



FI000108031B



SUOMI - FINLAND  
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU  
PATENTSKRIFT

(10) FI 108031 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

15.11.2001

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

**C07D 213/30**, 213/36, 213/89, 231/12, 233/22,  
235/12, 241/12, 249/12, 263/56, 207/333, 277/64,  
333/16, 405/06, C07C 63/06, 217/80, 233/65,  
271/28, 271/44

(21) Patentihakemus - Patentansökning

943856

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

22.08.1994

(24) Alkuperä - Löpdag

22.12.1993

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

22.08.1994

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/GB93/02625

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

23.12.1992 GB 9226831 P

02.08.1993 GB 9315966 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Celltech Limited, 216 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 4EN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Warrellow, Graham John, 4 Wieland Road, Northwood, Middlesex HA6 3QU, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Boyd, Ewan Campbell, 2 Haig Drive, Slough, Berkshire SL1 9HB, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Alexander, Rikki Peter, 14 Carrington Road, High Wycombe, Bucks HP12 3HY, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab

Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

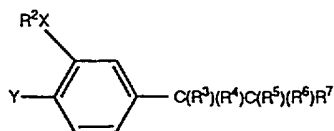
**Menetelmä tri-substituoitujen fenyylijohdannaisten valmistamiseksi**  
**Förfarande för framställning av tri-substituerade fenyliderivat**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

US A 5175167 (A01N 43/40), WO A 87/06576 (C07C 47/11)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

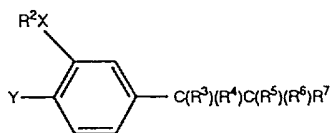
Kuvataan yhdisteet, joilla on yleinen kaava (1)



jossa Y on halogeeniatomi tai ryhmä -OR<sup>1</sup>, jossa R<sup>1</sup> on mahdollisesti substituoitu alkyyliryhmä; X on -O-, -S- tai -N(R<sup>8</sup>)-, jossa R<sup>8</sup> on vetyatomi tai alkyyliryhmä; R<sup>2</sup> on mahdollisesti substituoitu alkyyli-, alkenyyli-, sykloalkyyli- tai sykloalkenyyliryhmä; R<sup>3</sup> on vety- tai halogeeniatomi tai -OR<sup>9</sup>-ryhmä, jossa R<sup>9</sup> on vetyatomi tai mahdollisesti substituoitu alkyyli-, alkenyyli-, alkoksialkyyli- tai alkanoyyliryhmä,

tai formyyl-, karboksamido- tai tiokarboksamidoryhmä; R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup>, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on kumpikin ryhmä -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, jossa Ar on monosyklinen tai bisyklinen aryyli-ryhmä, joka sisältää mahdollisesti yhden tai useamman heteroatomin, jotka valitaan happi-, rikki- tai typpi-atomista, ja n on nolla tai kokonaisluku 1, 2 tai 3; R<sup>6</sup> on vetyatomi tai mahdollisesti substituoitu alkyyliryhmä; R<sup>7</sup> on vetyatomi tai mahdollisesti substituoitu alkyyliryhmä; ja sen suolat, solvaatit, hydraatit ja N-oksidit. Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat voimakkaita, selektiivisiä ja oraalisesti aktiivisia PDE IV -inhibiittoreita ja ne ovat käyttökelpoisia astman ja muiden sairauksien ennalta ehkäisyssä ja hoidossa.

Uppfinningen avser föreningar med den allmänna formeln (1), vari Y är en halogenatom eller en grupp  $OR^1$ , vari  $R^1$  är en valfritt substituerad alkylgrupp; X är -O-, -S- eller  $-N(R^8)-$ , vari  $R^8$  är en väteatom eller en alkylgrupp;  $R^2$  är en valfritt substituerad alkyl-, alkenyl-, cykloalkyl- eller cykloalkenylgrupp;  $R^3$  är en väte- eller halogenatom eller en  $-R^9$ -grupp, vari  $R^9$  är en väteatom eller en valfritt substituerad alkyl-, alkenyl-, alkoxi-alkyl- eller alkanoylgrupp, eller en formyl-, karboxamido- eller tiokarboxamido-grupp;  $R^4$  och  $R^5$ , vilka kan vara identiska eller olika, är envar en grupp  $-(CH^2)_nAr$ , vari Ar är en monocyklisk eller bicyklisk arylgrupp, vilken valfritt innehåller en eller flera heteroatomer, valda bland syre-, svavel- eller kväveatomer och n är noll eller ett heltal 1, 2 eller 3;  $R^6$  är en väteatom eller en valfritt substituerad alkylgrupp;  $R^7$  är en väteatom eller en valfritt substituerad alkylgrupp; och salterna, solvaterna, hydraten och N-oxiderna därav. Föreningarna enligt uppfinningen är potenta, selektiva och oralt aktiva PDE IV-inhibitorer och är användbara i förebyggandet och behandlingen av astma och andra sjukdomar.



(1)

### **Menetelmä tri-substituoitujen fenyylijohdannaisten valmistamiseksi**

5 Tämä keksintö koskee menetelmää uusien tri-substituoitujen fenyylijohdannaisten valmistamiseksi.

Monet hormonit ja neurotransmitterit säätelevät kudostoimintaa kohottamalla adenosini-3',5'-syklinen monofosfaatin (cAMP) solunsisäisiä tasoja. cAMP:n solutasoja säädelään mekanismeilla, jotka kontrolloivat synteesiä ja hajoamista. cAMP:n synteesiä kontrolloidaan adenyylisyklaasilla, joka voidaan aktivoida suoraan sellaisilla aineilla kuten forskoliini tai epäsuoraan spesifisten agonistien sitomisella solun pintareseptoreihin, jotka kytke-  
10 tään adenyylisyklaasiin. cAMP:n hajoamista kontrolloidaan fosfodiesteriäsi (PDE) isoentsyymien suvulla, jotka kontrolloivat myös guanosiini-3',5'-syklisen monofosfaatin (cGMP) hajoamista. Tähän mennessä seitsemän suvun jäsentä on kuvattu (PDE I-VII), joiden jäsenten jakaantuminen vaihtelee kudoksesta toiseen. Tämä ehdottaa, että PDE-isoentsyymien spesifiset inhibiittorit voisivat saada aikaan  
15 erilaisen cAMP:n kohoamisen eri kudoksissa [PDE:n jakaantumisen, rakenteen, toiminnan ja säätelyn tarkastelua varten katso Beavo & Reifsnnyder (1990) TIPS, 11: 150 - 155 ja Nicholson et al. (1991) TIPS, 12: 19 - 27].

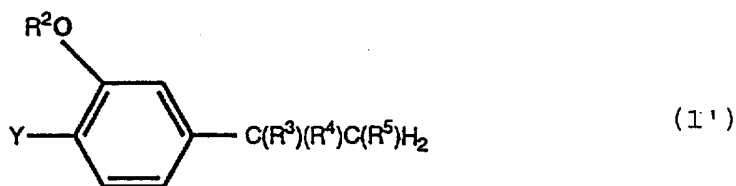
25 On olemassa selviä todisteita, että cAMP:n kohoaminen tulehduksellisissa leukosyyteissä johtaa niiden aktivaation inhibointiin. Lisäksi cAMP:n kohoamisella hengitystiehyen sileässä lihaksessa on spasmolyttinen vaikutus. Näissä kudoksissa PDE IV esittää pääosaa cAMP:n hydrolyysissä. Siksi voidaan odottaa, että PDE IV:n selektiivisillä inhibiittoreilla olisi terapeuttisia vaikutuksia  
30 tulehduksellisiin sairauksiin, kuten astmaan, saamalla aikaan sekä tulehduksen vastaisia että keuhkoputkea laajentavia vaikutuksia.

35 PDE IV inhibiittorien rakenne on saanut osakseen tähän mennessä rajoittunutta menestystä siksi, että monil-

ta voimakkailta PDE IV inhibiittoreilta, jotka on valmistettu synteettisesti, on puuttunut voima ja/tai ne ovat pystyneet inhiboimaan useamman kuin yhden tyyppistä PDE-isoentsyymiä ei-selektiivisellä tavalla. Selektiivisen toiminnan puute on ollut erityinen ongelma, kun tunnetaan CAMP:n laajalle ulottuva rooli in vivo, ja ne mitä tarvitaan ovat voimakkaita selektiivisiä PDE IV inhibiittoreita, joilla on inhibiittoritoimintaa PDE IV:tä vastaan ja vähäistä tai ei lainkaan toimintaa muita PDE-isoentsyymejä vastaan.

Olemme nyt löytäneet uusia sarjoja tri-substituoituja fenyylijohdannaisia, joiden jäsenet verrattuna tunnettuihin rakenteellisesti samanlaisiin yhdisteisiin ovat voimakkaita PDE IV -inhibiittoreita pitoisuuksissa, joissa niillä on vähäistä tai ei lainkaan inhibiittoritoimintaa muilla PDE-isoentsyymeillä. Nämä yhdisteet inhiboivat ihmisen rekombinantti PDE IV -entsyymiä ja ne myös kohottavat CAMP:tä eristetyissä leukosyyteissä. Tietyt yhdisteet estävät carrageenanin, verihiutale-aktivointitekijän (PAF), interleukin-5:n (IL-5) tai antigeeniärsyksen aiheuttamaa tulehdusta keuhkoissa. Nämä yhdisteet myös tukahduttavat hengitystiehyen sileän lihaksen yliherkkyyttä, jota nähdään tulehtuneissa keuhkoissa. Edullisesti tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on hyvä oraallinen aktiivisuus ja oraalisesti tehokkaissa annoksissa ne osoittavat vähäisiä tai ei lainkaan sivuvaikutuksia, jotka liittyvät tunnettuihin PDE IV -inhibiittoreihin, kuten rolipramiin. Siksi keksinnön yhdisteillä on käyttöä lääkkeessä, erityisesti astman ennalta ehkäisyssä ja hoidossa.

Keksintö koskee menetelmää kaavan (1') mukaisten, terapeuttisesti käyttökelpoisten, pyridyylin, pyridatsinyylin, pyrimidinyylin, pyratsinyylin, pyratsolyylin ja imidatsolyylin disubstituoitujen fenyylietyylijohtannais-ten ja niiden suolojen, solvaattien, hydraattien ja N-oksidien valmistamiseksi,



jossa

Y merkitsee ryhmää  $-OR^1$ , jossa  $R^1$  on  $C_{1-6}$ -alkyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla;

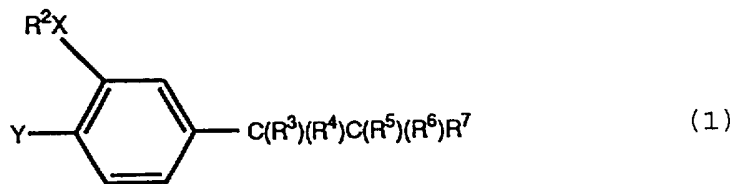
$R^2$  on  $C_{3-8}$ -sykloalkyyli- tai  $C_{1-6}$ -alkyyli-ryhmä;

$R^3$  on vetyatomi tai hydroksyyli-ryhmä;

$R^4$  on furyyli-, tienyyli- tai pyridyyli-ryhmä tai fenyyliryhmä joka voi olla substituoitu  $R^{10}$ -substituentilla, jolloin  $R^{10}$  on halogeeniatomi tai  $C_{1-6}$ -alkyyli-,  $C_{1-6}$ -hydroksialkyyli-,  $C_{1-6}$ -alkoksi-,  $C_{1-6}$ -alkoksi- $C_{1-6}$ -alkyyli-, trifluorimetyyli-, amino-,  $C_{1-6}$ -dialkyyliamino- $C_{1-6}$ -alkyyli-, hydroksyyli-, formyyl-, karboksyyli- tai  $CO_2R^{13}$ -ryhmä (jossa  $R^{13}$  on  $C_{1-6}$ -alkyyli-ryhmä), tai  $C_{1-6}$ -alkanoyyli-, karboksamido-,  $C_{1-6}$ -alkyyliaminokarbonyyliamino-,  $C_{1-6}$ -alkyyliaminosulfonyyliamino-,  $C_{1-6}$ -alkanoyyliamino- tai  $C_{1-6}$ -alkoksikarbonyyliaminoryhmä;

$R^5$  on pyridyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella halogeeniatomilla tai  $C_{1-6}$ -alkyyli-ryhmällä, pyridatsinyyli- tai pyrimidinyyli-ryhmä, pyratsinyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu  $C_{1-6}$ -alkoksiryhmällä, pyratsolyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksyyli-ryhmällä tai imidatsolyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu  $C_{1-6}$ -alkyyli-ryhmällä.

Yhdiste, jolla on kaava 1



jossa

Y on ryhmä  $-OR^1$ , jossa  $R^1$  on mahdollisesti substituoitu alkyyliryhmä;

X on  $-O-$ ;

5  $R^2$  on mahdollisesti substituoitu alkyyli-, alkenyyli-, sykloalkyyli- tai sykloalkenyyli-

10  $R^3$  on vety- tai halogeeniatomi tai  $-OR^9$ -ryhmä, jossa  $R^9$  on vetyatomi tai mahdollisesti substituoitu alkyyli-, alkenyyli-, alkoksialkyyli- tai alkanoyyliryhmä, tai formyyl-, karboksamido- tai tiokarboksamidoryhmä;

15  $R^4$  ja  $R^5$ , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin ryhmä  $-(CH_2)_nAr$ , jossa Ar on monosyklinen tai bisyklinen aryyli-

$R^6$  on vetyatomi;

$R^7$  on vetyatomi; tai ja sen suolat, solvaatit, hydraatit ja N-oksidit.

20 On ymmärrettävä, että kaavan (1) mukaisilla yhdisteillä voi olla yksi tai useampi kiraalinen keskus riippuen ryhmien  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja  $R^7$  luonteesta. Kun läsnä on yksi tai useampi kiraalinen keskus, enantiomeerejä tai diastereomeerejä voi olla olemassa, ja keksintö on ymmärrettävä laajenevan kaikkiin tällaisiin niiden enantiomeereihin, diastereomeereihin ja seoksiin, mukaan lukien rasemaatit.

25 Kun Y kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä on ryhmä  $-OR^1$ ,  $R^1$  voi olla esimerkiksi mahdollisesti substituoitu haarautumaton tai haarautunut alkyyliryhmä, esimerkiksi mahdollisesti substituoitu  $C_{1-6}$ -alkyyli-

30 metyyli-, etyyli-, n-propyyli- tai i-propyyli-

35 ri- tai klooriatomit. Erityisiin substituotuihin alkyyli-

ryhmiin kuuluvat esimerkiksi  $-\text{CH}_2\text{F}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{Cl}-$ ,  $-\text{CHF}_2-$ ,  $-\text{CHCl}_2-$ ,  $-\text{CF}_3-$  tai  $-\text{CCl}_3-$ ryhmät.

Alkyyliiryhmiin, jotka esitetään  $\text{R}^2$ :lla, kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä, kuuluvat mahdollisesti substituoidut haarautumattomat tai haarautuneet  $\text{C}_{1-6}$ -alkyyliiryhmät, esim.  $\text{C}_{1-3}$ -alkyyliiryhmät, kuten metyyli- tai etyyliiryhmät. Mahdollisiin substituentteihin näissä ryhmissä kuuluvat yksi, kaksi tai kolme substituenttia, jotka valitaan halogeeniatomeista, esim. fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomeista, tai hydroksyylistä tai  $\text{C}_{1-6}$ -alkoksista, esim.  $\text{C}_{1-3}$ -alkoksista, kuten metoksi- tai etoksiryhmistä.

Alkenyyliiryhmiin, jotka esitetään  $\text{R}^2$ :lla kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä, kuuluvat mahdollisesti substituoidut haarautumattomat tai haarautuneet  $\text{C}_{2-6}$ -alkenyyliiryhmät, kuten etenyyli, propen-1-yyli ja 2-metyylipropen-1-yyli. Mahdollisiin substituentteihin kuuluvat ne, jotka kuvataan edellä ryhmien  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^6$  ja  $\text{R}^7$  yhteydessä.

Kun  $\text{R}^2$  kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä on mahdollisesti substituoitu sykloalkyyli- tai sykloalkenyyliiryhmä, se voi olla esimerkiksi  $\text{C}_{3-8}$ -sykloalkyyliiryhmä, kuten syklobutyyli-, syklopentyyli- tai sykloheksyyliiryhmä, tai  $\text{C}_{3-8}$ -sykloalkenyyliiryhmä, joka sisältää esimerkiksi yhden tai kaksi kaksoissidosta, kuten 2-syklobuten-1-yyli-, 2-syklopenten-1-yyli-, 3-syklopenten-1-yyli-, 2,4-syklopentadien-1-yyli-, 2-sykloheksen-1-yyli-, 3-sykloheksen-1-yyli-, 2,4-sykloheksadien-1-yyli- tai 3,5-sykloheksadien-1-yyliiryhmä, kukin sykloalkyyli- tai sykloalkenyyliiryhmä on mahdollisesti substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella substituentilla, jotka valitaan halogeeniatomeista, esim. fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomista, haarautumattomasta tai haarautuneesta  $\text{C}_{1-6}$ -alkyylistä, esim.  $\text{C}_{1-3}$ -alkyylistä, kuten metyylistä tai etyylistä, hydroksyylistä tai  $\text{C}_{1-6}$ -alkoksista, esim.  $\text{C}_{1-3}$ -alkoksista, kuten metoksi- tai etoksiryhmistä.

Kun ryhmä  $\text{R}^3$  kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä on halogeeniatomi, se voi olla esimerkiksi fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomi.

Kun ryhmä  $R^3$  kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä on  $-OR^9$ -ryhmä, se voi olla esimerkiksi hydroksyyli-ryhmä; tai ryhmä  $-OR^9$ , jossa  $R^9$  on mahdollisesti substituoitu haarautumaton tai haarautunut  $C_{1-6}$ -alkyyli-ryhmä, esim.  $C_{1-3}$ -alkyyli-ryhmä, kuten metyyli- tai etyyli-ryhmä,  $C_{2-6}$ -alkenyyliryhmä, kuten etenyyl- tai 2-propen-1-yyli-ryhmä,  $C_{1-3}$ -alkoksi- $C_{1-3}$ -alkyyli-ryhmä, kuten metoksimetyyli-, etoksimetyyli- tai etoksietyyli-ryhmä,  $C_{1-6}$ -alkanoyyli, esim.  $C_{1-3}$ -alkanoyyli, kuten asetyyli-ryhmä, tai formyyl- [ $HC(O)-$ ] tai karboksamido- ( $CONR^{11}R^{12}$ ) tai tiokarboksamidoryhmä ( $CSNR^{11}R^{12}$ ), jossa  $R^{11}$  ja  $R^{12}$  kussakin tapauksessa voivat olla samoja tai erilaisia ja kukin on vetyatomi tai mahdollisesti substituoitu haarautumaton tai haarautunut  $C_{1-6}$ -alkyyli, esim.  $C_{1-3}$ -alkyyli-ryhmä, kuten metyyli- tai etyyli-ryhmä. Mahdollisiin substituentteihin, jotka voivat olla läsnä tällaisissa  $R^9$ -ryhmissä, kuuluvat ne, jotka on kuvattu edellä ryhmien  $R^2$ ,  $R^6$  ja  $R^7$  yhteydessä.

Kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä ryhmät  $R^4$  ja  $R^5$  voivat kumpikin toisistaan riippumatta olla ryhmä  $-Ar$ ,  $-CH_2Ar$ ,  $-(CH_2)_2Ar$  tai  $-(CH_2)_3Ar$ .

Monosyklisiin tai bisyklisiin aryyli-ryhmiin, jotka esitetään ryhmällä  $Ar$  kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä, kuuluvat esimerkiksi  $C_{6-12}$  mahdollisesti substituoidut aryyli-ryhmät, esimerkiksi mahdollisesti substituoidut fenyyli-, 1- tai 2-naftyyli-, indenyyli- tai isoindenyyli-ryhmät.

Kun monosyklinen tai bisyklinen aryyli-ryhmä  $Ar$  sisältää yhden tai useamman heteroatomia, se voi olla esimerkiksi  $C_{1-9}$  mahdollisesti substituoitu heteroaryyli-ryhmä, joka sisältää esimerkiksi yhden, kaksi, kolme tai neljä heteroatomia, jotka valitaan happi-, rikki- tai typpi-atomeista. Yleensä  $Ar$  heteroaryyli-ryhmät voivat olla esimerkiksi monosyklisiä tai bisyklisiä heteroaryyli-ryhmiä. Monosyklisiin heteroaryyli-ryhmiin kuuluvat esimerkiksi viisi- tai kuusi-jäseniset heteroaryyli-ryhmät, jotka sisältävät yhden, kaksi, kolme tai neljä heteroatomia, jotka valitaan happi-, rikki- tai typpi-atomeista.



Esimerkkeihin Ar:llä esitetyistä heteroaryyliryhmistä kuuluvat pyrrolyyli, furyyli, tienyyli, imidatsolyyli, N-metyyli-imidatsolyyli, N-etyyli-imidatsolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, pyratsolyyli, 1,2,3-triatsolyyli, 1,2,4-triatsolyyli, 1,2,3-oksadiatsolyyli, 1,2,4-oksadiatsolyyli, 1,2,5-oksadiatsolyyli, 1,3,4-oksadiatsolyyli, pyridyyli, pyrimidinyyli, pyridatsinyyli, pyratsinyyli, 1,3,5-triatsinyyli, 1,2,4-triatsinyyli, 1,2,3-triatsinyyli, bentsofuryyli, isobentsofuryyli, bentsotienyyli, isobentsotienyyli, indolyyli, isoindolyyli, bentsimidatsolyyli, bentsotiatsolyyli, bentsoksatsolyyli, kinatsolinyyli, naftyridinyyli, pyrido[3,4-b]pyridyyli, pyrido[3,2-b]pyridyyli, pyrido[4,3-b]pyridyyli, kinolinyyli, isokinolinyyli, tetratsolyyli, 5,6,7,8-tetrahydrokinolinyyli ja 5,6,7,8-tetrahydroisokinolinyyli.

Ar:llä esitetty heteroaryyliryhmä voidaan liittää jäljelle jäävään kaavan (1) mukaiseen molekyyliin minkä tahansa rengashiilen tai heteroatomin kautta kuten on sopivaa. Siten esimerkiksi kun ryhmä Ar on pyridyyli-ryhmä, se voi olla 2-pyridyyli-, 3-pyridyyli- tai 4-pyridyyli-ryhmä. Kun se on tienyyli-ryhmä, se voi olla 2-tienyyli- tai 3-tienyyli-ryhmä, ja samalla tavalla kun sen on furyyli-ryhmä, se voi olla 2-furyyli- tai 3-furyyli-ryhmä.

Kun kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä Ar-ryhmä on tyyppiä sisältävä heterorengas, voi olla mahdollista muodostaa kvaternaarisia suoloja, esimerkiksi N-alkyyli kvaternaarisia suoloja, ja keksinnön on ymmärrettävä laajenevan tällaisiin suoloihin. Siten esimerkiksi kun ryhmä Ar on pyridyyli-ryhmä, pyridiniumsuoloja voidaan muodostaa, esimerkiksi N-alkyyli-pyridiniumsuoloja, kuten N-metyyli-pyridinium.

Ar:llä esitetyt aryyli- tai heteroaryyliryhmät kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä voivat kukin olla mahdollisesti substituoituja yhdellä, kahdella, kolmella tai useammalla substituentilla [ $R^{10}$ ]. Substituentti  $R^{10}$  voidaan valita ryhmästä, jonka muodostavat atomi tai ryhmä  $R^{13}$  tai

-Alk<sup>1</sup>(R<sup>13</sup>)<sub>m</sub>, jossa R<sup>13</sup> on halogeeniatomi, tai amino (-NH<sub>2</sub>), substituoitu amino, nitro, syano, hydroksyyli (-OH), substituoitu hydroksyyli, sykloalkoksi, formyylä [HC(O)-], karboksyyli (-CO<sub>2</sub>H), esteröity karboksyyli, tioli (-SH), substituoitu tioli, -C(O)Alk<sup>1</sup>, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>Alk<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NHAlk<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>N[Alk<sup>1</sup>]<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHAlk<sup>1</sup>, -CON[Alk<sup>1</sup>]<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>H, -NH-SO<sub>2</sub>Alk<sup>1</sup>, -N[SO<sub>2</sub>Alk<sup>1</sup>]<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>NHAlk<sup>1</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>N[Alk<sup>1</sup>]<sub>2</sub>, -NHC(O)Alk<sup>1</sup> tai -NHC(O)OAlk<sup>1</sup> ryhmä; Alk<sup>1</sup> on haarautumaton tai haarautunut C<sub>1-6</sub>-alkyleeni-, C<sub>2-6</sub>-alkenyleeni- tai C<sub>2-6</sub>-alkynyleeniketju, joka on mahdollisesti keskeytynyt yhdellä, kahdella tai kolmella -O- tai -S-atomilla tai -S(O)p- [jossa p on kokonaisluku 1 tai 2] tai -N(R<sup>8</sup>)-ryhmällä; ja m on nolla tai kokonaisluku 1, 2 tai 3.

Kun ryhmässä -Alk<sup>1</sup>(R<sup>13</sup>)<sub>m</sub> m on kokonaisluku 1, 2 tai 3, on ymmärrettävä, että substituentti tai substituentit R<sup>13</sup> voivat olla läsnä missä tahansa sopivassa hiiliatomissa -Alk<sup>1</sup>:ssä. Silloin kun useampi kuin yksi R<sup>13</sup>-substituentti on läsnä, ne voivat olla samoja tai erilaisia ja ne voivat olla läsnä samassa tai eri hiiliatomissa Alk<sup>1</sup>:ssä. Selvästi kun m on nolla eikä substituenttia R<sup>13</sup> ole läsnä, tai kun Alk<sup>1</sup> muodostaa osan ryhmästä, kuten -SO<sub>2</sub>Alk<sup>1</sup>, Alk<sup>1</sup>:llä merkitystä alkyleeni-, alkenyleeni- tai alkynyleeniketjusta tulee alkyylä-, alkenyyli- tai alkynyyli-ryhmä.

Kun R<sup>13</sup> on substituoitu aminoryhmä, se voi olla ryhmä -NH[Alk<sup>1</sup>(R<sup>13a</sup>)<sub>m</sub>] [jossa Alk<sup>1</sup> ja m ovat edellä määritellyjä ja R<sup>13a</sup> on edellä määritelty R<sup>13</sup>:lle, mutta se ei ole substituoitu amino-, substituoitu hydroksyyli- tai substituoitu tioliryhmä] tai ryhmä -N[Alk<sup>1</sup>(R<sup>13a</sup>)<sub>m</sub>]<sub>2</sub>, jossa kukin -Alk<sup>1</sup>(R<sup>13a</sup>)<sub>m</sub>-ryhmä on samanlainen tai erilainen.

Kun R<sup>13</sup> on halogeeniatomi, se voi olla esimerkiksi fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomi.

Kun R<sup>13</sup> on sykloalkoksiryhmä, se voi olla esimerkiksi C<sub>5-7</sub>-sykloalkoksiryhmä, kuten syklopentyylioksi- tai sykloheksyylioksiryhmä.

Kun R<sup>13</sup> on substituoitu hydroksyyli- tai substituoitu tioliryhmä, se voi olla ryhmä -OAlk<sup>1</sup>(R<sup>13a</sup>)<sub>m</sub> tai vastaa-

vasti  $-SAlk^1(R^{13a})_m$ , jossa  $Alk^1$ ,  $R^{13a}$  ja  $m$  ovat edellä määritettyjä.

Ryhmällä  $R^{13}$  merkittyihin esteröityihin karboksyyli-ryhmiin kuuluvat ryhmät, joilla on kaava  $-CO_2Alk^2$ , jossa  $Alk^2$  on haarautumaton tai haarautunut, mahdollisesti substituoitu,  $C_{1-8}$ -alkyyli-ryhmä, kuten metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, i-propyyli- n-butyli- i-butyli-, s-butyli- tai t-butyli-ryhmä;  $C_{6-12}$ -aryyli- $C_{1-8}$ -alkyyli-ryhmä, kuten mahdollisesti substituoitu bentsyyli-, fenyylietyyli-, fenyyli-propyyli-, 1-naftyyli- tai 2-naftyyli-ryhmä;  $C_{6-12}$ -aryyli-ryhmä, kuten mahdollisesti substituoitu fenyyli-, 1-naftyyli- tai 2-naftyyli-ryhmä;  $C_{6-12}$ -aryylioksi- $C_{1-8}$ -alkyyli-ryhmä, kuten mahdollisesti substituoitu fenyylioksimetyyli-, fenyylioksietyyli-, 1-naftyylioksimetyyli- tai 2-naftyylioksimetyyli-ryhmä; mahdollisesti substituoitu  $C_{1-8}$ -alkanoyylioksi- $C_{1-8}$ -alkyyli-ryhmä, kuten pivaloyylioksimetyyli-, propionyylioksietyyli- tai propionyylioksimetyyli-ryhmä; tai  $C_{6-12}$ -aroyylioksi- $C_{1-8}$ -alkyyli-ryhmä, kuten mahdollisesti substituoitu bentsoyylioksietyyli- tai bentsoylioksimetyyli-ryhmä. Mahdollisiin substituentteihin, jotka ovat läsnä  $Alk^2$ -ryhmässä, kuuluvat edellä kuvatut  $R^{10}$ -substituentit.

Kun  $Alk^1$  on läsnä substituentissa tai substituenttina  $R^{10}$ , se voi olla esimerkiksi metyleeni-, etyleeni-, n-propyleeni-, i-propyleeni-, n-butyleeni-, i-butyleeni-, s-butyleeni-, t-butyleeni-, etenyleeni-, 2-propenyleeni-, 2-butenyleeni-, 3-butenyleeni-, etynyleeni-, 2-propynyleeni-, 2-butynyleeni- tai 3-butynyleeniketju, joka on mahdollisesti katkaistu yhdellä, kahdella tai kolmella -O- tai -S-atomilla tai -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- tai -N(R<sup>8</sup>)-ryhmällä.

E erityisen käyttökelpoisiin  $R^{10}$ :llä merkittyihin atomeihin tai ryhmiin kuuluvat fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomit, tai  $C_{1-6}$ -alkyyli, esim. metyyli tai etyyli,  $C_{1-6}$ -alkyyliamino, esim. metyyliamino tai etyyliamino,  $C_{1-6}$ -hydroksialkyyli, esim. hydroksimetyyli tai hydroksietyyli,

$C_{1-6}$ -alkyyliolioli, esim. metyyliolioli tai etyyliolioli,  $C_{1-6}$ -alkoksi, esim. metoksi tai etoksi,  $C_{5-7}$ -sykloalkoksi, esim. syklopentyylioksi, halogeeni- $C_{1-6}$ -alkyyli, esim. trifluorimetyyli,  $C_{1-6}$ -alkyyliamino, esim. metyyliamino tai etyyliamino, amino ( $-NH_2$ ), amino- $C_{1-6}$ -alkyyli, esim. aminometyyli tai aminoetyyli,  $C_{1-6}$ -dialkyyliamino, esim. dimetyyliamino tai dietyyliamino, nitro, syano, hydroksyyli ( $-OH$ ), formyylili [HC(O)-], karboksyyli ( $-CO_2$ ),  $-CO_2Alk^2$  [jossa  $Alk^2$  on edellä määritelty],  $C_{1-6}$ -alkanoyyli, esim. asetyyli, tioli ( $-SH$ ), tio- $C_{1-6}$ -alkyyli, esim. tiometyyli tai tioetyyli, sulfonyyli ( $-SO_3H$ ),  $C_{1-6}$ -alkyyliisulfonyyli, esim. metyyliisulfonyyli, aminosulfonyyli ( $-SO_2NH_2$ ),  $C_{1-6}$ -alkyyliaminosulfonyyli, esim. metyyliaminosulfonyyli tai etyyliaminosulfonyyli,  $C_{1-6}$ -dialkyyliaminosulfonyyli, esim. dimetyyliaminosulfonyyli tai dietyyliaminosulfonyyli, karboksamido ( $-CONH_2$ ),  $C_{1-6}$ -alkyyliaminokarbonyyli, esim. metyyliaminokarbonyyli tai etyyliaminokarbonyyli,  $C_{1-6}$ -dialkyyliaminokarbonyyli, esim. dimetyyliaminokarbonyyli tai dietyyliaminokarbonyyli, sulfonyyliamino ( $-NH_2SO_3H$ ),  $C_{1-6}$ -alkyyliisulfonyyliamino, esim. metyyliisulfonyyliamino tai etyyliisulfonyyliamino,  $C_{1-6}$ -dialkyyliisulfonyyliamino, esim. dimetyyliisulfonyyliamino tai dietyyliisulfonyyliamino, aminosulfonyyliamino ( $-NH_2SO_2NH_2$ ),  $C_{1-6}$ -alkyyliaminosulfonyyliamino, esim. metyyliaminosulfonyyliamino tai etyyliaminosulfonyyliamino,  $C_{1-6}$ -dialkyyliaminosulfonyyliamino, esim. dimetyyliaminosulfonyyliamino tai dietyyliaminosulfonyyliamino,  $C_{1-6}$ -alkanoyyliamino, esim. asetyyliamino,  $C_{1-6}$ -alkanoyyliamino- $C_{1-6}$ -alkyyli, esim. asetyyliaminometyyli, tai  $C_{1-6}$ -alkoksikarbonyyliamino, esim. metoksikarbonyyliamino, etoksikarbonyyliamino tai t-butoksikarbonyyliaminoryhmät.

Silloin kun halutaan kaksi  $R^{10}$ -substituenttia voidaan liittää yhteen, jolloin muodostuu syklinen ryhmä, kuten syklinen eetteri, esim.  $C_{2-6}$ -alkyleenidioksiryhmä, kuten etyleenidioksi.

On ymmärrettävä, että silloin kun kaksi tai useampi R<sup>10</sup>-substituenttia on läsnä, nämä eivät välttämättä ole samoja atomeja ja/tai ryhmiä. R<sup>10</sup>-substituentit voivat olla läsnä missä tahansa rengashiiliatomissa kaukana siitä, joka on liittynyt muuhun kaavan (1) mukaiseen molekyyliin. Siten esimerkiksi Ar:llä merkityissä fenyyliiryhmissä mikä tahansa substituentti voi olla läsnä 2-, 3-, 4-, 5- tai 6- asemassa suhteessa rengashiiliatomiin, joka on liittynyt jäljelle jäävään molekyyliin.

10 Kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä, kun esteriryhmä on läsnä, esimerkiksi ryhmä -CO<sub>2</sub>Alk<sup>2</sup>, tämä voi edullisesti olla metabolisesti labiili esteri.

15 Tiettyjen substituenttien läsnäolo kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä voi tehdä mahdolliseksi yhdisteiden suolojen muodostumisen. Sopiviin suoloihin kuuluvat farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, esimerkiksi happoadditiosuolat, jotka on johdettu epäorgaanisista tai orgaanisista hapoista, ja suolat, jotka on johdettu epäorgaanisista ja orgaanisista emäksistä.

20 Happoadditiosuoloihin kuuluvat vetykloridit, vetybromidit, vetyjodidit, alkyylisulfonaatit, esim. metaanisulfonaatit, etaanisulfonaatit, tai isetionaatit, aryyli-sulfonaatit, esim. p-tolueenisulfonaatit, besylaatit tai napsylaatit, fosfaatit, sulfaatit, vetysulfaatit, asetaa-  
25 tit, trifluoriasetaatit, propionaatit, sitraatit, malea-  
tit, fumaraatit, malonaatit, sukkinaatit, laktaatit, oksa-  
laatit, tartraatit ja bentsoaatit.

30 Suoloihin, jotka on johdettu epäorgaanisista tai orgaanisista emäksistä, kuuluvat alkalimetallisuolat, kuten natrium- tai kaliumsuolat, maa-alkalimetallisuolat, kuten magnesium- tai kalsiumsuolat, ja orgaaniset amiini-suolat, kuten morfoliini-, piperidiini-, dimetyyliamiini- tai dietyyliamiinisuolat.

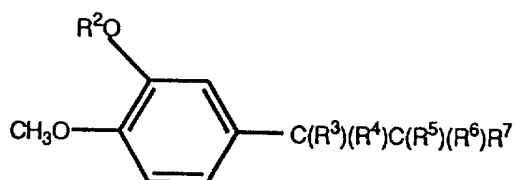
Erityisen käyttökelpoisiin yhdisteiden suoloihin kuuluvat farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, erityisesti happoadditio farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

5 Kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä ryhmä Y on edullisesti  $-OR^1$ -ryhmä, erityisesti kun  $R^1$  on mahdollisesti substituoitu etyyli- tai erityisesti mahdollisesti substituoitu metyyli-ryhmä. Erityisen käyttökelpoisiin substituentteihin, jotka voivat olla läsnä  $R^1$ -ryhmissä, kuuluvat yksi, kaksi tai kolme fluori- tai klooriatomia.

10 Ryhmä X kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä on edullisesti  $-O-$ .

Erityisen käyttökelpoisella ryhmällä kaavan (1) mukaisia yhdisteitä on kaava (2):

15



(2)

20 jossa  $R^2$  on mahdollisesti substituoitu sykloalkyyli-ryhmä;  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja  $R^7$  ovat määriteltyjä kaavalle (1); ja niiden suolat, solvaatit, hydraatit ja N-oksidit.

25 Kaavan (1) tai (2) mukaisissa yhdisteissä  $R^2$  on edullisesti mahdollisesti substituoitu metyyli- tai syklopentyyli-ryhmä. Erityisesti  $R^2$  on syklopentyyli-ryhmä.

Ryhmä  $R^3$  kaavan (1) tai (2) mukaisissa yhdisteissä on edullisesti vetyatomi.

Kaavan (1) tai (2) mukaisissa yhdisteissä ryhmä  $R^6$  on vetyatomi.

30 Ryhmä  $R^7$  kaavan (1) tai (2) mukaisissa yhdisteissä on vetyatomi.

Ryhmät  $R^4$  ja  $R^5$  kaavan (1) tai (2) mukaisissa yhdisteissä ovat kumpikin toisistaan riippumatta edullisesti  $-CH_2Ar$ -ryhmä tai erityisesti  $-Ar$ -ryhmä.

Erityisen käyttökelpoisiin  $R^4$ - tai  $R^5$ -ryhmiin kaavan (1) tai (2) mukaisissa yhdisteissä kuuluvat ne  $R^4$ - tai  $R^5$ -ryhmät, joissa Ar on monosyklinen aryyli-ryhmä, joka mahdollisesti sisältää yhden tai useamman heteroatomia, jotka valitaan happi-, rikki- tai erityisesti typpi-atomista, ja jotka on mahdollisesti substituoitu yhdellä, kahdella, kolmella tai useammalla  $R^{10}$ -substituentilla. Näissä yhdisteissä kun Ar:llä merkitty ryhmä on heteroaryyli-ryhmä, se on edullisesti tyyppiä sisältävä monosyklinen heteroaryyli-ryhmä, erityisesti kuusijäseninen tyyppiä sisältävä heteroaryyli-ryhmä. Siten yhdessä edullisessa esimerkissä ryhmät  $R^4$  ja  $R^5$  voivat kumpikin olla kuusijäseninen tyyppiä sisältävä heteroaryyli-ryhmä. Toisessa edullisessa esimerkissä  $R^4$  voi olla monosyklinen aryyli-ryhmä tai monosyklinen heteroaryyli-ryhmä, joka sisältää happi- tai rikki-atomia, ja  $R^5$  voi olla kuusijäseninen tyyppiä sisältävä heteroaryyli-ryhmä. Näissä esimerkeissä kuusijäseninen tyyppiä sisältävä heteroaryyli-ryhmä voi olla mahdollisesti substituoitu pyridyyli-, pyridatsinyyli-, pyrimidinyyli- tai pyratsinyyli-ryhmä. Erityisiin esimerkkeihin kuuluvat mahdollisesti substituoitu 2-pyridyyli, 3-pyridyyli tai erityisesti 4-pyridyyli, 3-pyridatsinyyli, 4-pyridatsinyyli, 5-pyridatsinyyli, 2-pyrimidinyyli, 4-pyrimidinyyli, 5-pyrimidinyyli, 2-pyratsinyyli tai 3-pyratsinyyli. Monosyklinen aryyli-ryhmä voi olla fenyyli-ryhmä tai substituoitu fenyyli-ryhmä, ja monosyklinen heteroaryyli-ryhmä, joka sisältää happi- tai rikki-atomia, voi olla mahdollisesti substituoitu 2-furyyli-, 3-furyyli-, 2-tienyyli- tai 3-tienyyli-ryhmä.

Yksi erityisen käyttökelpoinen ryhmä kaavan (1) tai (2) mukaisia yhdisteitä on se, jossa  $R^4$  ja  $R^5$  kumpikin on pyridyyli tai erityisesti monosubstituoitu pyridyyli, tai edullisesti disubstituoitu pyridyyli-ryhmä, tai  $R^4$  on fenyyli-, tienyyli tai furyyli-, tai substituoitu fenyyli-, tienyyli- tai furyyli-ryhmä, ja  $R^5$  on pyridyyli tai erityisesti

monosubstituoitu pyridyyli, tai edullisesti disubstituoitu pyridyyli-ryhmä.

5 Tässä erityisessä ryhmässä yhdisteitä ja myös yleensä kaavan (1) tai (2) mukaisissa yhdisteissä, kun  $R^4$  ja/tai  $R^5$  on substituoitu fenyyli-ryhmä, se voi olla esimerkiksi mono-, di- tai trisubstituoitu fenyyli-ryhmä, jossa substituentti on atomi tai ryhmä  $R^{10}$ , kuten edellä on määritetty. Kun  $R^4$ - ja/tai  $R^5$ -ryhmä on monosubstituoitu fenyyli-ryhmä, substituentti voi olla 2-, tai edullisesti 3-, tai erityisesti 4-asemassa suhteessa rengashiiliatomiin, joka on liittynyt jäljelle jäävään molekyyliin.

10 Kun kaavan (1) tai (2) mukaisissa yhdisteissä  $R^4$  ja/tai  $R^5$  on substituoitu pyridyyli-ryhmä, se voi olla esimerkiksi mono- tai disubstituoitu pyridyyli-ryhmä, kuten 15 mono- tai disubstituoitu 2-pyridyyli-, 3-pyridyyli- tai erityisesti 4-pyridyyli-ryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella atomilla tai ryhmällä  $R^{10}$ , kuten edellä on määritetty, erityisesti yhdellä tai kahdella halogeeniatomilla, kuten fluori- tai klooriatomilla, tai metyyli-, 20 metoksi-, hydroksyyli- tai nitroryhmällä. Erityisen käyttökelpoisia tämän tyyppisiä pyridyyli-ryhmiä ovat 3-monosubstituoitu-4-pyridyyli- tai 3,5-disubstituoitu-4-pyridyyli-, tai 2- tai 4-monosubstituoitu-3-pyridyyli- tai 2,4-disubstituoitu-3-pyridyyli-ryhmä.

25 Erityisen käyttökelpoisella ryhmällä keksinnön mukaisia yhdisteitä on kaava (2), jossa  $R^3$ ,  $R^6$  ja  $R^7$  on kukin vetyatomi ja  $R^2$ ,  $R^4$  ja  $R^5$  ovat määritettyjä kaavalle (1); ja niiden suolat, solvaatit, hydraatit ja N-oksidit. Tämän tyyppiset yhdisteet, joissa  $R^2$  on sykloalkyyli- tai substituoitu sykloalkyyli-ryhmä, erityisesti substituoitu syklo- 30 pentyyli- tai erityisesti syklopentyyli-ryhmä, ovat erityisen käyttökelpoisia. Tässä ryhmässä yhdisteitä  $R^4$  on edullisesti monosyklinen aryyli-ryhmä, erityisesti fenyyli- tai substituoitu fenyyli-ryhmä, tai  $R^4$  on kuusijäseninen tyyppiä sisältävä monosyklinen heteroaryyli-ryhmä, erityisesti pyridyyli- tai substituoitu pyridyyli-ryhmä, ja  $R^5$  on kuusijä-



seninen tyyppiä sisältävä monosyklinen heteroaryyliryhmä, erityisesti pyridyyli- tai substituoitu pyridyyli-ryhmä, erityisesti 4-pyridyyli- tai substituoitu 4-pyridyyli-ryhmä.

5 Erityisen käyttökelpoisia yhdisteitä ovat:

(±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(2-furyyli)etyyli]pyridiini;

(±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(2-tienyyli)etyyli]pyridiini;

10 (±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietyyli]-3-metyyli-imidatsoli;

(±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietyyli]pyridiini;

15 (±)-4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etyyli]pyridiini;

(±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-fluorifenyylietyyli)]pyridiini;

(±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-trifluorimetyylifenyyli)etyyli]pyridiini;

20 (±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(2-metoksifenyylietyyli)]pyridiini;

(±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-metoksifenyyli)etyyli]pyridiini;

(±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-metyylifenyyli)etyyli]pyridiini;

25 (±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(3-metyylifenyyli)etyyli]pyridiini;

(±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)etyyli]pyridiini;

30 (±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietyyli]-3,5-diklooripyridiini;

(±)-2-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietyyli]pyridiini;

35 (±)-4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etyyli]aniliini;

(±)-4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etyyli]bentsoehappo;

(±)-etyyli-N-{4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etyyli]fenyyli}karbamaatti;

5 (±)-N-{4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etyyli]fenyyli}-N'-etyyliurea;

(±)-N-{4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)]-2-(4-pyridyyli)etyyli}fenyyliasetamidi;

10 (±)-3-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietyyli]pyridiini;

(±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietyyli]pyrimidiini;

(±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-hydroksimetyylifenyyli)etyyli]pyridiini;

15 (±)-4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etyyli]bentsamidi;

(±)-etyyli-4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-fenyylietyyli]bentsoaatti;

20 (±)-N-{4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etyyli]fenyyli}metaanisulfonamidi; tai

niiden erotetut enantiomeerit; ja niiden suolat, solvaatit, hydraatit ja N-oksidit.

Edellä spesifisesti mainitut yhdisteet esiintyvät kahdessa enantiomeerisessä muodossa. Kumpikin enantiomeeri on käyttökelpoinen samoin kuin ovat molempien enantiomeerien seokset.

25 Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat selektiivisiä ja voimakkaita PDE IV -nhibiittoreita. Yhdisteiden kyky toimia tällä tavalla voidaan määrittää yksinkertaisesti keilla, jotka on kuvattu tämän jälkeen olevissa esimerkeissä.

30 Yhdisteet ovat siten erityisen hyödyllisiä ehkäistessä ja hoidettaessa ihmissairauksia, joissa on läsnä ei-toivottu tulehdusvaste tai lihaskouristus (esimerkiksi rakon tai ruuansulatuksen sileälihaskouristus) ja joissa

cAMP-tasojen kohoamisen voidaan odottaa ehkäisevän tai lievittävän tulehdusta ja rentouttavan lihasta.

Erityiset käytöt, joihin keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut yhdisteet voidaan laittaa, kuuluvat  
5 astman ehkäisy ja hoito, erityisesti tulehtuneen keuhkon, joka liittyy astmaan, kystiseen fibroosiin, tai hoidettaessa tulehduksellisia hengitystiehytsairauksia, kroonista bronkiittia, eosinofiilista granuloomaa, psoriasista ja muita hyvänlaatuisia ja pahanlaatuisia proliferatiivisia  
10 ihosairauksia, endotoksista sokkia, septistä shokkia, haavaista paksusuolentulehdusta, Crohnin tautia, sydänlihaksen ja aivojen reperfuusiovammaa, tulehduksellista arttriittia, kroonista munuaiskerästulehdusta, atooppista ihottumaa, nokkosrokkoa, aikuisen hengenahdistusoireyhtymää, vesitystautia, allergista nuhaa, allergista sidekalvotulehdusta, sidekalvon kevättulehdusta, valtiorestenenoosia ja ateroskleroosia.

Yhdisteet myös tukahduttavat neurogeenista tulehdusta kohottamalla cAMP:tä tuntoneuroneissa. Ne ovat siksi  
20 analgeettisia, yskänvastaisia ja kivuntunnon herkkyyden vastaisia tulehdussairauksissa, joihin liittyy ärsytys ja kipu.

Yhdisteet voivat myös kohottaa cAMP:tä lymfosyyteissä ja siten tukahduttaa ei-toivottua lymfosyyttiaktiivointia immuunipohjaisissa sairauksissa, kuten  
25 nivelreumassa, jäykistävässä nikamatulehduksessa, kudossiirron hylkimisessä ja siirrännäinen vastaan isäntä-sairaudessa.

Yhdisteiden on myös todettu alentavan mahahapon eritystä ja siksi niitä voidaan käyttää hoitamaan tiloja,  
30 joihin liittyy liikaeritys.

Yhdisteet tukahduttavat sytokiinisynteesiä tulehdussoluilla vasteessa immuuni- tai tulehdusstimuloinnille. Ne ovat siksi käyttökelpoisia hoidettaessa bakteerin, sien  
35 en tai viruksen aiheuttamaa verenmyrkytystä ja septistä

sokkia, jossa sytokiniinit, kuten kasvainnekroositekijä (TNF) ovat avainvälittäjiä. Lisäksi keksinnön yhdisteet tukahduttavat tulehdusta ja kuumetta, joka johtuu sytokiineista, ja ne ovat siksi käyttökelpoisia hoidettaessa tulehdusta ja sytokiinivälitteistä kroonista kudossrappeutumista, joka tapahtuu sairauksissa, kuten nivelreumassa tai luuniveltulehduksessa.

Sytokiinien, kuten TNF:n, ylituotanto bakteeri-, sieni- tai virusinfektioissa tai sairauksissa, kuten syöpä, johtaa riutumiseen ja lihaskulutukseen. Keksinnön yhdisteet parantavat näitä oireita, minkä seurauksena on elämänlaadun lisääntyminen.

Yhdisteet myös kohottavat cAMP:tä tietyillä aivojen alueilla ja siten vastavaikuttavat masennukseen ja muistin heikkouteen.

Yhdisteet ehkäisevät solujen lisääntymistä tietyissä kasvainsoluissa ja niitä voidaan siksi käyttää ehkäisemään kasvaimen kasvua ja tunkeutumista normaaleihin kudoksiin.

Sairauksien ehkäisemiseksi tai hoitamiseksi yhdisteitä voidaan antaa farmaseuttisina koostumuksina, ja me tarjoamme farmaseuttisen koostumuksen, joka käsittää kaavan (1) mukaisen yhdisteen yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan, täyteaineen tai laimentimen kanssa.

Farmaseuttiset koostumukset voivat olla muodossa, joka on sopiva oraalista, poskeen, parenteraalista, neunaan, paikallista tai rektaalista antamista varten, tai muodossa, joka on sopiva antamiseksi sisäänhengittämällä tai sisäänpuhaltamalla.

Oraalista antamista varten farmaseuttiset koostumukset voivat olla esimerkiksi tablettien, pastillien tai kapselien muodossa, jotka on valmistettu tavanomaisilla tavoilla farmaseuttisesti hyväksyttävien täyteaineiden kanssa, kuten sidonta-aineiden (esim. esigelatinisoitu

maissitärkkelys, polyvinyylipyrrolidoni tai hydroksipropyylimetyyliselluloosa); täyteaineiden (esim. laktoosi, mikrokiteinen selluloosa tai kalsiumvetyfosfaatti); voiteluaineiden (esim. magnesiumstearaatti, talkki tai silika);  
5 hajotusaineiden (esim. perunatarkkelys tai natriumglykollaatti); tai kostutusaineiden kanssa (esim. natriumlauryyლისulfaatti). Tabletit voidaan päällystää alalla hyvin tunnetuilla menetelmillä. Nestevalmisteet oraalista antamista varten voivat olla esimerkiksi liuosten, siirappi-  
10 maisten aineiden tai suspensioiden muodossa, tai ne voidaan esittää kuivana tuotteena muodostettavaksi veden tai muun sopivan vehikkelin kanssa ennen käyttöä. Tällaiset nestevalmisteet voidaan valmistaa tavanomaisilla menetel-  
millä farmaseuttisesti hyväksyttävien lisäaineiden kanssa,  
15 kuten suspendointiaineiden, emulgointiaineiden, ei-vesipitoisten vehikkeliin ja säilöntäaineiden kanssa. Valmisteet voivat sisältää myös puskurisuoloja, maku-, väri- ja ma-  
keutusaineita kuten on sopivaa.

Valmisteet oraalista antamista varten voidaan sopi-  
20 vasti formuloida, jolloin saadaan aktiivisen yhdisteen kontrolloitu vapautuminen.

Poskeen antamista varten koostumukset voivat olla tablettien tai pastillien muodossa, jotka on formuloitu tavanomaisella tavalla.

25 Yhdisteet kaavalle (1) voidaan formuloida parenteraalista antamista varten injeksiolla, esim. iskuannosinjeksiolla tai infuusiolla. Formulaatiot injeksiota varten voidaan esittää yksikköannosmuodossa, esim. lasiampullis-  
sa, tai moniannossäiliöissä, esim. lasiviaaleissa. Koos-  
30 tumukset injeksiota varten voivat olla suspensioiden, liuosten tai emulsioiden muodossa öljymäisissä tai vesipitoisissa vehikkeleissä, ja ne voivat sisältää formulatori-  
sia aineita, kuten suspendointi-, stabilointi-, säilöntä-  
ja/tai hajotusaineita. Vaihtoehtoisesti aktiivinen ai-  
35 nesosa voi olla jauhemuodossa muodostettavaksi sopivan

vehikkelin kanssa, esim. steriilin pyrogeenittömän veden kanssa, ennen käyttöä.

Edellä kuvattujen formulaatioiden lisäksi kaavan (1) mukaiset yhdisteet voidaan formuloida myös varastovalmisteena. Tällaiset pitkään vaikuttavat formulaatiot voidaan antaa implantaationa tai lihaksen sisäisenä injektiona.

Nasaalia tai inhalaatiolla antamista varten tämän keksinnön mukaisesti käytettävät yhdisteet jaetaan sopivasti aerosolisumute-esitystavan muodossa painepakkauksia tai sumutinta varten, käyttäen sopivaa ponneainetta, esim. diklooridifluorimetaania, trikloorifluorimetaania, diklooritetrafluorietaania, hiilidioksidia tai muuta sopivaa kaasua tai kaasuseoksia.

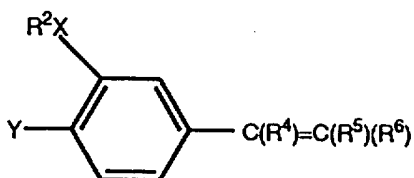
Koostumukset voidaan, jos halutaan, esittää pakkaus- tai jakelulaitteessa, joka voi sisältää yhden tai useamman yksikköannosmuodon, joka sisältää aktiivisen ainesosan. Pakkaukseen tai jakelulaitteeseen voidaan liittää ohjeet antamista varten.

Yhdisteen määrä, joka vaaditaan erityisen tulehdustilan ehkäisyä tai hoitoa varten vaihtelee riippuen valitusta yhdisteestä ja hoidettavan potilaan tilasta. Yleensä kuitenkin vuorokausiannokset voivat vaihdella noin 100 ng/kg - 100 mg/kg, esim. noin 0,01 - 40 mg/kg kehon painoa oraalista tai poskeen antamista varten, noin 10 ng/kg - 50 mg/kg kehon painoa parenteraalista antamista varten ja noin 0,05 - 1 000 mg/kg, esim. noin 0,5 - 1 000 mg/kg nasaalia antamista tai sisäänhengittämällä tai sisäänpuhaltamalla antamista varten.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa seuraavilla menetelmillä. Symbolien Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> ja X, kun niitä käytetään alla olevissa kaavoissa, on ymmärrettävä merkitsevän niitä ryhmiä, jotka on kuvattu edellä kaavan (1) yhteydessä, ellei toisin mainita. Alla kuvatuissa reaktioissa voi olla tarpeen suojata reaktiivisia

funktionaalisia ryhmiä, esimerkiksi hydroksi-, amino-,  
tio- tai karboksiryhmiä, silloin kun nämä halutaan loppu-  
tuotteeseen, jolloin vältetään niiden ei-toivottu osallis-  
tuminen reaktioihin. Tavanomisia suojaryhmiä voidaan käyt-  
5 tää standardikäytännön mukaisesti [katso esimerkiksi  
Green, T. W. julkaisussa "Protective Groups in Organic  
Synthesis", John Wiley and Sons, 1981]. Voi olla, että  
suojausten poisto tehdään kaavan (1) mukaisten yhdisteiden  
synteesin viimeisessä vaiheessa. Siten yhdessä esimerkissä  
10 yhdisteet, joilla on kaava (1), jossa R<sup>4</sup> ja/tai R<sup>5</sup> sisältää  
karboksyylihapporyhmän, voidaan valmistaa poistamalla suo-  
jaus vastaavasta yhdisteestä, jossa R<sup>4</sup> ja/tai R<sup>5</sup> sisältää  
suojatun karboksyyli-ryhmän, kuten oksatsolinyyli-ryhmän,  
esim. 4,4-dimetyyli-2-oksatsolinyyliin, emäksen läsnä ol-  
15 lessa, esim. natriumhydroksidin, happoliuotuksessa, esim.  
vesipitoisessa kloorivetyhapossa, kohotetussa lämpötilas-  
sa, esim. palautusjäähdytyslämpötilassa.

Siten keksinnön lisänäkökohtaan mukaan yhdiste, jol-  
la on kaava (1), jossa R<sup>3</sup> ja R<sup>7</sup> on kumpikin vetyatomi, voi-  
20 daan valmistaa hydraamalla yhdiste, jolla on kaava (3):



(3)

Hydraus voidaan suorittaa käyttäen esimerkiksi ve-  
tyä katalyytin läsnä ollessa. Sopiviin katalyytteihin kuu-  
luvut metallit, kuten platina tai palladium, joka on mah-  
30 dollisesti tuettu inerttiin kantajaan, kuten hiileen tai  
kalsiumkarbonaattiin; nikkeli, esim. Raney-nikkeli, tai  
rodium. Reaktio voidaan suorittaa sopivassa liuotuksessa,  
esimerkiksi alkoholissa, kuten metanolissa tai etanolissa,  
eetterissä, kuten tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa,  
35 tai esterissä, kuten etyyliasetaatissa, mahdollisesti

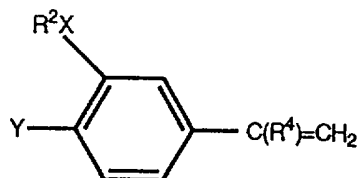
emäksen ollessa läsnä, esimerkiksi tertiaarisen orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiinin, esimerkiksi ympäristön lämpötilassa.

Vaihtoehtoisesti reaktio voidaan suorittaa siirto-  
 5 hydruuksella käyttäen orgaanista vedyn luovuttajaa ja  
 siirtoainetta. Sopiviin vedyn luovuttajiin kuuluvat esi-  
 merkiksi hapot, kuten muurahaishappo, formaatit, esim.  
 ammoniumformaatti, alkoholit, kuten bentsyylialkoholi tai  
 10 etyleeniglykoli, hydratsiini, ja sykloalkeenit, kuten syk-  
 lohekseni tai sykloheksadieeni. Siirtoaine voi olla esi-  
 merkiksi siirtymämetalli, esimerkiksi palladium tai plati-  
 na, joka on mahdollisesti tuettu inerttiin kantajaan, ku-  
 ten edellä on keskusteltu, nikkeli, esim. Raney-nikkeli,  
 rutenium, esim. tris(trifenyylifosfiini)ruteniumkloridi  
 15 tai kupari. Reaktio voidaan yleensä suorittaa ympäristön  
 tai kohotetussa lämpötilassa, mahdollisesti liuottimen  
 ollessa läsnä, esimerkiksi alkoholin kuten etanolin tai  
 hapon kuten etikkahapon.

Kaavan (3) mukaiset välituotteet voidaan valmistaa  
 20 käyttäen Horner-Wadsworth-Emmons lähestymistä kaavan (6)  
 mukaisen ketonin [kuvattu tämän jälkeen] reaktiolla fosfo-  
 naatin  $R^5CH_2PO(OAlk)_2$  kanssa, jossa Alk on  $C_{1-4}$ -alkyyli-  
 ryhmä, kuten metyyli-ryhmä, emäksen kuten natriumhydridin ollessa  
 läsnä. Tässä reaktiossa käytettävät fosfonaatit voidaan  
 25 valmistaa tavanomaisilla menetelmillä, esimerkiksi yhdis-  
 teen  $R^5CH_2L$ , jossa L on poistuva ryhmä kuten klooriatomi,  
 reaktiolla fosfiinin  $P(OAlk)_3$  kanssa.

Toisessa menetelmässä kaavan (3) mukaisten väli-  
 tuotteiden valmistamiseksi alkeeni, jolla on kaava (4):

30



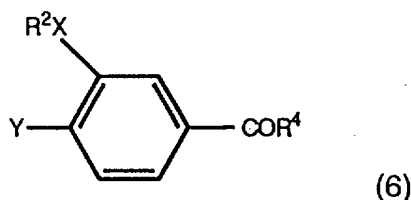
(4)





jossa  $R^2$  on vetyatomi. Tällaiset yhdisteet voidaan muuntaa vaadituksi kaavan (3) mukaiseksi yhdisteeksi reaktiolla halogenidin  $R^2\text{Hal}$  (jossa Hal on halogeeniatomi, kuten bro-  
mi- tai klooriatomi) kanssa kuten on kuvattu tämän jälkeen  
5 kaavan (1) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi vastaa-  
vista yhdisteistä, joissa  $R^2$  on vetyatomi.

On ymmärrettävä, että kaavan (5) mukaiset alkoholit ovat keksinnön yhdisteitä, joissa ryhmä  $R^3$  on hydroksyyli-  
ryhmä. Siten keksinnön lisänäkökohdan mukaisesti yhdiste,  
10 jolla on kaava (1), jossa  $R^3$  on hydroksyyli-ryhmä ja  $R^7$  on  
vetyatomi, voidaan valmistaa ketonin, jolla on kaava (6):



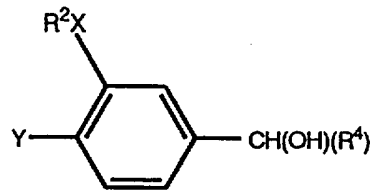
reaktiolla metalliorganisen reagenssin  $R^5R^6\text{CHZ}$  kanssa, jossa Z on metalliatomi.

Z:lla merkittyihin metalliatomeihin kuuluvat esi-  
20 merkiksi litiumatomi.

Reaktio voidaan suorittaa liuottimessa, kuten eet-  
terissä, esim. sykliisessä eetterissä, kuten tetrahydrofu-  
raanissa, alhaisessa lämpötilassa, esim. noin  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  -  
ympäristön lämpötilassa. Tämä reaktio on erityisen sopiva  
25 kaavan (1) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa  $R^5$   
on elektronivajaa ryhmä, kuten 2- tai 4-pyridyyli-ryhmä.

Reagenssit  $R^5R^6\text{CHZ}$  ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa, edullisesti in situ edellä ole-  
van menetelmän aikana, yhdisteen  $\text{AlkCH}_2\text{Z}$  [jossa Alk on al-  
30 kyyli-ryhmä, kuten n-propyyli-ryhmä] reaktiolla yhdisteen  
 $R^5R^6\text{CH}_2$  kanssa silloin, kun se on tarpeen emäksen, kuten  
amiinin esim. di-isopropyylimiinin, läsnä ollessa käyt-  
tään edellä mainittuja olosuhteita.

Kaavan (6) mukaiset ketonit voidaan valmistaa ha-  
35 pettamalla vastaava alkoholi, jolla on kaava (7):



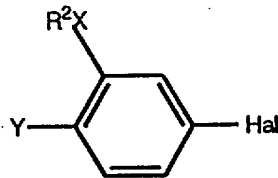
(7)

5

käyttäen hapetusainetta, kuten manganeesidioksidia, liuot-  
timessa, kuten dikloorimetaanissa, ympäristön lämpötilas-  
sa.

Vaihtoehtoisesti kaavan (6) mukaiset ketonit voi-  
daan valmistaa halogenidin, jolla on kaava (8):

10



(8)

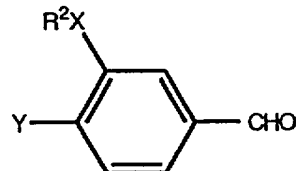
15

[jossa Hal on halogeeniatomi, kuten bromi- tai klooria-  
tomi] reaktiolla halogeeni-metalli-vaihdolla emäksen kans-  
sa, kuten n-butyylilitiumin, minkä jälkeen reaktiolla nit-  
riilin  $R^4CN$ , happokloridin  $R^4COCl$  tai esterin  $R^4CO_2Alk$  (jos-  
sa Alk on alkyyliryhmä, esim. metyyliryhmä) kanssa liuot-  
timessa, kuten tetrahydrofuraanissa, alhaisessa lämpöti-  
lassa, esim. noin  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ , myöhäisemmällä käsittelyllä ha-  
pon, kuten kloorivetyhapon, kanssa esim.  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  - ympäris-  
tön lämpötilassa.

20

25

Kaavan (7) mukaiset alkoholit voidaan valmistaa  
aldehydin, jolla on kaava (9):



(9)

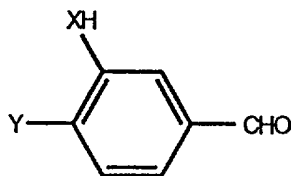
30

reaktiolla metalliorganisen yhdisteen kanssa, kuten orga-  
nolitiumyhdisteen  $R^4Li$ , tai Grignard-reagenssin  $R^4MgBr$   
kanssa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, alhaises-  
sa lämpötilassa, esim. noin  $-55 - 0\text{ }^\circ\text{C}$ .

35

Kaavan (9) mukaiset aldehydit voidaan valmistaa alkyloimalla vastaava yhdiste, jolla on kaava (10):

5



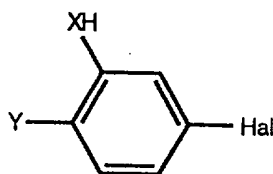
(10)

käyttäen yhdistettä  $R^2\text{Hal}$  [jossa Hal on aikaisemmin määriteltä] käyttäen reagensseja ja olosuhteita, jotka on kuvattu tämän jälkeen kaavan (18) mukaisten välituotteiden alkylointia varten.

Kaavan (10) mukaiset välituotteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa tunnetuista lähtöaineista menetelmillä, jotka ovat analogiset niiden kanssa, joita käytetään tunnettujen yhdisteiden valmistamiseksi.

Kaavan (8) mukaiset halogenidit voidaan valmistaa alkyloimalla yhdiste, jolla on kaava (11):

20

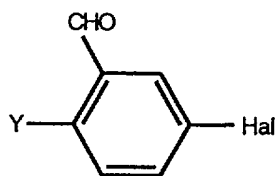


(11)

käyttäen reagensseja ja olosuhteita, joista on keskusteltu edellä kaavan (10) mukaisten aldehydien alkyloinnin yhteydessä.

Halogenidit, joilla on kaava (11), jossa X on -O-, voidaan valmistaa hapettamalla aldehydi, jolla on kaava (12):

30

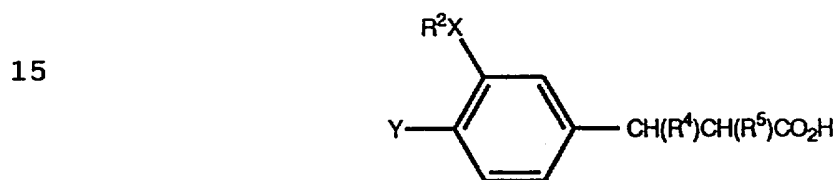


(12)

käyttäen hapetusainetta, kuten 3-klooriperoksisibentsoehappoa, halogenoidussa hiilivedyissä, kuten kloroformissa, lämpötilassa noin 0 °C - huoneenlämpötila.

5 Kaavan (12) mukaiset aldehydit ja kaavan (11) mukaiset halogenidit, joissa X on -S- tai -N(R<sup>8</sup>)-, ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa tunnetuista lähtöaineista menetelmillä, jotka ovat analogisia niiden kanssa, joita käytetään tunnettujen yhdisteiden valmistamiseksi.

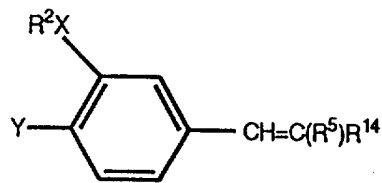
10 Vielä yhdessä keksinnön mukaisessa menetelmässä yhdisteet, joilla on kaava (1), jossa R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup> on kukin vetyatomi, voidaan valmistaa dekarboksyloimalla happo, jolla on kaava (13):



20 Reaktio voidaan suorittaa käsittelemällä kaavan (13) mukaista yhdistettä emäksellä, esimerkiksi epäorgaanisella emäksellä kuten hydroksidilla, esim. natriumhydroksidilla, liuottimessa kuten alkoholissa, esim. etanolissa, kohotetussa lämpötilassa, esim. palautusjäähdytyslämpötilassa, minkä jälkeen tekemällä reaktioseos happamaksi pH-arvoon noin 4 - 6 käyttäen happoa kuten epäorganista happoa, esim. kloorivetyhappoa, kohotetussa lämpötilassa, esim. palautusjäähdytyslämpötilassa.

25 Jos halutaan kaavan (13) mukainen happo voidaan saada aikaan in situ vastaavasta esteristä tai nitrilistä käyttäen edellä olevia reaktio-olosuhteita, tai käsittelemällä aluksi hapolla.

30 Kaavan (13) mukaiset välituotteet voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (14)



(14)

5

[jossa  $\text{R}^{14}$  on hapon  $-\text{CO}_2\text{H}$  esteri (esim. alkyyliesteri, kuten etyyliesteri) tai ryhmä  $-\text{CN}$ ] reagoimaan Grignard-reagenssin  $\text{R}^4\text{MgBr}$  kanssa kompleksoituneen ollessa läsnä, esim. kupari(I)bromidi-dimetyylisulfidi-kompleksin, tai kupari(I)kloridin, tai organolitiumyhdisteen kanssa, esim.  $\text{R}^4\text{Li}$ , liuotuksessa, esim. tetrahydrofuraanissa, alhaisessa lämpötilassa, esim. noin  $-40^\circ\text{C}$ , minkä jälkeen käsittelemällä emäksellä tai hapolla, jolloin saadaan happo, jolla on kaava (13), jossa  $\text{R}^{14}$  on  $-\text{CO}_2\text{H}$ . Grignard- ja litiumreagenssit ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa tavalla, joka on samanlainen kuin se, jota käytetään syntetisoimaan tunnettuja yhdisteitä.

10

15

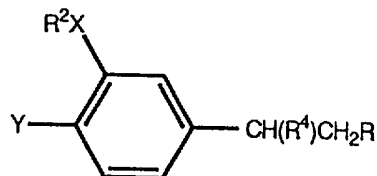
Kaavan (14) mukaiset yhdisteet voidaan saada saatamalla kaavan (9) mukainen aldehydi reagoimaan esterin tai nitriliin  $\text{R}^5\text{CH}_2\text{R}^{14}$  kanssa happoliuotuksessa, kuten etikahapossa, kohotetussa lämpötilassa, esimerkiksi palautusjäähdytyslämpötilassa, emäksen kuten ammoniumasetatin ollessa läsnä.

20

:

25

Keksinnön mukaisessa lisämenetelmässä yhdiste, jolla on kaava (1), jossa  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^6$  ja  $\text{R}^7$  on kukin vetyatomi ja  $\text{R}^5$  on heteroaryyliryhmä, voidaan yleensä valmistaa syklisoidulla yhdiste, jolla on kaava (15):



30

(15)

jossa  $\text{R}$  on karboksyylihapporyhmä  $[-\text{CO}_2\text{H}]$  tai sen reaktiivinen johdannainen; tai nitrili  $[-\text{CN}]$  tai imiinisuoletta, bifunktionaalisen reagenssin  $\text{W}^1\text{R}^5\text{W}^2$  kanssa ja, silloin kun se

35

on tarpeen, yhdisteen  $R^{5b}W^3$  kanssa [jossa  $W^1$ ,  $W^2$  ja  $W^3$ , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on kukin reaktiivinen funktionaalinen ryhmä tai sen suojattu johdannainen; ja  $R^{5a}$  ja  $R^{5b}$  ovat heteroaryyliryhmän  $R^5$  komponentteja siten, että

5 kun lisätään yhdessä  $W^1$ ,  $W^2$  ja  $W^3$  kanssa ryhmään R kaavan (15) mukaisissa yhdisteissä, saatu ryhmä  $-RW^1R^{5a}W^2$  tai  $-RW^1R^{5a}W^2R^{5b}W^3$  muodostaa heteroaryyliryhmän  $R^5$ ].

Tässä reaktiossa käytettäviin karboksyylihapojen reaktiivisiin johdannaisiin kuuluvat happohalogenidit (esim. happokloridit), amidit, mukaan lukien tioamidit, tai esterit, mukaan lukien tioesterit. Imiinisuoloihin kuuluvat esimerkiksi suolat, joilla on kaava [esim.  $-C(OAlk)=NH_2^+A^-$ , jossa Alk on  $C_{1-4}$ -alkyyliryhmä ja  $A^-$  on vastaioni esim. kloridi-ioni].

10

Tässä yleisessä reaktiossa  $W^1$ :llä,  $W^2$ :llä tai  $W^3$ :llä esitetyt reaktiiviset funktionaaliset ryhmät voivat olla mitä tahansa sopivia hiili-, typpi-, rikki- tai happinukleofiileja. Erityisiin esimerkkeihin kuuluvat yksinkertaiset nukleofiilit, kuten karbanionit [esim. saatu aikaan

15 kytkemällä alkyyliryhmä metalliorganisen yhdisteen kanssa], amino-, tioli- ja hydroksyyli-ryhmät.

20

Yleensä syklointireaktio suoritetaan aluksi liuottimessa, esimerkiksi inertissä liuottimessa kuten halogeenihiilessä, esim. dikloorimetaanissa, eetterissä, esim. sykliisessä eetterissä kuten tetrahydrofuraanissa, tai hiilivedyissä, esim. aromaattisessa hiilivedyissä kuten toluenissa, alhaisesta lämpötilasta, esim. noin  $-70^\circ C$ , noin palautusjäähdytyslämpötilaan, silloin se on tarpeen emäksen tai tiatointireagenssin ollessa läsnä, esim.

25 Lawessonin reagenssin, minkä jälkeen jos tarpeen kuumentamalla kohotettuun lämpötilaan, esim. palautusjäähdytyslämpötilaan.

30

Siten yhdessä erityisessä esimerkissä yhdisteet, joilla on kaava (1), jossa  $R^3$ ,  $R^6$  ja  $R^7$  on kukin vetyatomi

35 ja  $R^5$  on bentsotiatsolyyli-, bentsoksatsolyyli- tai bents-

imidatsolyyliryhmä, voidaan valmistaa yhdisteen, jolla on kaava (15), jossa R on happohalogenidi, esim. happokloridi, reaktiolla reagenssin  $W^1R^{5a}W^2$  kanssa, joka on 2-amino-  
 5 tiofenoli, 2-hydroksifenoli tai vastaavasti 1,2-diaminobentseeni emäksen esim. orgaanisen amiinin, kuten pyridiinin ollessa läsnä liuottimeissa esim. halogeenihiilessä, kuten dikloorimetaanissa, noin  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ :ssa - palautusjäähdytyslämpötilassa.

Toisessa yleisen syklistimenetelmän esimerkissä  
 10 yhdiste, jolla on kaava (15), jossa R on happohalogenidi, kuten edellä on kuvattu, voidaan saattaa reagoimaan yhdisteen  $W^1R^{5a}W^2$  kanssa, joka on monoalkyyylimalonaatti, esim. etyyliivetylmalonaatti, minkä jälkeen reaktiolla yhdisteen  $R^{5b}W^3$  kanssa, joka on hydratsiini, jolloin saatiin yhdiste,  
 15 jolla on kaava (1), jossa  $R^3$ ,  $R^6$  ja  $R^7$  on kukin vetyatomi ja  $R^5$  on 5-hydroksipyratsolyyliryhmä.

Toisessa syklistimenetelmän muunnelmassa kaavan (15) mukainen halogenidi voidaan saattaa reagoimaan yhdisteen  $W^1R^{5a}W^2$  kanssa, joka on  $\text{BrMg}(\text{CH}_2)_3[\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-]$ , minkä jälkeen reaktiolla happoliuoksessa yhdisteen  $R^{5b}W^3$  kanssa, joka on metyyliamiini, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava (1), jossa  $R^3$ ,  $R^6$  ja  $R^7$  on kukin vetyatomi ja  $R^5$  on N-metyylipyrroliryhmä.

Syklistimenetelmän lisäesimerkissä kaavan (15)  
 25 mukainen halogenidi voidaan saattaa reagoimaan yhdisteen  $W^1R^{5a}W^2$  kanssa, joka on  $\text{H}_2\text{NNHCSNH}_2$ , aromaattisessa hiilivedyissä kuten tolueenissa kohotetussa lämpötilassa, esim. noin  $150\text{ }^\circ\text{C}$ :ssa, minkä jälkeen käsitellään emäksellä esim. epäorgaanisella emäksellä, kuten natriumbikarbonaatilla,  
 30 jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava (1), jossa  $R^3$ ,  $R^6$  ja  $R^7$  on kukin vetyatomi ja  $R^5$  on 1,2,4-triatsolyyli-5-tio-laattiryhmä.

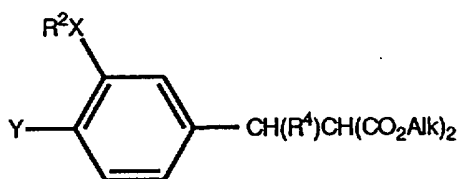
Kaavan (15) mukaiset välituoteyhdisteet ovat erityisen käyttökelpoisia ja muodostavat keksinnön lisänäkö-  
 35 kohdan. Kaavan (15) mukaisten happojen aktiiviset johdan-



naiset ja muut yhdisteet, joilla on kaava (15), jossa R on nitrili- tai imiinisuo-la, voidaan valmistaa vastaavista hapoista [joissa R on  $-\text{CO}_2\text{H}$ ] käyttäen tavanomaisia menetelmiä karboksyylihappojen muuttamiseksi tällaisiksi yhdisteiksi, esimerkiksi kuten on kuvattu tämän jälkeen olevissa esimerkeissä.

Kaavan (15) mukaiset hapot [jossa R on  $-\text{CO}_2\text{H}$ ] voidaan valmistaa hydrolysoimalla diesteri, jolla on kaava (16)

10



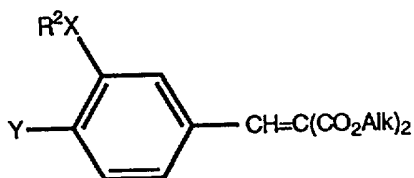
(16)

jossa Alk on  $\text{C}_{1-4}$ -alkyyliryhmä, esim. etyyliryhmä, emäksen esim. natriumhydroksidin kanssa liuottimessa esim. dioksaanissa kohotetussa lämpötilassa esim. palautusjäähdytyslämpötilassa, minkä jälkeen tekemällä happamaksi kohotetussa lämpötilassa.

20

Kaavan (16) mukaiset diesterit voidaan valmistaa saattamalla diesteri, jolla on kaava (17)

25

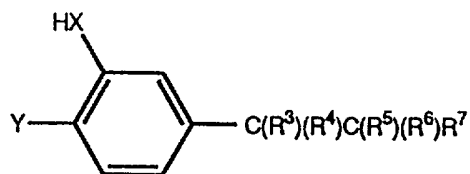


(17)

30

reagoimaan metalliorganisen reagenssin kanssa, kuten Grignardin reagenssin, käyttäen olosuhteita, jotka on kuvattu edellä kaavan (1) mukaisten alkoholien valmistukselle.

Toisessa keksinnön mukaisessa menetelmässä kaavan (1) mukainen yhdiste voidaan valmistaa alkyloimalla yhdiste, jolla on kaava (18):



(18)

5

käyttären reagenssia  $R^2L$ , jossa L on poistuva ryhmä.

L:llä merkittyihin poistuviin ryhmiin kuuluvat halogeeniatomit, kuten jodi- tai kloori- tai bromiatomit, tai sulfonyylioksi-ryhmät, kuten aryyli-sulfonyylioksi-ryhmät

10

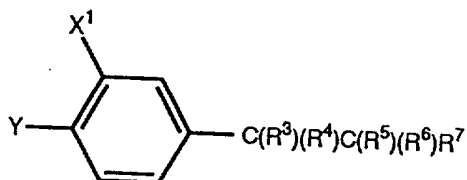
esim. p-tolueenisulfonyylioksi.

Alkylointireaktio voidaan suorittaa emäksen, esim. epäorgaanisen emäksen kuten karbonaatin, esim. cesium- tai kaliumkarbonaatin, alkoksidin, esim. kalium-t-butoksidin, tai hydridin, esim. natriumhydridin, ollessa läsnä dipolaarisessa aproottisessa liuottimessa, kuten amidissa, esim. substituoidussa amidissa, kuten dimetyyli-formamidissa, tai eetterissä, esim. syklisessä eetterissä, kuten tetrahydrofuraanissa, ympäristön lämpötilassa tai sen yläpuolella, esim. noin 40 - 50 °C:ssa.

15

20

Kaavan (18) mukaiset välituotteet voidaan saada vastaavasta suojatusta yhdisteestä, jolla on kaava (19):



(19)

25

jossa  $X^1$  on suojattu hydroksi-, tio- tai aminoryhmä, käyttäen tavanomaisia menetelmiä [katso Green, T.W. *ibid.*]. Siten esimerkiksi kun X on t-butyylidimetyylisilyylioksi-ryhmä, vaadittu hydroksyyli-ryhmä voidaan saada käsittelemällä suojattua välituotetta tetrabutyyliammoniumfluoridilla. Kaavan (18) mukainen suojattu välituote voidaan valmistaa kaavan (1) mukaisten yhdisteiden kanssa analogisella tavalla käyttäen tässä kuvattuja reaktioita ja sopivasti suojattuja välituotteita.

30

35

Kaavan (17) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kondensoimalla kaavan (9) mukainen aldehydi malonaatin, esim. dietyylimalonaatin kanssa, jos tarpeen katalyyttien ollessa läsnä, esim. piperidiinin ja etikkahapon, inertissä liuottimessa, esim. tolueenissa, kohotetussa lämpötilassa, esim. palautusjäähdytyslämpötilassa.

Kaavan (1) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa myös muiden kaavan (1) mukaisten yhdisteiden interkonversiolla. Siten esimerkiksi  $R^4$ :llä tai  $R^5$ :llä merkitty ryhmä kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä voidaan korvata aryyli- tai heteroaryyliosissa millä tahansa ryhmistä  $R^{10}$  sopivalla substituutioreaktiolla käyttäen vastaavaa substituotonta kaavan (1) mukaista yhdistettä ja  $R^{10}$ :n sisältävää nukleofiiliä tai elektrofiiliä.

Toisessa interkonversiomenetelmän esimerkissä yhdiste, jolla on kaava (1), jossa aryyli- tai heteroaryyli-ryhmä  $R^4$ :ssä ja/tai  $R^5$ :ssä sisältää  $-CH_2NH_2$ -substituentin, voidaan valmistaa pelkistämällä vastaava yhdiste, jossa  $R^4$  ja/tai  $R^5$  sisältää nitriiliryhmän, käyttäen esimerkiksi kompleksimetallihydridiä, kuten litiumalumiinihydridiä, liuottimessa, kuten eetterissä, esim. dietyylieetterissä.

Lisäesimerkissä yhdiste, jolla on kaava (1), jossa aryyli- tai heteroaryyli  $R^4$ :ssä ja/tai  $R^5$ :ssä sisältää alkanoyyliamino- tai alkanoyyliaminoalkyyli substituentin, voidaan valmistaa asyloimalla vastaava yhdiste, jossa  $R^4$  ja/tai  $R^5$  sisältää  $-NH_2$ - tai alkyyliaminoryhmän, reaktiolla asyylihalogenidin kanssa emäksen, kuten tertiaarisen amiinin, esim. trietyyliamiinin, ollessa läsnä liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa.

Vielä yhdessä interkonversiomenetelmän esimerkissä yhdisteet, joilla on kaava (1), jossa  $R^4$  ja/tai  $R^5$  on substituoitu esterillä  $[CO_2Alk^2]$ , esim. etanoaatilla, voidaan valmistaa esteröimällä vastaava yhdiste, jossa  $R^4$  ja/tai  $R^5$  sisältää karboksyylihapon, käyttäen happohalogenidia, kuten happokloridia, esim. asetyylikloridia, alkoholissa,

kuten etanolissa, kohotetussa lämpötilassa kuten palautus-  
jäähdytyslämpötilassa.

5 Yhdisteet, joilla on kaava (1), jossa  $R^4$  ja/tai  $R^5$   
on substituoitu karboksyylihapolla, voidaan valmistaa vas-  
taavasta yhdisteestä, jossa  $R^4$  ja/tai  $R^5$  sisältää formyyliryhmän, hapettamalla hapetusaineella, esim. kaliumperman-  
ganaatilla, liuottimessa, kuten alkoholissa, esim. tert-  
butanolissa, ympäristön lämpötilassa.

10 Vielä yhdessä interkonversioreaktiossa yhdisteet,  
jolla on kaava (1), jossa  $R^4$  ja/tai  $R^5$  on substituoitu ami-  
noalkyyli ryhmällä, kuten dimetyyliaminometyylillä, voidaan  
valmistaa aminoimalla pelkistävästi vastaava yhdiste, jos-  
sa  $R^4$  ja/tai  $R^5$  sisältää formyyliryhmän, käyttäen amiinia,  
esim. dimetyyliamiinia, pelkistysaineen ollessa läsnä,  
15 esim. natriumsyanoboorihydridin, jos tarpeen katalyytin  
ollessa läsnä, esim. etanolipitoisen HCl:n, liuottimessa,  
kuten alkoholissa, esim. metanolissa, ympäristön lämpöti-  
lassa.

20 Toisessa interkonversioreaktion esimerkissä yhdis-  
te, jolla on kaava (1), jossa  $R^4$  ja/tai  $R^5$  on substituoitu  
formyyliryhmällä, voidaan pelkistää vastaavaksi alkoholik-  
si, esim. jossa  $R^4$  ja/tai  $R^5$  sisältää hydroksimetyyliryh-  
män, käyttäen pelkistysainetta, esim. natriumboorihydri-  
diä, liuottimessa, kuten alkoholissa, esim. etanolissa,  
25 lämpötilassa noin 20 °C - ympäristön lämpötila. Saatu al-  
koholi voidaan sitten muuttaa vastaavaksi alkoksijohdan-  
naiseksi, esim. metoksimetyyliksi, reaktiolla alkyylihalo-  
genidin tai alkyylisulfonaatin kanssa käyttäen menetelmiä  
ja reagensseja, jotka on kuvattu kaavan (18) mukaisten  
30 välituotteiden alkyloinnille.

Interkonversiomenetelmän lisäesimerkissä yhdisteet,  
joilla on kaava (1), jossa  $R^4$  ja/tai  $R^5$  sisältää karboks-  
amido- ( $-\text{CONHR}^{11}$ ) tai aminokarbonyyliryhmän ( $-\text{NHCOR}^{11}$ ), voi-  
daan valmistaa vastaavan yhdisteen, jossa  $R^4$  ja/tai  $R^5$  si-  
35 sältää  $-\text{CO}_2\text{H}$ - tai  $-\text{NH}_2$ -ryhmän, reaktiolla vastaavasti kar-

bamaatin, kuten isobutyryliklooriformaatin tai etyyliklooriformaatin kanssa, emäksen kuten amiinin ollessa läsnä, esim. trietyyliamiinin tai N-metyylimorfoliinin, liuottimessa kuten dikloorimetaanissa tai liuottimien seoksessa, esim. tetrahydrofuraanissa ja dimetyyliformamidissa, lämpötilassa noin  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  - huoneenlämpötila.

Vielä yhdessä interkonversioreaktiossa yhdisteet, joilla on kaava (1), jossa  $R^4$  ja/tai  $R^5$  on substituoitu  $-\text{NHCONHR}^{11}$ -ryhmä, voidaan valmistaa saattamalla vastaava yhdiste, jossa  $R^4$  ja/tai  $R^5$  on substituoitu aminoryhmällä ( $-\text{NH}_2$ ), reagoimaan isosyanaatin kanssa, esim. etyyli-isosyanaatin kanssa, liuottimessa, esim. dikloorimetaanissa, ympäristön lämpötilassa.

Toisessa interkonversiomenetelmän esimerkissä yhdisteet, joilla on kaava (1), jossa  $R^7$  on alkyyli-ryhmä, voidaan valmistaa yhdisteen, jolla on kaava (1), jossa  $R^7$  on vetyatomi, interkonversiolla reaktiolla yhdisteen  $R^7L$  kanssa, jossa L on poistuva ryhmä, esimerkiksi halogeeniatomi kuten kloori, emäksen ollessa läsnä, esimerkiksi litiumdi-isopropyylimidin, liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, alhaisessa lämpötilassa, kuten  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ :ssa.

Yhdisteet, joilla on kaava (1), jossa  $R^3$  on  $\text{OR}^9$ -ryhmä, jossa  $R^9$  on alkyyli-, alkoksialkyyli-, formyyl- tai alkanoyyliryhmä, voidaan valmistaa interkonversiomenetelmän toisessa esimerkissä yhdisteen, jolla on kaava (1), jossa  $R^3$  on  $-\text{OH}$ -ryhmä, reaktiolla yhdisteen  $R^9L$  kanssa (jossa  $R^9$  on juuri määritelty ja L on poistuva ryhmä, kuten edellä on kuvattu) liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa tai tetrahydrofuraanissa, emäksen ollessa läsnä, esimerkiksi trietyyliamiinin tai kalium-tert-butoksidin, huoneenlämpötilassa.

Vielä yhdessä interkonversiomenetelmässä yhdisteet, joilla on kaava (1), jossa  $R^9$  on karboksamido- ( $-\text{CONHR}^{11}$ ) tai tiokarboksamidoryhmä ( $-\text{CSNHR}^{11}$ ), voidaan valmistaa yhdisteen, jolla on kaava (1), jossa  $R^3$  on hydroksyyli-ryhmä,

reaktiolla isosyanaatin  $R^{11}NCO$  tai isotiosyanaatin  $R^{11}NCS$  kanssa liuottimessa, esimerkiksi kloroformissa, emäksen ollessa läsnä, esimerkiksi di-isopropyylieetteriä, ympäristön lämpötilassa. Isosyanaatti  $R^{11}NCO$  ja isotiosyanaatti  $R^{11}NCS$  ovat tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla.

Lisäesimerkissä yhdiste, jolla on kaava (1), jossa  $R^9$  on  $CONR^{11}R^{12}$ -ryhmä, voidaan valmistaa yhdisteen, jolla on kaava (1), jossa  $R^9$  on  $CONHR^{11}$ -ryhmä, reaktiolla reagenssin  $R^{12}L$  kanssa (jossa L on poistuva ryhmä kuten edellä on kuvattu) emäksen, esimerkiksi natriumhydridin, ollessa läsnä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, alhaisessa lämpötilassa, esimerkiksi  $0\text{ }^{\circ}C$ :ssa.

Toisessa esimerkissä isotiosyanaatti, jolla on kaava (1), jossa  $R^9$  on  $-CSNR^{11}R^{12}$ , voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (1), jossa  $R^9$  on  $(-CONR^{11}R^{12})$ -ryhmä, reagoimaan tiaatioreagenssin kanssa, kuten Lawessonin reagenssin, vedettömässä liuottimessa, esimerkiksi tolueenissa, kohotetussa lämpötilassa, kuten palautusjäähdytyslämpötilassa.

Kaavan (1) mukaisten yhdisteiden N-oksidit voidaan valmistaa esimerkiksi hapettamalla vastaava typpiämäs käyttäen hapetusainetta, kuten vetyperoksidia, hapon, kuten etikkahapon, ollessa läsnä kohotetussa lämpötilassa, esimerkiksi noin  $70 - 80\text{ }^{\circ}C$ :ssa, tai vaihtoehtoisesti reaktiolla perhapon kanssa, kuten peretikkahapon kanssa, liuottimessa, esim. dikloorimetaanissa, ympäristön lämpötilassa.

Kaavan (1) mukaisten yhdisteiden suolat voidaan valmistaa kaavan (1) mukaisen yhdisteen reaktiolla sopivan hapon tai emäksen kanssa sopivassa liuottimessa tai liuotimien seoksessa, esim. orgaanisessa liuottimessa kuten eetterissä, esim. dietyylieetterissä, tai alkoholissa, esim. etanolissa, käyttäen tavanomaisia menetelmiä.

Kun halutaan saada kaavan (1) mukaisen yhdisteen tietty enantiomeeri, tämä voidaan valmistaa vastaavasta enantiomeerien seoksesta käyttäen mitä tahansa sopivaa tavanomaista menetelmää enantiomeerien erottamiseksi.

5 Siten esimerkiksi diastereomeeriset johdannaiset, esim. suolat, voidaan valmistaa kaavan (1) mukaisten enantiomeerien seoksen, esim. rasemaatin, ja sopivan kiraalisen yhdisteen, esim. kiraalisen hapon tai emäksen, reaktiolla. Sopiviin kiraalisiin happoihin kuuluvat esimerkik-  
10 si viinihappo ja muut tartraatit, kuten dibentsoyylitartraatit ja ditoluoyylitartraatit, sulfonaatit, kuten kamforisulfonaatit, mantelihappo ja muut mandelaatit ja fosfaatit, kuten 1,1'-binaftaleeni-2,2'-diyylivetyfosfaatti. Diastereomeerit voidaan sitten erottaa millä tahansa sopi-  
15 valla keinolla, esimerkiksi kiteyttämällä, ja haluttu enantiomeeri ottaa talteen, esim. käsittelemällä hapolla tai emäksellä tapauksissa, joissa diastereomeeri on suola.

Toisessa erotusmenetelmässä kaavan (1) mukainen rasemaatti voidaan erottaa käyttäen kiraalista suuren suorituskyvyn nestekromatografiaa, esimerkiksi kuten on kuvattu tämän jälkeen olevissa esimerkeissä.

Vaihtoehtoisesti jos halutaan, tietty enantiomeeri voidaan saada käyttäen sopivaa kiraalista välituotetta yhdessä edellä kuvatuista menetelmistä. Siten esimerkiksi  
25 tässä kuvattua menetelmää ja kiraalisia välituotteita (+)-2-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietyyli]bents[d]oksatsolin valmistamiseksi (katso esimerkki 35) voidaan helposti soveltaa, jolloin saadaan keksinnön tietyt enantiomeerit.

30 Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä. Seuraavia lyhenteitä käytetään: DMF - dimetyyliformamidi; THF - tetrahydrofuraani; DME - dimetoksietaani; EtOAc - etyyliasetaatti; Et<sub>2</sub>O - dietyylieetteri; Et<sub>3</sub>N - trietyyliamiini; BuLi - butyyllilitium; LDA - litiumdi-isopropyyliamidi; EtOH - etanoli; RT - huoneenlämpötila.  
35

Kaikki  $^1\text{H}$ -NMR-spektrit saatiin 300 MHz:ssa ellei toisin mainita.

#### Välituote 1

##### 3-syklopentyylioksi-4-metoksibentsaldehydi

5  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (214 g, 0,66 mol) lisättiin seokseen, jonka muodostivat 3-hydroksi-4-metoksibentsaldehydi (100 g, 0,66 mol) ja syklopentyylibromidi (98 g, 0,66 mol) vedettömässä DMF:ssä (500 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia, käsiteltiin sitten vielä annoksella  
10 syklopentyylibromidia (98 g, 0,66 mol) ja  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ :a (214 g, 0,66 mol). Vielä 6 tunnin kuluttua huoneenlämpötilassa, seos suodatettiin ja väkevöitiin tyhjöissä. Jäännös liuotettiin  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :iin (300 ml) ja pestiin NaOH-liuoksella (10-%:inen; 2 x 150 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin  
15 ( $\text{MgSO}_4$ ), väkevöitiin tyhjöissä ja tislattiin (150 °C, 1 Pa ( $10^{-2}$  mbar)), jolloin saatiin otsikon yhdiste (130 g) viskoosina värittömänä öljynä.  $\delta\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m,  $\text{CH}_2$ ), 3,87 (3H, s, OMe), 4,80 (1H, leveä m,  $\text{OCHCH}_2$ ), 6,90 (1H, d,  $\text{J}$  8,7 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 7,30 -  
20 7,45 (2H, m, 2xArH meta-asemassa OMe:iin) ja 9,77 (1H, s, ArCHO).

#### Välituote 2

##### a) (3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)fenyylike-toni

25 Fenyyllilitium (1,5 M eetteri-sykloheksaanissa, 33,5 ml, 50 mmol) lisättiin tipoittain välituotteen 1 (10,0 g, 45,4 mmol) liuokseen THF:ssa (50 ml) noin -55 °C:ssa. Reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan yön yli, sitten laimennettiin vedellä (100 ml) ja  
30 uutettiin  $\text{Et}_2\text{O}$ :lla (3 x 50 ml). Orgaaninen uute pestiin vesipitoisella HCl:lla (1-%:inen, 70 ml), suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin sitten ( $\text{MgSO}_4$ ) ja väkevöitiin tyhjöissä, jolloin saatiin 1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-1-fenyylietanoli (13,4 g) valkoisena kiinteänä aineena.  
35 na. Sp. 82,5 - 83 °C;  $\delta\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m,



(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,30 (1H, leveä s, OH), 3,77 (3H, s, OMe), 4,68 (1H, leveä m, OCHCH<sub>2</sub>), 5,77 (1H, s, CHOH), 6,75 - 6,85 (3H, m, ArH orto-asemassa OMe:iin + 2xArH meta-asemassa OMe:iin) ja 7,15 - 7,4 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); m/z 298 (M<sup>+</sup> 20 %), 230 (50), 151 (30), 125 (100), 124 (33), 105 (38) ja 92 (22).

Alkoholi (valmistettu edellä) (13,4 g, 44,8 mmol) liuotettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:iin (150 ml) ja käsiteltiin MnO<sub>2</sub>:lla (22 g). Reaktioseosta sekoitettiin voimakkaasti huoneenlämpötilassa 18 tuntia, käsiteltiin sitten vielä annoksella MnO<sub>2</sub>:a (20 g). Lisää MnO<sub>2</sub>:a (20 g) lisättiin 10 tunnin kuluttua, ja seosta sekoitettiin 18 tuntia, sitten suodatettiin Celite®n läpi ja väkevöitiin tyhjöissä. Jäännös uudelleenkiteytettiin EtOH:sta, jolloin saatiin otsikon yhdiste (11,27 g; kaksi satoa) valkoisena kiteisenä aineena, sp. 59 - 75 °C; δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,1 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,88 (3H, s, OMe), 4,80 (1H, leveä m, OCHCH<sub>2</sub>), 6,83 (1H, d, J 8,5 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin) ja 7,25 - 7,8 (7H, m, 2xArH meta-asemassa OMe:iin + C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); m/z 296 (M<sup>+</sup> 11 %), 229 (17), 228 (95), 152 (12), 151 (100), 105 (30), 77 (21) ja 41 (10).

**b) (3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)(2-metoksifenyyli)ketoni**

Välituotteesta 4 (1,35 g, 5,0 mmol) ja 2-metoksibentsaldehydistä (0,68 g, 5,0 mmol). Kromatografiasta (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/heksaani, 1:1) saatiin otsikon yhdiste (1,43 g) valkoisena kiinteänä aineena (todettu: C, 73,53; H, 6,86, C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> vaatii C, 73,60; H, 6,79 %); m/z (EI) 326 (M<sup>+</sup>, 28 %), 258 (65), 241 (82), 151 (67), 138 (32), 135 (100) ja 121 (45).

**30 Välituote 3**

**5-bromi-2-metoksifenoli**

5-bromi-2-metoksibentsaldehydin (100 g, 0,46 mol) liuos CHCl<sub>3</sub>:ssa (250 ml) jäähdytettiin jäähauteella ja 3-klooriperoksibentsoehappo (50 - 60 %:n puhtaus) (146 g, 0,51 mol) CHCl<sub>3</sub>:ssa (1 000 ml) lisättiin. Reaktioseoksen

annettiin lämmetä hitaasti huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 72 tuntia. Valkoinen kiinteä aine suodatettiin, ja suodos väkevöitiin tyhjässä. Jäännös liuotettiin Et<sub>2</sub>O:iin (200 ml) ja pestiin 1 M natriumsulfiittiliuoksella (2 x 5 200 ml) sitten NaHCO<sub>3</sub>:lla [puolikiylläinen] (3 x 200 ml). Eetterikerros pestiin 10-%:isella vesipitoisella NaOH:lla (3 x 100 ml), ja yhdistetty emäksinen uute tehtiin happamaksi väkevällä kloorivetyhapolla ja uutettiin Et<sub>2</sub>O:lla (3 x 100 ml). Yhdistetty orgaaninen uute kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja florisiili (10 g) suodatettiin ja liuotin poistettiin käyttäen alennettua painetta, jolloin saatiin otsikon yhdiste (90 g) vaaleanruskeana kiinteänä aineena.

#### Välituote 4

##### 4-bromi-2-syklopentyylioksianisoli

15 Välituote 3 (90 g) liuotettiin DMF:iin (300 ml) ja käsiteltiin Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:lla (158 g, 490 mmol) ja syklopentyylibromidilla (73 g, 52,5 ml, 490 mmol). Yön yli sekoittamisen jälkeen lisättiin vielä Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:a (35 g, 107 mmol) ja syklopentyylibromidia (12 ml, 16,7 g, 112 mmol) ja sekoitusta jatkettiin 2 tuntia. Sitten lisättiin vielä annokset 20 syklopentyylibromidia (10 ml) ja Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:a (14 g). Yhden tunnin sekoituksen jälkeen DMF haihdutettiin tyhjässä ja jäännös laimennettiin vedellä (200 ml) ja uutettiin Et<sub>2</sub>O:lla (3 x 100 ml). Yhdistetty orgaaninen uute pestiin 25 NaOH-liuoksella (5-%:inen, 2 x 100 ml), vedellä (100 ml), kuivattiin sitten (MgSO<sub>4</sub>) ja liuotin haihdutettiin tyhjässä, jolloin saatiin punainen öljy, joka tislattiin (140 °C, 30 Pa (0,3 mbar)), jolloin saatiin otsikon yhdiste (101 g) värittömänä öljynä (todettu: C, 53,11; H, 5,53, 30 C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>2</sub> vaatii C, 53,15; H, 5,58 %).

#### Välituote 5

##### a) (3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)(4-pyridyyli)ketoni

35 n-BuLi (1,45 M heksaaneissa; 19,6 ml, 28,4 mmol) lisättiin tipoittain -70 °C:ssa välituotteen 4 (7,0 g,

25,8 mmol) liuokseen THF:ssa (50 ml). 0,25 tunnin sekoituksen jälkeen 4-syanopyridiinin (3,08 g, 29,7 mmol) liuos THF:ssa (15 ml) lisättiin ja säilytettiin -70 °C:ssa 0,75 tuntia. Reaktioseoksen annettiin sitten lämmetä  
 5 -10 °C:seen ja vaimennettiin vesipitoisella HCl:lla (10-%:inen; 60 ml). Seosta sekoitettiin 0,5 tuntia, tehtiin emäksiseksi vesipitoisella NaOH:lla (10-%:inen, 70 ml) ja uutettiin Et<sub>2</sub>O:lla (3 x 70 ml). Uute pestiin suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös altistettiin kromatografialle (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/  
 10 heksaani, 4:1), jolloin saatiin otsikon yhdiste (6,34 g) valkoisena jauheena. δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 1,9 (8H, leveä m, (C-H<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,90 (3H, s, OMe), 4,82 (1H, leveä m, OCHCH<sub>2</sub>), 6,84 (1H, d, J 8,4 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 7,29 (1H,  
 15 dd, J 8,4, 2,0 Hz, ArH para-asemassa syklopentyylioksiin), 7,4 - 7,55 (3H, m, ArH orto-asemassa syklopentyylioksiin + pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>) ja 8,73 (2H, dd, J 4,4 Hz, 1,5 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>).

**b) (3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)(4-metyylifenyyli)ketoni**

Välituotteesta 4 (2,71 g, 10 mmol) ja 4-metyylibentsonitriilistä (1,17 g, 10 mmol). Kromatografiasta (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O/heksaani, 1:1) saatiin otsikon tuote (1,80 g) valkoisena kiinteänä aineena; δH (80 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,1  
 25 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,44 (3H, s, ArMe), 3,92 (3H, s, OMe), 4,83 (1H, leveä m, OCH), 6,87 (1H, d, J 8,3 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 7,27 (2H, d, J 8,0 Hz, ArH, orto-asemassa OMe:iin), 7,36 (1H, dd, J 8,3, 2,0 Hz, ArH para-asemassa syklopentyylioksiin), 7,43 (1H, d, J 2,0 Hz, ArH orto-asemassa syklopentyylioksi) ja 7,68 (2H, n. d, J  
 30 8,0 Hz, ArH meta-asemassa Me:iin).

**c) (3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)(4-metoksifenyyli)ketoni**

Välituotteesta 35 (2,17 g, 10,0 mmol) ja 4-bromianisolistä (1,82 g, 10,0 mmol). Kromatografiasta (SiO<sub>2</sub>;  
 35

EtOAc/heksaani, 1:1) saatiin otsikon yhdiste (2,88 g) valkoisena kiinteänä aineena;  $\delta$ H (80 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 1,45 - 2,05 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,90 (3H, s, OMe), 3,94 (3H, s, OMe), 4,83 (1H, leveä m, OCH), 6,90 (1H, d, J 8,5 Hz, ArH meta-asemassa syklopentyylioksiin), 6,94 (2H, n. d, J n. 8,3 Hz, ArH, meta-asemassa OMe:iin), 7,35 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, ArH para-asemassa OMe:iin), 7,40 (1H, d, J 2,0 Hz, ArH orto-asemassa syklopentyylioksi) ja 7,80 (2H, n. d, J 8,3 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), m/z (EI) 326 (M<sup>+</sup>, 35 %), 259 (35), 258 (97), 227 (40), 151 (80), 135 (100), 77 (22) ja 41 (28).

**d) (3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)(3-metoksifenyyli)ketoni**

Välituotteesta 34 (2,17 g, 10,0 mmol) ja 3-bromianisolistista (1,82 g, 10,0 mmol). Kromatografiasta (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/heksaani, 1:1) saatiin otsikon yhdiste (2,87 g) valkoisena kiinteänä aineena (todettu: C, 73,60; H, 6,73. C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> vaatii C, 73,60; H, 6,79 %); m/z (EI) 327 (M<sup>+</sup> + 1,15 %), 326 (M<sup>+</sup>+67), 259 (42), 258 (98), 241 (16), 227 (18), 152 (20), 151 (100), 135 (40) ja 83 (17).

**Välituote 6**

**4-[1-(3-hydroksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)-etenyyli]pyridiin (E)- ja (Z)-isomeerit**

Esimerkin 2 alkoholin (0,72 g, 1,85 mmol) liuosta tolueenissa (120 ml), joka sisälsi 4-tolueenisulfonihapon (0,88 g, 4,6 mmol), kuumennettiin palautusjäähdyttään Dean-Stark-laitteessa 18 tuntia. Jäähdytettyä reaktioseosta käsiteltiin vesipitoisella NaOH:lla (10 %), sitten vietiin pH-arvoon 7 väkevällä kloorivetyhapolla. Seosta uutettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla (3 x 40 ml), uute pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:lla (100 ml) ja Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:lla (10-%:inen; 2 x 60 ml), kuivattiin sitten (MgSO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikon yhdiste (0,4 g) keltaisena vaahtona;  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) (pääisomeeri) 3,88 (3H, s, OMe), 6,6 - 6,9 (6H, ArH orto-asemassa OMe:iin + 2xArH meta-asemassa OMe:iin +

C=CH + pyridiini  $H_3, H_5$ ), 7,08 (2H, dd,  $J$  4,6, 1,6 Hz, pyridiini  $H_3, H_5$ ), 8,30 (2H, dd,  $J$  4,5, 1,6 Hz, pyridiini  $H_2, H_6$ ) ja 8,51 (2H, dd,  $J$  4,4, 1,6 Hz, pyridiini  $H_2, H_6$ ), [vähäisempi isomeeri osoittaa signaalia  $\delta$  3,90:ssä (3H, s, OMe)].

#### Välituote 7

##### a) 4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietenyyli]pyridiinin (E)- ja (Z)-isomeerit

Esimerkin 1a alkoholi (3,13 g, 8,05 mmol) liuotettiin tolueeniin (70 ml), joka sisälsi 4-tolueenisulfonihappomonohydraatin (1,91 g, 10,05 mmol), ja seosta kuumentettiin palautusjäähdyttämällä 1 tunti. Reaktioseos kaadettiin vesipitoiseen NaOH:iin (10-%:inen; 100 ml) ja sekoitettiin 5 minuuttia. Seosta uutettiin  $Et_2O$ :lla (3 x 70 ml), ja orgaaninen uute pestiin vedellä (80 ml) ja suolaliuoksella (80 ml), kuivattiin sitten ( $MgSO_4$ ) ja väkevöitiin tyhjöissä, jolloin saatiin otsikon yhdiste (3,0 g) viskoo-sina vaaleankeltaisena öljynä.  $\delta H$  ( $CDCl_3$ ) 1,5 - 2,1 (8H, leveä m,  $(CH_2)_4$ ), 3,82 (enemmistö) ja 3,84 (vähemmistö) (3H, s, OMe), 4,8 (1H, leveä m, OCH $CH_2$ ), 6,6 - 7,4 (11H, m, ArH orto-asemassa OMe:iin + 2xArH meta-asemassa OMe:iin +  $C_6H_5$  + pyridiini  $H_3, H_5$ ) ja 8,2 - 8,35 (2H, m, pyridiini  $H_2, H_6$ );  $m/z$  372 ( $M^+ + 1$ , 12 %), 371 ( $M^+$ , 40), 304 (21), 303 (100), 302 (72) ja 274 (22).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin käyttäen samantyyppistä menetelmää:

##### b) 2-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietenyyli]pyratsiinin (E)- ja (Z)-isomeerit

Esimerkin 1b alkoholista (570 mg, 1,5 mmol) ja 4-tolueenisulfonihaposta (noin 20 mg). Loppuun saattamisen jälkeen reaktioseos väkevöitiin tyhjöissä, sitten altistettiin kromatografialle ( $SiO_2$ ;  $Et_2O$ ), jolloin saatiin otsikon yhdiste (520 mg) värittömänä öljynä.  $\delta H$  ( $CDCl_3$ ) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m,  $(CH_2)_4$ ), 3,84 ja 3,86 (3H, s, OMe), 4,58 ja 4,72 (1H, leveä m, OCH), 6,65 - 7,5 (9H, m,  $C_6H_5 + C=CH + ArH$ )

orto-asemassa OMe:iin + 2xArH meta-asemassa OMe:iin), 7,90 ja 8,04 (1H, d, J, 1,5 Hz, pyratsiini H<sub>3</sub>), 8,18 ja 8,21 (1H, d, J 2,5 Hz, pyratsiini H<sub>6</sub>) ja 8,45 ja 8,48 (1H, m, pyratsiini H<sub>5</sub>).

5 c) 3-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietenyyli]-2-metoksi-pyratsiinin (E)- ja (Z)-isomeerit

Esimerkin 7a yhdisteestä (2,94 g, 7,0 mmol) ja 4-tolueenisulfonihaposta (noin 20 mg), kuten on kuvattu välituotteelle 7b, jolloin saatiin otsikon yhdiste (2,67 g) 10 keltaisena öljynä. δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,80, 3,81, 3,83, 3,86 (2 x 3H, s, 2 x OMe), 4,50, 4,70 (1H, leveä m, OCH), 6,60 - 7,5 (9H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>+C=CH+ArH orto-asemassa OMe:iin + 2xArH meta-asemassa OMe:iin) ja 15 7,7 - 7,95 (2H, m, pyratsiini H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>).

d) (i) (E)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietenyyli]-3,5-diklooripyridiini

(ii) (Z)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietenyyli]-3,5-diklooripyridiini

20 Esimerkin 1c yhdisteestä (1,60 g, 3,58 mmol) ja 4-tolueenisulfonihaposta (0,85 g). Puhdistuksesta pylväskromatografiolla (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) saatiin:

i) (E) otsikon yhdiste (960 mg) luonnonvalkoisena kiinteänä aineena, sp. 138,5 - 140 °C. δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,0 25 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,88 (3H, s, OMe), 4,72 (1H, leveä m, OCH), 6,59 (1H, s, C=CH), 6,85 (1H, d, J 8,4 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 6,90 (1H, d, J 2,0 Hz, ArH orto-asemassa syklopentyylioksiin), 6,95 (1H, dd, J 8,4, 2,0 Hz ArH para-asemassa syklopentyylioksiin), 7,0 - 7,1 (2H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>:n H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>), 7,15 - 7,3 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>:n H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>) ja 8,35 30 (2H, s, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>).

ja ii) (Z) otsikon yhdiste (240 mg) luonnonvalkoisena kiinteänä aineena, sp. 155 - 156,5 °C. δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,4 - 1,8 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,80 (3H, s, OMe), 4,42 35 (1H, leveä m, OCH), 6,52 (1H, d, J 2,0 Hz, m ArH orto-

asemassa syklopentyylioksiin), 6,56 (1H, s, C=CH), 6,57 (1H, dd,  $J$  8,4, 2,0 Hz, ArH para-asemassa syklopentyylioksiin), 6,68 (1H, d,  $J$  8,4 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 7,3 - 7,45 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ja 8,37 (2H, s, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>).

5 e) 3-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietenyyli]pyridatsiinin (E)- ja (Z)-isomeerit

Esimerkin 7b yhdisteestä (4,0 g). Puhdistuksesta kromatografiolla (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O) saatiin otsikon yhdiste (2,07 g) vaaleankeltaisena kiinteänä aineena (todettu: C, 77,59; H, 6,49; N, 7,24, C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vaatii C, 77,39; H, 6,50; N, 7,52 %);  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,88, 3,90 (3H, s, OMe), 4,58, 4,70 (1H, leveä m, OCH), 6,6 - 7,5 (11H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>+C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>+C=CH+pyridatsiini H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>) ja 8,85 - 8,90 (1H, m, pyridatsiini H<sub>6</sub>) (<sup>1</sup>H-NMR osoittaa 3:2 E/Z-suhteen);  $m/z$  (ESI) 396 (M<sup>+</sup>+1+Na, 57 %), 395 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 374 (66), 373 (78) ja 305 (16).

f) 2-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietenyyli]-4-metyylipyridiinin (E)- ja (Z)-isomeerit

Esimerkin 7c yhdisteestä (1,15 g, 2,85 mmol). Puhdistuksesta kromatografiolla (SiO<sub>2</sub>; EtOAc) saatiin otsikon yhdiste (1,2 g) vaaleankeltaisena kiinteänä aineena;  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,4 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,04 (enemmistö), 2,09 (vähemmistö) (3H, s, Me), 3,85 (enemmistö), 3,88 (vähemmistö) (3H, s, OMe), 4,58 (vähemmistö), 4,72 (enemmistö) (1H, leveä m, OCH), 6,4 - 7,5 (11H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>+C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>+pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, C=CH), 8,5 - 8,55 (1H, m, pyridiini H<sub>6</sub>). <sup>1</sup>H-NMR osoittaa 2:1 E/Z-suhteen.

g) 4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietenyyli]pyrimidiinin (E)- ja (Z)-isomeerit

Esimerkin 7d yhdisteestä (2,55 g). Puhdistuksesta kromatografiolla (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O) saatiin otsikon yhdiste (1,20 g) vaaleankeltaisena vaahtona;  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,88, 3,90 (3H, s, OMe), 4,60, 4,70 (1H, leveä m, OCH), 6,44, 6,64 (1H, d,  $J$  5,2 Hz, pyrimidiini H<sub>5</sub>), 6,65 - 7,0 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7,2 - 7,45 (6H, m,

$C_6H_5+C=CH$ ), 8,26, 8,32 (1H, d,  $\underline{J}$  5,2 Hz, pyrimidiini  $H_6$ ) ja 9,10, 9,12 (1H, n. s, pyrimidiini  $H_2$ ).

h) 4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(3-metoksifenyyli)etenyyli]pyridiinin (E)- ja (Z)-isomeerit

Esimerkin 2b yhdisteestä. Kromatografiasta ( $SiO_2$ ; EtOAc) saatiin otsikon yhdiste keltaisena öljynä (0,90 g).

i) 4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(2-metoksifenyyli)etenyyli]pyridiinin (E)- ja (Z)-isomeerit

Esimerkin 2c yhdisteestä. Kromatografiasta ( $SiO_2$ ; EtOAc) saatiin otsikon yhdiste keltaisena öljynä (0,75 g).

#### Välituote 8

4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etenyyli]pyridiinin (E)- ja (Z)-isomeerit

Seosta, jonka muodostivat välituote 6 (0,48 g, 1,58 mmol),  $Cs_2CO_3$  (0,56 g, 1,73 mmol) ja syklopentyylibromidi (0,26 g, 1,743 mmol) DMF:ssä (20 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Lisäannos  $Cs_2CO_3$ :a (0,20 g, 0,61 mmol) ja syklopentyylibromidia (0,28 g, 1,86 mmol) lisättiin, seosta sekoitettiin 1,5 tuntia, sitten väkevöitiin tyhjöissä. Jäännös altistettiin kromatografialle ( $SiO_2$ ; EtOAc/ $CH_3OH/Et_3N$ , 100:1:0,4), jolloin saatiin otsikon yhdiste (0,42 g) valkoisena kiinteänä aineena. Sp. 136 - 138 °C (sykloheksaani);  $\delta H$  ( $CDCl_3$ ) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m,  $(CH_2)_4$ ), 3,84 (3H, s, OMe), 4,65 (1H, leveä m,  $OCHCH_2$ ), 6,7 - 6,9 (6H, m, ArH orto-asemassa OMe:iin + 2xArH meta-asemassa OMe:iin + C=CH + pyridiini  $H_3$ ,  $H_5$ ), 7,08 (2H, dd,  $\underline{J}$  4,5, 1,5 Hz, pyridiini pyridiini  $H_3$ ,  $H_5$ ), 8,32 (2H, dm,  $\underline{J}$  5,0 Hz pyridiini  $H_2$ ,  $H_6$ ) ja 8,55 (2H, dd,  $\underline{J}$  4,5, 1,5 Hz, pyridiini  $H_2$ ,  $H_6$ );  $m/z$  372 ( $M^+$  28 %), 305 (37), 304 (100), 303 (95), 275 (18) ja 41 (18).



**Välituote 9****1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-1-fenyylieteeni**

Kylmään (0 °C) metyyli-trifenyyli-fosfoniumbromidin  
 5 (53,6 g; 0,15 mol) suspensioon THF:ssä (500 ml) käyttäen  
 typpi-ilmakehää lisättiin n-BuLi (1,6 M heksaaneissa;  
 94 ml, 0,15 mol) tipoittain, ja reaktioseosta sekoitettiin  
 0 °C:ssa 1 tunnin ajan. Välituotteen 2 (29,6 g, 0,1 mol)  
 liuos THF:ssä (100 ml) lisättiin tipoittain, ja sekoitetun  
 10 reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan 3 tun-  
 nin aikana. Seos kaadettiin 10-%:iseen NH<sub>4</sub>Cl-liuokseen  
 (600 ml) ja uutettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla (2 x 500 ml). Yhdistetty  
 orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja väke-  
 vöitiin tyhjöissä. Jäljelle jäänyt liete trituroitiin kuu-  
 15 malla heksaanilla (500 ml), saostunut fosfiinioksidi suo-  
 datettiin ja suodos haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saa-  
 tiin otsikon yhdiste (28,85 g) keltaisena öljynä. δH  
 (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,85 (3H, s, OMe),  
 4,71 (1H, leveä m, OCH), 5,38 (2H, dd J 10,5, 1,3 Hz,  
 20 C=CH<sub>2</sub>), 6,75 - 6,9 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) ja 7,3 - 7,5 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

**Välituote 10****a) 4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietenyyli]fenolin (E)- ja (Z)-isomeerit**

Seosta, jonka muodostivat välituote 9 (2,94 g, 10  
 25 mmol), 4-bromifenoli (2,16 g, 12,5 mmol), Et<sub>3</sub>N (2,52 g, 25  
 mmol), tri-*o*-tolyylifosfiini (0,06 g, 0,2 mmol) ja palla-  
 diumasetaatti (0,022 g, 0,1 mmol), kuumennettiin astiassa  
 140 °C:ssa 16 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen reaktioseos  
 laimennettiin NH<sub>4</sub>Cl:lla (10-%:inen; 50 ml) ja CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla  
 30 (50 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja vesikerrosta  
 uutettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla (50 ml). Yhdistetty orgaaninen kerros  
 kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja väkevöitiin. Puhdistuk-  
 sesta pylväskromatografiolla (SiO<sub>2</sub>; heksaani/Et<sub>2</sub>O, 1:1)  
 saatiin otsikon yhdiste (1:1 isomeerien seos) (0,8 g) kel-  
 35 taisena vaahtona. δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,2 - 1,9 (8H, leveä m,

(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,81, 3,83 (3H, s, OMe), 4,59, 4,69 (1H, leveä m, OCH), 5,5, 5,63 (1H, leveä s, OH), 6,55 - 7,0 (8H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>+C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>+C=CH) ja 7,15 - 7,35 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) [Huom. <sup>1</sup>H-NMR osoittaa n. 1:1 E/Z isomeerien seosta); m/z (ESI) 410 (M<sup>+</sup>+1+Na, 18 %), 409 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 387 (M<sup>+</sup>+1, 62), 319 (38), 318 (22), 301 (19), 236 (22) ja 135 (20).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin käyttäen samantyyppistä menetelmää:

b) 3-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietenyyli]bentsoehapon (E)- ja (Z)-isomeerit

Välituotteesta 9 (2,94 g, 10 mmol) ja 3-bromibentsoehaposta (5,03 g, 25 mmol). Puhdistuksesta pylväskromatografiolla [SiO<sub>2</sub>; 10-%:inen, CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] saatiin otsikon yhdisteet (2 g) viskoosina keltaisena öljynä. δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,45 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,86, 3,87 (3H, s, OMe), 4,55, 4,7 (1H, leveä m, OCH), 6,65 - 8,25 (13H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>+C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>+C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>+C=CH), (CO<sub>2</sub>H ei havaittu) [Huom. <sup>1</sup>H-NMR osoittaa n. 1:1 E/Z isomeerien seosta); m/z (ESI) 437 (M<sup>+</sup>+23, 60 %), 301 (67), 281 (100) ja 259 (52).

c) 4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietenyyli]anisolin (E)- ja (Z)-isomeerit

Välituotteesta 9 (1,19 g, 4,04 mmol) ja 4-bromianisolin (0,757 g, 4,05 mmol). Puhdistuksesta pylväskromatografiolla [SiO<sub>2</sub>; heksaani/Et<sub>2</sub>O, 4:1] saatiin otsikon yhdisteet (0,78 g) keltaisena öljynä. δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,72, 3,73 (3H, s, OMe), 3,82, 3,86 (3H, s, OMe), 4,58, 4,67 (1H, leveä m, OCH), 6,6 - 6,9 (6H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>+2xArH orto-asemassa OMe:iin+C=CH), 6,93, 7,00 (2H, d, J 8,5 Hz, 2xArH meta-asemassa OMe:iin) ja 7,15 - 7,35 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) [Huom. <sup>1</sup>H-NMR osoittaa n. 1:1 E/Z isomeerien seosta); m/z (ESI) 424 (M<sup>+</sup>+1+Na, 20 %), 423 (M<sup>+</sup>+Na, 10 %), 374 (12), 281 (20), 198 (12), 132 (12) ja 86 (12).

**d) 4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietenyyli]bentsoatin (E)- ja (Z)-isomeerit**

Välituotteesta 9 (2,94 g, 10 mmol) ja metyyli-4-bromibentsoaatista (2,69 g, 12,05 mmol) saatiin otsikon  
 5 yhdisteet (3,35 g) keltaisena kumimaisena aineena;  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,4 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,86, 3,87 (6H, s, OMe+CO<sub>2</sub>Me), 4,54, 4,67 (1H, leveä m, OCH), 6,6 - 7,4 (11H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>+C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>+C=CH+2xArH meta-asemassa CO<sub>2</sub>Me:iin) ja 7,75 - 7,85 (2H, m, 2xArH orto-asemassa CO<sub>2</sub>Me:iin) [Huom. <sup>1</sup>H-NMR osoittaa n. 1:1 E/Z isomeerien seosta]; m/z (ESI) 429 (M<sup>+</sup>+1+Na, 28 %), 362 (18), 361 (28), 330 (70) ja 329 (68).

**e) 3-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietenyyli]pyridiinin (E)- ja (Z)-isomeerit**

Välituotteesta 9 (1,00 g, 3,4 mmol) ja 3-bromipyridiinistä (1,28 g, 8,1 mmol). Puhdistuksesta kromatografialla (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O) saatiin otsikon yhdiste (0,50 g) vaaleankeltaisena kumimaisena aineena;  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,45 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,85 (enemmistö), 3,87 (vähemmistö) (3H, s, OMe), 4,55 (vähemmistö), 4,69 (enemmistö) (1H, leveä m, OCH), 6,65 - 7,5 (11H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>+C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>+pyridiini H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>+C=C) ja 8,2 - 8,45 (2H, m, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>).

**Välituote 11**

**4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietenyyli]asetoksibentseenin (E)- ja (Z)-isomeerit**

Välituotteen 10a (0,2 g, 0,52 mmol) sekoitettiin liuokseen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (5 ml) käyttäen typpi-ilmakehää lisättiin Et<sub>3</sub>N (0,101 g, 0,14 ml, 1 mmol), minkä jälkeen asetyylikloridi (0,0785 g, 0,071 ml, 1 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 tuntia, kaadettiin sitten  
 30 kylläiseen NaHCO<sub>3</sub>:iin (10 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, ja vesikerrosta uutettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla. Yhdistetty orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin, ja liuotin poistettiin tyhjässä, jolloin saatiin otsikon yhdisteet (0,222 g) värittömänä öljynä.  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 1,9  
 35 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,23, 2,24 (3H, s, OCOMe), 3,83,

3,86 (3H, s, OMe), 4,56, 4,67 (1H, leveä m, OCH) ja 6,7 - 7,4 (13H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>+C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>+C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>+C=CH) [Huom. <sup>1</sup>H-NMR osoittaa n. 1:1 E/Z isomeerien seoksen]; m/z (ESI) (M<sup>+</sup>+Na, 100 %), 319 (20), 281 (29), 191 (48), 127 (50) ja 55 (54).

5 **Välituote 12**

**3-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietenyyli]bentsoatin (E)- ja (Z)-isomeerit**

Kylmään (0 °C) välituotteen 10b (0,25 g, 0,6 mmol) liuokseen CH<sub>3</sub>OH:ssa (20 ml) lisättiin SOCl<sub>2</sub> (0,357 g, 0,22 ml, 3 mmol) tipoittain, ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Liuotin haihdutettiin tyhjässä, jäännös liuotettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:iin (20 ml) ja pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:lla (20 ml). Orgaaninen faasi erotettiin ja vesifaasia uutettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla (20 ml). Yhdistetty orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin, ja liuotin haihdutettiin tyhjässä, jolloin saatiin otsikon yhdiste (0,215 g) keltaisena öljynä. δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,4 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,82, 3,83, 3,84, 3,85 (6H, s, OMe + CO<sub>2</sub>Me), 4,54, 4,69 (1H, leveä m, OCH) ja 6,65 - 7,85 (13H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>+C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>+C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>+C=CH) [Huom. <sup>1</sup>H-NMR osoittaa n. 1:1 E/Z isomeerien seoksen]; m/z (ESI) 429 (M<sup>+</sup>+1, 25 %), 361 (22), 329 (100), 159 (12), 102 (15) ja 60 (75).

**Välituote 13**

25 **Etyyli-(E)-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)propenoaatti**

Seosta, jonka muodostivat välituote 1 (26,62 g, 0,12 mol), etyyli-4-pyridyyliasetaatti (19,92 g, 0,12 mol, 1 ekv.) ja ammoniumasetaatti (18,63 g, 0,24 g, 2 ekv.) jääetikkahapossa (200 ml), sekoitettiin 120 °C:ssa käyttäen tyyppiä suojakaasuna 20 tunnin ajan. Liuos jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja happo poistettiin tyhjässä. Oranssi/ruskea jäännös otettiin talteen kylläiseen NaHCO<sub>3</sub>-liuokseen pH-arvoon 8,5, ja vesikerrosta uutettiin useita kertoja EtOAc:lla. Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin (suolaliuos), kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja haihdutettiin kuiviin,

jolloin saatiin keltainen kiinteä aine. Uudelleenkiteytyksestä tolueni/heksaanista (1. sato), sitten toluenista (2. sato), minkä jälkeen pylväskromatografiasta (heksaani-EtOAc/heksaani, 7:3) saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena. Sp. 109 - 110 °C.  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,27 (3H, t,  $J$  7,1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,45 - 1,8 (8H, leveä m, syklopentyyli H:t), 3,81 (3H, s, OMe), 4,16 (1H, leveä m, OCH), 4,25 (2H, q,  $J$  7,1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6,43 (1H, d,  $J$  2,0 Hz, ArH orto-asemassa syklopentyylioksiin), 6,73 (1H, d,  $J$  8,4 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 6,80 (1H, dd,  $J$  2,0, 8,4 Hz, ArH para-asemassa syklopentyylioksiin), 7,22 (2H, dd,  $J$  1,6, 4,5 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,83 (1H, s, HC=C) ja 8,64 (2H, dd,  $J$  1,6, 4,5 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>).

#### Välituote 14

15 **Etyyli-3-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyl)-3-(4-fluorifenyyl)-2-(4-pyridyyli)propanoaatti**

4-fluorifenyylimagnesiumbromidi (2 M Et<sub>2</sub>O:ssa; 20,4 ml, 40,8 mmol) lisättiin tipoittain -40 °C:ssa 20 minuutin aikana kupari(I)bromidi-dimetyylisulfidikompleksin (4,17 g, 20,4 mmol) suspensioon THF:ssa (50 ml). Reaktioseos lämmitettiin -10 °C:seen 15 minuutin aikana, ja välituotteen 13 (5 g, 13,6 mmol) liuos THF:ssa (25 ml) lisättiin tipoittain 15 minuutin aikana. Reaktioseoksen annettiin lämmitä hitaasti (noin 2 tuntia) huoneenlämpötilaan ja vaimennettiin kylläisellä vesipitoisella NH<sub>4</sub>Cl:lla (30 ml). Orgaaninen faasi uutettiin ja haihdutettiin. Väkevöite jakoutettiin EtOAc:lla (150 ml) ja vedellä (50 ml) ja suodatettiin Celite®n läpi. Orgaaninen uute pestiin 10-%:isella NH<sub>4</sub>OH:lla (2 x 100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja haihdutettiin, jolloin saatiin vaaleankeltainen kumimainen kiinteä aine. Trituroinnista kuumalla Et<sub>2</sub>O:lla saatiin valkoinen kiinteä aine, joka suodatettiin ja pestiin kylmällä Et<sub>2</sub>O:lla. Puhdistuksesta pylväskromatografialla (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/heksaani, 1:1) saatiin otsikon yhdiste (2,2 g) yksittäisenä isomee-

rinä.  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,05 (3H, t, COCH<sub>2</sub>CHH<sub>3</sub>), 1,6 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,80 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,0 (2H, m, COCH<sub>2</sub>), 4,30 (1H, d, CHAr), 4,60 (1H, d, CHCO<sub>2</sub>Et), 4,80 (1H, m, OCHCH<sub>2</sub>), 6,75 - 7,0 (7H, m, Ar), 7,25 (2H, d, Ar), 8,45 (2H, d, Ar).

#### Välituote 15

##### 3,5-dikloori-4-metyylipyridiini

3,5-diklooripyridiini (2,04 g, 13,5 mmol) THF:ssa (5 ml) lisättiin tipoitain LDA:n [valmistettu di-isopropyliamiinista (1,9 ml, 13,5 mmol) ja *n*-BuLi:sta (1,6 M; 8,4 ml, 13,5 mmol)] liuokseen THF:ssa (25 ml) -70 °C:ssa. Tässä lämpötilassa 5 minuutin sekoituksen jälkeen jodime-  
 10 taani (0,85 ml, 13,5 mmol) lisättiin, ja reaktioseosta sekoitettiin vielä 1,5 tuntia -70 °C:ssa. Kylläinen NaHCO<sub>3</sub>  
 15 (20 ml) ja CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) lisättiin, orgaaninen faasi erotettiin, kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjässä. Jään-  
 nös altistettiin kromatografialle (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O/heksaani, 1:3), jolloin saatiin otsikon yhdiste (1,16 g) vaaleankel-  
 20 taisena kiinteänä aineena.  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 2,46 (3H, s, Me) ja 8,36 (2H, s, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>).

#### Välituote 16

##### Etyyli-3-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-etoksikarbonylipropenoaatti

Seosta, jonka muodostivat välituote 1 (109,8, 499,1  
 25 mmol), dietyylimalonaatti (79,96, 499,1 mmol), piperidiini (2,5 ml) ja CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (12 ml) toluenissa (700 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttären Dean-Stark-laitteessa 20 tunnin ajan. Lisäannokset dietyylimalonaattia (9,6 g, 59,9 mmol), piperidiiniä (2,5 ml) ja CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H:a (12 ml) lisättiin  
 30 ja kuumennusta jatkettiin kuten aikaisemmin 15 tunnin ajan. Reaktioseos väkevöitiin tyhjässä, jolloin saatiin otsikon yhdiste (217 g) ruskeana öljynä.  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,33 (6H, t,  $\downarrow$  7,1 Hz, 2 x CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 1,5 - 2,05 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,88 (3H, s, OMe), 4,30 (2H, q,  $\downarrow$  7,1 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 4,36 (2H, q,  $\downarrow$  7,1 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 4,73 (1H, le-  
 35

veä m, OCH), 6,85 (1H, d,  $J$  8,1 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 7,0 - 7,1 (2H, m, 2 x ArH meta-asemassa OMe:iin) ja 7,63 (1H, s, HC=CCO<sub>2</sub>Et).

#### Välituote 17

#### 5 Dietyyli-2-[(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-fenyylimetyyli]propan-1-3-dioaatti

Fenyylimagnesiumbromidi (1,0 M THF:ssa; 340 ml, 340 mmol, 1,29 ekv.) lisättiin 1,5 tunnin aikana välituotteen 16 (95,6 g, 264 mmol) liuokseen THF:ssa (200 ml) 10 -60 °C:ssa ja sekoitettiin tässä lämpötilassa vielä 5 tuntia. Reaktioseoksen annettiin lämmitä -20 °C:seen, vaimennettiin 10-%:isella vesipitoisella NH<sub>4</sub>Cl:lla (200 ml), uutettiin sitten EtOAc:lla (3 x 100 ml). Uute kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>), väkevöitiin tyhjössä, jäljelle jäänyt ruskea öljy 15 liuotettiin EtOH:iin ja annettiin kiteytyä yön yli, jolloin saatiin otsikon yhdiste (74,9 g) valkoisena kiinteänä aineena. Sp. 97 - 98 °C. δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,01 (6H, t,  $J$  7,1 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 1,05 (3H, t,  $J$  7,1 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,77 (3H, s, OMe), 3,9 - 4,1 (4H, m, 2 x 20 CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 4,26 (1H, d,  $J$  12,1 Hz, CHCHCO<sub>2</sub>Et), 4,67 (1H, d,  $J$  12,1 Hz, CHCHCO<sub>2</sub>Et), 4,71 (1H, leveä m, OCH), 6,7 - 6,85 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) ja 7,15 - 7,35 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

#### Välituote 18

#### 25 3-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-3-fenyyli-propaanihappo

Mekaanisesti sekoitettua välituotteen 17 (70,3 g, 0,160 mol) liuosta NaOH-liuoksessa (8 M; 600 ml) ja dioksaanissa (600 ml) kuumennettiin palautusjäähdyttäen 7 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, väkevä kloorivetyhappo 30 (noin 400 ml) lisättiin tipoittain pH-arvoon 4 ja kuumennus suoritettiin yön yli, jolloin saatiin homogeeninen liuos. Dioksaani poistettiin tyhjössä ja seos jakoutettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla (500 ml) ja H<sub>2</sub>O:lla (500 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja yhdistettiin muiden CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-uutteiden 35 kanssa (3 x 150 ml). Uute kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin

tyhjössä, jolloin saatiin otsikon yhdiste (55 g) keltaisena kiinteänä aineena.  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,04 (2H, d,  $\downarrow$  7,9 Hz, CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 3,80 (3H, s, OMe), 4,45 (1H, t,  $\downarrow$  7,9 Hz CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 4,70 (1H, leveä m, OCH), 6,7 - 6,8 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) ja 7,15 - 7,35 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) (Huom. CO<sub>2</sub>H ei havaittu).

#### Välituote 19

#### 3-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-3-fenyylipropanoyylikloridi

SOCl<sub>2</sub> (14,8 ml, 24,1 g, 3 ekv.) lisättiin välituotteen 18 (23,0 g, 67,5 mmol) liuokseen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (250 ml) ja kuumennettiin sitten palautusjäähdyttäen 6 tuntia. Reaktioseoksen annettiin sekoittua huoneenlämpötilassa yön yli, sitten väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikon yhdiste (23,7 g) tumman ruskeana öljynä.  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,62 (2H, d,  $\downarrow$  8,0 Hz, CHCH<sub>2</sub>COCl), 3,82 (3H, s, OMe), 4,56 (1H, t,  $\downarrow$  8,0 Hz CHCH<sub>2</sub>COCl), 4,73 (1H, leveä m, OCH), 6,7 - 6,85 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) ja 7,15 - 7,4 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

#### Välituote 20

#### 5-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-1-[2-(1,3-dioksolanyyli)]-5-fenyyli-3-pentanoni

Grignard-reagenssin liuos (1,0 M THF:ssa, 29 ml, 29,0 mmol, 1,2 ekv.) [valmistettu 2-(2-bromietyyli)-1,3-dioksolaanista (5,25 g, 29,0 mmol) ja magnesiumista (10,8 g, 33 mmol)] lisättiin tipoitain -70 °C:ssa välituotteen 19 (8,7 g, 24,3 mmol) liuokseen THF:ssa (200 ml). Reaktioseosta sekoitettiin -70 °C:ssa 0,5 tuntia, annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan 1,75 tunnin aikana, sitten jakoutettiin Et<sub>2</sub>O:lla (200 ml) ja vesipitoisella NaOH:lla (1 M; 100 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja yhdistettiin muun Et<sub>2</sub>O-utteen (150 ml) kanssa. Uute pestiin suolaliuoksella (50 ml), kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjössä. Puhdistuksesta pylväskromatografialla (SiO<sub>2</sub>; 20-%:inen EtOAc/heksaani) saatiin otsikon yhdiste (3,95 g)



luonnonvalkoisena vahamaisena kiinteänä aineena. Sp. 60 - 62 °C.  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,0 (10H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> + CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2,46 (2H, t, J 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 3,13 (2H, d, J 7,6 Hz, CHCH<sub>2</sub>CO), 3,7 - 4,0 (4H, m, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3,78 (3H, s, OMe), 4,53 (1H, t, J 7,6 Hz, CHCH<sub>2</sub>CO), 4,68 (1H, m, ArOCH), 4,80 (1H, t, J 4,3 Hz, OCHO), 6,65 - 6,8 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) ja 7,1 - 7,3 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

#### Välituote 21

6-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-4-okso-6-fenyyli-1-heksanaali

Välituotteen 20 (800 mg) liuosta seoksessa, jonka muodostivat vesipitoinen HCl (2 M; 5 ml) ja THF (15 ml), kuumennettiin noin 45 °C:ssa 1,5 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin alhaiseen tilavuuteen (noin 5 ml) ja jakoutettiin Et<sub>2</sub>O:lla (50 ml) ja H<sub>2</sub>O:lla (10 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja yhdistettiin muun Et<sub>2</sub>O-utteen kanssa (30 ml). Uute pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:lla (40 ml), sitten suolaliuoksella (10 ml), kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjössä. Jäljelle jäänyt oranssi öljy altistettiin kromatografialle (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O-heksaani), jolloin saatiin otsikon yhdiste (450 mg) vaaleankeltaisena öljynä.  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,6 - 2,7 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO), 3,19 (2H, d, J 7,6 Hz, CHCH<sub>2</sub>CO), 3,79 (3H, s, OMe), 4,52 (1H, t, J 7,6 Hz, CHCH<sub>2</sub>CO), 4,70 (1H, leveä m, OCH), 6,7 - 6,8 (3H, m, ArH orto-asemassa OMe:iin + 2xArH meta-asemassa OMe:iin), 7,1 - 7,3 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ja 9,71 (1H, s, CH<sub>2</sub>CHO).

#### Välituote 22

Etyyli-5-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-3-okso-5-fenyylipentanoaatti

n-BuLi (1,6 M heksaaneissa; 29,3 ml, 46,9 mmol, 4,2 ekv.) lisättiin tipoitain -50 °C:ssa kaliumetyylimalonaa-tin (2,95 g, 22,3 mmol, 2,1 ekv.) liuokseen THF:ssa (60 ml). Reaktioseoksen annettiin lämmetä -10 °C:seen, sekoitettiin 10 minuuttia, sitten jäähdytettiin uudelleen

-65 °C:seen ja käsiteltiin tipoittain esijäähdytetyllä välituotteen 19 (4,0 g, 11,1 mmol) liuoksella THF:ssa (20 ml). Reaktioseosta sekoitettiin -65 °C:ssa 20 minuuttia, kaadettiin sitten sekoitettuun seokseen, jonka muodostivat Et<sub>2</sub>O (100 ml) ja vesipitoinen HCl (1 M; 150 ml). 0,5 tunnin kuluttua orgaaninen faasi erotettiin ja yhdistettiin muiden Et<sub>2</sub>O-uutteiden kanssa (2 x 75 ml). Uute kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>), väkevöitiin tyhjössä, ja jäljelle jäänyt öljy altistettiin kromatografialle (SiO<sub>2</sub>; 40-%:inen Et<sub>2</sub>O-heksaani), jolloin saatiin väritön öljy (3,4 g), joka kiteytyi seistessään, jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiinteänä aineena. Sp. 56 - 58 °C (EtOH). δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,24 (3H, t, J 7 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 1,5 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,27 (2H, d, J 7,5 Hz, CHCH<sub>2</sub>CO), 3,33 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 3,79 (3H, s, OMe), 4,14 (2H, q, J 7 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 4,52 (1H, t, J 7,5 Hz, CHCH<sub>2</sub>CO), 4,69 (1H, m, OCH), 6,7 - 6,8 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) ja 7,1 - 7,35 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

#### Välituote 23

(±)-4-[2-(3-hydroksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietyyli]pyridiini

Esimerkin 3a yhdistettä (430 mg) dioksaani/vedessä (20 ml:10 ml), joka sisälsi väkevää H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:a (10 ml), kuumennettiin 90 °C:ssa 1 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin, neutraloitiin vesipitoisella NaHCO<sub>3</sub>:lla, sitten väkevöitiin tyhjössä. Jäännös jakoutettiin EtOAc:lla (25 ml) ja H<sub>2</sub>O:lla (15 ml), ja orgaaninen faasi erotettiin. Uute pestiin suolaliuoksella (25 ml), kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös uudelleenkiteytettiin (EtOH), jolloin saatiin otsikon yhdiste (240 mg) luonnonvalkoisena kiteisenä kiinteänä aineena, sp. 195 - 197 °C (todettu: C, 78,66; H, 6,27; N, 4,59, C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> vaatii C, 78,64; H, 6,18; N, 4,42 %); δH (CDCl<sub>3</sub>) 3,30 (2H, d, J 8 Hz, CHCH<sub>2</sub>), 3,86 (3H, s, OMe), 4,13 (1H, t, J 8 Hz, CHCH<sub>2</sub>), 5,7 (1H, leveä s, OH), 6,63 (1H, dd, J 8,3 Hz, ArH para-asemassa OH:iin), 6,71 (1H, d, J 8,3 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 6,80

(1H, d,  $\underline{J}$  2,2 Hz, ArH orto-asemassa OH:iin), 6,93 (2H, dd,  $\underline{J}$  4,5, 1,5 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,1 - 7,3 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ja 8,37 (2H, dd,  $\underline{J}$  4,5, 1,5 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>).

**Välituote 24**

5 (2S\*,3S\*)- ja (2S\*,3R\*)-etyyli-3-(3-syklopentyylioksi)-4-metoksifenyyli)-3-[4-(1,3-dioksolanyyli)fenyyli]-2-(4-pyridyyli)propanoaatti

2-(4-bromifenyyli)-1,3-dioksolaani (3,25 g, 14,2 mmol) THF:ssa (10 ml) lisättiin tipoitain magnesiumlastujen (358 mg, 14,8 mmol) sekoitettuun suspensioon THF:ssa 10 (5 ml) 40 - 45 °C:ssa. Saadun vihreän liuoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan, ja kupari(I)kloridi (28 mg, 0,28 mmol) lisättiin. Reaktioseos jäähdytettiin -30 °C:seen, välituote 13 (4,34 g, 11,8 mmol) THF:ssa 15 (15 ml) lisättiin -25 - -30 °C:ssa, sekoitettiin sitten 1 tuntia -20 °C:ssa ja annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan 2 tunnin aikana. Kylläinen vesipitoinen NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) lisättiin, THF poistettiin tyhjössä, ja väkevöite jakoutettiin Et<sub>2</sub>O:lla (50 ml) ja vedellä (50 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin suolaliuoksella (20 ml), kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös altistettiin kromatografialle (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O - Et<sub>2</sub>O-EtOAc:iin, 1:1), jolloin saatiin

25 i) (2S\*,3R\*)-otsikon yhdiste (1,45 g) värittömänä kumimaisena aineena;  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,02 (3H, t,  $\underline{J}$  7,1 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,70 (3H, s, OMe), 3,8 - 4,2 (6H, kompleksi m, O(CH<sub>2</sub>)O + CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 4,35 (1H, d,  $\underline{J}$  8,0 Hz, CHCHCO<sub>2</sub>Et), 4,55 (1H, leveä m, OCH), 4,60 (1H, d,  $\underline{J}$  8,0 Hz, CHCHCO<sub>2</sub>Et), 5,78 (1H, s, OCHO), 6,5 - 30 6,65 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7,22 (2H, d,  $\underline{J}$  6,0 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,35 - 7,5 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) ja 8,45 (2H, d,  $\underline{J}$  6,0 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>) ja

35 ii) (2S\*,3S\*)-otsikon yhdiste (1,45 g) valkoisena kiinteänä aineena;  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,03 (3H, t,  $\underline{J}$  7,1 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,80 (3H, s,

5 OMe), 3,9 - 4,1 (6H, kompleksi m, O(CH<sub>2</sub>)O + CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 4,36 (1H, d, J 8,0 Hz, CHCHCO<sub>2</sub>Et), 4,60 (1H, d, J 8,0 Hz, CHCHCO<sub>2</sub>Et), 4,78 (1H, leveä m, OCH), 5,66 (1H, s, OCHO), 6,78 (1H, d, J 8,2 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>:n ArH), 6,85 - 6,95 (2H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>:n 2xArH), 7,08 (2H, d, J 6,0 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>:n 2xArH), 7,15 - 7,3 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>:n 2xArH + pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>) ja 8,42 (2H, n. d, J 6,0 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>).

#### Välituote 25

10 (S\*,R\*)- ja (S\*,S\*)-etyyli-3-(3-syklopentyylioksi)-4-metoksifenyyli)-3-(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-(4-pyridyyli)propanoaatti

4-bromi(trifluorimetyyli)bentseeni (3,43 ml, 24,5 mmol) lisättiin tipoittain magnesiumlastujen (614 mg, 24,5 mmol) suspensioon Et<sub>2</sub>O:ssa (15 ml). Kiteinen jodi lisättiin, ja seos lämmitettiin varovasti reaktion aloittamiseksi. Tummanruskea liuos lisättiin sitten tipoittain ruiskun kautta kuparibromidi-disulfidikompleksin (2,48 g, 12,24 mmol) suspensioon THF:ssa (30 ml) -40 °C:ssa. Puna-

15 ruskean suspension annettiin lämmitä -20 °C:seen 0,5 tunnin aikana, sitten jäädytettiin uudelleen -40 °C:seen ja käsiteltiin välituotteen 13 (3,00 g, 8,16 mmol) liuoksella THF:ssa (15 ml) 5 minuutin aikana. Reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan 2 tunnin aikana, sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli, sitten kuumennettiin

20 40 °C:ssa 3 tuntia. Reaktioseos vaimennettiin NH<sub>4</sub>Cl-liuoksella (20 ml), väkevöitiin tyhjössä, ja jäännös jakouutettiin EtOAc:lla (50 ml) ja vedellä (25 ml). Seos suodatettiin Celite®n läpi ja orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vesipitoisella NH<sub>4</sub>OH:lla (10-%:inen; 25 ml) ja suola-

30 liuoksella (25 ml), kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin punaruskea öljymäinen jäännös, joka altistettiin kromatografialle (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O-heksaani), jolloin saatiin otsikon yhdiste (n. 1:1) (2,05 g) vaaleankeltaisena kumimaisena aineena; δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,10 - 1,15 (3H, m, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,73, 3,84 (3H,

35

s, OMe), 3,9 - 4,15 (2H, m, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 4,40 (1H, d, J 8,0 Hz, CHCHCO<sub>2</sub>Et), 4,58, 4,80 (1H, leveä m, OCH), 4,6 - 4,75 (1H, m, CHCHCO<sub>2</sub>Et), 6,5 - 6,7, 6,8 - 7,05 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7,1 - 7,7 (6H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> + pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>) ja 8,48 (2H, leveä s, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>).

#### Välituote 26

4-[2-(4-aminofenyyli)-2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)etenyyli]pyridiinin (E)- ja (Z)-isomeerit

Vesi (15 ml) ja trifluorietikkahappo (10 ml) lisättiin välituotteeseen 13 (6,1 g) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (15 ml) 0 °C:ssa, ja seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan. Kuuden tunnin kuluttua reaktioseos väkevöitiin tyhjässä ja jäännös jakoutettiin 10-%:isella kloorivetyhapolla (50 ml) ja EtOAc:lla (50 ml). Vesikerros erotettiin, tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 14 20-%:isella natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla (3 x 50 ml). Uute kuivatettiin (MgSO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjässä, jolloin saatiin raaka otsikon yhdiste (4,2 g). Osa (0,40 g) altistettiin kromatografialle (SiO<sub>2</sub>; EtOAc), jolloin saatiin otsikon yhdiste (0,29 g); δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,45 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,80 (2H, leveä s, NH<sub>2</sub>), 3,87, 3,90 (3H, s, OMe), 4,58, 4,70 (1H, leveä m, OCH), 6,6 - 7,2 (10H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> + C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> + pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub> + C=CH) ja 8,3 - 8,4 (2H, m, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); m/z (ESI) 388 (M<sup>+</sup>+1, 100 %).

#### Välituote 27

(4-bromifenyyli)(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)ketoni

Välituotteen 4 (8,00 g, 29,5 mmol) liuosta THF:ssa (50 ml) -70 °C:ssa käsiteltiin n-BuLi:lla (19,4 ml, 31,0 mmol, 1,6 M liuos heksaaneissa). Hieman keltaista liuosta sekoitettiin -70 °C:ssa 0,5 tuntia, sitten 4-bromibentsaldehydin (5,46 g, 29,5 mmol) liuos THF:ssa (50 ml) lisättiin kanyylin läpi. Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan 2 tunnin aikana, sitten vaimennettiin vedellä (25 ml) ja uutettiin Et<sub>2</sub>O:lla (2 x 50 ml). Uute kui-

vattiin ( $\text{MgSO}_4$ ) ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin vaaleankeltainen öljy, joka liuotettiin  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :iin (150 ml) ja käsiteltiin manganeesidioksidilla (19,24 g, 0,22 mol). Seosta sekoitettiin voimakkaasti 20 tuntia huoneenlämpötilassa, sitten suodatettiin Celite®n läpi, ja jäännös pestiin  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :lla (5 x 50 ml). Suodos väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin luonnonvalkoinen kiinteä aine, joka trituroitiin heksaanilla, jolloin saatiin otsikon yhdiste (7,50 g) valkoisena kiinteänä aineena;  $\delta\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,55 - 2,05 (8H, leveä m,  $(\text{CH}_2)_4$ ), 3,92 (3H, s, OMe), 4,83 (1H, m, OCH), 6,89 (1H, d,  $\text{J}$  8,4 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin) 7,33 (1H, dd,  $\text{J}$  8,4, 2,0 Hz, ArH para-asemassa OMe:iin) 7,42 (1H, d,  $\text{J}$  2,0 Hz, ArH orto-asemassa syklopentyylioksiin) ja 7,55 - 7,7 (4H, m,  $\text{C}_6\text{H}_4$ );  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2248, 1652, 1590 ja 1270  $\text{cm}^{-1}$ ;  $m/z$  (ESI) 399 ( $\text{M}^+ + 2 + \text{Na}$ , 100 %), 397 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 90) 296 (16) ja 236 (10).

#### Välituote 28

#### 4-[2-(4-bromifenyli)-2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyli)etyyli]pyridiinin (E)- ja (Z)-isomeerit

Liuos, jonka muodostivat esimerkin ld yhdiste (7,52 g, 16,0 mmol) ja trietyyliamiini (4,05 g, 5,60 ml, 40,0 mmol)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (100 ml), jäädytettiin 0 °C:seen ja trifluorietikkahappoanhydridi (3,70 g, 2,50 ml, 17,6 mmol) lisättiin tipoittain. Oranssinpunaisen liuoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan 20 tunnin aikana, sitten lisättiin vesi (25 ml). Seosta uutettiin  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :lla, ja uute kuivattiin ( $\text{MgSO}_4$ ), väkevöitiin tyhjössä ja altistettiin kromatografialle, jolloin saatiin otsikon yhdiste (4,73 g) valkoisena amorfisena jauheena. (Todettu: C, 66,66; H, 5,27; N, 2,99.  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{BrNO}_2$  vaatii C, 66,67; H, 5,37; N, 3,11 %);  $\delta\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,45 - 1,95 (8H, leveä m,  $(\text{CH}_2)_4$ ), 3,86, 3,88 (3H, s, OMe), 4,55, 4,70 (1H, leveä m, OCH), 6,6 - 6,95 (6H, m,  $\text{C}_6\text{H}_3$  + pyridiini  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ) + C=CH), 7,06, 7,21 (2H, d,  $\text{J}$  8,4 Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ :n ArH), 7,4 - 7,5 (2H, m,  $\text{C}_6\text{H}_4$ :n ArH) ja 8,36 (2H, n. d,  $\text{J}$  6,0 Hz, pyridiini  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ) ( $^1\text{H}$ -NMR osoittaa 1:1

E/Z-seoksen, ;  $\nu_{\max}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1597, 1514 ja 1251  $\text{cm}^{-1}$ ;  $m/z$  (ESI) 452 ( $\text{M}^+ + 2 + \text{Na}$ , 100 %), 450 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 88), 384 (30) ja 382 (28).

5 Seuraavat välituotteet valmistettiin tavalla, joka on samanlainen kuin välituotteelle 28a.

b) 4-{2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-[4-(4,4-dimetyyli-2-oksatsolinyyli)fenyyli]etenyyli}pyridiinin (E)- ja (Z)-isomeerit

10 Välituotteesta 40 (4,75 g, 9,8 mmol), trifluori-  
etikkahappoanhydridistä (2,47 g, 1,66 ml, 11,8 mmol) ja  
trietyyliamiinista (0,99 g, 1,36 ml, 11,8 mmol). Erä jään-  
nöstä (100 mg) altistettiin kromatografialle ( $\text{SiO}_2$ ; EtOAc),  
jolloin saatiin otsikon yhdiste (68 mg) keltaisena vaahto-  
na.  $\delta\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,39, 1,41 (6H, s,  $\text{CMe}_2$ ), 1,5 - 1,95 (8H, m,  
15 ( $\text{CH}_2$ )<sub>4</sub>), 3,85, 3,88 (3H, s, OMe), 4,11, 4,14 (2H, s, oksat-  
soliini  $\text{CH}_2$ ), 4,55, 4,69 (1H, m, OCH), 6,6 - 6,7 (1H, m,  
ArH), 6,8 - 6,85 (3H, m, ArH), 6,91 (1H, d,  $J$  6,2 Hz, py-  
ridiini  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ) 7,23, 7,38 (2H, d,  $J$  8,2 Hz, ArH), 7,9 -  
8,0 (2H, m, ArH) ja 8,3 - 8,45 (2H, m, pyridiini  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ );  
20  $\nu_{\max}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1735, 1646, 1597 ja 1318  $\text{cm}^{-1}$ ;  $m/z$  (ESI) 469  
( $\text{M}^+$ , 100 %).

c) (Z)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-  
2-(2-furyyli)etenyyli]pyridiini

25 Esimerkin 34 yhdisteestä (1,0 g, 2,64 mmol)  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (30 ml), trietyyliamiinista (0,4 g, 0,55 ml,  
3,96 mmol) ja trifluorietikkahappoanhydridistä (0,61 g,  
0,41 ml, 2,91 mmol). Käsittelystä [käsittää käsittelyn  
10-%:isella NaOH-liuoksella (25 ml)] kromatografiasta  
( $\text{SiO}_2$ ; EtOAc/heksaani, 7:3) saatiin otsikon yhdiste  
30 (0,78 g) vaalean pinkkinä kiinteänä aineena, sp. 122 -  
123 °C; (todettu: C, 76,37; H, 6,46; N, 3,85,  $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{NO}_3$  vaa-  
tii C, 76,43; H, 6,41; N, 3,88 %);  $\delta\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,45 - 1,9  
(8H, leveä m, ( $\text{CH}_2$ )<sub>4</sub>), 3,90 (3H, s, OMe), 4,65 (1H, leveä  
m, OCH), 6,07 (1H, d  $J$  3,3 Hz, furaani  $\text{H}_3$ ), 6,41 (1H, dd,  
35  $J$  3,3, 1,8 Hz, furaani  $\text{H}_4$ ), 6,75 - 6,9 (5H, m,  $\text{C}_6\text{H}_3$  + pyri-

diini  $H_3$ ,  $H_5$ ) 7,03 (1H, s, C=CH), 7,49 (1H, d,  $J$  1,6 Hz, furaani  $H_5$ ) ja 8,33 (2H, n. d,  $J$  4,6 Hz, pyridiini  $H_2$ ,  $H_6$ );  $m/z$  (ESI) 362 ( $M^+1$ , 100 %), 294 (45).

Välituote 29

5 [4-(4,4-dimetyyli-2-oksatsolinyyli)fenyyli-3'-syklo-pentyylioksi-4'-metoksifenyyli)ketoni

2-(4-bromifenyyli)-4,4-dimetyylioksatsoliinin (A. J. Meyers, D. L. Temple, D. Haidukewych ja E. D. Milhelich, J. Org. Chem., 39, 2787, 1974) (53,25 g, 0,21 mol) liuos THF:ssa (200 ml) lisättiin tipoittain magne-siumlastuihin (6,0 g, 0,25 g atomia). Reaktioseosta sekoi-tettiin 2 tuntia huoneenlämpötilassa, sitten lisättiin tipoittain välituotteen 1 (46,0 g, 0,21 mol) liuos THF:ssa (200 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 16 tuntia, kuumennet-tiin sitten palautusjäähdyttäen 1 tunti, jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja vaimennettiin  $NH_4Cl$ -liuoksella (200 ml). Kerrokset erotettiin ja vesikerrosta uutettiin EtOAc:lla (2 x 250 ml). Orgaaninen kerros pestiin suola-liuoksella (250 ml), kuivattiin ( $MgSO_4$ ), väkevöitiin sitten tyhjössä, jolloin saatiin oranssi öljy. Raaka öljy liuo-tettiin  $CH_2Cl_2$ :iin (350 ml) ja käsiteltiin manganeesidiok-sidilla (137 g, 1,58 mol), sitten sekoitettiin voimakkaas-ti 72 tuntia. Seos suodatettiin Celite<sup>®</sup>n läpi, ja jäännös pestiin  $CH_2Cl_2$ :lla (300 ml). Suodos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös trituroitiin  $Et_2O$ :lla, jolloin saatiin otsikon yh-distie (59,4 g) luonnonvalkoisena amorfisena jauheena, sp. 159 °C.  $\delta H$  ( $CDCl_3$ ) 1,41 (6H, s,  $CMe_2$ ), 1,5 - 2,1 (8H, leveä m,  $(CH_2)_4$ ), 3,92 (3H, s, OMe), 4,15 (2H, s, oksatsoliini  $CH_2$ ), 4,84 (1H, m, OCH), 6,89 (1H, d  $J$  8,4 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 7,35 (1H, dd,  $J$  2,0, 8,4 Hz, ArH para-asemassa OMe:iin), 7,43 (1H, d,  $J$  2,0 Hz, ArH orto-asemas-sa syklopentyylioksiin), 7,78 (2H, d,  $J$  8,5 Hz, ArH) ja 8,03 (2H, d,  $J$  8,5 Hz, ArH);  $\nu_{max}$  ( $CDCl_3$ ) 1648 ja 1271  $cm^{-1}$ ;  $m/z$  (ESI) 394 ( $M^+1$ , 100 %).

10

15

20

25

30



## Välituote 30

4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etenyyli]bentsoehappo vetykloridin (E)- ja (Z)-isomeerit

5 Välituotteen 28b (4,25 mg, 8,8 mmol) liuosta  
10- $\%$ :isessa vesipitoisessa HCl:ssa (15 ml) kuumennettiin  
palautusjäähdyttären 20 minuuttia. Vesipitoinen NaOH-liuos  
(5 M; 20 ml) ja EtOH (15 ml) lisättiin sitten ja kuumen-  
nusta jatkettiin vielä 2 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin  
10 huoneenlämpötilaan ja tehtiin happamaksi pH-arvoon 1  
10- $\%$ :isella vesipitoisella HCl:lla. Seosta uutettiin  
CHCl<sub>3</sub>:lla (10 x 100 ml), orgaaninen uute kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>)  
ja väkevöitiin tyhjässä, jolloin saatiin otsikon yhdiste  
(2,83 g) keltaisena kiinteänä aineena;  $\delta$ H (d<sub>4</sub>-MeOH) 1,45 -  
15 1,8 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,86, 3,88 (3H, s, OMe), 4,66,  
4,74 (1H, leveä m, OCH), 6,65 - 7,65 (8H, m, C=CH + C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> +  
pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub> + ArH meta-asemassa CO<sub>2</sub>H:iin), 8,05, 8,13  
(2H, d, J n. 8 Hz, ArH orto-asemassa CO<sub>2</sub>H:iin) ja 8,46,  
8,55 (2H, d, J n. 6 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>) (Huom. CO<sub>2</sub>H ja HCl  
20 ei havaittu);  $\nu_{\max}$  (Nujol) 1710 ja 1633 cm<sup>-1</sup>; m/z (ESI) 416  
(M<sup>+</sup>+1, 100 %).

## Välituote 31

Etyyli-3-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-3-  
fenyyli-2-(4-pyridyyli)propanoaatti

25 Fenyylimagnesiumbromidi (3 M THF:ssa) (2,3 ml, 6,8  
mmol) lisättiin kupari(I)kloridin (54 mg, 0,55 mmol) liet-  
teeseen THF:ssa (20 ml) -70 °C:ssa. Keltaista sameaa  
liuosta sekoitettiin -78 °C:ssa 0,25 tuntia, sitten lisät-  
tiin välituote 13 (1,00 g, 2,7 mmol) THF:ssa (10 ml) ka-  
30 nyylin kautta. Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia samalla  
antaen sen lämmitä huoneenlämpötilaan. Seos vaimennettiin  
kylläisellä NH<sub>4</sub>Cl-liuoksella (5 ml) ja vedellä (20 ml),  
uutettiin sitten EtOAc:lla (2 x 20 ml). Uute kuivattiin  
(MgSO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjässä, jolloin saatiin keltainen  
35 öljy, joka altistettiin kromatografialle (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/hek-

saani, 1:1), jolloin saatiin otsikon yhdiste (0,29 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 165 - 166 °C. (Todettu: C, 75,48; H, 7,01; N, 3,14.  $C_{28}H_{31}NO_4$  vaatii C, 75,76; H, 7,00; N, 3,14 %);  $\delta H$  ( $CDCl_3$ ) 1,03 (3H, t,  $J$  7,1 Hz,  $COCH_2Me$ ), 1,5 - 2,0 (8H, leveä m,  $(CH_2)_4$ ), 3,80 (3H, s,  $OMe$ ), 3,9 - 4,0 (2H, kompleksi m,  $COCH_2CH_3$ ), 4,35 (1H, d,  $J$  12,3 Hz,  $CHCH$ ), 4,57 (1H, d,  $J$  12,3 Hz,  $CHCH$ ), 4,78 (1H, m,  $OCH$ ), 6,75 - 7,1 (8H, m, aromaattinen  $C_6H_5$  +  $C_6H_3$ ), 7,22 (2H, dd,  $J$  4,6, 1,6 Hz pyridiini  $H_3$ ,  $H_5$ ) ja 8,41 (2H, dd,  $J$  4,6, 1,6 Hz, pyridiini  $H_2$ ,  $H_6$ ).  $\nu_{max}$  ( $CDCl_3$ ) 1734, 1602 ja  $1516\text{cm}^{-1}$ ;  $m/z$  (ESI) 468 ( $M^+Na$ , 20 %), 446 ( $M^++1$ , 20), 282 (22), 281 (100) ja 213 (12).

#### Välituote 32

t-butyylim-N-{4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksyfenyyli)-2-(4-pyridiini)etenyyli]fenyyli}karbamaatin (E)- ja (Z)-isomeerit

Seosta, jonka muodostivat difenyylifosforyyliatsidi (0,61 g, 0,48 ml, 2,2 mmol), välituote 29 (1,00 g, 2,2 mmol), trietyyliamiini (0,49, 0,68 ml, 4,9 mmol) ja t-butanoli (25 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 20 tuntia. Seos väkevöitiin tyhjässä ja saatu ruskea öljy jakoutettiin  $CH_2Cl_2$ :lla (30 ml) ja 5-%:isellä sitruunahappoliuoksella (30 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä (20 ml),  $NaHCO_3$ -liuoksella (20 ml) ja suolaliuoksella (20 ml), kuivattiin sitten ( $MgSO_4$ ) ja väkevöitiin tyhjässä, jolloin saatiin punainen öljy, joka altistettiin kromatografialle ( $SiO_2$ ; 5-%:inen  $MeOH/CH_2Cl_2$ ), jolloin saatiin otsikon yhdiste (0,60 g) keltaisena vaahtomaisena kiinteänä aineena.  $\delta H$  ( $CDCl_3$ ) 1,52, 1,54 (9H, s,  $CMe_3$ ), 1,65 - 1,9 (8H, leveä m,  $(CH_2)_4$ ), 3,86, 3,89 (3H, s,  $OMe$ ), 4,56, 4,70 (1H, m,  $OCH$ ), 6,6 - 7,4 (11H, m,  $ArH$  +  $C=CH+NCO$ ) ja 8,34 (2H, d,  $J$  5,2 Hz, pyridiini  $H_2$ ,  $H_6$ ). ( $^1H$ -NMR osoittaa n. 1:1 isomeerien seosta);  $\nu_{max}$  ( $CDCl_3$ ) 3441, 1730, 1596, 1518 ja  $1157\text{cm}^{-1}$ ;  $m/z$  (ESI) 487 ( $M^++1$ , 75 %), 472 (12) ja 431 (100).

## Välituote 33

(S\*,R\*)- ja (S\*,S\*)-etyyli-3-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)-3-(tienyyli)propanaatti 2-bromitiofeenin (0,49 g, 3,0 mmol) liuos Et<sub>2</sub>O:ssa (5 ml) lisättiin Mg:iin (0,08 g, 3,3 mmol) Et<sub>2</sub>O:ssa (2 ml) huoneenlämpötilassa. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 0,3 tuntia, kuumennettiin sitten palautusjäähdyttämällä 0,25 tuntia ennen välituotteen 13 (1,0 g, 2,72 mmol) liuoksen Et<sub>2</sub>O-tolueenissa (2:1; 15 ml) lisäämistä tipoit-

10 minuttin aikana huoneenlämpötilassa. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia, vaimennettiin sitten 10-%:isella NH<sub>4</sub>Cl-liuoksella (60 ml) ja uutettiin EtOAc:lla (3 x 50 ml). Uute pestiin suolaliuoksella (80 ml), kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjässä. Jäl-

15 jelle jäänyt ruskea öljy altistettiin kromatografialle (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O/heksaani, 9:1 Et<sub>2</sub>O:iin), jolloin saatiin

(i) välituote 13 (205 mg) ja

(ii) otsikon yhdiste (132 mg) uudelleenkiteytyksen Et<sub>2</sub>O-heksaanista (1:1) jälkeen valkoisena kiinteänä aine-

20 na, sp. 124 - 126 °C; δH (CDCl<sub>3</sub>) 0,99 (3H, t, J 7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>Me), 1,55 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,82 (3H, s, OMe), 3,85 - 4,05 (2H, m, OCH<sub>2</sub>Me), 4,26 (1H, d, J 11,9 Hz, CHCHCO<sub>2</sub>Et), 4,81 (1H, d, J 11,9 Hz, CHCHCO<sub>2</sub>Et), 4,85 (1H, leveä m, OCH), 6,51 (1H, d, J 8,8 Hz, tiofeeni H<sub>3</sub>), 6,69 (1H, dd, J 5,1, 3,5 Hz, tiofeeni H<sub>4</sub>), 6,81 (1H, d, J 8,8 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 6,95 - 7,0 (3H, m, tiofeeni H<sub>5</sub> + 2xArH meta-asemassa OMe:iin), 7,30 (2H, n. d, J 4,6 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>) ja 8,48 (2H, n. d, J 4,6 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); m/z (ESI) 474 (M<sup>+</sup>+Na, 28 %), 452 (M<sup>+</sup>+1, 12), 368 (25), 289 (12), 288 (38), 287 (100) ja 219 (22).

30

## Välituote 34

a) 2-syklopentyylioksi-4-[2-(4-fluorifenyyli)-1-fenyylietenyylijanisolin (E)- ja (Z)-isomeerit

Dimetyyli-4-fluoribentsyylifosfonaatti (432 mg, 2,0 ml) lisättiin seokseen, jonka muodostivat natriumhyd-

35

ridi (80 mg, 2,2 mmol) ja välituote 2 (592 mg, 2,0 mmol) THF:ssa (5 ml) 0 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa, sitten vaimennettiin NaHCO<sub>3</sub>-liuoksella (5 ml) ja uutettiin Et<sub>2</sub>O:lla (25 ml). Uute pestiin suolaliuoksella (10 ml), kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjöissä, jolloin saatiin otsikon yhdiste (115 mg) väritömänä kumimaisena aineena; δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,84, 3,86 (3H, s, OMe), 4,56, 4,67 (1H, leveä m, OCH) ja 6,65 - 7,4 (13H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> + C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> + C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> + C=CH); m/z (ESI) 390 (M<sup>+</sup>+2, 23 %), 389 (M<sup>+</sup>+1, 92), 253 (37) ja 235 (100).

**b) 4-[2-(4-kloorifenylyli)-1-fenylylietenyyli]-2-syklopentyylioksi-anisolin (E)- ja (Z)-isomeerit**

Välituotteesta 2 ja dietyyli-4-klooribentsyyli-fosfonaatista saatiin otsikon yhdiste kirkkaana öljynä.

δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,86, 3,89 (3H, s, OMe), 4,57, 4,70 (1H, leveä m, OCH) ja 6,65 - 7,4 (13H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> + C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> + C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> + C=CH) (<sup>1</sup>H-NMR osoittaa n. 1:1 E:Z-suhteen); m/z (ESI) 429 (M<sup>+</sup>+2+Na, 15 %), 427 (M<sup>+</sup>+Na, 45), 387 (30), 386 (100), 301 (25) ja 60 (20).

**Välituote 35**

**3-syklopentyylioksi-4-metoksibentsonitriili**

Välituotetta 1 (46,5 g, 0,211 mol) ja hydroksyyliamiinivetykloridia (17,60 g, 0,25 mol) sekoitettiin pyridiinissä (250 ml) yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktioseos väkevöitiin tyhjöissä, jäännös liuotettiin muurahaishappoon (100 ml) ja kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 0,75 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos kaadettiin varovasti kylmään 10-%:iseen NaOH-liuokseen, uutettiin Et<sub>2</sub>O:lla (1 x 500 ml, 2 x 100 ml), uute pestiin kloorivetyhapolla (10-%:inen, 2 x 150 ml), natriumhydroksidilla (10-%:inen; 2 x 150 ml) ja suolaliuoksella (100 ml), sitten kuivattiin (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjöissä. Kromatografiasta (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O/heksaani, 1:2) saatiin otsikon yhdiste (39,55 g) valkoisena kiinteänä aineena (todettu: C, 71,85; H, 7,02; N, 6,42,

$C_{13}H_{15}NO_2$  vaatii C, 71,87; H, 6,96; N, 6,45 %);  $\delta H$  ( $CDCl_3$ ) 1,5 - 2,1 (8H, leveä m,  $(CH_2)_4$ ), 3,85 (3H, s, OMe), 4,73 (1H, leveä m,  $OCHCH_2$ ), 6,83 (1H, d,  $J$  8,4 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 7,03 (1H, d,  $J$  1,6 Hz, ArH orto-asemassa syklopentyylioksiin ja 7,19 (1H, dd,  $J$  8,4, 1,6 Hz, ArH para-asemassa syklopentyylioksiin);  $m/z$  217 ( $M^+$ , 14 %), 150 (60), 149 (100), 134 (86), 106 (24), 77 (11), 69 (28) ja 41 (69).

#### Välituote 36

10 (3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)(3-metoksifenyyli)ketoni

$n$ -Buli (1,6 M liuos heksaaneissa; 6,7 ml, 10,7 mmol) lisättiin tipoittain välituotteeseen 4 (2,71 g, 10 mmol) THF:ssa (50 ml)  $-70$  °C:ssa. 0,5 tunnin kuluttua 15 3-metyylibentsonitriili (1,17 g, 10 mmol) THF:ssa (25 ml) lisättiin tipoittain, ja seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan. Reaktioseos kaadettiin kylläiseen  $NaHCO_3$ -liuokseen (25 ml), uutettiin  $CH_2Cl_2$ :lla (2 x 25 ml), uute kuivattiin ( $Na_2SO_4$ ), väkevöitiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin dioksaaniin (30 ml) ja 10-%:iseen kloorivetyhappoon (20 ml), kuumennettiin sitten palautusjäähdyttämällä 3 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos kaadettiin suolaliuokseen (25 ml) ja uutettiin  $CH_2Cl_2$ :lla (2 x 25 ml). Uute kuivattiin ( $Na_2SO_4$ ), väkevöitiin tyhjössä, ja jäännös altistettiin kromatografialle ( $SiO_2$ ;  $Et_2O$ /heksaani, 1:1), jolloin saatiin otsikon yhdiste (2,47 g);  $\delta H$  (80 MHz;  $CDCl_3$ ) 1,45 - 2,05 (8H, leveä m,  $(CH_2)_4$ ), 2,42 (3H, s, ArMe), 3,70 (3H, s, OMe), 4,83 (1H, leveä m,  $OCH$ ), 6,89 (1H, d,  $J$  8,3 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 7,3 - 7,4 (2H, m, ArH meta-asemassa ja para-asemassa  $C_6H_3$ :n C=O:iin), 7,37 (1H, dd,  $J$  8,3, 2,0 Hz, ArH para-asemassa OMe:iin), 7,45 (1H, d,  $J$  2,0 Hz, ArH orto-asemassa syklopentyylioksiin) ja 7,5 - 7,6 (2H, m, ArH orto-asemassa  $C_6H_4$ :n C=O:iin).

## Välituote 37

**(-)-(E)-(4S)-3-[3-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)propenoyyli]-4-fenyyli-2-oksatsoloni**

5 Seosta, jonka muodostivat välituote 1 (10,0 g, 45,4 mmol) ja malonihappo (9,45 g, 90,8 mmol, 2 ekv.) pyridiinissä (20 ml), sekoitettiin 50 °C:ssa kunnes saatiin kir-  
 10 kas liuos. Piperidiini (0,68 ml) lisättiin ja seosta kuumennettiin asteittain 80 °C:seen 0,5 tunnin aikana (CO<sub>2</sub>:n kehittyminen alkaa), sitten n. 80 °C:ssa 1,5 ajan ja kuumennettiin lopuksi palautusjäähdyttään 0,75 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos kaadettiin kylmään veteen (250 ml) ja  
 15 tehtiin happamaksi sekoittaen ja jäähdyttään väkevällä HCl:lla (30 ml). Sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä (6 x 10 ml) ja kuivattiin tyhjässä, jolloin saatiin (E)-3-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-  
 20 propeenihappo (11,3 g) valkoisena kiinteänä aineena; δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,6 - 2,1 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,88 (3H, s, OMe), 4,80 (1H, leveä m, OCH), 6,30 (1H, d, J 15,9 Hz, HC=CHCO<sub>2</sub>H), 6,87 (1H, d, J 8,5 Hz, ArH orto-  
 asemassa OMe:iin), 7,05 - 7,2 (2H, m, 2xArH meta-  
 asemassa OMe:iin) ja 7,72 (1H, d, J 15,9 Hz, HC=CHCO<sub>2</sub>H) (Huom. CO<sub>2</sub>H ei havaittu).

25 Hapon (8,03 g, 30,6 mmol) seosta tionyylikloridissa (10,9 g, 6,7 ml, 91,9 mmol, 3,0 ekv.) ja CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (30 ml) kuumennettiin palautusjäähdyttään 1 tunnin ajan. Reaktio-  
 seos väkevöitiin tyhjässä ja jäännös laimennettiin tolu-  
 30 eenilla (30 ml) ja väkevöitiin uudelleen tyhjässä, jolloin saatiin (E)-3-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)pro-  
 penoyylikloridi (8,6 g) tummana kiteisenä kiinteänä ainee-  
 na; δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,1 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,90 (3H, s, OMe), 4,81 (1H, leveä m, OCH), 6,47 (1H, d, J 15,4 Hz, HC=CHCOCl), 6,88 (1H, d, J 8,5 Hz, ArH orto-  
 asemassa OMe:iin), 7,06 (1H, d, J 2,0 Hz, ArH orto-  
 asemassa syklopentyylioksiin), 7,14 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, ArH

para-asemassa syklopentyylioksiin) ja 7,76 (1H, d,  $\int$  15,4 Hz, HC=CHCOCl).

n-butyylilitium (1,6 M liuos heksaaneissa; 17,4 ml, 27,8 mmol) lisättiin tipoittain sekoitettuun 4S-fenyylioksatsolidin-2-onin (4,54 g, 27,8 mmol) liuokseen THF:ssa (140 ml) -70 °C:ssa. 0,25 tunnin kuluttua -70 °C:ssa kylmä happokloridin (8,60 g, 3,06 mmol, 1,1 ekv.) liuos THF:ssa (40 ml) lisättiin saatuun valkoiseen lietteeseen. Reaktioseosta sekoitettiin -70 °C:ssa 0,5 tuntia, sitten 0 °C:ssa 1,5 tuntia. Kylläinen NaHCO<sub>3</sub>-liuos (100 ml) ja vesi (50 ml) lisättiin, ja seosta uutettiin EtOAc:lla (100 ml, 2 x 75 ml). Uute pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>-liuoksella (50 ml), suolaliuoksella (50 ml), sitten kuivattiin (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjössä. Jäljelle jäänyt kiinteä aine (11,9 g) trituroitiin kuumalla di-isopropyylieetterillä (100 ml), jäähdytettiin ja suodatettiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste (10,9 g) valkoisina neulasina, sp. 107 - 109 °C (EtOAc/heksaani, 1:1) (todettu: C, 70,71; H, 6,09; N, 3,41, C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> vaatii C, 70,75; H, 6,19; N, 3,44 %);  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,86 (3H, s, OMe), 4,29 (1H, dd,  $\int$  8,7, 3,8 Hz, OCHH'), 4,71 (1H, selvä t,  $\int$  8,7 Hz, OCHH'), 4,81 (1H, leveä m, ArOCH), 5,55 (1H, dd,  $\int$  8,7, 3,8 Hz, CHN), 6,84 (1H, d,  $\int$  8 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 7,1 - 7,5 (2H, m, ArH meta-asemassa OMe:iin), 7,25 - 7,45 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,70 (1H, d,  $\int$  15,6 Hz, HC=CH) ja 7,80 (1H, d,  $\int$  15,6 Hz, HC=CH,  $[\alpha]^{22} = -42^\circ$  (0,150 g/100 ml EtOH).

#### Välituote 38

3-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-3-fenyyli-1-propanoli

Sekoitettuun välituotteen 18 (9,0 g, 2,65 mmol) liuokseen THF:ssa (30 ml), joka oli jäähdytetty 0 °C:seen, lisättiin boraani-THF-kompleksi (1,0 M THF:ssa; 3,41 g, 162 ml) ja reaktiolämpötila pidettiin alle 20 °C:ssa 3 tuntia. Reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan, vesi

(60 ml) lisättiin varovasti, sitten 10-%:inen vesipitoinen NaOH (100 ml) ja sekoitusta jatkettiin 0,5 tuntia. Et<sub>2</sub>O (50 ml) lisättiin, orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä (1 x 30 ml) ja suolaliuoksella (1 x 30 ml), sitten 5 kuivattiin (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Väkevöinnistä tyhjössä saatiin otsikon yhdiste (9,16 g) vaaleankeltaisena öljynä.

#### Välituote 39

#### 3-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-3-fenyyli-1-propanaali

10 Välituotteeseen 38 (0,100 g, 0,31 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (10 ml) lisättiin 4Å molekyylliseulat (1 spaatteli) ja seoksesta poistettiin kaasut ennen pyridiniumkloorikromaa-  
15 0 °C:seen ennen Et<sub>2</sub>O:n (30 ml) lisäämistä. Suodatuksesta florisiilikakun läpi, minkä jälkeen väkevöinnistä tyhjössä saatiin otsikon yhdiste (0,98 g) ruskeana öljynä.

#### Esimerkki 1

#### 20 a) (±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-hydroksi-2-fenyylietyyli]pyridiini

25 n-BuLi (1,4 M heksaaneissa; 2,7 ml, 3,7 mmol) lisättiin tipoitain -70 °C:ssa 4-metyylipyridiinin (0,35 g, 3,72 mmol) liuokseen THF:ssa (20 ml). 0,5 tunnin kuluttua välituotteen 2 (1,00 g, 3,38 mmol) liuos THF:ssa (4 ml) lisättiin 5 minuutin aikana -70 °C:ssa, seosta sekoitettiin 1 tunti tässä lämpötilassa, annettiin sitten lämmitä huoneenlämpötilaan 2 tunnin aikana. Reaktioseos jakouutettiin Et<sub>2</sub>O:lla (50 ml) ja vedellä (50 ml), ja orgaaninen kerros erotettiin. Vesikerrosta uutettiin vielä Et<sub>2</sub>O:lla 30 (2 x 40 ml), ja yhdistetty orgaaninen uute kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös altistettiin kromatografialle (SiO<sub>2</sub>; EtOAc-heksaani), jolloin saatiin ensin välituote 2 (300 mg), sitten otsikon yhdiste (738 mg) valkoisena kiinteänä aineena. Sp. 148 - 149 °C (tolueeni-heksaani) (todettu: C, 77,32; H, 7,04; N, 3,50, C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub> vaatii 35



C, 77,09; H, 6,99; N, 3,60 %);  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,4 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,3 (1H, hyvin leveä s, OH vaihtuu D<sub>2</sub>O:n kanssa) 3,51 (2H, s, CH<sub>2</sub> pyridiini), 3,78 (3H, s, OMe), 4,60 (1H, leveä m, OCHCH<sub>2</sub>), 6,65 - 6,9 (5H, m) ja 7,15 - 7,4 (5H, m) ArH orto-asemassa OMe:iin + 2xArH meta-asemassa OMe:iin + C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> + pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>) ja 8,22 (2H, dm, J 4,5 Hz pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); m/z 389 (M<sup>+</sup> 3 %), 298 (15), 297 (69), 229 (27), 228 (37), 151 (43), 105 (100), 93 (52), 77 (24) ja 41 (14).

10 Seuraavat yhdisteet valmistettiin tavalla, joka on samanlainen kuin esimerkin la yhdisteelle.

**b) (±)-2-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-hydroksi-2-fenyylietyyli]pyratsiini**

2-metyylipyratsiinista (1,0 ml, 110 mmol) ja välituotteesta 2 (3,24 g, 11,0 mmol). Trituroinnista Et<sub>2</sub>O:lla saatiin otsikon yhdiste (0,885 g) valkoisena kiinteänä aineena.  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,45 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,73 (2H, s, CH<sub>2</sub> pyratsiini), 3,80 (3H, s, OMe), 4,68 (1H, leveä m, OCH), 6,22 (1H, leveä s, OH), 6,73 (1H, d, J 8,4 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 6,89 (1H, dd, J 8,4, 2,0 Hz, ArH para-asemassa syklopentyylioksiin), 7,0 (1H, d, J 2,0 Hz, ArH orto-asemassa syklopentyylioksiin), 7,1 - 7,5 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ja 8,37 (3H, s, pyratsiini, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>).

**c) (±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-hydroksifenyylietyyli]-3,5-diklooripyridiini**

Välituotteesta 15 (2,0 g, 12,3 mmol) ja välituotteesta 2 (3,65 g, 12,3 mmol). Puhdistuksesta pylväskromatografialla (SiO<sub>2</sub>; 0 - 2-%:inen MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) saatiin otsikon yhdiste (1,74 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 129 - 130 °C.  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,65 (1H, leveä s, OH), 3,85 (3H, s, OMe), 3,92 (1H, d, J 13 Hz, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub> pyridiini), 3,98 (1H, d, J 14 Hz, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub> pyridiini), 4,57 (1H, leveä m, OCH), 6,7 - 6,9 (3H, m, ArH orto-asemassa + 2xArH meta-asemassa OMe:iin), 7,2 - 7,4 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ja 8,36 (2H, s, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>).

d) 4-[2-(4-bromifenyyl)-2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyl)-2-hydroksietyyli]pyridiini

4-pikoliinista (2,0 ml, 1,90 g, 20,4 mmol) ja välituotteesta 26 (7,30 g, 19,5 mmol). Puhdistuksesta pylväs-kromatografiolla (SiO<sub>2</sub>; gradienttieluointi 50 - 75-%:inen EtOAc/heksaani) saatiin otsikon yhdiste (7,77 g) vaalean-keltaisena vaahtomaisena kiinteänä aineena. Todettu: C, 63,82; H, 5,58; N, 2,96. C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>3</sub> vaatii C, 64,11; H, 5,60; N, 2,99 %. δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,7 (1H, leveä s, OH), 3,46 (1H, d, J 13,1 Hz, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub> pyridiini), 3,54 (1H, d, J 13,1 Hz, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub> pyridiini), 3,82 (3H, s, OMe), 4,64 (1H, leveä m, OCH), 6,75 - 6,9 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> + pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,21 (2H, n. d 8,7 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>:n ArH), ja 8,29 (2H, n. d, J 6,0 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); ν<sub>max</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 3604, 1605, 1513 ja 1256 cm<sup>-1</sup>; m/z (ESI) 470 (M<sup>+</sup>+2, 20 %), 468 (M<sup>+</sup>, 18), 377 (52), 375 (55), 95 (13) ja 94 (100).

Välituote 40

(±)-4-{2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyl)-2-[4-(4,4-dimetyyli-2-oksatsolinyyli)fenyyli]-2-hydroksietyyli}pyridiini

4-metyylipyridiinistä (1,45 g, 1,52 ml, 15,6 mmol) ja välituotteesta 29 (5,82 g, 14,9 mmol). Trituroinnista Et<sub>2</sub>O:lla saatiin otsikon yhdiste (6,61 g) luonnonvalkoisena kiinteänä aineena. δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,37 (6H, s, CMe), 1,55 - 1,8 (8H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,7 (1H, leveä s, OH), 3,56 (2H, leveä s, CH<sub>2</sub> pyridiini), 3,82 (3H, s, OMe), 4,10 (2H, s, oksatsoliini CH<sub>2</sub>), 4,63 (1H, m, OCH), 6,75 - 6,9 (5H, m, ArH), 7,37 (2H, d, J 8,6 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,85 (2H, d, J 7,3 Hz ArH orto-asemassa oksatsoliiniin) ja 8,29 (2H, leveä s, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); ν<sub>max</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 3603, 1649, 1512 ja 1257 cm<sup>-1</sup>; m/z (ESI) 487 (M<sup>+</sup>+1, 100 %) ja 394 (61).

## Esimerkki 2

a) ( $\pm$ )-4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-1-hydroksi-2-(4-pyridyyli)etyyli]pyridiini

n-BuLi (1,45 M heksaaneissa; 5,1 ml, 7,41 mmol) lisättiin tipoittain -70 °C:ssa 4-metyylipyridiinin (0,69 g, 7,41 mmol) liuokseen THF:ssa (20 ml). 0,5 tunnin kuluttua välituotteen 5 (2,0 g, 6,73 mmol) liuos THF:ssa (10 ml) lisättiin tipoittain 5 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin 0,5 tuntia -70 °C:ssa, sitten huoneenlämpötilassa 0,5 tuntia. Vesi (50 ml) lisättiin ja seosta uutettiin EtOAc:lla (3 x 60 ml). Uute pestiin suolaliuoksella (80 ml), kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös altistettiin kromatografialle (SiO<sub>2</sub>; EtOAc EtOAc/CH<sub>3</sub>OH:iin, 9:1), jolloin saatiin otsikon yhdiste (2,33 mg) valkoisena amorfisena kiinteänä aineena, sp. 99 - 103 °C;  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,0 (9H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> + OH), 3,49 (2H, d, J 2,3 Hz, CH<sub>2</sub>COH), 4,65 (1H, leveä m, OCHCH<sub>2</sub>), 6,7 - 6,9 (5H, m, ArH orto-asemassa OMe:iin + 2xArH meta-asemassa OMe:iin + pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,20 (2H, dd, J 4,6, 1,6 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 8,22 (2H, dd, J 4,6, 1,6 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>) ja 8,40 (2H, dd, J 4,6, 1,6 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); m/z 390 (M<sup>+</sup> 3 %), 298 (21), 297 (14), 230 (91), 151 (100), 106 (22), 93 (27), 78 (12) ja 41 (23).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin tavalla, joka on samanlainen kuin esimerkin 2a yhdisteelle.

b) ( $\pm$ )-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-hydroksi-2-(3-metoksifenyyli)etyyli]pyridiini

Välituotteesta 5d (1,95 g, 6,0 mmol) ja 4-metyylipyridiinistä (0,58 ml, 6,0 mmol). Kromatografiasta (SiO<sub>2</sub>; EtOAc) saatiin otsikon yhdiste keltaisena öljynä (2,16 g).  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,45 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,4 (1H, leveä s, OH), 3,53 (2H, s, CH<sub>2</sub> pyridiini), 3,74 (3H, s, OMe), 3,82 (3H, s, OMe), 4,64 (1H, leveä m, OCH), 6,7 - 7,0 (8H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> + pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub> + C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>:n 3xArH), 7,22 (1H, n. t,

$\underline{J}$  n. 7,6 Hz,  $C_6H_4:n$  ArH) ja 8,31 (2H, dd,  $\underline{J}$  4,4, 1,6 Hz, pyridiini  $H_2$ ,  $H_6$ ).

c) ( $\pm$ )-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(hydroksi-2-(2-metoksifenyyli)etyyli)]pyridiini

5 Välituotteesta 2c (2,44 g, 7,5 mmol) ja 4-metyyli-pyridiinistä (0,78 ml, 8,0 mmol). Kromatografiasta ( $SiO_2$ ; EtOAc) saatiin otsikon yhdiste (2,5 g).

d) ( $\pm$ )-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(hydroksi-2-(4-metyylifenyyli)etyyli)]pyridiini

10 Välituotteesta 5b (1,41 g, 4,54 mmol) ja 4-metyyli-pyridiinistä (0,49 ml, 5,0 mmol). Kromatografiasta ( $SiO_2$ ;  $Et_2O$ ) saatiin otsikon yhdiste kumimaisena aineena (1,45 g);  $\delta$ H ( $CDCl_3$ ) 1,5 - 1,9 (8H, leveä m,  $(CH_2)_4$ ), 2,25 (1H, leveä s, OH), 2,33 (3H, s, ArMe), 3,53 (2H, s,  $CH_2$  pyridiini),  
15 3,81 (3H, s, OMe), 4,63 (1H, leveä m, OCH), 6,7 - 6,85 (5H, m,  $C_6H_3$  + pyridiini  $H_3$ ,  $H_5$ ), 7,11 (2H, d,  $\underline{J}$  8,1 Hz,  $C_6H_4:n$  ArH), 7,24 (2H, d,  $\underline{J}$  8,1 Hz,  $C_6H_4:n$  ArH) ja 8,32 (2H, n. d,  $\underline{J}$  4,6 Hz, pyridiini  $H_2$ ,  $H_6$ ).

20 e) ( $\pm$ )-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-hydroksi-(4-metoksifenyyli)etyyli)]pyridiini

Välituotteesta 5c (2,46 g, 7,55 mmol) ja 4-metyyli-pyridiinistä (0,81 ml, 8,3 mmol). Kromatografiasta ( $SiO_2$ ; EtOAc) saatiin otsikon yhdiste kumimaisena aineena (2,21 g).

25 f) ( $\pm$ )-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-hydroksi-2-(3-metoksifenyyli)etyyli)]pyridiini

30 Välituotteesta 2f (2,12 g, 6,85 mmol) ja 4-metyyli-pyridiinistä (0,68 ml, 7,0 mmol). Kromatografiasta ( $SiO_2$ ; EtOAc) saatiin otsikon yhdiste (2,08 g) kumimaisena aineena;  $\delta$ H ( $CDCl_3$ ) 1,5 - 1,9 (8H, leveä m,  $(CH_2)_4$ ), 2,31 (3H, s, ArMe), 3,53 (2H, s,  $CH_2$  pyridiini), 3,82 (3H, s, OMe), 4,64 (1H, leveä m, OCH), 6,75 - 6,9 (5H, m,  $C_6H_3$  + pyridiini  $H_3$ ,  $H_5$ ), 7,0 - 7,25 (4H, m,  $C_6H_4$ ) ja (2H, dd,  $\underline{J}$  4,5, 1,6 Hz, pyridiini  $H_2$ ,  $H_6$ ). (Huom. OH ei havaittu).

**Esimerkki 3****a) (±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenylylietyyli]pyridiini**

Väliuotetta 7a (3,0 g, 8,09 mmol) THF:ssa (50 ml) käsiteltiin 10-%:isella Pd/C:lla (noin 500 mg) ja hydrattiin 38 tunnin aikana huoneenlämpötilassa. Reaktioseos suodatettiin Celite® läpi, ja suodos väkevöitiin tyhjässä. Jäännös altistettiin kromatografialle (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/heksaani 1:1), jolloin saatiin otsikon yhdiste (1,87 g) kirkkaana öljynä, joka kiteytyi hitaasti seistessään (todettu: C, 79,87; H, 7,26; N, 3,69, C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> vaatii C, 80,40; H, 7,29; N, 3,75 %); δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,1 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,27 (2H, d, J 8,0 Hz, CH<sub>2</sub> pyridiini), 3,75 (3H, s, OMe), 4,12 (1H, t, J 8,0 Hz, PhCHCH<sub>2</sub>), 4,61 (1H, leveä m, OCHCH<sub>2</sub>), 6,5 - 6,7 (3H, m, ArH orto-asemassa OMe:iin + 2xArH meta-asemassa OMe:iin), 6,87 (2H, dm, J 4,5 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,05 - 7,2 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ja 8,32 (2H, dm, J 4,5 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); m/z 373 (M<sup>+</sup> 7 %), 281 (38), 214 (16), 213 (100), 181 (10) ja 152 (11).

Vapaan emäksen (1,08 g, 2,90 mmol) Et<sub>2</sub>O:ssa (10 ml) käsittelystä eetteripitoisella HCl:lla saatiin dekantoinnin jälkeen otsikon yhdiste vetykloridi (1,182 g) valkoisena kiinteänä aineena. δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 1,7 (2H, leveä s, syklopentyyli H), 1,75 - 1,95 (6H, leveä s, syklopentyyli H), 3,58 (2H, d, J 7,8 Hz, CH<sub>2</sub> pyridiini), 3,80 (3H, s, OMe), 4,18 (1H, t, J 7,8 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 4,67 (1H, leveä m, OCH), 6,67 (2H, leveä m, ArH), 6,76 (1H, m, ArH), 7,1 - 7,35 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,45 (2H, d, J 6,5 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>) ja 8,50 (2H, d, J 6,5 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin tavalla, joka on samanlainen kuin esimerkin 3a yhdisteelle.

**e) (±)-2-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietyyli]pyratsiini**

Välituotteesta 7b (520 mg) THF/EtOH:sta (12 ml, 1:5). Puhdistuksesta pylväskromatografialla (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O) saatiin otsikon yhdiste (114 mg) valkoisena kiinteänä aineena. Sp. 71,5 - 72 °C. δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,4 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,50 (2H, d, J 8,0 Hz, CH<sub>2</sub>CH), 3,78 (3H, s, OMe), 4,51 (1H, t, J 8,0 Hz, CHCH<sub>2</sub>), 4,66 (1H, leveä m, OCH), 6,7 - 6,75 (3H, m, ArH orto-asemassa OMe:iin + 2xArH meta-asemassa OMe:iin) 7,15 - 7,3 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8,17 (1H, d, J 1,5 Hz, pyratsiini H<sub>2</sub>), 8,31 (1H, d, J 2,5 Hz, pyratsiini H<sub>5</sub>) ja 8,47 (1H, m, pyratsiini H<sub>6</sub>).

**f) (±)-3-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietyyli]-2-metoksipyratsiini**

Välituotteesta 7c (2,67 g, 6,6 mmol) THF/EtOH:ssa (21 ml, 1:20). Puhdistuksesta pylväskromatografialla (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) saatiin otsikon yhdiste (2,55 g) värittömänä öljynä; δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,42 - 3,60 (2H, m, CHCH<sub>2</sub>), 3,77 (3H, s, OMe), 3,89 (3H, s, OMe), 4,67 (1H, t, J 8,0 Hz, CHCH<sub>2</sub>), 4,67 (1H, leveä m, OCH), 6,7 - 6,8 (3H, m, ArH orto-asemassa OMe:iin + 2xArH meta-asemassa OMe:iin), 7,1 - 7,3 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,85 (1H, d, J 2,8 Hz, pyratsiini H) ja 7,96 (1H, d, J 2,8 Hz, pyratsiini H).

**i) (±)-3-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietyyli]pyridatsiini**

Välituotteesta 7e (1,87 g). Puhdistuksesta kromatografialla (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O-EtOAc) saatiin otsikon yhdiste (0,91 g) vaaleankeltaisena öljynä; δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,6 - 3,7 (2H, m, CHCH<sub>2</sub>), 3,80 (3H, s, OMe), 4,55 (1H, t, J 8,0 Hz, CHCH<sub>2</sub>), 4,65 (1H, leveä m, OCH), 6,7 - 6,8 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,93 (1H, dd, J 8,5, 0,8 Hz, pyridatsidiini H<sub>4</sub>), 7,1 - 7,3 (6H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> + pyridatsiini H<sub>5</sub>) ja 8,97 (1H, dd, J 5,5, 0,8 Hz, pyridatsiini H<sub>6</sub>); m/z (ESI) 397 (M<sup>+</sup>+23, 70 %), 375 (M<sup>+</sup>+1, 72) ja 281 (100).

**k) (±)-2-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietyyli]-4-metyylipyridiini**

Välituotteesta 7f (1,03 g). Puhdistuksesta kromatografialla (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O) saatiin otsikon yhdiste (354 mg) värittömänä öljynä; δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,19 (3H, s, pyridiini Me), 3,43 (2H, dd, J 8,2, 1,6 Hz, PhCHCH<sub>2</sub>), 3,78 (3H, s, OMe), 4,55 (1H, t, J 8,2 Hz, PhCHCH<sub>2</sub>), 4,65 (1H, leveä m, OCH), 6,7 - 6,75 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> + pyridiini H<sub>3</sub>), 6,85 - 6,9 (1H, m, pyridiini H<sub>5</sub>), 7,1 - 7,3 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ja 8,38 (1H, n. d, J 5,1 Hz, pyridiini H<sub>6</sub>).

**l) (±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietyyli]pyrimidiini**

Välituotteesta 7g (1,10 g). Puhdistuksesta kromatografialla (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O) saatiin otsikon yhdiste (299 mg) värittömänä öljynä, joka kiteytyi hitaasti seistessään (todettu: C, 76,82; H, 6,85; N, 7,35, C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vaatii C, 76,98; H, 7,00; N, 7,48 %); δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,45 (2H, d, J 8,0 Hz, CHCH<sub>2</sub>), 3,78 (3H, s, OMe), 4,52 (1H, t, J 8,0 Hz, CHCH<sub>2</sub>), 4,65 (1H, leveä m, OCH), 6,7 - 6,8 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6,89 (1H, dd, J 5,1, 1,2 Hz, pyrimidiini H<sub>5</sub>), 7,15 - 7,4 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8,44 (1H, d, J 5,1 Hz, pyrimidiini H<sub>6</sub>) ja 9,11 (1H, d, J 1,2 Hz, pyrimidiini H<sub>2</sub>).

**m) (±)-3-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietyyli]pyridiini**

Välituotteesta 10e (390 mg, 1,05 mmol). Kromatografiasta (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O) saatiin otsikon yhdiste (200 mg) värittömänä öljynä; δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,31 (2H, d, J 8,0 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 3,78 (3H, s, OMe), 4,10 (1H, t, J 8,0 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 4,65 (1H, leveä m, OCH), 6,6 - 6,8 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7,0 - 7,5 (7H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> + pyridiini H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>), 9,30 (1H, d, J 1,0 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>) ja 9,48 (1H, dd, J 3,0, 2,0 Hz, pyridiini H<sub>6</sub>), m/z (ESI) 374 (M<sup>+</sup>+1, 100 %), 321 (20) ja 306 (80).

**Esimerkki 4****(±)-4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etyyli]pyridiini**

Välituotteen 8 (0,20 g, 0,54 mmol) liuosta EtOH:ssa (10 ml), joka sisälsi Et<sub>3</sub>N:a (0,5 ml), hydrattiin 10-%:isella Pd/C:llä (54 mg) 18 tuntia. Reaktioseos suodatettiin Celite<sup>®</sup>n läpi ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös altistettiin kromatografialle (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/CH<sub>3</sub>OH, 19:1), jolloin saatiin otsikon yhdiste (170 mg) värittömänä öljynä. δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,27 (2H, d, J 8,0 Hz, CH<sub>2</sub> pyridiini), 3,77 (3H, s, OMe), 4,10 (1H, t, J 8,0 Hz, CH<sub>2</sub>CH pyridiini), 4,62 (1H, leveä m, OCHCH<sub>2</sub>), 6,5 - 6,8 (3H, m, ArH orto-asemassa OMe:iin + 2xArH meta-asemassa OMe:iin), 6,88 (2H, dd, J 4,5, 1,5 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,06 (2H, dd, J 4,5, 1,5 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 8,35 (2H, dd, J 4,5, 1,5 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>) ja 8,43 (2H, dd, J 4,5, 1,5 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); m/z 374 (M<sup>+</sup> 17 %), 306 (32), 282 (12), 215 (16), 214 (100), 154 (11), 129 (14), 93 (12), 57 (15) ja 41 (18).

Otsikon yhdisteen käsittelystä eetteripitoisella liuoksella saatiin otsikon yhdisteen divetykloridi, sp. 230 - 233 °C (haj.).

**Esimerkki 5****a) (±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-fluorifenyyli)etyyli]pyridiini vetykloridi**

Välituotteeeseen 14 (2,19 g, 4,72 mmol) EtOH:ssa (50 ml) lisättiin NaOH (1,0 g, 25 mmol) vedessä (20 ml). Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen kunnes hydrolyysi oli täydellinen (noin 1 tunti), ja pH säädettiin pH-arvoon 6 väkevällä kloorivetyhapolla (noin 2 ml). Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen kunnes tapahtui täydellinen dekarboksylaatio (noin 7 tuntia). Jäähdytyksen jälkeen keltainen liuos väkevöitiin puoliksi ja jakoutettiin 0,5 N NaOH:lla (100 ml) ja Et<sub>2</sub>O:lla (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja



haihdutettiin. Jäljelle jäänyt keltaiseen vivahtava kumi-  
 mainen aine (1,81 g) otettiin talteen Et<sub>2</sub>O:iin (50 ml) ja  
 2,5 M kloorivetyhappoa EtOH:ssa (noin 2 ml) lisättiin pH-  
 arvoon 2. Liuotin haihdutettiin ja saatu keltainen vaahto  
 5. liuotettiin uudelleen EtOH:iin (20 ml). Et<sub>2</sub>O:a lisättiin  
 kunnes liuksesta tuli hieman samea, ja seos jäädytettiin  
 0 °C:seen, jolloin saatiin luonnonvalkoinen kiinteä aine.  
 Emäliuos dekantoitiin, kiinteä aine pestiin Et<sub>2</sub>O:lla ja  
 kuivattiin tyhjöissä, jolloin saatiin otsikon yhdiste (1,85  
 10 g) luonnonvalkoisena kiinteänä aineena, sp. 147 - 150 °C.  
 $\delta$ H (CD<sub>3</sub>OD) 1,50 - 1,90 (8H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,70 (2H, d, CH<sub>2</sub>Ar),  
 3,75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,45 (1H, t, CHAr), 4,75 (1H, m,  
 OCHCH<sub>2</sub>), 6,80 (3H, m, Ar), 7,05 (2H, m, Ar), 7,35 (2H, m,  
 Ar), 7,90 (2H, d, Ar), 8,65 (2H, d, Ar); m/z (ESI) 393  
 15 (M<sup>+</sup>+2, 12 %), 392 (M<sup>+</sup>+1, 38), 300 (29) ja 299 (100).

Seuraava yhdiste valmistettiin samanlaisella taval-  
 la kuin esimerkin 5a yhdiste.

**b) (±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-  
 2-(4-trifluorimetyyllifenyyli)etyyli]pyridiini vetykloridi**

Välituotteesta 25 (2,05 g, 3,99 mmol) ja NaOH:sta  
 (0,80 g, 20 mmol) saatiin vapaa emäs (1,70 g) vaaleankel-  
 taisena kumimaisena aineena;  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 1,9 (8H, le-  
 veä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,36 (2H, d, J 7,6, 0,8 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridii-  
 ni), 3,80 (3H, s, OMe), 4,23 (1H, t, J 7,6 Hz, CHCH<sub>2</sub>Ar py-  
 25 ridiini), 4,67 (1H, leveä m, OCH), 6,65 (1H, d, J 2,0 Hz,  
 ArH orto-asemassa syklopentyylioksiin), 6,70 (1H, dd, J  
 7,8, 2,0 Hz, ArH para-asemassa OMe:iin) 6,79 (1H, d, J 7,8  
 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 6,94 (2H, d, J, 5,2 Hz,  
 pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,30 (2H, d, J 8,3 Hz, 2xArH meta-ase-  
 30 massa CF<sub>3</sub>:een), 7,55 (2H, d, J 8,3 Hz, 2xArH orto-asemassa  
 CF<sub>3</sub>:een) ja 8,42 (2H, d, J 5,2 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); m/z  
 (ESI) 443 (M<sup>+</sup>+2, 24 %), 442 (M<sup>+</sup>+1, 87), 350 (22), 349  
 (100), 281 (40) ja 250 (30).

Vapaan emäksen (1,65 g) Et<sub>2</sub>O:ssa (50 ml) käsittelys-  
 35 tä etanolipitoisella HCl:lla (2,5 M), väkevöinnistä tyh-

jössä ja uudelleenkiteytyksestä (EtOH-Et<sub>2</sub>O) saatiin otsikon yhdiste (1,66 g) luonnonvalkoisena kiinteänä aineena, sp. 149 - 152 °C; δH (d<sub>4</sub>-MeOH) 1,55 - 1,95 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,77 (3H, s, OMe), 3,78 (2H, d, J 7,8 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 4,60 (1H, t, J 7,8 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 4,75 (1H, leveä m, OCH), 6,8 - 6,9 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7,5 - 7,65 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,91 (2H, d, J 5,2 Hz pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>) ja 8,68 (2H, d, J 5,2 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>). (Huom. HCl ei havaittu).

10 **c) (±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-tienyylietyyli]pyridiini vetykloridi**

Välituotteesta 22 (566 mg, 1,25 mmol). Kromatografiasta (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/heksaani, 4:1) saatiin otsikon yhdisteen vapaa emäs (350 mg) värittömänä öljynä; δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,25 (1H, dd, J 13,5, n. 8,0 Hz, CHCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3,41 (1H, dd, J 13,5, n. 7 Hz, CHCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3,80 (3H, s, OMe), 4,36 (1H, t, J n. 8, n. 7 Hz, CHCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 4,65 (1H, leveä m, OCH), 6,65 - 6,85 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> + tiofeeni H<sub>3</sub>), 6,90 (1H, dd, J 5,1, 3,5 Hz, tiofeeni H<sub>4</sub>), 6,94 (2H, dd, J 4,4, 1,6 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,16 (1H, dd, J, 5,1, 1,2 Hz, tiofeeni H<sub>5</sub>), ja 8,40 (2H, dd, J 4,4, 1,6 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); m/z (ESI) 381 (M<sup>+</sup>+2, 13 %) 381 (M<sup>+</sup>+1, 65) 288 (2) ja 287 (100).

25 Vapaan emäksen (270 mg) Et<sub>2</sub>O:ssa (15 ml) käsittelystä etanolipitoisella HCl:lla (2,5 M) saatiin otsikon yhdiste (226 mg) vaaleankeltaisena kiinteänä aineena. δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,51 (1H, dd, J 13,5, 8,6 Hz, CHCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3,64 (1H, dd, J 13,5, 7,2 Hz, CHCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3,81 (3H, s, OMe), 4,41 (1H, n. t, J n. 7,8 Hz, CHCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 4,72 (1H, leveä m, OCH), 6,64 (1H, dd, J 8,2, 2,0 Hz, ArH para-asemassa OMe:iin) 6,7 - 6,8 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>:n 2xArH + tiofeeni H<sub>3</sub>), 6,91 (1H, dd, J 5,1, 3,5 Hz, tiofeeni H<sub>4</sub>), 7,19 (1H, dd, J 5,1, 1,0 Hz, tiofeeni H<sub>5</sub>) 7,49 (2H, d, J 6,3 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>) ja 8,55 (2H, d, J 6,3 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>).

**Esimerkki 6****(±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksi)-2-fenyyli-etyyli]pyridiini-N-oksidi**

Esimerkin 16 (i) yhdisteen (264 mg) liuosta per-  
 5 etikkahapossa (0,5 ml) ja CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (50 ml) sekoitettiin  
 huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Peretikkahappoa (0,5 ml)  
 lisättiin vielä ja seosta sekoitettiin yön yli, käsitel-  
 tiin sitten kylläisellä vesipitoisella natriumsulfiitilla  
 10 5 minuutin ajan. Orgaaninen faasi erotettiin ja yhdistet-  
 tiin vielä CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-uutteiden (2 x 30 ml) kanssa. Uute pes-  
 tiin vesipitoisella HCl:lla (10-%:inen; 30 ml), vesipitoi-  
 sella NaHCO<sub>3</sub>:lla (2 x 30 ml), suolaliuoksella (30 ml),  
 sitten kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjässä. Puh-  
 distuksesta pylväskromatografialla (SiO<sub>2</sub>; 1 - 5-%:inen  
 15 CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) saatiin väritön öljy, joka trituroitiin Et<sub>2</sub>O-  
 heksaanilla, jolloin saatiin otsikon yhdiste (260 mg) val-  
 koisena kiinteänä aineena, sp. 114 - 116 °C. δH (CDCl<sub>3</sub>)  
 1,5 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,29 (2H, d, J 8 Hz,  
 CHCH<sub>2</sub>), 3,80 (3H, s, OMe), 4,06 (1H, t, J 8 Hz, CHCH<sub>2</sub>),  
 20 4,67 (1H, leveä m, OCH), 6,65 - 6,8 (3H, m, ArH orto-ase-  
 massa OMe:iin + 2xArH meta-asemassa OMe:iin), 6,84 (2H, d,  
 J 7 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,1 - 7,35 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ja 8,00  
 (2H, d, J 7 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>). (Optinen rotaatio 0,153  
 g/100 ml:ssa EtOH:a [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> = +43°).

**Esimerkki 7****a) (±)-3-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-hydroksi-2-fenyylietyyli]-2-metoksi-pyratsiini**

n-BuLi (1,6 M heksaaneissa; 6 ml, 12 mmol) lisät-  
 tiin tipoitain 4 °C:ssa N,N-di-isopropyliamiinin (1,85  
 30 ml, 13 mmol) liuokseen THF:ssa (40 ml). 0,5 tunnin kulut-  
 tua 2-metoksi-3-metyylipyratsiini (1,28 ml, 11 mmol) li-  
 sätettiin tipoitain -70 °C:ssa ja seosta sekoitettiin 2  
 tuntia tässä lämpötilassa. Välituotteen 2 (3,26 g, 11  
 mmol) liuos THF:ssa (20 ml) lisättiin 10 minuutin aikana  
 35 -70 °C:ssa ja seosta sekoitettiin vielä 1 tunti ja annet-

tiin sitten lämmitä huoneenlämpötilaan. Reaktioseos jakouutettiin  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :lla (75 ml) ja kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :lla (100 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, yhdistettiin muiden  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -uutteiden (2 x 75 ml) kanssa, kuivattiin ( $\text{MgSO}_4$ ) ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös altistettiin kromatografialle ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), jolloin saatiin otsikon yhdiste (2,94 g) valkoisena vaahtona.  $\delta\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 1,50 - 2,0 (8H, leveä m,  $(\text{CH}_2)_4$ ), 3,63 (2H, d,  $\underline{\text{J}}$  14 Hz,  $\text{CHH}$  pyratsiini), 3,77 (1H, d,  $\underline{\text{J}}$  14 Hz,  $\text{CHH}$  pyratsiini), 3,79 (3H, s,  $\text{OMe}$  orto-asemassa syklopentyylioksiin), 3,97 (3H, s, pyratsiini  $\text{OMe}$ ), 4,67 (1H, leveä m,  $\text{OCH}$ ), 6,72 (1H, dd,  $\underline{\text{J}}$  8,4 Hz,  $\text{ArH}$  orto-asemassa  $\text{OMe}$ :iin), 6,77 (1H, s,  $\text{OH}$ ), 6,91 (1H, dd,  $\underline{\text{J}}$  8,4 Hz, 2,0 Hz,  $\text{ArH}$  para-asemassa syklopentyylioksiin), 7,00 (1H, d,  $\underline{\text{J}}$  2,0 Hz,  $\text{ArH}$  orto-asemassa syklopentyylioksiin), 7,1 - 7,5 (5H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ) ja 7,85 - 7,95 (2H, m, pyratsiini  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samanlaisella tavalla kuin esimerkin 7a yhdiste.

**b) ( $\pm$ )-3-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-hydroksi-2-fenyylietyyli]pyridatsiini**

3-metyylipyridatsiinista (1,0 ml) ja välituotteesta 2 (3,98 g). Puhdistuksesta kromatografiolla ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$ ) saatiin otsikon yhdiste (4,02 g) luonnonvalkoisena kiinteänä aineena.

**c) ( $\pm$ )-2-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-hydroksi-2-fenyylietyyli]-4-metyylipyridiini**

2,4-dimetyylipyridiinista (1,7 ml, 14,5 mmol) ja välituotteesta 2 (4,30 g, 14,5 mmol). Puhdistuksesta kromatografiolla ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) saatiin otsikon yhdiste (1,23 g) värittömänä öljynä (todettu: C, 77,07; H, 7,10; N, 3,25,  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_3$  vaatii C, 77,39; H, 7,24; N, 3,47 %);  $\delta\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,4 - 1,9 (8H, leveä m,  $(\text{CH}_2)_4$ ), 2,25 (3H, s, pyridiini  $\text{Me}$ ), 3,60 (2H, s,  $\text{CH}_2$  pyridiini), 3,77 (3H, s,  $\text{OMe}$ ), 4,68 (1H, leveä m,  $\text{OCH}$ ), 6,72 (1H, d,  $\underline{\text{J}}$  8,5 Hz,  $\text{ArH}$  orto-asemassa  $\text{OMe}$ :iin), 6,8 - 6,95 (3H, m,  $\text{ArH}$  para-asemassa

syklopentyylioksiin + pyridiini  $H_3$ ,  $H_5$ ), 7,02 (1H, d,  $J$  2,2 Hz, ArH orto-asemassa syklopentyylioksiin), 7,1 - 7,3 (3H, m, meta-asemassa ja para-asemassa  $C_6H_5$ :n ArH), 7,46 (2H, n. d,  $J$  8,5 Hz, orto-asemassa  $C_6H_5$ :n ArH) ja 8,23 (1H, n. d,  $J$  6 Hz, pyridiini  $H_6$ );  $m/z$  (ESI) 404 ( $M^+$ , 72 %), 387 (13) ja 386 (100).

**d) ( $\pm$ )-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-hydroksi-2-fenyylietyyli]pyrimidiini**

4-metyylipyrimidiinista (1,0 ml) ja välituotteesta  
 10 2 (3,98 g). Puhdistuksesta kromatografiolla ( $SiO_2$ ;  $CH_2Cl_2$ )  
 saatiin otsikon yhdiste (2,56 g) valkoisena kiinteänä ai-  
 neena;  $\delta H$  ( $CDCl_3$ ) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m,  $(CH_2)_4$ ), 3,66 (2H,  
 s,  $CH_2$  pyrimidiini), 3,77 (3H, s, OMe), 4,65 (1H, leveä m,  
 OCH), 6,58 (1H, s, OH), 6,72 (1H, d,  $J$  8,4 Hz, ArH orto-  
 15 asemassa OMe:iin), 6,85 (1H, dd,  $J$  8,4, 2,2 Hz, ArH para-  
 asemassa syklopentyylioksiin), 6,98 (1H, d,  $J$  2,2 Hz, ArH  
orto-asemassa syklopentyylioksiin), 7,07 (1H, d,  $J$  5,2 hz,  
 pyrimidiini  $H_5$ ), 7,15 - 7,45 (5H, m,  $C_6H_5$ ), 8,53 (1H, d,  $J$   
 5,2 Hz, pyrimidiini  $H_6$ ) ja 8,99 (1H, s, pyrimidiini  $H_2$ ).

20 **Esimerkki 9**

**( $\pm$ )-3-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietyyli]-5-hydroksi-[1H]-pyratsoli**

Liuosta, jonka muodostivat välituote 22 (503 mg,  
 1,2 mmol) ja hydratsiinimonohydraatti (73 mg, 1,5 mmol)  
 25 EtOH:ssa (10 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 1,5  
 tuntia, sitten jäähdytettiin jäähauteessa. Kiteinen tuote  
 suodatettiin, pestiin kylmällä EtOH:lla ja kuivattiin tyh-  
 jössä, jolloin saatiin otsikon yhdiste (3,5 mg) valkoisena  
 kiinteänä aineena, sp. 189 - 190 °C.  $\delta H$  ( $CDCl_3$ ) (osoittaa  
 30 enoli:ketomuotojen seoksen, 2:1) 1,5 - 1,9 (8H, leveä m,  
 $(CH_2)_4$ ), 2,85 (2/3H, s,  $CH_2CO$ ; keto), 3,13 (4/3H, d,  $J$  8 Hz,  
 PhCHCH $_2$ ; keto), 3,25 (2/3H, d,  $J$  8 Hz, PhCHCH $_2$ ; enoli),  
 3,80 (3H, s, OMe), 4,12 (2/3H, t,  $J$  8 Hz, PhCHCH $_2$ ); enoli),  
 4,19 (1/3H, t,  $J$  8 Hz, PhCHCH $_2CO$ ; keto), 4,68 (1H, m, OCH),  
 35 5,35 (2/3H, s, HC=COH; enoli), 6,65 - 6,8 (3H, m,  $C_6H_3$ ) ja  
 7,15 - 7,35 (5H, m,  $C_6H_5$ ). (Huom. 2/3H HC=COH:lle; enoli ja  
 NH keto- ja enolimuoiloille ei havaittu).

**Esimerkki 15**

(i) (+)-4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etyyli]pyridiini

5 (ii) (-)-4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etyyli]pyridiini

60 mg/ml:inen esimerkin 4 yhdisteen liuos EtOH:ssa valmistettiin ja esisuodatettiin 45  $\mu$  suodattimen läpi. Näyteliuos injektoitiin preparatiiviseen chiracel OJ preparatiiviseen kolonniin (liikkuva faasi, 90:10 heksaani/EtOH; virtausnopeus 6 ml/min) 0,5 ml:n erissä (kolonnin panostus 30 mg). Kaksi enantiomeeristä piikkiä koottiin tyypillisellä retentioajalla 50 - 63 min ensimmäiselle piikille ja 70 - 105 min toiselle piikille.

**Esimerkki 16**

15 (i) (+)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietyyli]pyridiini

(ii) (-)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyylietyyli]pyridiini

Esimerkin 3a yhdisteestä (500 mg) valmistettiin 100 mg/ml:n liuos EtOH:ssa, suodatettiin 45  $\mu$  filtronin läpi. Näyteliuos injektoitiin preparatiiviseen chiracel OJ preparatiiviseen kolonniin (liikkuva faasi, 80:20 heksaani/EtOH; virtausnopeus 6 ml/min) 0,9 ml:n erissä. Kaksi enantiomeeristä piikkiä koottiin tyypillisellä retentioajalla 22 - 32 min ensimmäiselle piikille, joka vastasi otsikon enantiomeeria (i) (optinen rotaatio 0,151 g/100 ml:ssa EtOH:a  $[\alpha]^{22}_D = +37^\circ$ ) ja 42 - 80 min toiselle piikille, joka vastasi otsikon enantiomeeria (ii) (optinen rotaatio 0,151 g/100 ml:ssa EtOH:a  $[\alpha]^{22}_D = +36^\circ$ ).

30 **Keksinnön muiden enantiomeerien chiracel-erottaminen:**

Esimerkeissä 15 ja 16 kuvattuja menetelmiä toistettiin [virtausnopeus 0,75 ml/min] seuraavilla yhdisteillä, jolloin saatiin kukin enantiomeeri osoitetulla retentioajalla:

35

Yhdisteet esimerkistä	Liikkuva faasi (heksaani-eta- noli)	Piikki A (min)	Piikki B (min)
1b	80:20	22,21	30,96
5a	80:20	10,76	13,22
5b	80:20	7,31	7,93
1c	80:20	13,96	17,44
3e	80:20	17,87	30,34
3l	80:20	17,73	26,54
3i	80:20	17,33	25,50
3f	90:10	11,77	13,25
3g	80:20	19,30	40,32
8	80:20	13,52	15,42
27	70:30	31,54	50,03
11	80:20	20,00	42,00
3k	80:20	6,25	7,10
21	80:20	15,67	20,64
25	80:20	15,47	17,90
22	80:20	8,30	11,00
33	80:20	13,82	15,15
31	80:20	21,87	28,84
10	80:20	10,96	11,81
24	85:15	36,81	39,07
5c	80:20	18,96	54,27

**Esimerkki 17****(±)-4-[2-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-fenyylietyyli]-pyridiini**

NaH (60-%:inen dispersio öljyssä) (235 mg, 6,09 mmol) pestiin heksaanilla (2 x 20 ml). DMF (10 ml) lisättiin, minkä jälkeen välituote 23 (500 mg, 1,46 mmol) ja seosta sekoitettiin 0,5 tuntia ennen metyylijodidin (210 mg, 3,81 mmol) lisäämistä. Reaktioseosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa, väkevöitiin tyhjössä ja jäännös altistettiin kromatografialle (SiO<sub>2</sub>), jolloin saatiin otsikon yhdiste vaaleankeltaisena kumimaisena aineena. δH (CDCl<sub>3</sub>) 3,35 (2H, d, J 8,0 Hz, PhCHCH<sub>2</sub>), 3,80 (3H, s, OMe), 3,86 (3H, s, OMe), 4,20 (1H, t, J 8,0 Hz, PhCH, PhCHCH<sub>2</sub>), 6,67 (1H, d, J 2,0 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin ja CH), 6,7 - 6,8 (2H, m, ArH para-asemassa OMe:iin + ArH orto-asemassa OMe:iin ja meta-asemassa CH:iin), 6,97 (2H, n. d, J n. 5,0 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,15 - 7,35 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ja 8,42 (2H, n. d, J n. 5,0 Hz, pyridiini, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); m/z (ESI) 342 (M<sup>+</sup>+Na, 21 %), 320 (30), 228 (40), 227 (100), 213 (12) ja 196 (12).

**Esimerkki 19****(±)-4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etyyli]bentsaldehydi**

NaOH (800 mg, 20 mmol) vedessä (20 ml) lisättiin välituotteen 24 (2,46 g, 4,87 mmol) liuokseen EtOH:ssa (50 ml), ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 1,5 tuntia. Väkevää kloorivetyhappoa lisättiin pH-arvoon 4,5 ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 18 tuntia, jolloin dekarboksylaatio oli täydellinen. Reaktioseos väkevöitiin puoleen tilavuuteen ja jakoutettiin NaOH-liuoksella (0,5 M; 100 ml) ja Et<sub>2</sub>O:lla (100 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin suolaliuoksella (25 ml), kuivatettiin (MgSO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikon yhdiste (1,80 g) vaaleanoranssina kumimaisena aineena; δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,35 (2H, n. d,



$\underline{J}$  7,8 Hz,  $\text{CHCH}_2$  pyridiini), 3,80 (3H, s, OMe), 4,25 (1H, t,  $\underline{J}$  7,8 Hz,  $\text{CHCH}_2$  pyridiini), 4,65 (1H, leveä m, OCH), 6,63 (1H, d,  $\underline{J}$  1,8 Hz, ArH orto-asemassa syklopentyylioksiin), 6,70 (1H, dd,  $\underline{J}$  7,8, 1,8 Hz, ArH para-asemassa OMe:iin), 5 6,78 (1H, d,  $\underline{J}$  7,8 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 6,92 (2H, n. d,  $\underline{J}$  6,7 Hz, pyridiini  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ), 7,35 (2H, d,  $\underline{J}$  8,3 Hz,  $2\times\text{ArH}$  meta-asemassa CHO:iin), 7,79 (2H, d,  $\underline{J}$  8,3 Hz,  $2\times\text{ArH}$  orto-asemassa CHO:iin), 8,40 (2H, n. d,  $\underline{J}$  6,7 Hz, pyridiini  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ) ja 9,97 (1H, s, CHO);  $m/z$  (ESI) 402 ( $\text{M}^+ + 1$ , 38 %), 310 (22) ja 309 (100). Otsikon yhdisteen (400 mg)  $\text{Et}_2\text{O}$ :ssa (40 ml) käsittelystä etanolipitoisella HCl:lla (2,5 M) ja väkevöinnistä tyhjöissä saatiin otsikon yhdisteen vetykloridi (420 mg) keltaisena kiinteänä aineena.

#### Esimerkki 20

15 **(±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-hydroksimetyylifenyyli)etyyli]pyridiini**

Natriumboorihydridi (235 mg, 6,21 mmol) lisättiin annoksittain esimerkin 19 yhdisteeseen (1,11 g, 2,85 mmol)  $\text{EtOH}$ :ssa (35 ml)  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ :ssa. Suspension annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 18 tuntia, sitten käsiteltiin tipoittain jäätikkahapolla. Reaktioses väkevöitiin tyhjöissä ja jäännös jakoutettiin  $\text{Et}_2\text{O}$ :lla (50 ml) ja NaOH-liuoksella (1 M; 50 ml). Orgaaninen faasi erotettiin, 20 kuivattiin ( $\text{MgSO}_4$ ) ja väkevöitiin tyhjöissä, jolloin saatiin otsikon yhdiste (1,03 g) värittömänä kumimaisena aineena, sp. 179 - 182  $^\circ\text{C}$ ;  $\delta\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m,  $(\text{CH}_2)_4$ ), 2,4 (1H, hyvin leveä s,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3,31 (2H, d,  $\underline{J}$  7,9 Hz,  $\text{CHCH}_2$  pyridiini), 3,80 (3H, s, OMe), 4,15 (1H, t,  $\underline{J}$  7,9 Hz,  $\text{CHCH}_2$  pyridiini), 4,65 (3H, leveähkö s, OCH +  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 30 6,6 - 6,8 (3H, m,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 6,92 (2H, n. d,  $\underline{J}$  6,5 Hz, pyridiini  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ), 7,19 (2H, d,  $\underline{J}$  8,1 Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ :n  $2\times\text{ArH}$ ), 7,26 (2H, d,  $\underline{J}$  8,1 Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ :n  $2\times\text{ArH}$ ) ja 8,35 (2H, n. d,  $\underline{J}$  6,5 Hz, pyridiini,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ );  $m/z$  (ESI) 404 ( $\text{M}^+ + 1$ , 35 %), 312 (30) ja 311 (100).

Otsikon yhdisteen (600 mg) Et<sub>2</sub>O:ssa (50 ml) käsittelystä etanolipitoisella HCl:lla (2,5 M), väkevöinnistä tyhjössä, minkä jälkeen uudelleenkiteytyksestä (EtOH-Et<sub>2</sub>O) saatiin otsikon yhdisteen vetykloridi (602 mg) valkoisena

5 kiinteänä aineena;  $\delta$ H (d<sub>4</sub>-MeOH) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,72 (2H, d,  $\underline{J}$  8,1 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 3,76 (3H, s, OMe), 4,44 (1H, t,  $\underline{J}$  8,1 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 4,55 (2H, s, CH<sub>2</sub>OH), 4,74 (1H, leveä m, OCH), 6,8 - 6,85 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7,25 - 7,35 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,87 (2H, n. d,  $\underline{J}$  6,8 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>) ja 8,62 (2H, n. d,  $\underline{J}$  6,8 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>) (Huom. CH<sub>2</sub>OH ja HCl ei havaittu).

#### Esimerkki 21

#### (±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-metoksimetyylifenyyli)etyyli]pyridiini

15 Esimerkin 20 yhdiste (400 mg, 1,02 mmol) THF:ssa (10 ml) lisättiin NaH:n (60-%:inen dispersio öljyssä) (124 mg, 3,09 mmol) suspensioon THF:ssa (10 ml) 0 °C:ssa, sitten annettiin lämmetä huoneenlämpötilassa 0,5 tuntia. Seos jäädytettiin -20 °C:seen, käsiteltiin metyylijodidin

20 (98,4  $\mu$ l, 1,58 mmol) liuoksella THF:ssa (5 ml) ja annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan. Lisäannos metyylijodidia (300  $\mu$ l, 4,8 mmol) lisättiin ja seoksen annettiin sekoitua huoneenlämpötilassa yön yli, sitten väkevöitiin tyhjössä. Jäännös altistettiin kromatografialle (SiO<sub>2</sub>; EtOAc-heksaani), jolloin saatiin otsikon yhdiste (125 mg) vaaleankeltaisena kumimaisena aineena;  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,29 (2H, d,  $\underline{J}$  8,3 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 3,38 (3H, s, CH<sub>2</sub>OMe), 3,80 (3H, s, OMe), 4,14 (1H, t,  $\underline{J}$  8,3 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 4,40 (2H, s, CH<sub>2</sub>OMe), 4,63 (1H, leveä m, OCH), 6,6 - 6,8 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6,92 (2H, n. d,  $\underline{J}$  6,5 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,18 (2H, d,  $\underline{J}$  8,2 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>:n 2xArH), 7,25 (2H, d,  $\underline{J}$  8,2 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>:n 2xArH) ja 8,39 (2H, n. d,  $\underline{J}$  6,5 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); m/z (ESI) 419 (M<sup>+</sup>+2, 15 %), 418 (M<sup>+</sup>+1, 45), 326 (33) ja 325 (100).

Otsikon yhdisteen (100 mg) Et<sub>2</sub>O:ssa (25 ml) käsitte-  
 telystä etanolipitoisella HCl:lla (2,5 M), sitten väke-  
 vöinnistä tyhjössä ja uudelleenkiteytyksestä (EtOH-Et<sub>2</sub>O)  
 saatiin otsikon yhdisteen vetykloridi (102 mg) luonnonval-  
 koisena kiinteänä aineena, sp. 182 - 185 °C; δH (d<sub>4</sub>-MeOH)  
 1,5 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,34 (3H, s, CH<sub>2</sub>OMe), 3,71  
 (2H, d, J 8,3 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 3,75 (3H, s, OMe), 4,39  
 (2H, s, CH<sub>2</sub>OMe), 4,43 (1H, t, J 8,3 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini),  
 4,73 (1H, leveä m, OCH), 6,75 - 6,85 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7,25  
 (2H, d, J 8,3 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>:n 2xArH), 7,32 (2H, d, J 8,3 Hz,  
 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>:n 2xArH), 7,84 (2H, n. d, J 6,7 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>)  
 ja 8,61 (2H, n. d, J 6,7 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>).

#### Esimerkki 22

(±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-  
 (4-dimetyyliaminometyylifenyyli)etyyli]pyridiini

Etanolipitoinen HCl (2,5 M) lisättiin tipoitain  
 dimetyyliamiiniin (3,6 ml 14-%:ista paino/tilavuus liuosta  
 CH<sub>3</sub>OH:ssa, 11,1 mmol, 7,6 ekv.), minkä jälkeen esimerkin 19  
 yhdiste (570 mg, 1,46 mmol) CH<sub>3</sub>OH:ssa (5 ml) ja natriumsya-  
 noboorihydridi (92 mg, 1,46 mmol) yhdessä erässä. Reaktio-  
 seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 tuntia, sitten  
 väkevöitiin tyhjössä ja jakoutettiin EtOAc:lla (25 ml) ja  
 NaOH-liuoksella (2 M). Orgaaninen kerros erotettiin, kui-  
 vattiin (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin  
 vaaleanruskea kumimainen aine, joka altistettiin kromato-  
 grafialle (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:19), jolloin saatiin otsi-  
 kon yhdiste (310 mg) vaaleankeltaisena kumimaisena ainee-  
 na; δH (CDCl<sub>3</sub>; 250 MHz) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>),  
 2,21 (6H, s, NM<sub>2</sub>), 3,29 (2H, d, J 7,9 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini),  
 3,37 (3H, s, CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 3,79 (3H, s, OMe), 4,13 (1H, t, J  
 7,9 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 4,64 (1H, leveä m, OCH), 6,63  
 (1H, d, J 1,9 Hz, ArH orto-asemassa syklopentyylioksiin)  
 6,68 (1H, dd, J 8,2, 1,9 Hz, ArH para-asemassa OMe:iin),  
 6,74 (1H, d, J 8,2 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 6,92  
 (2H, n. d, J 6,0 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,13 (2H, d, J 8,2

Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>:n 2xArH), 7,24 (2H, d, J 8,2 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>:n 2xArH) ja 8,37 (2H, n. d, J 6,0 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); m/z (ESI) 432 (M<sup>+</sup>+2, 30 %), 431 (M<sup>+</sup>+1, 100), 338 (31), 294 (16), 226 (16) ja 136 (9).

5 Otsikon yhdisteen (310 mg) Et<sub>2</sub>O:ssa (25 ml) käsittelystä etanolipitoisella HCl:lla (2,5 M) ja väkevöinnistä tyhjössä saatiin otsikon yhdisteen divetykloridi (360 mg) vaaleankeltaisena kiinteänä aineena; δH (d<sub>4</sub>-MeOH) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,82 (6H, s, CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 3,75 (5H, sl. leveä s, OMe + CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 4,27 (2H, s, CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 4,52 (1H, t, J n. 8,0 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 4,78 (1H, leveä m, OCH), 6,8 - 6,9 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7,4 - 7,6 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,88 (2H, n. d, J 6,7 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 8,63 (2H, n. d, J 6,7 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>) (Huom. HCl ei havaittu).

15 **Esimerkki 23**

**(±)-4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etyyli]bentsoehappo**

Vesipitoinen natriumdivetyfosfaatti (5-%:inen; 15 ml), sitten KMnO<sub>4</sub> (2,0 g, 12,7 mmol) vedessä (20 ml) lisättiin esimerkin 19 yhdisteen (1,50 g, 3,85 mmol) liuokseen t-butanolissa (25 ml) huoneenlämpötilassa. 0,25 tunnin kuluttua vesipitoinen natriumsulfiittiliuos (20 ml) lisättiin, reaktioseos suodatettiin Celite®n läpi, suodatinkakku pestiin hyvin NaOH-liuoksella (0,5 M) ja suodos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös jakoutettiin Et<sub>2</sub>O:lla (50 ml) ja vedellä (50 ml), vesifaasi erotettiin ja tehtiin happamaksi pH-arvoon 4 väkevällä kloorivetyhapolla. Seosta jäähdytettiin yön yli noin 4 °C:ssa, sakka suodatettiin ja pestiin vedellä sitten Et<sub>2</sub>O:lla, ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikon yhdiste (950 mg, 61 %) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 161 - 163 °C; δH (d<sub>4</sub>-MeOH) 1,5 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,42 (2H, d, J 8,0 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 3,75 (3H, s, OMe), 4,35 (1H, t, J 8,0 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 4,70 (1H, leveä m, OCH), 6,7 - 6,85 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7,18 (2H, d, J 6,7 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,38 (2H, d, J

8,3 Hz, 2xArH meta-asemassa CO<sub>2</sub>H:iin), 7,93 (2H, d, J 8,3 Hz, 2xArH orto-asemassa CO<sub>2</sub>H) ja 8,30 (2H, d, J 6,7 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>) (Huom. CO<sub>2</sub>H ei havaittu); m/z (ESI) 419 (M<sup>+</sup>+2, 12 %), 418 (M<sup>+</sup>+1, 40), 326 (23) ja 325 (100).

5 Otsikon yhdisteen (235 mg) Et<sub>2</sub>O:ssa (25 ml) käsitte-  
lystä etanolipitoisella HCl:lla (2,5 M), väkevöinnistä  
tyhjössä ja uudelleenkiteytyksestä (EtOH-Et<sub>2</sub>O) saatiin ot-  
sikon yhdisteen vetykloridi (224 mg) valkoisena kiinteänä  
aineena; δH (d<sub>4</sub>-MeOH) 1,5 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,75  
10 (2H, d, J 8,0 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 3,75 (3H, s, OMe), 4,52  
(1H, t, J 8,0 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 4,74 (1H, leveä m,  
OCH), 6,8 - 6,9 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7,43 (2H, d, J 8,3 Hz, 2xArH  
meta-asemassa CO<sub>2</sub>H:iin), 7,80 (2H, d, J 8,3 Hz, 2xArH orto-  
asemassa CO<sub>2</sub>H:iin), 7,88 (2H, d, J 6,7 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>)  
15 ja 8,62 (2H, d, J 6,7 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>) (Huom. CO<sub>2</sub>H ja  
HCl ei havaittu).

#### Esimerkki 24

#### (±)-4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etyyli]bentsamidi

20 N-metyylimorfoliini (163 μl, 1,48 mmol, 1,5 ekv.)  
sitten isobutyliklooriformaatti (142 μl, 1,09 mmol, 1,1  
ekv.) lisättiin esimerkin 23 yhdisteeseen (400 mg, 1,00  
mmol) THF-DMF:ssa (20 ml; 3:1) -20 °C:ssa. Väkevä vesipi-  
toinen ammoniakiliuos (1,0 ml) lisättiin, seoksen annet-  
25 tiin lämmitä huoneenlämpötilaan yön yli, sitten väkevöi-  
tiin tyhjössä. Jäännös jakoutettiin EtOAc:lla (25 ml) ja  
NaOH-liuoksella (1 M; 20 ml). Orgaaninen kerros erotet-  
tiin, pestiin fosfaattipuskurilla (pH 7), kuivattiin  
(MgSO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös altistettiin kro-  
30 matografialle (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:19), jolloin saatiin  
otsikon yhdiste (245 mg) vaaleankeltaisena kumimaisena  
aineena, sp. 180 - 182 °C; δH (CDCl<sub>3</sub>; 250 MHz) 1,5 - 2,0  
(8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,32 (2H, d, J 7,9 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridii-  
ni), 3,80 (3H, s, OMe), 4,20 (1H, t, J 7,9 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyri-  
35 diini), 4,64 (1H, leveä m, OCH), 5,6 (1H, hyvin leveä s,

CONH), 6,0 (1H, hyvin leveä s, CONH), 6,63 (1H, d,  $\underline{J}$  2 Hz, ArH orto-asemassa syklopentyylioksiin), 6,68 (1H, dd,  $\underline{J}$  8,2, 2,0 Hz, ArH para-asemassa OMe:iin), 6,76 (1H, d,  $\underline{J}$  8,2 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 6,92 (2H, n. d,  $\underline{J}$  6,0 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,26 (2H, n. d,  $\underline{J}$  8,3 Hz, 2xArH meta-asemassa CONH<sub>2</sub>:iin), 7,71 (2H, n. d,  $\underline{J}$  8,3 Hz, 2xArH orto-asemassa CONH<sub>2</sub>:iin) ja 8,40 (2H, n. d,  $\underline{J}$  6,0 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); m/z (ESI) 418 ( $\underline{M}^+ + 2$ , 15 %), 417 ( $\underline{M}^+$ , 48), 325 (22) ja 324 (100).

10 Otsikon yhdisteen (240 mg) Et<sub>2</sub>O:ssa (25 ml) käsittelystä etanolipitoisella HCl:lla (2,5 M), väkevöinnistä tyhjössä ja uudelleenkiteytyksestä (EtOH-Et<sub>2</sub>O) saatiin otsikon yhdisteen vetykloridi (245 mg) valkoisena kiinteänä aineena;  $\delta$ H (d<sub>4</sub>-MeOH) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,75  
15 (2H, d,  $\underline{J}$  8,2 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 3,75 (3H, s, OMe), 4,54 (1H, t,  $\underline{J}$  8,2 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 4,76 (1H, leveä m, OCH), 6,8 - 6,9 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7,44 (2H, d,  $\underline{J}$  8,4 Hz, 2xArH meta-asemassa CONH<sub>2</sub>:iin), 7,88 (2H, d,  $\underline{J}$  6,7 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,94 (2H, d,  $\underline{J}$  8,4 Hz, 2xArH orto-asemassa  
20 CONH<sub>2</sub>:iin) ja 8,63 (2H, d,  $\underline{J}$  6,7 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>) (Huom. CONH<sub>2</sub> ja HCl ei havaittu).

#### Esimerkki 25

#### (±)-etyyli-4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksyfenyyli)-2-(4-pyridyyli)etyyli]bentsoaatti

25 Asetyylikloridi (500  $\mu$ l) lisättiin EtOH:iin (10 ml), minkä jälkeen esimerkin 23 yhdiste (385 mg, 0,95 mmol), ja saatua liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 18 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin tyhjössä, ja jäännös jakouutettiin vesipitoisella natriumkarbonaattiliuoksella  
30 (2 M; 10 ml) ja Et<sub>2</sub>O:lla (25 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>), väkevöitiin tyhjössä ja jäännös altistettiin kromatografialle (SiO<sub>2</sub>; EtOAc-heksaani, 1:1 - 3:2), jolloin saatiin otsikon yhdiste (300 mg) vaaleankeltaisena kumimaisena aineena, sp. 170 - 173 °C;  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>)  
35 1,39 (3H, t,  $\underline{J}$  7,5 Hz, COCH<sub>2</sub>Me), 1,5 - 2,0 (8H, leveä m,

(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,32 (2H, d, J 8,0 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 3,80 (3H, s, OMe), 4,20 (1H, t, J 8,0 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 4,30 (2H, q, J 7,5 Hz, COCH<sub>2</sub>Me), 4,62 (1H, leveä m, OCH), 6,65 (1H, d, J 2,0 Hz, ArH orto-asemassa syklopentyylioksiin), 6,68 (1H, dd, J 7,8 2,0 Hz, ArH para-asemassa OMe:iin), 6,78 (1H, d, J 7,8 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 6,92 (2H, dd, J 5,2, 0,8 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,25 (2H, d, J 8,5 Hz, 2xArH meta-asemassa CO<sub>2</sub>Et:iin), 7,94 (2H, d, J 8,5 Hz, 2xArH orto-asemassa CO<sub>2</sub>Et:iin) ja 8,40 (2H, dd, J 5,2, 0,8 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); m/z (ESI) 447 (M<sup>+</sup>+2, 20 %), 446 (M<sup>+</sup>+1, 63), 354 (27), 353 (100) ja 285 (35).

Otsikon yhdisteen (295 mg) Et<sub>2</sub>O:ssa (25 ml) käsittelystä etanolipitoisella HCl:lla (2,5 M), väkevöinnistä tyhjössä ja uudelleenkiteytyksestä (EtOH-Et<sub>2</sub>O) saatiin otsikon yhdisteen vetykloridi (300 mg) luonnonvalkoisena kiinteänä aineena; δH (d<sub>4</sub>-MeOH) 1,36 (3H, t, J 7,2 Hz, COCH<sub>2</sub>Me), 1,5 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,73 (2H, d, J 8,2 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 3,76 (3H, s, OMe), 4,33 (2H, q, J 7,2 Hz, COCH<sub>2</sub>Me), 4,53 (1H, t, J 8,2 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 4,75 (1H, leveä m, OCH), 6,8 - 6,9 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7,45 (2H, d, J 8,4 Hz, 2xArH meta-asemassa CO<sub>2</sub>Me:iin), 7,84 (2H, d, J 6,5 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,94 (2H, d, J 8,4, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>) ja 8,61 (2H, d, J 6,5 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>).

#### **Esimerkki 26**

**(±)-2-kloori-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksi-fenyyli)-2-fenyylietyyli]pyridiini**

Esimerkin 6 yhdisteen (2,39 g, 6,16 mmol) ja fosforioksidikloridin (25 ml) seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen yön yli. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, sitten lisättiin varovasti kylläiseen kaliumkarbonaattiliuokseen (250 ml). Kaliumhydroksidi (2 M) lisättiin pH-arvoon 7,5 ja keltaoranssia seosta uutettiin EtOAc:lla (3 x 50 ml). Uute pestiin suolaliuoksella (30 ml), kuivatettiin (MgSO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin punaruskea kumimainen aine, joka altistettiin kromatografialle

(SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O-heksaani, 1:1), jolloin saatiin otsikon yhdiste (1,16 g, 46 %) vaaleankeltaisena kumimaisena aineena; δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,30 (2H, d, J 8,0 Hz, PhCHCH<sub>2</sub>), 3,80 (3H, s, OMe), 4,14 (1H, t, J 8,0 Hz, PhCHCH<sub>2</sub>), 4,66 (1H, leveä m, OCH), 6,68 (1H, d, J 2,0 Hz, ArH orto-asemassa syklopentyylioksiin), 6,69 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, ArH para-asemassa OMe:iin), 6,76 (1H, d, J 8,0 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 6,84 (1H, d, J 6,5 Hz, pyridiini H<sub>5</sub>), 7,00 (1H, s, pyridiini H<sub>3</sub>), 7,05 - 7,3 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ja 8,17 (1H, d, J 6,5 Hz, pyridiini H<sub>6</sub>).

### Esimerkki 30

a) (±)-4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etyyli]aniliini, divetykloridi, hemihydraatti

Seosta, jonka muodostivat välituote 26 (3,80 g), ammoniumformaatti (1,63 g) ja 10-%:inen Pd/C (noin 100 mg) EtOH:ssa (50 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 2 tuntia, sitten sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 vuorokautta. Reaktioseos suodatettiin sitten Celite<sup>®</sup>n läpi ja suodos väkevöitiin tyhjöissä. Jäännös jakouutettiin vesipitoisella NaOH:lla (1 M; 50 ml) ja CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla (50 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjöissä. Jäännös liuotettiin Et<sub>2</sub>O:iin (50 ml) ja käsiteltiin etanolipitoisella HCl:lla (2,5 M), sitten väkevöitiin tyhjöissä. Jäännös uudelleenkiteytettiin (EtOH-Et<sub>2</sub>O), jolloin saatiin otsikon yhdiste (3,4 g) luonnonvalkoisena kiinteänä aineena (todettu: C, 63,97; H, 6,52; N, 5,77, C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. 2 HCl · 5 H<sub>2</sub>O vaatii C, 63,83; H, 6,64; N, 5,96 %); δH (d<sub>4</sub>-MeOH) 1,5 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,7 - 3,85 (2H, m, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 3,74 (3H, s, OMe), 4,56 (1H, t, J 8,8 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 4,75 (1H, leveä OCH), 6,8 - 6,85 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7,35 (2H, n. d, J 8,5 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>:n ArH), 7,55 (2H, d, J 8,5 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>:n ArH), 7,91 (2H, d, J 6,6 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>) ja 8,65 (2H, d, J 6,6 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>,



H<sub>6</sub>) (Huom. NH<sub>2</sub> ja 2 HCl ei havaittu); m/z (ESI) 389 (M<sup>+</sup>+1, 11 %), 297 (26), 296 (100) ja 228 (11).

Seuraava yhdiste valmistettiin tavalla, joka on samanlainen kuin esimerkin 28a yhdisteen tapa.

5           **b) (±)-2-[4-(1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etyyli]fenyyli]-4,4-dimetyyli-1,3-ok-satsoliini, divetykloridi, dihydraatti**

10           Välituotteesta 28b (0,27 g, 0,56 mmol), ammonium-formaatista (0,70 g, 11,2 mmol) ja 10-%:isestä Pd/C:stä (50 mg). Kromatografiasta (SiO<sub>2</sub>; EtOAc) saatiin otsikon yhdisteen vapaa emäs (180 mg) kirkkaana kumimaisena aineena.

15           Otsikon yhdisteen vapaan emäksen liuottamisesta Et<sub>2</sub>O:iin ja käsittelystä eetteripitoisella HCl:lla (1 M) saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiinteänä aineena. (Todettu: C, 61,98; H, 6,53; N, 4,61. C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·2HCl·2H<sub>2</sub>O vaatii C, 62,17; H, 6,96; N, 4,83 %); δH (d<sub>4</sub>-MeOH) 1,59 (6H, s, CMe<sub>2</sub>), 1,6 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,75 (3H, s, OMe), 3,7 - 3,9 (2H, m, CH<sub>2</sub>-pyridiini), 4,64 (1H, t, CHCH<sub>2</sub>-pyridyyli), 4,73 (1H, m, OCH), 4,77 (2H, s, CH oksatsoliinyyli), 6,8 - 6,9 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7,68 (2H, d, J 8,4 Hz, ArH meta-asemassa oksatsoliiniin), 7,90 (2H, d, J 6,6 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 8,01 (2H, d, J 8,4 Hz, ArH orto-asemassa oksatsoliiniin) ja 8,65 (2H, d, J 6,5 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); m/z (ESI) 471 (M<sup>+</sup>+1, 100 %), 378 (67) ja 245 (20).

25

#### **Esimerkki 31**

**(±)-etyyli-N-(4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etyyli]fenyyli)karbamaatti**

30           Etyyliklooriformaatti (81 mg, 0,74 mmol, 1,3 ekv.) lisättiin tipoittain seokseen, jonka muodostivat esimerkin 30 yhdiste (221 mg, 0,57 mmol) ja trietyyliamiini (75 mg, 0,74 mmol, 1,3 ekv.) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (20 ml). Reaktioseosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa, sitten väkevöitiin tyhjöissä, ja jäännös altistettiin kromatografialle (SiO<sub>2</sub>; heksaani/EtOAc, 1:1), jolloin saatiin otsikon yhdiste (170

35

mg) valkoisena kiinteänä aineena;  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,29 (3H, t,  $\underline{J}$  7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>Me), 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,27 (2H, d,  $\underline{J}$  7,9 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 3,79 (3H, s, OMe), 4,10 (1H, t,  $\underline{J}$  7,9 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 4,20 (2H, q,  $\underline{J}$  7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>Me), 4,64 (1H, leveä m, OCH), 6,51 (1H, leveä s, NH), 6,6 - 6,8 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6,92 (2H, d,  $\underline{J}$  5,9 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,11 (2H, d,  $\underline{J}$  8,4 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>:n ArH), 7,27 (2H, d,  $\underline{J}$  8,4 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>:n ArH) ja 8,38 (2H, d,  $\underline{J}$  5,9 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>);  $m/z$  (ESI) 461 ( $M^+ + 1$ , 90 %), 369 (25) ja 368 (100).

10 **Esimerkki 32**

**(±)-N-[4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etyyli]fenyyli]N'-etyyliurea**

Seosta, jonka muodostivat esimerkin 30 yhdiste (246 mg, 0,63 mmol) ja etyyli-isosyanaatti (68 mg, 0,95 mmol, 1,5 ekv.) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (20 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 vuorokautta. Lisäannos etyyli-isosyanaattia (68 mg, 0,95 mmol, 1,5 ekv.) lisättiin, ja seoksen annettiin sekoittua 20 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös altistettiin kromatografialle (SiO<sub>2</sub>; EtOAc), jolloin saatiin otsikon yhdiste (221 mg) valkoisena kiinteänä aineena;  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 1,14 (3H, t,  $\underline{J}$  7,2 Hz, OCH<sub>2</sub>Me), 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,2 - 3,35 (4H, m, CHCH<sub>2</sub> pyridiini + OCH<sub>2</sub>Me), 3,79 (3H, s, OMe), 4,11 (1H, t,  $\underline{J}$  7,8 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 4,59 (1H, leveä m, NHCONH), 4,66 (1H, leveä m, OCH), 6,16 (1H, leveä s, NHCONH), 6,65 - 6,7 (2H, m, ArH meta-asemassa OMe:iin), 6,75 (1H, d,  $\underline{J}$  8,2 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 6,93 (2H, leveä m, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,12 (2H, d,  $\underline{J}$  8,6 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>:n ArH), 7,18 (2H, d,  $\underline{J}$  8,6 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>:n ArH) ja 8,39 (2H, leveä s, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>);  $m/z$  460 ( $M^+ + 1$ , 100 %) ja 117 (16).

30 **Esimerkki 33**

**(±)-N-[4-{1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)}-2-(4-pyridyyli)etyyli]fenyyliasetamidi**

35 Asetyylikloridi (62 mg, 0,79 mmol, 1,3 ekv.) lisättiin tipoittain esimerkin 30 yhdisteeseen (235 mg, 0,60

mmol)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (20 ml) 0 °C:ssa, ja seoksen annettiin sekoittua huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktioseos väkevöitiin tyhjässä ja jäännös altistettiin kromatografialle ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1), jolloin saatiin otsikon yhdiste (140 mg) valkoisena kiinteänä aineena;  $\delta\text{H}$  ( $\text{d}_4$ -MeOH) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m,  $(\text{CH}_2)_4$ ), 2,09 (3H, s, COMe), 3,37 (2H, d,  $\underline{J}$  8,2 Hz,  $\text{CHCH}_2$  pyridiini), 3,75 (3H, s, OMe), 4,23 (1H, t,  $\underline{J}$  8,2 Hz,  $\text{CHCH}_2$  pyridiini), 4,69 (1H, leveä m, OCH), 6,73 (1H, d,  $\underline{J}$  1,9 Hz, ArH orto-asemassa syklopentyylioksiin), 6,77 (1H, dd,  $\underline{J}$  8,2, 1,9 Hz, ArH para-asemassa OMe:iin), 6,82 (1H, d,  $\underline{J}$  8,2 Hz, ArH orto-asemassa OMe:iin), 7,15 (2H, d,  $\underline{J}$  5,7 Hz, pyridiini  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ), 7,21 (2H, m,  $\underline{J}$  8,6 Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ :n ArH), 7,42 (2H, d,  $\underline{J}$  8,6 Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ :n ArH) ja 8,27 (2H, leveä s, pyridiini  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ) (Huom. NH ei havaittu);  $m/z$  (ESI) 431 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100 %) ja 338 (22).

#### **Esimerkki 34**

#### **(±)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(2-furyyli)-2-hydroksietyyli]pyridiini**

n-butyylilitium (1,6 M liuos heksaanissa; 16,9 ml, 27 mmol) lisättiin furaanin (1,84 g, 1,96 ml, 27 mmol) sekoitettuun liuokseen THF:ssa (25 ml) -70 °C:ssa. Yhden tunnin kuluttua -70 °C:ssa välituotteen 1 (4,0 g, 18 mmol) liuos THF:ssa (10 ml) lisättiin 10 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin -70 °C:ssa 0,75 tuntia, lämmitettiin huoneenlämpötilaan 0,75 tunnin aikana, sitten vaimennettiin vedellä (100 ml) ja uutettiin  $\text{Et}_2\text{O}$ :lla (3 x 60 ml). Uute pestiin suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin ( $\text{MgSO}_4$ ) ja väkevöitiin tyhjässä. Jäljelle jäänyt oranssinkeltainen öljy altistettiin kromatografialle ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksaani, 3:1, sitten  $\text{Et}_2\text{O}$ /heksaani, 1:1), jolloin saatiin (3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)(2-furyyli)metanoli (3,2 g, 61 %) värittömänä epästabiilina öljynä;  $\nu_{\text{max}}$  (puhdas) 3 500  $\text{cm}^{-1}$ .

Alkoholia (3,2 g) sekoitettiin manganeesi(IV)oksidin (10 g) kanssa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (100 ml) huoneenlämpötilassa

3 tuntia. Seos suodatettiin Celite®n läpi ja suodos väke-  
vöitiin tyhjössä. Jäljelle jäänyt tumma öljy altistettiin  
kromatografialle (SiO<sub>2</sub>), jolloin saatiin (3-syklopentyyli-  
oksi-4-metoksifenyyli)-(2-furyyli)ketoni (1,9 g);  $\nu_{\max}$  (puh-  
5 das) 1620 cm<sup>-1</sup>.

n-butyyllitium (1,6 M liuos heksaaneissa; 4,2 ml,  
6,64 mmol) lisättiin 4-metyylipyridiinin (0,62 g, 0,65 ml,  
6,64 mmol) liuokseen THF:ssa (25 ml) -70 °C:ssa. 0,5 tun-  
nin kuluttua raaka ketonin (1,9 g, n. 6,6 mmol) liuos  
10 THF:ssa (5 ml) lisättiin, sekoitettiin 1 tunti -70 °C:ssa,  
sitten huoneenlämpötilassa 0,25 tuntia. Reaktioseos vai-  
mennettiin vedellä (50 ml) ja uutettiin EtOAc:lla (3 x 50  
ml). Uute kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>), väkevöitiin tyhjössä, ja jäl-  
jelle jäänyt punainen öljy altistettiin kromatografialle  
15 (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/heksaani, 3:2), jolloin saatiin otsikon yhdis-  
te (1,23 g, 49 %) vaaleankeltaisena öljynä;  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>)  
1,5 - 1,9 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,84 (1H, leveä s, OH),  
3,30 (1H, d, J 13,2 Hz, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub> pyridiini), 3,59 (1H, d, J,  
13,2 Hz, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub> pyridiini), 3,82 (3H, s, OMe), 4,65 (1H,  
20 leveä m, OCH), 6,24 (1H, dd, J 3,3, 0,7 Hz, furaani H<sub>3</sub>),  
6,35 (1H, dd, J 3,3, 1,8 Hz, furaani H<sub>4</sub>), 6,75 - 6,85 (3H,  
m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6,85 (2H, dd, J 4,5 1,6 Hz, pyridiini H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>),  
7,43 (1H, dd, J 1,8, 0,7 Hz, furaani H<sub>5</sub>), ja 8,33 (2H, dd,  
J 4,5, 1,6 Hz, pyridiini H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); m/z (ESI) 402 (M<sup>+</sup>+23, 20  
25 %), 380 (M<sup>+</sup>+1, 35), 287 (100), 95 (28) ja 94 (97).

#### Esimerkki 36

#### 5-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fe- nyylietyyli]-1-metyyli-imidatsoli

Metyyliamiini kuplitettiin sekoitettuun seokseen,  
30 jonka muodostivat välituote 39 (1,0 g), 3Å molekyylliseulat  
(n. 5 g) ja 4-tolueenisulfonihappomonohydraatti (n. 50  
mg). 1,5 tunnin huoneenlämpötilassa sekoittamisen jälkeen  
lisättiin muutama tippa Et<sub>3</sub>N:a, ja reaktioseos suodatettiin  
käyttäen Et<sub>2</sub>O-pesuliuosta. Suodos väkevöitiin tyhjössä,  
35 jolloin saatiin välituoteimiini lähes värittömänä öljynä

(0,88 g). Seosta, jonka muodostivat raaka imiini (0,88 g), t-butyyliamiini (,51 ml) ja 4-tolueenisulfonyyli)metyyliisosyanidi (TosMIC) (0,63 g) dimetoksietaanissa (30 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 42 tuntia. Reaktioseos suodatettiin sitten ja suodos jakoutettiin 20-%:isella HCl:lla (50 ml) ja Et<sub>2</sub>O:lla (50 ml). Vesikerros erotettiin ja yhdistettiin muiden 20-%:isten HCl-uuteiden kanssa (2 x 25 ml). Happouute pestiin Et<sub>2</sub>O:lla (25 ml), tehtiin emäkseksi kiinteällä KOH:lla, sitten uutettiin Et<sub>2</sub>:lla (3 x 40 ml). Orgaaninen uute pestiin suolaliuoksella (20 ml), kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja väkevöitiin tyhjöissä. Jäljelle jäänyt tumma öljy (0,6 g) altistettiin kromatografialle (SiO<sub>2</sub>; EtOAc - 2-%:inen MeOH-EtOAc), jolloin saatiin otsikon yhdiste (206 mg) kirkkaana vaaleankeltaisena öljynä; δH (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 - 2,0 (8H, leveä m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,2 - 3,3 (5H, m, NMe + CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 3,80 (3H, s, OMe), 4,14 (1H, t, J 7,7 Hz, CHCH<sub>2</sub> pyridiini), 4,65 (1H, leveä m, OCH), 6,6 - 6,8 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> + imidatsoli H<sub>4</sub>) ja 7,15 - 7,35 (6H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> + imidatsoli H<sub>2</sub>); m/z (ESI) 377 (M<sup>+</sup>+1, 100 %).

#### 20           **Formulaatioesimerkit**

Keksinnön yhdisteet voidaan formuloida farmaseuttista käyttöä varten lukuisiin muotoihin käyttäen mitä tahansa sopivaa täyteainetta. Siten esimerkiksi oraalista käyttöä varten keksinnön yhdisteet, kuten esimerkkien yhdisteet, voidaan formuloida kiinteänä annosmuotona sekoittamalla sopiva yhdisteen paino (esimerkiksi 50 mg) maissitärkkelyksen (50 - 99 % paino/paino), vedettömän kolloidisen silikan (0 - 10 % paino/paino) ja orgaanisen tai epäorgaanisen hapon kanssa (enintään 1 % paino/paino), jolloin täytetään sopivan kokoiset kapselit, esim. valkoiset läpinäkymättömät kovagelatiinikapselit koko 3. Jos halutaan, sama seos voidaan puristaa tableteiksi.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiivisuus ja selektiivisyys havainnollistettiin seuraavilla kokeilla.

Näissä kokeissa lyhenne FMLP merkitsee peptidiä N-formyyli-met-leu-phe.

#### **Eristetty entsyymi**

5 Keksinnön mukaisten yhdisteiden voimakkuus ja selektiivisyys määritettiin käyttäen erilaisia PDE-isoentsyymejä seuraavasti:

- i. PDE I, kanin sydän
- ii. PDE II, kanin sydän
- 10 iii. PDE III, kanin sydän, Jurkat-solut
- iv. PDE IV, HL60 solut, kanin aivot, kanin munuaisten ja ihmisen rekombinantti PDE IV
- v. PDE V, kanin keuhko, marsun keuhko

Geeniä koodaava ihmisen PDE IV on kloonattu ihmisen monosyyteistä (Livi, et al., 1990, Molecular and Cellular Biology, 10, 2678). Käyttäen samanlaisia menetelmiä olemme kloonanneet ihmisen PDE IV geenejä lukuisista lähteistä mukaan lukien eosinofiilit, neutrofiilit, lymfosyytit, monosyytit, aivo- ja neuronaaaliset kudokset. Nämä geenit on siirretty hiivaan käyttäen indusoitavaa vektoria, ja erilaisia rekombinanttiproteiineja on osoitettu, joilla on PDE IV:n biokemialliset ominaispiirteet (Beavo and Reifsnnyder, 1990, TIPS, 11, 150). Näitä rekombinanttientsyymejä, erityisesti ihmisen eosinofiili rekombinantti PDE IV, on käytetty perusteena voimakkaiden, selektiivisten PDE IV -inhibiittorien seulonnassa.

25 Entsyymit puhdistettiin isoentsyymihomogenisyyteen käyttäen standardi kromatografisia tekniikoita.

Fosfodiesteri-aktiivisuus analysoitiin seuraavasti. Reaktio suoritettiin 150  $\mu$ l:ssa standardia seosta, joka sisälsi (loppupitoisuudet): 50 mM 2-[[tris(hydroksimetyyli)metyyli]amino]-1-etaanisulfonihappo (TES)-NaOH puskurin (pH 7,5), 10 mM  $MgCl_2$ :n, 0,1  $\mu$ M [ $^3H$ ]-cAMP:n ja vehikkelin tai erilaiset pitoisuudet koeyhdisteitä. Reaktio aloitettiin lisäämällä entsyymiä ja suoritettiin 30  $^{\circ}C$ :ssa 5 - 30 minuutin ajan. Reaktio päätettiin lisää-

mällä 50  $\mu$ l 2-%:ista trifluoietikkahappoa, joka sisälsi [ $^{14}$ C]-5'AMP:a tuotteen talteen ottamisen määrittämistä varten. Näyte-erä levitettiin neutraalia alumiinioksidia olevalle kolonnille, ja [ $^3$ H]-cAMP eluoitiin 10 ml:lla 0,1 TES-NaOH-puskuria (pH 8). [ $^3$ H]-5'-AMP-tuote eluoitiin 2 ml:lla 2 M NaOH:a tuikeviaaliin, joka sisälsi 10 ml tuikeseosta. [ $^3$ H]-5'AMP:n talteen saaminen määritettiin käyttäen [ $^{14}$ C]-5'AMP:a, ja kaikki analyysit suoritettiin reaktion lineaarisella alueella.

10 Keksinnön mukaiset yhdisteet, kuten tässä olevat esimerkkien yhdisteet, aiheuttavat pitoisuusriippuvaisen rekombinantti PDE IV:n inhibition 0,1 - 1000 nM:ssa, samalla kun oli vähän tai ei lainkaan aktiivisuutta PDE I, II, III tai V vastaan pitoisuuksissa enintään 100  $\mu$ M.

## 15 2. cAMP:n kohoaminen leukosyyteissä

Keksinnön yhdisteiden vaikutus solun sisäiseen cAMP:hen tutkittiin käyttäen ihmisen neutrofiilejä tai marsun eosinofiilejä. Ihmisen neutrofiilit erotettiin perifeerisestä verestä, inkuboitiin dihydrocytokalasiinin B ja koeyhdisteen kanssa 10 minuuttia, ja stimuloitiin sitten FMLP:llä. Marsun eosinofiilit otettiin talteen huuhtelemalla peritoneaalisesti eläimet, joita oli aikaisemmin hoidettu vatsakalvonsisäisillä injektioilla ihmisen seerumia. Eosinofiilit erotettiin peritoneaalisesta tulehdusnesteestä ja inkuboitiin isoprenaliinin ja koeyhdisteen kanssa. Molemmilla solutyypeillä suspensiot sentrifugoitiin inkuboinnin lopuksi, solupelletit suspendoitiin uudelleen puskuriin ja kiehutettiin 10 minuuttia ennen cAMP:n mittaamista spesifisellä radioimmunoanalyysillä (DuPont).

30 Voimakkaimmat esimerkkien mukaiset yhdisteet aiheuttivat pitoisuusriippuvaisen cAMP:n kohoamisen neutrofiileissä ja/tai eosinofiileissä pitoisuuksissa 0,1 nM - 1  $\mu$ M.

### 3. Leukosyytin toiminnan tukahduttaminen

Keksinnön yhdisteistä tutkittiin niiden vaikutukset superoksidin muodostumiseen, kemotaksiaan ja neutrofiilien ja eosinofiilien adheesioon. Eristettyjä leukosyyttejä inkuboitiin divetytsytokalaniini B:n kanssa vain superoksidin muodostamiseksi ja koeyhdisteen kanssa ennen stimuloitua FMLP:llä. Voimakkaimmat esimerkkien yhdisteet aiheuttivat pitoisuusriippuvaisen superoksidin muodostumisen, kemotaksian ja adheesioinhibition pitoisuuksissa 0,1 nM - 1 µM.

Lipopolysakkaridin (LPS) aiheuttamaa kasvaimen kuoliotekijän (TNF) synteesiä ihmisen perifeerisen veren monosyyteillä (PBM) inhiboidaan esimerkkien yhdisteillä pitoisuuksissa 0,01 nM - 10 µM.

### 4. Supistuneen henhitystiehyen sileän lihaksen rentouttaminen in vitro

Tutkittiin keksinnön yhdisteiden vaikutuksia mar-  
susta eristettyyn henkitorven sileään lihakseen. Eristetyt henkitorvirenkaat suspendoitiin elinkylpyihin ja upotettiin hapetettuun Krebsin liuokseen. Sileää lihasta supistettiin alle enimmäispitoisuuksilla histamiinia tai karbakolia ennen suurenevien koeyhdistepitoisuuksien lisäämistä elinkylpyihin. Voimakkaimmat esimerkkien yhdisteet aiheuttivat pitoisuusriippuvaisen sekä histamiinin että karbakolin aiheuttamien supistusten kääntämisen pitoisuuksissa 1 nM - 100 µM. Yhdisteet olivat yleensä voimakkaampia käännettäessä histamiinin aiheuttamaa kuntoa kuin karbakolin aiheuttamaa kuntoa.

### 5. Vaikutukset sydänlihakseen in vitro

Keksinnön yhdisteistä on testattu niiden vaikutukset eristettyyn sydänlihakseen. Oikean eteisen ja nystylihakset leikattiin marsujen sydämistä ja suspendoitiin elinkylpyihin spontaanisti sykkivän eteisen nopeuden (kro-  
notooppinen) ja sähköisesti stimuloitun nystylihaksen voiman (inotrooppinen) mittaamiseksi. Näissä valmisteissa



selektiivisillä PDE IV -inhibiittoreilla, kuten rolipramilla, ei ole mitään suoria vaikutuksia, kun taas selektiivisillä PDE III -inhibiittoreilla, kuten milrinoni, on positiiviset kronotrooppiset ja inotrooppiset vaikutukset. Ei-spesifinen PDE-inhibiittori teofylliini, jota käytetään astmassa keuhkoputkea laajentavana aineena, aiheuttaa myös merkittäviä kardiovaskulaarisia muutoksia, kuten sydämen tiheälyöntisyyttä. Selektiiviset PDE IV -inhibiittorit ovat siksi edullisempia kuin teofylliini vähentyneiden kardiovaskulaaristen sivuvaikutuksien vuoksi. Voimakkaimilla ja selektiivisimmillä esimerkkien yhdisteillä ei ole sivuvaikutuksia eteis- ja nystyliihaksiin in vitro pitoisuuksissa enintään 10  $\mu\text{M}$ , mutta yhdistelmässä PDE III -inhibiittorien kanssa nämä inhibiittorit osoittivat lisääntyntä kronotrooppista ja inotrooppista aktiivisuutta, joka on tyypillistä selektiivisen tyypin IV-inhibiittoreille.

#### 6. Tulehduksen vastainen aktiivisuus in vivo

Interleukin-5 (IL-5) aiheuttamaa keuhkopussin eosinofiliaa rotissa (Lisle, et al., 1993, Br. J. Pharmacol. 108, 230p) inhiboidaan esimerkkien yhdisteillä, jotka annetaan oraalisesti annoksissa 0,0001 - 10,0 mg/kg. Voimakkaimmat yhdisteet aiheuttavat annosriippuvaisen vähenemisen kulkeutuvissa eosinofiileissa 0,003 - 0,03 mg/kg:lla ED<sub>50</sub>S:a oraalisesti.

Keksinnön yhdisteet myös vähentävät verihiutaleen aktivointitekijän (PAF) rotissa aiheuttamia tulehdusvas-teita.

#### 7. Allergian vastainen aktiivisuus in vivo

Keksinnön yhdisteistä on testattu vaikutukset IgE-välitteiseen allergiseen keuhkotulehdukseen, joka aiheutuu antigeenin sisäänhengittämisestä herkistyneillä marsuilla. Marsut herkistettiin aluksi ovalbumiinille käyttäen mietoa syklofosforamidin aiheuttamaa immunosuppressiota, injektoidamalla vatsakalvon sisään antigeeni yhdistelmässä alumiini-

hydroksidin ja hinkuyskärokotteen kanssa. Tehosteannokset antigeeniä annettiin kaksi ja neljä viikkoa myöhemmin ja kuuden viikon kuluttua eläimet altistettiin sumutetulle ovalbumiinille, samalla kun ne oli suojattu vatsakalvonsisäisesti annetulla antihistamiiniaineella (mepyramiini).  
5 Vielä 48 tunnin kuluttua bronkiaaliset keuhkorakkuhuh-  
telut (BAL) suoritettiin ja lukuisat eosinofiilit ja muut leukosyytit BAL-nesteissä laskettiin. Keuhkot myös pois-  
tettiin tulehdusvaurioiden histologista tutkimusta varten.  
10 Esimerkkien yhdisteiden antaminen (0,001 - 10 mg/kg vatsa-  
kalvonsisäisesti tai oraalisesti) enintään kolme kertaa antigeenialtistusta seuraavan 48 tunnin aikana johtaa mer-  
kittävään eosinofilian vähenemiseen ja muiden tulehdusleu-  
kosyyttien kasaantumiseen. Esimerkkien yhdisteillä hoidet-  
15 tujen eläinten keuhkoissa oli myös vähemmän tulehdusvau-  
rioita.

#### 8. Vaikutukset keuhkodynamiikkaan

Keksinnön yhdisteet (0,001 - 10 mg/kg oraalista tai muuta antamisreittiä) vähentävät allergista keuhkoputken  
20 supistumista, jonka aiheuttaa antigeeni herkistyneissä marsuissa.

Keksinnön yhdisteistä on testattu niiden vaikutukset otsonin aiheuttamaan marsujen hengitystiehyiden yli-  
reaktiivisuuteen. Otsonin hengittämisen jälkeen marsuista tulee erittäin paljon herkempiä sisäänhengitetyn histamiin-  
25 nin keuhkoputkea supistaville vaikutuksille kuin luonnol-  
liset eläimet (Yeadon et al., 1992, Pulmonary Pharm., 5, 39). Annosvastekäyrässä histamiiniin on olemassa selvä  
siirtymä vasemmalle (10- - 30-kertainen) ja erittäin mer-  
30 kittävä lisääntyminen maksimilisääntymisessä keuhkoresis-  
tenssissä. Esimerkkien yhdisteet, jotka annettiin 1 tunti  
ennen otsonia vatsakalvonsisäistä tai oraalista (0,001 -  
10 mg/kg) reittiä, aiheuttivat annosriippuvaisen otsonin  
aiheuttaman ylireaktiivisuuden inhibition.

### 9. Haittavaikutukset

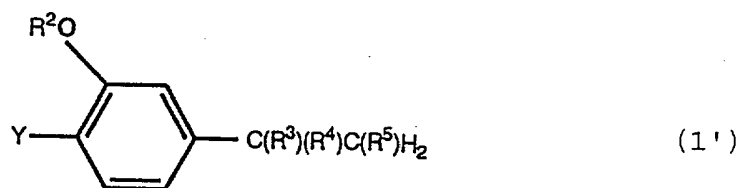
Keksinnön yhdisteillä ei ole haittavaikutuksia, jotka ovat seurauksena toistuvista yliannoksista rotille tai koirille. Esimerkiksi 125 mg/kg/vuorokausi esimerkkien 5 aktiivisten yhdisteiden yliantamiseen rotille 30 vuorokauden ajan ei liity haittaavaa toksisuutta.

Voimakkaimmat keksinnön yhdisteet ovat 20 - 30 kertaa vähemmän aktiivisia kuin rolipram aiheuttamaan käytös- 10 muutoksia, rauhoittumista tai oksennusta rotissa, hille-reissä tai koirissa.

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (1') mukaisten, terapeuttisesti  
 5 käyttökelpoisten, pyridyylin, pyridatsinyylin, pyrimi-  
 dinyylin, pyratsinyylin, pyratsolyylin ja imidatsolyylin  
 disubstituoitujen fenyylieetylijohdannaisten ja niiden  
 suolojen, solvaattien, hydraattien ja N-oksidiin valmistamiseksi,

10



15

jossa

Y merkitsee ryhmää  $-OR^1$ , jossa  $R^1$  on  $C_{1-6}$ -alkyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla;

20

$R^2$  on  $C_{3-8}$ -sykloalkyyli- tai  $C_{1-6}$ -alkyyli-ryhmä;

$R^3$  on vetyatomi tai hydroksyyli-ryhmä;

$R^4$  on furyyli-, tienyyli- tai pyridyyli-ryhmä tai fenyyliryhmä joka voi olla substituoitu  $R^{10}$ -substituentilla, jolloin  $R^{10}$  on halogeeniatomi tai  $C_{1-6}$ -alkyyli-,  $C_{1-6}$ -hydroksialkyyli-,  $C_{1-6}$ -alkoksi-,  $C_{1-6}$ -alkoksi- $C_{1-6}$ -alkyyli-, trifluorimetyyli-, amino-,  $C_{1-6}$ -dialkyyliamino- $C_{1-6}$ -alkyyli-, hydroksyyli-, formyyl-, karboksyyli- tai  $CO_2R^{13}$ -ryhmä (jossa  $R^{13}$  on  $C_{1-6}$ -alkyyli-ryhmä), tai  $C_{1-6}$ -alkanoyyli-, karboksamid-,  $C_{1-6}$ -alkyyliaminokarbonyyliamino-,  $C_{1-6}$ -alkyyliaminosulfonyyliamino-,  $C_{1-6}$ -alkanoyyliamino- tai  $C_{1-6}$ -alkoksikarbonyyliaminoryhmä;

25

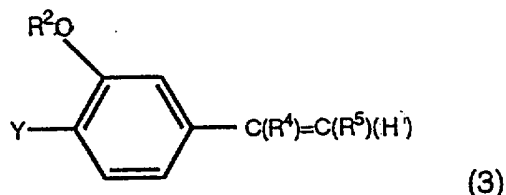
30

35

$R^5$  on pyridyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella halogeeniatomilla tai  $C_{1-6}$ -alkyyli-ryhmällä, pyridatsinyyli- tai pyrimidinyyli-ryhmä, pyratsinyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu  $C_{1-6}$ -

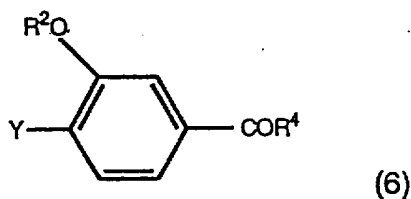
alkoksiryhmällä, pyratsolyyliryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksyylliryhmällä tai imidatsolyyliryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu C<sub>1-6</sub>-alkyylliryhmällä, t u n n e t t u siitä, että

5 a) hydrataan yhdiste, jolla on kaava (3):



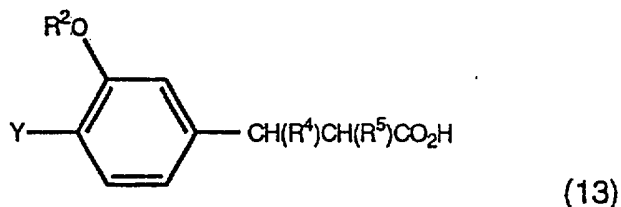
jossa Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> ovat määriteltäviä kaavalle (1'), jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava (1'), jossa R<sup>3</sup> on vetätytomi; tai

15 b) saatetaan ketoni, jolla on kaava (6):



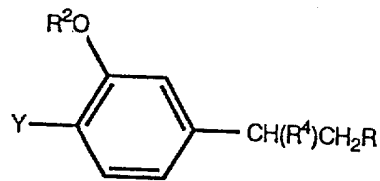
jossa Y, R<sup>2</sup> ja R<sup>4</sup> ovat määriteltäviä kaavalle (1'), reagoimaan metalliorganisen reagenssin R<sup>5</sup>HCHZ kanssa, jossa R<sup>5</sup> on määriteltäviä kaavalle (1') ja Z on metalliatomi, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava (1'), jossa R<sup>3</sup> on hydroksyylliryhmä, tai

25 c) dekarboksyyloidaan happo, jolla on kaava (13):



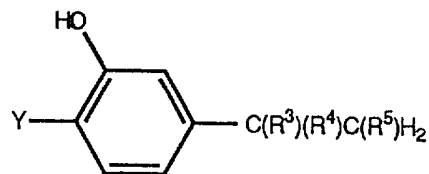
jossa Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> ovat määriteltäviä kaavalle (1'), jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava (1'), jossa R<sup>3</sup> on vetätytomi; tai

35 d) syklisoidaan yhdiste, jolla on kaava (15):



(15)

5 jossa Y ja R<sup>4</sup> ovat määriteltyjä kaavalle (1) ja R on kar-  
 boksyylihapporyhmä [-CO<sub>2</sub>H] tai sen reaktiivinen johdannai-  
 nen, nitriili- [-CN] tai imiinisuolo, bifunktionaalisen  
 reagenssin W<sup>1</sup>R<sup>5a</sup>W<sup>2</sup> kanssa ja mahdollisesti yhdisteen R<sup>5b</sup>W<sup>3</sup>  
 10 kanssa [jolloin W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup> ja W<sup>3</sup>, jotka voivat olla samoja tai  
 erilaisia, ovat kukin reaktiivinen funktionaalinen ryhmä  
 tai sen suojattu johdannainen; ja R<sup>5a</sup> ja R<sup>5b</sup> ovat ryhmän R<sup>5</sup>  
 komponentteja niin, että kun niistä läsnäoleva/olevat lii-  
 tetään yhdessä ryhmistä W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup> ja W<sup>3</sup> läsnäolevien ryhmien  
 15 kanssa kaavan 15 mukaisen yhdisteen ryhmään R, saatu ryh-  
 mä -RW<sup>1</sup>R<sup>5a</sup>W<sup>2</sup> tai -RW<sup>1</sup>R<sup>5a</sup>W<sup>2</sup>R<sup>5b</sup>W<sup>3</sup> muodostaa kaavan 1 mukaisen  
 yhdisteen ryhmän R<sup>5</sup>], jolloin saadaan yhdiste, jolla on  
 kaava (1), jossa R<sup>3</sup> on vetyatomi ja R<sup>5</sup> on kaavalle (1) mää-  
 ritelty pyratsolyyli- tai imidatsolyyliryhmä; tai  
 20 e) alkyloidaan yhdiste, jolla on kaava (18):



(18)

25 jossa Y, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> ovat määriteltyjä kaavalle (1), rea-  
 genssin R<sup>2</sup>L kanssa, jossa R<sup>2</sup> on määritelty kaavalle (1) ja  
 L on poistuva ryhmä; tai  
 30 f) kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa  
 (i) fenyyliryhmä R<sup>4</sup>:ssä sisältää alkanoyyliamino-  
 substituentin, valmistetaan asyloimalla vastaava yhdiste,  
 jossa R<sup>4</sup> sisältää aminoryhmän, reaktiolla asyylihalogenidin  
 kanssa emäksen, kuten tertiaarisen amiinin, ollessa läsnä  
 35 liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa;

(ii) jossa  $R^4$  on substituoitu esterillä [ $\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ], esim. etanoaatilla, valmistetaan esteröimällä vastaava yhdiste, jossa  $R^4$  sisältää karboksyylihapon, käyttäen happohalogenidia, kuten happokloridia, alkoholissa, kuten etanolissa, kohotetussa lämpötilassa kuten palautusjäähdytyslämpötilassa;

(iii) jossa  $R^4$  on substituoitu karboksyylihapolla, valmistetaan vastaavasta yhdisteestä, jossa  $R^4$  sisältää formyyliryhmän, hapettamalla hapetusaineella, esim. kaliumpermanganaatilla, liuottimessa, kuten alkoholissa, esim. tert-butanolissa, ympäristön lämpötilassa;

(iv) jossa  $R^4$  on substituoitu dialkyyliaminoalkyyli-ryhmällä, kuten dimetyyliaminometyylillä, valmistetaan aminoimalla pelkistävästi vastaava yhdiste, jossa  $R^4$  sisältää formyyliryhmän, käyttäen amiinia, esim. dimetyyliamiinia, pelkistysaineen ollessa läsnä, esim. natriumsyanoboorihydridin, jos tarpeen katalyytin ollessa läsnä, esim. etanolipitoisen  $\text{HCl:n}$ , liuottimessa, kuten alkoholissa, esim. metanolissa, ympäristön lämpötilassa;

(v) jossa  $R^4$  on substituoitu formyyliryhmällä, pelkistetään vastaavaksi alkoholiksi, jossa  $R^4$  sisältää hydroksimetyyliryhmän, käyttäen pelkistysainetta, esim. natriumboorihydridiä, liuottimessa, kuten alkoholissa, esim. etanolissa, lämpötilassa noin  $20\text{ }^\circ\text{C}$  - ympäristön lämpötila, ja saatu alkoholi muutetaan sitten haluttaessa vastaavaksi alkoksijohdannaiseksi, esim. metoksimetyyliksi, reaktiolla alkyylihalogenidin tai alkyylisulfonaatin kanssa;

(vi) jossa  $R^4$  sisältää karboksamido- ( $-\text{CONHR}^{11}$ ) tai aminokarbonyyliryhmän ( $-\text{NHCOR}^{11}$ ), valmistetaan vastaavan yhdisteen, jossa  $R^4$  sisältää  $-\text{CO}_2\text{H}$ - tai  $-\text{NH}_2$ -ryhmän, reaktiolla vastaavasti karbamaatin, kuten isobutyryliklooriformaatin tai etyryliklooriformaatin kanssa, emäksen, kuten amiinin ollessa läsnä, liuottimessa kuten dikloorimeetaanissa tai liuottimien seoksessa, esim. tetrahydrofu-

raanissa ja dimetyyliformamidissa, lämpötilassa noin -20 °C - huoneenlämpötila; tai

(vii) jossa R<sup>4</sup> on substituoitu -NHCONHR<sup>11</sup>-ryhmällä, valmistetaan saattamalla vastaava yhdiste, jossa R<sup>4</sup> on substituoitu aminoryhmällä (-NH<sub>2</sub>), reagoimaan isosyanaatin kanssa, esim. etyyli-isosyanaatin kanssa, liuottimessa, esim. dikloorimetaanissa, ympäristön lämpötilassa; tai

g) kaavan (1) mukaisten yhdisteiden N-oksidit valmistetaan hapettamalla vastaava typpiämäs käyttäen hapetusainetta, kuten vetyperoksidia, hapon, kuten etikkahapon, ollessa läsnä kohotetussa lämpötilassa, tai vaihtoehtoisesti reaktiolla perhapon kanssa, kuten peretikkahapon kanssa, liuottimessa, esim. dikloorimetaanissa, ympäristön lämpötilassa; tai

h) kaavan (1') mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan hapon tai emäksen kanssa, jolloin saadaan kaavan (1') mukaisen yhdisteen suola;

i) poistetaan vastaavan suojatun kaavan (1') mukaisen yhdisteen suojaus, tai

j) erotetaan kaavan (1') mukaisen yhdisteen kahden enantiomeerisen muodon seos, jolloin saadaan yksi kaavan (1') mukaisen yhdisteen enantiomeerinen muoto.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa R<sup>1</sup> on metyyliiryhmä.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa R<sup>2</sup> on syklopentyyliiryhmä.

4. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa R<sup>4</sup> on substituimaton tai substituoitu fenyyliiryhmä.

5. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yh-



diste, jossa R<sup>5</sup> on substituoitu tai substituioimaton pyridyyliryhmä.

5 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on (+)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyyli]pyridiini; tai sen suola, solvaatti, hydraatti tai N-oksidi.

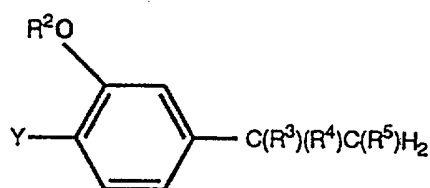
10 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on (-)-4-[2-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-fenyyli]pyridiini; tai sen suola, solvaatti, hydraatti tai N-oksidi.

15 8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on (+)-4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etyyli]pyridiini.

20 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on (-)-4-[1-(3-syklopentyylioksi-4-metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)etyyli]pyridiini.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara disubstituerade fenyletylderivat av pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl och imidazolyl enligt formeln (1') och salter, solvater, hydrater och N-oxider därav,



(1')

15 vari

Y betecknar en grupp -OR<sup>1</sup>, var R<sup>1</sup> är en C<sub>1-6</sub>-alkylgrupp som kan vara substituerad med en eller flera halogenatomer;

R<sup>2</sup> är en C<sub>3-8</sub>-cykloalkyl- eller en C<sub>1-6</sub>-alkylgrupp;

20 R<sup>3</sup> är en väteatom eller en hydroxylgrupp;

R<sup>4</sup> är en furyl-, tienyl- eller pyridylgrupp eller en fenyylgrupp som kan vara substituerad med en R<sup>10</sup>-substituent, varvid R<sup>10</sup> är en halogenatom eller en C<sub>1-6</sub>-alkyl-, C<sub>1-6</sub>-hydroxialkyl-, C<sub>1-6</sub>-alkoxi-, C<sub>1-6</sub>-alkoxi-C<sub>1-6</sub>-alkyl-, trifluormetyl-, amino-, C<sub>1-6</sub>-dialkylamino- C<sub>1-6</sub>-alkyl-, hydroxyl-, formyl-, karboxyl- eller CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>-grupp (vari R<sup>13</sup> är en C<sub>1-6</sub>-alkylgrupp), eller en C<sub>1-6</sub>-alkanoyl-, karboxamido-, C<sub>1-6</sub>-alkylaminokarbonylamino-, C<sub>1-6</sub>-alkylaminosulfonylamino-, C<sub>1-6</sub>-alkanoylamino- eller C<sub>1-6</sub>-alkoxi-

30 karbonylamino-

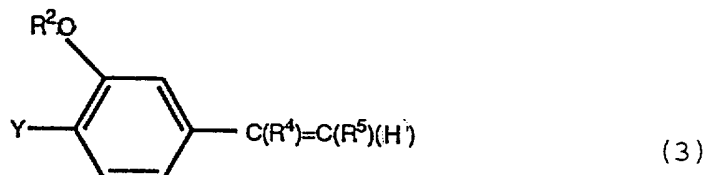
R<sup>5</sup> är en pyridylgrupp som kan vara substituerad med en eller två halogenatomer eller en C<sub>1-6</sub>-alkylgrupp, en pyridazinyl- eller pyrimidinylgrupp, en pyrazinylgrupp som kan vara substituerad med en C<sub>1-6</sub>-alkoxigrupp, en

35 pyrazolylgrupp som kan vara substituerad med en hydroxylgrupp eller en imidazolylgrupp som kan vara

substituerad med en C<sub>1-6</sub>-alkylgrupp, kännetecknat av att

a) en förening med formeln (3) hydreras:

5



vari Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> och R<sup>5</sup> är såsom definierats för formeln (1'), varvid en förening med formeln (1') erhålls, var R<sup>3</sup> är en väteatom; eller

10

b) en keton med formeln (6):

15

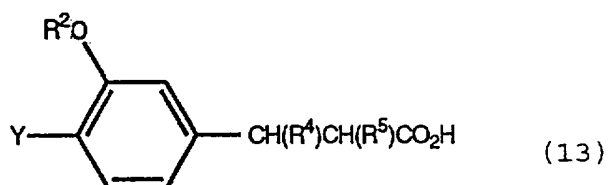


vari Y, R<sup>2</sup>, och R<sup>4</sup> är såsom definierats för formeln (1'), bringas att reagera med en organometallisk reagens R<sup>5</sup>HCHZ, vari R<sup>5</sup> är såsom definierats för formeln (1') och Z är en metallatom, varvid en förening med formeln (1') erhålls, vari R<sup>3</sup> är en hydroxylgrupp eller

20

c) en syra med formeln (13) dekarboxyleras:

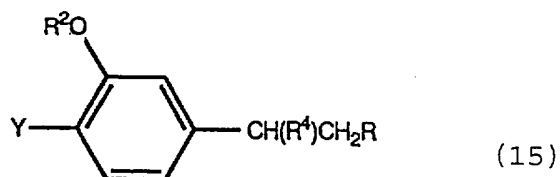
25



vari Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> och R<sup>5</sup> är såsom definierats för formeln (1'), varvid en förening med formeln (1') erhålls, vari R<sup>3</sup> är en väteatom; eller

30

d) en förening med formeln (15) cykliseras:



5

vari Y och  $\text{R}^4$  är såsom definierats för formeln (1) och R är en karboxylsyragrupp  $[-\text{CO}_2\text{H}]$  eller ett reaktivt derivat därav, ett nitril-  $[-\text{CN}]$  eller iminsalt, med en bifunktionell reagens  $\text{W}^1\text{R}^{5a}\text{W}^2$  och eventuellt med en

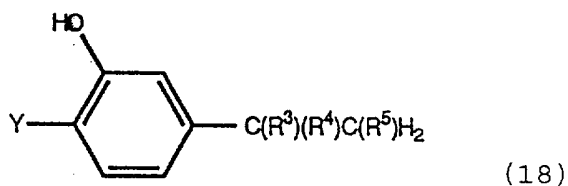
10 förening  $\text{R}^{5b}\text{W}^3$  [varvid  $\text{W}^1$ ,  $\text{W}^2$  och  $\text{W}^3$ , vilka kan vara identiska eller olika, envar är en reaktiv funktionell grupp eller ett skyddat derivat därav; och  $\text{R}^{5a}$  och  $\text{R}^{5b}$  är komponenter i gruppen  $\text{R}^5$  så att när den/de som är närvarande av dessa tillsätts tillsammans med närvarande

15 grupper av grupperna  $\text{W}^1$ ,  $\text{W}^2$  och  $\text{W}^3$  i gruppen R i en förening enligt formeln 15, bildar den erhållna gruppen  $-\text{RW}^1\text{R}^{5a}\text{W}^2$  eller  $-\text{RW}^1\text{R}^{5a}\text{W}^2\text{R}^{5b}\text{W}^3$  gruppen  $\text{R}^5$  i en förening enligt formeln 1], varvid en förening med formeln (1) erhålls, vari  $\text{R}^3$  är en väteatom och  $\text{R}^5$  är en pyrazolyl- eller

20 imidazolylgrupp som definierats för formeln (1); eller

e) en förening med formeln (18) alkyleras:

25



vari Y,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  och  $\text{R}^5$  är såsom definierats för formeln (1), med en reagens  $\text{R}^2\text{L}$ , vari  $\text{R}^2$  är såsom definierats för

30 formeln (1) och L är en avgående grupp; eller

f) en förening med formeln (1), vari

(i) en fenylgrupp i  $\text{R}^4$  innehåller en alkanoylaminosubstituent, framställs genom acylering av en motsvarande förening, vari  $\text{R}^4$  innehåller en aminogrupp,

35 genom en reaktion med acylhalogenid med en bas, såsom

tertiär amin, närvarande i ett lösningsmedel, såsom diklormetan;

(ii)  $R^4$  är substituerad med ester [ $CO_2R^{13}$ ], t.ex. etanoat, framställs genom esterifiering av en motsvarande  
5 förening, vari  $R^4$  innehåller karboxylsyra, under användning av en syrahalogenid, såsom syraklorid, i alkohol, såsom etanol, i en förhöjd temperatur, såsom i återflödeskyltemperatur;

(iii)  $R^4$  är substituerad med karboxylsyra,  
10 framställs av en motsvarande förening, vari  $R^4$  innehåller en formylgrupp, genom oxidering med ett oxideringsmedel, t.ex. kaliumpermanganat, i ett lösningsmedel, såsom alkohol, t.ex. tert-butanol, i omgivande temperatur;

(iv)  $R^4$  är substituerad med en dialkylamino-  
15 alkylgrupp, såsom dimetylaminometyl, framställs genom aminering genom reduktion av en motsvarande förening, vari  $R^4$  innehåller en formylgrupp, under användning av amin, t.ex. dimetylamin i närvaro av ett reducerande medel, t.ex. natriumcyanoborhydrid, i närvaro av en katalyt,  
20 t.ex. etanolhaltig HCl, om så erfordras, i ett lösningsmedel, såsom alkohol, t.ex. metanol, i omgivande temperatur;

(v)  $R^4$  är substituerad med en formylgrupp, reduceras till en motsvarande alkohol, vari  $R^4$  innehåller  
25 en hydroximetylgrupp, under användning av ett reducerande medel, t.ex. natriumborhydrid, i ett lösningsmedel, såsom alkohol, t.ex. etanol, i en temperatur av ca 20 °C - omgivande temperatur, och den erhållna alkoholen omvandlas sedan om så önskas till ett motsvarande alkoxiderivat,  
30 t.ex. metoximetyl, genom en reaktion med en alkylhalogenid eller alkylsulfonat;

(vi)  $R^4$  innehåller en karboxiamido- ( $-CONHR^{11}$ ) eller aminokarbonylgrupp ( $-NHCOR^{11}$ ), framställs genom en reaktion av en motsvarande förening, vari  $R^4$  innehåller  
35 en  $-CO_2H-$  eller  $-NH_2-$ grupp, på motsvarande sätt med karbamat, såsom isobutylklorformat eller etylklorformat, i

närvaro av en bas, såsom amin, i ett lösningsmedel såsom diklormetan eller i en blandning av lösningsmedel, t.ex. tetrahydrofuran och dimetylformamid, i en temperatur av ca 20 °C - rumstemperatur; eller

5 (vii) R<sup>4</sup> är substituerad med en -NHCONHR<sup>11</sup>-grupp, framställs genom att bringa en motsvarande förening, vari R<sup>4</sup> är substituerad med en aminogrupp (-NH<sub>2</sub>), att reagera med isocyanat, t.ex. etyl-isocyanat, i ett lösningsmedel, t.ex. diklormetan, i omgivande temperatur; eller

10 g) N-oxiderna i föreningarna med formeln (1) framställs genom oxidering av en motsvarande kvävebas under användning av ett oxideringsmedel, såsom väteperoxid, i närvaro av en syra, såsom ättiksyra, i en förhöjd temperatur, eller alternativt i en reaktion med  
15 persyra, såsom perättiksyra, i ett lösningsmedel, t.ex. diklormetan, i omgivande temperatur; eller

h) en förening med formeln (1') bringas att reagera med en syra eller bas, varvid ett salt av en förening med formeln (1') erhålls;

20 i) skyddet av en motsvarande förening med en skyddad formel (1') avlägsnas, eller

j) en blandning av två enantiomeriska former av en förening med formeln (1') avskiljs, varvid en enantiomerisk form av en förening med formeln (1') erhålls.

25 2. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att en förening framställs, vari R<sup>1</sup> är en metylgrupp.

30 3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, kännetecknat av att en förening framställs, vari R<sup>2</sup> är en cyklopentylgrupp.

4. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, kännetecknat av att en förening framställs, vari R<sup>4</sup> är en osubstituerad eller substituerad fenylgrupp.

35 5. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, kännetecknat av att en förening

framställs, vari R<sup>5</sup> är en osubstituerad eller substituerad pyridylgrupp.

6. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att en förening framställs, som är (+)-  
5 4-[2-(3-cyklopentyloxi-4-metoxifenyl)-2-fenyletyl]pyridin;  
eller ett salt, en solvat, hydrat eller N-oxid därav.

7. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att en förening framställs, som är (-)-  
4-[2-(3-cyklopentyloxi-4-metoxifenyl)-2-fenyletyl]pyridin;  
10 eller ett salt, en solvat, hydrat eller N-oxid därav.

8. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att en förening framställs, som är (+)-  
4-[1-(3-cyklopentyloxi-4-metoxifenyl)-2-(4-pyridyl)etyl]-  
pyridin.

15 9. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att en förening framställs, som är (-)-  
4-[1-(3-cyklopentyloxi-4-metoxifenyl)-2-(4-pyridyl)-  
etyl]pyridin.