (9RS,10RS)-2-kloori-9,10-metano-9-atraseenikarboksyylihappoa (7,50 g, 27,7 mmol) ja joka oli valmistettu esimerkissä 1j kuvatulla tavalla, tolueenissa (75 ml), käsiteltiin tionyylikloridilla (4,12 g, 34,6 mmol) ja N,N-dimetyyliformamidilla (2 tippaa). Seosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan kolme tuntia, sitten se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja sitä käsiteltiin etyyli-isonipekootatilla (10,88 g, 69,25 mmol). Syntynyttä paksua suspensiota sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia, sitten se kaadettiin 1 N suolahappoon (100 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Orgaaniset uutteen pestiin peräkkäin 1 N suolahapolla (100 ml), 10 % natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml), yhdistettiin, kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle meripihkanväristä öljyä, joka kiinteytyi seisoettaessa. Kiteinen tuote jauhettiin kuivaksi heksaanissa (300 ml) ja etterissä (25 ml), eristettiin suodattamalla, pestiin heksaani/etterillä (10:1, 50 ml) ja ilmakuiivat-

tiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste (9,83 g, 23,9 mmol, 87 %) valkoisena kiinteänä aineena. ^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 7,5 (br, 1H, H-C(1)), 7,35 (m, 3H), 7,01 (m, 3H), 4,5 (br, 1H), 4,43 (s, 1H, H-C(10)), 4,08 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 3,6 (br, 1H), 3,2 - 2,55 (br, 6H), 2,05 - 1,45 (br, 5H), 1,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH₂CH₃).

Esimerkki 6

1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)metanoli

Esimerkissä 5 kuvatulla menetelmällä, paitsi käyttäen alla olevassa esimerkissä valmistettua piperidiinialdehydiä, otsikon hydrokloridisuola saatiin valkoisena jauheena (55 %), s.p. 235 - 238 °C.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,2\text{HCl} \cdot 1,1,4\text{H}_2\text{O}$:

Lasketut arvot: C, 65,55; H, 6,68; N, 5,66

Saadut arvot: C, 65,44; H, 6,56; N, 5,55

^1H NMR (d_6 -DMSO+TFA- d): δ 8,92 (m, 2H, H-C(2''), H-C(6'')), 8,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H-C(4'')), 8,13 (dd, $J = 5,9, 8,3$ Hz, 1H, H-C(5'')), 7,32 (m, 4H), 7,00 (m, 4H), 4,78 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, CHOH), 4,45 (s, 1H, H-C(10)), 4,30 (s, 2H, CH₂N), 3,58 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,25 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,71 (s, 2H, H-C(11)), 2,0 - 1,65 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: $m/z = 398$ ((M+H+1)⁺, 30 %), 397 ((M+H)⁺, 100), 379 (15).

Lähtöainepiperidiinialdehydi valmistettiin seuraavasti:

a.1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-formyylipiperidiini

Liuos, jossa oli oksalyylikloridia (3,86 g, 30,4 mmol) dikloorimetaanissa (100 ml), jäähdytettiin -60 °C:seen ja sitä käsiteltiin tipoittain dimetyyli-sulfoksidilla (2,49 g, 31,89 mmol), jolloin ilmeni voimakasta kaasun kehitystä. Syntynyttä seosta sekoitettiin -60 °C:ssa 15 min., sitten sitä käsiteltiin tipoittain liuoksella, jossa oli 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-

9-yylimetyyli)-4-piperidiinimetanolia (6,47 g, 20,25 mmol) dikloorimetaanissa (30 ml). Seosta sekoitettiin -60 °C:ssa 1 tunti, sitten sitä käsiteltiin trietyyliamiinilla (6,15 g, 60,75 mmol). Reaktion annettiin lämmetä huoneen-
 5 lämpötilaan, sitten se kaadettiin 10 % natriumhydroksive-siliuokseen (50 ml) ja uutettiin kloroformiin 3 x 75 ml). Orgaaniset uutteet pestiin peräkkäin 1 N natriumhydrok-sidin vesiliuoksella (50 ml) ja suolaliuoksella (50 ml), yhdistettiin, kuivattiin (K_2CO_3), suodatettiin ja haihdu-
 10 tettiin, jolloin jäi jäljelle kullanruskeaa kiinteää ai- netta. Jauhamalla kuivaksi heksaanissa (50 ml), sen jäl- keen suodattamalla, saatiin otsikon yhdiste (5,09 g, 16,05 mmol, 79 %) kullanruskeana kiinteänä aineena. 1H NMR (d_6 -DMSO): δ 9,57 (s, 1H, CHO), 7,28 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,91 (m, 4H), 4,30 (s, 1H, H-C(10)), 3,34 (s, 2H, CH₂N), 2,86 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,45 (s, 2H, H-C(11)), 2,29 (m, 3H, ax-HC-(2'), H-C(4')), 1,76 (m, 2H, eq-H-C(3')), 1,45 (m, 2H, ax-H-C(3')).

**b.1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyy-
 20 li)-4-piperidiinimetanoli**

Liuos, jossa oli etyyli-1-(9,10-dihydro-9,10-meta- noantrasen-9-yylikarbonyyli)-4-piperidiinikarboksylaattia (0,33 g, 88,4 mmol) tetrahydrofuraanissa (50 ml), lisät- tiin tipoittain suspensioon, joss oli litiumalumiinihydri-
 25 diä (4,70 g, 123,8 mmol) tetrahydrofuraanissa (70 ml) pa- lautusjäähdytyslämpötilassa. Kun lisäys oli päättynyt, seosta pidettiin palautusjäähdytyslämpötilassa kaksi tun- tia, sitten se jäähdytettiin 0 °C:seen ja sitä käsiteltiin peräkkäin 10 % natriumhydroksidin vesiliuoksella (4,7 ml),
 30 vedellä (4,7 ml) ja 10 % natriumhydroksidin vesiliuoksella (14,1 ml). Syntynyttä valkoista suspensiota sekoitettiin 30 minuuttia, sitten sitä käsiteltiin piimaalla (25 g) ja se suodatettiin piimaakerroksen läpi. Suodoskakku pestiin tetrahydrofuraani/metanolilla (20:1, 2 x 200 ml). Suodos
 35 haihdutettiin, jolloin satiin otsikon yhdiste kullanrus-

keana kiinteänä aineena (23,5 g, 77,0 mmol, 87 %). ¹H NMR (d₆-DMSO): δ 7,25 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 4,38 (t, J = 5,2 Hz, 1H, CH₂OH), 4,29 (s, 1H, H-C(10)), 3,32 (s, 2H, CH₂N), 3,21 (m, 2H, CH₂OH), 2,97 (d, J = 11,2 Hz, 2H, eq-H-C(2')), 2,44 (s, 2H, H-C(11)), 2,14 (dd, J = 11,2, 11,2 Hz, ax-H-C(2')), 1,58 (d, J = 11,0 Hz, eq-H-C(3')), 1,34 (m, 1H, H-C(4')), 1,10 (ddd, J = 3,5, 11,0, 11,2 Hz, 2H, ax-H-C(3')).

c. Etyyli-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylikarbonyyli)-4-piperidiinikarboksylaatti

Liuosta, jossa oli 9,10-dihydro-9,10-metano-9-ant-raseenikarboksyylihappoa (21,8 g, 92,4 mmol) tolueenissa (160 ml), käsiteltiin tionyylikloridilla (11,7 g, 99 mmol) ja N,N-dimetyyliformamididilla (0,1 g). Syntynyttä liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan kaksi tuntia, sitten se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Seosta käsiteltiin tipoittain liuoksella, jossa oli etyyli-isonipekottaattia (31,1 g, 198 mmol) tolueenissa (20 ml), käyttäen jää/vesihaudetta reaktiolämpötilan pitämiseksi < 35 °C:ssa. Kun lisäys oli suoritettu, seosta sekoitettiin yksi tunti huoneenlämpötilassa, sitten se pestiin peräkkäin 10 % suolahapolla (40 ml), vedellä (40 ml), 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella (40 ml), vedellä (40 ml) ja suolaliuoksella (40 ml). Vesifaasit uutettiin tolueenilla (100 ml). Orgaaniset uutteen yhdistettiin, kuivatettiin (MgSO₄), suodatettiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste (33,0 g, 85,2 mmol, 92 %) harmahtavan valkoisena kiinteänä aineena, ¹H NMR (d₆-DMSO): δ 7,33 - 7,14 (m, 4H), 6,99 (m, 4H), 4,54 (br, 1H), 4,38 (s, 1H, H-C(10)), 4,09 (q, J = 6,5 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3,8 (br, 1H), 3,0 - 2,5 (br, 6H), 2,05 - 1,45 (br, 5H), 1,19 (t, J = 6,5 Hz, 3H, CH₂CH₃).

Esimerkki 7

(R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyliimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(2-pyridyyli)metanoli

5 Esimerkissä 5 kuvatulla menetelmällä, paitsi käyttäen 2-bromipyridiiniä litiointimenetelmässä ja esimerkissä 6a valmistettua piperidiinialdehydiä, otsikon yhdisteen hydrokloridisuola saatiin valkoisena jauheena (41 %), s.p. 211 - 214 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{27}H_{28}N_2O \cdot 0.2, OHCl \cdot 1.1, 25H_2O$:

10 Lasketut arvot: C, 65,92; H, 6,66; N, 5,69

Saadut arvot: C, 66,00; H, 6,63; N, 5,57

1H NMR (d_6 -DMSO+TFA-d): δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 1H, H-C(6'')), 8,65 (m, 1H, H-C(3'')), 8,13 - 8,02 (m, 2H, H-C(4'')), H-C(5'')), 7,34 (m, 4H), 6,99 (m, 4H), 5,02 (brs, 1H, CHOH), 4,45 (s, 1H, H-C(10)), 4,34 (s, 2H, CH_2N), 3,55 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,25 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,71 (s, 2H, H-C(11)), 2,25 - 1,50 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z = 398 ((M+H) $^+$, 27 %), 397 ((M+H) $^+$, 100), 379 (3).

20 Esimerkki 8

(R,S)-1-[1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyli)-4-piperidyyli]-1-(2-pyridyyli)metanoli

25 Esimerkissä 5 kuvatulla menetelmällä, paitsi käyttäen 2-bromipyridiiniä litiointimenetelmässä ja esimerkissä 5a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena (53 %), s.p. 230 - 234 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{27}H_{27}ClN_2O \cdot 0.2, OHCl \cdot 1.0, 8H_2O$:

30 Lasketut arvot: C, 62,57; H, 5,95; N, 5,40

Saadut arvot: C, 62,48; H, 6,03; N, 5,25

1H NMR (d_6 -DMSO+TFA-d): δ 8,85 (d, J = 5,8 Hz, 1H, H-C(6'')), 8,63 (m, 1H, H-C(3'')), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, H-C(4'')), 8,02 (dd, J = 5,8, 7,9 Hz, H-C(5'')), 7,49 (d, J = 1,5 Hz, 1H, H-C(2)), 7,32 (m, 3H), 7,03 (m, 3H), 5,03

(brs, 1H, CHOH), 4,47 (s, 1H, H-C(10)), 4,35 (q_{AB} , J_{AB} = 12,1 Hz, 2H, CH_2N), 3,57 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,22 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,74 (s, 2H, H-C(11)), 2,2 - 1,5 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CISM: m/z = 434 ((M+H)⁺, ³⁷Cl, 5 %),
 5 433 ((M+H)⁺, ³⁷Cl, 20 %), 432 ((M+H+1)⁺, ³⁵Cl, 17 %), 431 (M+H)⁺, ³⁵Cl, 61 %).

Esimerkki 9

(R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-
 yyylimettyyli)-4-piperidyyli]-1-(4-isokinolyyli)metanoli

10 Esimerkissä 5 kuvatulla menetelmällä, paitsi käyttäen 4-bromi-isokinoliinia litiointimenetelmässä ja esimerkissä 6a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena (30 %), s.p. 215 - 220 °C.

15 Analyysi yhdisteelle $C_{31}H_{30}N_2O \cdot 0,2, OHCl \cdot 1, OH_2O$:

Lasketut arvot: C, 69,72; H, 6,38; N, 5,21

Saadut arvot: C, 69,45; H, 6,34; N, 5,25

¹H NMR (d_6 -DMSO+TFA- d): δ 9,92 (s, 1H, H-C(2'')), 8,71 - 8,58 (m, 3H, H-C(1''), H-C(5''), H-C(8'')), 8,28 (dd, J = 7,7, 7,8 Hz, 1H, H-C(6'')), 8,08 (dd, J = 7,7, 7,8 Hz, 1H, H-C(7'')), 7,32 (m, 4H), 6,99 (m, 4H), 5,41 (d, J = 3,0 Hz, 1H, CHOH), 4,45 (s, 1H, H-C(10)), 4,29 (s, 2H, CH_2N), 3,55 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,25 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,70 (s, 2H, H-C(11)), 2,32 - 1,61 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')).
 20 CIMS: m/z = 448 ((M+H+1)⁺, 35 %), 447 ((M+H)⁺, 100), 446 (16), 429 (16).

Esimerkki 10

(R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-
 yyylimettyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-kinolyyli)metanoli

30 Esimerkissä 5 kuvatulla menetelmällä, paitsi että käytettiin 3-bromikinoliinia litiointimenetelmässä ja esimerkissä 6a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena (57 %), s.p. 195 - 205 °C.

35 Analyysi yhdisteelle $C_{31}H_{30}N_2O \cdot 0,2, OHCl \cdot 1, 5H_2O$:

Lasketut arvot: C, 68,12; H, 6,45; N, 5,13

Saadut arvot: C, 68,24; H, 6,18; N, 4,99

¹H NMR (d₆-DMSO+TFA-d): δ 9,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H-C(2')), 9,20 (s, 1H, H-C(4')), 8,43 (d, J = 8,0 Hz, H-C(5')), 8,38 (d, J = 8,6 Hz, H-C(8')), 8,17 (m, 1H, H-C(6')), 8,00 (m, H-C(7')), 7,34 (m, 4H), 6,98 (m, 4H), 4,93 (d, J = 4,8 Hz, 1H, CHOH), 4,45 (s, 1H, H-C(10)), 4,35 (s, 2H, CH₂N), 3,59 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,25 (M, 2H, eq-H-C(2')), 2,70 (s, 2H, H-C(11)), 2,2 - 1,6 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z = ((M+H+1)⁺, 3+ %), 447 ((M+H)⁺, 81), 446 (9), 429 (15), 130 (100).

Esimerkki 11

(r,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-metoksifenyyli)metanoli

Esimerkissä 5 kuvatulla menetelmällä, paitsi että käytettiin 3-bromianisolia litiointimenetelmässä ja esimerkissä 6a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena (77 %), s.p. 180 - 184 °C.

Analyysi yhdisteelle C₂₉H₃₁NO₂·1,0HCl·0,5 H₂O:

Lasketut arvot: C, 73,95; H, 7,05; N, 2,97

Saadut arvot: C, 73,69; H, 7,26; N, 2,86

¹H NMR (d₆-DMSO+TFA-d): δ 7,32 (m, 5H), 6,98 (m, 4H), 6,83 (m, 3H), 4,44 (s, 1H, H-C(10)), 4,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H, CHOH), 4,29 (s, 2H, CH₂N), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,55 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,22 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,70 (s, 2H, H-C(11)), 1,87 - 1,50 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z = 427 ((M+H+1)⁺, 23 %), 426 (M+H)⁺, 100), 408 (21).

Esimerkki 12

(R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(4-metoksifenyyli)metanoli

Esimerkissä 5 kuvatulla menetelmällä, paitsi käyttäen 4-bromianisolia litiointimenetelmässä ja esimerkissä 6a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yh-

disteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena (33 %), s.p. 109 - 115 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{29}H_{31}NO_2 \cdot 1,0C_6H_8O_7 \cdot 1,25H_2O$:

Lasketut arvot: C, 63,69; H, 6,37; N, 2,03

5 Saadut arvot: C, 63,69; H, 6,14; N, 2,05

1H NMR (d_6 -DMSO+TFA- d): δ 7,27 (m, 6H), 6,93 (m, 6H), 4,44 (s, 1H, H-C(10)), 4,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H, CHOH), 4,29 (s, 2H, CH_2N), 3,73 (s, 3H, OHC_3), 3,57 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,22 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,73 (q_{AB} , J_{AB} = 15,4 Hz, 4H, sitraatti), 2,65 (s, 2H, H-C(11)), 1,85 - 1,50 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z = 427 ((M+H+1) $^+$, 27 %), 426 (M+H) $^+$, 100), 408 (57).

Esimerkki 13

15 (R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-
yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(1-naftyyli)metanoli

Esimerkissä 5 kuvatulla menetelmällä, paitsi että käytettiin 1-brominaftaleenia litiointimenetelmässä ja esimerkissä 6a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena
20 (64 %), s.p. 185 - 190 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{32}H_{31}NO \cdot 1,0HCl \cdot 0,7H_2O$:

Lasketut arvot: C, 77,69; H, 6,80; N, 2,83

Saadut arvot: C, 77,59; H, 6,71; N, 2,80

25 1H NMR (d_6 -DMSO+TFA- d): δ 8,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,33 (m, 4H), 6,98 (m, 4H), 5,24 (d, J = 4,4 Hz, 1H, CHOH), 4,44 (s, 1H, H-C(10)), 4,26 (s, 2H, CH_2N), 3,56 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,19 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,68 (s, 2H, H-C(11)), 1,9 - 1,5 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z =
30 447 ((M+H+1) $^+$, 38 %), 446 ((M+H) $^+$, 100), 445 (10), 428 (33).

Esimerkki 14

(R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3,4-dikloorifenyyli)metanoli

5 Esimerkissä 5 kuvatulla menetelmällä, paitsi että käytettiin 1-bromi-3,4-diklooribentseeniä litiointimenetelmässä ja esimerkissä 6a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena (33 %), s.p. 187 - 193 °C.

10 Analyysi yhdisteelle $C_{28}H_{27}Cl_2NO \cdot 1,0HCl \cdot 0,6H_2O$:

Lasketut arvot: C, 65,72; H, 5,75; N, 2,73

Saadut arvot: C, 65,54; H, 5,58, N, 2,66

1H NMR (d_6 -DMSO+TFA- d): δ 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H-C(6')), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H-C(2')), 7,32 (m, 5H), 6,98 (m, 4H), 4,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H, CHOH), 4,44 (s, 1H, H-C(10)), 4,30 (s, 2H, CH₂N), 3,58 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,21 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,67 (s, 2H, H-C(11)), 1,9 - 1,5 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z = 468 ((M+H)⁺, $^{37}Cl^{37}Cl$, 12 %), 467 ((M+H+1)⁺, $^{37}Cl^{35}Cl$, 19 %), 466 ((M+H)⁺, $^{37}Cl^{35}Cl$, 62 %), 465 ((M+H+1)⁺, $^{35}Cl^{35}Cl$, 40 %), 466 ((M+H)⁺, $^{35}Cl^{35}Cl$, 100), 463 (24), 462 (19), 448 (20), 447 (10), 446 (35).

Esimerkki 15

25 (R,S)-1-[1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-metoksyfenyyli)metanoli

30 Esimerkissä 5 kuvatulla menetelmällä, paitsi että käytettiin 3-bromianisolia litiointimenetelmässä ja esimerkissä 5a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon sitraattisuola valkoisena jauheena (21 %), s.p. 132 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{29}H_{30}ClNO_2 \cdot 1,2C_6H_8O_7 \cdot 0,2H_2O$:

Lasketut arvot: C, 62,29; H, 5,78; N, 1,99

Saadut arvot: C, 62,15; H, 5,71; N, 2,03

¹H NMR (d₆-DMSO+TFA-d): δ 7,45 (d, J = 1,5 Hz, H-C(1)), 7,29 (m, 4H), 6,92 (m, 6H), 4,46 (s, 1H, H-C(10)), 4,38 (d, J = 5,1 Hz, 1H, CHOH), 4,31 (q_{AB}, J_{AB} = 14,1 Hz, 2H, CH₂N), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,58 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,19 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,75 (q_{AB}, J_{AB} = 15,3 Hz, 4H, sitraatti), 2,69 (s, 2H, HC-(11)), 1,82 - 1,62 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z = 462 ((M+H)⁺, ³⁷Cl, 37 %), 461 ((M+H+1)⁺, ³⁵Cl, 38 %), 460 ((M+H)⁺, ³⁵Cl, 100), 459 (21), 444 (13), 442 (38).

10 Esimerkki 16

(R,S)-1-[1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-metoksyfenyyli)metanoli

15 Esimerkissä 15 kuvatulla tavalla otsikon yhdisteen hydrokloridisuola saatiin valkoisena jauheena (59 %), s.p. 165 - 170 °C.

Analyysi yhdisteelle C₂₉H₃₀ClNO₂·1,0HCl·0,25H₂O:

Lasketut arvot: C, 69,53; H, 6,34; N, 2,80

Saadut arvot: C, 69,54; H, 6,31; N, 2,72

20 ¹H NMR (d₆-DMSO+TFA-d): δ 7,46 (d, J = 1,6 Hz, H-C(1)), 7,29 (m, 4H), 6,92 (m, 6H), 4,46 (s, 1H, H-C(10)), 4,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H, CHOH), 4,32 (q_{AB}, J_{AB} = 14,4 Hz, 2H, CH₂N), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 3,57 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,21 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,71 (q_{AB}, J_{AB} = 8,5 Hz, 2H, H-C(11)), 25 1,96 - 1,54 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z = 462 (((M+H+1)⁺, ³⁷Cl, 35 %), 461 ((M+H+1)⁺, ³⁵Cl, 37 %), 460 ((M+H)⁺, ³⁵Cl, 100), 459 (25), 444 (11), 442 (42).

Esimerkki 17

30 (R,S)-1-[1-(0,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(4-metyylifenyyli)metanoli

Esimerkissä 5 kuvatulla tavalla, paitsi että käytettiin 4-bromitolueenia litiointimenetelmässä ja esimerkissä 6a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena 35 (24 %), s.p. 180 - 182 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{29}H_{31}NO \cdot 1,0HCl \cdot 1,2H_2O$:

Lasketut arvot: C, 74,48; H, 7,41, N, 2,99

Saadut arvot: C, 74,44; H, 7,14; N, 2,99

1H NMR (d_6 -DMSO+TFA-d): δ 7,32 (m, 4H), 7,16 (m, 4H), 6,98 (m, 4H), 4,43 (s, 1H, H-C(10)), 4,36 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H, CHOH), 3,58 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,22 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,67 (s, 2H, H-C(11)), 2,28 (s, 3H, CH₃), 1,9 - 1,5 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: $m/z = 411$ ((M+H+1)⁺, 30 %), 410 ((M+H)⁺, 100), 409 (31), 408 (20), 393 (14), 392 (50).

10 Esimerkki 18

(R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(2-metoksifenyyli)metanoli

Esimerkissä 5 kuvatulla tavalla, paitsi että käytettiin 2-bromianisolia litiointimenetelmässä ja esimerkissä 6a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otikon yhdisteen sitraattisuola valkoisena jauheena (33 %), s.p. 115 - 120 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{29}H_{31}NO_2 \cdot 1,3C_6H_8O_7 \cdot 0,6H_2O$:

Lasketut arvot: C, 64,41; H, 6,25; N, 2,04

20 Saadut arvot: C, 64,42; H, 6,06; N, 2,10

1H NMR (d_6 -DMSO+TFA-d): δ 7,32 (m, 6H), 6,97 (m, 6H), 4,80 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H, CHOH), 4,44 (s, 1H, H-C(10)), 4,29 (s, 2H, CH₂N), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,60 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,18 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,75 (q_{AB} , $J_{AB} = 15,4$ Hz, 4H, sitraatti), 2,68 (s, 2H, H-C(11)), 1,9 - 1,5 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: $m/z = 427$ ((M+H+1)⁺, 34 %), 426 ((M+H)⁺, 100), 425 (22), 424 (10), 409 (15), 408 (46).

Esimerkki 19

30 (R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(2,5-dimetoksifenyyli)metanoli

Esimerkissä 5 kuvatulla menetelmällä, paitsi että käytettiin 1-bromi-2,5-dimetoksibentseeniä litiointimenetelmässä ja esimerkissä 6a valmistettua piperidiinialdehy-

diä, saatiin otsikon yhdisteen sitraattisuola valkoisena jauheena (34 %), s.p. 135 - 137 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{30}H_{33}NO_3 \cdot 1,0C_6H_8O_7 \cdot 1,2H_2O$:

Lasketut arvot: C, 64,60; H, 6,53; N, 2,09

5 Saadut arvot: C, 64,39; H, 6,18, N, 2,13

1H NMR (d_6 -DMSO+TFA-d): δ 7,32 (m, 4H), 6,90 (m, 7H), 4,76 (d, J = 4,0 Hz, 1H, CHOH), 4,44 (s, 1H, H-C(10)), 4,29 (s, 2H, CH₂N), 3,73 (s, 3H, OCH₃), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 3,55 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,20 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,70 (q_{AB} , J_{AB} = 15,4 Hz, 4H, sitraatti), 2,68 (s, 2H, H-C(11)), 1,9 - 1,5 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z = 457 ((M+H+1)⁺, 39 %), 456 ((M+H)⁺, 100), 455 (13), 439 (17), 438 (46), 113 (31).

Esimerkki 20

15 (R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyli-metyyli)-4-piperidyli]-1-(2,4-dimetoksifenyyli)metanoli

Esimerkissä 5 kuvatulla tavalla, paitsi että käytettiin 1-bromi-2,4-dimetoksibentseeniä litiointimenetelmässä ja esimerkissä 6a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen sitraattisuola valkoisena jauheena (22 %), s.p. 145 - 150 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{38}H_{38}N_2O_3 \cdot 1,0HCl \cdot 1,2H_2O$:

Lasketut arvot: C, 64,60; H, 6,53; N, 2,09

25 Saadut arvot: C, 64,65, H, 6,31; N, 2,10

1H NMR (d_6 -DMSO+TFA-d): δ 7,31 (m, 5H), 7,00 (m, 4H), 6,54 (m, 2H), 4,72 (d, J = 4,3 Hz, 1H, CHOH), 4,44 (s, 1H, H-C(10)), 4,29 (s, 2H, CH₂N), 3,76 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3,58 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,38 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,75 (q_{AB} , J_{AB} = 15,4 Hz, 4H, sitraatti), 2,68 (s, 2H, H-C(11)), 1,9 - 1,5 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z = 456 ((M+H)⁺, 12 %), 439 (15), 438 (58), 113 (100).

Esimerkki 21

(R,S)-1-[1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-metanoantra-
sen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(4-metoksifenyyli)me-
tanoli

- 5 Esimerkissä 5 kuvatulla menetelmällä, paitsi että
käytettiin 4-bromianisolia litiointimenetelmässä ja esi-
merkissä 5a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin
otsikon yhdisteen sitraattisuola (48 %), s.p. 119 -
122 °C.
- 10 Analyysi yhdisteelle $C_{29}H_{30}ClNO_2 \cdot C_6H_8O_7 \cdot 0,4H_2O$:
Lasketut arvot: C, 63,75; H, 5,93; N, 2,12
Saadut arvot: C, 63,74; H, 6,19; N, 1,85
1H NMR (d_6 -DMSO+TFA- d): δ 7,46 (s, 1H, H-C(1)), 7,32 (m,
3H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,91 (d, J =
15 8,1 Hz, 2H), 4,47 (s, 1H, H-C(10)), 4,34 (brs, 1H, CHOH),
4,32 (q_{AB} , J_{AB} = 13,9 Hz, 2H, CH_2N), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 3,58
(m, 2H, ax-H-C(2')), 3,21 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,79 (q_{AB} ,
 J_{AB} = 14,5 Hz, sitraatti), 2,71 (q_{AB} , J_{AB} = 8,9 Hz, 2H,
H-C(11)), 1,87 - 1,59 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z
20 462 ((M+H)⁺, ^{37}Cl , 17 %), 461 ((M+H+1)⁺, ^{35}Cl , 17 %), 462
((M+H)⁺, ^{35}Cl , 53 %), 442 (37), 189 (42), 175 (65), 143
(100), 113 (74).

Esimerkki 22

- (R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-
25 yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-metyylifenyyli)metanoli

- Esimerkissä 5 kuvatulla menetelmällä, paitsi että
käytettiin 3-bromitolueenia litiointimenetelmässä ja esi-
merkissä 6a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin
otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena
30 (26 %), s.p. 180 - 185 °C.

- Analyysi yhdisteelle $C_{29}H_{31}NO \cdot 1,0HCl \cdot 0,35H_2O$:
Lasketut arvot: C, 77,00; H, 7,28; N, 3,09
Saadut arvot: C, 77,02; H, 7,27; N, 3,06
1H NMR (d_6 -DMSO+TFA- d): δ 7,32 (m, 4H), 7,13 (m, 4H), 6,98
35 (m, 4H), 4,43 (s, 1H, H-C(10)), 4,34 (d, J = 5,1 Hz, 1H,

CHOH), 4,29 (s, 2H, CH₂N), 2,57 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,22 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,68 (s, 2H, H-C(11)), 2,30 (s, 3H, CH₃), 1,84 - 1,65 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z = ((M+H+1)⁺, 31 %), 410 ((M+H)⁺, 100), 409 (24), 408 (17), 392 (32).

Esimerkki 23

(R,S)-1-[1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-metyyli-fenyyli)metanoli

Esimerkissä 5 kuvatulla tavalla, paitsi että käytettiin 3-bromitolueenia litiointimenetelmässä ja esimerkissä 5a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena (30 %), s.p. 273 - 277 °C.

Analyysi yhdisteelle C₂₉H₃₀ClNO.1,0HCl.0,25H₂O:

Lasketut arvot: C, 71,82; H, 6,55; N, 2,89

Saadut arvot: C, 71,86; H, 6,48; N, 2,80

¹H NMR (d₆-DMSO+TFA-d): δ 7,47 (s, 1H, H-C(1)), 7,33 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,06 (m, 6H), 4,47 (s, 1H, H-C(10)), 4,36 (m, 3H, CHOH, CH₂N), 3,59 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,22 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,72 (s, 2H, H-C(11)), 2,34 - 1,66 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z = 447 ((M+H+1)⁺, ³⁷Cl, 12 %), 446 ((M+H)⁺, ³⁷Cl, 39), 445 ((MK+H+1)⁺, ³⁵Cl, 32), 444 ((M+H)⁺, ³⁵Cl, 100), 428 (17), 426 (48).

Esimerkki 24

(R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)metanoli

Liuos, jossa oli n-butyylilitiumia (1,81 ml 2,3 M liuosta heksaaneissa, 4,16 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml), jäähdytettiin -65 °C:seen ja sitä käsiteltiin tipoittein 1-metyyli-imidatsolilla (310 mg, 2,78 mmol). Reaktioseoksen annettiin lämmetä -20 °C:seen ja sitä sekoitettiin 15 min.. Kun se oli jäähdytetty -65 °C:seen, siihen lisättiin liuos, jossa oli piperidiinialdehydiä

(600 mg, 1,89 mmol), joka oli valmistettu esimerkissä 6a kuvatulla tavalla, tetrahydrofuraanissa (4 ml). Seosta sekoitettiin -65 °C:ssa yksi tunti, sitten se kaadettiin veteen (20 ml) ja uutettiin kloroformiin (3 x 50 ml). Or-

5 gaaniset uutteet pestiin peräkkäin 10 % natriumhydroksidin vesiliuoksella (20 ml) ja suolaliuoksella (20 ml), yhdistettiin, kuivattiin (K_2CO_3), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle meripihkanväristä öljyä (920 mg). Puhdistamalla tuikekromatografoimalla silikageelillä

10 (eluentti: 960:40:1 kloroformi/metanoli/ammoniumhydroksidi), saatiin otsikon yhdiste valkoisena jauheena (490 mg, 1,23 mmol, 63 %). Liuosta, jossa oli vapaa emäs eetterissä (25 ml), käsiteltiin vetykloridilla (g), jolloin saatiin hydrokloridisuola valkoisena jauheena, s.p. 208 - 215 °C.

15 Analyysi yhdisteelle $C_{26}H_{29}N_3O \cdot 2,0HCl \cdot 2,2H_2O$:
 Lasketut arvot: C, 60,98; H, 6,97; N, 8,21
 Saadut arvot: C, 60,81; H, 6,78; N, 8,23
 1H NMR (d_6 -DMSO+TFA- d): δ 7,70 (s, 1H, H-C(4')), 7,64 (s, 1H, H-C(5')), 7,35 (m, 4H), 7,00 (m, 4H), 4,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H, CHOH), 4,46 (s, 1H, H-C(10)), 4,37 (s, 2H, CH_2N), 3,91 (s, 3H, NCH_3), 3,60 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,31 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,75 (s, 2H, H-C(11)), 2,1 - 1,5 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z 401 ((M+H) $^+$, 26 %), 400 ((M+H) $^+$, 100 %), 83 (37).

20

25 **Esimerkki 25**

(R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyli-metyyli)-4-piperidyyli]-1-(1-metyyllibentsimidatsol-2-yyli)metanoli

Esimerkissä 24 kuvatulla menetelmällä, paitsi että

30 käytettiin 1-metyyllibentsimidatsolia litiointimenetelmässä ja esimerkissä 6a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena (47 %), s.p. 222 - 228 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{30}H_{31}N_3O \cdot 2,0HCl \cdot 1,0H_2O$:
 35 Lasketut arvot: C, 66,66; H, 6,53; N, 7,77

Saadut arvot: C, 66,84; H, 6,55; N, 7,33

¹H NMR (d₆-DMSO+TFA-d): δ 8,00 (m, 1H, H-C(4'')), 7,81 (m, 1H, H-C(7'')), 7,61 (m, 2H, H-C(5'')), H-C(6'')), 7,35 (m, 4H), 6,98 (m, 4H), 5,31 (d, J = 4,5 Hz, 1H, CHOH), 4,45 (s, 1H, H-C(10)), 4,36 (s, 2H, CH₂N), 4,11 (s, 3H, NCH₃), 3,56 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,30 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,73 (s, 2H, H-C(11)), 2,2 - 1,5 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z 451 ((M+H+1)⁺, 33 %), 450 ((M+H)⁺, 100 %), 449 (17), 133 (12).

10 Esimerkki 26

(R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyli]-1-(1-metyyli-2-fenyyli-imidatsol-5-yyli)metanoli

15 Esimerkissä 24 kuvatulla menetelmällä, paitsi että käytettiin 1-metyyli-5-fenyyli-imidatsolia litiointivaiheessa ja esimerkissä 6a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena (46 %), s.p. 225 - 229 °C.

Analyysi yhdisteelle C₃₂H₃₃N₃O₂·0,75HCl·0,75H₂O:

20 Lasketut arvot: C, 68,38; H, 6,55; N, 7,48

Saadut arvot: C, 68,45; H, 6,51; N, 7,42

¹H NMR (d₆-DMSO +TFA-d): δ 7,90 (s, 1H, H-C(4'')), 7,84 - 7,70 (m, 5H, C₆H₅), 7,37 (m, 4H), 7,01 (m, 4H), 4,62 (d, J = 6,6 Hz, 1H, CHOH), 4,48 (s, 1H, H-C(10)), 4,41 (s, 2H, CH₂N), 3,88 (s, 3H, NCH₃), 3,66 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,35 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,77 (s, 2H, H-C(11)), 2,2 - 1,5 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z 477 ((M+H+1)⁺, 14 %), 476 ((M+H)⁺, 41 %), 459 (35), 458 (100), 457 (19), 320 (10), 231 (10), 203 (14).

30 Esimerkki 27

(R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyli]-1-(2-tiatsolyli)metanoli

35 Esimerkissä 5 kuvatulla menetelmällä, paitsi että käytettiin 2-bromitiatsolia litiointivaiheessa ja esimerkissä 6a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsi-

kon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena (50 %), s.p. 192 - 195 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{25}H_{26}N_2OS \cdot 1,0HCl \cdot 1,0H_2O$:

Lasketut arvot: C, 65,70; H, 6,40; N, 6,13

5 Saadut arvot: C, 65,48; H, 6,38; N, 5,98

1H NMR (d_6 -DMSO+TFA- d): δ 7,86 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H-C(4')), 7,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H-C(5')), 7,33 (m, 4H), 7,00 (m, 4H), 4,84 (d, J = 4,5 Hz, 1H, CHOH), 4,45 (s, 1H, H-C(10)), 4,33 (s, 2H, CH_2N), 3,61 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,32 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,71 (s, 2H, H-C(11)), 2,16 - 1,67 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z 404 (($M+H$) $^+$, 32 %), 403 (($M+H$) $^+$, 100 %), 402 (19), 401 (15), 385 (18).

Esimerkki 28

15 (R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyliimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(5-tiatsolyyli)metanoli

Liuos, jossa oli *n*-butyyllitiumia (1,18 ml 2,3 M liuosta heksaaneissa, 2,70 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml), jäähdytettiin < -70 °C:seen ja sitä käsiteltiin tipoittain liuoksella, jossa oli 2-trimetyylisilyylitiatsolia (446 mg, 2,84 mmol) tetrahydrofuraanissa (2 ml). Syntynyttä maitomaista suspensiota sekoitettiin -70 °C:ssa 0,5 tuntia, sitten sitä käsiteltiin liuoksella, jossa oli piperidiinialdehydiä (600 mg, 1,89 mmol), joka oli valmistettu esimerkissä 6a kuvatulla tavalla, tetrahydrofuraanissa (5 ml). Seosta sekoitettiin -70 °C:ssa 0,5 tuntia, sitten se lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja kaadettiin 10 % natriumhydroksidin vesiliuokseen (25 ml). Vesiseos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Orgaaniset uut-
teet pestiin peräkkäin 10 % natriumhydroksidin vesiliuok-
sella (50 ml) ja suolaliuoksella (25 ml), yhdistettiin, kuivatettiin (K_2CO_3), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin (R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyliimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(2-trimetyylisilyyli-5-tiatsolyyli)metanolia tummana vaahtona (980 mg). Käsittelemä-

tön tuote liuotettiin metanoliin (50 ml) 0 °C:ssa, ja liuosta käsiteltiin 1 N suolahapolla (50 ml). Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa kaksi tuntia, sitten se väkevöitiin n. 25 ml:ksi ja kaadettiin 10 %:iseen natriumhydroksidin vesiliuokseen (50 ml). Vesiliuos uutettiin kloroformilla (3 x 50 ml). Orgaaniset uutteen pestiin suolaliuoksella (50 ml), yhdistettiin, kuivatettiin (K_2CO_3), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle meripihkanväristä vaahtoa (0,86 g). Puhdistamalla tuikekromatografoimalla (eluentti: 975:25:1 kloroformi/metanoli/ammoniumhydroksidi), saatiin valkoista kiinteää ainetta. Liuos, jossa oli tätä kiinteää ainetta dietyylieetterissä (50 ml), käsiteltiin vetykloridilla (g), jolloin saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola (296 mg, 0,67 mmol, 36 %) kullanruskeana jauheena, s.p. 178 - 183 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{25}H_{26}N_2OS \cdot 1,0HCl \cdot 1,0H_2O$:
 Lasketut arvot: C, 65,70; H, 6,40; N, 6,13
 Saadut arvot: C, 65,60; H, 6,27; N, 5,90
 1H NMR (d_6 -DMSO+TFA- d): δ 9,53 (s, 1H, H-C(2')), 8,05 (s, 1H, H-C(4')), 7,35 (m, 4H), 7,00 (m, 4H), 4,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H, CHOH), 4,45 (s, 1H, H-C(10)), 4,34 (s, 2H, CH₂N), 3,58 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,28 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,71 (s, 2H, H-C(11)), 1,92 - 1,65 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z 404 ((M+H)⁺, 30 %), 403 ((MJ+H)⁺, 100 %), 402 (22), 401 (12), 385 (20).

Esimerkki 29

(R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyliimetyyli)-4-piperidyli]-1-(2-N,N-dimetyyliaminometyylifenyyli)metanoli

Esimerkissä 24 kuvatulla menetelmällä, paitsi että käytettiin N,N-dimetyyliammoniumkloridia litiointivaiheessa ja esimerkissä 6a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena (9 %), s.p. 190 - 195 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{31}H_{36}N_2O \cdot 2,8HCl \cdot 3,0H_2O$:

Lasketut arvot: C, 61,61; H, 7,41; N, 4,60

Saadut arvot: C, 61,11; H, 7,39; N, 4,78

¹H NMR (d₆-DMSO+TFA-d): δ 7,46 (m, 8H), 6,99 (m, 4H), 4,69 (d, J = 6,4 Hz, 1H, CHOH), 4,43 (s, 1H, H-C(10)), 3,55 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,22 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,85 (s, 3H, NCH₃), 2,74 (s, 3H, NCH₃), 2,72 (s, 2H, H-C(11)), 1,90 (m, 4H, H-C(3')), 1,47 (m, 1H, H-C(4')). CIMS: m/z 454 ((M+H+1)⁺, 29 %), 453 ((M+H)⁺, 100), 435 (17), 407 (14).

Esimerkki 30

10 (R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(2-N,N-dimetyylisulfamoyyli-fenyyli)metanoli.

Esimerkissä 24 kuvatulla tavalla, paitsi että käytettiin N,N-dimetyylibentseenisulfonamidia litiointivaiheessa ja esimerkissä 6a kuvattua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena (26 %), s.p. 180 - 185 °C.

Analyysi yhdisteelle C₃₀H₃₄N₂O₃S.1,0HCl.0,6H₂O:

Lasketut arvot: C, 65,52; H, 6,63; N, 5,09

20 Saadut arvot: C, 65,50; H, 6,39; N, 4,93

¹H NMR (d₆-DMSO+TFA-d): δ 7,75 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,32 (m, 4H), 6,98 (m, 4H), 5,26 (d, J = 3,8 Hz, 1H, CHOH), 4,45 (s, 1H, H-C(10)), 4,30 (s, 2H, CH₂N), 3,58 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,20 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,73 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,70 (s, 2H, H-C(11)), 1,90 (m, 4H, H-C(3')), 1,39 (m, 1H, H-C(4')). CIMS: m/z 505 ((M+H+2)⁺, 10 %), 504 ((M+H+1)⁺, 32), 503 ((M+H)⁺, 100), 485 (26).

Esimerkki 31

30 (R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(2-N,N-dimetyylisulfamoyyli)-3-metoksifenyyli)metanoli

Esimerkissä 24 kuvatulla menetelmällä, paitsi että käytettiin N,N-dimetyyli-2-metoksibentseenisulfonamidia litiointivaiheessa ja esimerkissä 6a valmistettua piperi-

diinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuo-
la valkoisena jauheena (15 %), s.p. 175 - 180 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{31}H_{36}N_2O_4S \cdot 1,0HCl \cdot 0,5H_2O$:

Lasketut arvot: C, 64,40; H, 6,62; N, 4,85

5 Saadut arvot: C, 64,25, H, 6,75; N, 4,45

1H NMR (d_6 -DMSO+TFA-d): δ 7,56 (dd, $J = 8,1, 8,1$ Hz, H-C(5'')), 7,40 (m, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,13 (d, $J = 8,1$ Hz, H-C(4'')), 6,97 (m, 4H), 5,64 (s, 1H, CHOH), 4,44 (s, 1H, H-C(10)), 4,29 (s, 2H, CH_2N), 3,90 (s, 3H, OCH_3), 3,59 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,21 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,78 (m, 6H, $N(CH_3)_2$), 2,71 (s, 2H, H-C(11)), 2,20 - 1,59 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z 535 ((M+H+2)⁺, 11 %), 534 ((M+H+1)⁺, 33), 533 ((M+H)⁺, 100), 515 (12).

Esimerkki 32

15 (R,S)-1-[1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(2-N,N-dimetyylisulfamoyyli)-5-metoksifenyyli)metanoli

Esimerkissä 24 kuvatulla tavalla, paitsi että käytettiin N,N-dimetyyli-4-metoksibentseenisulfonamidia li-
tointivaiheessa ja esimerkissä 5a valmistettua piperi-
diinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuo-
la valkoisena jauheena (45 %), s.p. 201 - 206 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{31}H_{35}ClN_2O_4S \cdot 1,0HCl \cdot 0,5H_2O$:

Lasketut arvot: C, 60,78; H, 6,09; N, 4,57

25 Saadut arvot: C, 60,92; H, 6,19; N, 4,05

1H NMR (d_6 -DMSO+TFA-d): δ 7,75 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, H-C(3'')), 7,47 (s, 1H, H-C(1)), 7,31 (m, 4H), 7,03 (m, 4H), 5,21 (d, $J = 3,0$ Hz, CHOH), 4,47 (s, 1H, H-C(10)), 4,31 (q_{AB} , $J_{AB} = 14,5$ Hz, 2H, CH_2N), 3,67 (s, 3H, OCH_3), 3,58 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,25 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,73 (m, 2H, H-C(11)), 2,66 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 1,95 - 1,48 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z 570 ((M+H+1)⁺, ^{37}Cl , 11 %), 569 ((M+H)⁺, ^{37}Cl , 37 %), 568 ((M+H+1)⁺, ^{35}Cl , 32), 567 ((M+H)⁺, ^{35}Cl , 100), 549 (18).

Esimerkki 33

(R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-
 yylimetyyli)-4-piperidyli]-1-(2-N,N-dimetyylisulfamoyy-
 li)-5-metoksifenyyli)metanoli

5 Esimerkissä 24 kuvatulla tavalla, paitsi että käy-
 tettiin N,N-dimetyyli-4-metoksibentseenisulfonamidia li-
 tiointivaiheessa ja esimerkissä 6a valmistettua piperidii-
 nialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola
 valkoisena jauheena (26 %), s.p. 185 - 190 °C.

10 Analyysi yhdisteelle $C_{31}H_{36}N_2O_4S \cdot 1,0HCl \cdot 0,5H_2O$:

Lasketut arvot: C, 64,40; H, 6,62; N, 4,85

Saadut arvot: C, 64,22; H, 6,43; N, 4,70

1H NMR (D_6 -DMSO+TFA-d): δ 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H,
 H-C(3')), 7,33 (m, 4H), 7,27 (d, J = 2,7 Hz, 1H,
 15 H-C(6')), 7,05 (dd, J = 2,7, 8,9 Hz, 1H, H-C(4')), 6,98
 (m, 4H), 5,19 (d, J = 4,1 Hz, 1H, CHOH), 4,45 (s, 1H,
 H-C(10)), 4,30 (s, 2H, CH_2N), 3,88 (s, 3H, OCH_3), 3,59 (m,
 2H, ax-H-C(2')), 3,21 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,71 (s, 2H,
 H-C(11)), 2,67 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 1,95 - 1,48 (m, 5H,
 20 H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z 534 ((M+H+1)⁺, 25 %), 533
 ((M+H)⁺, 100), 515 (17).

Esimerkki 34

(R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-
 yylimetyyli)-4-piperidyli]-1-(2-N,N-dimetyylisulfamoyy-
 25 li)-3,6-dimetoksifenyyli)metanoli

Esimerkissä 24 kuvatulla menetelmällä, paitsi että
 käytettiin N,N-dimetyyli-2,5-dimetoksibentseenisulfon-
 amidia litiointivaiheessa ja esimerkissä 6a valmistettua
 piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydroklo-
 30 ridisuola valkoisena jauheena (18 %), s.p. 201 - 204 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{32}H_{38}N_2O_5S \cdot 1,0HCl \cdot 0,75H_2O$:

Lasketut arvot: C, 62,73; H, 6,66; N, 4,57

Saadut arvot: C, 63,02; H, 6,55; N, 4,49

1H NMR (d_6 -DMSO+TFA-d): δ 7,36 (m, 5H), 7,17 (d, J = 9,2
 35 Hz, 1H, H-C(4')), 6,99 (m, 4H), 5,57 (d, J = 10,3 Hz, 1H,

CHOH), 4,45 (s, 1H, H-C(10)), 4,32 (s, 2H, CH₂N), 3,67 (s, 3H, OCH₃), 3,65 (s, 3H, OCH₃), 3,59 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,20 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,73 (s, 2H, H-C(11)), 2,61 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,47 - 1,10 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z 564 ((M+H)⁺, 23 %), 563 ((M+H)⁺, 100), 545 (46).

Esimerkki 35

(R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(2-(N,N-dimetyylisulfamoyyli)-5,6-dimetoksifenyyli)metanoli

Esimerkissä 24 kuvatulla menetelmällä, paitsi että käytettiin N,N-dimetyyli-3,4-dimetoksibentseenisulfonamidia litiointivaiheessa ja esimerkissä 6a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena (24 %), s.p. 189 - 195 °C.

Analyysi yhdisteelle C₃₂H₃₈N₂O₅S.1,0HCl.0,25H₂O:

Lasketut arvot: C, 63,67; H, 6,59; N, 4,64

Saadut arvot: C, 63,64; H, 6,56; N, 4,53

¹H NMR(d₆-DMSO+TFA-d): δ 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H-C(4')), 7,33 (m, 4H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H-C(3')), 6,99 (m, 4H), 5,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H, CHOH), 4,44 (s, 1H, H-C(10)), 4,32 (s, 2H, CH₂N), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 3,65 (m, 1H, ax-H-C(2')), 3,53 (m, ax-H-C(2')), 3,25 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,73 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,70 (s, 2H, H-C(11)), 2,5 - 1,1 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z 564 ((M+H)⁺, 25 %), 563 ((M+H)⁺, 100), 545 (44).

Esimerkki 36

(R,S)-1-[1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(2-N,N-dimetyylisulfamoyyli-3,6-dimetoksifenyyli)metanoli

Esimerkissä 24 kuvatulla tavalla, paitsi että käytettiin N,N-dimetyyli-2,5-dimetoksibentseenisulfonamidia litiointivaiheessa ja esimerkissä 5a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena (26 %), s.p. 195 - 200 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{32}H_{37}ClN_2O_5S \cdot 1,0HCl \cdot 0,75H_2O$:

Lasketut arvot: C, 59,39; H, 6,15; N, 4,33

Saadut arvot: C, 59,34; H, 6,39; N, 4,07

1H NMR (d_6 -DMSO+TFA-d): δ 7,32 (m, 4H), 7,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H, H-C(4')), 7,01 (m, 3H), 5,56 (d, J = 9,2 Hz, 1H, CHOH), 4,47 (s, 1H, H-C(10)), 4,32 (m, 2H, CH_2N), 3,87 (s, 3H, OCH_3), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 3,60 (m, 1H, ax-H-C(2')), 3,51 (m, 1H, ax-H-C(2')), 3,51 (m, 1H, ax-H-C(2')), 3,28 (m, 1H, eq-H-C(2')), 3,15 (m, 1H, eq-H-C(2')), 2,80 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 2,73 (m, 2H, H-C(11)), 2,47 - 1,10 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z 600 ((M+H+1)⁺, ^{37}Cl , 16), 599 ((M+H)⁺, ^{37}Cl , 43), 598 ((M+H+1)⁺, ^{35}Cl , 34), 597 ((M+H)⁺, ^{35}Cl , 100), 581 (19), 580 (14), 579 (31).

15 Esimerkki 37

(R,S)-1-[1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(2-N,N-dimetyylisulfamoyyli-5,6-dimetoksifenyyli)metanoli

20 Esimerkissä 24 kuvatulla tavalla, paitsi että käytettiin N,N-dimetyyli-3,4-dimetoksibentseenisulfonamidia litiointivaiheessa ja esimerkissä 5a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena (21 %), s.p. 205 - 208 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{32}H_{37}ClN_2O_5S \cdot 1,0HCl \cdot 0,75H_2O$:

25 Lasketut arvot: C, 59,39; H, 6,15; N, 4,33

Saadut arvot: C, 59,66; H, 5,98; N, 4,19

1H NMR (d_6 -DMSO+TFA-d): δ 7,59 (d, J = 4,1 Hz, 1H, H-C(3')), 7,53, 7,36 (2s, 1H, H-C(1)), 7,33 (m, 3H), 7,19 (d, J = 4,1 Hz, 1H, H-C(4')), 7,03 (m, 3H), 5,09 (d, J = 4,1 Hz, CHOH), 4,48 (s, 1H, H-C(10)), 4,32 (m, 2H, CH_2N), 3,92 (s, 3H, OCH_3), 3,67 (s, 3H, OCH_3), 3,55 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,21 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,72 (s, 2H, H-C(11)), 2,71 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 2,40 - 1,10 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z 600 ((M+H+1)⁺, ^{37}Cl , 13 %), 599

((M+H)⁺, ³⁷Cl, 40), 598 ((M+H+1)⁺, ³⁵Cl, 37), 597 ((M+H)⁺, ³⁵Cl, 100), 581 (16), 579 (42).

Esimerkki 38

(R,S)-1-[1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(2-N,N-dimetyylisulfamoyylifenyyli)metanoli

Esimerkissä 24 kuvatulla tavalla, paitsi että käytettiin N,N-dimetyylibentseenisulfonamidia litiointivaiheessa ja esimerkissä 5a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena (31 %) s.p. 208 - 212 °C.

Analyysi yhdisteelle C₃₀H₃₃ClN₂O₃·1,0HCl·0,5H₂O:

Lasketut arvot: C, 61,85; H, 6,05; N, 4,80

Saadut arvot: C, 62,05; H, 5,92; N, 4,77

¹H NMR (d₆-DMSO+TFA-d): δ 7,79 (m, 2H), 7,69 (d, J = 4,6 Hz, 1H, H-C(3')), 6,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H-C(6')), 7,45 (s, 1H, H-C(1)), 7,31 (m, 3H), 7,01 (m, 3H), 5,23 (s, 1H, CHOH), 4,46 (s, 1H, H-C(10)), 4,40 (q_{AB}, J_{AB} = 14,2 Hz, 2H, CH₂N), 3,56 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,18 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,77 (s, 2H, H-C(11)), 2,72 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1,85 - 1,43 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z 539 ((M+H)⁺, ³⁷Cl, 32 %), 538 ((M+H+1)⁺, ³⁵Cl, 27), 537 ((M+H)⁺, ³⁵Cl, 87), 519 (23), 354 (100).

Esimerkki 39

(R,S)-1-[1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(2-N-metyylisulfamoyylifenyyli)metanoli

Esimerkissä 24 kuvatulla menetelmällä, paitsi että käytettiin N-metyylibentseenisulfonamidia litiointivaiheessa ja esimerkissä 5a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena (31 %), s.p. 217 - 220 °C.

Analyysi yhdisteelle C₂₉H₃₁ClN₂O₃·1,0HCl·0,5H₂O:

Lasketut arvot: C, 61,26; H, 5,85; N, 4,93

Saadut arvot: C, 61,19; H, 5,81; N, 4,82

^1H NMR (d_6 -DMSO+TFA- d): δ 7,82 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,02 (m, 3H), 5,34 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H, CHOH), 4,47 (s, 1H, H-C(10)), 4,32 (q_{AB} , $J_{AB} = 14,2$ Hz, CH_2N), 3,60 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,20 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,73 (s, 2H, H-C(11)), 2,51 (s, 3H, NHCH₃), 1,95 - 1,45 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z 526 ((M+H+1)⁺, ^{37}Cl , 11 %), 525 ((M+H)⁺, ^{37}Cl , 39), 524 ((M+H+1)⁺, ^{35}Cl , 34), 523 ((M+H)⁺, ^{35}Cl , 100), 507 (22), 505 (45).

Esimerkki 40

10 (R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyylimetyyli)-4-piperidyli]-1-fenyyylimetanoli

Liuos, jossa oli piperidiinialdehydiä (700 mg, 2,21 mmol), joka oli valmistettu esimerkissä 6a kuvatulla tavalla, kuivassa tetrahydrofuraanissa (25 ml), jäähdytettiin -10 °C:seen ja sitä käsiteltiin tipoittain liuoksella, jossa oli fenyylimagnesiumkloridia tetrahydrofuraanissa (1,65 ml 2,0 M liuosta, 3,31 mmol). Syntynyttä seosta sekoitettiin -10 °C:ssa kolme tuntia, sitten se tukahdutettiin lisäämällä varovasti vettä (5 ml). Seos kaadettiin sitten veteen (50 ml) ja uutettiin kloroformilla (3 x 50 ml). Orgaaniset uutteen pestiin peräkkäin 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella (25 ml) ja suolaliuoksella (25 ml), yhdistettiin, kuivatettiin K_2CO_3 :lla, suodatettiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin harmahtavan valkoista vaahtoa (0,98 g). Puhdistamalla tuikekromatografoimalla (eluentti: 3:1 heksaani/asetoni), saatiin haluttu alkoholi (0,52 g) kermanvalkoisena kiinteänä aineena. Käsittelemällä tätä ainetta eetteripitoisella vetykloridilla, saatiin valkoista kiinteää ainetta, joka saostettiin uudelleen metanoli/eetteristä (1:30, 150 ml), jolloin saatiin hydrokloridisuola (510 mg, 1,18 mmol, 53 %) valkoisena kiinteänä aineena, s.p. 178 - 182 °C.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO} \cdot 1,0\text{HCl} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$:

Lasketut arvot: C, 77,04; H, 7,04; N, 3,20

35 Saadut arvot: C, 77,08; H, 6,96; N, 3,24

^1H NMR (d_6 -DMSO+TFA- d): δ 7,32 (m, 9H), 7,00 (m, 4H), 4,44 (s, 1H, H-C(10)), 4,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H, CHOH), 4,31 (s, 2H, CH_2N), 3,59 (m, 2H, $\text{ax-H-C}(2')$), 3,22 (m, 2H, $\text{eq-H-C}(2')$), 2,68 (s, 2H, H-C(11)), 1,84 - 1,50 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z 397 (($\text{M}+\text{H}+1$) $^+$, 31 %), 396 (($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 100), 395 (11), 394 (11), 378 (32).

Esimerkki 41

(R,S)-1-[1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-fenyylimetanoli

Esimerkissä 40 kuvatulla tavalla, paitsi että käytettiin esimerkissä 5a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena (53 %), s.p. 195 - 197 °C.

15 Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClNO} \cdot 1,0\text{HCl} \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$:

Lasketut arvot: C, 69,41; H, 6,44; N, 2,89

Saadut arvo: C, 69,45; H, 6,41; N, 2,71

^1H NMR (d_6 -DMSO+TFA- d): δ 7,48 (s, 1H, H-C(1)), 7,34 (m, 8H), 7,02 (m, 3H), 4,46 (s, 1H, H-C(10)), 4,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H, CHOH), 4,32 (q_{AB} , J_{AB} = 14,3 Hz, 2H, CH_2N), 3,57 (m, 2H, $\text{ax-H-C}(2')$), 3,21 (m, 2H, $\text{eq-H-C}(2')$), 2,71 (s, 2H, H-C(11)), 2,0 - 1,5 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z 432 (($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 37Cl, 30 %), 431 (($\text{M}+\text{H}+1$) $^+$, ^{35}Cl , 8 %), 430 (($\text{M}+\text{H}$) $^+$, ^{35}Cl , 100), 428 (13), 412 (25).

25 Esimerkki 42

(R,S)-1-[1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(4-kloorifenyyli)metanoli

Esimerkissä 40 kuvatulla menetelmällä, paitsi että käytettiin 4-kloorifenyyylimagnesiumbromidia ja esimerkissä 5a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon hydrokloridisuola valkoisena jauheena (44 %), s.p. 203 - 213 °C.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{NO} \cdot 1,0\text{HCl} \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$:

35 Lasketut arvot: C, 65,26; H, 5,78; N, 2,71

Saadut arvot: C, 65,11; H, 5,85; N, 2,64

^1H NMR (d_6 -DMSO+TFA- d): δ 7,46 (s, 1H, H-C(1)), 7,37 (m, 7H₉; 7,02 (m, 3H), 4,46 (s, 1H, H-C(10)), 4,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H, CHOH), 4,31 (q_{AB} , J_{AB} = 14,2 Hz, 2H, CH₂N), 3,56 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,20 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,69 (s, 2H, H-C(11)), 2,01 - 1,5 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: 467 ((M+H)⁺, $^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$, 15 %), 466 ((M+H)⁺, $^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$, 44 %), 465 ((M+H+1)⁺, $^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}$, 35 %), 464 ((M+H)⁺, $^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}$, 100), 448 (18), 446 (32).

10 Esimerkki 43

(R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(4-kloorifenyyli)metanoli

Esimerkissä 40 kuvatulla menetelmällä, paitsi että käytettiin 4-kloorimagnesiumbromidia ja esimerkissä 6a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena (38 %), s.p. 193 - 197 °C.

Analyysi yhdisteelle C₂₈H₂₈ClNO.1,0HCl.1,0H₂O:

Lasketut arvot: C, 69,41; H, 6,44; N, 2,89

20 Saadut arvot: C, 69,51; H, 6,27; N, 2,77

^1H NMR (d_6 -DMSO+TFA- d): δ 7,36 (m, 8H), 7,00 (m, 4H), 4,44 (s, 1H, H-C(10)), 4,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H, CHOH), 4,30 (s, 2H, CH₂N), 3,56 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,22 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,66 (s, 2H, H-C(11)), 1,9 - 1,5 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z 432 ((M+H)⁺, ^{37}Cl , 38 %), 431 ((M+H+1)⁺, ^{35}Cl , 38 %), 430 ((M+H)⁺, ^{35}Cl , 100), 429 (21), 428 (16), 412 (38).

Esimerkki 44

30 (R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(4-fluorifenyyli)metanoli

Esimerkissä 40 kuvatulla menetelmällä, paitsi että käytettiin 4-fluorifenyylimagnesiumbromidia ja esimerkissä 6a valmistettua piperidiinialdehydiä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena jauheena (36 %), s.p. 200 - 201 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{28}H_{28}FNO \cdot 0,6H_2O$:

Lasketut arvot: C, 79,25 H, 6,93; N, 3,30

Saadut arvot: C, 79,08; H, 6,63, N, 3,28

1H NMR (d_6 -DMSO+TFA-d): δ 7,34 (m, 6H), 7,15 (m, 2H, H-C(3')), 6,99 (m, 4H), 4,44 (s, 1H, H-C(10)), 4,41 (d, J = 5,4 Hz, 1H, CHOH), 4,32 (s, 2H, CH₂N), 3,59 (m, 2H, ax-H-C(2')), 3,22 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,68 (s, 2H, H-C(11)), 1,9 - 1,5 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')). CIMS: m/z 415 ((M+H)⁺, 32 %), 414 ((M+H)⁺, 100), 413 (18), 412 (15), 396 (34).

Esimerkki 45

1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoant-rasen-9-yylimetyyli)-4-(3-pyridoyyli)piperidiini

Liuosta, jossa oli (R,S)-1-[1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoant-rasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyylimetanolia (1,00 g, 2,32 mmol), joka oli valmistettu esimerkissä 5a kuvatulla tavalla, dikloorimetaanissa (50 ml), käsiteltiin mangaani(IV)oksidilla (2,01 g, 23,2 mmol). Heterogeenistä seosta sekoitettiin voimakkaasti 16 tuntia huoneenlämpötilassa. Lisättiin vielä mangaani(IV)oksidia (1,00 g, 11,6 mmol) ja seosta sekoitettiin vielä 72 tuntia. Kiinteät aineet poistettiin suodattamalla seliitin läpi ja pestiin dikloorimetaanilla (3 x 25 ml). Suodos haihdutettiin, jolloin saatiin keltaista vaahtoa (700 mg). Tämä aine puhdistettiin tuikekromatografoimalla (eluentti: 1 % metanoli/0,1 % ammoniumhydroksidi, kloroformi), jolloin saatiin haalean keltaista vaahtoa (538 mg). Hydrokloridisuola valmistettiin metanolissa (10 ml) ja saostettiin eetteristä (300 ml), jolloin saatiin otsikon yhdiste (281 mg, 0,61 mmol, 26 %) valkoisena jauheena, s.p. 220 - 225 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{27}H_{25}ClN_2O \cdot 1,0HCl \cdot 1,0H_2O$:

Lasketut arvot: C, 67,08; H, 5,84; N, 5,79

Saadut arvot: C, 66,94; H, 5,60; N, 5,74

¹H NMR (d₆-DMSO+TFA-d): δ 9,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H-C(2')), 9,12 (dd, J = 1,4, 5,6 Hz, 1H, H-C(6')), 8,96 (ddd, J = 1,4, 1,9, 8,2 Hz, 1H, H-C(4')), 8,14 (dd, J = 5,6, 8,2 Hz, 1H, H-C(5')), 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H-C(1)), 7,35 (m, 3H), 7,01 (m, 3H), 4,51 (s, 1H, H-C(10)), 4,49 (q_{AB}, J_{AB} = 14,5 Hz, 2H, CH₂N), 3,83 (m, 1H, H-C(4')), 3,72 (m, 2H, eq-H-C(2')), 3,48 (m, 2H, ax-H-C(2')), 2,7 (brs, 2H, H-C(11)), 2,15 - 1,75 (m, 4H, H-C(3')). CIMS: m/z 431 ((M+H)⁺, ³⁷Cl, 45 %), 430 ((M+H+1)⁺, ³⁵Cl, 21), 429 ((M+H)⁺, ³⁵Cl, 100).

Esimerkki 46

(R,S)-1-[1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)etanoli

Liuosta, jossa oli amidi-(R,S)-1-[1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylikarbonyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)etanolia (1,20 g, 2,61 mmol) tetrahydrofuraanissa (30 ml), käsiteltiin peräkkäin boori-trifluoridieteraatilla (390 mg, 2,74 mmol) ja boraani-metyylisulfidilla (0,58 ml 10,0 M liuosta, 5,75 mmol). Seosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan 22 tuntia, sitten se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja tukahdutettiin lisäämällä metanolia (10 ml) ja 10 % suolahappoa (5 ml). Seosta kuumennettiin sitten palautusjäähdytyslämpötilaan kolme tuntia. Kun seos oli jäähdytetty huoneenlämpötilaan, se kaadettiin 10 % natriumhydroksidin vesiliuokseen (25 ml) ja uutettiin kloroformilla (3 x 35 ml). Orgaaniset uutteet pestiin 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella (25 ml) ja suolaliuoksella (25 ml), yhdistettiin, kuivattiin (K₂CO₃), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle valkoista vaahtoa (1,24 g). Puhdistamalla tuikekromatografoimalla silikageelillä (eluentti: 2:1 heksaani/asetoni), saatiin otsikon yhdiste (620 mg, 1,29 mmol, 53 %) valkoisena jauheena, s.p. 108 - 111 °C.

Analyysi yhdisteelle C₂₈H₂₉ClN₂O.0,3H₂O:

Lasketut arvot: C, 74,67; H, 6,62; N, 6,22

Saadut arvot: C, 74,50; H, 6,95; N, 5,94

¹H NMR (d₆-DMSO+TFA-d): δ 8,93 (m, 2H, H-C(2''), H-C(6'')), 8,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H-C(4'')), 8,13 (dd, J = 5,7, 8,4 Hz, H-C(5'')), 7,47 (m, 1H, H-C(1)), 7,33 (m, 3H), 7,01 (m; 3H), 4,48 (s, 1H, H-C(10)), 4,36 (q_{AB}, J_{AB} = 14,5 Hz, 2H, CH₂N), 3,68, 3,51 (2d, J = 11,0 Hz, 2H, eq-H-C(2')), 3,18 (m, 2H, ax-H-C(2')), 2,70 (q_{AB}, J_{AB} = 8,4 Hz, 2H, H-C(11)), 2,00 - 1,33 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')), 1,59 (s, 3H, CH₃). CIMS: m/z 447 ((M+H)⁺, ³⁷Cl, 36 %), 446 ((M+H+1)⁺, ³⁵Cl, 33), 445 ((M+H)⁺, ³⁵Cl, 100), 427 (16).

Lähtöaineamidi valmistettiin seuraavasti:

a. (R,S)-1-[1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylikarbonyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)etanoli

Liuosta, jossa oli (RS,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antraseenikarboksyylihappoa, joka oli valmistettu esimerkissä 11 (709 mg, 2,62 mmol) dikloorimetäänissa (25 ml), käsiteltiin oksalyylikloridilla (365 mg, 2,88 mmol) ja N,N-dimetyyliformamidilla (10 mg, 0,14 mmol). Syntynyttä liuosta lämmitettiin palautusjäähdytyslämpötilaan kaksi tuntia, sitten se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja reagenssiylimäärä haihdutettiin tyhjöissä. Jäännös liuotettiin tetrahydrofuraaniin (20 ml), jäähdytettiin 0 °C:seen ja sitä käsiteltiin 4-(1-metyyli-1-(3-pyridyyli)piperidiinimetanolilla (540 mg, 2,62 mmol) ja trietyyliamiinilla (291 mg, 2,88 mmol). Syntynyttä seosta sekoitettiin 16 tuntia huoneenlämpötilassa, sitten se kaadettiin 1 N natriumhydroksidin vesiliuokseen (20 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Orgaaninen faasi erotettiin ja pestiin peräkkäin 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella (25 ml) ja suolaliuoksella (25 ml), yhdistettiin, kuivattiin kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi kermanvalkoista

kiinteää ainetta (1,20 g, 2,61 mmol, 99 %). Tämä amidi-näyte käytettiin suoraan puhdistamatta.

Piperidiinijohdannainen valmistettiin seuraavasti:

b.1-(bentsyylioksikarbonyyli)-4-piperidiinikarboksyylihappo

Liuos, jossa oli isonipekotiinihappoa (5,0 g, 38,72 mmol) 10 % natriumkarbonaatin vesiliuoksessa (100 ml), jäähdytettiin 0 °C:seen ja sitä käsiteltiin bentsyylikloroformaatilla (7,93 g, 46,75 mmol). Syntyneen kaksifaasisen seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan kahden tunnin ajan, jona aikana siitä tuli homogeeninen. Seos pestiin eetterillä (2 x 50 ml), sitten se tehtiin happamaksi pH-arvoon n. 2, lisäämällä väkevää suolahappoa. Vesiliuos uutettiin eetterillä (2 x 100 ml). Orgaaniset uutteet pestiin suolaliuoksella (50 ml), yhdistettiin, 15 kuivattiin (Na_2SO_4), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin tuote kirkkaana öljynä, joka hitaasti kiteytyi seisotettaessa (9,64 g, 36,6 mmol, 95 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,36 (m, 5H, C_6H_5), 5,13 (s, 2H, PhCH_2), 4,10 (brd, $J = 12,6$ Hz, 2H, eq-H-C(2)), 2,96 (brdd, $J = 11,2, 12,6$ Hz, 2H, ax-H-C(2)), 2,52 (m, 1H, H-C(4)), 1,93 (brd, $J = 19,8$ Hz, 2H, eq-H-C(3)), 1,70 (m, 2H, ax-H-C(3)). CIMS: m/z 264 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 22 %), 220 (15), 167 (20), 149 (19), 91 (100).

c. N-metoksi-N-metyyli-1-(bentsyylioksikarbonyyli)piperidiinikarboksiamidi

Liuosta, jossa oli 1-(bentsyylioksikarbonyyli)-4-piperidiinikarboksyylihappoa (2,0 g, 7,60 mmol), N,O-dimetyylihydroksyyliamiinihydrokloridia (890 mg, 9,11 mmol), 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-imidihydrokloridia (1,75 g, 9,11 mmol), 4-dimetyyliaminopyridiiniä (93 mg, 0,76 mmol) ja trietyyliamiinia (2,31 g, 22,8 mmol) dikloorimetaanissa (50 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 22 tuntia. Seos kaadettiin sitten 2 N suolahappoon (50 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Or-

gaaniset uutteen pestiin peräkkäin 2 N suolahapolla (50 ml), 10 % natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (50 ml) ja suolaliuoksella (50 ml), yhdistettiin, kuivattiin (Na_2SO_4), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin

5 amidi kirkkaana siirappina (1,97 g, 6,43 mmol, 85 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,35 (m, 5H, C_6H_5), 5,13 (s, 2H, PhCH_2), 4,25 (br, 2H), 3,71 (s, 3H, OCH_3), 3,19 (s, 3H, NCH_3), 2,86 (br, 3H), 1,71 (br, 4H).

10 d. 1-(bentsyylioksikarbonyyli)-4-(3-pyridoyyli)piperidiini

Liuos, jossa oli n-butyylilitiumia (3,06 ml 2,5 M liuosta heksaanissa, 7,63 mmol) tetrahydrofuraanissa (25 ml), jäähdytettiin $< -80^\circ\text{C}$:seen ja sitä käsiteltiin tipoittain liuoksella, jossa oli 3-bromipyridiiniä

15 (1,27 g, 8,01 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml). Synty-nyttä haalean keltaista liuosta sekoitettiin $< -80^\circ\text{C}$:ssa 15 minuuttia, sitten sitä käsiteltiin liuoksella, jossa oli N-metoksi-N-metyyli-1-(bentsyylioksikarbonyyli)piperi-

20 diinikarboksiamidia (1,95 g, 6,36 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml). Reaktion annettiin lämmetä 60°C :seen 30 minuutin ajan, sitten se tukahdutettiin lisäämällä vettä (20 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 75 ml). Orgaaniset uutteen pestiin peräkkäin 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella (50 ml) ja suolaliuoksella (50 ml), yhdis-

25 tettiin, kuivattiin (K_2CO_3), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle meripihkanväristä öljyä (2,07 g). Puhdistamalla tuikekromatografoimalla silikageelillä (eluentti: 2:1 heksaani/asetoni), saatiin otsikon ketoni (1,30 g, 4,01 mmol, 63 %) harmahtavan valkoisena vaahtona.

30 ^1H NMR (CDCl_3): δ 9,14 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H-C(2')), 8,78 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 1H, H-C(6')), 8,20 (ddd, $J = 1,6, 2,1, 8,0$ Hz, 1H, H-C(4')), 7,43 (dd, $J = 4,8, 8,0$ Hz, 1H, H-C(5')), 7,34 (m, 5H, C_6H_5), 5,14 (s, 2H, PhCH_2), 4,24 (brd, $J = 11,4$ Hz, 2H, eq-H-C(2)), 3,38 (m, 1H, H-C(4)),

3,00 (d, $J = 11,4, 11,5$ Hz, 2H, ax-H-C(2)), 1,95 - 1,60 (m, 4H, H-C(3)).

e. (R,S)-1-(1-bentsyylioksikarbonyylipiperidin-4-yyli)-1-(3-pyridyyli)etanoli

5 Liuos, jossa oli 1-(bentsyylioksikarbonyyli)-4-(3-pyridoyyli)piperidiiniä (1,28 g, 3,95 mmol) tetrahydrofu-
raanissa (20 ml), jäähdytettiin -65 °C:seen ja sitä käsi-
teltiin tipoittain metyyllilitiumilla (2,96 ml 1,4 M liuos-
ta dietyylieetterissä, 4,15 mmol). Syntynyttä seosta se-
10 koitettiin ja lämmitettiin huoneenlämpötilaan kahden tun-
nin ajan. Seos tukahdutettiin lisäämällä vettä (10 ml),
sitten se kaadettiin 10 % natriumhydroksidin vesiliuokseen
(5 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Orgaa-
niset uutteet pestiin peräkkäin 10 % natriumhydroksidin
15 vesiliuoksella (20 ml) ja suolaliuoksella (20 ml), yhdis-
tettiin, kuivattiin (Na_2SO_4), suodatettiin ja haihdutet-
tiin, jolloin jäi jäljelle keltaista vaahtoa. Puhdistamal-
la tuikekromatografoimalla (eluentti: 2:1 $\rightarrow$ 1:1 heksaa-
ni/asetoni), saatiin otsikon alkoholi (1,02 g, 3,00 mmol,
20 76 %) valkoisena vaahtona.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,60 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H, H-C(2')), 8,44
(dd, $J = 1,5, 4,8$ Hz, 1H, H-C(6')), 7,74 (ddd, $J = 1,5,$
1,9, 8,0 Hz, 1H, H-C(4')), 7,33 (m, 5H, C_6H_5), 7,25 (dd,
 $J = 4,8, 8,0$ Hz, 1H, H-C(5')), 5,08 (s, 2H, PhCH_2), 4,25
25 (br, 2H, eq-H-C(2)), 3,0 - 2,6 (br, 3H), 1,71 (m, 2H),
1,57 (s, 3H, CH_3), 1,26 (m, 2H).

f. (R,S)-1-(4-piperidyyli)-1-(3-pyridyyli)etanoli

Liuos, jossa oli (R,S)-1-(1-bentsyylioksikarbonyy-
lipiperidin-4-yyli)-1-(3-pyridyyli)etanolia (1,02 g,
30 3,00 mmol) etanolissa (15 ml), lisättiin suspensioon, jos-
sa oli 10 % palladioitua hiiltä (110 mg) etanolissa
(5 ml). Seos laitettiin vetyatmosfääriin (50 psi) ja sitä
ravisteltiin neljä tuntia. Katalyytti poistettiin suodat-
tamalla seliitin läpi ja suodoskakku pestiin etanolilla
35 (3 x 25 ml). Suodos haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi

kirkasta öljyä. Jauhamalla kuivaksi dietyylieetterissä (20 ml) kiteytyi öljyä, josta saatiin eetterin haihduttamisen jälkeen otsikon yhdiste (600 mg, 2,91 mmol, 97 %) valkoisena jauheena, s.p. 127 - 130 °C.

5 ¹H NMR (d₆-DMSO): δ 8,59 (s, 1H, H-C(2')), 8,40 (d, J = 4,7 Hz, 1H, H-C(6')), 7,74 (brd, J = 7,8 Hz, 1H, H-C(4')), 7,31 (dD, J = 4,7, 7,8 Hz, 1H, H-C(5')), 2,89 (brdd, J = 13,7 Hz, 2H, eq-H-C(2)), 2,32 (ddd, J = 11,2, 11,2, 13,7 Hz, 2H, ax-H-C(2)), 1,55 (m, 1H, H-C(4)), 1,44 (s, 10 3H, CH₃), 1,28 - 0,98 (m, 4H, H-C(3)). CIMS: m/z 208 ((M+H)⁺, 15 %), 207 ((M+H)⁺, 100), 189 (31).

Esimerkki 47

(R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-
15 yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-[5-hydroksimetyyli-3-pyri-
dyyli]metanoli

Jäähdytettyyn (-72 °C) liuokseen, jossa oli n-bu-
tyyllilitiumia (2,0 M heksaanissa, 1,56 ml, 3,12 mmol) tet-
rahydrofuraanissa (25 ml) typpiatmosfäärissä, lisättiin
bromimesityleeniä (0,89 g, 2,92 mmol). Metallihalogeeni-
muutosreaktiota sekoitettiin yksi tunti, jona aikana muo-
dostui valkoinen saostuma. Tämän jakson lopussa lisättiin
20 3-bromi-5-(tertbutyylidimetyylisiloksimetyyli)pyridiiniä
(0,89 g, 2,97 mmol) ja sekoitettiin yksi tunti. 1-(9,10-
dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-formyylipe-
25 ridiiniä (0,79 g, 2,40 mmol), joka oli valmistettu esimer-
kissä 6a kuvatulla tavalla, lisättiin tetrahydrofuraani-
liuoksena (3 ml) ja reaktion annettiin lämmitä huoneenläm-
pötilaan. Kun oli sekoitettu 2,5 tuntia, reaktio tukahdu-
tettiin lisäämällä vettä (100 ml) ja uutettiin etyyliase-
30 taatilla (200 ml). Orgaaninen faasi pestiin vedellä (2 x
100 ml), kuivattiin (Na₂SO₄), suodatettiin ja haihdutet-
tiin öljyksi. Tähän öljyliuokseen, joka oli tetrahydrofu-
raanissa (10 ml) typpiatmosfäärissä, lisättiin tetrabutyy-
liammoniumfluoridia (0,75 ml, 2,88 mmol, 2 ekv.). Liuosta
35 sekoitettiin kolme tuntia, se laimennettiin vedellä

(100 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin öljyksi. Jäännös jauhettiin kuivaksi kuumassa metyleenikloridissa, jolloin saatiin 0,74 g (74 %) otsikon yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena. Lisäpuhdistusta ei tarvittu. TLC-analyysi (R_f 0,12, 5 % metanoli eetterissä).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,49 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,91 (m, 4H), 4,74 (s, 2H), 4,44 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,35 (m, 4H). CIMS: m/z 427 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 100 %), 409 (44).

Vapaa emäs liuotettiin metyleenikloridiin ja sitä käsiteltiin kahdella ekvivalentilla sitruunahappoa. Suola muodostui dietyylieetteriä lisättäessä, se suodatettiin, pestiin tuoreella eetterillä ja kuivattiin tyhjössä (huoneenlämpötila, 10 pascalia, 18 tuntia), jolloin saatiin otsikon yhdisteen sitraani valkoisena kiinteänä aineena, s.p. 190 - 194 °C (haj.).

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$:

Lasketut arvot: C, 58,86; H, 5,75, N, 3,43

Saadut arvot: C, 58,83; H, 5,84; N, 3,40

Lähtöaine, silyylioksiipyridiinijohdannainen, valmistettiin seuraavasti:

a. 3-bromi-5-(tertbutyylidimetyylisiloksimetyyli)-pyridiini

Metyleenikloridiliuokseen (20 ml), jossa oli 3-bromi-5-(hydroksimetyyli)pyridiinihydrokloridia (1,00 g, 4,48 mmol) typpi-atmosfäärissä, lisättiin trietyyliamiinia (2,50 ml, 17,9 mmol) ja t-butyylidimetyylisilylikloridia (0,75 g, 5,0 mmol). Syntynyttä liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan 18 tuntia, se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja laimennettiin dietyylieetterillä (200 ml). Orgaaninen faasi pestiin 2,5 N NaOH:lla (1 x 100 ml), vedellä (3 x 100 ml) ja kylläisellä suolaliuok-

sella (1 x 100 ml). Eetteriliuos kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin ja haihduutettiin värittömäksi öljyksi. Näin saatiin 1,10 g (81 %) otsikon yhdistettä. Tuotetta ei tarvinnut puhdistaa edelleen. TLC-analyysi (R_f 0,19, etyyliasettaatti) CIMS: m/z 304 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 81Br, 96 %), 302 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 79Br, 100).

b. 3-bromi-5-(hydroksimetyyli)pyridiini

Tolueenisuspensioon (100 ml), jossa oli 5-brominikotiinihappoa (15,00 g, 74,3 mmol), lisättiin tionyylikloridia (6,00 ml, 81,7 mmol). Suspensio kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan, seuraten kaasun kehitystä mineraaliöljyssä näkyvien kuplien perusteella. 60 minuutin kuluttua systeemistä tuli homogeeninen ja saavutettiin vakaa tila kaasunkehityksen suhteen. Reaktio jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Ylimäärä tionyylikloridia ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin kiinteää happokloridihydrokloridisuolaa. Natriumboorihydridiä (9,10 g, 241 mmol) lisättiin erotussuppilossa absoluuttiseen etanoliin (200 ml) ja jäähdytettiin $-10\text{ }^\circ\text{C}$:seen typpi-atmosfäärissä. Happokloridi lisättiin vähitellen 20 minuutin aikana, pitäen reaktiolämpötila alle $0\text{ }^\circ\text{C}$:ssa koko ajan. Kun lisäys oli suoritettu, reaktio lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin tunti. Lisättiin vettä (200 ml) ja vesifaasi uutettiin dietyylieetterillä (2 x 200 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä (100 ml), kuivattiin (K_2CO_3) ja suodatettiin. Tuote saostettiin sen hydrokloridisuolana käsittelemällä liuosta eetteripitoisella HCl :lla. Kiinteä aine kuivattiin tyhjössä (huoneenlämpötila, 16 pascalia, 7 tuntia), jolloin saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola (10,04 g, 44,5 mmol; 60 %). CIMS: m/z 190 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 81Br, 99 %), 188 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 79Br, 100), 172 (24), 170 (25).

Esimerkki 48

(R,S)-1-[1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-[2-metoksi-3-pyridyyli]metanoli

5 Jäähdytettyyn liuokseen (-72 °C), jossa oli t-bu-
tyyllilitiumia (1,7 M, 4,60 ml, 7,89 mmol) tetrahydrofuraa-
nissa (25 ml) typpi-atmosfäärissä, lisättiin bromimesity-
leenä (0,55 ml, 3,60 mmol). Metallihalogeenvaihdosreak-
tiota sekoitettiin tunti, jona aikana lisättiin tipoitain
10 2-metoksi-pyridiiniä (0,50 ml, 3,80 mM, 1,4 ekv.). Proto-
ninpoistoreaktio lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sitä
sekoitettiin kaksi tuntia ennenkuin se jäähdytettiin
uudelleen -72 °C:seen. 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantra-
sen-9-yylimetyyli)-4-formyyli-piperidiiniä (1,00 g,
15 2,85 mmol), joka oli valmistettu esimerkissä 5a kuvatulla
tavalla, lisättiin tetrahydrofuraaniliuoksena (10 ml). Kun
lisäys oli päättynyt, reaktio lämmitettiin huoneenlämpöti-
laan ja sitä sekoitettiin 18 tuntia. Reagenssiylimäärä
tukahdutettiin vedellä (100 ml) ja vesifaasi uutettiin
20 etyyliasetaatilla (2 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uut-
teet kuivattiin (Na₂SO₄), suodatettiin ja haihdutettiin
öljyksi. Käsittelemätön reaktioseos puhdistettiin tuike-
kromatografoimalla silikageelillä (100 ml, eluentti: 30 %
etyyliasetaatti heksaanissa), jolloin saatiin 0,530 g
25 (40 %) otsikon yhdistettä. TLC-analyysi vahvisti tuotteen
puhtauden (R_f 0,20, 30 % etyyliasetaatti heksaanissa).
¹H NMR (CDCl₃): δ 8,06 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J =
6,0 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,91 (m, 4H),
4,56 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,48 (s, 2H),
30 3,29 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,87 (m, 3H),
1,36 (m, 2H). CIMS: m/z 461 ((M+H)⁺, 100 %), 443 (39).

Vapaa emäs liuotettiin metyleenikloridiin ja sitä
käsiteltiin yhdellä ekvivalentilla sitruunahappoa. Suola
saostettiin lisäämällä eetteriä, se suodatettiin, pestiin
35 tuoreella eetterillä ja kuivattiin tyhjässä (huoneenlämpö-

tila, 10 pascalia, 18 tuntia). Näin saatiin valkoista kiinteää ainetta, s.p. 130 - 133 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{28}H_{29}ClN_2O \cdot C_6H_8O_7 \cdot 1,8H_2O$:

Lasketut arvot: C, 59,75; H, 5,97; N, 4,09

5 Saadut arvot: C, 59,83; H, 5,76; N, 3,75

Esimerkki 49

(R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-[2-metoksi-3-pyridyyli]metanoli

10 Käyttäen esimerkissä 48 kuvattua menetelmää, paitsi aloittaen 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-formyylipiperidiinillä, joka on valmistettu esimerkissä 6a kuvatulla tavalla, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola (19 %) valkoisena kiinteänä aineena, s.p. 15 95 - 100 (haj.). Vapaa emäs:

1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,05 (dd, $J = 1,8, 4,9$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 1,9, 7,2$ Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,91 (m, 5H), 4,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,57 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 2,13 20 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,37 (m, 2H). CIMS: m/z 427 ($(M+1)^+$, 100 %), 409 (29).

Analyysi yhdisteelle $C_{28}H_{30}N_2O_2 \cdot C_6H_8O_7 \cdot H_2O$:

Lasketut arvot: C, 64,14; H, 6,33; N, 4,40

Saadut arvot: C, 64,38; H, 6,32; N, 4,25

25 Esimerkki 50

(R*)-1-[1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)etanoli

30 Liuosta, jossa oli amidi, (R*)-1-[1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylikrbonyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)etanoli (1,95 g, 4,25 mmol) tetrahydrofuraanissa (40 ml), käsiteltiin peräkkäin booritrifluoridieteraatilla (633 mg, 4,46 mmol) ja boraani-metyylisulfidilla (1,28 ml 10,0 M liuosta, 12,75 mmol).
35 Seosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan 22 tun-

tia. Reaktio tukahdutettiin sitten lisäämällä metanolia (10 ml) ja 10 % suolahappoa (5 ml). Seosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan tunti. Kun se oli jäähdytetty huoneenlämpötilaan, lisättiin natriumhydroksidia (s,
 5 1,0 g). Kun kaikki kiinteä aine oli liuennut, seos kaadettiin 10 % natriumhydroksidin vesiliuokseen (25 ml) ja uutettiin kloroformilla (3 x 75 ml). Orgaaniset uutteet pestiin 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella (25 ml) ja suolaliuoksella (25 ml), yhdistettiin, kuivattiin (K_2CO_3),
 10 suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle valkoista vaahtoa (2,07 g). Puhdistamalla tuikekromatografomalla silikageelillä (eluentti: (2:1 heksaani/asetoni), saatiin otsikon yhdiste (900 mg, 2,01 mmol, 47 %) valkoisena jauheena, s.p. 193 - 194 °C. $\alpha_D = +63,2^\circ$ (c = 0,98, CH₃Cl).
 15

Analyysi yhdisteelle C₂₈H₂₉ClN₂O:

Lasketut arvot: C, 75,57; H, 6,56; N, 6,29

Saadut arvot: C, 75,21; H, 6,91; N, 6,18

¹H NMR (d₆-DMSO+TFA-d): δ 8,93 (m, 2H, H-C(2')), H-C(6')),
 20 8,67 (dd, J = 1,5, 6,9 Hz, 1H, H-C(4')), 8,13 (dd, J = 5,7, 8,1 Hz, 1H, H-C(5')), 7,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H-C(1)), 7,33 (m, 3H), 7,03 (m, 3H), 4,47 (s, 1H, H-C(10)), 4,35 (q_{AB}, J_{AB} = 14,3 Hz, 2H, CH₂N), 3,66, 3,52 (2d, J = 11,4 Hz, eq-H-C(2')), 3,17 (m, 2H, ax-H-C(2')), 2,69 (brs,
 25 2H, H-C(11)), 1,96 (d, J = 11,0 Hz, 2H, eq-H-C(3')), 1,70 (m, 1H, H-C(4')), 1,58 (s, 3H, CH₃), 1,35 (m, 2H, ax-H-C(3')). CIMS: m/z 447 ((M=H)⁺, ³⁷Cl, 33 %), 446 ((M+H)⁺, ³⁵Cl, 27), 445 ((M+H)⁺, ³⁵Cl, 100), 427 (14).

Lähtöaineamidi valmistettiin seuraavasti:

30 a. (R*)-1-[1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylikarbonyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)etanoli

Liuosta, jossa oli (9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metano-9-antraseenikarboksylihappoa, joka oli valmistettu esimerkissä 11 kuvatulla tavalla (1,25 g,
 35

4,61 mmol), dikloorimetaanissa (20 ml), käsiteltiin oksalylikloridilla (731 mg, 5,76 mmol) ja N,N-dimetyylifor-
 amidilla (10 mg, 0,14 mmol). Syntynyttä liuosta lämmitet-
 tiin palautusjäähdytyslämpötilaan kaksi tuntia, sitten se
 5 jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja reagenssiylimäärä haih-
 dutettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin tetrahydrofuraa-
 niin (10 ml) ja lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli
 (R*)-1-(4-piperidyyli)-1-(3-pyridyyli)etanolia (950 mg,
 4,61 mmol) ja trietyyliamiinia (582 mg, 5,76 mmol) tetra-
 10 hydrofuraanissa (15 ml) ja dikloorimetaanissa (25 ml).
 Syntynyttä seosta sekoitettiin kolme tuntia huoneenlämpö-
 tilassa, sitten se kaadettiin 1 N natriumhydroksidin vesi-
 liuokseen (25 ml) ja uutettiin kloroformilla (3 x 100 ml).
 Orgaaniset uutteet pestiin peräkkäin 1 N natriumhydrok-
 15 sidin vesiliuoksella (50 ml) ja suolaliuoksella (50 ml),
 yhdistettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin
 ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle tummaa meripihkan
 väristä vaahtoa. Puhdistamalla tuikekromatografoimalla
 (eluentti: 1:1 heksaani/asetoni), saatiin otsikon amidi
 20 harmahtavan valkoisena vaahtona (2,00 g, 4,36 mmol),
 95 %). CIMS: m/z 461 ((M+H)⁺, 37Cl, 33 %), 460 ((M+H+1)⁺,
 35Cl, 28), 459 ((M+H)⁺, 35Cl, 100).

Piperidiinijohdannainen valmistettiin seuraavasti:

b. (R,S)-1-(4-piperidyyli)-1-(3-pyridyyli)etanolin
 25 optinen hajotus

Liuos, jossa oli (R,S)-1-(4-piperidyyli)-1-(3-pyri-
 dyyli)etanolia, joka oli valmistettu esimerkissä 46f,
 (3,72 g, 18,03 mmol) etanolissa (75 ml), lisättiin liuok-
 seen, jossa oli dibentsoyyli-L-viinihappoa (6,46 g,
 30 18,03 mmol) etanolissa (75 ml). Seosta kuumennettiin pa-
 lautusjäähdytyslämpötilaan 10 minuuttia, sitten se jääh-
 dytettiin huoneenlämpötilaan. Jäähdytettäessä saostunut
 valkoinen kiteinen kiinteä aine poistettiin suodattamalla
 ja pestiin etanolilla (10 ml). Tämä rikastettu diastereo-
 35 meerisuola uudelleenkiteytettiin kahdesti etanolista

(325 ml, 275 ml), jolloin saatiin puhdas diastereomeerisuola (3,55 g, 6,29 mmol, 35 %). Puhdas diastereomeerisuola liuotettiin (10 % natriumhydroksidin vesiliuokseen (12 ml) ja kylläiseen suolaliuokseen (6 ml) ja uutettiin kloroformilla (12 x 25 ml). Orgaaniset uutteen yhdistettiin, kuivatettiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle vapaa emäs valkoisena kiinteänä aineena (1,23 g, 5,96 mmol). Uudelleenkiteyttämällä tolueenista (40 ml), saatiin enantiomeerisesti puhdas otsikon yhdiste (1,09 g, 5,28 mmol, 29 % kaikkiaan) valkoisina neulamaisina kiteinä, s.p. 161 - 164 °C. $\alpha_D = +18,2^\circ$ (c = 3,07, MeOH). Enantiomeerinen ylimäärä määritettynä HPLC:lla kiraalisella liikkumattomalla faasilla: 98,5 %.

15 Analyysi yhdisteelle $C_{12}H_{18}N_2O$:

Lasketut arvot: C, 69,87; H, 8,79; N, 13,58

Saadut arvot: C, 69,99; H, 8,69; N, 13,41

1H NMR (d_6 -DMSO): δ 8,59 (s, 1H, H-C(2')), 8,40 (d, J = 4,8 Hz, 1H, H-C(6')), 7,75 (d, J = 6,7 Hz, 1H, H-C(4')), 7,31 (dd, J = 4,8, 6,7 Hz, 1H, H-C(5')), 4,99 (br, 1H, CHOH), 2,87 (m, 2H, eq-H-C(2)), 2,28 (m, 2H, ax-H-C(2)), 1,52 (m, 1H, H-C(4)), 1,44 (s, 3H, CH_3), 1,28 - 0,98 (m, 4H, H-C(3)). CIMS: m/z 208 ((M+H) $^+$, 10 %), 207 ((M+H) $^+$, 100), 189 (43). HPLC-analyysi: Pylväs: Chiralcel OD, eluentti: 20 90 % heksaani/10 % etanoli, virtausnopeus: 1,0 ml/min., aallonpituus: 215 nm, retentioajat: (+)-enantiomeeri 15,3 min./(-)-enantiomeeri: 13,0 min.

Esimerkki 51

30 (S*)-1-[1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)etanoli

Käyttäen esimerkissä 50 kuvattua menetelmää, paitsi että käytettiin (S*)-1-(4-pyridyyli)-1-(3-pyridyyli)etanolia amidinmuodostusvaiheessa, saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiinteänä aineena, s.p.

Piperidiinijohdannainen valmistettiin seuraavasti:

a. (R,S)-1-(4-piperidyyli)-1-(3-pyridyyli)etanolin,
S*-enantiomeerin optinen hajotus

Emäliuokset, jotka saatiin uudelleenkiteytyksistä,
5 joissa saatiin R*-enantiomeeriä esimerkissä 50b kuvatulla tavalla, yhdistettiin ja liuotin haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle valkoista vaahtoa (7,6 g). Tämä kiinteä aine liuotettiin 10 % natriumhydroksidin vesiliuokseen (20 ml) ja kylläiseen natriumkloridin vesiliuokseen (10 ml). Vapaa
10 emäs uutettiin kloroformiin (12 x 50 ml). Yhdistetty kloroformiute kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle harmahtavan valkoista kiinteää ainetta (2,87 g). Tämä liuotettiin absoluuttiseen etanoliin (58 ml) ja lisättiin liuokseen, jossa oli dibentsoyyli-D-viinihappoa (4,98 g, 13,9 mmol) absoluuttisessa etanolissa (58 ml). Seosta kuumennettiin palautus-
15 jäähdytyslämpötilaan, pidettiin siinä 10 min., sitten se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Kiteinen suola eristettiin suodattamalla, pestiin etanolilla ja kuivattiin, jolloin
20 saatiin diastereomeerisesti rikastettua suolaa (4,7 g). Suola uudelleenkiteytettiin kahdesti absoluuttisesta etanolista (100 ml, 100 ml), jolloin saatiin puhdas diastereomeerisuola (3,08 g, 5,46 mmol, 39 %). Puhdas diastereomeerisuola liuotettiin 10 % natriumhydroksidin
25 vesiliuokseen (10 ml) ja kylläiseen suolaliuokseen (5 ml) ja uutettiin kloroformilla (12 x 25 ml). Orgaaniset uutteet yhdistettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle vapaa emäs valkoisena kiinteänä aineena (1,06 g, 5,15 mmol). Uudel-
30 leenkiteyttämällä tolueenista (30 ml), saatiin enantiomeerisesti puhdas otsikon yhdiste (860 mg, 4,17 mmol, 30 % kaikkiaan) valkoisina neulamaisina kiteinä, s.p. 161 - 164 °C. $\alpha_D = -16,6^\circ$ (c = 2,05, MeOH). Enantiomeeriseksi ylimääräksi määritettiin HPLC:lla kiraalisella liikkumat-

tomalla faasilla esimerkissä 50 b kuvatulla tavalla:
> 98 %.

Analyysi yhdisteelle $C_{12}H_{18}N_2O$:

Lasketut arvot: C, 69,87; H, 8,79; N, 13,58

5 Saadut arvot: C, 69,80; H, 9,09; N, 13,83

1H NMR (d_6 -DMSO): δ 8,59 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, H-C(2')), 8,40 (dd, $J = 1,4, 4,8$ Hz, 1H, H-C(6')), 7,75 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H, H-C(4')), 7,31 (dd, $J = 4,8, 6,7$ Hz, 1H, H-C(5')), 4,97 (br, 1H, CHOH), 2,87 (m, 2H, eq-H-C(2)), 2,28 (m, 2H, ax-H-C(2)), 1,52 (m, 1H, H-C(4)), 1,44 (s, 3H, CH_3), 1,28 - 0,98 (m, 4H, H-C(3)). CIMS: m/z 208 ($(M+H+1)^+$, 14 %), 207 ($(M+H)^+$, 100), 189 (38).

Esimerkki 52

15 1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)metanoli

Liuosta, jossa 1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)metanolia, joka oli valmistettu esimerkissä 6 kuvatulla tavalla, (292 mg, 0,59 mmol) tetrahydrofuraanissa (12 ml), käsiteltiin etikka-anhydridillä (241 mg, 2,36 mmol), trietyyliamiinilla (299 mg, 2,95 mmol) ja 4-dimetyyliaminopyridiinillä (7 mg, 0,06 mmol). Syntynyttä seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 tuntia, sitten se jaettiin 10 % natriumhydroksidin vesiliuoksen ja dikloorimetaanin kesken. Orgaaninen uute erotettiin ja vesifaasi uutettiin dikloorimetaanilla (2 x). Dikloorimetaaniuutteet yhdistettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin pyörivässä haihduttimessa. Käsittelemätön jäännös kiteytettiin metanolin vesiliuoksesta (3 ml, 75 %), jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena vaahtomaisena kiinteänä aineena (182 mg, 0,41 mmol, 70 %), s.p. 127 - 130 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{29}H_{30}N_2O_2$:

Lasketut arvot: C, 79,40; H, 6,89; N, 6,39

35 Saadut arvot: C, 79,41; H, 6,93; N, 6,29

^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 8,50 - 8,48 (m, 2H), 7,72 - 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,35 (dd, J = 4,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,24 (m, 2H), 7,16 - 7,13 (m, 2H), 6,94 - 6,86 (m, 4H), 5,48 - 5,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,43 - 3,31 (m, 2H), 3,03 - 2,93 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,13 - 2,04 (m, 5H), 1,73 - 1,68 (m, 2H), 1,23 - 1,16 (m, 3H). CIMS: m/z 440 (($M+H+1$) $^+$, 24 %), 439 (($M+H$) $^+$, 100 %), 438 (15 %), 437 (11 %), 380 (29 %), 379 (98 %).

Esimerkki 53

10 1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)- ö4-(3-pyridyylimetyyli)piperidiini

15 Liuosta, jossa oli 1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)-metanoliasetaattia, joka oli valmistettu esimerkissä 53 kuvatulla tavalla, (175 mg, 0,40 mmol), ammoniumformaattia (175 mg, 2,78 mmol) ja 10 % palladioitua hiiltä (175 mg), kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa metanolissa (6 ml) typpiatmosfäärissä (g) 8 tuntia. Lisättiin vielä ammoniumformaattia (175 mg, 2,78 mmol) ja kuumennusta jatkettiin vielä 8 tuntia. Suspensio suodatettiin seliitin läpi ja kiinteät aineet pestiin perusteellisesti metanolilla ja etyyliasetaatilla. Väkevöimällä suodos, saatiin harmahtavan valkoista vaahtoa. Tuikekromatografoimalla silikageelillä, käyttäen eluenttina 3 % metanoli/dikloori-
25 metaania, saatiin otsikon yhdiste värittömänä lasimaisena aineena (100 mg, 0,26 mmol, 66 %). Tämä aine liuotettiin metanolipitoiseen vetykloridiin ja väkevöitiin metanolista (3 x 100 ml), jolloin saatiin hydrokloridisuola, s.p. 183 - 185 °C.

30 Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2 \cdot 2,0\text{HCl} \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$:

Lasketut arvot: C, 69,30; H, 6,81; N, 5,98

Saadut arvot: C, 69,37; H, 6,63; N, 5,80

^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 10,16 (br s, 1H), 8,76 - 8,71 (m, 2H), 8,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 5,5 Hz, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 4H), 7,00 - 6,92 (m, 4H),

4,44 (s, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,50 - 3,46 (m, 2H), 3,21 (br m, 2H), 3,00 - 2,70 (m, 4H), 1,83 - 1,70 (m, 5H). CIMS: m/z 382 ((M+H+1)⁺, 14 %), 381 ((M+H)⁺, 100 %).

Esimerkki 54

5 1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoant-
rasen-9-yylimetyyli)-4-(3-pyridyylimetyyli)piperidiini

Liuosta, jossa oli amidi (375 mg, 0,87 mmol) tetra-
hydrofuraanissa (10 ml), käsiteltiin booritrifluoridiete-
raatilla (135 mg, 0,96 mmol) ja boraani-tetrahydrofuraa-
nilla (3,32 ml 1,0 M liuosta, 3,32 mmol). Syntynyttä
10 liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan 20 tun-
tia. Seos väkevöitiin pyörivässä haihduttimessa, jolloin
saatiin väritön jäännös. Tämä jäännös liuotettiin metano-
liin (5 ml) ja lisättiin väkevää suolahappoa (3 ml, 12 N).
15 Tätä liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa
kolme tuntia ja se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Li-
sättiin natriumhydroksidia (1,5 g) jäähdyttäen ja seosta
sekoitettiin tunti. Seos jaettiin veden (25 ml) ja kloro-
formin (50 ml) kesken. Orgaaninen uute pestiin peräkkäin
20 natriumhydroksidin vesiliuoksella (25 ml, 2,5 N) ja suola-
liuoksella (25 ml). Orgaaniset uutteen yhdistettiin, kui-
vattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin,
jolloin saatiin väritöntä öljyä (800 mg). Tuikekromatogra-
foimalla silikageelillä (eluentti: 15 % asetoni/heksaa-
nit), saatiin kirkasta öljyä (419 mg). Tätä öljyä käsitel-
25 tiin eetteripitoisella vetykloridilla, jolloin saatiin
valkoinen saostuma, joka otettiin talteen ja pestiin eet-
terillä, jolloin saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridi-
suola (194 mg, 0,43 mmol, 49 %) valkoisena jauheena, s.p.
30 204 - 206 °C.

Analyysi yhdisteelle C₂₇H₂₇ClN₂·9HCl:

Lasketut arvot: C, 72,40; H, 6,28; N, 6,26

Saadut arvot: C, 72,56; N, 6,35; N, 6,23

¹H NMR (d₆-DMSO): δ 9,90 (br s, 0,5H, vaihdettavissa), 8,41
35 (s, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,50 - 7,30 (m, 5H), 6,99 (br s,

3H), 4,46 - 4,00 (br m, 3H), 3,50 - 3,15 (br m, 4H),
 2,75 - 2,50 (br m, 4H), 2,00 - 1,65 (br m, 5H). CIMS: m/z
 418 ((M+H)⁺, ³⁷Cl, 13 %), 417 ((M+H)⁺, ³⁷Cl, 40 %), 416
 ((M+H)⁺, ³⁵Cl, 33 %), 415 ((M+H)⁺, ³⁵Cl, 100 %), 414
 5 (18 %), 413 (11 %), 189 (14 %).

Lähtöaineamidi valmistettiin seuraavasti:

a. 1-[(9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-meta-
 noantrasen-9-yylikarbonyyli]-4-(3-pyridyylimetyyli)piperi-
 ridiini

10 Liuosta, jossa oli 2-kloorimetanoantraseenihappoa,
 joka oli valmistettu esimerkissä lk kuvatulla tavalla,
 (540 mg, 2,00 mmol) tolueenissa (15 ml), käsiteltiin tio-
 nyylidikloridilla (298 mg, 2,50 mmol) ja N,N-dimetyyliforma-
 midilla (yksi tippa). Syntyneestä liuosta kuumennettiin
 15 palautusjäähdytyslämpötilaan kaksi tuntia, sitten se jääh-
 dytettiin huoneenlämpötilaan ja reagenssiylimäärä haihdu-
 tettiin tyhjöissä. Jäännös liuotettiin tetrahydrofuraaniin
 (8 ml) ja tämä liuos lisättiin sekoitettuun liuokseen,
 jossa oli 4-(3-pyridyylimetyyli)piperidiiniä (300 mg,
 20 1,70 mmol) tetrahydrofuraanissa (7 ml). Muodostui saostuma
 ja suspensiota sekoitettiin 16 tuntia. Lisättiin trietyy-
 liamiinia (202 mg, 2,00 mmol) ja seos väkevöitiin pyöri-
 vässä haihduttimessa. Syntynyt jäännös jaettiin suola-
 liuoksen ja dikloorimetaanin kesken. Dikloorimetaaniuute
 25 erotettiin ja suolaliuos (pH > 8) uutettiin uudelleen kak-
 si kertaa dikloorimetaanilla. Dikloorimetaaniuutteet yh-
 distettiin, kuivatettiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja
 väkevöitiin pyörivässä haihduttimessa. Tuikekromatografoi-
 malla silikageelillä (eluentti: 30 % asetoni/heksaanit),
 30 saatiin otsikon amidi valkoisena vaahtona (400 mg,
 0,93 mmol, 55 %).

¹H NMR (d₆-DMSO): δ ,42 (s, 2H), 7,64 - 7,60 (m, 2H),
 7,45 - 7,30 (m, 4H), 7,02 - 6,99 (m, 3H), 4,66 - 4,61
 (br m, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,69 (br m, 1H), 3,00 - 2,60 (m,
 35 4H), 2,59 - 2,57 (m, 2H), 2,00 - 1,45 (m, 3H), 1,30 - 1,00

(m, 2H). CIMS: m/z 432 ((M+H)⁺, ³⁷Cl, 12 %), 431 ((M+H)⁺, ³⁷Cl, 40 %), 430 ((M+H)⁺, ³⁵Cl, 34 %), 429((M+H)⁺, ³⁵Cl, 100 %).

Piperidiinijohdannainen valmistettiin seuraavasti:

5 **b. 4-piperidyyliometanoli**

Liuos, jossa oli etyyli-isopekostaattia (10,2 g, 64,6 mmol) tetrahydrofuraanissa (100 ml), lisättiin ti-
poittain suspensioon, jossa oli litiumalumiinihydridiä
(2,5 g, 65,9 mmol) tetrahydrofuraanissa ja jota oli pidet-
ty palautusjäähdytyslämpötilassa. Syntyneestä seosta kuu-
mennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa kaksi tuntia,
sitten se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja sitä sekoit-
tettiin 20 tuntia. Seos jäähdytettiin 0 °C:seen ja tukah-
dutettiin lisäämällä peräkkäin vettä (2,5 ml), 10 % nat-
riumhydroksidin vesiliuosta (2,5 ml) ja vettä (7,5 ml),
sitten sitä sekoitettiin, kunnes muodostui rakeinen val-
koinen saostuma. Seos suodatettiin sitten seliitin läpi,
kiinteät aineet pestiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml) ja
suodos väkevöitiin öljyksi. Jauhamalla kuivaksi petroo-
lieetterissä (35 - 60), saatiin otsikon yhdiste valkoisena
kiinteänä aineena (7,26 g, 63,0 mmol, 97 %).

**c. 1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-4-hydrok-
simetyylipiperidiini**

Liuosta, jossa oli 4-hydroksimetyylipiperidiiniä
(7,26 g, 63,0 mmol) tetrahydrofuraanissa (150 ml), käsi-
teltiin di-tert-butyylidikarbonaatilla (20,62 g,
94,5 mmol). Havaittiin voimakasta hiilidioksidin kehitystä
ja reaktiota jäähdytettiin jäävesihauteella sisäisen läm-
pötilan pitämiseksi alle 30 °C:ssa. Reaktioseosta sekoit-
tettiin huoneenlämpötilassa neljä tuntia, sitten liuotin
haihdutettiin. Jäännös jaettiin veden (100 ml) ja dietyy-
lieetterin (200 ml) kesken. Orgaaninen uute erotettiin ja
pestiin peräkkäin 1 N suolahapolla (2 x 100 ml), 10 % nat-
riumbikarbonaatin vesiliuoksella (100 ml) ja suolaliuok-
sella (100 ml). Kaikki vesipitoiset pesuvedet uutettiin

tuoreella dietyylieetterillä (100 ml). Yhdistetty orgaaninen uute kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin kirkasta öljyä, joka kiteytyi hitaasti. Kiinteä tuote jauhettiin kuivaksi heksaanissa (100 ml), suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta (10,16 g, 47,2 mmol, 75 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 4,11 (ddd, J = 2,3, 2,5, 13,4 Hz, 2H, eq-H-C(2)), 3,48 (d, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂OH), 2,70 (ddd, J = 2,5, 13,0, 13,4 Hz, 2H, ax-H-C(2)), 2,44 (s, 1H, OH), 1,74 - 1,62 (m, 3H, eq-H-C(4)), 1,45 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1,14 (m, 2H, ax-H-C(3)).

d. 1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-4-formyylipiperidiini

Liuos, jossa oli 1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-4-hydroksimetyylipiperidiiniä (20,7 g, 96,1 mmol) dikloorimetaanissa (200 ml), jäähdytettiin 0 °C:seen ja sitä käsiteltiin pyridiniumkloroformaatilla (31,1 g, 144,2 mmol). Suspension annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin kolme tuntia. Seos laimennettiin sitten dietyylieetterillä (250 ml), suodatettiin silikaageelisuodattimen läpi (50 mm x 10 cm) ja kiinteät aineet pestiin 4:1 heksaani/asetonilla (3 x 250 ml). Suodos haihdutettiin vihreäksi öljyksi. Tämä öljy liuotettiin eetteriin (200 ml) ja pestiin peräkkäin 1 N suolahapolla (2 x 100 ml), 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella (100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml). Vesifaasit uutettiin tuoreella dietyylieetterillä (2 x 150 ml). Yhdistetty orgaaninen uute kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin käsittelemätön aldehydi (16,3 g, 76,42 mmol), joka käytettiin puhdistamatta.

¹H NMR (CDCl₃): δ 9,89 (s, 1H, CHO), 3,95 (m, 2H, eq-H-C(2)), 2,91 (m, 2H, ax-H-C(2)), 2,42 (m, 1H, H-C(4)), 1,95 - 1,50 (m, 4H, H-C(3)), 1,45 (s, 9H, (CH₃)₃C).

e. 1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-4-piperidinyyli)-1-(3-pyridyyli)metanoli

Liuos, jossa oli n-butyylilitiumia (31,0 ml 2,5 M liuosta heksaaneissa, 77,5 mmol) tetrahydrofuraanissa (80 ml), jäädytettiin -80 °C:seen ja sitä käsiteltiin tipoittain liuoksella, jossa oli 3-bromipyridiiniä (12,86 g, 81,4 mmol) tetrahydrofuraanissa (25 ml). Synty-
 5 nyttä liuosta sekoitettiin -80 °C:ssa 15 min., sitten siihen lisättiin yhdellä kertaa liuos, jossa oli 1-(1,1-dime-
 10 tyylietyylioksikarbonyyli)-4-formyylipiperidiiniä (15,0 g, 70,3 mmol) tetrahydrofuraanissa (25 ml). Reaktiolämpötila nousi välittömästi n. -50 °C:seen. Seosta sekoitettiin -70 °C:ssa 45 min., sitten se tukahdutettiin -70 °C:ssa lisäämällä vettä (10 ml). Seoksen annettiin lämmetä huone-
 15 neenlämpötilaan, se laimennettiin vedellä (50 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 200 ml). Orgaaniset uut-
 teet pestiin peräkkäin 10 % natriumhydroksidin vesiliuok-
 sella (100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml), yhdistettiin, kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutet-
 20 tiin, jolloin saatiin meripihkanväristä öljyä (24,3 g), Puhdistamalla tämä öljy tuikekromatografoimalla silikagee-
 lillä (eluentit: 2:1 -> 1:2 heksaani/asetoni), saatiin otsikon alkoholi ($R_f = 0,07$ (2:1 heksaani/asetoni)) valkoi-
 sena vaahtona (9,65 g, 33,0 mmol, 47 %).
 25 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,41 (m, 2H, H-C(2')), 7,66 (ddd, $J = 1,4, 1,4, 8,3$ Hz, H-C(4')), 7,27 (dd, $J = 5,1, 8,3$ Hz, 1H, H-C(5')), 4,42 (d, $J = 7,1$ Hz, CHOH), 4,09 (m, 2H, eq-H-C(2)), 2,59 (m, 2H, ax-H-C(2)), 1,95 - 1,65 (m, 3H, eq-H-C(3), H-C(4)), 1,43 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1,20 (m, 2H, ax-H-C(3)). CIMS: m/z 294 ((M+H)⁺, 13 %), 293 ((M+H)⁺, 63 %), 265 (13), 238 (16), 237 (100), 175 (30).
 30

f. 1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyylipiperidin-4-yyli)-1-(3-pyridyyli)metanoliasetaat

Liuosta, jossa oli 1-(1-(1,1-dimetyylietyylioksikar-
 35 bonyylipiperidin-4-yyli)-1-(3-pyridyyli)metanolia (900 mg,

3,08 mmol) tetrahydrofuraanissa (36 ml), käsiteltiin etikka-anhydridillä (1250 mg, 12,30 mmol), trietyyliamiinilla (1560 mg, 15,40 mmol) ja 4-dimetyyliaminopyridiinillä (38 g, 0,31 mmol). Syntynyttä seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 20 tuntia. Seos väkevöitiin pyörivässä haihduttimessa ja syntynyt jäännös jaettiin dikloorimetaanin ja natriumhydroksidin vesiliuoksen kesken. Orgaaninen uute erotettiin ja vesikerros uutettiin uudelleen kahdesti dikloorimetaanilla. Dikloorimetaaniuutteet yhdistettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin pyörivässä haihduttimessa, jolloin saatiin käsittelemätön tuote (1500 mg). Tuikekromatografoimalla silikageelillä (eluentti: 25 % asetoni/heksaanit), saatiin otsikon yhdiste värittömänä lasimaisena aineena (1030 mg, 3,08 mmol, 100 %).

^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 8,54 - 8,50 (m, 2H), 7,75 - 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 - 7,37 (dd, J = 4,8 Hz, 1H), 5,53 - 5,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 2H), 2,63 - 2,50 (br m, 2H), 2,08 (m, 3H), 1,99 - 1,94 (br m, 1H), 1,75 - 1,70 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,22 - 1,06 (m, 3H). CIMS: m/z 435 ((M+H) $^+$, 49 %), 307 (10 %), 280 (14 %), 279 (100 %), 175 (6 %).

g.1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-4-(3-pyridyylimetyyli)piperidiini

Liuosta, jossa oli 1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyylipiperidin-4-yyli)-1-(3-pyridyylimetyyli)metanoliasetaattia (881 mg, 2,63 mmol) metanolissa (32 ml), käsiteltiin ammoniumformaatilla (881 mg) ja 10 % Pd/C:lla. Syntynyttä seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 20 tuntia. Seos suodatettiin seliitin läpi ja suodoskakku pestiin perusteellisesti metanolilla. Väkevöimällä suodokset, saatiin käsittelemätön tuote (920 mg). Tuikekromatografoimalla silikageelillä (eluentti: 30 % asetoni/heksaanit), saatiin otsikon yhdiste kirkkaana lasimaisena kiinteänä aineena (557 mg, 2,02 mmol, 77 %).

¹H NMR (d₆-DMSO): δ 8,41 - 8,40 (m, 2H), 7,62 - 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,29 (dd, J = 4,9 Hz, J = 7,8 Hz, 1H), 3,93 - 3,88 (m, 2H), 2,63 - 2,53 (br m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,70 - 1,50 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,10 - 0,97 (m, 2H). CIMS: m/z 277 ((M+H)⁺, 18 %), 222 (14 %), 221 (100 %), 177 (12 %).

h. 4-(3-pyridyyli-metyyli)piperidiini

Liuos, jossa oli 1-(1,1-dimetyyli-etyyli-oksikarbo-nyyli)-4-(3-pyridyyli-metyyli)piperidiiniä (500 mg, 1,80 mmol) kloroformissa (14 ml), jäähdytettiin 0 °C:seen ja sitä käsiteltiin trifluorietikkahapolla (5 ml, 65,14 mmol). Syntynyttä seosta sekoitettiin tunti ja se tehtiin sitten emäksiseksi lisäämällä natriumhydroksidin vesiliuosta. Orgaaniset uutteet erotettiin ja vesifaasi uutettiin uudelleen kolmesti kloroformilla. Kloroformiuutteet yhdistettiin, kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin pyörivässä haihduttimessa, jolloin saatiin otsikon yhdiste värittömänä öljynä (300 mg, 1,70 mmol, 95 %).

¹H NMR (d₆-DMSO): δ 8,40 - 8,38 (m, 2H), 7,59 - 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,28 (dd, J = 4,8 Hz, J = 7,7 Hz, 1H), 2,89 - 2,86 (m, 2H), 2,50 - 2,48 (m, 2H), 2,40 - 2,33 (m, 2H), 1,58 - 1,44 (m, 3H), 1,10 - 0,90 (m, 2H).

Esimerkki 55

1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantra-sen-9-yyli-metyyli)-4-(3-pyridyyli-metyyli)piperidiini

Käyttäen esimerkissä 54 kuvattua menetelmää, paitsi lähtien 1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoant-rasen-9-yylikarboonyyli)-4-(2-fluori-3-pyridyyli-metyyli)pi-peridiinistä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena kiinteänä aineena (540 mg, 1,20 mmol, 60 %), s.p. 148 - 156 °C.

Analyysi yhdisteelle C₂₇H₂₇ClN₂·1,5HCl·2,0H₂O:

Lasketut arvot: C, 64,10; H, 6,48; N, 5,54

Saadut arvot: C, 64,14; H, 6,46; N, 5,27

¹H NMR (d₆-DMSO): δ 10,27 (br s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 5,5 Hz, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,33 - 7,31 (m, 3H), 7,05 - 6,98 (m, 3H), 4,47 (s, 1H), 4,42 - 4,20 (m, 2H), 3,50 - 3,20 (m, 4H), 3,00 - 2,70 (m, 4H), 1,88 - 1,72 (m, 5H). CIMS: m/z ((M+H+1)⁺, ³⁷Cl, 10 %), 417 ((M+H)⁺, ³⁷Cl, 37 %), 416 ((M+H+1)⁺, ³⁵Cl, 32 %), 415 ((M+H)⁺, ³⁵Cl, 100 %).

Lähtöaineamidi valmistettiin seuraavasti:

a. 1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylikarbonyyli)-4-(2-fluori-3-pyridyyli)metanoli

Käyttäen esimerkissä 54a kuvattua menetelmää, pait-
si aloitten (9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoant-
raseenikarboksyylilihaposta, joka oli valmistettu esimerkis-
sä 11 kuvatulla tavalla, ja 4-(2-fluori-3-pyridyyli)pipe-
ridiinistä, saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiinteänä
aineena (2,80 g, 6,28 mmol, 42 %).

¹H NMR (d₆-DMSO): δ 8,10 - 8,08 (m, 1H), 7,83 - 7,81 (m, 1H), 7,75 - 7,40 (br m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 4H), 7,01 - 6,99 (m, 3H), 4,65 - 4,55 (br m, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,75 - 3,65 (br m, 1H), 3,00 - 2,65 (br m, 2H), 2,60 - 2,59 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,90 - 1,45 (br m, 3H), 1,25 - 1,10 (br m, 2H). CIMS: m/z 450 ((M+H+1)⁺, ³⁷Cl, 10 %), 449 ((M+H)⁺, ³⁷Cl, 37 %), 448 ((M+H+1)⁺, ³⁵Cl, 33 %), 447 ((M+H)⁺, ³⁵Cl, 100 %), 291 (22 %), 99 (13 %).

Piperidiinikomponentti valmistettiin seuraavasti:

b. 1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-4-piperi-
dyyli)-1-(2-fluori-3-pyridyyli)metanoli

Liuos, jossa oli di-isopropyylamiinia (8,6 g, 85 mmol, juuri tislattua) tetrahydrofuraanissa (18 ml) ja heksaaneissa (37 ml), jäähdytettiin -78 °C:seen ja lisät-
tiin liuos, jossa oli n-butyylilitiumia (48,5 ml 1,6 M liuos heksaaneissa, 77 mmol) tipoittain hitaasti. Syntynyt liuos lämmitettiin -20 °C:seen 20 minuutiksi, sitten se
jäähdytettiin uudelleen -78 °C:seen. Liuos, jossa oli

2-fluoripyridiiniä (8,2 g, 85 mmol) tetrahydrofuraanissa (5 ml), lisättiin tipoittain 30 minuutin aikana, pitäen lämpötila alhaisempana kuin -70 °C:ssa. Tämän lisäyksen aikana muodostui keltainen saostuma. Seos lämmitettiin -50 °C:seen ja sitä sekoitettiin 30 min. ennenkuin sen jäähdytettiin jälleen -78 °C:seen. Liuos, jossa oli 1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-4-formyyli-piperidiiniä (15,0 g, 70 mmol), joka oli valistettu esimerkissä 55d kuvatulla tavalla, tetrahydrofuraanissa (15 ml), lisättiin tipoittain 15 min. aikana, pitäen lämpötila alhaisempana kuin -70 °C:ssa. Keltaiset kiinteät aineet liukenivat ja saatiin oranssi liuos. Liuosta sekoitettiin voimakkaasti, lämmittäen samanaikaisesti -20 °C:seen, 1,5 tunnin ajan. Reaktioseos tukahdutettiin jäätikkahapolla (15 ml, pH < 5) ja se jaettiin 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksen (200 ml) ja dikloorimetaanin (500 ml, pH > 12) kesken. Orgaaninen uute erotettiin ja vesikerros uutettiin uudelleen metyleenikloridilla (2 x 500 ml). Yhdistetyt dikloorimetaaniuutteet kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin pyörivässä haihduttimessa, jolloin saatiin käsittelemätöntä kullanuskeaa öljyä (21 g). Tuikekromatografoimalla silikageelillä (eluentti: 25 % asetonihexaanit), saatiin otsikon yhdiste värittömänä öljynä (15,2 g, 49 mmol, 70 %).

¹H NMR (d₆-DMSO): δ 8,14 - 8,12 (m, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 5,53 - 5,52 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,57 - 4,54 (m, 1H), 3,93 - 3,90 (br m, 2H), 2,65 - 2,55 (br m, 2H), 1,75 - 1,60 (br m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,33 - 1,08 (br m, 3H), CIMS: m/z 521 (13 %), 350 (12 %), 311 ((M+H)⁺, 28 %), 256 (15 %), 255 (100 %), 237 (10 %), 211 (46 %), 193 (36 %), 191 (13 %).

c.1-(1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-4-piperidyyli)-1-(2-fluori-3-pyridyyli)metanoliasetaatti

Käyttäen esimerkissä 54f kuvattua menetelmää, mutta lähtien 1-(1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-4-piperi-

dyyli)-1-(2-fluori-3-pyridyyli)metanolista, saatiin otsikon yhdiste värittömänä öljynä (14,4 g, 41 mmol, 85 %).

¹H NMR (d₆-DMSO): δ 8,21 - 8,19 (m, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 5,59 - 5,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,98 - 3,89 (br m, 2H), 2,66 - 2,60 (br m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,07 - 1,97 (br m, 1H), 1,74 - 1,70 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,33 - 1,05 (m, 3H). CIMS: m/z 605 (15 %), 297 (45 %), 253 (18 %), 237 (18 %), 194 (13 %), 193 (100 %).

10 **d.1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-4-(2-fluori-3-pyridyyli)metyyli)piperidiini**

Käyttäen esimerkissä 54g kuvattua menetelmää, mutta lähtien 1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-4-pyridyyli)-1-(2-fluori-3-pyridyyli)metanoliasetaatista, saatiin otsikon yhdiste värittömänä öljynä (7,5 g, 25,5 mmol, 87 %).

¹H NMR (d₆-DMSO): δ 8,10 - 8,08 (m, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 3,93 - 3,88 (m, 2H), 2,70 - 2,60 (br m, 2H), 2,56 - 2,52 (m, 2H), 1,75 - 1,65 (br m, 1H), 1,59 - 1,45 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,12 - 0,98 (m, 2H).

20 **e. 4-(2-fluori-3-pyridyyli)metyyli)piperidiini**

Käyttäen esimerkissä 54 h kuvattua menetelmää, mutta lähtien 1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-4-(2-fluori-3-pyridyyli)metyyli)piperidiinistä, saatiin otsikon yhdiste kyllänsä aineena kiinteänä aineena (6,3 g, 32,5 mmol, 127 %).

¹H NMR (d₆-DMSO): δ 8,11 - 8,09 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 3,75 - 3,30 (br m, 1H, muutettavissa), 3,18 - 3,14 (m, 2H), 2,76 - 2,67 (m, 2H), 2,58 - 2,55 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 1H), 1,66 - 1,59 (m, 2H), 1,34 - 1,20 (m, 2H). CIMS: m/z 196 ((M+H+1)⁺, 13 %), 195 ((M+H)⁺, 100 %), 175 (31 %).

Esimerkki 56

1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoant-
rasen-9-yylimetyyli)-4-(3-pyridyylimetyyli)piperidiini

Käyttäen esimerkissä 54 kuvattua menetelmää, mutta
5 lähtien 1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-meta-
noantrasen-9-yylikarbonyyli)-4-(3-pyridyylimetyyli)piperi-
diinistä, saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiinteänä
aineena (227 mg, 0,50 mmol, 53 %), s.p. 165 - 170 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{27}H_{27}ClN_2 \cdot 0,5HCl \cdot 1,25H_2O$:

10 Lasketut arvot: C, 65,90; H, 6,35; N, 5,69

Saadut arvot: C, 65,89; H, 6,28; N, 5,47

1H NMR (d_6 -DMSO): δ 10,15 (br s, 1H), 8,65 (br s, 2H), 8,06
(d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 -
7,31 (m, 3H), 7,03 - 6,96 (m, 3H), 4,47 (s, 1H), 4,36 -
15 4,27 (m, 2H), 3,60 - 3,10 (br m, 4H), 3,00 - 2,50 (m, 4H),
2,00 - 1,50 (m, 5H). CIMS: m/z 418 ((M+H) $^+$, 35Cl, 10 %),
417 ((M+H) $^+$, 37Cl, 37 %), 416 ((M+H+1) $^+$, 35Cl, 32 %), 415
((M+H) $^+$, 35Cl, 100 %).

Lähtöaineamidi valmistettiin seuraavasti:

20 a. 1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-meta-
noantrasen-9-yylikarbonyyli)-4-(3-pyridyylimetyyli)piperi-
diini

Käyttäen esimerkissä 54a kuvattua menetelmää, mutta
25 lähtien (9R,10R)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantra-
seenikarboksyylimhaposta, joka oli valmistettu esimerkissä
2a kuvatulla tavalla, saatiin otsikon yhdiste valkoisena
kiinteänä aineena (850 mg, 1,90 mmol, 52 %).

1H NMR (d_6 -DMSO): δ 8,10 - 8,08 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,85 -
7,81 (m, 1H), 7,75 - 7,35 (br m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 4H),
30 7,01 - 7,00 (m, 3H), 4,70 - 4,60 (br m, 1H), 4,42 (s, 1H),
3,00 - 2,50 (br m, 6H), 1,90 - 1,75 (nr m, 1H), 1,75 -
1,50 (br m, 2H), 1,25 - 1,00 (br m, 2H).

Esimerkki 57

1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-dimetyylisulfamoyyli-5-metoksifenyylimetyyli)piperidiini

5 Käyttäen esimerkissä 55 kuvattua menetelmää, mutta lähtien 1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylikarbonyyli)-4-(2-dimetyylisulfamoyyli-5-metoksifenyylimetyyli)piperidiinistä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena kiinteänä aineena (450 mg, 10 0,77 mmol, 87 %), s.p. 242 - 245 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{31}H_{35}ClN_2O_3S \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$:

Lasketut arvot: C, 62,40; H, 6,25; N, 4,70

Saadut arvot: C, 62,39; H, 6,11; N, 4,56

1H -NMR (d_6 DMSO): δ 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 15 7,36 - 7,32 (m, 3H), 7,06 - 6,99 (m, 5H), 4,47 (s, 1H), 4,40 - 4,20 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,50 - 3,10 (br m, 4H), 3,05 - 2,80 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,69 - 2,64 (m, 6H), 2,00 (br m, 1H), 1,66 (br m, 4H). CIMS: m/z 554 ((M+H)⁺, 37Cl, 13 %), 553 ((M+H)⁺, 37Cl, 41 %), 552 ((M+H+1)⁺, 35Cl, 20 34 %), 551 ((M+H)⁺, 35Cl, 100 %), 549 (11 %).

Lähtöaineamidi valmistettiin seuraavasti:

a. 1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylikarbonyyli)-4-(2-dimetyylisulfamoyyli-5-metoksifenyylimetyyli)piperidiini

25 Käyttäen esimerkissä 55a kuvattua menetelmää, mutta lähtien 9S,10S-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantraseenikarboksylihaposta, joka oli valmistettu esimerkissä 11 kuvatulla tavalla, ja 4-(2-dimetyylisulfamoyyli-5-metoksifenyylimetyyli)piperidiinistä, saatiin otsikon yhdiste 30 värittömänä öljynä (630 mg, 1,11 mmol, 58 %).

1H -NMR (d_6 -DMSO): δ 7,75 - 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,07 - 7,30 (m, 4H), 7,02 - 6,97 (m, 5H), 4,65 - 4,55 (br m, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,80 - 3,75 (br m, 1H), 3,00 - 2,60 (br m, 6H), 2,50 (m, 2H), 2,00 - 1,90 35 (br m, 1H), 1,70 - 1,60 (br m, 1H), 1,35 - 1,20 (br m,

1H). CIMS: m/z 593 (15 %), 568 ((M+H+1)⁺, 37Cl, 13 %), 567 ((M+H)⁺, 37Cl, 43 %), 566 ((M+H+1)⁺, 35Cl, 36 %), 565 ((M+H)⁺, 35Cl, 100 %).

Piperidiini valmistettiin seuraavasti:

5 **b.1-(1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-4-piperidinyyli)-1-(2-dimetyylisulfamoyyli-5-metoksifenyyli)metanoli**

10 Liuos, jossa oli n-butyylililitiumia (7,1 ml, 1,6 M liuos heksaaneissa) tetrahydrofuraanissa (40 ml), jäähdytettiin -70 °C:seen. Liuos, jossa oli N,N-dimetyyli-4-metoksibentseenisulfonamidia (2,67 g, 12,4 mmol) tetrahydrofuraanissa (30 ml), lisättiin ja seosta sekoitettiin -20 °C - -5 °C:ssa kaksi tuntia. Seos jäähdytettiin -70 °C:seen ja liuos, jossa oli 1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-4-formyylipiperidiiniä, joka oli valmistettu
15 esimerkissä 55e kuvatulla tavalla, (3,0 g, 14,0 mmol) tetrahydrofuraanissa (30 ml), lisättiin tipoitain, pitäen lämpötila alhaisempaa kuin -70 °C. Seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan hitaasti kahden tunnin ajan. Seos
20 jaettiin natriumhydroksidin vesiliuoksen ja dikloorimetaanin kesken. Orgaaninen uute erotettiin ja vesiuute uutettiin uudelleen kahdesti dikloorimetaanilla. Yhdistetyt dikloorimetaanuuutteet kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin pyörivässä haihduttimessa, jolloin saatiin käsittelemätöntä kyllänsäkeä öljyä (7 g).
25 Tuokekromatografoimalla silikageelillä (eluentti: 1 % metanoli/metyleenikloridi), saatiin otsikon yhdiste värittömänä öljynä (2,8 g, 8,17 mmol, 58 %).

30 ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 7,71 - 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,10 (m, 1H, muutettavissa), 4,05 - 3,95 (br m, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,63 (s, 6H), 1,80 - 1,70 (br m, 1H), 1,65 - 1,50 (br m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,35 - 1,10 (br m, 2H). CIMS: m/z 383 (11 %), 373 (30 %), 357 (11 %), 356 (10 %), 355 (49 %),

330 (13 %), 329 (74 %), 327 (15 %), 312 (18 %), 311 (100 %).

c. 1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-4-piperidinyyli)-1-(2-dimetyylisulfamoyyli-5-metoksifenyyli)metanoliasetaatti

Käyttäen esimerkissä 55e kuvattua menetelmää, mutta lähtien 1-(1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-4-piperidinyyli)-1-(2-dimetyylisulfamoyyli-5-metoksifenyyli)metanolista, saatiin otsikon yhdiste värittömänä öljynä (2,1 g, 4,46 mmol, 69 %). ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 7,78 - 7,75 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,11 - 7,08 (dd, j = 2,6 Hz, J = 8,9 Hz, 1H), 7,01 - 7,00 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,35 - 6,33 (d, 4,4 Hz, 1H), 4,01 - 3,95 (br m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,66 (m, 9H), 2,10 (s, 3H), 2,00 - 1,90 (br m, 1H), 1,50 - 1,25 (m, 12H). CIMS: m/z 416 (15 %), 415 (69 %), 383 (21 %), 371 (31 %), 369 (16 %), 356 (14 %), 355 (67 %), 313 (16 %), 312 (21 %), 311 (100 %).

d. 1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-4-(2-dimetyylisulfamoyyli-5-metoksifenyyli)metyyli)piperidiini

Käyttäen esimerkissä 55d kuvattua menetelmää, mutta lähtien 1-(1-(1,1-dimetyylisulfamoyyli-5-metoksifenyyli)-metanoliasetaatista, saatiin otsikon yhdiste värittömänä öljynä (1,6 g, 3,89 mmol, 91 %). ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 7,74 - 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 4,00 - 3,90 (br m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,83 - 2,81 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,63 (m, 8H), 1,80 - 1,65 (br m, 1H), 1,55 - 1,45 (br m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,20 - 1,00 (br m, 2H).

e. 4-(2-dimetyylisulfamoyyli-5-metoksifenyyli)metyyli)piperidiini

Käyttäen esimerkissä 55e kuvattua menetelmää, mutta lähtien 1-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-4-(2-dimetyylisulfamoyyli-5-metoksifenyyli)metyyli)piperidiinistä, saatiin otsikon yhdiste värittömänä öljynä (1,2 g, 3,87 mmol, 100 %).

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,55 - 3,25 (br m, 1H, muutettavissa), 3,00 - 2,70 (m, 4H), 2,63 (s, 6H), 2,50 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (br m, 1H), 1,55 - 1,50 (br m, 2H), 1,30 - 1,15 (br m, 2H). CIMS: m/z 314 ((M+H+1)⁺, 11 %), 313 ((M+H)⁺, 100 %), 311 (12 %), 268 (10 %).

Esimerkki 58

1-((9R,10R)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-dimetyylisulfamoyyli-5-metoksifenyylimetyyli)piperidiini

Käyttäen esimerkissä 55 kuvattua menetelmää, mutta lähtien 1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylikarbonyyli)-4-(2-dimetyylisulfamoyyli-5-metoksifenyylimetyyli)piperidiinistä, saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola valkoisena kiinteänä aineena (365 mg, 0,62 mmol, 58 %), s.p. 201 - 204 °C.

Analyysi yhdisteelle C₃₁H₃₅ClN₂O₃S.HCl.H₂O:

Lasketut arvot: C, 61,50; H, 6,32; N, 4,63

Saadut arvot: C, 61,52; H, 6,13; N, 4,56

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 9,9 (br s, 0,5H, muutettavissa), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 - 7,32 (m, 3H), 7,03 - 6,99 (m, 5H), 4,47 (s, 1H), 4,40 - 4,20 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,50 - 3,10 (br m, 4H), 3,05 - 2,80 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,69 - 2,64 (m, 6H), 2,00 (br m, 1H), 1,70 (br m, 4H). CIMS: m/z 554 ((M+H+1)⁺, 37Cl, 10 %), 553 ((M+H)⁺, 37Cl, 34 %), 552 ((M+H+1)⁺, 35Cl, 33 %), 551 ((M+H)⁺, 35Cl, 100 %), 549 (10 %).

Lähtöaineamidi valmistettiin seuraavasti:

a. 1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylikarbonyyli)-4-(2-dimetyylisulfamoyyli-5-metoksifenyylimetyyli)piperidiini

Käyttäen esimerkissä 55a kuvattua menetelmää, mutta lähtien (9R,10R)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasenikarboksyylimahaposta, joka oli valmistettu esimerkissä 2a kuvatulla tavalla, ja 4-(2-dimetyylisulfamoyyli-5-me-

toksifenyyylimetyyli)piperidiinistä, joka oli valmistettu esimerkissä 58e kuvatulla tavalla, saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiintäenä aineena (617 mg, 1,09 mmol, 57 %).

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 7,75 - 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,30 (m, 4H), 7,02 - 6,97 (m, 5H), 4,70 - 4,55 (br m, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,82 - 3,75 (br m, 1H), 3,00 - 2,70 (br m, 6H), 2,64 (s, 6H), 2,50 (m, 2H), 2,00 - 1,90 (br m, 1H), 1,75 - 1,20 (br m, 4H). CIMS: m/z 568 ((M+H)⁺, 37Cl, 11 %), 567 ((M+H)⁺, 37Cl, 35 %), 566 ((M+H)⁺, 35Cl, 33 %), 565 ((M+H)⁺, 35Cl, 100 %).

Esimerkki 59

(R,S)-1-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-sykloheksyylimetanoli

Käyttäen esimerkissä 40 kuvattua menetelmää, paitsi että käytettiin sykloheksyylimagnesiumia ja esimerkissä 6a valmistettua piperidiinialdehydiä, otsikon yhdiste eristettiin valkoisena jauheena, s.p. 180 - 182 °C.

Analyysi yhdisteelle C₂₈H₃₅NO.HCl.0,5H₂O:

Lasketut arvot: C, 75,23; H, 8,43; N, 3,13

20 Saadut arvot: C, 74,95; H, 8,06; N, 3,03

¹H-NMR (d₆-DMSO + TFA-d): δ 7,35 (m, 4H), 7,00 (m, 4H), 4,46 (s, 1H, H-C(10)), 4,34 (s, 2H, CH₂N), 3,60 (m, 2H, eq-H-C(2')), 3,29 (m, 2H, ax-H-C(2')), 2,95 (brs, 1H, CHOH), 2,73 (s, 2H, H-C(11)), 1,86 - 1,00 (m, 16H). CIMS: 25 m/z 403 ((M+H)⁺, 30 %), 402 ((M+H)⁺, 100), 401 (28), 400 (38), 385 (15), 384 (14).

Esimerkki 60

2-[1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyylimetyyli)-4-piperidyyli]-2-propanoli

30 Liuos, jossa oli etyyli-1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyylimetyyli)-4-piperidiinikarboksylaattia (430 mg, 1,19 mmol) tetrahydrofuraanissa (9 ml), jäähdytettiin -78 °C:seen ja sitä käsiteltiin tiipoittain metyylimagnesiumkloridilla (1,0 ml 3,0 M liuosta eetterissä, 35 3,0 mmol). Seosta sekoitettiin -78 °C:ssa 20 min., sitten

se lämmitettiin huoneenlämpötilaan. Oltuaan tunnin huoneenlämpötilassa, lisättiin vielä metyyylimagnesiumkloridia (0,3 ml, 1,0 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa vielä 0,5 tuntia. Seos kaadettiin sitten 1 N natriumhydroksidin vesiliuokseen (20 ml) ja uutettiin kloroformilla (2 x 20 ml). Orgaaniset uutteen pestiin suolaliuoksella (20 ml), yhdistettiin, kuivattiin kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin meripihkanväristä kumimaista ainetta. Puhdistamalla tukekromatografoimalla silikageelillä (eluentti: 98:2 kloroformi/metanoli), saatiin valkoista jauhetta, josta eetteripitoisella vetykloridilla käsittelyn jälkeen saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola (170 mg, 0,45 mmol, 37 %) valkoisena jauheena, s.p. 289 - 290 °C.

15 Analyysi yhdisteelle $C_{24}H_{29}NO \cdot HCl \cdot 0,1H_2O$:

Lasketut arvot: C, 74,74; H, 7,89; N, 3,63

Saadut arvot: C, 74,73; H, 7,79; N, 3,58

1H -NMR (d_6 -DMSO + TFA-d): δ 7,35 (m, 4H), 7,00 (m, 4H), 4,46 (s, 1H, H-C(10)), 4,34 (s, 2H, CH₂N), 3,63 (m, 2H, eq-H-C(2')), 3,25 (m, 2H, ax-H-C(2')), 2,72 (s, 2H, H-C(11)), 1,77 (m, 5H, H-C(3'), H-C(4')), 1,07 (s, 6H, (CH₃)₂C). CIMS: m/z 349 ((M+H+1)⁺, 30 %), 348 ((M+H)⁺, 100).

Lähtöaine-esteri valmistettiin seuraavasti:

25 a. Etyyli-4-(1-(9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyylimetyyli)-4-piperidiinikarboksylaatti

Liuosta, jossa oli 9,10-dihydro-9,10-metanoantraseni-9-karboksialdehydiä (1,00 g, 4,54 mmol) ja etyyliisonipekotaattia (1,07 g, 6,81 mmol) metanolissa, käsiteltiin jääetikkahapolla, kunnes liuoksen pH oli n. 5. Lisättiin murskattuja seuloja, joiden halkaisija oli 3 Ångströmiä, (1,0 g), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaksi tuntia. Sitten lisättiin natriumsyaaniboorihydridiä (630 mg, 10,03 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Tämän jälkeen lisättiin vielä

natriumsyaaniboorihydridiä (100 mg) ja seuloja, joiden halkaisija oli 3 Ångströmiä, (1,0 g, murskattuja) ja seosta sekoitettiin vielä kuusi tuntia. Kiinteät aineet poistettiin suodattamalla ja pestiin kloroformilla (3 x 25 ml). Suodos pestiin peräkkäin 10 % natriumhydroksidin vesiliuoksella (2 x 30 ml) ja suolaliuoksella (30 ml). Vesifaasit uutettiin kloroformilla (2 x 50 ml). Orgaaniset uutteet yhdistettiin, kuivattiin kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin tummaa puolikiinteää massaa (1,4 g). Puhdistamalla tuikekromatografomalla silikageelillä (eluentti: 99,5:0,5 kloroformi/metanoli), saatiin otsikon yhdiste haalean keltaisena kiinteänä aineena (800 mg, 2,21 mmol, 49 %).

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 7,28 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,90 (m, 4H), 4,30 (s, 1H, H-C(10)), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 2,94 (m, 2H, eq-H-C(2')), 2,45 (s, 2H, H-C(11)), 2,34 - 2,22 (m, 3H, ax-H-C(2'), H-C(4')), 1,78 - 1,5+ (m, 4H, H-C(3')), 1,16 (t, 3H, CO₂CH₂CH₃).

Esimerkki 61

(S*)-1-[1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yyylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)etanoli

Käyttäen esimerkissä 50 kuvattua menetelmää, paitsi että käytettiin (S*)-1-(4-piperidyyli)-1-(3-pyridyyli)etanolia amidinmuodostusvaiheessa, saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiinteänä aineena, s.p. 87 - 93 °C. α_D = +32,7° (c = 1,04, CHCl₃).

Analyysi yhdisteelle C₂₈H₂₉ClN₂O:

Lasketut arvot: C, 75,57; H, 6,56; N, 6,29

Saadut arvot: C, 75,54; H, 6,91; N, 5,97

¹H-NMR (d₆-DMSO+TFA-d): δ 8,91 (m, 2H, H-C(2''), H-C(6'')), 8,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H, H-C(4'')), 8,12 (dd, J = 5,8, 8,3 Hz, 1H, H-C(5'')), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H-C(1)), 7,33 (m, 3H), 7,02 (m, 3H), 4,47 (s, 1H, H-C(10)), 4,35 (q_{AB}, J_{AB} = 14,4 Hz, 2H, CH₂N), 3,67, 3,50 (2d, J = 11,5 Hz,

2H, eq-H-C(2')), 3,17 (m, 2H, ax-H-C(2')), 2,69 (brd, J = 1,8 Hz, 2H, H-C(11)), 1,95 (m, 2H, eq-H-C(3')), 1,68 (m, 1H, H-C(4')), 1,59 (s, 3H, CH₃), 1,35 (m, 2H, ax-H-C(3')).
 CIMS: m/z 447 ((M+H)⁺, 37Cl, 36 %), 446 ((M+H+1)⁺, 35Cl, 33), 445 ((M+H)⁺, 34Cl, 100), 427 (17).

Esimerkki 62

1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-hydroksi-3-pyridyylimetyyli)piperidiini

10 Liuosta, jossa oli 1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylikarbonyyli)-4-(2-metoksi-3-pyridyylipiperidiiniä (1,80 g, 3,92 mmol) tetrahydrofuraanissa (50 ml), käsiteltiin booritrifuoridieteraattilla (612 mg, 4,31 mmol) ja boraani-tetrahydrofuraanilla (14,9 ml 1,0 M liusota, 14,9 mmol). Syntyneestä liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa kolme tuntia. Seos väkevöitiin sitten pyörivässä haihduttimessa, jolloin saatiin väritön jäännös. Jäännös liuotettiin väkevään suolahappoon (50 ml, 12 N) ja sitä kuumennettiin palautus-

15 jäähdytyslämpötilaan kolme tuntia. Liuos väkevöitiin kuiviin pyörivässä haihduttimessa, jolloin saatiin lasimainen jäännös. Tämä jäännös liuotettiin metanoliin (100 ml) ja väkevöitiin kuiviin pyörivässä haihduttimessa (3 x), jolloin saatiin valkoista vaahtoa. Tämä vaahto liuotettiin metanoliin (5 ml) ja lisättiin nopeasti sekoitettuun dietyylieetteriin (200 ml), jolloin saatiin valkoinen saostuma, joka otettiin talteen ja pestiin dietyylieetterillä, jolloin saatiin otsikon yhdisteen hydrokloridisuola (1,3 g, 2,60 mmol, 66 %) harmahtavan valkoisena jauheena, sp. 211 - 215 °C.

20

25

30

Analyysi yhdisteelle C₂₇H₂₇ClN₂O.1,9HCl:

Lasketut arvot: C, 64,8; H, 5,82; N, 5,60

Saadut arvot: C, 64,8; H, 5,80; N, 5,48

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 11,57 (br s, 1H, vaihdettavissa),

35 10,00 - 9,75 (br m, 1H, vaihdettavissa), 7,52 - 7,48 (m,

1H), 7,34 - 7,24 (m, 5H), 7,05 - 6,99 (m, 3H), 6,15 - 6,09 (m, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,40 - 4,24 (m, 2H), 3,50 - 3,18 (br m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,56 - 2,30 (m, 2H), 1,89 - 1,58 (br m, 5H).

5 CIMS: m/z 434 ((M+H+1)⁺, ³⁷Cl, 13 %), 433 ((M+H)⁺, ³⁷Cl, 41 %), 432 ((M+H+1)⁺, ³⁵Cl, 32 %), 431 ((M+H)⁺, ³⁵Cl, 100 %), 430 (11 %).

Lähtöaineamidi valmistettiin seuraavasti:

10 a.1-((9,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoant-
rasen-9-yylikarbonyyli)-4-(2-metoksi-3-pyridyyliimetyyli)-
piperidiini

15 Liuokseen, jossa oli 1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-di-
hydro-9,10-metanoantrasen-9-yylikarbonyyli)-4-(2-fluori-3-
pyridyyliimetyyli)piperidiiniä (2,60 g, 5,8 mmol), joka oli
valmistettu esimerkissä 55a kuvatulla tavalla, metanolissa
(25 ml), lisättiin kaliumfluoridia (4,15 g, 71,4 mmol),
mikä sai aikaan heikon eksotermisen reaktion (n. 35 °C).
Lisättiin natriummetoksidiliuosta metanolissa (4,4 ml
25 paino-% liuosta), mikä sai aikaan toisen eksotermisen
20 reaktion (n, 50 °C) ja ohensi suspensiota. Tätä suspen-
siota kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan kuusi
tuntia. Lisättiin vielä kaliumfluoridia (4,15 g,
71,4 mmol) ja suspensiota kuumennettiin palautusjäähdytys-
lämpötilassa 18 tuntia. Lisättiin vielä natriummetoksidi-
25 liuosta (1,0 ml) ja suspensiota kuumennettiin palautus-
jäähdytyslämpötilassa viisi tuntia. Seos jäähdytettiin
huoneenlämpötilaan, jaettiin emäksisen suolaliuoksen ja
dikloorimetaanin kesken. Orgaaninen uute erotettiin ja
vesikerros uutettiin dikloorimetaanilla (2 x). Dikloorime-
30 taaniuutteet yhdistettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla,
suodatettiin ja väkevöitiin pyörivässä haihduttimessa.
Käsittelemätön vaahto puhdistettiin tuikekromatografoimal-
la silikageelillä (eluentti: 15 % asetoni/heksaanit),
jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiinteänä ai-
35 neena (1,82 g, 3,95 mmol, 68 %).

^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 8,03 - 8,01 (m, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,51 - 7,30 (m, 4H), 7,02 - 6,89 (m, 4H), 4,60 (br m, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,68 (br m, 1H), 3,00 - 2,45 (br m, 5H), 2,00 - 1,10 (br m, 5H).

5 CIMS: m/z 462 ((M+H) $^+$, ^{37}Cl , 11 %), 461 ((M+H) $^+$, ^{37}Cl , 37 %), 460 ((M+H) $^+$, ^{35}Cl , 459 ((M+H) $^+$, ^{35}Cl , 100 %).

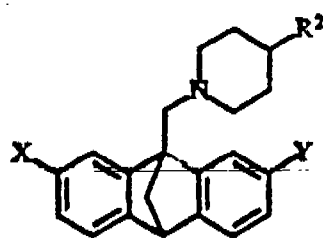
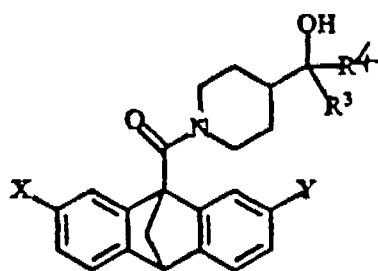
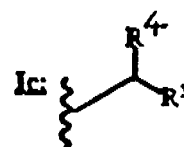
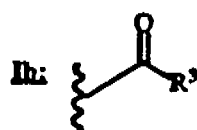
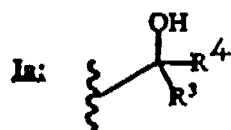
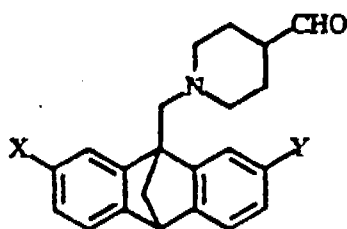
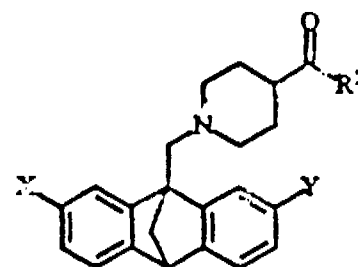
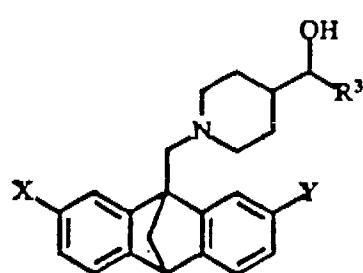
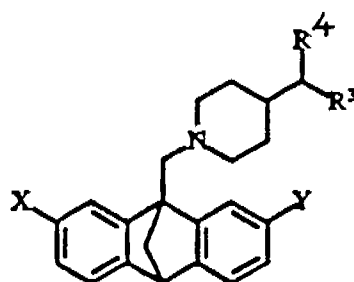
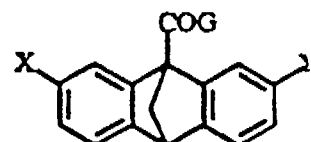
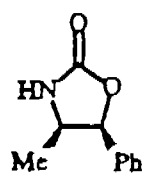
Esimerkki 63

Seuraavassa valaistaan esimerkkejä farmaseuttisista lääkemuodoista, jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä, esimerkiksi jotakin esimerkeissä kuvattua yhdistettä (tästä eteenpäin viitataan nimellä "yhdiste X"), jotka on tarkoitettu terapeuttiseen tai ennalta ehkäisevään käyttöön ihmisille:

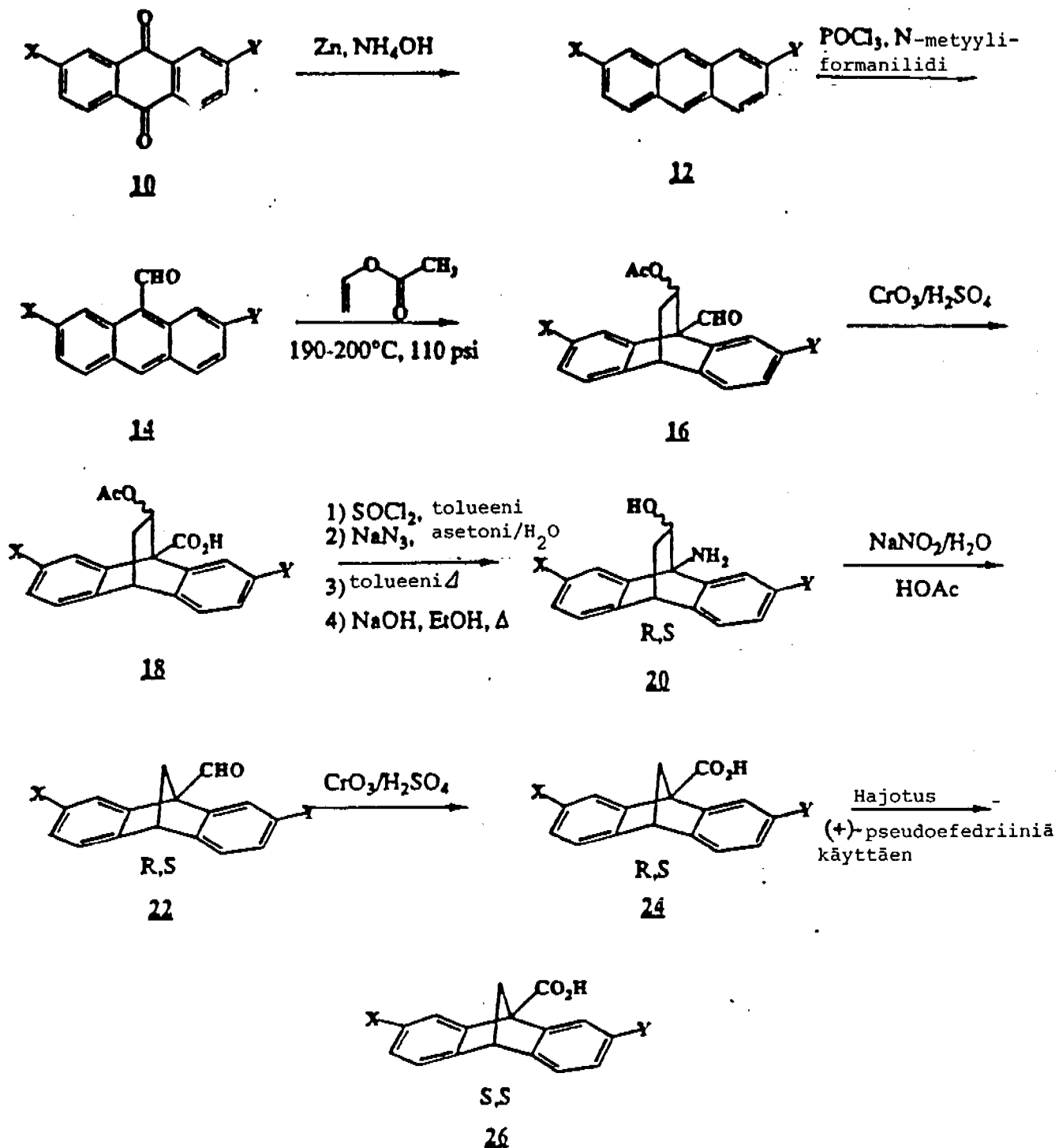
	(a) <u>Tabletti</u>	mg/tabletti
15	Yhdiste X	50,0
	Mannitoli, USP	223,75
	Ristisidottu natriumkarboksimeetyyliselluloosa	6,0
	Maissitärkkelys	15,0
	Hydroksipropyylimetyyliselluloosa (HPMC), USP	2,25
20	Magnesiumstearaatti	3,0
	(b) <u>Kapseli</u>	
	Yhdiste X	10,0
	Mannitoli, USP	488,5
25	Ristisidottu natriumkarboksimeetyyliselluloosa	15,0
	Magnesiumstearaatti	1,5

30 Edellä olevat formulaatiot voidaan saada farmasian teknologiassa hyvin tunnetuilla tavanomaisilla menetelmillä. Tabletit voidaan päällystää suolistossa hajoaviksi tableteiksi tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi päällystämällä ne selluloosa-asetaatiftalaatilla.

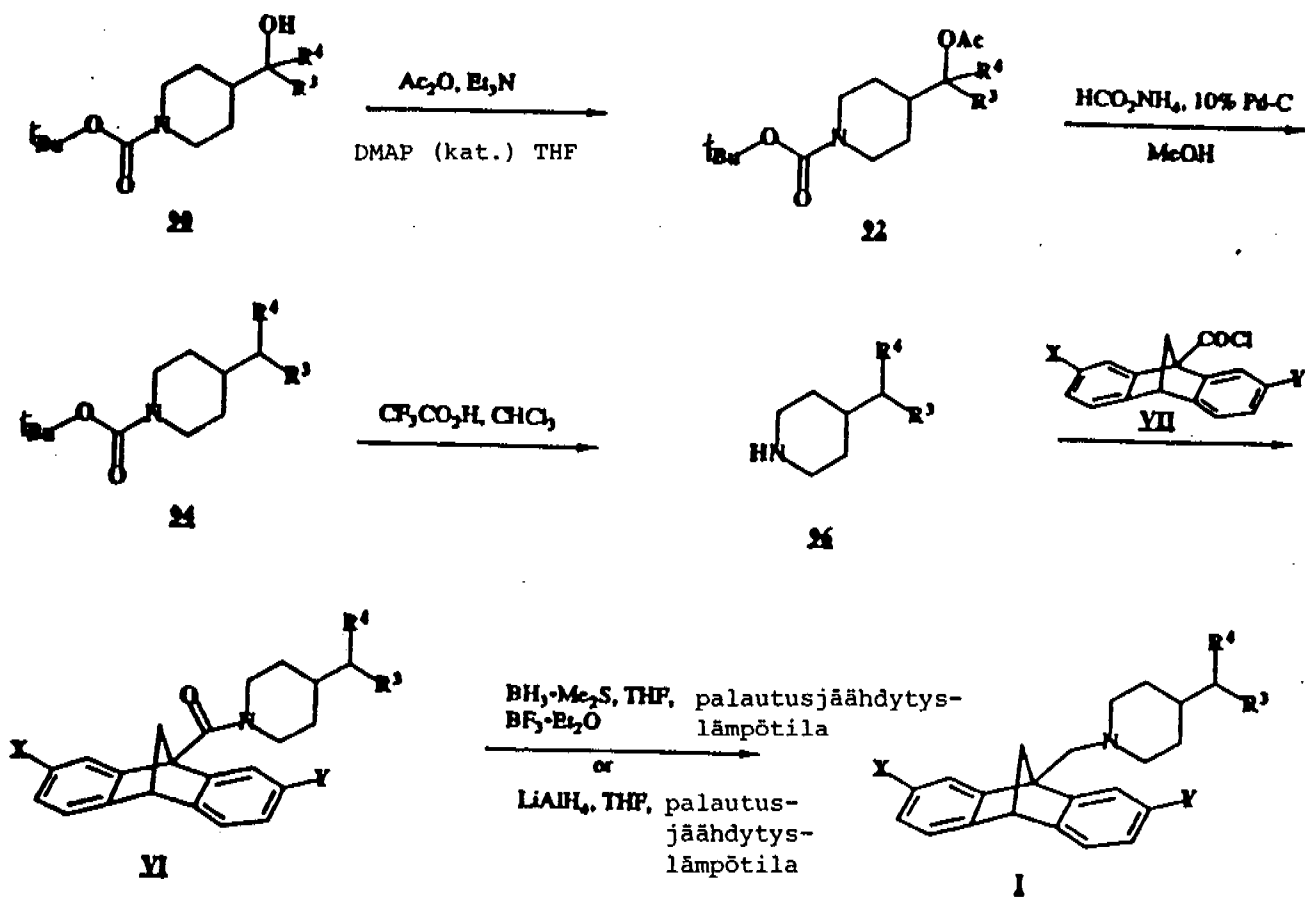
Kaavoja

**I****II****III****IV****V****VI****VII****VIII**

Kaavio I



Kaavio IV



Patenttivaatimukset:

1. Kaavan I mukainen yhdiste (kaavan esitetty yhdessä muiden roomalaisin numeroin merkittyjen kaavojen kanssa patenttivaatimusten jälkeisillä sivuilla) tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa:

X ja Y valitaan toisistaan riippumatta vedystä ja halogeenista;

R^2 valitaan rakennekaavoista, jotka on esitetty kaavoilla Ia, Ib ja Ic, joissa:

R^3 valitaan seuraavista:

C_{3-6} -sykloalkyyli;

C_{1-6} -alkyyli;

fenyyli ja naftyyli, joissa kummassakin voi olla 0 - 3 substituentti, jotka on toisistaan riippumatta valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista: C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, hydroksi, halogeeni, syaani, nitro, bentsoyyli, di- C_{1-6} -alkyyliamino- C_{1-6} -alkyyliaminosulfonyyli, jonka kaava on $SO_2NR^aR^b$, ja aminokarbonyyli, jonka kaava on $CONR^cR^d$, jossa R^a , R^b , R^c ja R^d valitaan toisistaan riippumatta vedystä ja C_{1-6} -alkyylistä, tai jossa R^a ja R^b , ja R^c ja R^d muodostavat yhdessä sen typpiä atomin kanssa, johon ne kiinnittyvät, 5-atomisen tai 6-atomisen heterosyklisen renkaan, jossa mainittu tyyppi on ainoa heteroatomi;

viisi- tai kuusiatomiset heteroaryylirenkaat, joissa on 1 - 3 heteroatomia, jotka on valittu tyypestä, hapestasta ja rikistä, ja niiden bentsijohdannaiset, joissa voi olla 0 - 2 substituenttia, jotka on valittu seuraavista: hydroksi, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, C_{1-6} -hydroksialkyyli, fenyyli, kloori ja fluori; ja

R^4 on vety ja C_{1-6} -alkyyli.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa X ja Y valitaan toisistaan riippumatta vedystä ja kloorista, ja jossa:

(a) kun R^2 :n kaava on Ia, R^3 valitaan 2-pyridyylistä ja 3-pyridyylistä, ja R^4 valitaan vedystä ja metyylistä;

(b) kun R^2 :n kaava on Ib, R^3 on 3-pyridyyli;

(c) kun R^2 :n kaavan on Ic, R^3 on 2-hydroksi-3-pyridyyli ja R^4 on vety.

5. 3. Yhdiste, joka valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista:

R-1-[1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)-metanoli;

10 S-1-[1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)-metanoli;

(R,S)-1-[1-(9RS,10RS)-(2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)metanoli;

15 1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-hydroksi-3-pyridyylimetyyli)piperidiini;

20 1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-hydroksi-3-pyridyylimetyyli)piperidiini.

4. Farmaseuttinen kooostumus, joka käsittää kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, jossa

25 X ja Y valitaan toisistaan riippumatta vedystä ja halogeenista;

R^2 valitaan rakenteista, jotka on esitetty kaavoilla Ia, Ib ja Ic, joissa:

R^3 valitaan seuraavista:

30 C_{3-6} -sykloalkyyli;

C_{1-6} -alkyyli;

fenyylili ja naftyyli, joissa kummassakin voi olla 0 - 3 substituenttia, jotka on toisistaan riippumatta valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista: C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, hydroksi, halogeeni, syaani, nitro, bentsoyyli, di- C_{1-6} -alkyyliamino- C_{1-6} -alkyyliaminosulfonyyli, jonka

35

kaava on $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, ja aminokarbonyyli, jonka kaava on CONR^cR^d , jossa R^a , R^b , R^c ja R^d valitaan toisistaan riippumatta vedystä ja C_{1-6} -alkyylistä, tai R^a ja R^b , ja R^c ja R^d muodostavat yhdessä sen tyypiatomin kanssa, johon ne kiinnittyvät, 5-atomisen tai 6-atomisen heterosyklisen ren-

kaan, jossa mainittu tyyppi on ainoa heteroatomi;

viisi- ja kuusiatomiset heterosykliset renkaat, joissa on 1 - 3 heteroatomia, jotka on valittu tyypestä, hapestä ja rikistä, ja niiden bentsijohdannaiset, joissa
 10 voi olla 0 - 2 substituenttia, jotka on valittu seuraavista: hydroksi, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, C_{1-6} -hydroksialkyyli, fenyyli, kloori ja fluori; ja

R_4 on vety tai C_{1-6} -alkyyli.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen koostumus, jossa
 15 X ja Y valitaan toisistaan riippumatta vedystä ja kloorista, ja jossa:

(a) kun R^2 :n kaava on Ia, R^3 valitaan 2-pyridyylistä ja 3-pyridyylistä, ja R^4 valitaan vedystä ja metyylistä;

(b) kun R^2 :n kaava on Ib, R^3 on 3-pyridyyli;

20 (c) kun R^2 :n kaava on Ic, R^3 on 2-hydroksi-3-pyridyyli ja R^4 on vety.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen koostumus, jossa mainittu yhdiste valitaan seuraavista:

25 R-1-[1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)-metanoli;

S-1-[1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)-metanoli;

30 (R,S)-1-[1-(9RS,10RS)-(2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-piperidyyli]-1-(3-pyridyyli)metanoli;

1-((9S,10S)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoantrasen-9-yylimetyyli)-4-(2-hydroksi-3-pyridyylimetyyli)piperidiini;
 35

1-((9RS,10RS)-2-kloori-9,10-dihydro-9,10-metanoant-rasen-9-yyylimettyyli)-4-(2-hydroksi-3-pyridyyylimettyyli)pi-peridiini.

5 7. Menetelmä, jolla valmistetaan mitä tahansa patenttivaatimusten 1 - 3 mukaista yhdistettä, t u n n e t t u siitä, että:

(a) kun R^2 :n kaava on Ia, pelkistetään vastaava kaavan II mukainen amidi;

10 (b) kun R^2 :n kaava on Ia ja R^4 on vety, käsitellään vastaavaa kaavna III mukaista aldehydiä vastaavalla kaavan R^3Li mukaisella alkyylilitiumyhdisteellä;

(c) kun R^2 :n kaava on Ia ja R^4 on vety, käsitellään vastaavaa kaavan II mukaista aldehydiä magnesiumhalogenidilla, jonka kaava on R^3MgZ , jossa Z on halogeeniryhmä;

15 (d) kun R^2 :n kaava on Ia ja R^4 on C_{1-6} -alkyyli, käsitellään kaavan IV mukaista ketonia vastaavalla alkyylimagnesiumhalogenidilla, jonka kaava on R^4MgZ , jossa Z on halogeeniryhmä;

20 (e) kun R^2 :n kaava on Ia ja R^4 on C_{1-6} -alkyyli, käsitellään kaavan IV mukaista ketonia vastaavalla alkyylilitiumilla, jonka kaava on R^4Li ;

(f) kun R^2 :n kaava on Ib, hapetetaan vastaava kaavan V mukainen alkoholi;

25 (g) kun R^2 :n kaava on Ic, pelkistetään vastaava kaavan VI mukainen amidi;

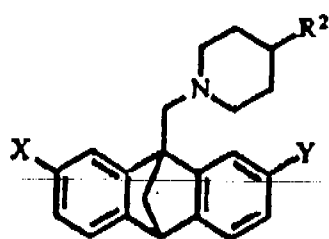
ja tämän jälkeen, kun halutaan farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, saatetaan mainittu yhdiste reagoimaan sopivan hapon kanssa tunnetulla tavalla.

30 8. Kaavan II mukainen yhdiste, jossa X:llä, Y:llä, R^3 :lla ja R^4 :llä on patenttivaatimuksessa 1 annetut arvot.

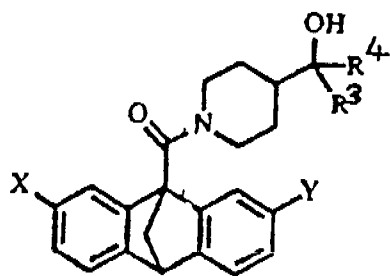
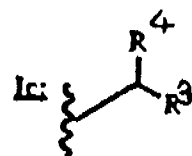
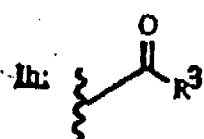
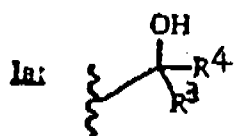
9. Kaavan V mukainen yhdiste, jossa X:llä, Y:llä ja R^3 :lla on patenttivaatimuksessa 1 annetut arvot:

10. Kaavan VI mukainen yhdiste, jossa X:llä, Y:llä, R^3 :lla ja R^4 :llä on patenttivaatimuksessa 1 annetut arvot.

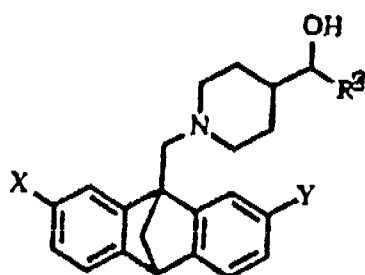
Kaavoja



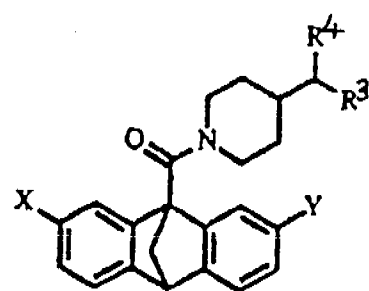
I



II



V



VI

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
923662	C07D 401/06, 405/06, 409/06, 413/06, 417/06, 211/18
	☐ jatkuu kääntöpuolella

TUTKITTU AINEISTO
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US:
C07D 211/18, 211/48, 401/06, 405/06, 409/06, 413/06, 417/06
☐ jatkuu kääntöpuolella
Muu aineisto
☐ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
Y	US-A-4 216 231, A01N 9/20	1 - 10
Y	US-A-4 224 344, C07C 87/28	1 - 10
Y	US-A-4 358 620, C07C 47/52	1 - 10
Y	JP 50-83871, julkinen 21.1.1977, tiivistelmä Patent Abstracts of Japan	1 - 10
☐ jatkuu kääntöpuolella		
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys	Tutkija	
11.11.1999	<i>Riitta Lantela</i>	