



F1000093007B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT****93007****C (45) Patentti myönnetty**
Patent meddelat 10 02 1995**(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5****C 07D 213/54, 213/78, 213/89, 401/06, 405/06, C 07F 7/02****SUOMI-FINLAND****(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus**
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	890258
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	18.01.89
(24) Alkuperä - Löpdag	18.01.89
(41) Tulut julkiseksi - Blivit offentlig	21.07.89
(44) Nähtävöksiannon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.10.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
20.01.88 DE 3801406 P	11.07.88 IT 21317/88 P

(71) Hakija - Sökande**1. Bayer Aktiengesellschaft, 5090 Leverkusen, BRD, (DE)****(72) Keksijä - Uppfinnare**

1. Angerbauer, Rolf, Sterntalerweg 29, 5600 Wuppertal 1, BRD, (DE)
2. Fey, Peter, Ursulastrasse 14, 5600 Wuppertal 1, BRD, (DE)
3. Hübsch, Walter, Am Eckbusch 43/50, 5600 Wuppertal 1, BRD, (DE)
4. Philipps, Thomas, Silesiusstrasse 74, 5000 Köln 80, BRD, (DE)
5. Bischoff, Hilmar, Am Rohm 78, 5600 Wuppertal 2, BRD, (DE)
6. Petzinna, Dieter, Peter-Berten-Strasse 10, 4000 Düsseldorf 21, BRD, (DE)
7. Schmidt, Delf, Am Eckbusch 55b, 5600 Wuppertal 1, BRD, (DE)
8. Thomas, Günter, Via Campogallo 21/14, 20020 Arese (Mi), Italia, (IT)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab**(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning**

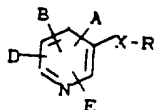
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten substituoitujen pyridiinien valmistamiseksi sekä menetelmässä käyttökelpoiset välituotteet
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara substituerade pyridiner samt i förfarandet användbara mellanprodukter

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

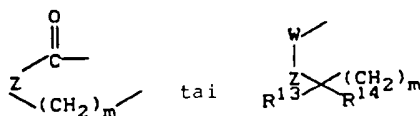
FI A 883249 (C 07D 405/06), FI A 885651 (C 07D 405/06), FI A 884080 (C 07D 405/06),
 US A 4681893 (A 61K 31/40)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

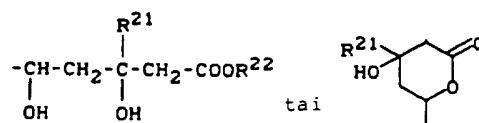
Keksintö koskee uusien kaavan I mukaisten pyridiinijohdannaisten ja niiden hapetustuotteiden valmistusta,

**(I)**

jossa kaavassa A on heteroaryyli- tai aryyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu, tai alkyyl-, B on sykloalkyyli tai alkyyl-, joka voi olla substituoitu, D ja E tarkoittavat vetyä, syanoa, nitroa, sykloalkyyliä, alkyyl-, joka voi olla substituoitu, heteroaryyli- tai aryyli-ryhmää, joka voi olla substituoitu, tai ryhmää $-NR^3R^4$, $-COR^5$ tai $CR^{11}R^{12}-Y$, jolloin R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} ja R^{12} ovat tavanomaisia substituentteja ja Y on $-NR^{13}R^{14}$, $-COR^{15}$, $-S-R^{16}$, $-SO-R^{16}$, $-SO_2-R^{16}$, $-OR^{17}$ tai N_3 , jolloin R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , ja R^{17} ovat tavanomaisia substituentteja, tai D ja E muodostavat yhdessä ryhmän

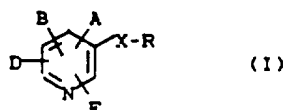


jolloin W on C=O tai -CHOH, m on 1-3, Z on O, S, CH_2 tai $N-R^{20}$, jossa R^{20} on tavanomainen substituentti, ja R^{13} ja R^{14} tarkoittavat samaa kuin edellä, X on $-CH_2-CH_2-$ tai $-CH=CH-$ ja R on ryhmä, jonka kaava on

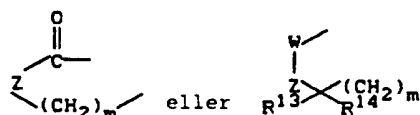


jolloin R^{21} on vety tai alkyyli ja R^{22} on vety, alkyyli, aryyli, aralkyyli tai kationi. Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia HMG-CoA redutaasi-inhibiittoreina. Keksintö koskee myös välituotteita ja niiden valmistusta.

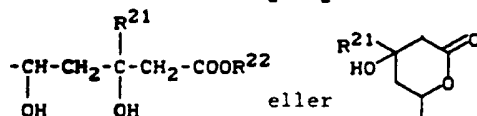
Uppfinningen avser framställningen av nya pyridinderivat med formeln I och av deras oxidationsprodukter,



varvid A i formeln är en heteroaryl- eller arylgrupp, vilken kan vara substituerad, eller alkyl, B är cykloalkyl eller alkyl, som kan vara substituerad, D och E betecknar väte, cyan, nitro, cykloalkyl, alkyl som kan vara substituerad, en heteroaryl- eller arylgrupp, som kan vara substituerad, eller gruppen $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{COR}^5$ eller $-\text{CR}^{11}\text{R}^{12}-\text{Y}$, varvid R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} och R^{12} består av sedvanliga substituenten och Y är $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{COR}^{15}$, $-\text{S}-\text{R}^{16}$, $-\text{SO}-\text{R}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{16}$, $-\text{OR}^{17}$ eller N_3 , varvid R^{13} , R^{14} , R^{25} , R^{16} , och R^{17} består av sedvanliga substituenten, eller bildar tillsammans gruppen



vari W är $\text{C}=\text{O}$ eller $-\text{CHOH}$, m är 1-3, Z är O, S, CH_2 eller $\text{N}-\text{R}^{20}$ är sedvanlig substituent, och R^{13} och R^{14} har ovan angivna betydelse, X är $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}=\text{CH}-$ och R är en grupp med formeln



varvid R^{21} är väte eller alkyl och R^{22} är väte, alkyl, aryl, aralkyl eller en katjon. Dessa föreningar är användbara som HMG-CoA-reduktasinhibitorer. Uppfinningen avser även mellanprodukter och framställningen av dessa.

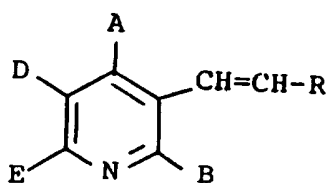
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten substituoitujen pyridiinien valmistamiseksi sekä menetelmässä käyttökelpoiset välituotteet

5 Keksintö koskee menetelmää terapeuttisesti käyttökelpoisten substituoitujen pyridiinien valmistamiseksi, välituotteita niiden valmistamiseksi sekä näiden valmistusta.

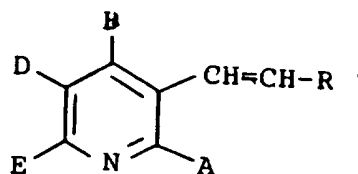
10 On tunnettua, että sieniviljelmistä eristetyt laktonijohdannaiset ovat 3-hydroksi-3-metyyliglutaryyli-koentsyymi-A-reduktaasin (HMG-CoA-reduktaasi) estäjiä [mevinoliini, EP-hakemusjulkaisu 22 478; US 4 201 938]. Lisäksi myös tietyt indolijohdannaiset ja pyratsolijohdannaiset ovat HMG-CoA-reduktaasin estäjiä [EP-hakemusjulkaisu 1 114 027; US-patenttijulkaisu 4 613 610].

15 Täsmällisemmin esitettynä keksintö koskee menetelmää terapeuttisesti käyttökelpoisten substituoitujen pyridiinien valmistamiseksi, joilla on kaava Ia tai Ib

20



(Ia)



(Ib)

25 joissa

A on fenyyli, joka on substituoitu halogeenilla, tai C₁₋₄-alkyyli,

B on C₁₋₄-alkyyli tai C₃₋₆-sykloalkyyli,

30 D on jodilla substituoitu C₁₋₄-alkyyli tai D on fenyyli tai ryhmä, jolla on kaava -COR⁵ tai -CR¹¹R¹²Y, jolloin

R⁵ on morfolinoryhmä,

R¹¹ ja R¹² ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai C₁₋₄-alkyyliä ja

35

Y on 2,5-dioksotetrahydropyrryyliryhmä tai ryhmä, jolla on kaava -NR¹³R¹⁴, -SR¹⁶, -OR¹⁷ tai -N₃, jolloin

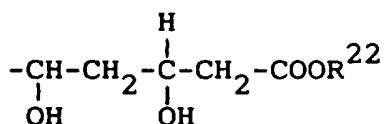
R^{13} ja R^{14} muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa morfoliini-ryhmän tai morfoliini-N-oksidi-ryhmän,

R^{16} on bentsyyli ja

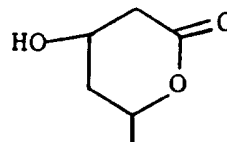
5 R^{17} on vety, C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoi-
tu C_{1-4} -alkoksilla, bentsyyli, fenyyli, 2,5-dioksotetra-
hydropyrryyli, dimetyyli-tert.-butyyli-silyyli, trimetyyli-
silyyli tai ryhmä, jolla on kaava $-COR^{15}$, jossa R^{15} on fe-
nyyli tai C_{1-4} -alkyyli,

E on C_{1-4} -alkyyli tai C_{3-6} -sykloalkyyli ja

10 R on ryhmä, jolla on kaava



tai



15

jossa R^{22} on vety, C_{1-4} -alkyyli tai kationi,

ja niiden hapettumistuotteiden valmistamiseksi.

20 Kaavojen Ia ja Ib mukaisten yhdisteiden hapettu-
mistuotteilla tarkoitetaan pyridiini-N-oksidiin vastaavia
yhdisteitä.

Yllättävästi keksinnön mukaisesti saatavilla sub-
stituoiduilla pyridiineillä on ylivoimainen estovaikutus
HMG-CoA-reduktaasiin (3-hydroksi-3-metyyliglutaryyli-
koentsyymi-A-reduktaasiin).

25

Sykloalkyyli on syklinen hiilivetyryhmä, jossa on
3 - 6 hiiliatomia. Edullinen on syklopropyyli-, syklopen-
tyyli- ja sykloheksyyli-rengas.

30

Alkyyli on tavallisesti suoraketjuinen tai haa-
roittunut hiilivetyryhmä, jossa on 1 - 12 hiiliatomia.
Edullinen on alempi alkyyli, jossa on 1 - noin 6 hiili-
atomia. Esimerkkeinä mainittakoon metyyli, etyyli, pro-
pyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, pentyyli, iso-
pentyyli, heksyyli, isoheksyyli, heptyyli, isoheptyyli,
oktyyli ja iso-oktyyli.

35

Alkoksi on tavallisesti happiatomin välityksellä
liittynyt suoraketjuinen tai haaroittunut hiilivetyryhmä,

jossa on 1 - 4 hiiliatomia. Esimerkkeinä mainittakoon metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi ja isobutoksi.

Halogeeni on tavallisesti fluori, kloori, bromi tai jodi, edullisesti fluori, kloori tai bromi. Erityisen edullisesti halogeeni on fluori tai kloori.

Jos R^{22} on kationi, sillä tarkoitetaan edullisesti fysiologisesti siedettävää metalli- tai ammoniumkationia. Edullisia ovat tällöin alkali- tai maa-alkalikationit kuten esimerkiksi natrium-, kalium-, magnesium- tai kalsiumkationit sekä alumiini- tai ammoniumkationit, sekä eitoksiset substituoidut amiinien kuten alempien dialkyyliamiinien, alempien trialkyyliamiinien, prokaiinin, dibentsyyliamiinin, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinin, N-bentsyyli- β -fenyylietyyliamiinin, N-metyylimorfoliinin tai N-etyylimorfoliinin, 1-efenamiinin, dihydroabietyyliamiinin, N,N'-bis-dihydroabietylietyleenidiamiini, N-alempi alkyyli-piperidiinin ja muiden amiinien ammoniumkationit, joita voidaan käyttää suolojen muodostukseen.

Edullisia ovat yleisten kaavojen Ia ja Ib mukaiset yhdisteet, joissa

A on fenyyli, jossa on substituenttina fluori tai kloori, tai

A on metyyli, etyyli, propyyli tai isopropyyli,

B on syklopropyyli, metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli tai tert.-butyyli,

E on syklopropyyli, syklopentyyli tai sykloheksyyli tai metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli tai tert.-butyyli,

D on jodilla substituoitu metyyli, etyyli, propyyli tai isopropyyli tai

D on fenyyli tai

D on ryhmä, jolla on kaava $-COR^5$ tai $-CR^{11}R^{12}-Y$, jossa R^5 on morfolinoryhmä, R^{11} ja R^{12} ovat itsenäisesti vetty, metyyli tai etyyli ja Y on ryhmä, jolla on kaava

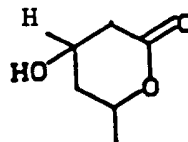
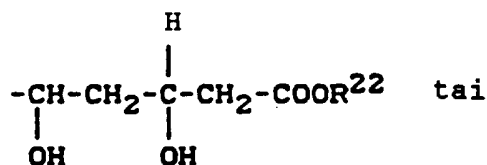
-NR¹³R¹⁴, -S-R¹⁶ tai -OR¹⁷, jolloin R¹³ ja R¹⁴ muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa morfoliini-ryhmän tai morfoliini-N-oksidi-ryhmän, R¹⁵ on metyyli, R¹⁶ on bentsyyli, R¹⁷ on vety, metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, tert.-butyyli, pentyyli, isopentyyli, heksyyli tai isoheksyyli, joka voi olla substituoitu metoksilla, etoksilla, propoksilla tai isopropoksilla, fenyyli tai bentsyyli tai 2,5-diokсотetrahydropyrryyli tai dimetyyli-tert.-butyyllisilyyli tai trimetyyllisilyyli tai ryhmä
 10 -COR¹⁵, jolloin ryhmällä R¹⁵ on edellä annettu merkitys, sivuketjun -CH=CH-ryhmällä on kaava



(E-konfiguraatio) ja

R on ryhmä, jolla on kaava

15



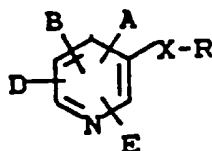
20 jossa R²² on vety, metyyli tai etyyli tai natrium- tai kaliumioni,

ja niiden hapettumistuotteet.

Kaavojen Ia ja Ib mukaisissa substituoituissa pyridiineissä on useita epäsymmetrisiä hiiliatomeja ja ne voivat sen vuoksi olla erilaisina stereokemiallisina muotoina. Sekä yksittäiset isomeerit että niiden seokset ovat keksinnön kohteena.

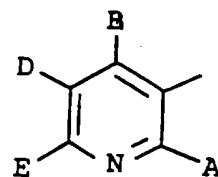
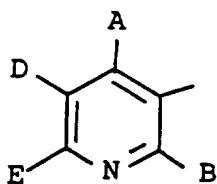
Seuraavassa kaavojen Ia ja Ib mukaisia substituoituja pyridiinejä kuvatus eräin kohdin myös yleisellä kaavalla I

30



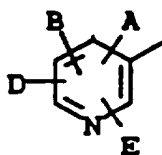
(I)

35 ja vastaavasti ryhmiä



5

ja näihin liittynyttä $-\text{CH}=\text{CH}-$ ryhmää kuvataan eräin kohdin seuraavalla yleisellä kaavalla



10

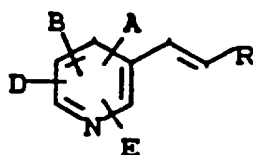
ja ryhmällä X.

Aina ryhmän R ja ryhmän X merkityksen mukaan on olemassa erilaisia stereoisomeerejä, joita selvennetään seuraavassa tarkemmin:

15

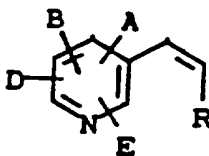
a) Ryhmän -X- perusteella, joka on ryhmä, jolla on kaava $-\text{CH}=\text{CH}-$, keksinnön mukaisesti saatavat yhdisteet voivat olla kahtena stereoisomeerisenä muotona, jotka muodostavat kaksoissidoksen suhteen E-konfiguraation (II) tai Z-konfiguraation (III):

20



(II) E-muoto

25



(III) Z-muoto

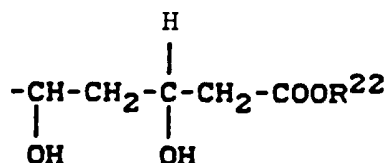
30

(Merkinnöillä A, B, D, E ja R on edellä annetut merkitykset.)

Edullisia ovat ne yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joilla on E-konfiguraatio (II).

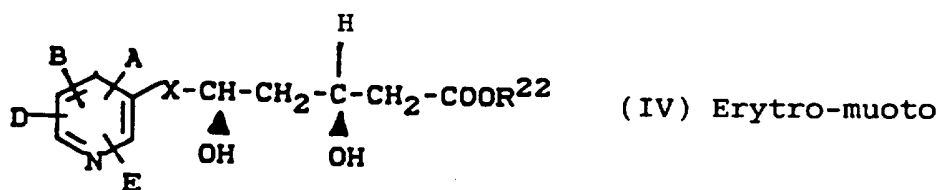
b) Jos ryhmä -R- on ryhmä, jolla on kaava,

5

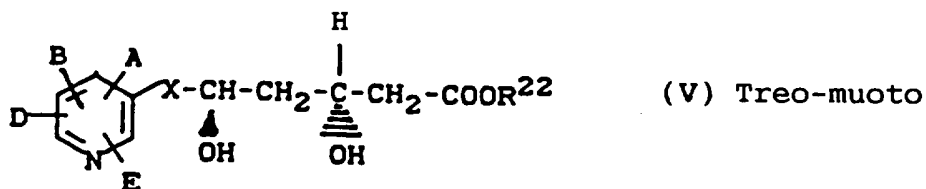


yleisen kaavan I mukaisilla yhdisteillä on kaksi epäsymmetristä hiiliatomia, nimittäin molemmat hiiliatomit, joihin hydroksyyli-ryhmät ovat liittyneet. Riippuen näiden hydroksyyli-ryhmien suhteellisesta asemasta toisiinsa nähden keksinnön mukaisesti saatavat yhdisteet voivat olla erytro-konfiguraatiossa (IV) tai treo-konfiguraatiossa (V).

15



20



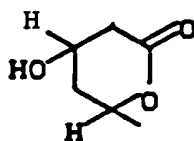
25

Sekä erytro- että treo-konfiguraationa olevilla yhdisteillä on taas puolestaan kaksi enantiomeeriä, nimittäin 3R,5S-isomeeri tai 3S,5R-isomeeri (erytro-muoto) sekä 3R,5R-isomeeri tai 3S,5S-isomeeri (treo-muoto).

30

Edullisia ovat tällöin erytro-konfiguraation omaavat isomeerit, erityisen edullinen 3R,5S-isomeeri sekä 3R,5S-3S,5R-rasemaatti.

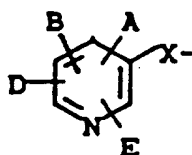
c) Jos ryhmä -R- on ryhmä, jolla on kaava



5

substituoiduilla pyridiineillä on vähintään kaksi epäsymmetristä hiiliatomia, nimittäin se hiiliatomi, johon hydroksyyli-ryhmä on liittynyt, ja se hiiliatomi, johon ryhmä

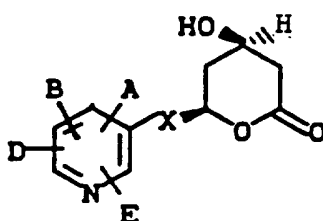
10



15

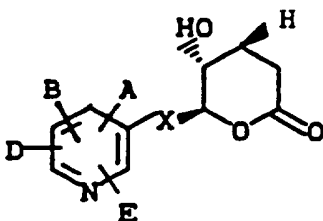
on liittynyt. Riippuen hydroksyyli-ryhmän asemasta laktonirenkaan vapaaseen valenssiin nähden substituoidut pyridiinit voivat olla cis-laktoneina (VI) tai trans-laktoneina (VII).

20



(VI) cis-laktoni

25



(VII) trans-laktoni

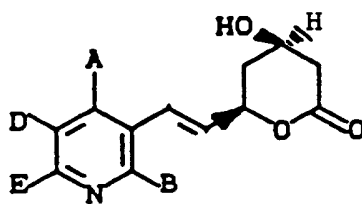
30

Sekä cis-laktoneista että trans-laktoneista on taas olemassa puolestaan kaksi isomeeriä, nimittäin 4R,6R-isomeeri tai 4S,6S-isomeeri (cis-laktoni) sekä 4R,6S-isomeeri

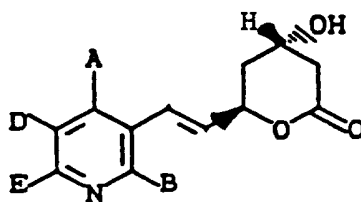
tai 4S,6R-isomeeri (trans-laktoni). Edullisia isomeerejä ovat trans-laktonit. Erityisen edullinen on tällöin 4R,6S-isomeeri (trans) sekä 4R,6S-4S,6R-rasemaatti.

5 Esimerkkeinä mainittakoon substituoitujen pyridiinin seuraavat isomeeriset muodot, joissa $R^{21} = H$:

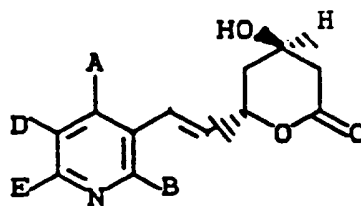
10



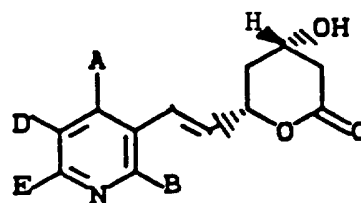
15



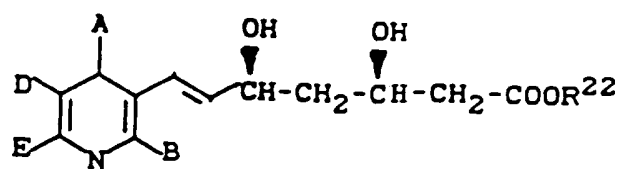
20



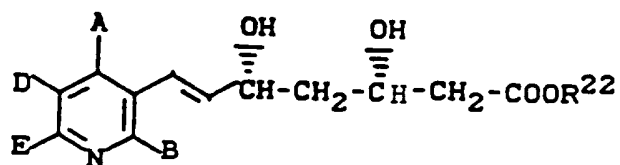
25



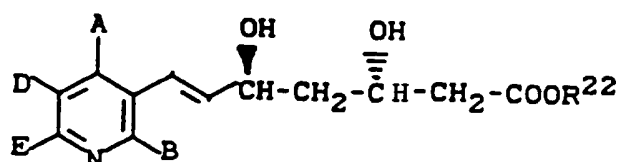
5



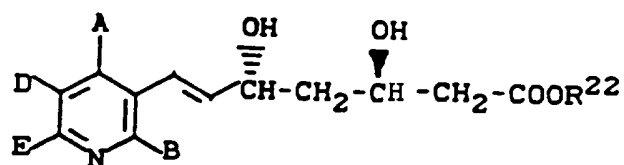
10



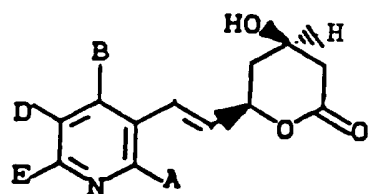
15



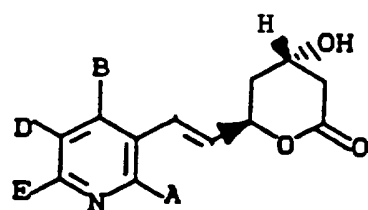
20



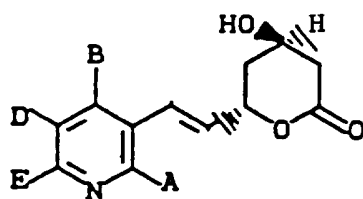
25



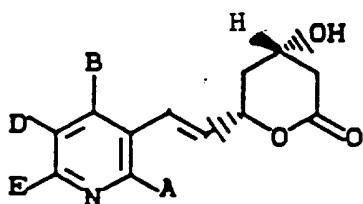
30



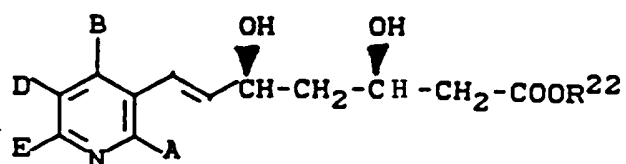
5



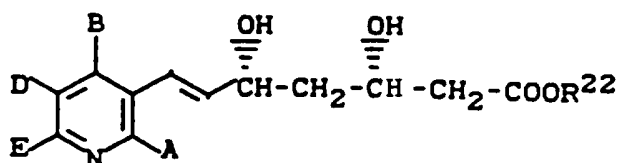
10



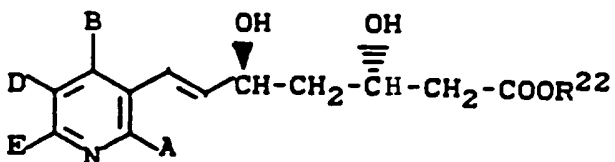
15



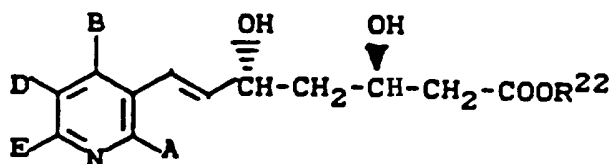
20



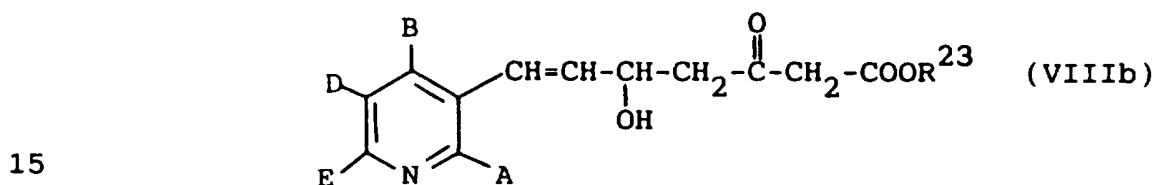
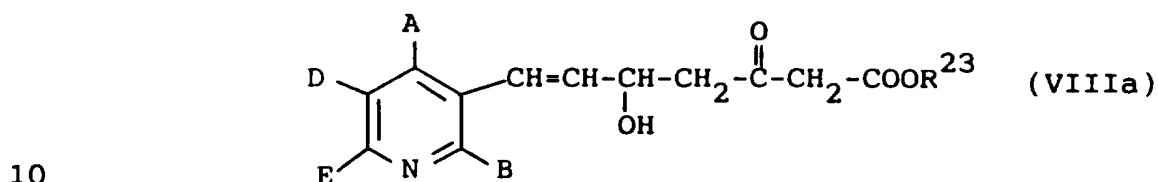
25



30



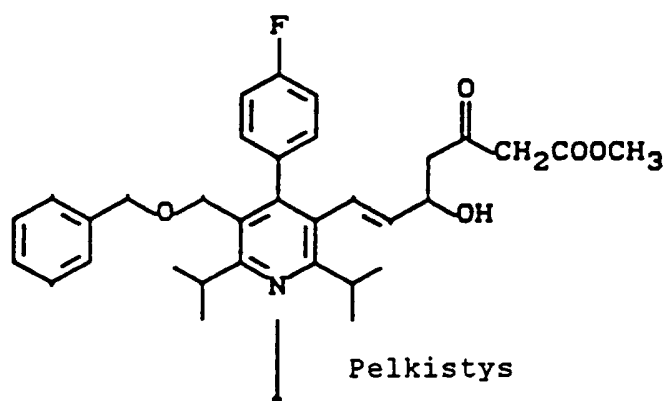
Keksinnön mukaiselle menetelmälle, jonka avulla valmistetaan substituoituja pyridiinejä, joilla on yleinen kaava Ia tai Ib, tai näiden hapettumistuotteita, on tunnusomaista, että pelkistetään ketoneja, joilla on yleinen
5 kaava VIIIA tai VIIIB



joissa A, B, D ja E merkitsevät samaa kuin edellä ja
R²³ on suoraketjuinen tai haaroittunut C₁₋₁₂-alkyyli,
valmistettaessa happoja saippuoidaan estereitä,
20 valmistettaessa laktoneja syklisoidaan karboksyyli-
happoja ja
valmistettaessa suoloja saippuoidaan joko estereitä
tai laktoneja.

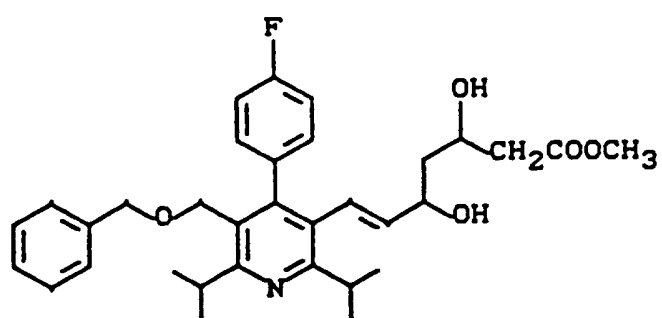
25 Keksinnön mukaista menetelmää voidaan selventää
seuraavan kaavion avulla:

5



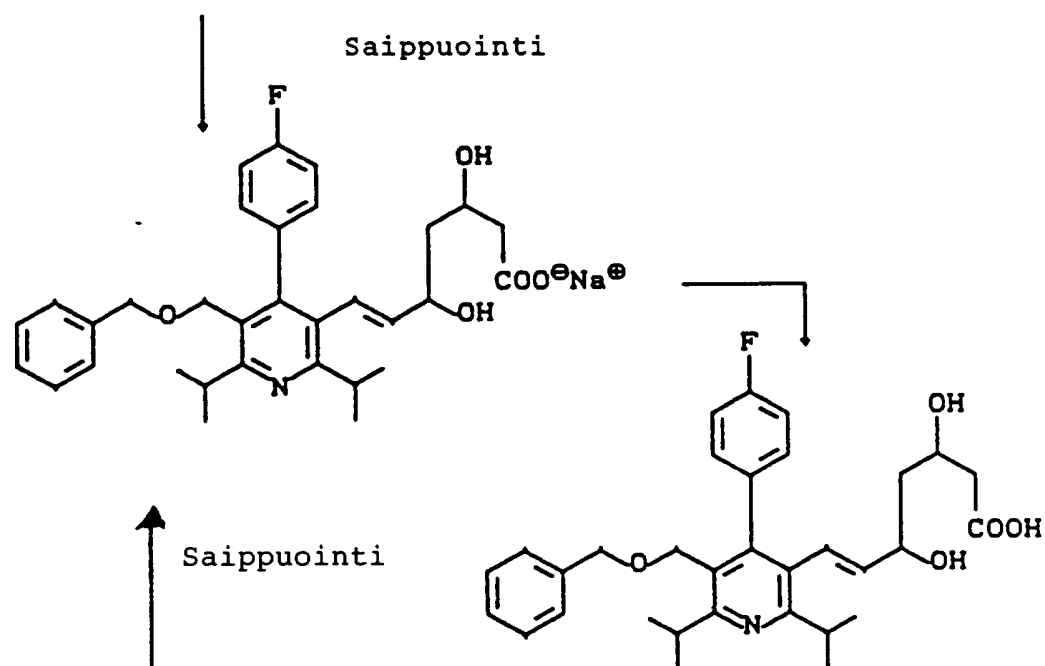
10

15



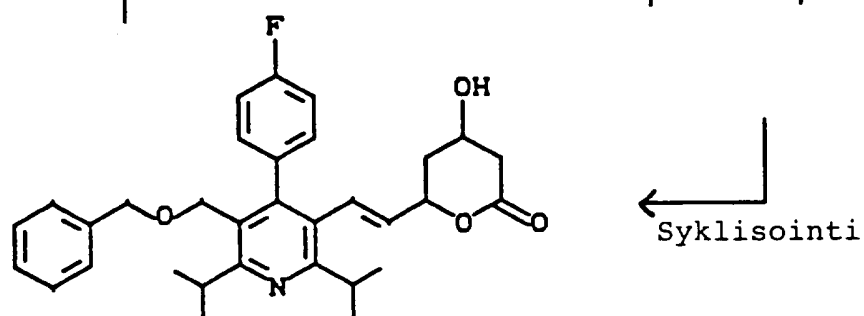
20

25



30

35



Pelkistys voidaan suorittaa käyttäen tavallisia pelkistimiä, edullisesti sellaisia, jotka sopivat ketonien pelkistykseen hydroksiyhdisteiksi. Erityisen edullista on tällöin pelkistäminen metallihydrideillä tai kompleksisilla metalliyhdisteillä inerteissä liuottimissa mahdollisesti trialkyyliboraanin läsnä ollessa. Edullisesti pelkistys suoritetaan kompleksisilla metallihydrideillä kuten esimerkiksi litiumboranaatilla, natriumboranaatilla, kaliumboranaatilla, sinkkiboranaatilla, litiumtrialkyylihydridoboraateilla, natriumtrialkyylihydridoboraateilla, natriumsyanotrihydridoboraatilla tai litiumalumiinihydridillä. Aivan erityisen edullisesti pelkistys suoritetaan natriumboorihydridillä trietyliboraanin läsnä ollessa.

Liuottimiksi sopivat tällöin tavalliset orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktio-olosuhteissa. Näihin kuuluvat edullisesti eetterit, kuten esimerkiksi dietyyli-eetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani tai dimetoksietaani, tai halogeenihiilivedyt, kuten esimerkiksi dikloorimetaani, trikloorimetaani, tetrakloorimetaani, 1,2-dikloorietaani, tai hiiliveyt, kuten esimerkiksi bentseeni, tolueneeni tai ksyleeni. Samoin on mahdollista käyttää mainittujen liuottimien seoksia.

Erityisen edullisesti ketoniryhmien pelkistys hydroksyyli-ryhmiksi suoritetaan sellaisissa olosuhteissa, joissa tavalliset funktionaaliset ryhmät, kuten esimerkiksi alkoksikarbonyyli-ryhmä, eivät muutu. Tähän tarkoitukseen erityisen sopivaa on natriumboorihydridin käyttö pelkistimenä trietyliboraanin läsnä ollessa inerteissä liuottimissa, edullisesti eettereissä.

Pelkistys suoritetaan tavallisesti lämpötila-alueella $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

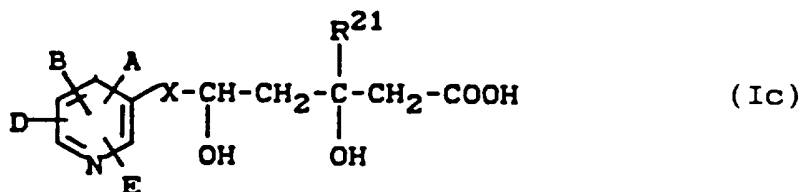
Keksinnön mukainen menetelmä toteutetaan tavallisesti normaalipaineessa. On kuitenkin mahdollista toteuttaa menetelmä myös alipaineessa tai ylipaineessa (esim. alueella 0,5 - 5 bar).

Tavallisesti pelkistintä käytetään 1 - 2 mol, edullisesti 1 - 1,5 mol 1 moolia kohti ketoyhdistettä.

Edellä esitetyissä pelkistysolosuhteissa karbonyyliryhmä pelkistyy hydroksyyliiryhmäksi, ilman että tapahtuu kaksoissidoksen pelkistyminen yksinkertaiseksi.

Yleisen kaavan (I) puitteissa karboksyylihapot vastaavat kaavaa (Ic),

10

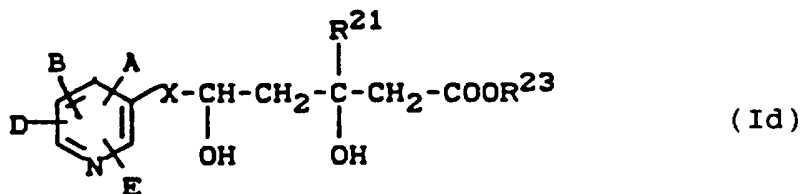


15

jossa ryhmillä A, B, D, E ja R^{21} on edellä annettu merkitys.

Yleisen kaavan (I) puitteissa karboksyylihappoesterit vastaavat kaavaa (Id)

20

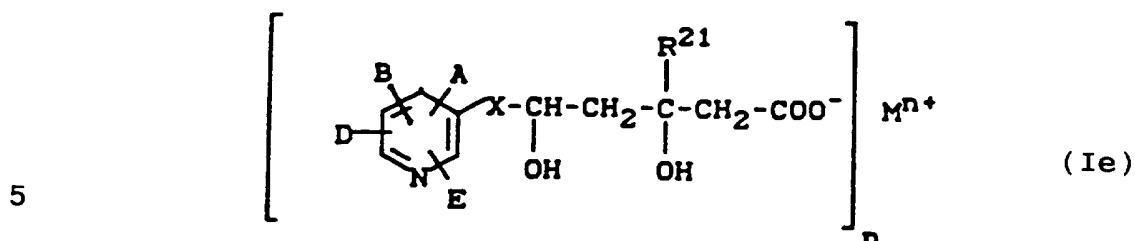


25

jossa ryhmillä A, B, D, E ja R^{21} on edellä annettu merkitys ja R^{23} on alkyyli.

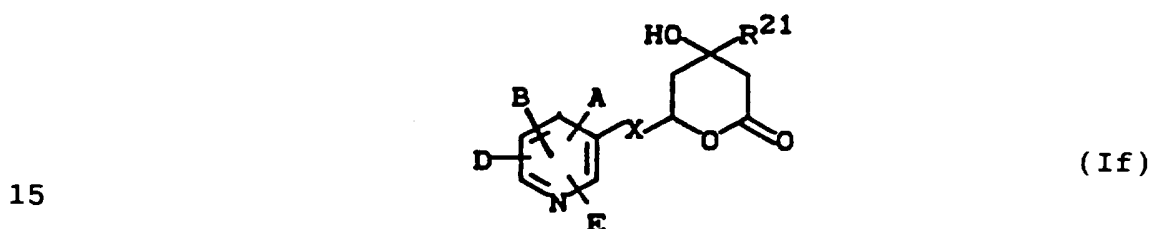
30

Yleisen kaavan (I) puitteissa keksinnön mukaisesti saatavien yhdisteiden suolat vastaavat kaavaa (Ie)



jossa ryhmillä A, B, D, E ja R^{21} on edellä annettu merkitys ja $\text{M}^{\text{n}+}$ on kationi, jolloin n ilmaisee arvon.

10 Yleisen kaavan (I) puitteissa laktonit vastaavat kaavaa (If)



jossa ryhmillä A, B, D, E ja R^{21} on edellä annettu merkitys.

20 **Karboksyylilihapojen valmistamiseksi**, joilla on yleinen kaava Ic, saippuoidaan tavallisesti yleisen kaavan Id mukaiset karboksyylilihapoesterit tai yleisen kaavan If mukaiset laktonit tavallisia menetelmiä käyttäen. Saippuointi suoritetaan tavallisesti käsittelemällä esterit tai laktonit inerteissä liuottimissa tavallisilla emäksillä, jolloin tavallisesti ensin syntyy yleisen kaavan Ie mukaisia suoloja, jotka voidaan sen jälkeen toisessa vaiheessa muuttaa yleisen kaavan Ic mukaisiksi vapaiksi hapoiksi käsittelemällä hapolla.

30 Saippuoinnissa käytettäväksi emäksiksi sopivat tavalliset epäorgaaniset emäkset. Näihin kuuluvat edullisesti alkalihydroksidit tai maa-alkalihydroksidit, kuten esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi tai bariumhydroksidi, tai alkalikarbonaatit, kuten esimerkiksi natrium- tai kaliumkarbonaatti tai natriumvetykarbonaatti, 35 tai alkalialkoholaatit kuten natriumetanolaatti, natrium-

metanolaatti, kaliummetanolaatti, kaliumetanolaatti tai tert.-kaliumbutanolaatti. Erityisen edullisesti käytetään natriumhydroksidia tai kaliumhydroksidia.

5 Liuottimiksi saippuointiin sopivat vesi tai saippuoinnissa tavalliset orgaaniset liuottimet. Näihin kuuluvat edullisesti alkoholit kuten metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli tai butanoli, tai eetterit, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraani tai dioksaani, tai dimetyyliformamidi tai dimetyylisulfoksidi. Erityisen edullisesti käytetään
10 alkoholeja kuten metanolia, etanolia, propanolia tai isopropanolia. On mahdollista käyttää myös mainittujen liuottimien seoksia.

Saippuointi suoritetaan tavallisesti lämpötila-alueella 0 °C - +100 °C, edullisesti +20 °C - +80 °C.

15 Tavallisesti saippuointi suoritetaan normaalipaineessa. Kuitenkin on mahdollista käyttää myös alipainetta tai ylipainetta (esim. 0,5 - 5 bar).

Saippuointia suoritettaessa emästä käytetään tavallisesti 1 - 3 mol, edullisesti 1 - 1,5 mol 1 moolia kohti
20 esterinä tai laktona. Erityisen edullisesti reagoivia aineita käytetään yhtä suuret moolimäärät.

Reaktioiden tapahtuessa ensimmäisessä vaiheessa syntyvät kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat (Ie) välituotteina, jotka voidaan eristää. Kaavan I mukaiset hapot
25 Ic saadaan käsittelemällä suoloja Ie tavallisilla epäorgaanisilla hapoilla. Näihin kuuluvat edullisesti mineraalihat kuten esimerkiksi vetykloridihappo, vetybromidihappo, rikkihappo ja fosforihappo. Karboksyylihappojen Ic valmistuksen yhteydessä on tällöin osoittautunut edulliseksi tehdä saippuoinnin emäksinen reaktioseos happamaksi
30 toisessa vaiheessa ilman suolojen eristämistä. Hapot voidaan silloin eristää tavallisella tavalla.

Valmistettaessa kaavan I mukaisia laktoneja, joilla on kaava If, karboksyylihapot Ic syklisoidaan tavallisesti
35 tavallisia menetelmiä käyttäen, esimerkiksi kuumen-

tamalla vastaavaa happoa inerteissä orgaanisissa liuottimissa mahdollisesti molekyyliseulan läsnä ollessa.

5 Liuottimiksi sopivat tällöin hiilivedyt kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni, maaöljyjakeet tai tetraliini tai diglyymi tai triglyymi. Edullisesti käytetään bentseeniä, tolueenia tai ksyleeniä. On mahdollista käyttää myös mainittujen liuottimien seoksia. Erityisen edullisesti käytetään hiilivetyjä, erityisesti tolueenia, molekyyliseulan yhteydessä.

10 Syklisointi suoritetaan tavallisesti lämpötila-alueella $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $+200\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Syklisointi suoritetaan tavallisesti normaalipaineessa, mutta on mahdollista toteuttaa menetelmä myös alipaineessa tai ylipaineessa (esim. alueella 0,5 - 5 bar).

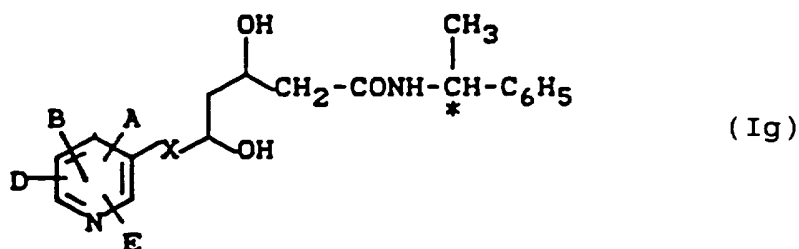
15 Lisäksi syklisointi suoritetaan myös inerteissä orgaanisissa liuottimissa syklisoivien tai vettä lohkaisevien aineiden avulla. Vettä lohkaisevina aineina käytetään tällöin edullisesti karbodi-imidejä. Karbodi-imideinä käytetään edullisesti N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiparatolueenisulfonaattia, N-sykloheksyyli-N'-[2-(M''-metyylimorfoliini)etyyli]karbodi-imidiä tai N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-N'-etyylikarbodi-imidihydrokloridia.

20 Liuottimiksi sopivat tällöin tavalliset orgaaniset liuottimet. Näihin kuuluvat edullisesti eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani, tai klooratut hiilivedyt, kuten dikloorimetaani, trikloorimetaani tai tetrakloorimetaani, tai hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni tai maaöljyjakeet. Erityisen edullisia ovat klooratut hiilivedyt, kuten esimerkiksi dikloorimetaani, trikloorimetaani tai tetrakloorimetaani, tai hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni tai maaöljyjakeet. Erityisen edullisesti käytetään kloorattuja hiilivetyjä, kuten esimerkiksi dikloorimetaania, trikloorimetaania tai tetrakloorimetaania.

Reaktiot toteutetaan tavallisesti lämpötila-alueella 0 °C - +80 °C, edullisesti +10 °C - +50 °C.

Suoritettaessa syklisointia on osittautunut edulliseksi toteuttaa syklisointimenetelmä karbodi-imidien toimiessa dehydratoivina aineina.

Isomeerien erottaminen stereoisomeerisesti yhtenäiseksi osiksi suoritetaan yleensä tavallisia menetelmiä käyttäen, jollaisia esitetään esimerkiksi teoksessa E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962. Edullinen on tällöin isomeerien erottaminen raseemisten estereiden vaiheessa. Erityisen edullisesti muutetaan tällöin trans-laktonien (VII) raseeminen seos käsittelemällä joko D-(+)- tai L-(-)- α -metyyli-bentsyyliamiinilla tavallisia menetelmiä käyttäen diastereomeeriseksi dihydroksiamideiksi (Ig)

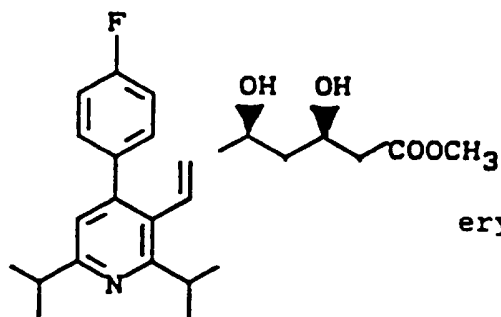


jotka voidaan sen jälkeen erottaa yksittäisiksi diastereomeereiksi käyttämällä tavallisesti kromatografiaa tai ki-teytystä. Sen jälkeen hydrolysoimalla puhtaat diastereo-meeriset amidit tavallisin menetelmin, esimerkiksi käsittelemällä diastereomeerisiä amideja epäorgaanisilla emäk-sillä kuten natriumhydroksidilla tai kaliumhydroksidilla vedessä ja/tai orgaanisissa liuottimissa kuten alkoholeis-sa, esim. metanoli, etanoli, propanoli tai iosopropanoli, saadaan vastaavat puhtaat enantiomeeriset dihydroksihapot Ic, jotka edellä kuvatulla tavalla syklisoimalla voidaan muuttaa puhtaiksi enantiomeerisiksi laktoneiksi. Yleisesti yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiselle puhtaassa enantiomeerisessä muodossa pätee, että loppu-

tuotteiden konfiguraatio riippuu edellä olevan menetelmän mukaisesti lähtöaineiden konfiguraatiosta.

Isomeerien erottamista selventää seuraava kaavio:

5

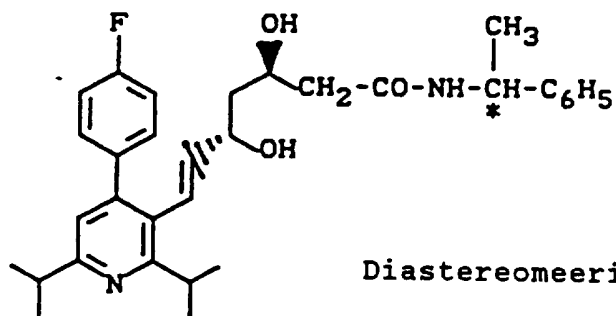


erythro-rasemaatti

10



15



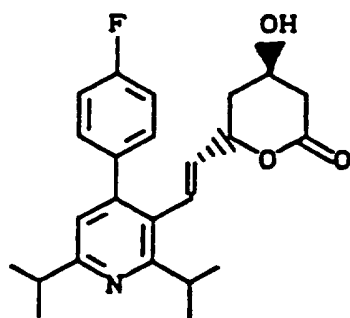
Diastereomeeriseos

20

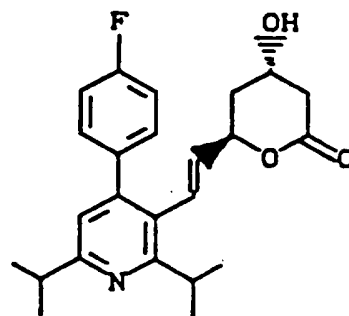
25

- 1) Diastereomeerierotus
- 2) Saippuointi
- 3) Laktonointi

30



+

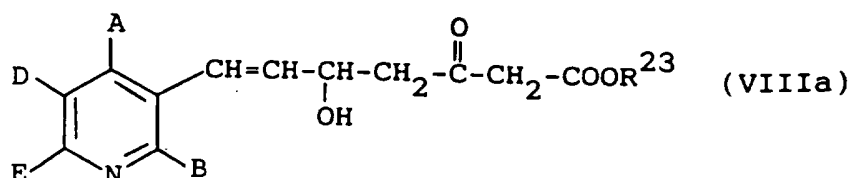


35

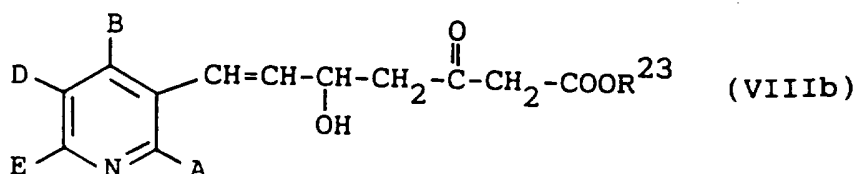
Lähtöaineina käytetyt ketonit ovat uusia.

Täten keksinnön kohteena ovat myös ketonit, joilla on kaava VIIIIa tai VIIIIb

5



10



joissa

15

A on fenyyli, joka on substituoitu halogeenilla, tai C₁₋₄-alkyyli,

B on C₁₋₄-alkyyli tai C₃₋₆-sykloalkyyli,

D on jodilla substituoitu C₁₋₄-alkyyli tai D on fenyyli tai ryhmä, jolla on kaava -COR⁵ tai -CR¹¹R¹²Y, jolloin

20

R⁵ on morfolinoryhmä,

R¹¹ ja R¹² ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai C₁₋₄-alkyyliä ja

Y on 2,5-dioksotetrahydropyrryyliryhmä tai ryhmä, jolla on kaava -NR¹³R¹⁴, -SR¹⁶, -OR¹⁷ tai -N₃, jolloin

25

R¹³ ja R¹⁴ muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa morfoliiniiniryhmän tai morfoliini-N-oksidiiniryhmän,

R¹⁶ on bentsyyli ja

R¹⁷ on vety, C₁₋₆-alkyyli, joka voi olla substituoitu C₁₋₄-alkoksilla, bentsyyli, fenyyli, 2,5-dioksotetrahydropyrryyliryhmä, dimetyyli-tert.-butyyliisilyyli, trimetyyliisilyyli tai ryhmä, jolla on kaava -COR¹⁵, jossa

30

R¹⁵ on fenyyli tai C₁₋₄-alkyyli,

E on C₁₋₄-alkyyli tai C₃₋₆-sykloalkyyli, ja

R²³ on suoraketjuinen tai haaroitunut C₁₋₁₂-alkyyli,

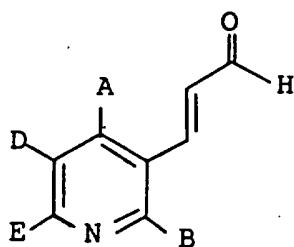
35

sekä niiden hapettumistuotteet.

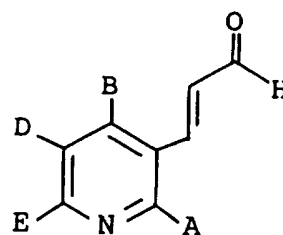
Lisäksi keksinnön kohteena on menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa keksinnön mukaisia ketoneja, joilla on yleinen kaava VIIIA tai VIIIB, tai niiden hapet-

5 tumistuotteita. Tälle menetelmälle on tunnusomaista, että aldehydien, joilla on yleinen kaava IXa tai IXb

10



(IXa)



(IXb)

15

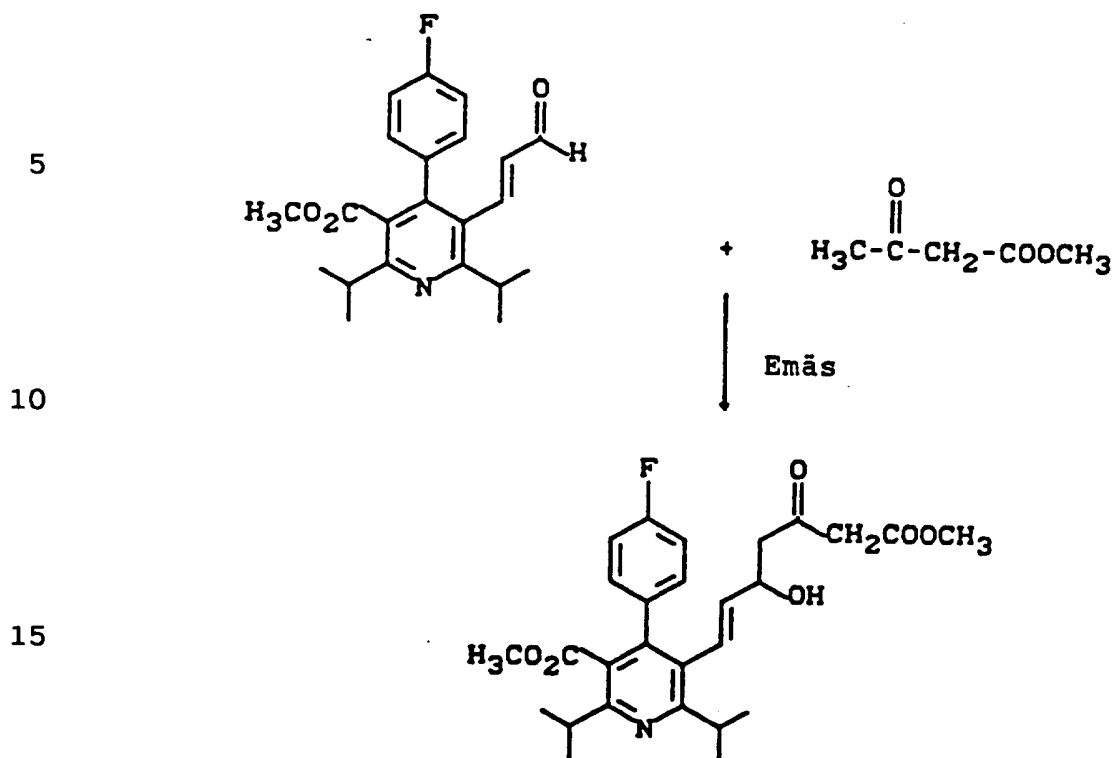
joissa A, B, D ja E merkitsevät samaa kuin edellä, annetaan reagoida inerteissä liuottimissa emästen läsnäollessa asetetikkaesterin kanssa, jolla on yleinen kaava X

20



jossa R^{23} merkitsee samaa kuin edellä.

Keksinnön mukaista menetelmää voidaan selventää esimerkiksi seuraavan kaavion avulla:



Emäksinä tulevat tällöin kyseeseen tavalliset voimakkaasti emäksiset yhdisteet. Näihin kuuluvat edullisesti orgaaniset litiumyhdisteet, kuten esimerkiksi N-butyylilitium, sek.-butyyllitium, tert.-butyyllitium tai fenyyllitium, tai amidit, kuten esimerkiksi litiumdi-isopropyyliamidi, natriumamidi tai kaliumamidi, tai litiumheksametyylidisilyyliamidi, tai alkalihydridit kuten natriumhydridi tai kaliumhydridi. Samoin on mahdollista käyttää mainittujen emästen seoksia. Erityisen edullisesti käytetään N-butyylilitiumia tai natriumhydridiä.

Liuottimiksi sopivat tällöin tavalliset orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktio-olosuhteissa. Näihin kuuluvat edullisesti eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai dimetoksietaani, tai hiilivedyt kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni, sykloheksaani, heksaani tai maaöljyfraktiot. Samoin on mahdollista käyttää mainittujen liuottimien seoksia. Erityisen edullises-

ti käytetään eettereitä kuten dietyylieetteriä tai tetrahydrofuraania.

Reaktio toteutetaan yleensä lämpötila-alueella -80 °C - +50 °C, edullisesti lämpötilan -20 °C ja huoneen lämpötilan välillä.

Menetelmä toteutetaan tavallisesti normaalipaineessa, mutta on mahdollista toteuttaa menetelmä myös alipaineessa tai ylipaineessa, esim. alueella 0,5 - 5 bar.

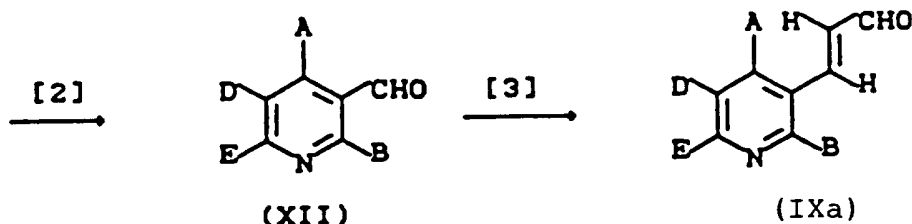
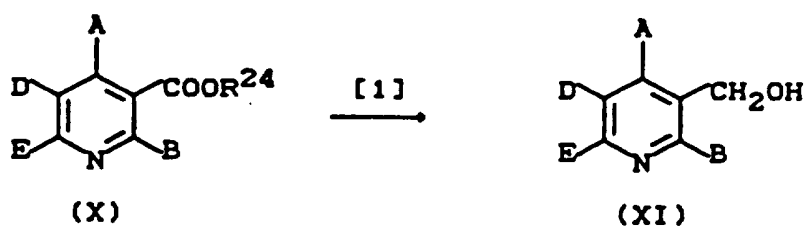
Menetelmää toteutettaessa asetetikkahappoa käytetään tavallisesti 1 - 2, edullisesti 1 - 1,5 mol 1 moolia kohti aldehydiä.

Lähtöaineina käytetyt kaavan X mukaiset asetetikkaesterit ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnettuja menetelmiä käyttäen [Beilstein, Handbuch der organischen Chemie III, 632, 438].

Keksinnön mukaiseen menetelmään sopivina asetetikkaestereinä mainittakoon asetetikkahapon metyyliesteri, asetetikkahapon etyyliesteri, asetetikkahapon propyyliesteri ja asetetikkahapon isopropyyliesteri.

Tyyppiä Ia olevien yhdisteiden lähtöaineina käytettyjen yleisen kaavan IXa mukaisten aldehydien valmistusta selvennetään seuraavassa esimerkinomaisesti.

[A]



Tällöin kaavion A mukaisesti pyridiinejä, joilla on kaava X, jossa R^{24} on alkyyliryhmä, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia, pelkistetään ensimmäisessä vaiheessa [1] inerteissä liuottimissa kuten eettereissä, esimerkiksi dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, edullisesti tetrahydrofuraanissa, metallihydridien, esimerkiksi litiumalumiinihydridin, natriumsyanoboorihydridin, natriumalumiinihydridin, di-isobutyylialumiinihydridin tai natrium-bis-(2-metoksietoksi)dihydroaluminaatin, toimiessa pelkistiminä lämpötila-alueella $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti lämpötilan $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja huoneen lämpötilan tai huoneen lämpötilan ja lämpötilan $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ välillä kulloinkin käytetyn pelkistimen mukaan hydroksimetyyliyhdisteiksi XI. Pelkistys suoritetaan edullisesti litiumalumiinihydridillä tetrahydrofuraanissa huoneen lämpötilan ja lämpötilan $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ välillä. Hydroksimetyyliyhdisteet XI hapetetaan toisessa vaiheessa [2] tavallisia menetelmiä käyttäen aldehydeiksi XII. Hapetus voidaan suorittaa esimerkiksi pyridiinikloorikromaatilla mahdollisesti alumiinioksidin läsnä ollessa inerteissä liuottimissa kuten klooratuissa hiilivedyissä, edullisesti dikloorimetaanisessa, lämpötila-alueella $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti huoneen lämpötilassa, tai käyttäen trifluorietikkahapon ja dimeityylisulfoksidin seosta Swernin hapetuksen tavallisten menetelmien mukaisesti. Aldehydien XII annetaan kolmannessa vaiheessa [3] reagoida dietyyli-2-(sykloheksyyliamino)-vinyylifosfonaatin kanssa natriumhydridin läsnä ollessa inerteissä liuottimissa kuten eettereissä, esimerkiksi dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, edullisesti tetrahydrofuraanissa, lämpötila-alueella $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $+40\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti lämpötilan $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja huoneen lämpötilan välillä, aldehydeiksi IXa.

Tässä yhteydessä lähtöaineina käytettyjä kaavan X mukaisia pyridiinejä saadaan tällöin tavallisesti kaavion B mukaan hapettamalla dihydropyridiinejä XIII, joita taas

saadaan ryhmän D merkityksestä riippuen muuttamalla vastaavia funktionaalisia ryhmiä. Tässä yhteydessä lähtöaineina käytetyt dihydropyridiinit ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti [EP-hakemusjulkaisu 88 276, DE-hakemusjulkaisu 28 47 236]. Dihydropyridiinin XIII hapetus pyridiineiksi X voidaan suorittaa esimerkiksi kromioksidilla jääetikassa lämpötila-alueella $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti refluksoitumislämpötilassa, tai käyttäen hapettimena 2,3-dikloori-5,6-disyaani-p-bentsokinonia inerteissä liuottimissa kuten klooratuissa hiilivedyissä, edullisesti dikloorimetaanissa, lämpötila-alueella $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti huoneen lämpötilassa.

[B]

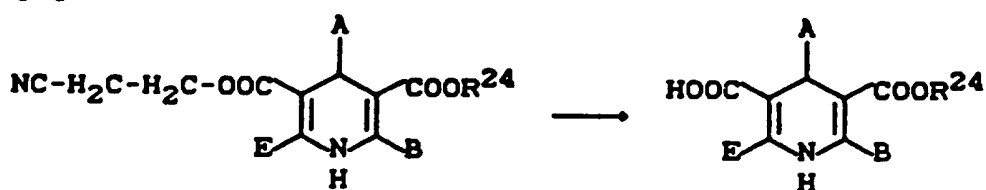


(XIII)

(X)

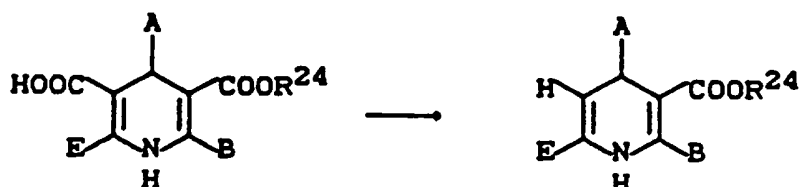
Ryhmän D vaihtamista selventävät esimerkkeinä esitetyt seuraavat reaktioyhtälöt:

[C]



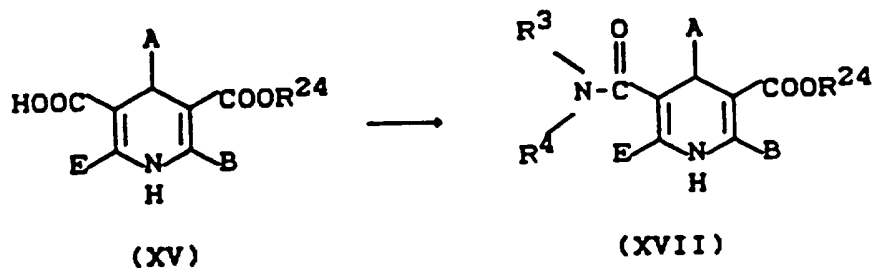
(XIV)

(XV)

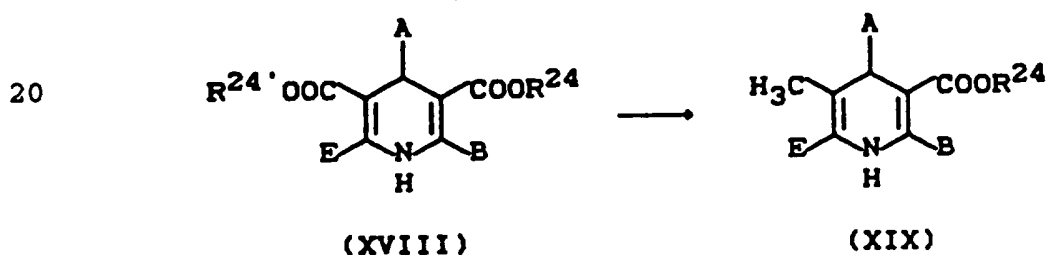


(XV)

(XVI)



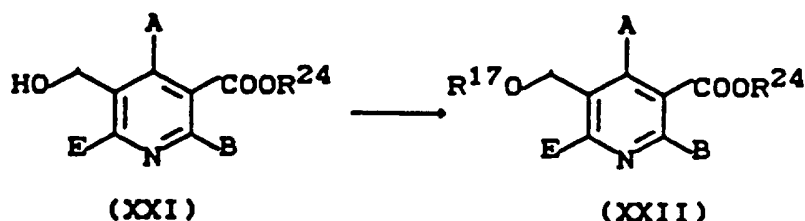
Dihydropyridiinit XIV voidaan saippuoida dihydropyridiini-
 10 karboksyylihapoiksi XV, esimerkiksi antamalla rea-
 goida alkalihydroksidin kanssa dimetoksietaanissa huoneen
 lämpötilassa. Dihydropyridiini-
 karboksyylihapot voidaan
 dekarboksyloida dihydropyridiineiksi esimerkiksi kuumenta-
 malla lämpötilaan 200 °C dietyleeniglykolissa. Lisäksi
 dihydropyridiini-
 15 karboksyylihappojen XV voidaan antaa rea-
 goida tunnettujen menetelmien mukaisesti dihydropyridiini-
 karboksyylihappoamideiksi XVII, esimerkiksi reaktiossa
 disykloheksyylikarbodi-imidin kanssa.



25 Dihydropyridiinit XVIII voidaan pelkistää tavallisten
 pelkistimien avulla dihydropyridiineiksi XIX, esimerk-
 kiksi antamalla reagoida litiumalumiinihydridin kanssa
 tetrahydrofuraanissa huoneen lämpötilassa tai kiehumisläm-
 30 pötilassa.



5



Pyridiinit XX, jotka on valmistettu edellä kuvatulla tavalla dihydropyridiineistä XVIII hapettamalla, voidaan pelkistää sopivia pelkistimiä kuten esimerkiksi litiumalumiinihydridiä, di-isobutyryyalumiinihydridiä tai natrium-bis-(2-metoksietoksi)dihydroaluminaattia käyttämällä inerteissä liuottimissa kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanissa pyridiinieiksi XXI.

Pyridiinien XXI voidaan antaa reagoida tunnettujen menetelmien mukaisesti pyridiineiksi XXII, esimerkiksi antamalla reagoida alkyyl- tai bentsyylihalogenaatin kanssa emäksen kuten esimerkiksi natriumhydridin läsnä ollessa tai antamalla esimerkiksi reagoida trialkyyli-lyylihalogenidin tai happohalogenidin kanssa emäksen kuten imidatsolin, pyridiinin tai trietyyliamiinin läsnä ollessa. Pyridiinien XXI hydroksyyli-ryhmä voidaan muuttaa poistuvaksi ryhmäksi tunnetuilla menetelmillä, esim. antamalla reagoida trifluorimetaanisulfonihappoanhydridin, tionyylikloridin tai metaanisulfonihappokloridin kanssa emäksen läsnä ollessa. Poistuva ryhmä voidaan sen jälkeen vaihtaa tunnetuilla menetelmillä nukleofiiliin.

Keksinnön mukaisesti saatavilla yhdisteillä, joilla on kaava Ia tai Ib, on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, ja niitä voidaan käyttää lääkkeissä. Erityisesti ne ovat 3-hydroksi-3-metyyliglutaryyli-koentsyymi A (HMG-CoA) -reduktaasin estäjiä ja sen johdosta kolesterolin biosynteesin estäjiä. Sen vuoksi niitä voidaan käyttää hoidettaessa liian suuria lipoproteiinipitoisuuksia, lipoproteiinitautia tai valtimonkovettumistautia. Kaavojen Ia ja Ib mukaiset vaikuttavat aineet vaikuttavat lisäksi veren kolesteriinipitoisuutta alentavasti.

KäyttöesimerkitEsimerkki A

Entsyymiaktiivisuusmääritys suoritettiin modifioituna G.C. Nessin et al. julkaisun Archives of Biochemistry and Biophysics 197 (1979) 493 - 499 mukaan. Rico-urostotia (ruumiinpaino 300 - 400 g) käsiteltiin 11 päivän ajan altromiini jauheravinnolla, johon oli lisätty 40 g kolestyramiinia/kg rehua. Lopettamisen jälkeen eläimiltä otettiin maksa ja pantiin jäälle. Maksat pilkottiin ja homogenoitiin Potter-Elvehjem-homogenisaattorissa kolme kertaa kolminkertaisessa tilavuudessa 0,1 M sakkaroosia, 0,05 M kaliumkloridia, 0,04 M $K_2H_2P_4$ -fosfaattia, 0,03 M etyleenidiamiinitetraetikkahappoa, 0,002 M ditiotreiitti-(SPE)-puskuria pH 7,2. Sen jälkeen suoritettiin sentrifugointi (15 000* g) ja laskeutunut aines heitettiin pois. Jäännöstä sedimentoitiin 75 min (100 000 g). Pelletti siirrettiin 1/4 tilavuuteen SPE-puskuria, homogenoitiin vielä kerran ja sen jälkeen sentrifugoitiin uudelleen 60 min (100 000 g). Pelletti siirrettiin 5-kertaiseen tilavuuteen SPE-puskuria, homogenoitiin ja jäädytettiin lämpötilaan -78 °C ja varastoitiin (= entsyymiliuos).

Testaamista varten testattavat yhdisteet (tai mevinoliini vertailuaineena) liuotettiin dimetyyliformamiidiin lisäämällä 5 til-% 1 M natriumhydroksidia ja käyttämällä 10 µl saatettiin entsyymitestin eri konsentraatioina. Testi aloitettiin entsyymillä lämpötilassa 37 °C suoritettujen yhdisteiden 20 min kestäneen esi-inkuboinnin jälkeen. Testattava erä oli 0,380 ml ja se sisälsi 4 µmol glukooosi-6-fosfaattia, 1,1 mg naudanseerumialbumiinia, 2,1 µmol ditiotreiittiä, 0,35 µmol NADP:a, 1 yks. glukooosi-6-fosfaattidehydrogenaasia, 35 µmol $K_2H_2P_4$ -fosfaattia, pH 7,2, 20 µl entsyymipreparaattia ja 56 nmol 3-hydroksi-3-metyylliglutaryyli-koentsyymi-A:ta (glutaryyli-3-¹⁴C) 100 000 dpm.

Lämpötilassa 37 °C suoritettujen inkuboinnin (60 min) jälkeen erä sentrifugoitiin ja 600 µl erottunutta liuosta

kaadettiin 0,7 x 4 cm pylvääseen, joka oli täytetty 5-klooridilla (100 - 200 mesh, anioninvaihtoharts). Pestiin 2 ml:lla tislattua vettä ja vaihtimen läpi kulkenut näyte ja vesi sekoitettiin 3 ml:n kanssa Aquasolia ja laskettiin LKB-tuikelaskurilla. IC₅₀-arvot määritettiin ilmaisemalla prosentuaalinen esto testattavan yhdisteen konsentraation suhteen. Suhteellisen estotehon määrittämiseksi vertailuaineen mevinoliinin IC₅₀-arvoksi annettiin 100 ja verrattiin samanaikaisesti määritettyyn testattavan yhdisteen IC₅₀-arvoon.

	Esimerkki	Suhteellinen aktiivisuus (Mevinoliini = 1)
	17	20
	70	30
15	72	17
	85	20
	89	10
	99	20
	100	30
20	105	4
	107	3
	139	20

suhteellisia in vitro -aktiivisuuksia, mevinoliini = 1

Esimerkki B

25 Keksinnön mukaisesti saatavien yhdisteiden subkroonista vaikutusta koirien veren kolesteriiniarvoihin tutkittiin moniviikkoisissa ruokintakokeissa. Sitä varten tutkittavaa ainetta annettiin päivittäin beagle-rotuisille koirille yksi kapseli päivässä ravinnon mukana suun kautta. Ruokaan oli sekoitettu koko koejakson ajan eli ennen tutkittavan aineen antoa, annon aikana ja sen jälkeen kolestyryiamiinia (4 g/100 g ruokaa) sappihapposekvestrantina. Kaksi kertaa viikossa koirilta otettiin valtimoverta ja seerumin kolesteriini määritettiin entsymaattisesti kaupallista testisarjaa käyttäen. Seerumin kolesteriiniar-

voja testattavien aineiden antojakson aikana verrattiin vastaaviin arvoihin ennen antojaksoa (kontrollit).

5 Tuloksista kävi ilmi esim. keksinnön mukaisesti saatavan yhdisteen (esimerkki 17) kaksi viikkoa kestäneen päivittäisen käytön (8 mg/kg suun kautta) jälkeen seerumin kolesteriinin laskeminen 66 %.

10 Uudet vaikuttavat aineet voidaan muuttaa tunnetulla tavalla tavallisiin antomuotoihin kuten tableteiksi, rakeiksi, pillereiksi, raemaisiksi tuotteiksi, aerosoleiksi, siirapeiksi, emulsioiksi, suspensioiksi ja liuoksiksi käyttämällä inerttejä, ei-toksisia, farmaseuttisesti sopivia kantaja-aineita tai liuottimia. Tällöin terapeuttisesti vaikuttavaa yhdistettä tulee kulloinkin olla noin 0,5 - 15 98 paino-%, edullisesti 1 - 90 paino-% kokonaisuudesta eli määrät, jotka ovat riittäviä kattamaan annetun annostelualueen.

20 Antomuotoja valmistetaan esimerkiksi sekoittamalla vaikuttavat aineet liuottimiin ja/tai kantaja-aineisiin mahdollisesti käyttämällä emulgointiaineita ja/tai dispergointiaineita, jolloin esim. käytettäessä vettä laimentimena voidaan orgaanisia liuottimia käyttää apuliuottimina.

25 Apuaineiksi esitetään esimerkiksi seuraavia aineita: vesi, ei-toksiset orgaaniset liuottimet, kuten parafiini (esim. maaöljyjakeet), kasviöljyt (esim. maapähkinä/seesamöljy), alkoholit (esim. etyylialkoholi, glyseriini), kantaja-aineet, kuten esim. luontaiset kivijauheet (esim. kaoliini, savet, talkki, liitu), synteettiset kivijauheet (esim. erittäin hienojakoinen piihappo, silikaatit), sokeri (esim. ruoko-, maito- ja rypälesokeri), emulgointiaineet (esim. polyoksietyleni-rasvahappoesterit, polyoksietyleni-rasva-alkoholieetterit, alkyylisulfonaatit ja aryylisulfonaatit), dispergointiaineet (esim. ligniini-sulfiittijäteliuokset, metyyliiselluloosa, tärkkelys ja polyvinyylipyrrolidoni) ja liukuaineet (esim. magnesiumstearaatti, talkki, steariinihappo ja natriumlauryylisulfaatti). 35

Anto suoritetaan tavallisella tavalla, edullisesti suun kautta, ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti, kielen alle tai laskimon sisäisesti. Annettaessa lääkettä suun kautta tabletit voivat luonnollisesti sisältää mainittujen kantaja-aineiden lisäksi myös muita aineita, kuten natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia ja dikalsiumfosfaattia yhdessä erilaisten lisäaineiden kuten tärkkelyksen, edullisesti perunatärkkelyksen, gelatiinin yms. kanssa. Lisäksi mukana voi olla liukuaineita kuten magnesiumstearaattia, natriumlauryylisulfaattia ja talkkia tablettitoiminnan vuoksi. Jos kyseessä ovat vesisuspensiot, vaikuttavat aineet voidaan sekoittaa edellä mainittujen apuaineiden lisäksi erilaisten makua parantavien aineiden tai väriaineiden kanssa.

Muutoin kuin ruuansulatuskanavan kautta lääkettä annettaessa vaikuttavien aineiden liuoksia voidaan käyttää yhdessä sopivien nestemäisten kantaja-aineiden kanssa.

Tavallisesti on osoittautunut edulliseksi laskimon sisäisen käytön yhteydessä antaa vaikuttavaa ainetta noin 0,001 - 1 mg/kg, edullisesti noin 0,01 - 0,5 mg/kg ruumiinpainoa, tehokkaiden tulosten saavuttamiseksi, ja suun kautta annettaessa annostelu on noin 0,01 - 20 mg/kg, edullisesti 0,1 - 10 mg/kg ruumiinpainoa.

Siitä huolimatta voi mahdollisesti olla tarpeen poiketa mainituista määristä riippuen ruumiinpainosta tai antotavasta, yksilöllisestä reagoinnista lääkkeeseen, sen antomuodosta ja ajankohdasta tai aikavälistä, jolla anto tapahtuu.

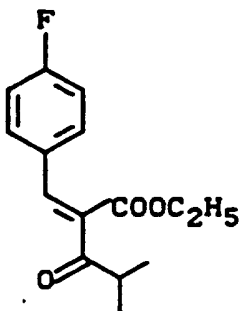
Niinpä joissakin tapauksissa voi olla riittävää selviytyä edellä mainittuja vähimmäismääriä pienemmillä määrillä, kun taas toisissa tapauksissa täytyy ylittää mainittu yläraja. Suurten määrien annostelussa voi olla suositeltavaa jakaa annos useisiin yksittäisiin annoksiin päivän aikana.

ValmistusesimerkkejäEsimerkki 1

(E/Z)-4-karboksietyyli-5-(4-fluorifenyyli)-2-metyylipent-4-en-3-oni

5

10



62 g (0,5 mol) 4-fluoribentsaldehydiä ja 79 g (0,5 mol) isobutyryylietikkahapon etyyliesteriä laitetaan 300 ml:an isopropanolia ja sekoitetaan seoksen kanssa, joka sisältää 2,81 ml (28 mmol) piperidiiniä ja 1,66 ml (29 mmol) etikkahappoa 40 ml:ssa isopropanolia. Sekoitetaan 48 tuntia huoneen lämpötilassa, haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös tislataan suurtyhjössä.

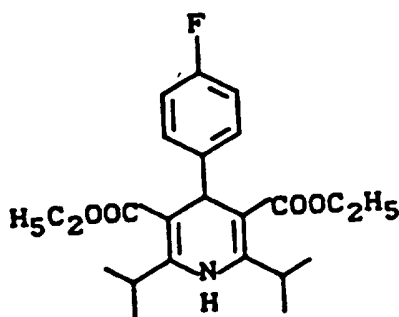
Kp. (0,5 mm): 127 °C
Saanto: 108,7 g (82,3 % teoreettisesta)

20

Esimerkki 2

1,4-dihydro-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-pyridiini-3,5-dikarboksylihapon dietyyliesteri

25



30

98 g (0,371 mol) esimerkin 1 mukaista yhdistettä keitetään refluksoiden 58,3 g:n (0,371 mol) kanssa 3-amino-4-metyylipent-2-eenihapon etyyliesteriä 300 ml:ssa etanolia 18 tunnin ajan. Seos jäädytetään huoneen lämpöti-

35

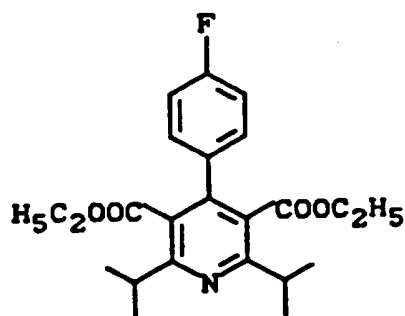
laan, liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja reagoimaton lähtöaine poistetaan tislamalla suurtyhjössä lämpötilassa 130 °C. Jäljelle jäävä siirappi sekoitetaan n-heksaanin kanssa ja saostuma erotetaan imusuodatuksen avulla, pestään n-heksaanilla ja kuivataan eksikkaattoris-

Saanto: 35 g (23,4 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,1 - 1,3 (m, 18H), 4,05 - 4,25 (m, 6H), 5,0 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,88 (m, 2H), 7,2 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 3

2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksylihapon dietyyliesteri



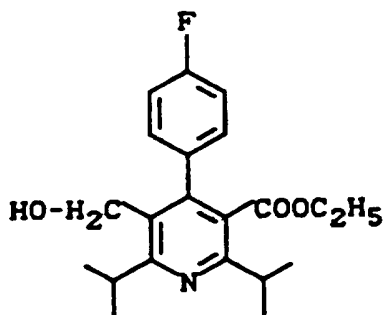
Liuokseen, joka sisältää 6,6 g (16,4 mmol) esimerkin 2 mukaista yhdistettä 200 ml:ssa dikloorimetaania (p.a.), lisätään 3,8 g (16,4 mmol) 2,3-dikloori-5,6-disy-aani-p-bentsokinonia ja sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen imetään piimaan läpi, dikloorimetaannifaasia uutetaan kolme kertaa käyttäen kulloinkin 100 ml vettä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Alennetussa paineessa suoritettujen haihdutusten jälkeen jäännös kromatografoidaan käyttäen pylvästä (100 g silikageeliä 70-230 mesh, halk. 3,5 cm, ajoliuos etyyliasetaatti/petrolieetteri 1:9).

Saanto: 5,8 g (87,9 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,98 (t, 6H), 1,41 (d, 12H), 3,1 (m, 2H), 4,1 (q, 4H), 7,04 (m, 2H), 7,25 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 4

2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-hydroksimetyylylipyridiini-3-karboksyylihapon etyyliesteri



Typpiatmosfäärissä liuokseen, joka sisältää 9,2 g (23 mmol) esimerkin 3 mukaista yhdistettä 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisätään lämpötilassa -10 °C - -5 °C 21 ml (80,5 mmol) natrium-bis-(2-metoksietoksi)di-hydroalumiinaatin 3,5 M tolueeniliuosta ja sekoitetaan 5 tuntia huoneen lämpötilassa. Lämpötilaan 0 °C jäädytyksen jälkeen lisätään pisaroittain varovasti 100 ml vettä ja uutetaan kolme kertaa käyttäen kulloinkin 100 ml etyyli-asetaattia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoidaan käyttäen pylvästä (200 g silikageeliä 70-230 mesh, halk. 4,5 cm, ajoliuos etyyliasetatti/petroli-eetteri 3:7).

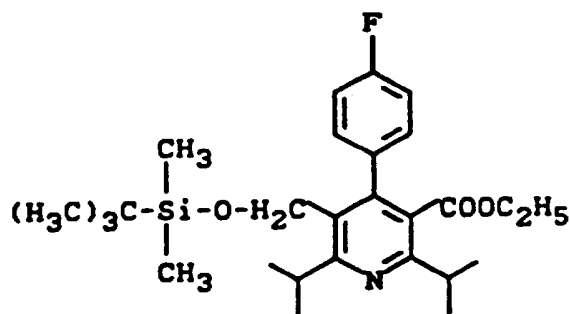
Saanto: 7,2 g (87,2 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,95 (t, 3H), 1,31 (m, 12H), 3,05 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,95 (q, 2H), 4,93 (d, 2H), 7,05 - 7,31 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 5

5-(tert.-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli)-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyridiini-3-karboksyylihapon etyyliesteri

5



10 Liuokseen, joka sisältää 4,5 g (12,5 mmol) esimer-
 kin 4 mukaista yhdistettä 50 ml:ssa dimetyyliformamidia,
 lisätään huoneen lämpötilassa 2,1 g (13,8 mmol) tert.-bu-
 tyylidimetyylisilyylikloridia, 1,8 g (27,5 mmol) imidatso-
 lia ja 0,05 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä. Seosta sekoite-
 15 taan yli yön huoneen lämpötilassa, sekoitetaan 200 ml:n
 kanssa vettä ja pH säädetään arvoon 3 käyttäen 1 M vety-
 kloridihappoa. Seosta uutetaan kolme kertaa käyttäen kul-
 loinkin 100 ml eetteriä, yhdistetyt orgaaniset faasit pes-
 tään kerran kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuiva-
 taan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan alennetussa pai-
 20 neessa. Jäännös kromatografoidaan käyttäen pylvästä (150
 g silikageeliä, 70 - 230 mesh, halk. 4 cm, ajoliuos etyy-
 liasettaatti/petrolieetteri 1:9).

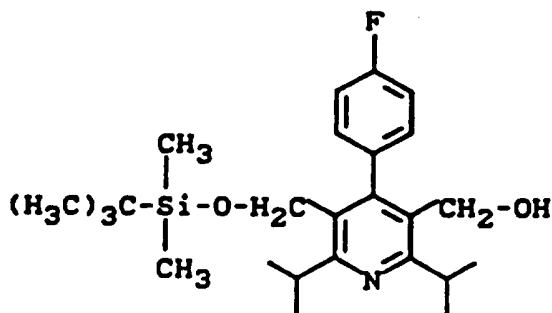
Saanto: 4,2 g (73,7 % teoreettisesta)

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,0 (s, 3H), 0,9 (s, 9H), 1,02
 (t, 3H), 1,35 (m, 12H), 3,1 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 4,03
 (q, 2H), 4,4 (s, 2H), 7,05 - 7,40 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 6

30 3-(tert.-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli)-2,6-
 di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-hydroksimetyylipyri-
 diini

35



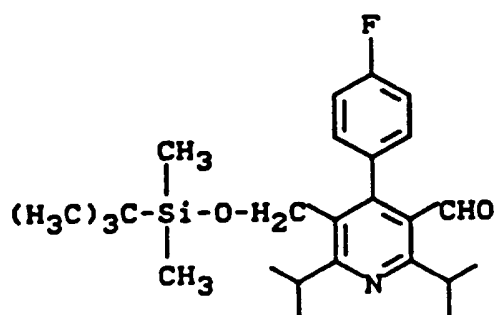
Typpi-atmosfäärissä liuokseen, joka sisältää 4,2 g
 (9,2 mmol) esimerkin 5 mukaista yhdistettä 100 ml:ssa kui-
 vaa tetrahydrofuraania, lisätään lämpötilassa 0 °C 9,2 ml
 (32,2 mmol) natrium-bis-(2-metoksietoksi)dihydroaluminaa-
 5 tin 3,5 M tolueeniliuosta ja sekoitetaan yli yön huoneen
 lämpötilassa. Lämpötilaan 0 °C jäädytyksen jälkeen lisä-
 tään pisaroittain varovasti 100 ml vettä ja uutetaan kolme
 kertaa käyttäen kulloinkin 100 ml etyyliasetaattia. Yhdis-
 tetyt orgaaniset faasit pestään kerran kylläisellä nat-
 10 riumkloridiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaattilla ja
 haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoi-
 daan käyttäen pylvästä (100 g silikageeliä 70 - 230 mesh,
 halk. 3,5 cm, ajoliuos etyyliasetaatti/petrolieetteri
 2:8).

15 Saanto: 2,4 g (60 % teoreettisesta)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,2 (s, 6H), 1,11 (s, 9H), 1,6
 (m, 12H), 3,7 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,65 (d, 2H), 7,35-
 7,55 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 7

20 5-(tert.-butyyliidimetyylisilyylioksimetyyli)-2,6-
 di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyridiini-3-karbaldehydi



30 Liuokseen, joka sisältää 2,7 g (6,2 mmol) esimerkin
 6 mukaista yhdistettä 50 ml:ssa dikloorimetaania, lisätään
 1,24 g (12,4 mmol) neutraalia alumiinioksidia ja 2,7 g
 (12,4 mmol) pyridiinikloorikromaattia ja sekoitetaan 1
 tunti huoneen lämpötilassa. Suoritetaan imusuodatus pii-
 35 maan läpi ja pestään 200 ml:lla dikloorimetaania. Dikloo-

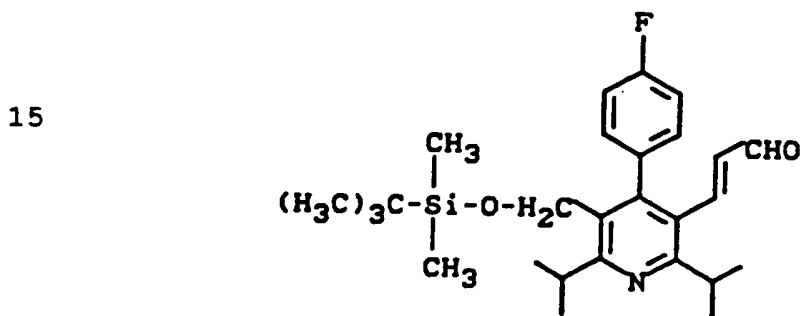
rimetaanifaasi haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kromatografoidaan käyttäen pylvästä (100 g silikageeliä 70 - 230 mesh, halk. 3,5 cm, ajoliuos etyyliasetaatti/petrolieetteri 1:9).

5 Saanto: 2 g (77 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,0 (s, 6H), 0,9 (s, 9H), 1,35 (m, 12H), 3,5 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 7,15-7,35 (m, 4H), 9,8 (s, 1H) ppm.

Esimerkki 8

10 (E)-3-[5-tert.-butyylidimetyyllisilyylioksimetyyli-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyrid-3-yyli]prop-2-enaali



20 Typpi-atmosfäärissä suspensioon, joka sisältää 180 mg (6 mmol) 80-% natriumhydridiä 15 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, tiputetaan lämpötilassa $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1,6 g (6 mmol) dietyyli-2-(sykloheksyyliamino)vinyylifosfonaattia

25 liuotettuna 30 ml:an kuivaa tetrahydrofuraania. 30 min:n kuluttua samassa lämpötilassa lisätään tiputtamalla 2 g (4,7 mmol) esimerkin 7 mukaista yhdistettä 40 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania ja lämmitetään 30 min refluksoiden. Huoneen lämpötilaan jäähtytyksen jälkeen erä kaadetaan 200

30 ml:an jääkylmää vettä ja uutetaan kolme kertaa käyttäen kulloinkin 100 ml etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kylläisellä natriumkloridiliuoksella ja kuivataan magnesiumsulfaattilla. Alennetussa paineessa suoritettun haihdutuksen jälkeen jäännös siirretään 70 ml:an

35 tolueenia, sekoitetaan liuokseen, joka sisältää 0,9 g (7

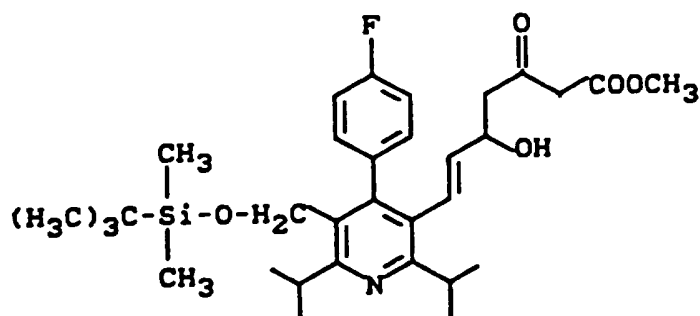
mmol) oksaalihappodihydraattia 30 ml:ssa vettä, ja kuumenetaan refluksoiden 30 min. Huoneen lämpötilaan jäähtytyksen jälkeen faasit erotetaan, orgaaninen faasi pestään kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoidaan käyttäen pylvästä (100 g silikageeliä 70 - 230 mesh, halk. 3,5 cm, ajoliuos etyyliasetaatti/petrolieetteri 1:9).

Saanto: 2 g (95 % teoreettisesta)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,0 (s, 6H), 0,9 (s, 9H), 1,38 (m, 12H), 3,36 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 6,03 (dd, 1H), 7,12 - 7,35 (m, 5H), 9,45 (d, 1H) ppm.

Esimerkki 9

Metyyli-(E)-7-[5-tert.-butyylidimetyylisilyylioksi-metyyli-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyrid-3-yyli]-5-hydroksi-3-oksohept-6-enoaatti



25 Typpi-atmosfäärissä suspensioon, joka sisältää 330 mg (11 mmol) 80-% natriumhydridiä 30 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, tiputetaan lämpötilassa -5 °C 1,02 g (8,8 mmol) asetetikkahapon metyyliesteriä 5 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. 15 min:n kuluttua samassa lämpötilassa lisätään tiputtamalla 5,5 ml (8,8 mmol) 15-% butyyllitiumia n-heksaanissa ja sekoitetaan vielä 15 min. Sen jälkeen lisätään 2 g (4,4 mmol) esimerkin 8 mukaista yhdistettä 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania ja sekoitetaan 30 min lämpötilassa -5 °C. Reaktioliuos sekoitetaan varovasti 3 ml:n kanssa 50-% etikkahappoa, laimennetaan 100

ml:lla vettä ja seosta uutetaan kolme kertaa käyttäen kul-
loinkin 100 ml eetteriä. Yhdistetyt orgaaniset faasit pes-
tään kaksi kertaa kylläisellä natriumvetykarbonaattiliuok-
sella ja kerran kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kui-
vataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan alennetussa
5 paineessa. Jäännös kromatografoidaan pylväällä (100 g si-
likageeliä 70 - 230 mesh, halk. 3 cm, ajoliuoksena etyy-
liasetaatti/petrolieetteri 3:7).

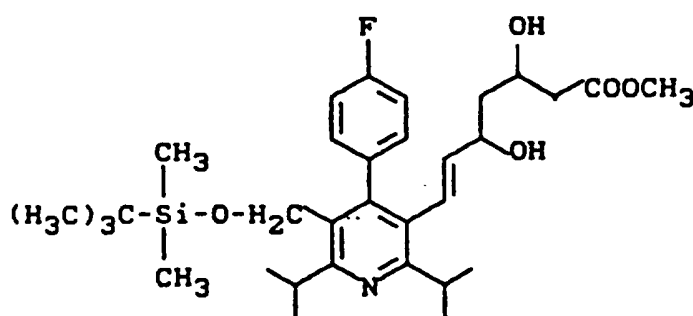
Saanto: 1,9 g (84,4 % teoreettisesta)

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,0 (s, 6H), 0,9 (s, 9H), 1,35
(m, 12H), 2,5 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,48
(s, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,55 (m, 1H), 5,32
(dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,15 (m, 4H).

Esimerkki 10

15 Metyyli-erythro-(E)-7-[3-tert.-butyylidimetyyllisi-
lyylioksimetyyli-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)py-
rid-5-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

20



: 25

Liuokseen, joka sisältää 1,9 g (3,7 mmol) esimerkin
9 mukaista yhdistettä 40 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania
lisätään huoneen lämpötilassa 4,5 ml (4,5 mmol) 1 M trie-
tyyliboraaniliuosta tetrahydrofuraanissa, liuoksen läpi
30 johdetaan 5 min ajan ilmaa ja jäähdytetään liuoksen lämpö-
tilaan -30 °C. Lisätään 160 mg (4,5 mmol) natriumboorihyd-
ridiä ja hitaasti 3 ml metanolia, sekoitetaan 30 min läm-
pötilassa -30 °C ja sekoitetaan sen jälkeen seokseen, joka
sisältää 12 ml 30-% vetyperoksidia ja 25 ml vettä. Lämpö-
35 tilan annetaan tällöin kohota arvoon 0 °C ja sekoitetaan

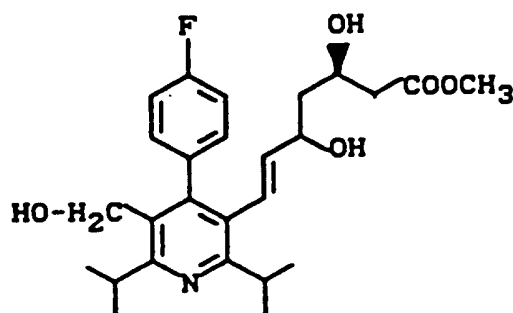
vielä 30 min. Seosta uutetaan kolme kertaa käyttäen kulloinkin 70 ml etyyliasetaattia, yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kukin kerran kylläisellä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoidaan käyttäen pylvästä (80 g silikageeliä 230 - 400 mesh, halk. 2,5 cm, ajoliuos etyyliasetaatti/petrolieetteri 4:6).

Saanto: 1,5 g (78,9 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,0 (s, 6H), 0,9 (s, 9H), 1,35 (m, 12H), 1,5 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,15 (m, 1H), 4,45 (s, 3H), 5,32 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,05 - 7,25 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 11

Metyyli-erytro-(E)-7-[2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-hydroksimetyylipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti



8,4 g:an (14,6 mmol) esimerkin 10 mukaista yhdistettä liuotettuna 135 ml:an metanolia lisätään 15 ml 0,1 M vetykloridihappoa ja sekoitetaan 4 päivää huoneen lämpötilassa. Seos haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös siirretään dikloorimetaaniin ja pestään useita kertoja kylläisellä natriumvetykarbonaattiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kromatografoidaan käyttäen pylvästä (silikageeli 70 - 230 mesh, halk. 3,5 cm, ajoliuos etyyliasetaatti/petrolieetteri 4:6).

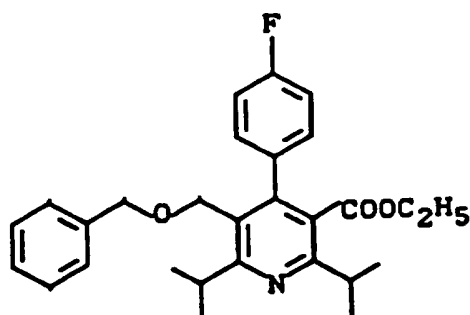
Saanto: 3,5 g (52,5 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,25 (m, 6H), 1,33 (m, 6H),
1,40 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,45 (m, 1H),
3,71 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,39 (d, 2H),
5 5,25 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 7,08 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 12

5-bentsyylioksimetyyli-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyridiini-3-karboksylihapon etyyliesteri

10



15

Typpiatmosfäärissä tiputetaan suspensioon, joka
sisältää 414 mg (13,8 mmol) 80-% natriumhydridiä 20 ml:ssa
dimetyyliformamidia, lämpötilassa 0 °C 4,5 g (12,5 mmol)
20 esimerkin 4 mukaista yhdistettä 50 ml:ssa dimetyyliforma-
midia ja sekoitetaan 30 min samassa lämpötilassa. Sen jäl-
keen lisätään tiputtamalla 1,65 ml (13,8 mmol) bentsyyli-
bromidia 20 ml:ssa dimetyyliformamidia ja sekoitetaan vie-
lä 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Seos kaadetaan lämpöti-
: 25 lassa 0 °C 300 ml:an vettä ja uutetaan kolme kertaa käyt-
tään kulloinkin 150 ml eetteriä. Yhdistetyt orgaaniset
faasit pestään kerran kylläisellä natriumkloridiliuoksella,
kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan alenne-
tussa paineessa. Jäännös kromatografoidaan käyttäen pyl-
västä (100 g silikageeliä 70 - 230 mesh, halk. 3,5 cm,
30 ajoliuos etyyliasetaatti/petrolieetteri 1:10).

Saanto: 2,6 g (46,4 % teoreettisesta)

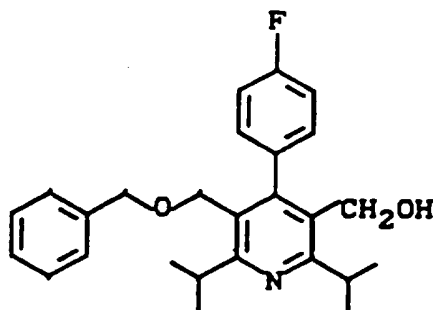
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,95 (t, 3H), 1,3 (m, 12H),
3,05 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,97 (q, 2H), 4,2 (s, 2H),
35 4,38 (s, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,25 (m, 7H) ppm.

Esimerkki 13

3-bentsyylioksimetyyli-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-hydroksimetyylipyridiini

5

10



2,5 g:n (5,5 mmol) esimerkin 12 mukaista yhdistettä annetaan reagoida esimerkin 6 mukaisesti.

Saanto: 1,5 g (68 % teoreettisesta)

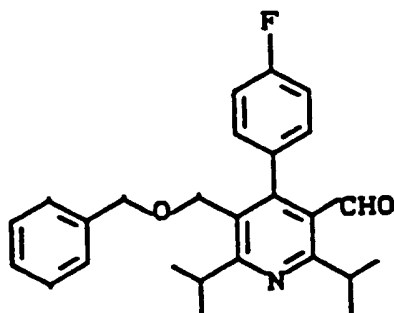
15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,3 (m, 12H), 3,35 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,35 (m, 4H), 7,08 (m, 2H), 7,25 (m, 7H) ppm.

Esimerkki 14

5-bentsyylioksimetyyli-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyridiini-3-karbaldehydi

25



1,5 g:n (3,6 mmol) esimerkin 13 mukaista yhdistettä annetaan reagoida esimerkin 7 mukaisesti.

30

Saanto: 1,1 g (75,9 % teoreettisesta)

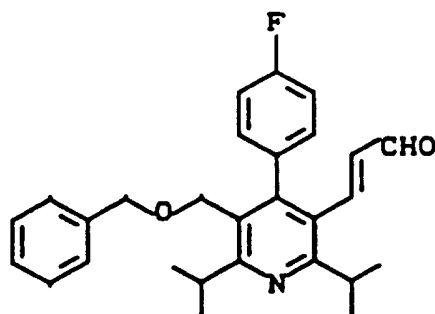
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,3 (m, 12H), 3,4 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 7,05 - 7,35 (m, 10H), 9,75 (d, 1H) ppm.

Esimerkki 15

(E)-3-[5-bentsyylioksimetyyli-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyrid-3-yyli]prop-2-enaali

5

10



1,1 g:n (2,7 mmol) esimerkin 14 mukaista yhdistettä annetaan reagoida esimerkin 8 mukaisesti.

Saanto: 450 mg (38,8 % teoreettisesta)

15

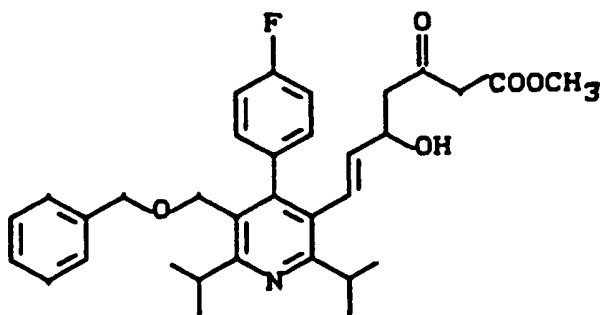
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,35 (m, 12H), 3,35 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 6,0 (dd, 1H), 7,05 - 7,4 (m, 10H), 9,38 (d, 1H) ppm.

Esimerkki 16

20

Metyyli-(E)-7-[5-bentsyylioksimetyyli-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyrid-3-yyli]-5-hydroksi-3-oksohept-6-enoaatti

25



30

431 mg:n (1 mmol) esimerkin 15 mukaista yhdistettä annetaan reagoida esimerkin 9 mukaisesti.

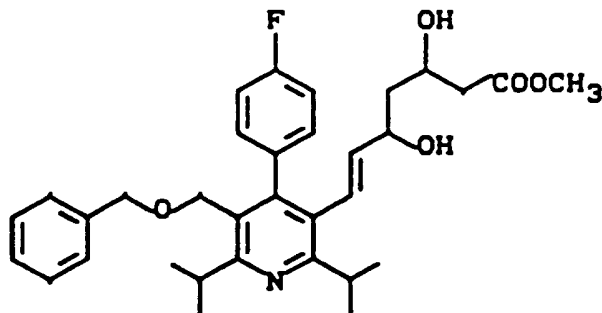
Saanto: 300 mg (54,8 % teoreettisesta)

Esimerkki 17

Metyyli-erythro-(E)-7-[3-bentsyylioksimetyyli-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyrid-5-yyli]-3,5-dihyd-
roksihept-6-enoaatti

5

10



300 mg:n (0,55 mmol) esimerkin 16 mukaista yhdis-
tettä annetaan reagoida esimerkin 10 mukaisesti.

15

Saanto: 180 mg (59,6 % teoreettisesta)

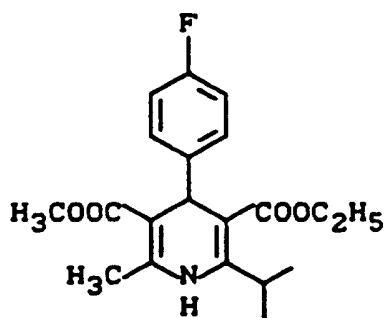
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,2 - 1,35 (m, 12H), 1,4 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 5,25 (dd, 1H), 6,3 (d, 1H), 6,95 - 7,35 (m, 9H) ppm.

20

Esimerkki 18

1,4-dihydro-4-(4-fluorifenyyli)-2-isopropyyli-6-metyyli-
pyridiini-3,5-dikarboksylihappo-3-etyyli-5-metyy-
liesteri

: 25



30

15 g (56,8 mmol) esimerkin 1 mukaista yhdistettä ja
6,5 g (56,8 mmol) 3-aminokrotonihapon metyyliesteriä kei-
tetään refluksoiden 150 ml:ssa etanolia 20 tuntia. Seos
35 jäähdytetään, erotetaan suodattamalla ja haihdutetaan

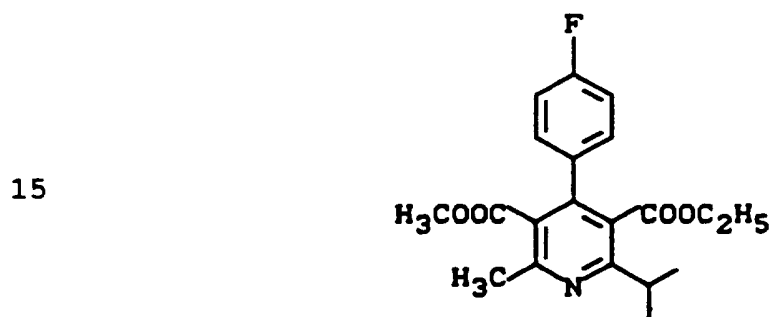
alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoidaan käyttäen pylvästä (250 g silikageeliä 70 - 230 mesh, halk. 4,5 cm, ajoliuos etyyliasettaatti/petrolieetteri 3:7).

Saanto: 13,6 g (66,3 % teoreettisesta)

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,2 (m, 9H), 2,35 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,12 (m, 3H), 4,98 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 6,88 (m, 2H), 7,25 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 19

10 4-(4-fluorifenyyli)-2-isopropyyli-6-metyylipyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-3-etyyli-5-metyyliesteri



20 13,5 g:n (37,4 mmol) esimerkin 18 mukaista yhdistettä annetaan reagoida esimerkin 3 mukaisesti.

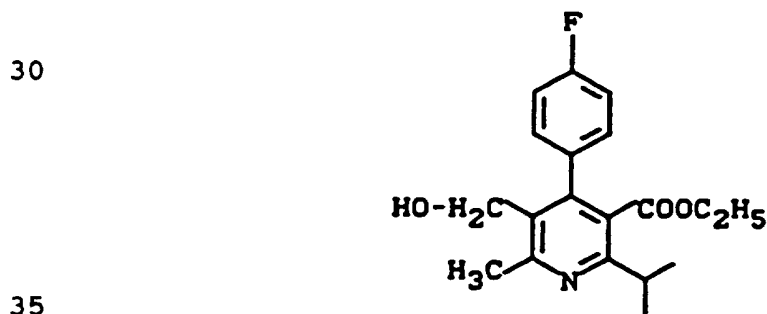
Saanto: 9,5 g (70,9 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,98 (t, 3H), 1,31 (d, 6H), 2,6 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 4,03 (q, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,25 (m, 2H) ppm.

: 25

Esimerkki 20

4-(4-fluorifenyyli)-5-hydroksimetyyli-2-isopropyyli-6-metyylipyridiini-3-karboksyylihapon etyyliesteri

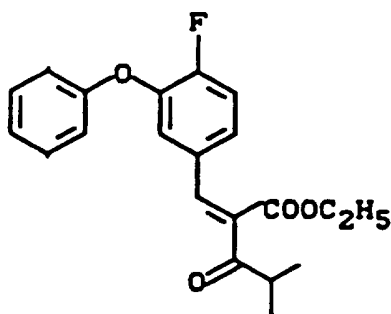


Typpi-atmosfäärissä liuokseen, joka sisältää 9,5 g (26,5 mmol) esimerkin 19 mukaista yhdistettä 200 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania, lisätään lämpötilassa 0 °C 26,5 ml (92,75 mmol) natrium-bis-(2-metoksietoksi)di-
 5 hydroalumiinaatin 3,5 M tolueeniliuosta ja sekoitetaan 30 min huoneen lämpötilassa. Toistetun lämpötilaan 0 °C suoritettun jäähtymisen jälkeen lisätään pisaroittain varovasti 200 ml vettä ja uutetaan kolme kertaa käyttäen kulloinkin 150 ml etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset
 10 faasit pestään kerran kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoidaan käyttäen pylvistä (200 g silikageeliä 70 - 230 mesh, halk. 4,5 cm, ajoliuos etyyliasetaatti/petrolieetteri 2:8).

15 Saanto: 4,2 g (48,2 % teoreettisesta)
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,98 (t, 3H), 1,3 (d, 6H), 2,73 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,98 (q, 2H), 4,45 (d, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,25 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 21

20 (E/Z)-4-karboksietyyli-5-(4-fluori-3-fenoksifenyyli)-2-metyylipent-4-en-3-oni



30 49 g (0,31 mol) isobutyryylietikkahapon etyyliesteriä ja 67 g (0,31 mol) 3-fenoksi-4-fluoribentsaldehydiä laitetaan 300 ml:an isopropanolia ja sekoitetaan seokseen, joka sisältää 1,81 ml (18 mmol) piperidiiniä ja 1,06 ml (18,6 mmol) etikkahappoa 30 ml:ssa isopropanolia. Sekoitetaan yli yön huoneen lämpötilassa, haihdutetaan sen jäl-

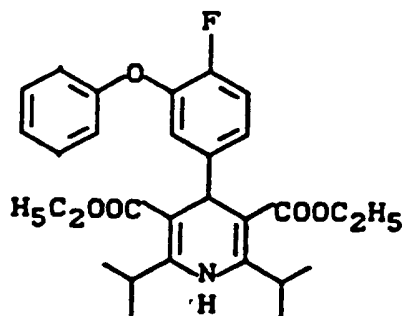
keen alennetussa paineessa ja kuivataan suurtyhjössä.

Saanto: 110 g (siirrettiin ilman puhdistusta esimerkkiin 22).

Esimerkki 22

5 1,4-dihydro-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluori-3-fenoksisifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon dietyyliesteri

10



15

30 g (84,3 mmol) esimerkin 21 mukaista yhdistetettä ja 13,2 g (84,3 mmol) 3-amino-4-metyylipent-2-eenihapon etyyliesteriä keitetään refluksoiden 150 ml:ssa etanolia yli yön. Seos jäädytetään lämpötilaan 0 °C, muodostunut saostuma erotetaan imusuodatuksen avulla, pestään petroli-eetterillä ja kuivataan eksikkaattorissa.

20

Saanto: 18,4 g (44,2 % teoreettisesta)

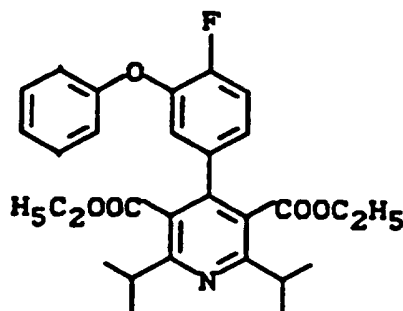
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,05 - 1,25 (m, 18H), 4,05 - 4,2 (m, 6H), 4,95 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,85 - 7,1 (m, 6H), 7,3 (m, 2H) ppm.

: 25

Esimerkki 23

2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluori-3-fenoksifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon dietyyliesteri

30



35

18,4 g:n (37,2 mmol) esimerkin 22 mukaista yhdistettä annetaan reagoida esimerkin 3 mukaisesti.

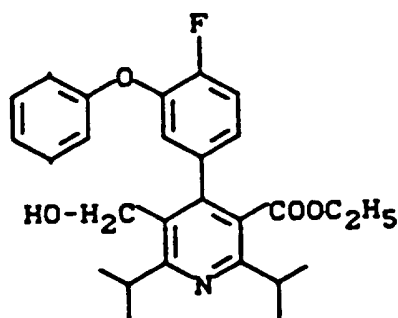
Saanto: 17,6 g (96 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,05 (t, 6H), 1,29 (d, 12H),
5 3,08 (m, 2H), 4,05 (q, 4H), 6,95 - 7,35 (m, 8H) ppm.

Esimerkki 24

2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluori-3-fenoksifenyyli)-5-hydroksimetyylipyridiini-3-karboksyylihapon etyyliesteri

10



15

10 g:n (20,3 mmol) esimerkin 23 mukaista yhdistettä annetaan reagoida esimerkin 4 mukaisesti.

Saanto: 4,9 g (59,0 % teoreettisesta)

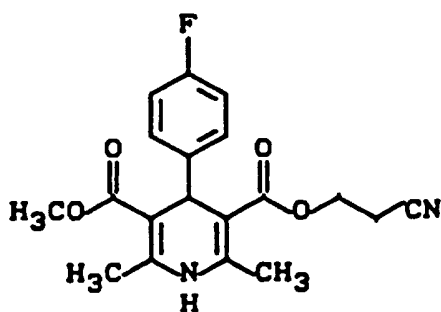
20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,07 (t, 3H), 1,3 (m, 12H),
3,04 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,45 (s, 2H),
6,95 - 7,4 (m, 8H) ppm.

Esimerkki 25

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyri-
25 diini-3,5-dikarboksyylihapon metyyli-(2-syanetyyli)esteri

30



150 ml:ssa etanolia kuumennetaan refluksoiden yli
35 yön 15,4 g (0,1 mol) 3-aminokrotonihappo-2-syanetyylieste-

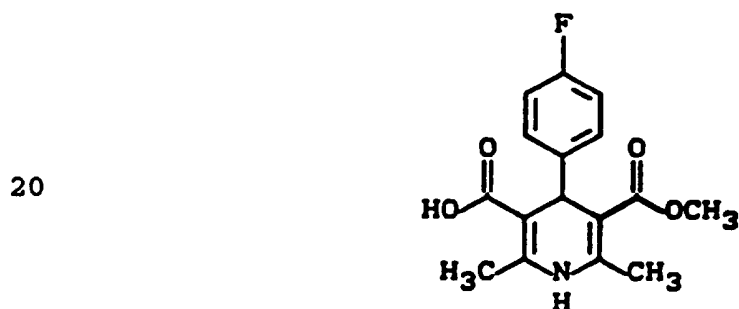
riä, 12,4 g (0,1 mol) p-fluoribentsaldehydiä ja 11,6 g asetetikkahapon metyyliesteriä. Kun liuotin on poistettu kiertohaihduuttimessa, siirretään etyyliasetaattiin, pestään vedellä, kuivataan ja alennetussa paineessa suoritettun liuottimen poistamisen jälkeen saadaan 33,8 g puhdistamatonta tuotetta.

Puhdistamattoman tuotteen saanto: 94,4 % teoreettisesta

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ = 1,15 (tr, 3H, CH_3), 2,3 (m, 6H, CH_3), 2,75 (m, 2H, CH_2CN), 3,55 (s, 3H, OCH_3), 4,15 (m, 2H, OCH_2), 4,9 (m, 1H, p- $\text{FC}_6\text{H}_4\text{-CH}$), 6,9 - 7,3 (m, 4H, aromaatti-H), 8,8, 9,0 (2s, 1H, NH) ppm.

Esimerkki 26

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksylihapon metyyliesteri



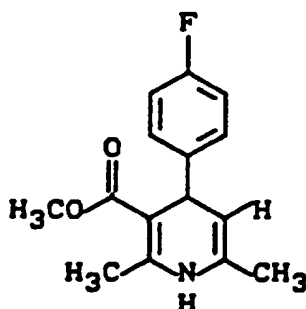
Liuokseen, joka sisältää 12 g (0,3 mol) natriumhydroksidia 300 ml:ssa vettä ja 150 ml:ssa 1,2-dimetoksietaania, lisätään 33,8 g esimerkin 25 mukaista epäpuhdasta tuotetta. Suspensio lämpenee ja muodostuu kirkas liuos. Kun seosta on sekoitettu yli yön lämpötilassa 25 °C, siihen lisätään 100 ml vettä, pestään kolme kertaa dikloorimetaanilla, pH säädetään arvoon 1 käyttäen laimeaa vetykloridihappoa ja liisterimäistä saostunutta tuotetta uuteaan dikloorimetaanilla. Kuivauksen ja liuottimen haihdutuksen jälkeen saadaan 25,8 g puhdistamatonta tuotetta.

Puhdistamattoman tuotteen saanto: 84,5 % teoreettisesta

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 2,25 (s, 6H, CH_3), 3,55 (s, 3H, OCH_3), 4,85 (leveä s, 1H, $\text{FC}_6\text{H}_4\text{-CH}$), 6,9 - 7,3 (m, 4H, aromaatti-H), 8,85 (leveä s, 1H, NH), 1,7 (leveä, 1H, COOH) ppm.

5 Esimerkki 27

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyridiini-3-karboksylihapon metyyliesteri



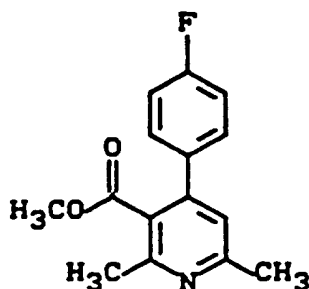
15

90 ml:an bis-(2-hydroksietyyli)eetteriä (diglykoli) suspendoidaan 12,5 g (41 mmol) esimerkin 26 mukaista puhdistamatonta tuotetta ja kuumennetaan hauteen lämpötilaan 200 °C, jolloin tapahtuu voimakasta kaasunmuodostusta. Kaasunkehityksen päätyttyä jäljellä oleva kirkas liuos jäähdytetään nopeasti, pestään seoksella, jossa on 500 ml vettä ja 500 ml eetteriä, vesifaasi pestään vielä kaksi kertaa eetterillä, yhdistetyt eetterifaasit pestään vedellä, 1 M natriumhydroksidilla ja vedellä ja kuivataan. Kiertohaihduttimessa tapahtuvan liuottimen poistamisen jälkeen saadaan 8,7 g puhdistamatonta tuotetta.

Puhdistamattoman tuotteen saanto: 81,2 % teoreettisesta

Esimerkki 28

30 2,6-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyridiini-3-karboksylihapon metyyliesteri



35

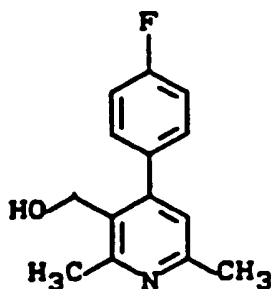
90 ml:ssa jääetikkaa kuumennetaan 8,6 g (33 mmol) esimerkin 27 mukaista puhdistamatonta tuotetta ja 3,3 g kromi(VI)oksidia 1 tunnin ajan refluksoiden. Liuotin poistetaan kiertohaihduttimessa, jäännös sekoitetaan etyyliasetaatin ja petrolieetterin 1:1-seokseen ja liukenematon aines erotetaan imusuodatuksen avulla. Emäliuos haihdutetaan alennetussa paineessa ja kromatografoidaan silikageelipylväällä (500 g) käyttäen ajoliuoksena etyyliasetaatin ja petrolieetterin seosta (1:1).

10 Saanto: 1,45 g (16,3 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,6 (s, 6H, CH_3), 3,65 (s, 3H, OCH_3), 7,0 (s, 1H, pyridiini-H), 7,1 - 7,4 (m, 4H, aromaatti-H) ppm.

Esimerkki 29

15 2,6-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-3-hydroksimetyyli-
lipyridiini



25 Typpi-atmosfäärissä lämpötilassa $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 1,35 g (5,2 mmol) esimerkin 28 mukaista yhdistettä 25 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania sekoitetaan 5,3 ml:n (5,3 mmol) kanssa di-isobutyyli-alumiinihydridiä (1 M tolueenissa) ja lämpötilaan $25\text{ }^\circ\text{C}$ lämmityksen jälkeen hydrolysoidaan 20-%
30 kaliumhydroksidiliuoksella. Vesifaasi pestään etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan. Alennetussa paineessa suoritettun haihdutuksen jälkeen saadaan 1,12 g puhdistamatonta tuotetta.

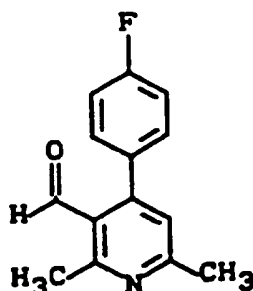
Saanto: 93 % teoreettisesta

35 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 2,5 (s, 3H, CH_3), 2,7 (s, 3H,

CH₃), 4,5 (s, 2H, CH₂OH), 4,6 (s, OH), 7,0 (s, 1H, pyridiini-H), 7,1 - 7,6 (m, 4H, aromaatti-H) ppm.

Esimerkki 30

2,6-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyridiini-3-karbaldehydi



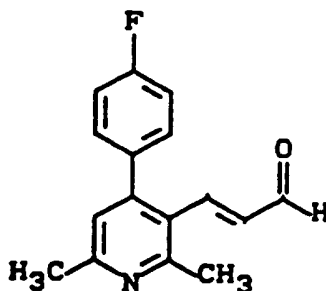
1,0 g:an (4,3 mmol) esimerkin 29 mukaista yhdistettä 20 ml:ssa dikloorimetaania lisätään annoksittain 1,5 g (7 mmol) pyridiinidikromaattia, sekoitetaan 2 tuntia lämpötilassa 25 °C, kromatografoidaan haihdutuksen jälkeen 150 g:lla silikageeliä käyttäen ajoliuoksena dikloorimeetaanin ja metanolin seosta (10:1) ja saadaan 0,71 g tuotetta.

Saanto: 72 % teoreettisesta

¹H-NMR (DMSO): δ = 2,5 (s, 3H, CH₃), 2,7 (s, 3H, CH₃), 7,2 (s, 1H, pyridiini-H), 7,3 - 7,6 (m, 4H, aromaatti-H), 9,95 (s, 1H, CHO) ppm.

Esimerkki 31

(E)-3-[2,6-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyrid-3-yyli]prop-2-enaali



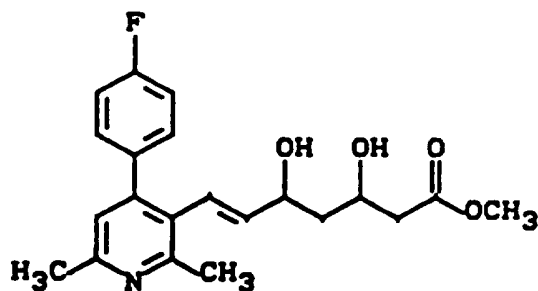
75,5 mg:an (3,2 mmol) natriumhydridiä 3 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania lisätään typpi-atmosfäärissä 15 min:n aikana lämpötilassa 0 °C 778 mg (3,2 mmol) [2-(sykloheksyyliamino)vinyyli]fosforihapon dietyyli-
 5 triä 3 ml:ssa tetrahydrofuraania, sekoitetaan 15 min lämpötilassa 0 °C ja seokseen tiputetaan liuos, joka sisältää 0,6 g (2,6 mmol) esimerkin 30 mukaista yhdistettä seokses-
 sa, joka sisältää 3 ml asetonitriiliä ja 3 ml dimetyyli-
 10 formamidia. 1 tunnin 15 minuutin kuluttua lisätään tiputamalla lämpötilassa 0 °C 0,55 ml (0,77 mmol) n-butyylili-
 tiumia (1,5 M heksaanissa), sekoitetaan 15 min lämpötilas-
 sa 0 °C ja tiputetaan 180 mg (0,7 mmol) esimerkin 31 mu-
 kaista yhdistettä 3 ml:ssa tetrahydrofuraania. Tunnin ku-
 luttua hydrolysoidaan kylläisellä ammoniumkloridiliuoksella,
 15 pestään kolme kertaa dikloorimetaanilla, kuivataan orgaaninen faasi ja alipaineessa suoritettua liuottimen poistamisen jälkeen saadaan 0,25 g öljyä.

Puhdistamattoman tuotteen saanto: 95,5 % teoreettisesta

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,55, 2,58 (2s, 6H, CH₃), 2,6 (2H, CH₂), 3,45 (s, 2H, CH₂CO₂), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 4,6 (m, 1H, CHOH), 5,45 (dd, 1H, CH-CHOH), 6,5 (d, 1H, CH=CH-CHOH), 6,9 (s, 1H, pyridiini-H), 7,0 - 7,4 (m, 4H, aro-
 maatti-H) ppm.

25 Esimerkki 33 (ei keksinnön mukainen)

Metyyli-erythro-(E)-7-[2,6-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti



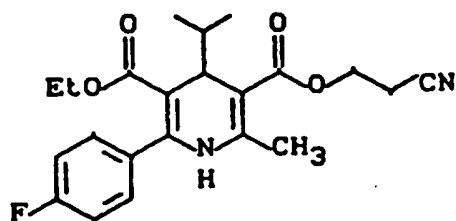
Liuoksen läpi, joka sisältää 0,25 g (0,67 mmol) esimerkin 32 mukaista yhdistettä ja 0,81 ml (0,81 mmol) trietyyliboraania (1 M tetrahydrofuraanissa) puhalletaan 5 min ilmaa, lisätään lämpötilassa -30 °C 30,6 mg (0,81 mol) natriumboorihydridiä ja 0,55 ml metanolia, sekoitetaan 30 min lämpötilassa -30 °C, lisätään seos, joka sisältää 4,7 ml vettä ja 2,16 ml 30-% vetyperoksidiliuosta niin, että lämpötila ei kohoa yli arvon 0 °C, laimennetaan 30 min:n kuluttua vedellä, pestään kolme kertaa etyyliasetaatilla, pestään orgaaninen faasi natriumvetykarbonaattiliuoksella, kuivataan, poistetaan liuotin alennetussa paineessa ja kromatografoidaan 75 g:lla silikageeliä käyttäen ajoliuoksena etyyliasetaatia, jolloin saadaan 0,11 g tuotetta.

15 Saanto: 43,7 % teoreettisesta

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,45 (m, 2H, CH_2CO_2), 2,5, 2,58 (2s, 6H, CH_3), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 4,2, 4,4 (2m, 2H, CHOH), 5,45 (dd, 1H, CH-CHOH), 6,55 (d, 1H, CH=CH-OH), 6,4 (s, 1H, pyridiini-H), 7,0 - 7,4 (m, 4H, aromaatti-H) ppm.

20 Esimerkki 34

1,4-dihydro-2-(4-fluorifenyyli)-4-isopropyyli-6-metyylipyridiini-3,5-dikarboksylihappo-5-(2-syanetyyli)-3-etyyliesteri



30

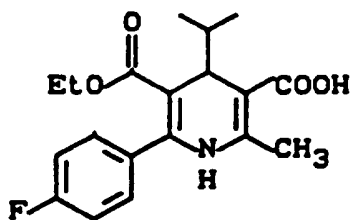
Esimerkin 25 mukaisesti 2,75 g:sta (0,1 mol) isopropylideeni-4-fluoribentsoyylitikkahapon etyyliesteriä ja 15,4 g:sta (0,1 mol) 3-aminokrotonihappo-2-syanetyyli-esteriä saadaan 32,6 g puhdistamatonta tuotetta.

Puhdistamattoman tuotteen saanto: 93,6 % teoreettisesta

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,7 - 1,3 (m, 9H, CH_3), 2,3, 2,35 (2s, 3H, CH_3), 2,75 (m, 2H, CH_2CN), 3,9 - 4,4 (m, 5H, CHCH_3), CH_2O), 5,6, 5,7, 6,1, 6,2 (4s, 1H, CH), 7,0 - 8,0 (m, 4H, aromaatti-H) ppm.

Esimerkki 35

1,4-dihydro-2-(4-fluorifenyyli)-4-isopropyyli-6-metyylipyridiini-3,5-dikarboksylihappo-3-etyyliesteri



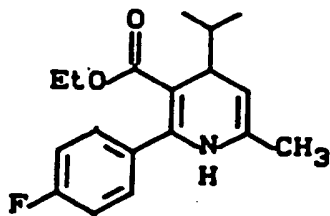
Esimerkin 26 mukaisesti 36 g:sta (93,2 mmol) esimerkin 34 mukaista yhdistettä saadaan 7,17 g puhdistamattomaa tuotetta.

Puhdistamattoman tuotteen saanto: 22,2 % teoreettisesta

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ = 0,8 (m, 9H, CH_3), 1,6 (m, 1H, CHCH_3), 2,2, 2,25 (2s, 3H, CH_3), 3,8 (m, 3H, CH_2O , CH), 7,2 - 7,5 (m, 4H, aromaatti-H) ppm.

Esimerkki 36

1,4-dihydro-2-(4-fluorifenyyli)-4-isopropyyli-6-metyylipyridiini-3-karboksylihapon etyyliesteri



Esimerkin 27 mukaisesti 11,3 g:sta (32,6 mmol) esi-

merkin 35 mukaista yhdistettä saadaan 7,15 g puhdistamattomaa tuotetta.

Puhdistamattoman tuotteen saanto: 7,25 % teoreettisesta

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,8 - 1,3 (m, 9H, CH_3), 2,5, 2,6 (2s, 3H, CH_3), 3,1 (m, 1H, CHCH_3), 3,8 - 4,2 (m, 2H, CH_2O), 4,55, 5,2 (leveä, 1H, CH), 6,8 (s, 1H, CH), 6,9-8,0 (m, 4H, aromaatti-H) ppm.

Esimerkki 37

10 2-(4-fluorifenyyli)-4-isopropyyli-6-metyylipyridiini-3-karboksylihapon etyyliesteri



20 Esimerkin 28 mukaisesti 6,95 g:sta (22,9 mmol) esimerkin 36 mukaista yhdistettä saadaan kromatografoinnin (silikageeli, tolueeni/etanoli 95:5) jälkeen 2,82 g tuotetta.

Saanto: 41 % teoreettisesta

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,0 (tr, 3H, CH_3), 1,3 (d, 6H, CHCH_3), 2,6 (s, 3H, CH_3), 3,1 (sept, 1H, CH), 4,1 (q, 2H, CH_2O), 7,0 (s, 1H, pyridiini-H), 7,1 - 7,6 (m, 4H, aromaatti-H) ppm.

Esimerkki 38

30 2-(4-fluorifenyyli)-3-hydroksimetyyli-4-isopropyyli-6-metyylipyridiini



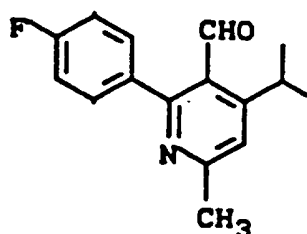
5,5 g:n (18,3 mmol) esimerkin 37 mukaista yhdistettä annetaan reagoida esimerkin 29 mukaisesti. Eksikkaatossa suoritettun kuivauksen jälkeen saadaan 4,24 g puhdistamatonta tuotetta.

5 Saanto: 89 % teoreettisesta

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,3 (d, 6H), 2,55 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 7,09 (m, 3H), 7,53 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 39

10 2-(4-fluorifenyyli)-4-isopropyyli-6-metyylypyridiini-3-karbaldehydi



15

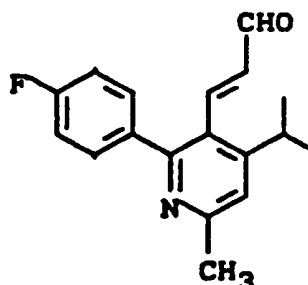
4,1 g:n (15,85 mmol) esimerkin 38 mukaista yhdistettä annetaan reagoida esimerkin 30 mukaisesti.

20 Saanto: 2,23 g (54,7 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,3 (d, 6H), 2,65 (s, 3H), 3,91 (m, 1H), 7,10 - 7,28 (m, 3H), 7,5 (m, 2H), 9,91 (s, 1H) ppm.

Esimerkki 40

25 (E)-3-[2-(4-fluorifenyyli)-4-isopropyyli-6-metyyli-pyrid-3-yyli]prop-2-enaali



30

35

2,13 g:n (8,3 mmol) esimerkin 39 mukaista yhdistet-

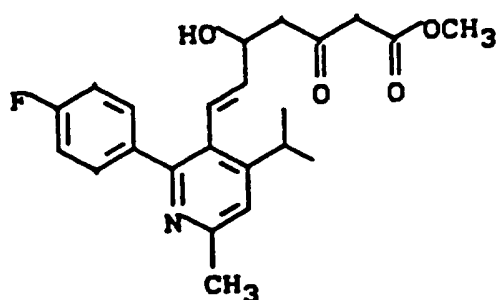
tä annetaan reagoida esimerkin 8 mukaisesti.

Saanto: 1,34 g puhdistamatonta tuotetta (57 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 12,8 (d, 6H), 2,6 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 6,11 (dd, 1H), 7,05 - 7,55 (m, 6H), 9,55 (d, 1H) ppm.

Esimerkki 41 (ei keksinnön mukainen)

Metyyli-(E)-7-[2-(4-fluorifenyyli)-4-isopropyyli-6-metyylipyrid-3-yyli]-5-hydroksi-3-oksohept-6-enoaatti



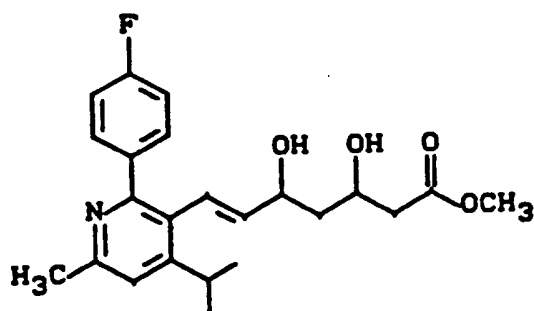
1,07 g:n (3,78 mmol) esimerkin 40 mukaista yhdistettä annetaan reagoida esimerkin 32 mukaisesti.

Saanto: 0,34 g puhdistamatonta tuotetta (22,5 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,25 (d, 6H), 2,5 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,2 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,45 (m, 1H), 5,3 (dd, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 7,43 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 42 (ei keksinnön mukainen)

Metyyli-erytro-(E)-7-[2-(4-fluorifenyyli)-2-isopropyyli-6-metyylipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti



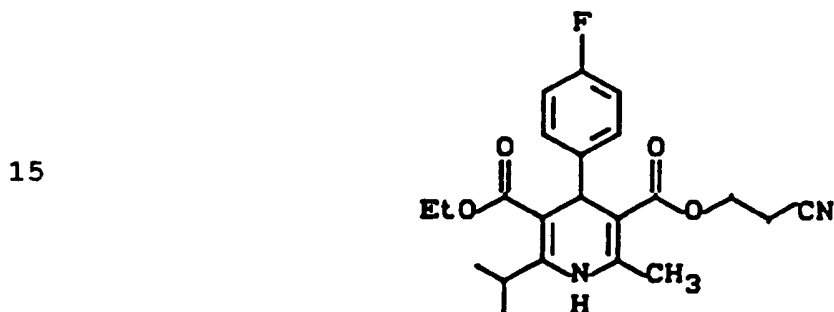
200 mg:n (0,5 mmol) esimerkin 41 mukaista yhdistettä annetaan reagoida esimerkin 33 mukaisesti.

Saanto: 21,5 mg (10,7 % teoreettisesta)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,23 (d, 6H), 1,5 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,11 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 5,31 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 7,4 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 43

1,4-dihydro-4-(4-fluorifenyyli)-2-isopropyyli-6-metyylipyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-5-(2-syanetyyli)-3-etyyliesteri



Esimerkin 25 mukaisesti 26,4 g:sta (0,1 mol) 4-fluoribentsylideeni-2-butanoyylietikkahapon etyyliesteriä ja 15,4 g:sta (0,1 mol) 3-aminokrotonihappo-2-syanetyyliesteriä saadaan 44,6 g puhdistamatonta tuotetta.

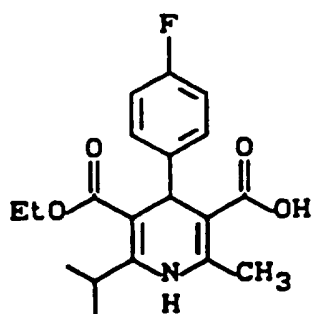
Puhdistamattoman tuotteen saanto: 100 % teoreettisesta

¹H-NMR (DMSO): δ = 1,15 (m, 9H, CH₃-CH₂, CH₃-CH-CH₃), 2,3 (s, 3H, CH₃), 2,45 (m, 2H, CH₂CN), 4,0 (q, 2H, CH₂O), 4,1 (m, 1H, CHCH₃), 4,15 (m, 2H, CH₂O), 4,4 (s, 1H, p-FC₆H₄CH), 6,9 - 7,3 (m, 4H, aromaatti-H), 8,3 (s, 1H, NH) ppm.

Esimerkki 44

1,4-dihydro-4-(4-fluorifenyyli)-2-isopropyyli-6-metyylipyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-3-etyyliesteri

5



Esimerkin 26 mukaisesti 10,2 g:sta (25,6 mmol) esi-
merkin 43 mukaista yhdistettä saadaan 8,5 g puhdistamaton-
ta tuotetta.

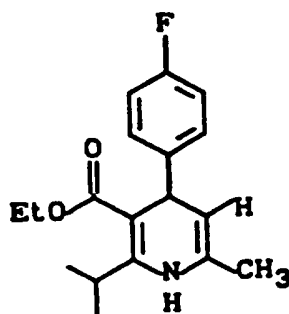
Puhdistamattoman tuotteen saanto: 95 % teoreetti-
sesta

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ = 1,15 (m, 9H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$, CH_3CHCH_3),
2,25, 2,3 (2s, 3H, CH_3), 4,0 (m, 3H, CH_2O , CH_3CH), 4,85,
6,3 (2s, 1H, $\text{FC}_6\text{H}_4\text{CH}$), 6,9 - 7,3 (m, 4H, aromaatti-H), 8,1
(s, 1H, NH), 10,9 (s, 1H, COOH) ppm.

Esimerkki 45

1,4-dihydro-4-(4-fluorifenyyli)-2-isopropyyli-6-
metyylipyridiini-3-karboksyylihapon etyyliesteri

25



30

Esimerkin 27 mukaisesti 8,35 g:sta (24 mmol) esi-
merkin 44 mukaista yhdistettä saadaan 5,6 g puhdistamaton-
ta tuotetta.

Puhdistamattoman tuotteen saanto: 77,5 % teoreetti-
sesta

35

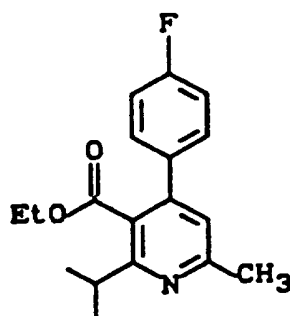
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,2 (m, 9H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$, CH_3CHCH_3),

2,6 (s, 3H, CH₃), 4,1 (m, CHCH₃, CH₂O), 4,5, 4,6 (2d, 1H, FC₆H₄CH), 5,3 (s, 1H, NH), 6,9 - 7,4 (m, >5H, aromaatti-H) ppm.

Esimerkki 46

- 5 4-(4-fluorifenyyli)-2-isopropyyli-6-metyylipyridiini-3-karboksyylihapon etyyliesteri

10



- 15 Esimerkin 37 mukaisesti 5,5 g:sta (18,2 mmol) esimerkin 45 mukaista yhdistettä saadaan silikageelillä (dikloorimetaani) kromatografoinnin jälkeen 2,9 g punaista öljyä.

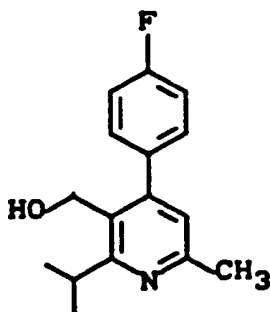
Saanto: 53 % teoreettisesta

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,05 (tr, 3H, CH₃CH₂), 1,35 (d, 6H, CH₃CH), 2,6 (s, 3H, CH₃), 3,15 (sept, 1H, CH), 4,1 (q, 2H, CH₂), 6,95 (s, 1H, pyridiini-H), 7,1 - 7,4 (m, 4H, aromaatti-H) ppm.

Esimerkki 47

- 25 4-(4-fluorifenyyli)-3-hydroksimetyyli-2-isopropyyli-6-metyylipyridiini

30



- 35 Esimerkin 29 mukaisesti 2,8 g:sta (9,3 mmol) esi-

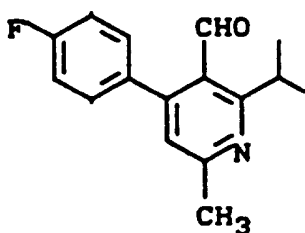
merkin 46 mukaista yhdistettä saadaan 2,19 g tuotetta.

Saanto: 91 % teoreettisesta

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,3 (d, 6H, CH_3CH), 1,5 (br, 1H, OH), 2,5 (s, 3H, CH_3), 3,5 (sept, 1H, CH), 4,6 (s, 2H, CH_2), 6,9 (s, 1H, pyridiini-H), 7,1 - 7,5 (m, 4H, aromaatti-H) ppm.

Esimerkki 48

4-(4-fluorifenyyli)-2-isopropyyli-6-metyylipyridiini-3-karbaldehydi



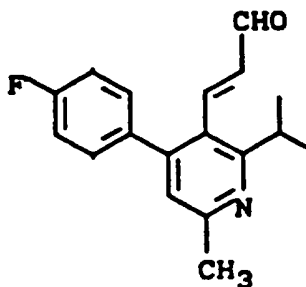
Esimerkin 30 mukaisesti 2,0 g:sta (7,7 mmol) esimerkin 47 mukaista yhdistettä saadaan 0,56 g tuotetta.

Saanto: 28,3 % teoreettisesta

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,3 (d, 6H, CH_3CH), 2,6 (s, 3H, CH_3), 3,6 (sept, 1H, CH), 7,0 (s, 1H, pyridiini-H), 7,1 - 7,4 (m, 4H, aromaatti-H), 10,0 (s, 1H, CHO) ppm.

Esimerkki 49

(E)-3-[4-(4-fluorifenyyli)-2-isopropyyli-6-metyyli-pyrid-3-yyli]prop-2-enaali



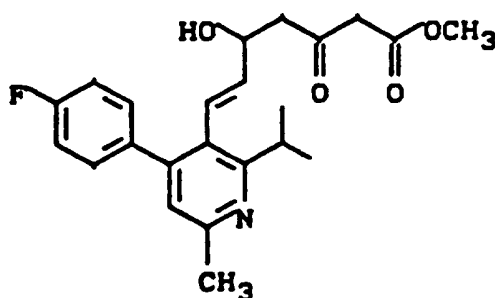
Esimerkin 31 mukaisesti 0,51 g:sta (1,99 mmol) esimerkin 48 mukaista yhdistettä saadaan 0,48 g tuotetta.

Saanto: 85,5 % teoreettisesta

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,2 (d, 6H, CH_3CH), 2,5 (s, 3H, CH_3), 3,3 (sept, 1H, CH), 6,0 (dd, 1H, CHCHO), 6,9 (s, 1H, pyridiini-H), 7,0 - 7,3 (m, 4H, aromaatti-H), 7,5 (d, 1H, CH), 9,5 (d, 1H, CHO) ppm.

Esimerkki 50 (ei keksinnön mukainen)

Metyyli-(E)-7-[4-(4-fluorifenyyli)-2-isopropyyli-6-metyylipyrid-3-yyli]-5-hydroksi-3-oksohept-6-enoaatti



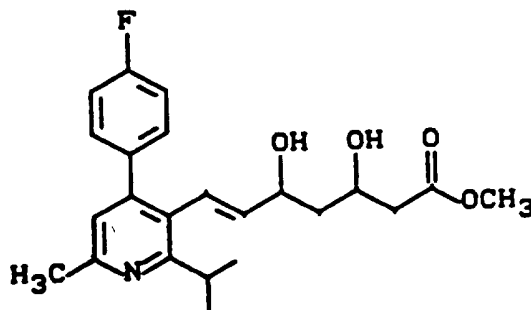
Esimerkin 32 mukaisesti 0,41 g:sta (1,44 mmol) esimerkin 49 mukaista yhdistettä saadaan 0,22 g tuotetta.

Saanto: 38,2 % teoreettisesta

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,3 (d, 6H, CH_3CH), 2,5 (s, 3H, CH_3), 3,3 (sept, 1H, CH), 3,5 (s, 2H, CH_2), 3,25 (s, 3H, OCH_3), 4,6 (m, 1H, CHOH), 5,3 (dd, 1H, CH), 6,6 (s, 1H, pyridiini-H), 7,0 - 7,3 (m, 4H, aromaatti-H) ppm.

Esimerkki 51 (ei keksinnön mukainen)

Metyyli-erytro-(E)-7-[4-(4-fluorifenyyli)-2-isopropyyli-6-metyylipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti



1,2 g:n (3,01 mmol) esimerkin 50 mukaista yhdistet-

tä annetaan reagoida esimerkin 33 mukaisesti.

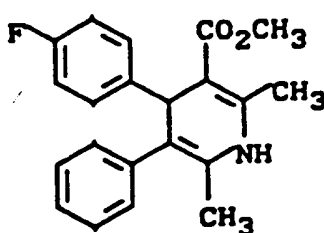
Saanto: 320 mg (26,6 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,28 (d, 6H), 1,40 (m, 2H),
2,45 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,72 (s, 3H),
5 4,15 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 5,30 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H),
6,88 (s, 1H), 7,0 - 7,30 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 52

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-fenyyliipyridiini-3-karboksyylihapon metyyliesteri

10



15

150 ml:ssa etanolia kuumennetaan yli yön refluksoiden 24,0 g (0,1 mol) 1-(4-fluorifenyyli)-2-fenyylibuten-3-onia, 23 g (0,2 mol) 3-aminokrotonihapon metyyliesteriä ja 6 ml (0,1 mol) jääetikkaa, 3-aminokrotonihapon metyyliesterin (11,5 g, 0,1 mol) ja jääetikan (3 ml) lisäyksen jälkeen kuumennetaan refluksoiden 18 tuntia ja kun seokseen on vielä uudelleen lisätty 11,5 g (0,1 mol) 3-aminokrotonihapon metyyliesteriä ja 3 ml jääetikkaa, kuumennetaan refluksoiden vielä 18 tuntia. Liuotin poistetaan alennetussa paineessa, jäännös sekoitetaan 80 ml:an metanolia, liukenematon jäännös poistetaan imusuodatuksen avulla, metanolipitoinen liuos haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännöksestä poistetaan ylimääräinen aminokrotoniesteri tislamalla ensin lämpötilassa 73 °C - 90 °C/18 mbar ja sen jälkeen lämpötilassa 60 °C - 70 °C/0,2 mbar. Saadaan 37,5 g puhdistamatonta tuotetta lasimaisena sulatteenä.

Puhdistamattoman tuotteen saanto: >100 % teoreettisesta

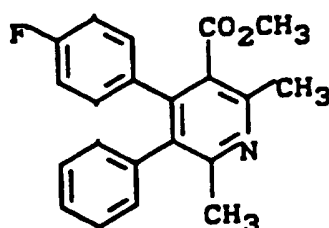
35

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,85 (s, 3H, CH_3), 2,85 (s, 3H, CH_3), 3,6 (s, 3H, CH_3), 4,65, 5,4 (2 br, s, 1H, CH), 6,7-7,4 (m, 9H, aromaatti-H) ppm.

Esimerkki 53

5 2,6-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-fenyyli-
ni-3-karboksyylihapon metyyliesteri

10



15

Esimerkin 37 mukaisesti 37,3 g:sta (0,1 mol, puhdistamaton) esimerkin 52 mukaista yhdistettä saadaan 20,4 g kiintoainetta,

Saanto: 49,4 % teoreettisesta

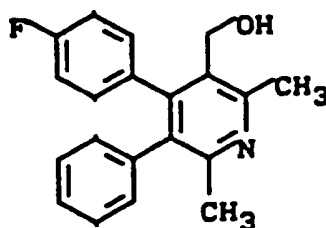
20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,45 (s, 3H, CH_3), 2,6 (s, 3H, CH_3), 3,5 (s, 3H, CH_3), 6,7 - 7,4 (m, 9H, aromaatti-H) ppm.

Esimerkki 54

2,6-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-3-hydroksimetyyli-5-fenyyli-
pyridiini

25



30

Esimerkin 29 mukaisesti 20,2 g:sta (60 mmol) esimerkin 53 mukaista yhdistettä saadaan 12,4 g puhdistamattomaa tuotetta.

Saanto: 67 % teoreettisesta

35

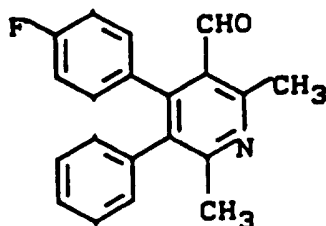
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,0 (br, s, 1H, OH), 2,3 (s,

3H, CH₃), 2,75 (s, 3H, CH₃), 4,45 (s, 2H, CH₂), 6,8 - 7,3 (m, 9H, aromaatti-H) ppm.

Esimerkki 55

2,6-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-fenyyli-
5 ni-3-karbaldehydi

10



15

Esimerkin 30 mukaisesti 6,0 g:sta (19,5 mmol) esi-
merkin 54 mukaista yhdistettä saadaan silikageelillä suo-
ritetun kromatografoinnin (ajoliuoksena dikloorimetaani)
jälkeen 3,8 g kiintoainetta.

Saanto: 64 % teoreettisesta

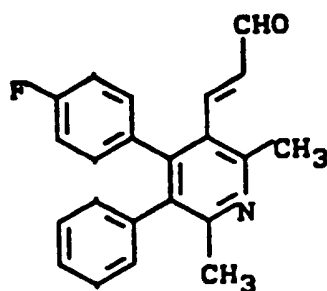
20

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,4 (s, 3H, CH₃), 2,9 (s, 3H, CH₃), 6,8 - 7,3 (m, 9H, aromaatti-H), 9,8 (s, 1H, CHO) ppm.

Esimerkki 56

(E)-3-[2,6-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-fenyyli-
pyrid-3-yyli]prop-2-enaali

25



30

Esimerkin 31 mukaisesti 3,1 g:sta (10 mmol) esimer-
kin 55 mukaista yhdistettä saadaan 2,0 g puhdistamatonta
tuotetta.

35

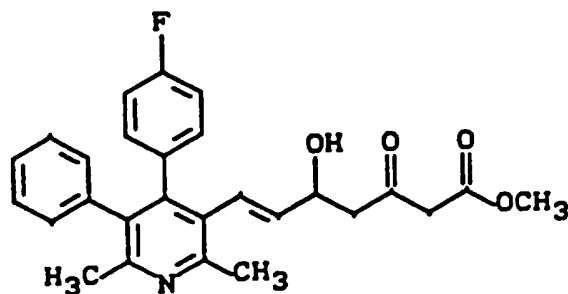
Saanto: 60 % teoreettisesta

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,4 (s, 3H, CH_3), 2,75 (s, 3H, CH_3), 6,15 (dd, 1H, CHCHO), 6,85 (d, 1H, CH), 6,9 - 7,3 (m, 9H, aromaatti-H), 9,4 (d, 1H, CHO) ppm.

Esimerkki 57

5 Metyyli-(E)-7-[2,6-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-fenyyli]pyrid-3-yyli]-5-hydroksi-3-oksohept-6-enoaatti

10



15

Esimerkin 32 mukaisesti 2,0 g:sta (6 mmol) esimerkin 56 mukaista yhdistettä saadaan 2,4 g puhdistamatonta tuotetta.

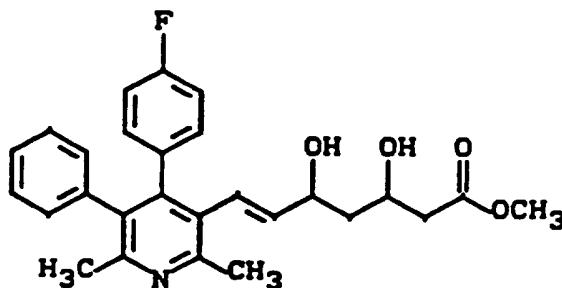
Saanto: 89 % teoreettisesta

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,3 (s, 3H, CH_3), 2,6 (s, 3H, CH_3), 2,7 (m, 2H, CH_2), 3,45 (d, 2H, CH_2), 3,75 (2s, 3H, OCH_3), 4,5 (m, 1H, CH), 5,4 (dd, 1H, CHCHO), 6,3 (2d, 1H, CH), 6,7 - 7,3 (m, 9H, aromaatti-H) ppm.

Esimerkki 58

25 Metyyli-erythro-(E)-7-[2,6-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-fenyyli]pyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

30



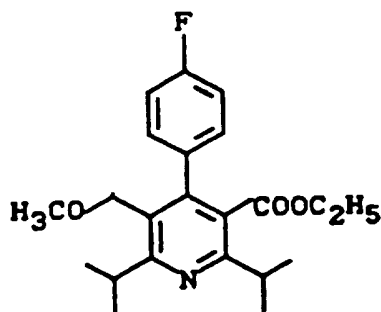
35

Esimerkin 33 mukaisesti 2,4 g:sta (5,3 mmol) esi-

Saanto: 23,1 % teoreettisesta

10 Esimerkki 59

15



3 g:an (8,4 mmol) esimerkin 4 mukaista yhdistettä 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania lisätään typpiatmosfäärissä 0,57 ml (9,2 mmol) metyylijodidia ja lämpötilassa -50 °C 327 mg (10,9 mmol) 80-% natriumhydridiä. Sekoitetaan 2 tuntia ja lämpötilan annetaan tällöin kohota arvoon 25 °C. Seos sekoitetaan varovasti veteen, uutetaan useita kertoja eetterillä, orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan alennetussa paineessa.

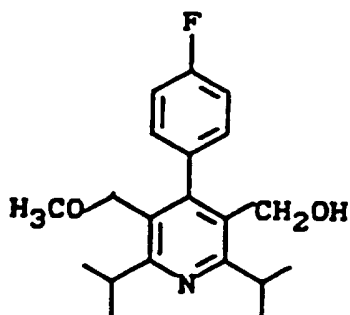
30

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,97 (t, 3H), 1,3 (m, 12H), 3,05 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,96 (q, 2H), 4,1 (s, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,25 (m, 2H) ppm.

35

2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-3-hydroksi-
metyyli-5-metoksimetyylipyridiini

5



10 Typpi-atmosfäärissä 0,5 g:an (13,2 mmol) litiumalu-
miinihydridiä 20 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania
tiputetaan lämpötilassa 60 °C 2,85 g (7,6 mmol) esimerkin
59 mukaista yhdistettä liuotettuna 30 ml:an absoluuttista
tetrahydrofuraania. Kuumennetaan 1 tunti refluksoiden,
15 jäähdytetään sen jälkeen lämpötilaan 0 °C ja tiputetaan
varovasti 1,5 ml vettä ja 0,3 ml 15-% kaliumhydroksidiliu-
osta. Erotetaan muodostuneesta saostumasta imusuodatuksen
avulla ja tätä kiehautetaan useita kertoja eetterin kans-
sa. Yhdistetyt faasit kuivataan magnesiumsulfaatilla ja
haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoi-
20 daan pylväällä (silikageeli 70 - 230 mesh, ajoliuoksena
etyyliasetatti/petrolieetteri 1:9).

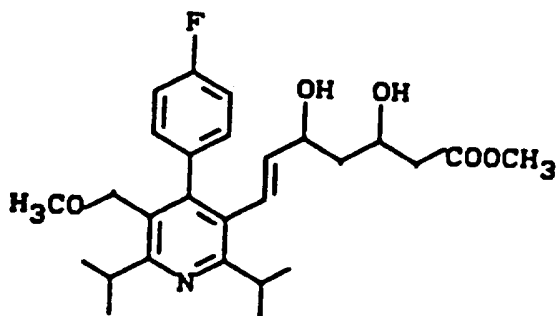
Saanto: 1,9 g (74,8 % teoreettisesta)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,3 (m, 12H), 3,17 (s, 3H),
3,35 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 4,35 (d, 2H),
25 7,12 (m, 2H), 7,25 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 61

Metyyli-erytro-(E)-7-[2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluo-
rifenyyli)-5-metoksimetyylipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksi-
30 hept-6-enoaatti

30



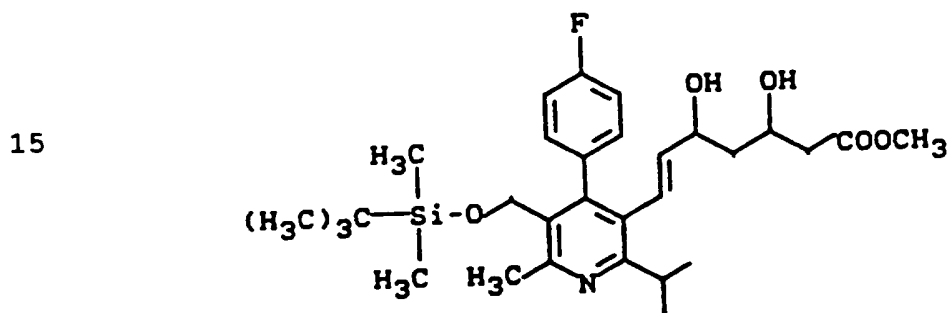
35

Esimerkin 60 mukaisesta yhdisteestä valmistettiin esimerkeissä 7, 8, 9 ja 10 esitettyjen reaktioiden mukaisesti esimerkin otsikon 61 mukainen tuote.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,23 (m, 6H), 1,32 (d, 6H),
 5 1,40 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,32 (m, 2H),
 3,73 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,29 (m, 1H),
 5,23 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,0 - 7,20 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 62

10 Metyyli-erythro-(E)-7-[5-tert.-butyylidimetyyllisilyylioksimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-2-isopropyyli-6-metyylipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti



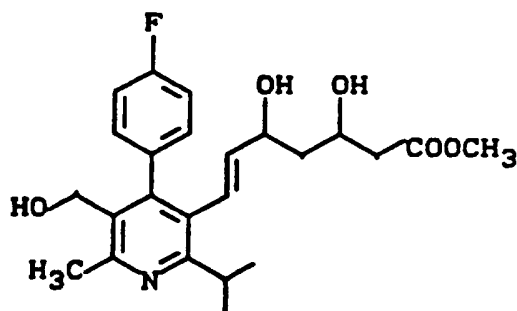
20 Esimerkin 20 mukaisesta yhdisteestä syntetisoitiin esimerkeissä 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ja 12 esitettyjen reaktioiden mukaisesti edellä mainittu yhdiste.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,0 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 1,22 (d, 6H), 1,40 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,28 (m, 1H),
 25 3,70 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 5,22 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 7,0 - 7,20 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 63

30 Metyyli-erythro-(E)-7-[4-(4-fluorifenyyli)-5-hydroksimetyyli-1-isopropyyli-6-metyylipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

5



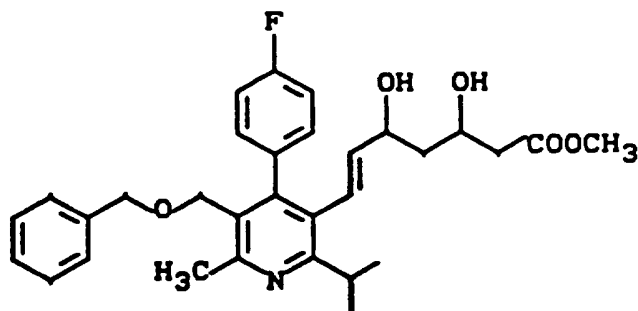
10 Esimerkin 20 mukaisesta yhdisteestä syntetisoitiin
esimerkeissä 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ja 12 esitettyjen reaktioiden mukaisesti edellä mainittu yhdiste.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,22 (d, 6H), 1,30 - 1,60 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 5,25 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,11 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 64

20 Metyyli-erythro-(E)-7-[3-bentsyylioksimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1-isopropyyli-6-metyylipyrid-5-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

25



30 Esimerkin 20 mukaisesta yhdisteestä syntetisoitiin
esimerkeissä 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ja 12 esitettyjen reaktioiden mukaisesti edellä mainittu yhdiste.

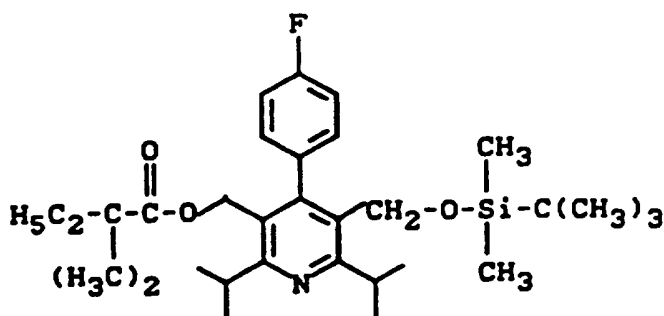
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,23 (d, 6H), 1,40 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 5,20 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,0 - 7,40 (m, 9H) ppm.

Esimerkki 65

3-(tert.-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli)-2,6-di-isopropyyli-5-(2,2-dimetyyllibutyryylioksimetyyli)-4-(4-fluorifenyyli)pyridiini

5

10



15

20

1,29 g:an (3 mmol) esimerkin 6 mukaista yhdistettä 50 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania lisätään peräkkäin lämpötilassa 0 °C 865 mg (3,3 mmol) trifenyylifosfii-
nia, 0,41 ml (3,3 mmol) 2,2-dimetyyllivohappoa ja 0,52 ml (3,3 mmol) atsodikarboksyylihapon dietyyliesteriä ja sekoitetaan yli yön huoneen lämpötilassa. Seos haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kromatografoidaan pyl-
vällä (silikageeli 70 - 230 mesh, ajoliuoksena etyyliase-
taatti/petrolieetteri 1:9).

Saanto: 1,32 g (87,4 % teoreettisesta)

25

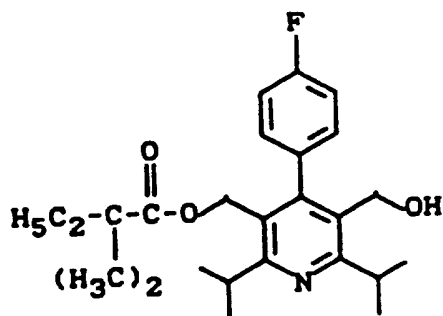
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,01 (s, 6H), 0,86 (t, 3H),
0,91 (s, 9H), 1,2 (s, 6H), 1,39 (m, 12H), 1,6 (q, 2H),
3,24 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,79 (s, 2H),
7,05 - 7,35 (m, 4H) ppm

Esimerkki 66

2,6-di-isopropyyli-3-(2,2-dimetyyllibutyryylioksimetyyli)-4-(4-fluorifenyyli)-5-hydroksimetyylipyridiini

30

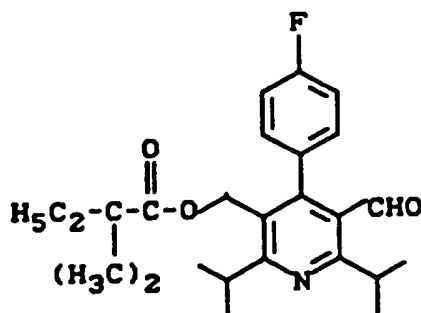
35



Saanto: 1 g (95,2 % teoreettisesta)

Esimerkki 67

20



Saanto: 890 mg (86,4 % teoreettisesta)

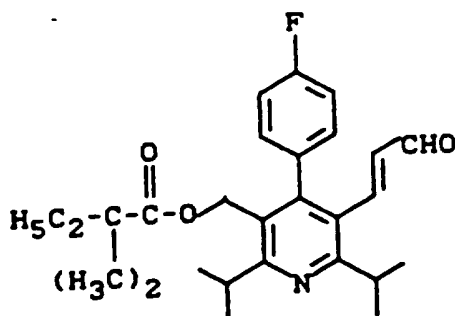
30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,82 (t, 3H), 1,25 (s, 6H), 1,32 (m, 12H), 1,55 (q, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 7,09 - 7,27 (m, 4H), 9,77 (s, 1H) ppm.

Esimerkki 68

(E)-3-[2,6-di-isopropyyli-5-(2,2-dimetyyli-
lioksimetyyli)-4-(4-fluorifenyyli)pyrid-3-yyli]prop-2-
enaali

5

10



860 mg:n (2,1 mmol) esimerkin 67 mukaista yhdistet-
tä annetaan reagoida esimerkin 8 mukaisesti.

15

Saanto: 420 mg (45,6 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,82 (t, 3H), 1,14 (s, 6H),
1,31 (m, 12H), 1,53 (q, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,33 (m, 1H),
4,75 (s, 2H), 5,99 (dd, 1H), 7,05 - 7,29 (m, 4H), 9,4 (d,
1H) ppm.

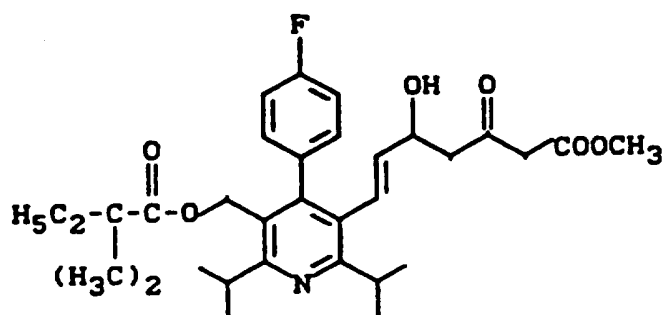
20

Esimerkki 69

Metyyli-(E)-7-[2,6-di-isopropyyli-5-(2,2-dimetyyli-
butyryylioksimetyyli)-4-(4-fluorifenyyli)pyrid-3-yyli]-5-
hydroksi-3-oksohept-6-enoaatti

25

30



Typpiatmosfäärissä tiputetaan suspensioon, joka
sisältää 54,6 mg (1,82 mmol) 80-% natriumhydridiä 5 ml:ssa
absoluuttista tetrahydrofuraania, lämpötilassa $-5\text{ }^\circ\text{C}$ 0,15
ml (1,4 mmol) asetetikkahapon metyyliesteriä 2 ml:ssa

35

absoluuttista tetrahydrofuraania. 15 min:n kuluttua samassa lämpötilassa tiputetaan 0,89 ml (1,4 mmol) 15-% butyyllilitiumia n-heksaanissa ja seuraavan 15 min:n kuluttua lisätään 408 mg (1,8 mmol) kuivaa sinkkibromidia 5 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania. Sekoitetaan vielä 15 min lämpötilassa -5 °C, tiputetaan 400 mg (0,91 mmol) esimerkiksi 68 mukaista yhdistettä 10 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania ja sekoitetaan yli yön. Seokseen sekoitetaan kylmäistä ammoniumkloridiliuosta ja sitä uutetaan useita kertoja eetterillä. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kromatografoidaan pylväällä (silikageeli 70 - 230 mesh, ajoliuoksena etyyliasetatti/petrolieetteri 3:7).

Saanto: 200 mg (38,5 % teoreettisesta)

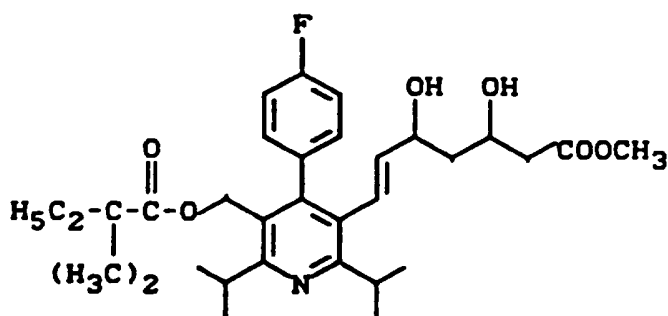
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,8 (t, 3H), 1,12 (s, 6H), 1,27 (d, 6H), 1,32 (d, 6H), 1,53 (q, 2H), 2,45 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,50 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 5,28 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,0-7,10 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 70

Metyyli-erythro-(E)-7-[2,6-di-isopropyyli-5-(2,2-dimetyyli-2-butyryylioksi-metyyli)-4-(4-fluorifenyyli)pyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

25

30



180 mg:n (0,32 mmol) esimerkin 69 mukaista yhdistettä annetaan reagoida esimerkin 10 mukaisesti.

Saanto: 138 mg (77,5 % teoreettisesta)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,81 (t, 3H), 1,12 (s, 6H),

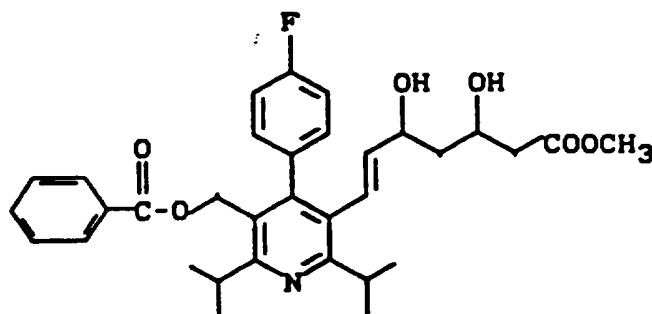
1,28 (m, 6H), 1,40 (m, 2H), 1,53 (q, 2H), 2,43 (m, 2H),
3,17 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,08 (m, 1H),
4,31 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 5,28 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H),
7,0 - 7,10 (m, 4H) ppm.

5

Esimerkki 71

Metyyli-erythro-(E)-7-[5-bentsyylioksimetyyli-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

10



15

Esimerkin 6 mukaisesta yhdisteestä syntetisoitiin esimerkeissä 65, 66, 67, 68, 69 ja 70 esitettyjen reaktioiden mukaisesti edellä mainittu yhdiste.

20

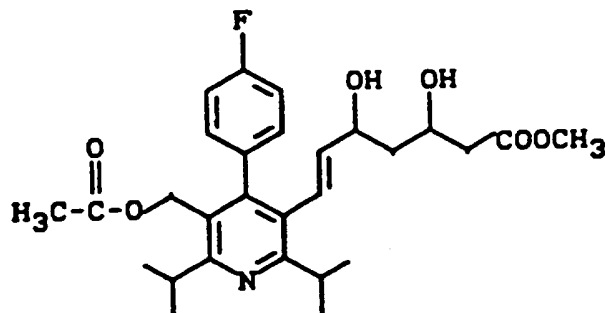
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,31 (m, 6H), 1,40 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,30 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,90 - 7,20 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 8,02 (m, 2H) ppm.

25

Esimerkki 72

Metyyli-erythro-(E)-7-[3-asetoksimetyyli-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyrid-5-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

30



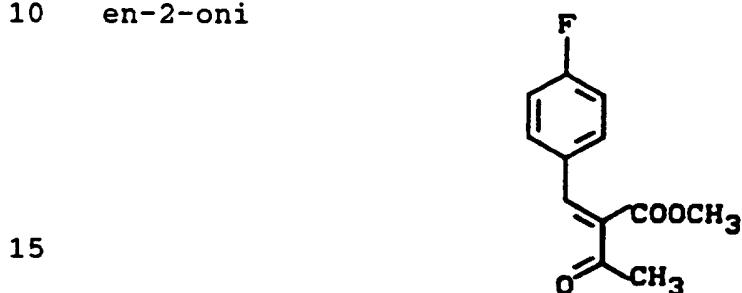
35

Esimerkin 6 mukaisesta yhdisteestä syntetisoitiin esimerkeissä 65, 66, 67, 68, 69 ja 70 esitettyjen reaktioiden mukaisesti edellä mainittu yhdiste.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,25 (m, 12H), 1,40 (m, 2H),
 5 2,02 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,32 (m, 1H),
 3,72 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,81 (s, 2H),
 5,28 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 7,0 - 7,1 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 73

(E/Z)-3-karboksimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)but-3-
 10 en-2-oni



62 g (0,5 mol) 4-fluoribentsaldehydiä ja 53,9 ml
 (0,5 mol) asetetikkahapon metyyliesteriä laitetaan 300
 20 ml:an isopropanolia, sekoitetaan seoksen kanssa, joka si-
 sältää 2,81 ml (28 mmol) piperidiiniä ja 1,66 ml (29 mmol)
 etikkahappoa 40 ml:ssa isopropanolia, ja sekoitetaan 48
 tuntia huoneen lämpötilassa. Seos haihdutetaan alennetussa
 paineessa ja jäännös tislataan suurtyhjössä.

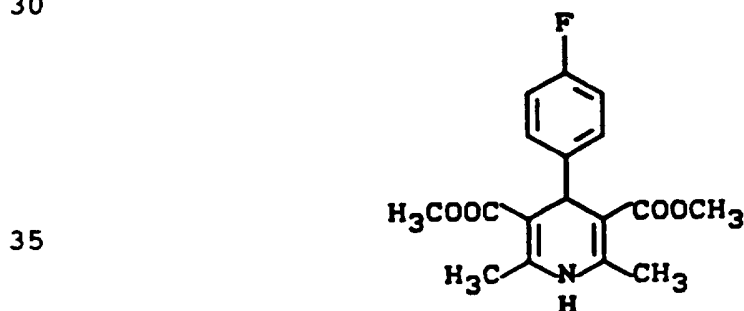
25 Kp. (0,5 mm): 138 °C

Saanto: 50,5 g (45,5 % teoreettisesta)

Esimerkki 74

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyri-
 diini-3,5-dikarboksyylihapon dimetyyliesteri

30



:

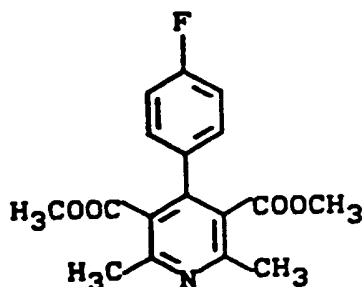
33,3 g (0,15 mol) esimerkin 73 mukaista yhdistettä keitetään refluksoiden 17,3 g:n (0,15 mol) kanssa 3-aminokrotonihapon metyyliesteriä 150 ml:ssa etanolia 4 tunnin ajan. Seos jäädytetään lämpötilaan 0 °C, muodostunut saostuma erotetaan imusuodatuksen avulla, pestään pienellä määrällä petrolieetteriä ja kuivataan eksikkaattorissa.

Saanto: 32 g (66,8 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,33 (s, 6H), 3,65 s, 6H), 4,99 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 6,89 (m, 2H), 7,22 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 75

2,6-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksylihapon dimetyyliesteri



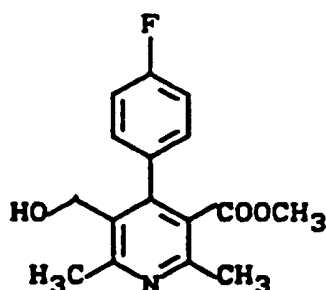
32 g:n (0,1 mol) esimerkin 74 mukaista yhdistettä annetaan reagoida esimerkin 3 mukaisesti.

Saanto: 27,2 g (87 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,59 (s, 6H), 3,56 (s, 6H), 7,08 (m, 2H), 7,25 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 76

2,6-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-hydroksimetyyllipyridiini-3-karboksylihapon metyyliesteri



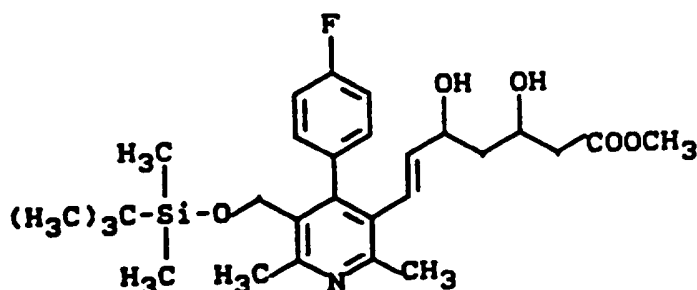
Typpi-atmosfäärissä lisätään liuokseen, joka sisältää 14,9 g (47 mmol) esimerkin 75 mukaista yhdistettä 300 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lämpötilassa -10 °C -
 -5 °C 40,3 ml (141 mmol) natrium-bis-(2-metoksietoksi)di-
 5 hydroaluminaatin 3,5 M liuosta tolueenissa ja sekoitetaan
 30 min huoneen lämpötilassa. Lämpötilaan 0 °C jäädytyksen
 jälkeen tiputetaan varovasti 150 ml vettä ja uutetaan
 useita kertoja etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset
 faasit pestään kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kui-
 10 vataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan alennetussa
 paineessa. Jäännös kiteytyy eetterin ja petrolieetterin
 seoksesta. Eksikkaattorissa suoritettun kuivauksen jälkeen
 saadaan 7,5 g ainetta (55,2 % teoreettisesta).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,52 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 3,52
 15 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 7,05 - 7,3 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 77

Metyyli-erythro-(E)-7-[5-tert.-butyylidimetyyllisi-
 lyylioksimetyyli-2,6-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyrid-3-
 20 yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

25



30

Esimerkin 76 mukaisesta yhdisteestä valmistettiin
 esimerkeissä 5, 6, 7, 8, 9 ja 10 esitettyjen reaktioiden
 mukaisesti esimerkin 77 otsikon mukainen yhdiste.

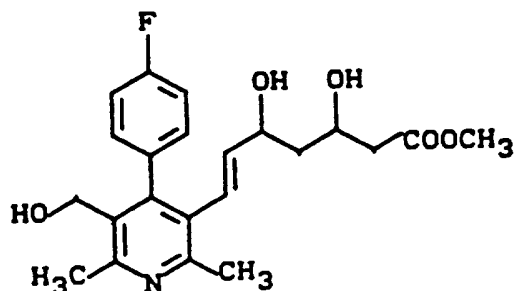
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (s, 6H), 0,92 (s, 9H),
 1,40 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,71 (s, 3H),
 3,80 (s, 3H), 4,17 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,38 (m, 1H),
 5,42 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,10 - 7,20 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 78

Metyyli-erytro-(E)-7-[2,6-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-hydroksimetyylypyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

5

10



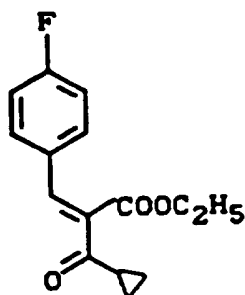
15

Esimerkin 77 mukaisesta yhdisteestä valmistettiin esimerkin 11 mukaisesti esimerkin 78 otsikon mukainen yhdiste.

Esimerkki 79

(E/Z)-2-karboksietyyli-1-syklopropyyli-3-(4-fluorifenyyli)-2-prop-2-en-1-oni

20



25

30

39 g (0,25 mol) syklopropyylikarbonyylietikkahapon etyyliesteriä ja 31 g (0,25 mol) 4-fluoribentsaldehydiä laitetaan 150 ml:an kuivaa isopropanolia ja sekoitetaan seoksen kanssa, joka sisältää 1,4 ml (14 mmol) piperidiiniä ja 0,83 ml (14,5 mmol) etikkahappoa 20 ml:ssa isopropanolia. Sekoitetaan 48 tuntia huoneen lämpötilassa, haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös tislataan suurtyhjössä.

35

Kp. (0,5 mm): 140 °C

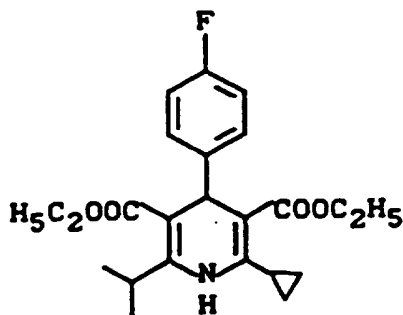
Saanto: 52,3 g (79,8 % teoreettisesta)

Esimerkki 80

1,4-dihydro-2-syklopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-6-isopropyyli-
isopropyyli-3,5-dikarboksyylisälinen dietyyliesteri

5

10



20

39,3 g (0,15 mol) esimerkin 79 mukaista yhdistettä
ja 23,6 g (0,15 mol) 3-amino-4-metyylipent-2-eenihapon
etyyliesteriä 150 ml:ssa etyleeniglykolia keitetään ref-
luksoiden yli yön. Huoneen lämpötilaan jäädytyksen jäl-
keen uutetaan useita kertoja eetterillä, yhdistetyt eette-
rifaasit pestään kolme kertaa 10-% vetykloridihapolla,
kerran vedellä ja kerran kylläisellä natriumvetykarbonaat-
tiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdute-
taan alennetussa paineessa. Jäännös sekoitetaan petroli-
eetterin ja eetterin seokseen, erotetaan imusuodattamalla
ja kuivataan eksikkaattorissa.

Saanto: 22,8 g (37,8 % teoreettisesta)

25

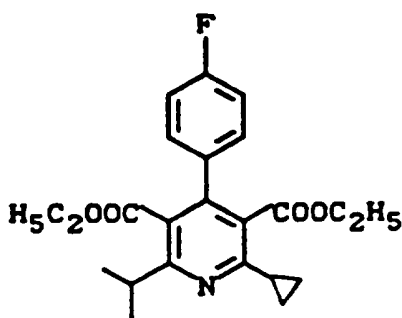
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,65 (m, 2H), 1,03 (m, 2H),
1,15 (m, 13H), 2,78 (m, 1H), 4,15 (m, 4H), 5,03 (s, 1H),
5,72 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,22 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 81

2-syklopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-6-isopropyyli-
pyridiini-3,5-dikarboksyylisälinen dietyyliesteri

30

35



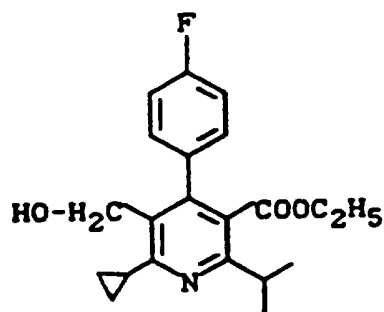
19,1 g:n (47 mmol) esimerkin 80 mukaista yhdistettä annetaan reagoida esimerkin 3 mukaisesti.

Saanto: 9,8 g (52,5 % teoreettisesta)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,97 (m, 8H), 1,25 (m, 8H),
2,09 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 4,02 (m, 4H), 7,06 (m, 2H),
7,26 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 82

6-syklopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-hydroksime-
tyyli-2-isopropyyli-3-karboksylihapon etyyliesteri



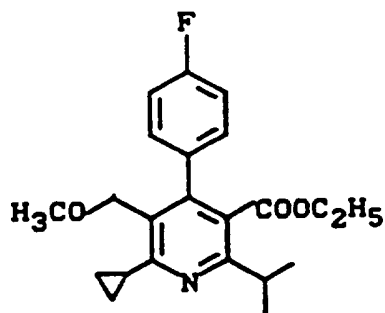
6 g:n (15 mmol) esimerkin 81 mukaista yhdistettä annetaan reagoida esimerkin 4 mukaisesti.

Saanto: 3,1 g (57,9 % teoreettisesta)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,97 (t, 3H), 1,03 (m, 2H),
1,22 (m, 8H), 2,38 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 4,0 (q, 2H),
4,58 (s, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,25 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 83

6-syklopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-2-isopropyyli-
5-metoksimetyylipyridiini-3-karboksylihapon etyyliesteri



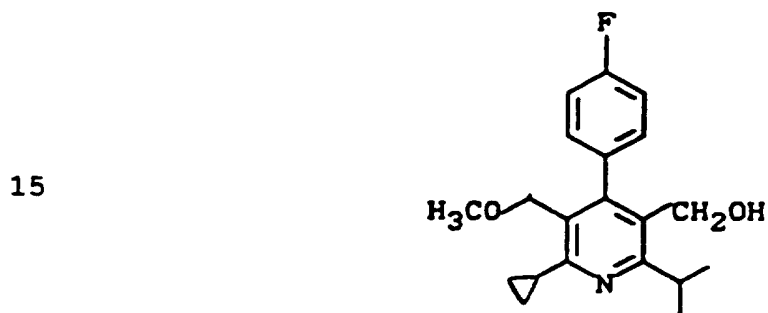
2,9 g:n (8 mmol) esimerkin 82 mukaista yhdistettä annetaan reagoida esimerkin 59 mukaisesti.

Saanto: 2 g (67,4 % teoreettisesta)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,93 (t, 3H), 0,98 (m, 2H),
5 1,22 (d, 6H), 2,32 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,28 (s, 3H),
3,97 (q, 2H), 4,25 (s, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,25 (m, 2H)
ppm.

Esimerkki 84

6-syklopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-3-hydroksime-
10 tyyli-2-isopropyyli-5-metoksimetyylipyridiini



20 Typpi-atmosfäärissä liuokseen, joka sisältää 1,9 g
(5 mmol) esimerkin 83 mukaista yhdistettä 50 ml:ssa kuivaa
tetrahydrofuraania, lisätään 44,3 ml (15 mmol) natrium-
bis-(2-metoksietoksi)dihydroaluminaatin 3,5 M liuosta to-
luuenissa, sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja
refluksoidaan 1 tunti. Lämpötilaan 0 °C jäädytyksen jäl-
25 keen siihen tiputetaan varovasti 50 ml vettä ja uutetaan
useita kertoja etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattifaasit
yhdistetään, pestään kylläisellä natriumkloridiliuoksella,
kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan alennetussa
paineessa.

30 Saanto: 1,6 g (97 % teoreettisesta)

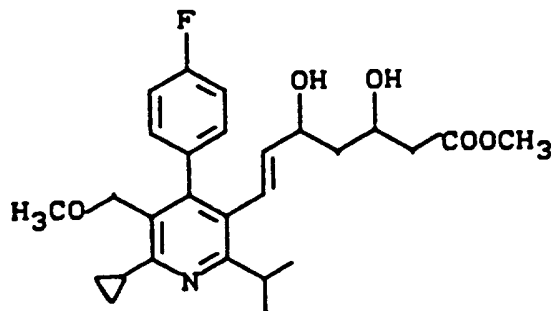
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (m, 2H), 1,17 (d, 6H),
1,19 (m, 2H), 2,20 (s, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,32 (m, 1H),
4,07 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,16 (m, 2H)
ppm.

Esimerkki 85

Metyyli-erytro-(E)-7-[6-syklopropyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-metoksimetyyli-pyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

5

10



Esimerkin 84 mukaisesta yhdisteestä valmistettiin esimerkeissä 7, 8, 9 ja 10 esitettyjen reaktioiden mukaisesti esimerkin 85 otsikon mukainen yhdiste.

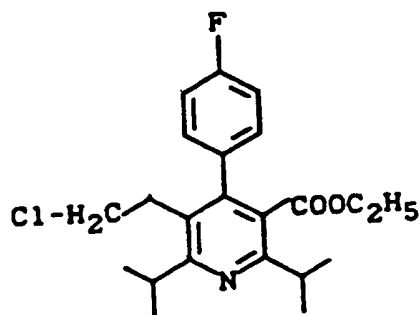
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,95 (m, 2H), 1,17 (m, 6H), 1,22 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 5,22 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 7,0 - 7,20 (m, 4H) ppm.

20

Esimerkki 86

5-kloorimetyyli-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyridiini-2-karboksyylihapon etyyliesteri

25



30

5 g (13,9 mmol) esimerkin 4 mukaista yhdistettä liuotettuna 100 ml:an kuivaa tetrahydrofuraania sekoitetaan lämpötilassa $-5\text{ }^\circ\text{C}$ peräkkäin 1,69 ml:n (20,9 mmol) kanssa pyridiiniä ja 1,5 ml:n (20,9 mmol) kanssa tionyyli-

35

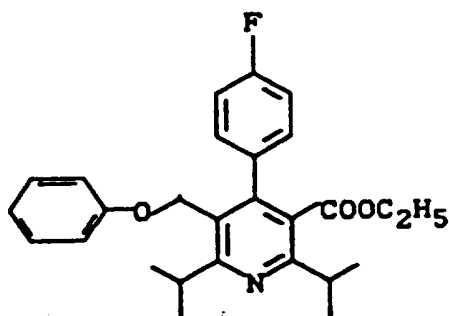
kloridia ja sekoitetaan 15 min samassa lämpötilassa. Seos laimennetaan etyyliasetaatilla, uutetaan useita kertoja kylläisellä natriumvetykarbonaattiliuoksella, orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoidaan pylväällä (silikageeli 70 - 230 mesh, ajoliuoksena petrolieetteri/etyyliasetaatti 95:5).

Saanto: 3,2 g (65,2 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,98 (t, 3H), 1,30 (d, 6H), 1,35 (d, 6H), 3,05 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,98 (q, 2H), 4,38 (s, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,31 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 87

2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-fenoksime-tyylipyridiini-3-karboksyylihapon etyyliesteri



Liuokseen, joka sisältää 2,11 g (18,2 mmol) natriumfenolaattia 50 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania, tiputetaan lämpötilassa 0 °C 3,22 g (9,1 mmol) esimerkin 86 mukaista yhdistettä liuotettuna 50 ml:an absoluuttista tetrahydrofuraania ja keitetään 4 päivää refluksoiden. Huoneen lämpötilaan jäähtytyksen jälkeen laimennetaan 150 ml:lla vettä ja uutetaan useita kertoja eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kromatografoidaan pylväällä (silikageeli 70 - 230 mesh, ajoliuoksena petrolieetteri/etyyliasetaatti 95:5).

Saanto: 3,2 g (80,8 % teoreettisesta)

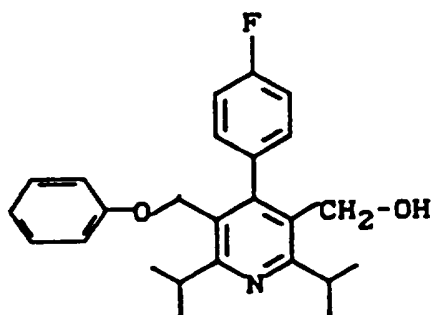
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,97 (t, 3H), 1,3 (d, 6H), 1,33

(d, 6H), 3,1 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 4,0 (q, 2H), 4,7 (s, 2H), 6,78 - 7,31 (m, 9H) ppm.

Esimerkki 88

2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-hydroksi-
5 metyyli-3-fenoksimetyyllipyridiini

10



15

3,25 g:n (7,5 mmol) esimerkin 87 mukaista yhdistet-
tä annetaan reagoida esimerkin 60 mukaisesti.

Saanto: 2,75 g (93,2 % teoreettisesta)

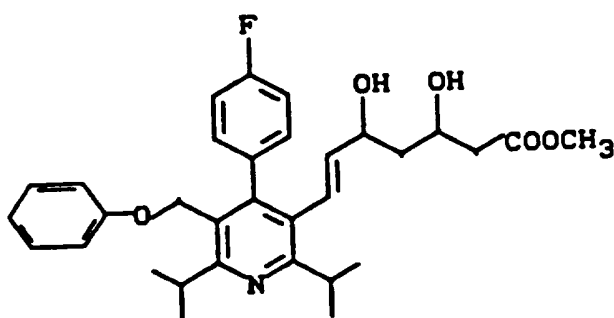
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,35 (m, 12H), 3,30 (m, 1H),
3,48 (m, 1H), 4,42 (d, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,75 - 7,30 (m,
9H) ppm.

20

Esimerkki 89

Metyyli-erythro-(E)-7-[2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluo-
rifenyli)-5-fenoksimetyyllipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksi-
hept-6-enoaatti

25



30

Esimerkin 88 mukaisesta yhdisteestä valmistetaan
esimerkkien 7, 8, 9 ja 10 mukaisesti esimerkin 89 otsikon
mukainen yhdiste.

35

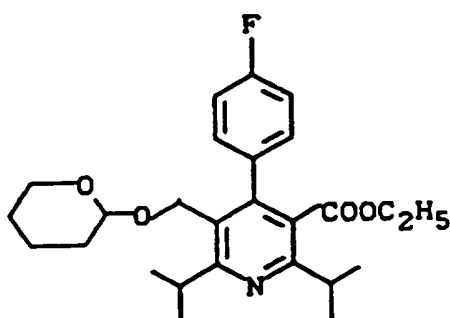
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,28 (m, 6H), 1,31 (d, 6H),

1,43 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,71 (s, 3H),
4,08 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 5,28 (dd, 1H),
6,35 (d, 1H), 6,75 - 7,30 (m, 9H) ppm.

Esimerkki 90

5 2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-(tetrahydropyran-2-yylioksimetyyli)pyridiini-3-karboksylihapon etyyliesteri

10



15

Liukseen, joka sisältää 5,36 g (14,9 mmol) esimerkin 4 mukaista yhdistettä 100 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania, lisätään 1,88 g (22,4 mmol) dihydropyraania ja 0,525 g (1,49 mmol) pyridiini-p-tolueenisulfonaattia ja keitetään 48 tuntia refluksoiden. Huoneen lämpötilaan jäähdytämisen jälkeen laimennetaan dikloorimetaanilla ja uute-
20 taan useita kertoja vedellä. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kromatografoidaan pylväällä (silikageeli 70-
25 230 mesh, ajoliuoksena dikloorimetaani).

Saanto: 4,4 g (66,7 % teoreettisesta)

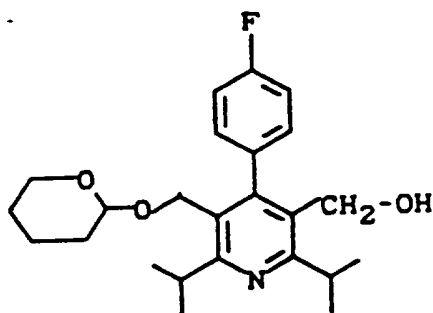
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (t, 3H), 1,31 (m, 12H),
1,40 - 1,80 (m, 6H), 3,05 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,61 (m,
1H), 3,98 (q, 2H), 4,05 (d, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,55 (d,
30 1H), 7,05 (m, 2H), 7,25 (m, 2H) ppm.

∴

Esimerkki 91

2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-3-hydroksimetyyli-5-(tetrahydropyran-2-yylioksimetyyli)pyridiini

5



10

4,4 g:n (9,9 mmol) esimerkin 90 mukaista yhdistettä
annetaan reagoida esimerkin 60 mukaisesti.

Saanto: 2,5 g (63,5 % teoreettisesta)

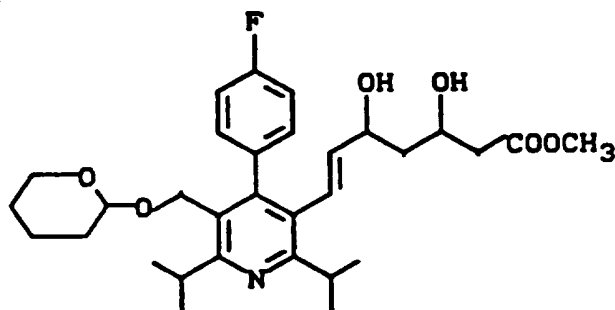
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,32 (m, 12H), 1,40 - 1,80 (m, 6H), 3,40 (m, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 4,35 (m, 3H), 4,5 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,25 (m, 2H) ppm.

15

Esimerkki 92 (ei keksinnön mukainen)

Metyyli-erytro-(E)-7-[2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-(tetrahydropyran-2-yylioksimetyyli)pyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

20



25

Esimerkin 91 mukaisesta yhdisteestä valmistettiin
esimerkeissä 7, 8, 9 ja 10 esitettyjen reaktioiden mukaisesti
esimerkin 92 otsikon mukainen yhdiste.

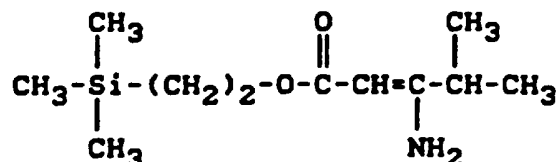
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,20 - 1,80 (m, 20H), 2,43 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,98 (d, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,54 (d, 1H), 5,28 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,10 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 93

3-amino-4-metyylipent-2-eenihappo-2-(trimetyylisilyyli)etyyliesteri

5



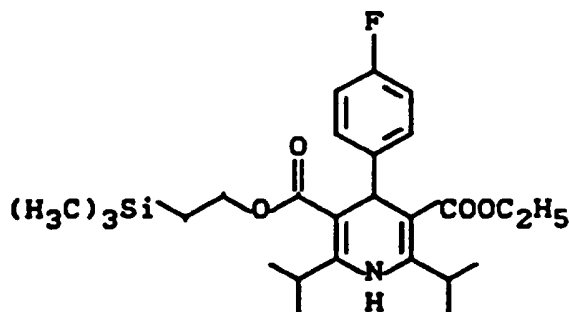
150 g:an (0,65 mol) isobutyryylietikkahappo-2-(trimetyylisilyyli)etyyliesteriä 700 ml:ssa tolueenia lisätään 3 g p-tolueenisulfonihappoa ja seos kyllästetään huoneen lämpötilassa ammoniakkikaasulla. Seoksen annetaan seisoa yli yön ja sen jälkeen keitetään 8 tuntia refluksoiden, jolloin seokseen johdetaan koko ajan ammoniakkikaasua. Huoneen lämpötilaan jäähtytyksen jälkeen suodatetaan, tolueeniliuosta uutetaan useita kertoja vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan alennetussa paineessa.

Saanto: 134 g (90 % teoreettisesta)
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,21 (s, 9H), 1,15 (m, 2H), 1,30 (m, 6H), 2,48 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,71 (s, 1H) ppm.

Esimerkki 94

1,4-dihydro-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-pyridiini-3,5-dikarboksylihappo-5-etyyli-3-(2-trimetyylisilyyli)etyyliesteri

30



35

Liuokseen, joka sisältää 45,8 g (0,2 mol) esimerkin

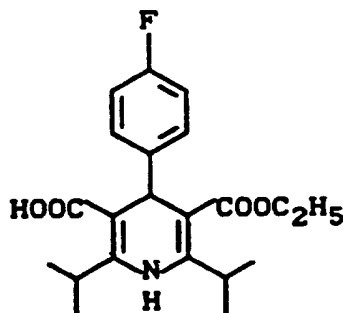
93 mukaista yhdistettä 100 ml:ssa etyleeniglykolia, lisätään 52,7 g (0,2 mol) esimerkin 1 mukaista yhdistettä ja keitetään refluksoiden yli yön. Seos jäädytetään, sekoitetaan 5 ml väkevää vetykloridihappoa ja lämmitetään uudelleen 30 min lämpötilaan 100 °C. Huoneen lämpötilaan jäähtyksen jälkeen haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös siirretään etyyliasetattiin ja uutetaan useita kertoja laimealla vetykloridihapolla. Orgaaninen faasi pestään sen jälkeen kerran kylläisellä natriumvetykarbonaatti- ja kerran natriumkloridiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös kronmatografoidaan pylväällä (silikageeli 70 - 230 mesh, ajoliuoksena dikloorimetaani).

Saanto: 39,2 g (41,3 % teoreettisesta)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (s, 9H), 0,95 (m, 2H), 1,18 (m, 12H), 1,22 (t, 3H), 4,10 (m, 6H), 4,97 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,85 (m, 2H), 7,18 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 95

1,4-dihydro-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-pyridiini-3,5-dikarboksylihappo-3-etyyliesteri



Liuokseen, joka sisältää 38,9 g (81,8 mmol) esimerkin 94 mukaista yhdistettä 300 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisätään 83,3 ml (83,3 mmol) tetrabutyyliammoniumfluoridin 1 M liuosta tetrahydrofuraanissa ja sekoitetaan 48 tuntia huoneen lämpötilassa. Alennetussa paineessa suoritettun haihdutuksen jälkeen jäännös siirretään eetteriin, pestään kolme kertaa laimealla natriumhydroksidilla ja

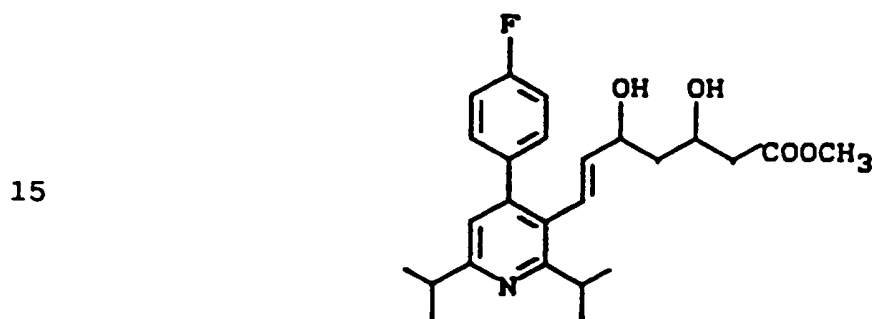
kolme kertaa laimealla rikkihapolla, orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan uudelleen alennetussa paineessa.

Saanto: 29 g (94,5 % teoreettisesta)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,09 - 1,3 (m, 15H), 4,02 (q, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,12 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 96 (ei keksinnön mukainen)

Metyyli-erythro-(E)-7-[2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti



Esimerkin 95 mukaisesta yhdisteestä valmistetaan esimerkeissä 27, 3, 29, 7, 8, 9 ja 10 esitettyjen reaktioiden mukaisesti esimerkin 96 otsikon mukainen yhdiste.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,28 (m, 12H), 1,50 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,13 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 5,31 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,25 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 97

1-(4-fluorifenyyli)-4-metyyli-2-fenyyli-3-penten-3-oni



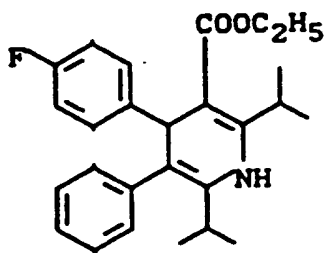
24,8 g:an (0,2 mol) 4-fluoribentsaldehydiä ja 32,4 g:an (0,2 mol) bentsyyli-isopropyyliketonia 150 ml:ssa tolueenia lisätään 0,9 ml piperidiiniä ja seosta keitetään refluksoiden yli yön. Huoneen lämpötilaan jäähtytyksen jälkeen uutetaan useita kertoja vedellä, orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös tislataan suurtyhjössä paineessa 0,1 mbar hauteen lämpötilaan 150 °C ja saadaan tislausjäännöksenä 43,8 g puhdistamatonta tuotetta.

10 Saanto: 81 % teoreettisesta

Esimerkki 98

1,4-dihydro-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-fenyyli-pyridiini-3-karboksylihapon etyyliesteri

15



20

13,45 g:an (50 mmol) esimerkin 97 mukaista yhdistettä ja 17,4 g:an (100 ml) 3-amino-4-metyylipent-2-eenihapon etyyliesteriä 80 ml:ssa etyleeniglykolia lisätään 2,86 ml (50 mmol) jääetikkaa ja seosta keitetään refluksoiden yli yön. Huoneen lämpötilaan jäähtytyksen jälkeen haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös liuotetaan dikloorimetaaniin ja uutetaan useita kertoja vedellä. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös siirretään etyyliasetattiin. 10-% vetykloridihapolla, vedellä ja kylläisellä natriumvetykarbonaattiliuoksella uuttamisen jälkeen orgaaninen faasi kuivataan uudelleen, haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan pylväällä (silikageeli 70 - 230 mesh, ajoliuoksena etyyliasetatti/petrolieetteri).

35

Saanto: 2,3 g (11,3 % teoreettisesta)

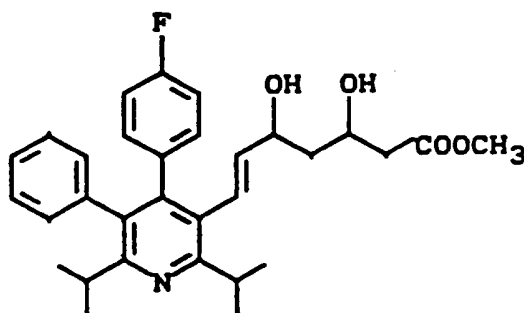
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,1 (m, 9H), 1,25 (m, 6H), 2,70 (m, 1H), 3,90 - 4,40 (m, 3H), 4,55 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 6,80 - 7,30 (m, 9H) ppm.

5

Esimerkki 99

Metyyli-erythro-(E)-7-[2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-fenyylipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

10



15

Esimerkin 98 mukaisesta yhdisteestä valmistettiin esimerkeissä 3, 29, 7, 8, 9 ja 10 esitettyjen reaktioiden mukaisesti esimerkin 99 otsikon mukainen yhdiste.

20

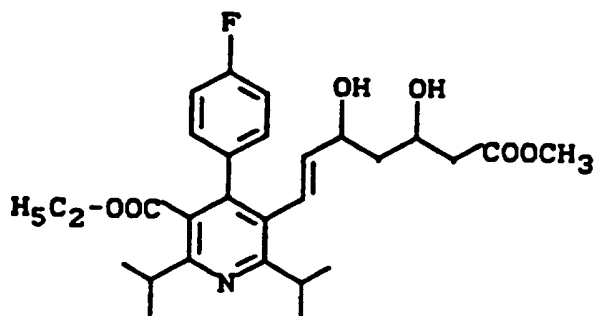
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,18 (d, 6H), 1,32 (m, 6H), 1,42 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,70 (d, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 5,30 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,70 - 7,20 (m, 9H) ppm.

25

Esimerkki 100 (ei keksinnön mukainen)

Metyyli-erythro-(E)-7-[2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-karboksietyylipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

30



35

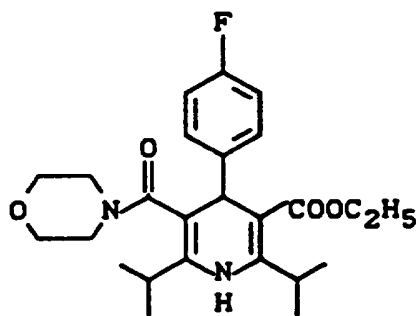
Esimerkin 4 mukaisesta yhdisteestä valmistettiin esimerkeissä 7, 8, 69 ja 10 esitettyjen reaktioiden mukaisesti esimerkin 100 otsikon mukainen yhdiste.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,98 (t, 3H), 1,25 (m, 6H),
 5 1,32 (d, 6H), 1,45 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 3,05 (m, 1H),
 3,32 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,98 (q, 2H), 4,10 (m, 1H),
 4,32 (m, 1H), 5,29 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,02 (m, 2H),
 7,12 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 101

10 1,4-dihydro-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-
 5-morfoliinokarbonyylipyridiini-3-karboksyylihapon etyyli-
 liesteri

15



20

1,875 g:an (5 mmol) esimerkin 95 mukaista yhdistet-
 tä liuotettuna 20 ml:an kuivaa tetrahydrofuraania lisätään
 typpi-atmosfäärissä 1,05 g (6,5 mmol) N,N'-karbonyyli-imi-
 datsolia ja sekoitetaan 30 min huoneen lämpötilassa. Sen
 25 jälkeen keitetään refluksoiden 30 min, sekoitetaan liuok-
 seen, joka sisältää 0,87 ml (10 mmol) morfoliinia 5 ml:ssa
 kuivaa tetrahydrofuraania ja kuumennetaan kiehuvaan vielä
 2 tuntia. Huoneen lämpötilaan jäädyttämisen jälkeen haih-
 dutetaan alennetussa paineessa, jäännös siirretään dikloori-
 30 rimetaaniin ja pestään peräkkäin 1 M vetykloridihapolla,
 1 M natriumhydroksidilla ja vedellä. Orgaaninen faasi kui-
 vataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan alennetussa pai-
 neessa ja kiteinen jäännös kuivataan eksikkattorissa.

Saanto: 1,96 g (88 % teoreettisesta)

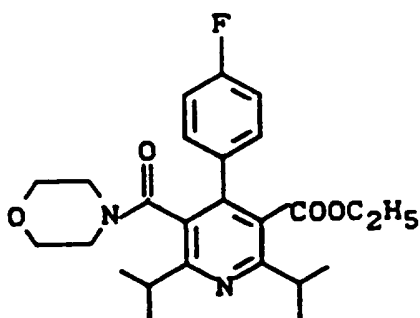
35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,0 - 1,28 (m, 15H), 3,20-

4,40 (monimutkainen alue, 12H), 4,70 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,20 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 102

2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyridiini-
5 3,5-dikarboksyylihappo-3-etyyliesteri-5-morfolidi

10



9 g:n (21,5 mmol) esimerkin 101 mukaista yhdistettä annetaan reagoida esimerkin 3 mukaisesti.

15

Saanto: 7,6 g (80 % teoreettisesta)

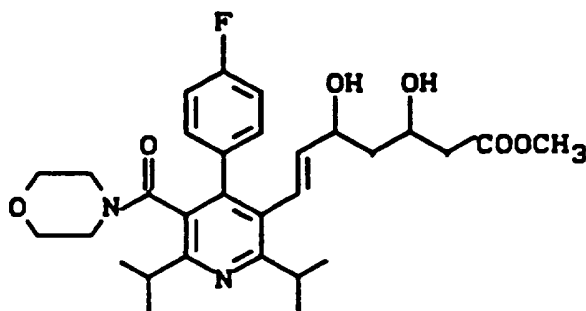
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,95 (t, 3H), 1,25 (m, 6H), 1,35 (m, 6H), 2,70 - 3,80 (monimutkainen alue, 10H), 4,0 (m, 2H), 7,0 - 7,50 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 103

20

Metyyli-erytro-(E)-7-[2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-morfoliinokarbonyylipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

25



30

Esimerkin 102 mukaisesta yhdisteestä valmistettiin esimerkeissä 29, 7, 8, 9 ja 10 esitettyjen reaktioiden mukaisesti esimerkin 103 otsikon mukainen yhdiste.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,10 - 1,50 (monimutkainen alue, 14H), 2,40 (m, 2H), 2,80 - 3,65 (monimutkainen alue,

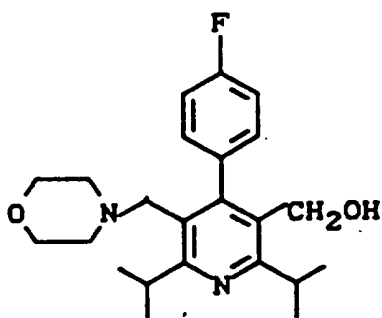
35

10H), 3,75 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,95 - 7,50 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 104

2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-3-hydroksimetyyli-5-morfoliinometyylylipyridiini

10



1,37 g:an (3,1 mmol) esimerkin 102 mukaista yhdistettä liuotettuna 30 ml:an kuivaa tolueenia lisätään typ-
piatmosfäärissä lämpötilassa -78 °C 20,6 ml (31 mmol) di-
isobutyyli-alumiinihydridiä (1 M tolueenissa) ja sekoite-
taan 1 tunti samassa lämpötilassa. Sen jälkeen sekoitetaan
48 tuntia huoneen lämpötilassa, seos hydrolysoidaan samal-
la jäällä jäädyttäen 20-% kaliumhydroksidiliuoksella ja
uutetaan useita kertoja tolueenilla. Orgaaninen faasi kui-
vataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan alennetussa pai-
neessa ja kuivataan eksikkaattorissa.

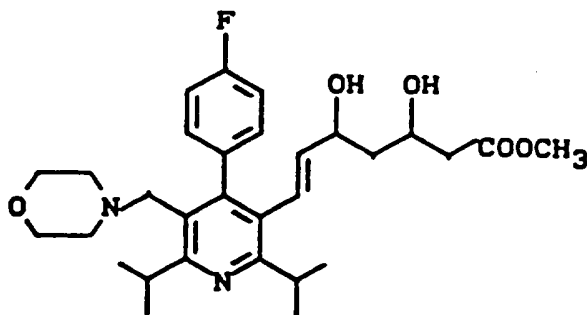
Saanto: 1,04 g (87 % teoreettisesta)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,28 (d, 6H), 1,32 (d, 6H),
2,15 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,52 (m, 4H),
4,32 (d, 2H), 7,05 - 7,20 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 105

Metyyli-erythro-(E)-7-[2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluo-
rifenyli)-5-morfoliinometyylylipyrid-3-yyli]-3,5-dihydrok-
sihept-6-enoaatti

5



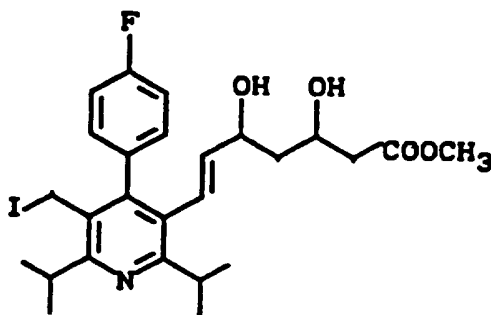
Esimerkin 104 mukaisesta yhdisteestä valmistettiin
 10 esimerkeissä 7, 8, 9 ja 10 esitettyjen reaktioiden mukai-
 sestasi esimerkin 105 otsikon mukainen yhdiste.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,25, 12H), 1,40 (m, 2H), 2,20
 (m, 4H), 2,45 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,45
 (m, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,30
 15 (m, 1H), 5,30 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 7,0 - 7,20 (m, 4H)
 ppm.

Esimerkki 106

Mettyyli-erythro-(E)-7-(2,6-di-isopropyyli)-4-(4-
 fluorifenyyli)-5-jodimetyylipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksi-
 20 hept-6-enoaatti

25



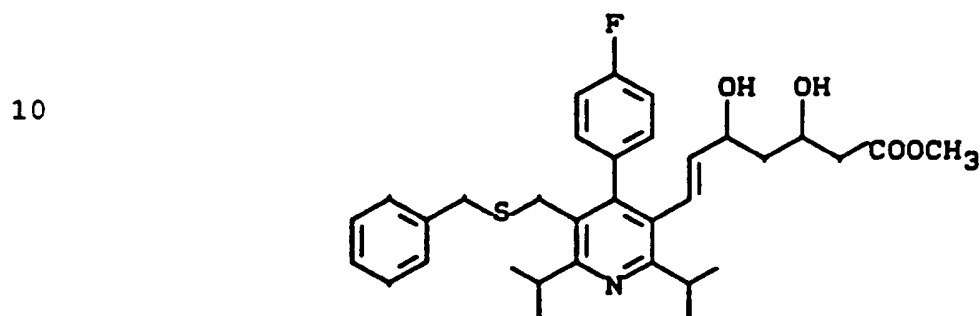
80 mg (0,1514 mmol) esimerkin 105 mukaista yhdis-
 30 tettä liuotetaan 5 ml:an mettyylijodidia, sekoitetaan va-
 lolta suojattuna 3 tuntia lämpötilaan 30 °C ja yli yön
 lämpötilassa 60 °C. Seos haihdutetaan alennetussa painees-
 sa ja kuivataan eksikkaattorissa fosforipentoksidilla.
 Saadaan 120 mg puhdistamatonta tuotetta.

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,20 - 1,70 (monimutkainen

alue, 14H), 2,45 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 5,30 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 7,0 - 7,25 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 107

5 Metyyli-erythro-(E)-7-(2,6-di-isopropyyli)-4-(4-fluorifenyyli)-5-bentsyyliotiometyylipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti



90 mg:an (0,158 mmol) esimerkin 106 mukaista yhdistettä liuotettuna 2 ml:an kuivaa dikloorimetaania lisätään typpi-atmosfäärissä peräkkäin 22,3 µl (0,19 mmol) bentsyyli-merkaptania, 32,7 µl (0,237 mmol) trietyyliamiinia ja sekoitetaan yli yön huoneen lämpötilassa. Seos laimennetaan dikloorimetaanilla ja uutetaan useita kertoja vedellä. Magnesiumsulfaattilla suoritettua orgaanista faasin kuivauksen ja alennetussa paineessa suoritettua haihdutuksen jälkeen jäännös kromatografoidaan pylväällä (silikageeli 20 70 - 230 mesh, ajoliuoksena etyyliasetaatti/petroliieetteri 1:1).

Saanto: 20 mg (22,4 % teoreettisesta)

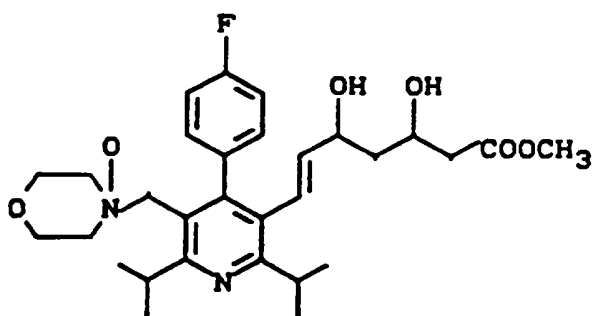
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,23 (m, 12H), 1,4 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 30 3,73 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 5,25 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,90 - 7,28 (m, 9H) ppm.

Esimerkki 108

4-[[5-(3,5-dihydroksi-6-metoksykarbonyyliheks-1-enyyli)-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)]pyrid-3-yyli]metyyli-morfoliinioksidi

35

5



80 mg:an (0,1515 mmol) esimerkin 105 mukaista yh-
 10 distettä liuotettuna 3 ml:an kuivaa dikloorimetaania lisä-
 tään 52 mg (0,303 mmol) m-klooriperbentsoehappoa ja sekoi-
 tetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa. Seos pestään peräk-
 käin kaliumjodidiliuoksella, natriumtiosulfaattiliuoksella
 ja natriumvetykarbonaattiliuoksella, orgaaninen faasi kui-
 15 vataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan alennetussa
 paineessa.

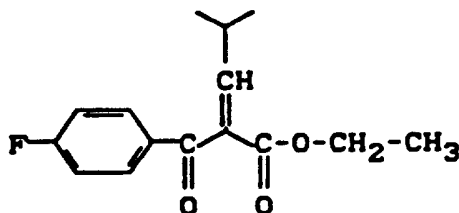
Saanto: 60 mg (73 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,10 - 1,55 (monimutkainen
 alue, 14H), 2,45 (m, 2H), 2,70 - 3,70 (monimutkainen alue,
 20 10H), 3,75 (s, 3H), 4,0 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,30 (m,
 2H), 5,25 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 7,0 - 7,30 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 109

2-(4-fluoribentsoyyli)-4-metyylipent-2-eenikarbok-
 25 syylihapon etyyliesteri

25



30

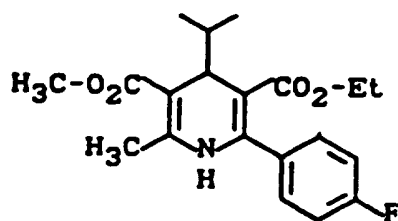
Liuosta, joka sisältää 210 g (1 mol) 4-fluoribent-
 soyylietikkahapon etyyliesteriä ja 144 g (2 mol) 2-metyy-
 lipropanaalia, sekoitetaan 100 ml:ssa isopropanolia 7 ml:n
 kanssa piperidiiniä ja 5 ml:n kanssa etikkahappoa yli yön
 35 lämpötilassa 50 °C. Kun reaktio on täydellinen, erä haih-

dutetaan paineessa n. 20 mbar, ja puhdistamattoman tuotteen (270 g, n. 85-%) annetaan reagoida edelleen ilman puhdistusta.

Esimerkki 110

5 3-etoksikarbonyyli-2-(4-fluorifenyyli)-1,4-dihydro-4-isopropyyli-6-metyyli-5-metoksikarbonylipyridiini

10



15

62,9 g (0,2 mol) esimerkin 109 mukaista yhdistettä ja 21,9 g (0,19 mol) 3-aminokrotonihapon metyyliesteriä keitetään refluksoiden yli yön 200 ml:ssa etyleeniglykolia. Uutetaan kolme kertaa eetterillä, yhdistetyt orgaaniset faasit pestään 2 M vetykloridihapolla ja kylläisellä keittosuolaliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös (65 g) kromatografoidaan pylväässä (halk. 7,5 cm) kahdessa erässä käyttäen kulloinkin 750 g silikageeliä (230 - 400 mesh), ajoliuoksena petrolieetteri/etyyliasetatti 10:1 -> 5:1.

25

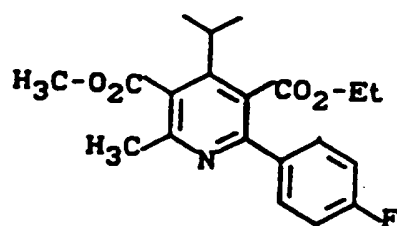
Saanto: 21,5 g (31 %) keltaisia kiteitä

Sp.: 109 °C

Esimerkki 111

3-etoksikarbonyyli-2-(4-fluorifenyyli)-4-isopropyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyylipyridiini

30



35

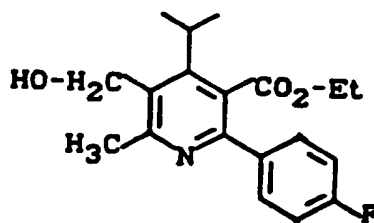
Esimerkin 3 mukaisesti 14,9 g:sta (14,5 mmol) esimerkin 110 mukaista yhdistettä valmistetaan esimerkin 111 otsikon mukainen yhdiste.

5 Saanto: 15,2 g (102 %) puhdistamatonta tuotetta, väritöntä öljyä, joka käytetään edelleen ilman lisäpuhdistusta

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,02 (t, 3H, CH_2CH_3), 1,33 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,55 (s, 3H, 6- CH_3), 3,15 (sept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), s, 95 (s, 3H, O- CH_3), 4,08 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 7,1 (m, 2H, 3'-H), 7,55 (m, 2H, 2'-H) ppm.

Esimerkki 112

3-etoksikarbonyyli-2-(4-fluorifenyyli)-5-hydroksimetyyli-4-isopropyyli-6-metyylipyridiini



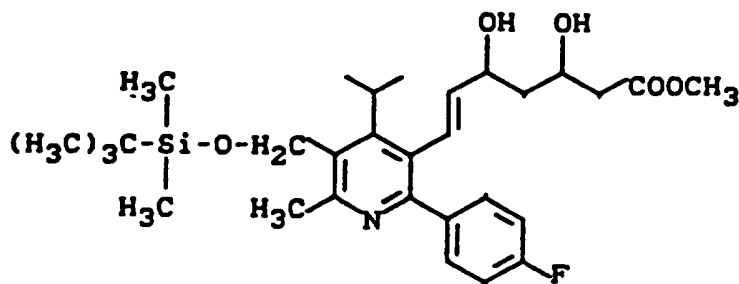
Esimerkin 4 mukaisesti 10 g:sta (27,8 mmol) esimerkin 111 mukaista yhdistettä valmistetaan esimerkin 112 otsikon mukainen yhdiste.

25 Saanto: 4,53 g (49 % teoreettisesta) kellertäviä kiteitä

Sp.: 113 °C

Esimerkki 113

30 Metyyli-erythro-(E)-7-[5-tert.-butyylidimetyyllisilyylioksimetyyli-2-(4-fluorifenyyli)-4-isopropyyli-6-metyylipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti



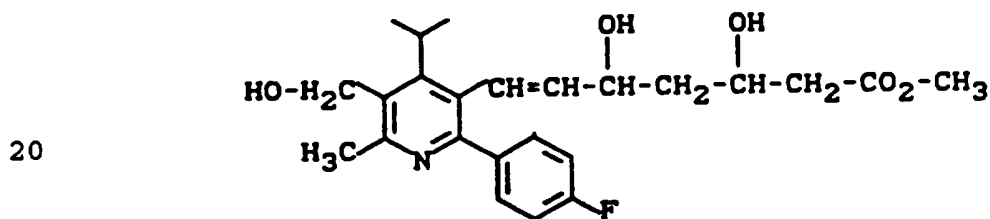
Esimerkin 112 mukaisesta yhdisteestä valmistettiin esimerkeissä 5, 6, 7, 8, 9 ja 10 esitettyjen reaktioiden mukaisesti esimerkin 113 otsikon mukainen yhdiste.

Saatiin väritöntä vaahtoa.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,2$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 9,13 (s, 9H, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 1,3 (m, 8H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})$), 2,4 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$), 2,65 (s, 3H, 6'- CH_3), 3,1 (b, 1H, OH), 3,65 (b, 1H, OH), 3,7 (s, 3H, O- CH_3), 4,1 (m, 1H, CH-OH), 4,35 (m, 1H, CH-OH), 4,8 (s, 2H, 5'- CH_2), 5,15
10 (dd, 1H, 6-H), 6,7 (d, 1H, 7-H), 7,0 (m, 2H, 3''-H), 7,35 (m, 2H, 2''-H) ppm.

Esimerkki 114

Metyyli-erythro-(E)-7-[2-(4-fluorifenyyli)-5-hydroksimetyyli-4-isopropyyli-6-metyylipyrid-3-yyli]-3,5-dihyd-
15 roksihept-6-enoaatti



223 g (0,4 mol) esimerkin 113 mukaista yhdistettä 5 ml:ssa metanolia sekoitetaan 2 päivää huoneen lämpötilassa 0,5 ml:n kanssa 1 M vetykloridihappoa. Haihdutuksen ja pylväskromatografoinnin (18 g silikageeliä 230 - 400 mesh, halk. 2 cm, ajoliuoksena kloroformi/metanoli 10:1) saadaan 100 mg (57 % teoreettisesta) väritöntä vaahtoa.

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,2 - 1,45$ (m, 8H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})$), 2,4 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$), 2,7 (s, 3H, 6'- CH_3), 3,1 (b, 1H, OH), 3,6 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{OH}$), 3,7 (s, 3H, O- CH_3), 4,1 (m, 1H, CHOH), 4,35 (m, 1H, CH-OH), 4,88 (s, 2H, 5'- CH_2), 5,18 (dd, 1H, 6'-H), 6,7 (d, 1H, 7-H), 7,03 (m, 2H, 3''-H), 7,38 (m, 2H, 2''-H) ppm.

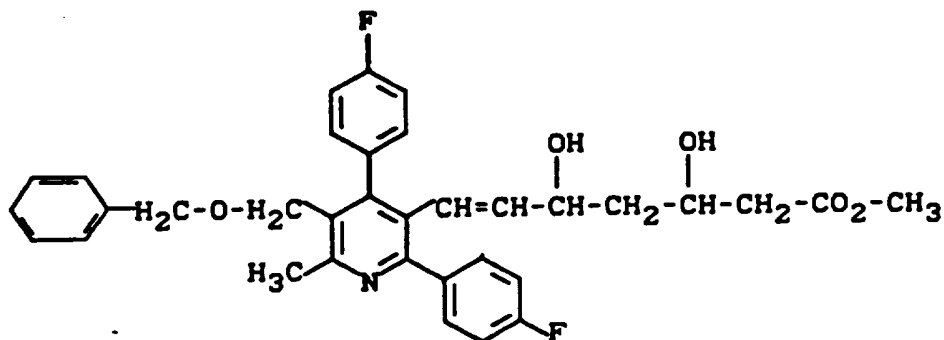
35

Esimerkki 115 (ei keksinnön mukainen)

Metyyli-erytro-(E)-7-[5-bentsyylioksimetyyli-2-(4-fluorifenyyli)-4-isopropyyli-6-metyylipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

5

10



15

Esimerkin 112 mukaisesta yhdisteestä valmistettiin esimerkeissä 12, 6, 7, 8, 9 ja 10 esitettyjen reaktioiden mukaisesti esimerkin 115 mukainen tuote. Saatiin väritöntä vaahtoa.

20

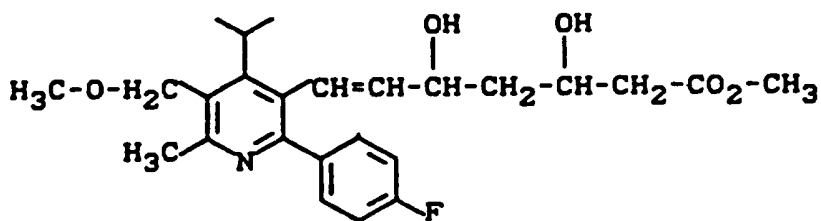
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,2 - 1,45 (m, 8H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ + $\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})$), 2,4 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$), 2,6 (s, 3H, 6'- CH_3), 3,05 (b, 1H, OH), 3,5 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ + OH), 3,72 (s, 3H, O- CH_3), 4,1 (m, 1H, CH-OH), 4,35 (m, 1H, CH-OH), 4,62 (s, 2H, O- CH_2), 4,66 (s, 2H, OCH_2), 5,15 (dd, 7H, 6-H), 6,2 (d, 1H, 7-H), 7,12 (m, 2H, 3''-H), 7,3 - 7,45 (m, 7H, aromaatti-H) ppm.

25

Esimerkki 116

Metyyli-erytro-(E)-7-[2-(4-fluorifenyyli)-4-isopropyyli-5-metoksimetyyli-6-metyylipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

30



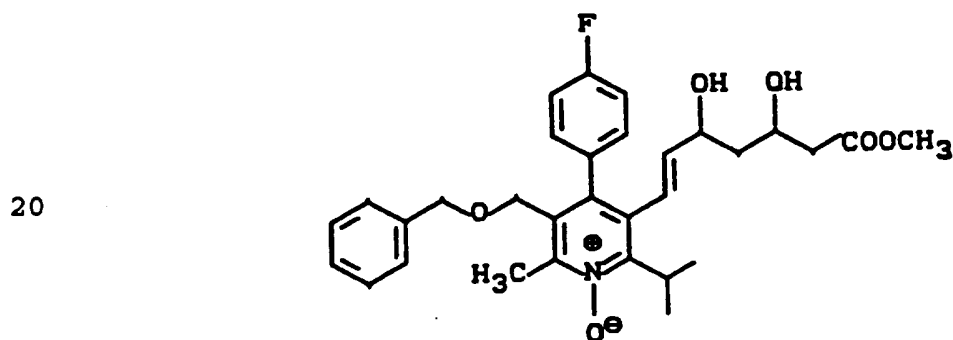
35

Esimerkin 112 mukaisesta yhdisteestä valmistettiin esimerkeissä 59, 6, 7, 8, 9 ja 10 esitettyjen reaktioiden mukaisesti esimerkin 116 mukainen tuote. Saatiin väritöntä vaahtoa.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,2 - 1,45 (m, 8H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ + $\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})$), 2,4 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$), 2,63 (s, 3H, 6'- CH_3), 3,15 (b, 1H, OH), 3,5 (m, 4H, $\text{O}-\text{CH}_3$ + $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,62 (b, 1H, OH), 3,71 (s, 3H, COOCH_3), 4,1 (m, 1H, $\text{CH}-\text{OH}$), 4,35 (m, 1H, $\text{CH}-\text{OH}$), 4,55 (s, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 5,15 (dd, 1H, 6-H), 6,65 (d, 1H, 7-H), 7,0 (m, 2H, 3''-H), 7,35 (m, 2H, 2''-H) ppm.

Esimerkki 117

3-bentsyylioksimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-6-iso-propyyli-5-(metyyli-erytro-(E)-3,5-dihydroksihept-6-enoa-
15 at-7-yyli)pyridiini-N-oksidi



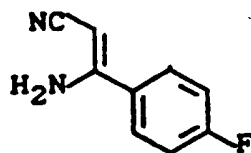
208,4 mg (0,4 mmol) esimerkin 64 mukaista yhdistettä liuotettuna 10 ml:an dikloorimetaania sekoitetaan 863 mg:n (4 mmol) kanssa 80-% meta-klooriperoksibentsoehappoa ja sekoitetaan yli yön huoneen lämpötilassa. Alennetussa paineessa suoritettun haihdutuksen jälkeen kromatografoidaan pylväällä (silikageeli 70 - 230 mesh, ajoliuoksena
30 dikloorimetaani/metanoli 96:4).

Saanto: 107 mg (50 % teoreettisesta)

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,20 - 1,60 (m, 2H), 1,45 (d, 6H), 2,40 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 5,23 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 7,00 - 7,40 (m, 9H) ppm.

Esimerkki 118

3-amino-4'-fluorikanelihapponitriili



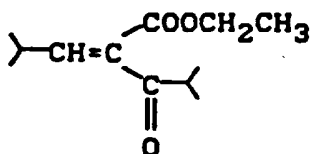
5
 10 Suspensioon, joka sisältää 30 g (1 mol) natriumhydridiä 300 ml:ssa tetrahydrofuraania (p.a.), tiputetaan huoneen lämpötilassa koko ajan sekoittaen liuos, joka sisältää 41 g (1 mol) asetonitriiliä, 135 g (1,1 mol) 4-fluoribentsonitriiliä ja 7,4 g (0,1 mol) tert.-butanolia 300 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja kuumennetaan noin lämpötilaan 30 °C, kunnes reaktio alkaa. Koko ajan ulkopuolelta jäähdyttäen jäännös tiputetaan lämpötilassa 35 - 40 °C ja sen jälkeen kuumennetaan 30 min refluksoiden. Sen jälkeen tiputetaan varovasti 500 ml vettä, vesifaasia uutetaan kaksi kertaa etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaattilla. Liuottimen poistamisen jälkeen jäljelle jää kiteinen seos, joka sekoitetaan eetteriin ja erotetaan imusuodatuksen avulla (65,1 g). Suodos haihdutetaan kuiviin, suodatetaan 300 g:lla silikaageeliä tolueenin avulla ja kiteytetään eetteristä edellä esitetyllä tavalla (46,3 g).

15
 20 : Saanto: 111,4 g (69 % teoreettisesta) värittömiä kiteitä

Sp.: 108 °C

Esimerkki 119

30 E/Z-4-metoksikarbonyyli-2,6-dimetyylihept-4-en-3-
 35 : oni

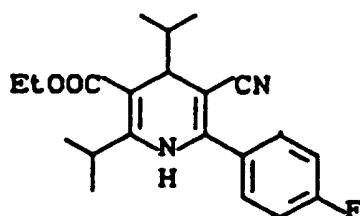


158 g (1 mol) isobutyryylietikkahapon etyylieste-
riä, 108 g (1,5 mol) isobutyryrialdehydiä, 8,75 ml piperi-
diiniä ja 6,25 ml etikkahappoa sekoitetaan 400 ml:ssa iso-
propanolia 20 tuntia lämpötilassa 50 °C. Nestemäiset kom-
ponentit poistetaan vesisuihkupumpulla aikaan saadussa
alipaineessa ja sen jälkeen tislataan suurtyhjössä.

Saanto: 145 g (68 % teoreettisesta) väritöntä öljyä
Kp. 60 °C (0,2 mbar)

Esimerkki 120

10 3-syano-5-etoksikarbonyyli-2-(4-fluorifenyyli)-1,4-
dihydro-4,6-di-isopropyylipyridiini



26,7 g (165 mmol) esimerkin 118 mukaista yhdistettä
ja 35 g (165 mmol) E/Z-4-etoksikarbonyyli-2,6-dimetyyli-
hept-4-en-3-onia esimerkistä 130 kuumennetaan 4 tuntia
hauteen lämpötilassa 200 °C. Sen jälkeen lisätään vielä
17 g (80 mmol) viimeksi mainittua komponenttia ja kuumen-
netaan yli yön. Jäännös esipuhdistetaan käyttäen 3 litraa
tolueenin ja petrolieetterin seosta (1:1), 3 litraa tolu-
eenia ja 2 litraa tolueenin ja etyyliasetaatin seosta
(10:1) silikageelillä (450 g, 230 - 400 mesh). Haihdutettu
suodos laitetaan eetteriin, jolloin kiteytyy 5,7 g (9,7 %)
kellertäviä kiteitä (sp. 140 °C). Suodos kromatografoidaan
vielä 750 g:lla silikageeliä käyttäen ajoliuoksena petro-
lieetterin ja etyyliasetaatin seosta (10:1). Saadaan kaksi
vyöhykettä:

1. 7,4 g (12,5 %) värittömiä kiteitä, joiden sp.
141 °C (eetterin ja petrolieetterin seoksesta), ja sivu-
tuotteena

35 2.3,5-bis-syano-2,6-bis-4-fluorifenyyli-1,4-dihyd-

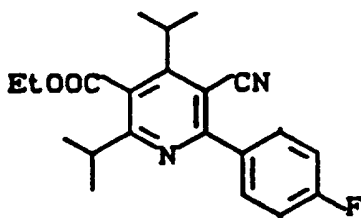
ro-4-isopropyylipyridiiniä [2,2 g (3,7 %) kellertäviä ki-
teitä, joiden sp. 227 - 228 °C eetterin ja petrolieette-
rin seoksesta].

Kokonaissaanto: 13,1 g (22 % teoreettisesta)

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,93 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,2
(m, 6H), 1,3 (t, 3H), 1,8 (m, 1H), 3,6 (d, 1H), 4,2 (m,
2H), 6,15 (b, 1H), 7,2 (t, 2H), 7,53 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 121

10 3-syano-5-etoksikarbonyyli-2-(4-fluorifenyyli)-4,6-
di-isopropyylipyridiini



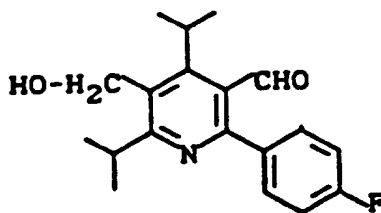
Valmistus tapahtuu esimerkissä 3 esitettyjen ohjei-
den mukaisesti 16,0 g:sta (45 mmol) esimerkin 120 mukaista
yhdistettä.

20 Saanto: 14,5 g (91 % teoreettisesta)

Sp.: 82 °C

Esimerkki 122

2-(4-fluorifenyyli)-3-formyyli-5-hydroksimetyyli-
4,6-di-isopropyylipyridiini

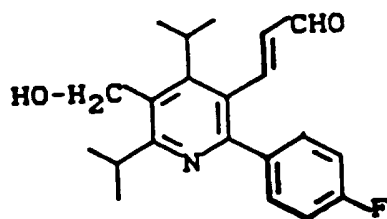


30 Liuokseen, joka sisältää 14,5 g (41 mmol) esimerkin
121 mukaista yhdistettä 320 ml:ssa tolueenia (p.a.), tipu-
tetaan argonatmosfäärissä lämpötilassa -78 °C - -75 °C 110
ml (165 mmol) di-isobutyylialumiinihydridin 1,5 M liuosta
35 tolueenissa, sekoitetaan 2 tuntia tässä lämpötilassa ja

sen jälkeen lämpötilassa -20 °C 1 tunti. Sen jälkeen tipu-
tetaan 350 ml vettä ja 250 ml etyyliasetaattia, imetään
piimaan läpi, pestään etyyliasetaatilla ja vesifaasia uu-
tetaan 300 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset
5 faasit pestään keittosuolaliuoksella, kuivataan natrium-
sulfaatilla ja haihdutetaan. Kun suoritetaan pylväskroma-
tografointi 500 g:lla silikageeliä (230 - 400 mesh) käyt-
tään ajoliuoksena petrolieetterin ja etyyliasetaatin seos-
ta (5:1) sekä kiteyttämällä uudelleen eetterin ja petroli-
eetterin seoksesta, saadaan 5,4 g (42 % teoreettisesta)
10 kellertäviä kiteitä, joiden sp. on 147 °C.

Esimerkki 123

(E)-3-[2-(4-fluorifenyyli)-5-hydroksimetyyli-4,6-
di-isopropyyliipyridin-3-yyli]prop-2-enaali



15

20

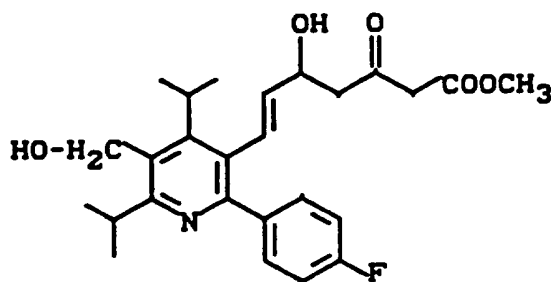
Valmistus tapahtuu esimerkin 8 mukaisesti 200
mg:sta (6,6 mmol) 80-% natriumhydridiä, 0,86 g:sta (3,3
mmol) dietyyli-2-(sykloheksyyliamino)vinyylifosfonaattia
ja 0,94 g:sta (3 mmol) esimerkin 122 mukaista yhdistettä.

: 25 Saanto: 0,46 g (45 % teoreettisesta)

Sp.: 210 °C

Esimerkki 124

Metyyli-(E)-7-[2-(4-fluorifenyyli)-5-hydroksimetyy-
li-4,6-di-isopropyyliipyridin-3-yyli]-5-hydroksi-3-okso-
30 hept-6-enoaatti



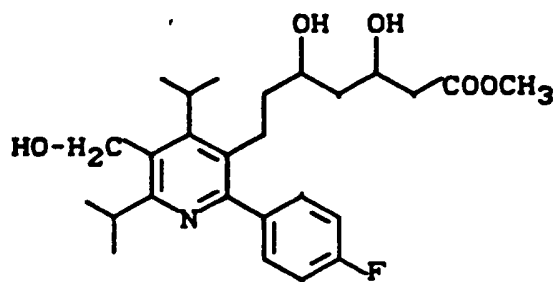
35

Suspensioon, joka sisältää 0,15 g (5 mmol) 80-% natriumhydridiä 6,5 ml:ssa tetrahydrofuraania (p.a.), tiputetaan lämpötilassa 0 °C - 5 °C argonatmosfäärissä 0,5 ml (4,5 mmol) asetetikkahapon metyyliesteriä. Aina 15 min:n välein tiputetaan lämpötilassa 0 °C ensin 10 min:n kuluessa 3,65 ml (6 mmol) 15-% butyyllilitiumia heksaanissa, sen jälkeen liuos, joka sisältää 1,01 g (4,5 mmol) kuivaa sinkkibromidia 4,5 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja lopuksi 0,51 g (1,5 mmol) esimerkin 123 mukaista yhdistettä. Sekoitetaan huoneen lämpötilassa yli yön, sekoitetaan hitaasti kylläisen ammoniumkloridiliuoksen kanssa, vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla, yhdistetyt orgaaniset faasisit pestään kylläisellä keittosuolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Silikageelillä (20 g, 230 - 400 mesh) suoritettuna pylväskromatografoinnin (halk. 3 cm, ajoliuos petrolieetteri-etyyliasetaatti 1:1) jälkeen saadaan 0,17 g (25 % teoreettisesta) kellertävää öljyä.

$R_f = 0,35$ (petrolieetteri-etyyliasetaatti (1:1))

Esimerkki 125

Metyyli-erytro-(E)-7-[2-(4-fluorifenyyli)-5-hydroksimetyyli-4,6-di-isopropyyli-pyridin-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti



Valmistus tapahtuu esimerkissä 10 esitettyjen ohjeiden mukaan 0,15 g:sta (0,33 mmol) esimerkin 124 mukaista yhdistettä.

Saanto: 85 mg (56 % teoreettisesta)

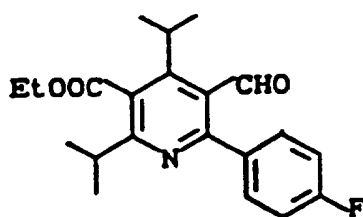
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,25 - 1,6$ (m, 14H, $\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH}) + \text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,45 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$), 3,1 (b, 1H,

OH), 3,45 - 3,7 (m, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{OH}$), 3,7 (s, 3H, OCH_3), 4,1 (m, 1H, CHOH), 4,35 (m, 1H, CH-OH), 4,85 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 5,7 (dd, 1H, 6-H), 6,25 (d, 1H, 7-H), 7,05 (t, 2H, 3''-H), 7,45 (m, 2H, 2''-H) ppm.

5 Esimerkki 126

5-etoksikarbonyyli-2-(4-fluorifenyyli)-3-formyyli-4,6-di-isopropyylipyridiini

10



15

Valmistus tapahtuu esimerkissä 122 esitetyn menetelmän mukaisesti 3,5 g:sta (10 mmol) esimerkin 121 mukaista yhdistettä ja 35 ml:sta di-isobutyryylialumiinihydridin 1 M liuosta tolueenissa, jolloin seosta pidetään 1,5 tuntia lämpötilassa $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$, sen jälkeen lämmitetään lämpötilaan $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, ennen kuin seos sekoitetaan veteen.

20

Saanto: 0,8 g (22 % teoreettisesta) värittömiä ki-teitä

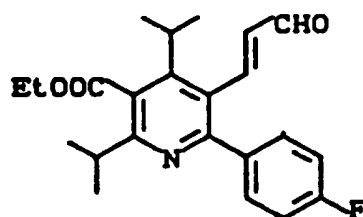
Sp.: $88\text{ }^{\circ}\text{C}$ (petrolieetteristä)

Esimerkki 127

25

(E)-3-[5-etoksikarbonyyli-2-(4-fluorifenyyli)-4,6-di-isopropyylipyridin-3-yyli]prop-2-enaali

30



Valmistus tapahtuu esimerkin 8 ohjeiden mukaan 1,25 g:sta (3,5 mmol) esimerkin 126 mukaista yhdistettä.

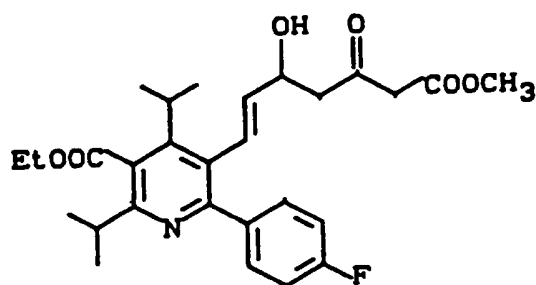
35

Saanto: 0,17 g (72 % teoreettisesta) väritöntä öljyä

$R_f = 0,35$ (petrolieetteri/etyyliasettaatti 5:1)

Esimerkki 128 (ei keksinnön mukainen)

Metyyli-(E)-7-[5-etoksikarbonyyli-2-(4-fluorifenyyli)-4,6-di-isopropyyliipyridin-2-yyli]-5-hydroksi-3-oksohept-6-enoaatti

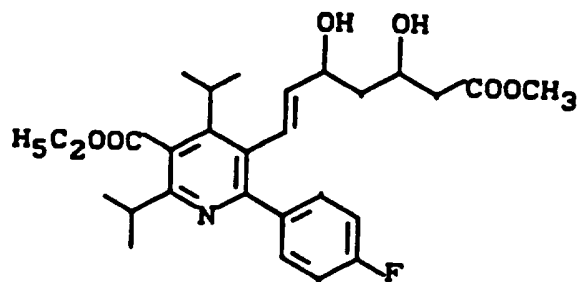


Valmistus tapahtuu esimerkin 123 ohjeiden mukaan
0,95 g:sta (2,48 mmol) esimerkin 127 mukaista yhdistettä.
Saanto: 0,83 g (67 % teoreettisesta) väritöntä öljyä

$R_f = 0,27$ (petrolieetteri/etyyliasettaatti 2:1)

Esimerkki 129 (ei keksinnön mukainen)

Metyyli-erythro-(E)-7-[5-etoksikarbonyyli-2-(4-fluorifenyyli)-4,6-di-isopropyyliipyridin-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti



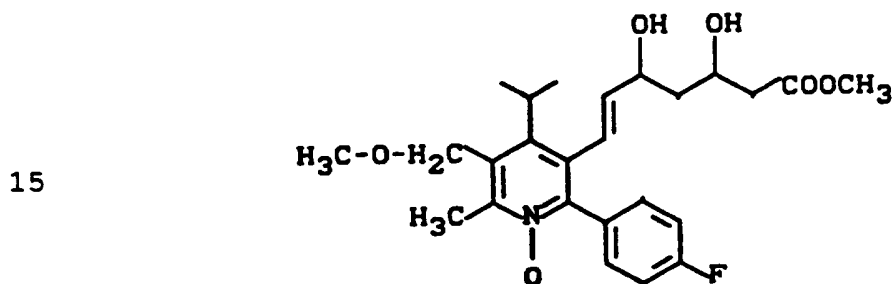
Valmistus tapahtuu esimerkin 10 ohjeiden mukaan
0,89 g:sta (1,66 mmol) esimerkin 128 mukaista yhdistettä.
Saanto: 0,65 g (78 % teoreettisesta) väritöntä öljyä

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,25 - 1,5$ (m, 17H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ +

CH₂CH₃ + CH(OH)-CH₂), 2,42 (m, 2H, CH₂-COOCH₃), 2,95 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3,15 (b, 1H, OH), 3,2 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3,6 (b, 1H, OH), 3,7 (s, 3H, O-CH₃), 4,1 (m, 1H, CH-OH), 4,4 (m, 3H, CH-OH + O-CH₂-CH₃), 5,2 (dd, 1H, 6-H), 6,75 (d, 1H, 7-H), 7,05 (t, 2H, 3''-H), 7,45 (m, 2H, 2''-H) ppm.

Esimerkki 130

Metyyli-erythro-(E)-7-[2-(4-fluorifenyyli)-4-isopropyyli-5-metoksimetyyli-6-metyyli-1-oksipyridin-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti



67 mg (0,15 mmol) esimerkin 116 mukaista yhdistettä ja 54 mg (0,17 mmol) metaklooriperbentsoehappoa sekoitetaan 6 ml:ssa dikloorimetaania 2 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Liuotin poistetaan, jäännös siirretään 20 ml:an etyyliasettaattia ja pestään 20 ml:lla kylläistä natriumveetykarbonaattiliuosta. Vesifaasi pestään 20 ml:lla etyyliasettaattia ja yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan magnesiumsulfaatilla. Puhdistamaton tuote kromatografoidaan 10 g:lla silikageeliä (230 - 400 mesh) käyttäen pylvästä, jonka halkaisija on 2 cm, ja ajoliuoksena etyyliasettaatin ja metanolin seosta (10:1).

Saanto: 57 mg (82 % teoreettisesta) amorfista kiintoainetta

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,1 - 1,3 (m, 2H, CH(OH)-CH₂-CH(OH)), 1,35 (d, 6H, CH(CH₃)₂), 2,38 (m, 2H, CH₂-COOCH₃), 2,6 (s, 3H, 6'-CH₃), 3,4 (b, 1H, OH), 3,5 (m, 4H, CH(CH₃)₂ + CH₂-O-CH₃), 3,28 (b, 1H, OH), 3,72 (s, 3H, COOCH₃), 4,05

(m, 1H, HO-C-H), 4,28 (m, 1H, HO-C-H), 4,55 (s, 2H, O-CH₂), 5,12 (dd, 1H, 6-H), 6,38 (d, 1H, 7-H), 7,05 - 7,25 (m, 4H, aromaatti-H) ppm.

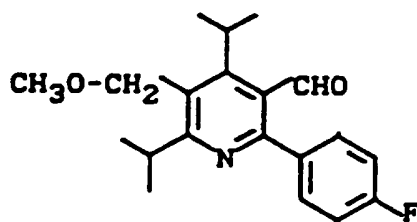
MS: m/e = 461 (9 %), M⁺.

5

Esimerkki 131

2-(4-fluorifenyyli)-3-formyyli-4,6-di-isopropyyli-5-metoksimetyylipyridiini

10

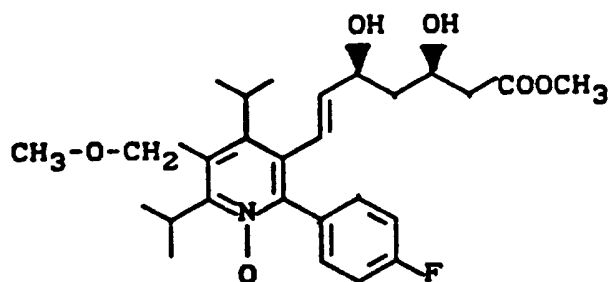


3,15 g:sta (10 mmol) esimerkin 122 mukaista yhdistettä saadaan esimerkin 59 ohjeiden mukaan 3,15 g (96 % teoreettisesta) värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste on 77 °C (metanolista).

Esimerkki 132

20 Metyyli-erythro-(E)-[2-(4-fluorifenyyli)-4,6-di-isopropyyli-5-metoksimetyylipyridin-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

25



30 Esimerkin 131 mukaisesta yhdisteestä saadaan esimerkeissä 8, 9 ja 10 esitettyjen ohjeiden mukaisesti värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste on 92 °C (eetterin ja petrolieetterin seoksesta)

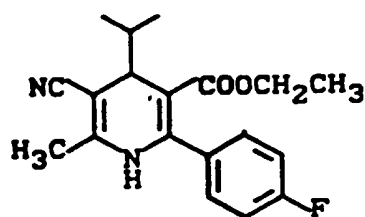
35 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,3 (m, 14H, CH(CH₃)₂ + 4-H), 2,4 (m, 2H, 2-H), 3,05 (b, 1H, OH), 3,3 - 3,57 (m, 5H, O-

$\text{CH}_3 + \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 3,62 (b, 1H, OH), 3,72 (s, 3H, COOCH_3), 4,1 (m, 1H, CH-OH), 4,35 (m, 1H, CH-OH), 4,55 (s, 2H, O-CH_2), 5,5 (dd, 1H, 6-H), 6,75 (d, 1H, 7-H), 7,0 (t, 2H, 3''-H), 7,45 (m, 2H, 2''-H) ppm.

5 Esimerkki 133

5-syano-3-etoksikarbonyyli-2-(4-fluorifenyyli)-1,4-dihydro-4-isopropyyli-6-metyylipyridiini

10



15 17,4 g (0,2 mol) 3-aminokrotonihapponitriiliä ja 56 g (0,2 mol) esimerkin 109 mukaista yhdistettä keitetään refluksoiden yli yön 800 ml:ssa etanolia. Liuotin poistetaan ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä käyttäen ajoliuoksena petrolieetterin ja etyyliasetaatin seosta (20:1).

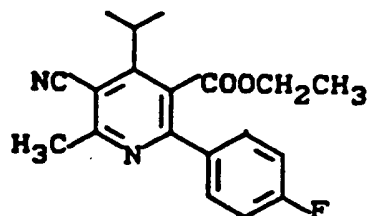
20 Saanto: 14,9 g (21 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,0 (m, 9H), 1,9 (m, 1H), 2,2 (m, 3H), 3,6 (d, 1H), 3,9 (m, 2H), 5,75 (b, 1H), 7,1 (t, 2H), 7,25 (m, 2H).

Esimerkki 134

25 5-syano-3-etoksikarbonyyli-2-(4-fluorifenyyli)-4-isopropyyli-6-metyylipyridiini

30



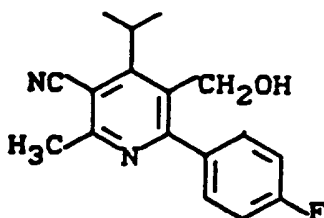
Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti 9,8 g:sta (30 mmol) esimerkin 133 mukaista yhdistettä.

35 Saanto: 9,4 g (96 % teoreettisesta), sp. 76 °C

Esimerkki 135

5-syano-2-(4-fluorifenyyli)-3-hydroksimetyyli-4-isopropyyli-5-metyylipyridiini

5



10

Argonatmosfäärissä liuokseen, joka sisältää 9,8 g (30 mmol) esimerkin 134 mukaista yhdistettä 150 ml:ssa tolueenia (p.a.), lisätään lämpötilassa -75 °C 1,5 tunnin aikana 50 ml (60 mmol) 1,2 M di-isobutyylialumiinihydridi-liuosta tolueenissa ja sekoitetaan vielä 30 min.

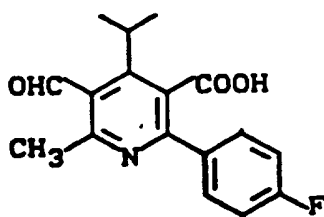
15

Lämpötilassa -30 °C tiputetaan varovasti 280 ml vettä, imusuodatetaan piimaan avulla ja pestään etyyliasetaatilla. Vesifaasia uutetaan kolme kertaa etyyliasetaatilla, yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kylläisellä keittosuolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Pylväskroamtografoinnin avulla (400 g sili-kageeliä 230 - 400 mesh, halk. 6 cm, petrolieetteri/etyyliasetaatte 10/1 -> 5/1) saadaan kolme vyöhykettä:

20

1.3-etoksikarbonyyli-2-(4-fluorifenyyli)-5-formyyli-4-isopropyyli-6-metyylipyridiini

25



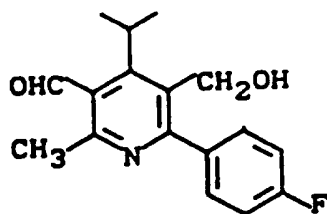
30

2,6 g (26 % teoreettisesta), sp. 53 °C

2. 2,1 g (25 % teoreettisesta) otsikon mukaista (esimerkki 135) yhdistettä, sp. 157 °C eetterin ja petrolieetterin seoksesta.

35

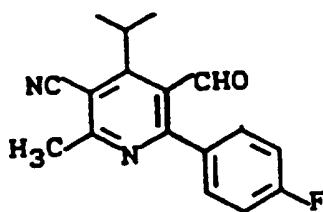
3. 2-(4-fluorifenyyli)-5-formyyli-3-hydroksimetyyli)-4-isopropyyli-6-metyylipyridiini



1,6 g (19 % teoreettisesta), sp. 150 °C eetterin ja petrolieetterin seoksesta.

Esimerkki 136

5-syano-2-(4-fluorifenyyli)-3-formyyli-4-isopropyyli-6-metyylipyridiini



1,1 g:an (14 mmol) DMSO:a 8 ml:ssa dikloorimetaania tiputetaan lämpötilassa -75 °C 2,2 g (10,5 mmol) trifluorietikkahapponanhydridiä 10 ml:ssa dikloorimetaania, sekoitetaan 10 min lämpötilassa -70 °C, tiputetaan sen jälkeen liuos, joka sisältää 2,0 g (7 mmol) esimerkin 135 mukaista yhdistettä 50 ml:ssa dikloorimetaania ja sekoitetaan 1 tunti lämpötilassa -70 °C.

Näin saatuun suspensioon tiputetaan 2,1 ml (21 mmol) trietyyliamiinia ja sekoitetaan 10 min lämpötilassa -65 °C. Huoneen lämpötilaan lämmittämisen jälkeen pestään kylläisellä keittosuolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan.

Puhdistamattoman tuotteen saanto: 2,0 g (100 % teoreettisesta), sp. 109 °C

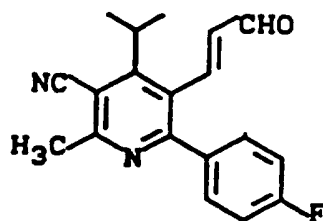
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,52 (d, 6H, CH(CH₃)₂), 2,9 (s, 3H, 6-CH₃), 4,0 (sept, 1H, CH(CH₃)₂), 7,2 (m, 2H, 3'-H),

7,5 (m, 2H, 2'-H), 9,95 (s, 1H, CHO).

Esimerkki 137

(E)-3-[5-syano-2-(4-fluorifenyyli)-4-isopropyyli-6-metyylipyrid-3-yyli]prop-2-enaali

5



10

Valmistetaan esimerkin 8 mukaisesti 1,9 g:sta esimerkin 136 mukaista yhdistettä.

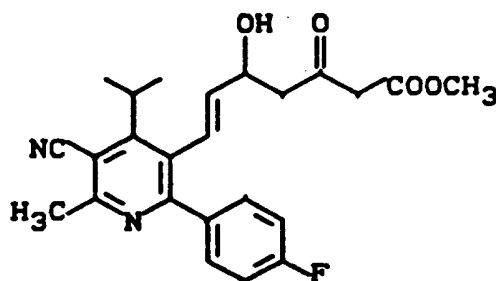
Saanto: 0,6 g (28 % teoreettisesta), sp. 112 °C (eetteri/petrolieetteri)

15

Esimerkki 138 (ei keksinnön mukainen)

Metyyli-(E)-7-[5-syano-2-(4-fluorifenyyli)-4-isopropyyli-6-metyylipyrid-3-yyli]-5-hydroksi-3-oksohept-6-enoaatti

20



25

Valmistetaan esimerkin 9 mukaisesti 0,52 g:sta (1,7 mmol) esimerkin 137 mukaista yhdistettä.

Saanto: 0,32 g (44 % teoreettisesta) kellertävää öljyä.

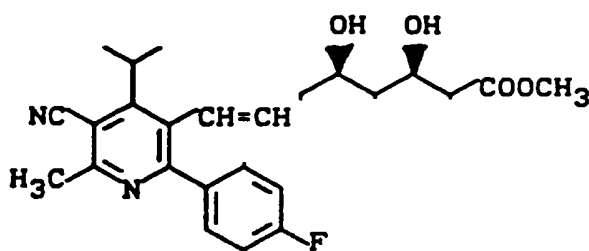
30

Esimerkki 139 (ei keksinnön mukainen)

Metyyli-erytro-(E)-7-[5-syano-2-(4-fluorifenyyli)-4-isopropyyli-6-metyylipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

35

5



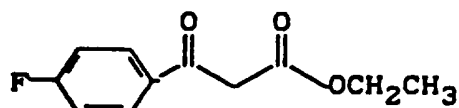
10 Valmistetaan esimerkin 10 mukaisesti 0,32 g:sta
esimerkin 138 mukaista yhdistettä.

Saanto: 0,15 g (47 % teoreettisesta) kellertävää
öljyä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,35 (m, 2H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OH})$)
1,45 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,42 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$), 2,7 (s,
15 3H, 6- CH_3), 3,55 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{OH}$), 3,68 (b, 1H, OH),
3,72 (s, 3H, O- CH_3), 4,13 (m, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$), 4,4 (m, 1H,
 $\text{CH}(\text{OH})$), 5,32 (dd, 1H, olefiini-H), 6,6 (d, 1H, olefiini-
H), 7,08 (m, 2H, 3''-H), 7,45 (m, 2H, 2''-H).

Esimerkki 140

20 4-fluoribentsoyylitikkahapon etyyliesteri



: 25

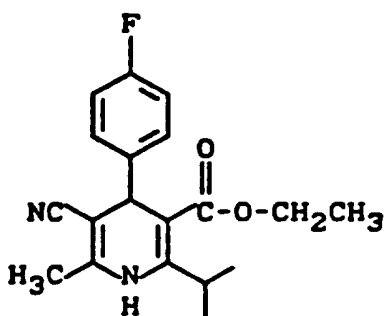
30 Litraan dietyylieetteriä (p.a.) punnitaan 21,7 g
(0,72 mol) natriumhydridiä (80-%, 20% mineraaliöljyä) ja
sen jälkeen lisätään 85,5 g (127 ml, 0,72 mol) hiilihapon
dietyyliesteriä (VK 22-010). Tähän liuokseen tiputetaan
35 sen kiehumispisteessä 4 tunnin aikana liuos, joka sisältää
100 g (0,72 mol) 4-fluoriasetofenonia 300 ml:ssa dietyyli-
eetteriä (tarvitaan voimakas mekaaninen sekoitin, syntyy
sitkeää puuroa). Sen jälkeen kuumennetaan refluksoiden
vielä tunti, sitten jäähdytetään lämpötilaan n. 5 °C ja
tässä lämpötilassa typpiatmosfäärissä tiputetaan ensin

liuos, joka sisältää 50 ml etikkahappoa ja 100 ml etyleenioksidia. Sen jälkeen tiputetaan noin 500 ml vettä ja orgaaninen faasi erotetaan. Vesifaasia uutetaan vielä etyleenioksidilla (2 x 400 ml), yhdistetyt eetterifaasit pestään NaHCO_3 -liuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännös tislataan lyhyessä Vigreux-kolonnissa.

Saanto: 93 g (60 %), kp. (0,4 mm) 99 - 102 °C

Esimerkki 141

5-syano-3-etoksikarbonyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1,4-dihydro-2-isopropyyli-6-metyylipyridiini

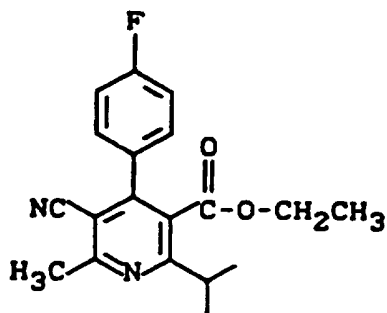


52,8 g (0,2 mol) esimerkin 1 mukaista yhdistettä ja 16,4 g (0,2 mol) 3-aminokrotonihapponitriiliä keitetään refluksoiden 200 ml:ssa etyleeniglykolia 2 tunnin ajan. Jäähdytyksen jälkeen poistetaan erottunut öljy ja uutetaan vielä kolme kertaa eetterillä. Eetterifaasit pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös ja ensiksi erottunut öljy kiteytetään eetteristä.

Saanto: 31,4 g (48 %), sp. 168 °C

Esimerkki 142

5-syano-3-etoksikarbonyyli-4-(4-fluorifenyyli)-2-isopropyyli-6-metyylipyridiini

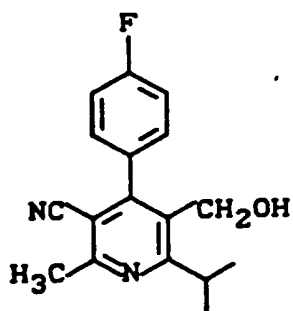


14,8 g:n (45 mmol) esimerkin 141 mukaista yhdistettä annetaan reagoida esimerkin 3 mukaisesti.

Saanto: 13,7 g (93 % teoreettisesta) värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste on 95 °C

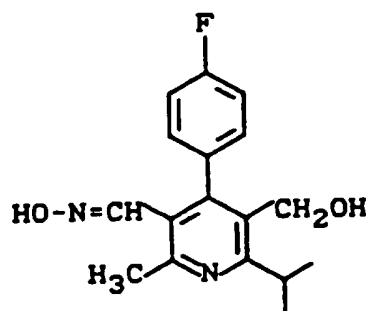
5 Esimerkki 143

5-syano-4-(4-fluorifenyyli)-3-hydroksimetyyli-2-isopropyyli-6-metyylipyridiini



Yhdiste 1

5-syano-4-(4-fluorifenyyli)-5-hydroksi-iminometyyli-3-hydroksimetyyli-2-isopropyyli-6-metyylipyridiini



Yhdiste 2

16,3 g (50 mmol) esimerkin 142 mukaista yhdistettä 240 ml:ssa tolueenia (p.a.) tiputetaan lämpötilassa -78 °C argonatmosfäärissä 3 tunnin aikana 83,3 ml:an (0,1 mol) di-isobutyylialumiinihydridin 1,2 M tolueeniliuosta, niin että lämpötila pysyy alle arvon -75 °C.

Sekoitetaan vielä 30 min lämpötilassa -75 °C, annetaan lämmitä lämpötilaan -30 °C ja lisätään sitten varovasti 300 ml vettä ja 160 ml etyyliasetaattia.

Imusuodatetaan piimaalla ja pestään etyyliasetaattilla. Vesifaasia uutetaan kolme kertaa etyyliasetaatilla,

yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kylläisellä keittosuolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Kun on suoritettu kaksi kertaa pylväskromatografointi silikageelillä käyttäen ajoliuoksena tolueenin ja etyyliasetaatin seosta (5:1) ja petrolieetterin ja etyyliasetaatin seosta (5:1), saadaan 3,4 g fraktiota, jonka R_f -arvo on 0,2 (petrolieetteri/etyyliasetatti 5:1) ja joka on 5-syano-4-(4-fluorifenyyli)-3-hydroksimetyyli-2-isopropyyli-6-metyylipyridiinin ja 4-(4-fluorifenyyli)-5-formyyli-3-hydroksi-2-isopropyyli-6-metyylipyridiinin seos.

3,16 g tätä seosta liuotetaan 10 ml:an metanolia ja lisätään liuokseen, joka sisältää 1,22 g (17,6 mmol) hydroksyyliamiinihydrokloridia ja 1,22 g (14,9 mmol) natriumasetaatia 10 ml:ssa vettä. 3 tunnin sekoituksen jälkeen huoneen lämpötilassa haihdutetaan metanoli, lisätään jonkin verran vettä ja uutetaan kolme kertaa etyyliasetatilla. Orgaaniset faasit pestään kylläisellä keittosuolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan pylväällä (100 g silikageeliä 230 - 400 mesh, halk. 4 cm, petrolieetteri/etyyliasetatti 5:1). Saadaan kaksi fraktiota:

Yhdiste 1:

0,65 g (4,9 %) värittömiä kiteitä, sp. 132 °C

5-syano-4-(4-fluorifenyyli)-3-hydroksimetyyli-2-isopropyyli-6-metyylipyridiini

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,32 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,6 (b, 1H, OH), 2,7 (s, 3H, 6- CH_3), 3,5 (sept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4,5 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 7,15 - 7,35 (m, 4H, aromaatti-H)

Yhdiste 2:

2,15 g (15,3 %) amorfista kiintoainetta

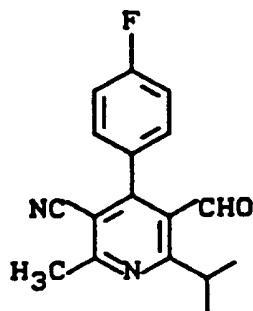
5-syano-4-(4-fluorifenyyli)-5-hydroksi-iminometyyli-3-hydroksimetyyli-2-isopropyyli-6-metyylipyridiini

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,33 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,4 (b, 1H, -OH), 2,7 (s, 3H, 6- CH_3), 3,48 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4,4 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 7,15 (m, 4H, aromaatti-H), 7,77 (s, 1H,

CH=N-), 8,08 (s, 1H, =N-OH).

Esimerkki 144

5-syano-4-(4-fluorifenyyli)-3-formyyli-2-isopropyyli-6-metyylipyridiini



A) 0,63 g:n (2,2 mmol) yhdistettä 1 esimerkistä 143 annetaan reagoida esimerkin 136 mukaisen menetelmän mukaisesti.

Saanto: 0,6 g (97 %).

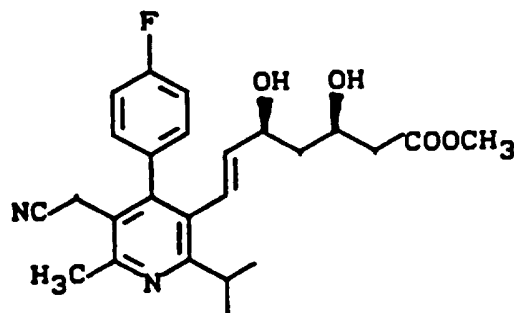
B) 1,1 g:an (14 mmol) DMSO:a 8 ml:ssa dikloorimetania (p.a) tiputetaan lämpötilassa -78 °C 4,4 g (21 mmol) trifluorietikkahappoanhydridiä 15 ml:ssa dikloorimetania ja sekoitetaan 10 min lämpötilassa -70 °C. Sen jälkeen lisätään 2,1 g (7 mmol) yhdistettä 2 esimerkistä 143 50 ml:ssa dikloorimetania, sekoitetaan 1 tunti lämpötilassa -70 °C, lisätään nyt 5,8 ml (42 mmol) trietyyliaminiä ja sekoitetaan 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Pestään kylläisellä keittosuolaliuoksella, haihdutetaan, kromatografoidaan 100 g:lla silikageeliä (230 - 400 mesh, halk. 4 cm, petrolieetteri/etyyliasetatti 10:1) ja kiteytetään etyyliasetattiin ja petrolieetterin seoksesta.

Saanto: 0,31 g (16 %), sp. 82 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,32 (d, 6H, CH(CH₃)₂), 2,78 (s, 3H, 6-CH₃), 3,77 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 7,23 (m, 2H, 3'-H), 7,36 (m, 2H, 2'-H), 9,98 (s, 1H, CHO).

Esimerkki 145 (ei keksinnön mukainen)

Metyyli-erytro-(E)-7-[5-syano-4-(4-fluorifenyyli)-
2-isopropyyli-6-metyylipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-
6-enoaatti

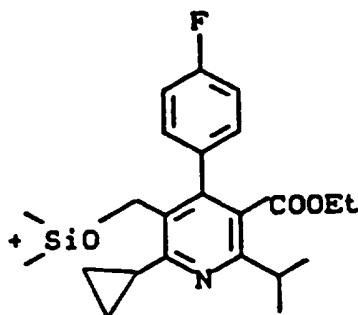


Esimerkin 144 mukaisen yhdisteen annetaan reagoida
esimerkeissä 8, 9 ja 10 esitettyjen reaktioden mukaisesti.
Väritöntä kiintoainetta, sp. 124 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,3 (m, 8H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ + $\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{OH})$), 2,4 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$), 2,75 (s, 3H, 6- CH_3), 3,35 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ + OH), 3,6 (b, 1H, OH), 3,7 (s, 3H, O- CH_3), 4,1 (m, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$), 4,35 (m, 1H, CH-OH), 5,3 (dd, 1H, 6-H), 6,4 (d, 1H, 7-H), 7,05 - 7,3 (m, 4H, Ar-H).

Esimerkki 146

5-(tert.-butyylidimetyyllisilyylioksimetyyli)-6-syklopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-2-isopropyyli-3-karboksylihapon etyyliesteri



15 g:n (42 mmol) esimerkin 82 mukaista yhdistettä
annetaan reagoida esimerkin 5 mukaisesti.

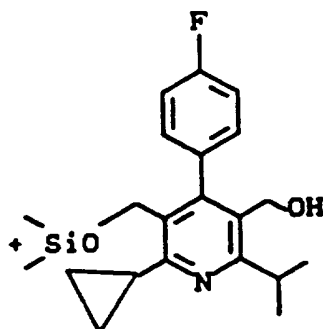
Saanto: 16,9 g (85,4 % teoreettisesta)

Esimerkki 147

5-(tert.-butyylidimetyyllisilyylioksimetyyli)-2-syklopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-hydroksimetyyli-6-isopropyyliipyridiini

5

10



16,9 g:n (35,8 mmol) esimerkin 146 mukaista yhdistettä annetaan reagoida esimerkin 6 mukaisesti.

15

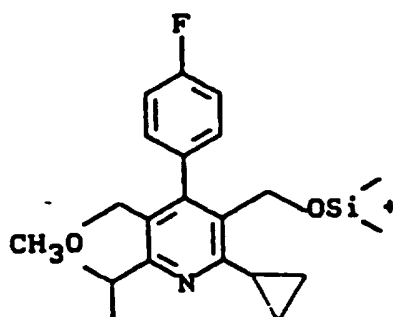
Saanto: 12,3 g (80,1 % teoreettisesta)

Esimerkki 148

3-(tert.-butyylidimetyyllisilyylioksimetyyli)-2-syklopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-6-isopropyyli-5-metoksimetyyliipyridiini

20

25



5,5 g:n (12,8 mmol) esimerkin 147 mukaista yhdistettä annetaan reagoida esimerkin 59 mukaisesti.

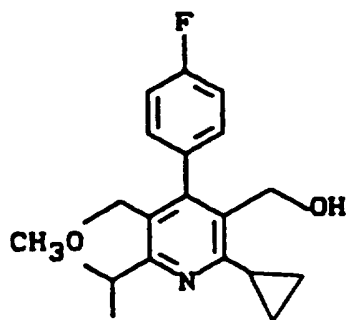
30

Saanto: 5,7 g puhdistamatonta tuotetta

Esimerkki 149

2-syklopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-3-hydroksimetyyli-6-isopropyyli-5-metoksimetyyliipyridiini

5



10 5,7 g (12,8 mmol) esimerkin 148 mukaista puhdistamaton
 15 matonta tuotetta liuotetaan absoluuttiseen tetrahydrofu-
 raaniin. Kun liuokseen on lisätty 12,8 ml tetrabutyyliam-
 moniumfluoridiliuosta (1 M THF:ssa), seosta sekoitetaan
 yli yön huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen lisätään 50 ml
 kylläistä natriumvetykarbonaattiliuosta ja uutetaan useita
 15 kertoja dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit
 kuivataan natriumsulfaattilla, haihdutetaan ja kromatogra-
 foidaan silikageelillä (ajoliuos: petrolieetteri/etyyli-
 asetaatti 7:3).

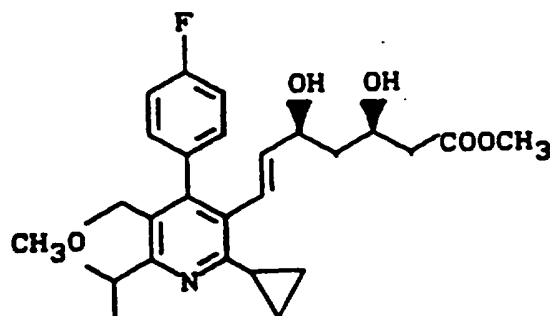
Saanto: 3,9 g (94 % teoreettisesta)

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,0 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 0,8
 - 1,0 (m, 2H), 1,22 (d, 6H), 1,10 - 1,30 (m, 2H), 2,31 (m,
 1H), 3,12 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 4,47 (m,
 2H), 7,0 - 7,3 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 150

25 Metyyli-erytro-(E)-7-[2-syklopropyyli-4-(4-fluori-
 fenyyli)-6-isopropyyli-5-metoksimetyylipyrid-3-yyli]-3,5-
 dihydroksihept-6-enoaatti

30



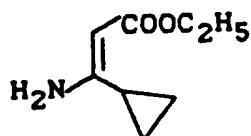
35

Esimerkin 149 mukaisesta yhdisteestä valmistettiin esimerkeissä 7, 8, 9 ja 10 esitettyjen reaktioiden mukaisesti esimerkin 150 mukainen yhdiste.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,89 (m, 2H), 1,18 (m, 2H),
 5 1,26 (d, 6H), 1,40 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,44 (m, 2H),
 3,17 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,03 (s, 2H),
 4,12 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 5,51 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H),
 7,10 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 151

10 3-amino-3-syklopropyyliakryylihapon etyyliesteri

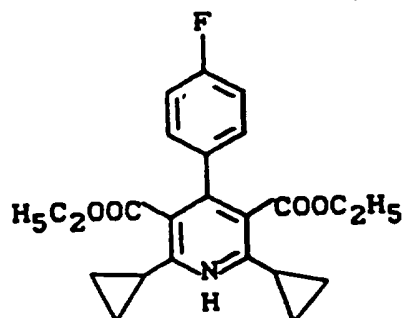


15 49,9 g (0,32 mol) syklopropyylikarboxyylietikkahapon etyyliesteriä 200 ml:ssa kuivaa tolueenia sekoitetaan 1,1 g:an p-tolueenisulfonihappoa ja sekoittamalla huoneen lämpötilassa kyllästetään ammoniakkikaasulla. Kun seos on seisonut yli yön, sitä keitetään 8 tuntia refluksoiden
 20 vedenerottimessa, jolloin seokseen johdetaan koko ajan ammoniakkikaasua. Annetaan jäähtyä yli yön, suodatetaan, haihdutetaan tolueeniliuos alennetussa paineessa ja tislataan suurtyhjössä lämpötilaan 65 °C erilleen reagoimattomasta lähtöaineesta. Aine on sen jälkeen jäännöksessä.

25 Saanto: 11,9 g (24 % teoreettisesta)

Esimerkki 152

1,4-dihydro-2,6-disyklopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon dietyyliesteri



6,2 g (40 mmol) esimerkin 43 mukaista yhdistettä ja 10,5 g (40 mmol) esimerkin 40 mukaista yhdistettä liuotetaan 100 ml:an etyleeniglykolia ja keitetään refluksoiden yli yön. Huoneen lämpötilaan jäähtytyksen jälkeen seosta uutetaan useita kertoja eetterillä, orgaaninen faasi pestään kerran 10-% vetykloridihapolla, kerran kylläisellä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kerran vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan alenetus-
neessa.

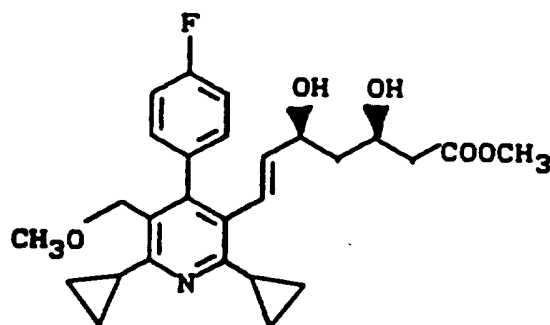
10 Saanto: 10,4 g (65,1 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,60 (m, 4H), 0,95 (m, 4H), 1,23 (t, 6H), 2,72 (m, 2H), 4,12 (m, 4H), 5,02 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 6,88 (m, 2H), 7,20 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 153

15 Metyyli-erythro-(E)-7-[2,6-disyklopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-metoksimetyylipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

20



25

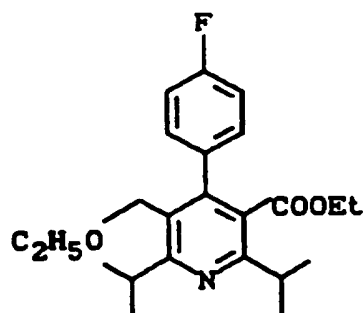
Esimerkin 150 mukaisesta yhdisteestä valmistettiin esimerkeissä 3, 4, 59, 60, 7, 8, 9 ja 10 esitettyjen reaktioiden mukaisesti esimerkin 153 mukainen yhdiste.

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,89 (m, 4H), 1,08 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,11 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 5,47 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 7,10 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 154

35 2,6-di-isopropyyli-5-etoksimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyridiini-3-karboksylihapon etyyliesteri

5



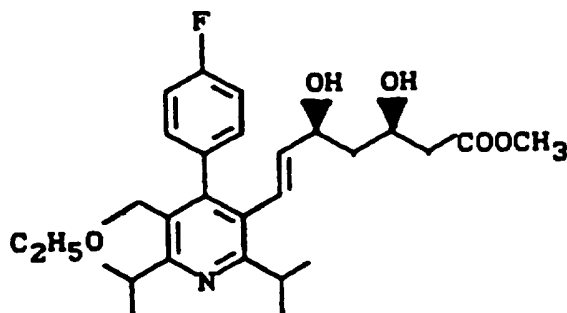
Suspensioon, joka sisältää 2,29 g (76 mmol) natriumhydridiä (80-%) 30 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania, tiputetaan huoneen lämpötilassa 4,4 ml (76 mmol) absoluuttista etanolia ja sekoitetaan 30 min. Sen jälkeen tiputetaan liuos, joka sisältää 2,7 g (7,6 mmol) esimerkin 86 mukaista yhdistettä 20 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania ja kuumennetaan refluksoiden yli yön. Sen jälkeen reaktioseos kaadetaan jääveteen, ja sen jälkeen kun pH on säädetty arvoon 8, uutetaan useita kertoja eetterillä. Orgaaninen faasi pestään keittosuolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla, haihdutetaan ja kromatografoidaan silikageelillä (ajoliuoksena etyyliasetaatti/petrolieetteri 5:95).

Saanto: 1,07 g (36,4 % teoreettisesta)
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,95 (t, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,31 (m, 6H), 3,05 (m, 1H), 3,32 (q, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,97 (q, 2H), 4,18 (d, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,27 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 155

Metyyli-erytro-(E)-7-(2,6-di-isopropyyli-5-etoksi-metyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksi-hept-6-enoaatti

30



35

Esimerkin 154 mukaisesta yhdisteestä saatiin esimerkeissä 60, 7, 8, 9 ja 10 esiettyjen reaktioiden mukaisesti esimerkin 155 mukainen yhdiste.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,13 (t, 3H), 1,20 - 1,50 (m, 8H), 2,43 (m, 2H), 3,30 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,29 (m, 1H), 5,25 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 7,0 - 7,2 (m, 4H) ppm.

Esimerkin 155 mukaisesti valmistettiin esimerkin 86 mukaisesta tuotteesta seuraavat yhdisteet:

10 Esimerkki 156

Metyyli-erytro-(E)-7-(2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-propyylioksimetyyliipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

Esimerkki 157

15 Metyyli-erytro-(E)-7-[2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-isopropoksimetyyliipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

Esimerkki 158

20 Metyyli-erytro-(E)-7-(2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-butylioksimetyyliipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

Esimerkki 159

25 Metyyli-erytro-(E)-7-(2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-pentylioksimetyyliipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

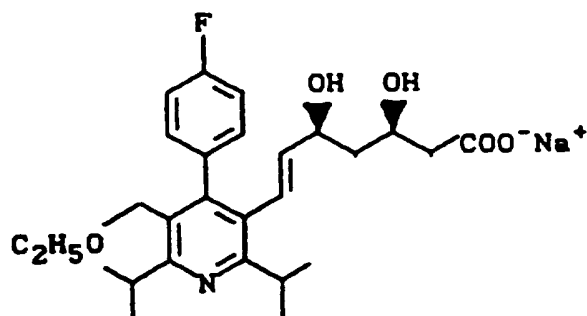
Esimerkki 160

Metyyli-erytro-(E)-7-(2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-heksyylioksimetyyliipyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

30 Esimerkki 161

Natrium-erytro-(E)-7-[2,6-di-isopropyyli-5-etoksimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

5



487 mg (1 mmol) esimerkin 155 mukaista yhdistettä
liuotetaan 10 ml:an tetrahydrofuraania ja sekoitetaan 10
ml:n kanssa 0,1 M natriumhydroksidia. Tunnin kuluttua tetrahydrofuraani poistetaan alennetussa paineessa ja vesipitoinen jäännös pakastekuivataan.

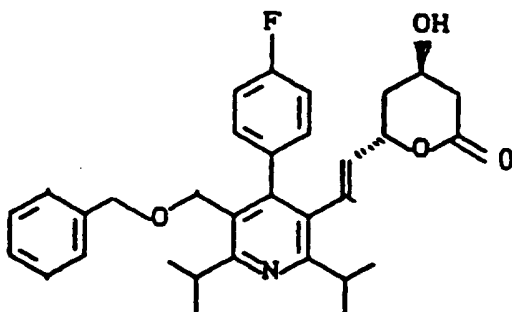
Saanto: 490 mg (99 % teoreettisesta)

15

Esimerkki 162

trans-(E)-6-[2-(3-bentsyylioksimetyyli-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyrid-5-yyli)etenyyli]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni

20



25

5,5 g (10 mmol) esimerkin 17 mukaista yhdistettä
liuotetaan 100 ml:an tetrahydrofuraania ja 0,1 M natriumhydroksidin (100 ml) lisäyksen jälkeen sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen laimennetaan 100 ml:lla vettä, pH säädetään arvoon 4,4 1 M vetykloridihapolla ja uutetaan dikloorimetaanilla. Dikloorimetaanifaasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 100 ml:an absol. tolueenia, sekoitetaan 40 nm:n molekyyliseulan kanssa ja kuumennetaan

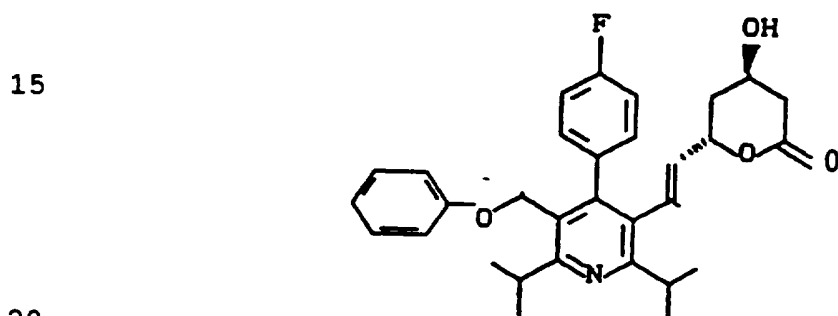
yli yön refluksoiden. Sen jälkeen molekyyliseula poistetaan suodattamalla, haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään petrolieetteristä.

Saanto: 4,3 g (83,2 % teoreettisesta)

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,22 (d, 6H), 1,32 (d, 6H), 1,40 - 1,80 (m, 2H), 2,45 - 2,70 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,04 (m, 1H), 5,28 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,95 - 7,40 (m, 9H) ppm.

Esimerkki 163

10 trans-(E)-6-[2-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-fenoksimetyylipyrid-3-yyli]etenyyli]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni



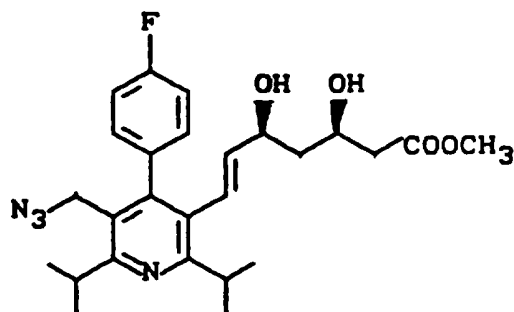
Esimerkin 162 mukaisesti 540 mg:sta (1 mmol) esimerkin 89 mukaista yhdistettä saadaan 450 mg (89,4 % teoreettisesta) otsikon mukaista yhdistettä.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,25 (d, 6H), 1,30 (d, 6H), 1,40 - 1,70 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 5,08 (m, 1H), 5,30 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,70 - 7,30 (m, 9H) ppm.

Esimerkki 164

30 Metyyli-erythro-(E)-7-[3-atsidometyyli-2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)pyrid-5-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

5



459 mg (1 mmol) esimerkin 11 mukaista yhdistettä ja
 10 320 mg (1,1 mmol) trifenyylifosfiinia liuotetaan 10 ml:an
 absol. tetrahydrofuraania. Kun seokseen on lisätty 3,2 ml
 HN₃:n 0,48 M liuosta toluenissa, jäähdytetään jäällä ja
 lisätään 173 ml (1,1 mmol) atsodikarboksyylihapon dietyy-
 liesteriä. Sen jälkeen sekoitetaan huoneen lämpötilassa
 15 yli yön ja sen jälkeen haihdutetaan alennetussa paineessa.
 Jäännös kromatografoidaan silikageelillä (ajoliuoksena
 etyyliasetaatti/petrolieeteri 1:1).

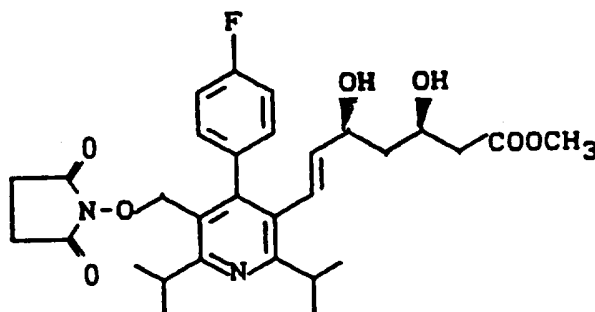
Saanto: 260 mg (53,7 % teoreettisesta)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,30 (m, 6H), 1,39 (d, 6H),
 20 1,25 - 1,60 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,80 (s,
 3H), 4,15 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,36 (m, 1H), 5,36 (dd,
 1H), 6,36 (d, 1H), 7,15 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 165

25 Metyyli-erythro-(E)-7-[2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluo-
 rifenyyli)-5-sukkinimido-oksimetyylipyrid-3-yyli]-3,5-
 dihydroksihept-6-enoaatti

30



35

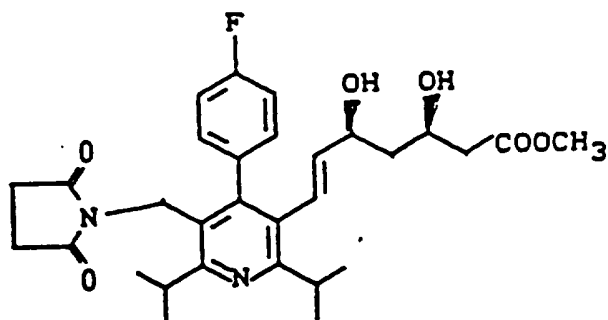
Valmistus tapahtuu esimerkin 164 mukaisesti esimer-

kin 11 mukaisesta yhdisteestä ja N-hydroksisukkinimidistä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,28 (m, 6H), 1,37 (d, 6H), 1,2 - 1,6 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,66 (s, 4H), 3,32 (sept, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 5,28 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,0 - 7,4 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 166

Metyyli-erythro-(E)-7-[2,6-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-sukkinimidometyyli-pyrid-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

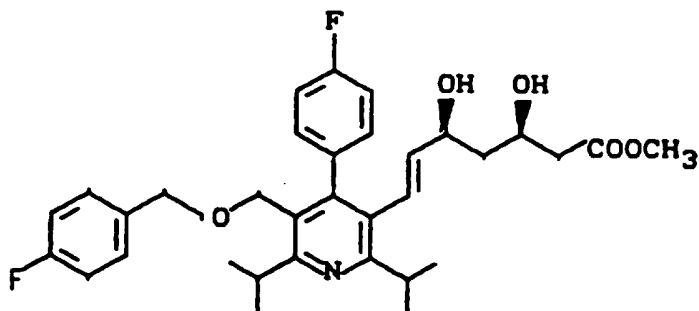


Valmistus tapahtuu esimerkin 164 mukaisesti esimerkin 11 mukaisesta yhdisteestä ja sukkinimidistä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,23 (m, 12H), 1,25 - 1,50 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,51 (s, 4H), 3,16 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 5,25 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 7,0 - 7,2 (m, 4H) ppm.

Esimerkki 167

Metyyli-erythro-(E)-7-[2,6-di-isopropyyli-3-(4-fluoribentsyylioksi-metyyli)-4-(4-fluorifenyyli)-pyrid-5-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti



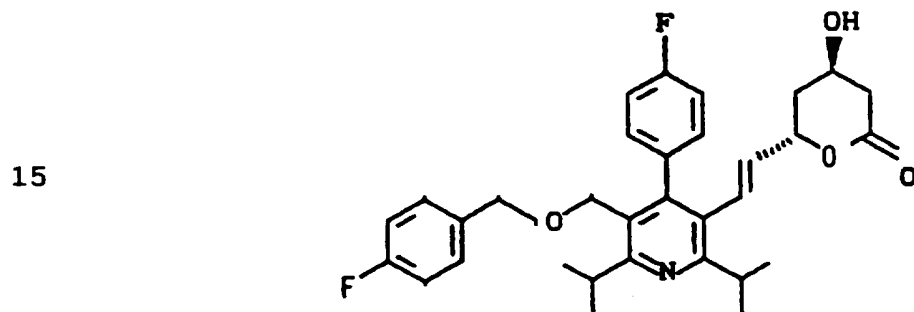
Esimerkin 4 mukaisesta yhdisteestä ja 4-fluoribent-

syylibromidista saadaan esimerkkien 12 - 17 mukaisesti
esimerkin 167 otsikon mukainen yhdiste.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,25 (m, 6H), 1,32 (d, 6H), 1,2
- 1,5 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,72 (s, 1H),
5 4,07 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,30 (s, 2H),
10 5,22 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,9 - 7,3 (m, 8H) ppm.

Esimerkki 168

trans-(E)-6-[2-(2,6-di-isopropyyli-3-(4-fluoribent-
syylioksimetyyli)-4-(4-fluorifenyyli)pyrid-5-yyli)etenyy-
10 li-3,4,5,8-tetrahydro-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni



Valmistus tapahtuu esimerkin 164 mukaisesti esimer-
20 kin 167 mukaisesta yhdisteestä.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,23 (m, 6H), 1,32 (d, 6H), 1,4
- 1,8 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 4,13 (s, 2H),
4,16 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 5,05 (m, 1H), 5,28 (dd, 1H),
6,37 (d, 1H), 6,9 - 7,3 (m, 8H) ppm.

25 Esimerkki 169 (ei keksinnön mukainen)

(E/Z)-2-etoksikarbonyyli-4-metyyli-1-(tiofen-2-yy-
li)penten-3-oni



Esimerkin 1 ohjeen mukaisesti otsikon mukainen yh-
35 diste valmistetaan isobutyryylietikkahapon etyyliesteristä

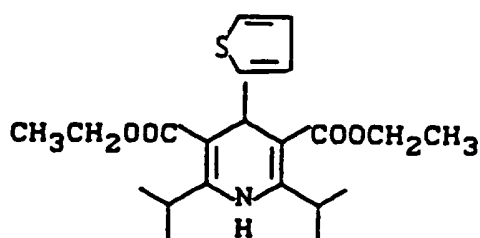
ja tiofeeni-2-karbaldehydistä.

Saanto: 86 % keltaista öljyä, kp. 145 °C (1,5 mbar)

Esimerkki 170

2,6-di-isopropyyli-4-(tiofen-2-yyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-bis(karboksyylihapon etyyliesteri)

10



15

70 g (0,28 mol) esimerkin 169 mukaista yhdistettä ja 44 g (0,28 mol) etyyli-3-amino-4-metyylipent-2-enoaattia kuumennetaan lämpötilaan 160 °C 24 tuntia. Siirretään etyyliasetaattiin, pestään kolme kertaa 6 M vetykloridihappolla, kaksi kertaa vedellä ja kylläisellä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla. Haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kromatografoidaan 400 g:lla silikageeliä 230 - 400 mesh käyttäen ajoliuoksena petrolieetterin ja dikloorimetaanin seosta (2:1).

20

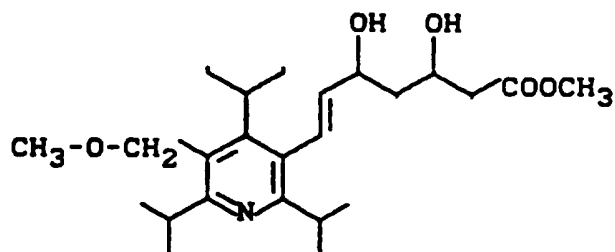
Saanto: 50 g (46 %) värittömiä kiteitä, joiden sp. 72 °C (n-heksaanista)

25

Esimerkki 171

Metyyli-erythro-(E)-7-[2,4,6-tri-isopropyyli-5-metoksimetyylipyridin-3-yyli]-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti

30



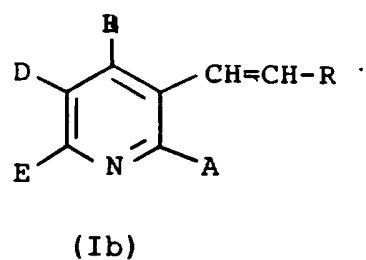
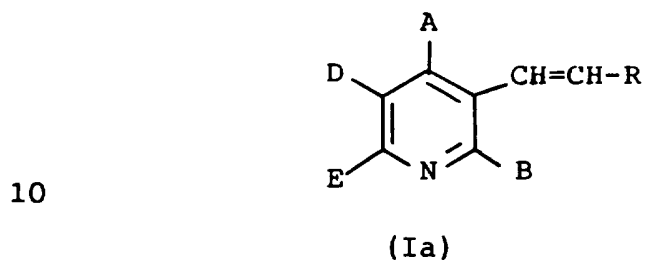
35

Käyttäen lähtöaineina esimerkin 119 mukaista yhdistettä ja etyyli-3-amino-4-metyylipent-2-enoaattia syntetisoitiin esimerkkien 170, 3, 4, 59, 6, 7, 8, 9 ja 10 mukaisesti otsikon mukainen yhdiste.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,1 - 1,35 (m, 18H), isopropyyli-H), 1,65 - 1,85 (m, 2H, 4-H), 2,55 (d, 2H, 2-H), 3,2 - 3,45 (m, 7H, isopropyyli-H), OH, CH₃-O-CH₂), 3,7 (m, 4H, OH, COOCH₃), 4,35 (m, 1H, HO-CH), 4,45 (s, 2H, CH₃-O-CH₂), 4,62 (m, 1H, HO-CH), 5,55 (dd, 1H, 6-H), 6,73 (d, 1H, 7-H).
- 10

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten substitu-
 tituoitujen pyridiininien valmistamiseksi, joilla on kaava
 5 Ia tai Ib



joissa

A on fenyyli, joka on substituoitu halogeenilla,
 tai C₁₋₄-alkyyli,

15 B on C₁₋₄-alkyyli tai C₃₋₆-sykloalkyyli,

D on jodilla substituoitu C₁₋₄-alkyyli tai D on fe-
 nyyli tai ryhmä, jolla on kaava -COR⁵ tai -CR¹¹R¹²Y, jolloin
 R⁵ on morfolinoryhmä,

20 R¹¹ ja R¹² ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkit-
 sevät vetyä tai C₁₋₄-alkyyliä ja

Y on 2,5-dioksotetrahydropyrryyliryhmä tai ryhmä,
 jolla on kaava -NR¹³R¹⁴, -SR¹⁶, -OR¹⁷ tai -N₃, jolloin

R¹³ ja R¹⁴ muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa
 morfoliiniiniryhmän tai morfoliini-N-oksidiiniryhmän,

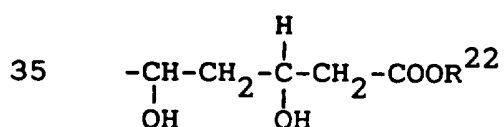
25 R¹⁶ on bentsyyli ja

R¹⁷ on vety, C₁₋₆-alkyyli, joka voi olla substituoitu
 C₁₋₄-alkoksilla, bentsyyli, fenyyli, 2,5-dioksotetrahydro-
 pyrryyliryhmä, dimetyyli-tert.-butyylisilyyli, trimetyylisilyy-
 li tai ryhmä, jolla on kaava -COR¹⁵, jossa

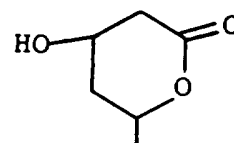
30 R¹⁵ on fenyyli tai C₁₋₄-alkyyli,

E on C₁₋₄-alkyyli tai C₃₋₆-sykloalkyyli ja

R on ryhmä, jolla on kaava

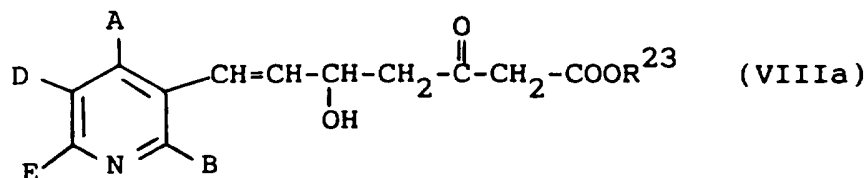


tai

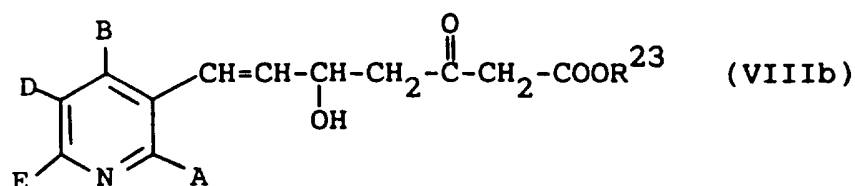


jossa R^{22} on vety, C_{1-4} -alkyyli tai kationi,
 ja niiden hapettumistuotteiden valmistamiseksi,
 t u n n e t t u siitä, että pelkistetään ketoneja, joilla
 on yleinen kaava VIIIa tai VIIIb

5



10



15

joissa A, B, D ja E merkitsevät samaa kuin edellä ja
 R^{23} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-12} -alkyyli,
 valmistettaessa happoja saippuoidaan estereitä,
 valmistettaessa laktoneja syklisoidaan karboksyyli-
 happoja ja
 valmistettaessa suoloja saippuoidaan joko estereitä
 tai laktoneja.

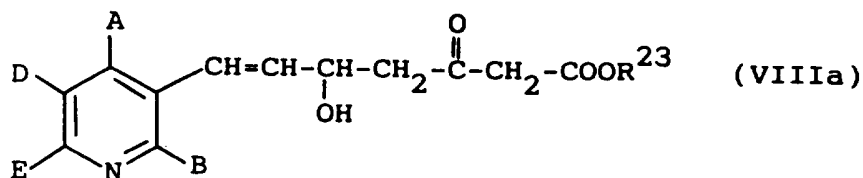
20

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että pelkistys suoritetaan lämpötilassa
 $-80\text{ }^{\circ}\text{C} - +30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

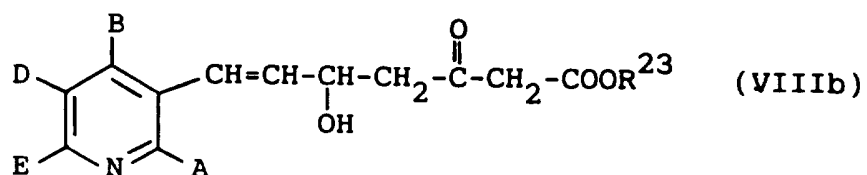
25

3. Ketonit, t u n n e t t u t siitä, että niillä on
 kaava VIIIa tai VIIIb

30



35



joissa

A on fenyyli, joka on substituoitu halogeenilla, tai C₁₋₄-alkyyli,

B on C₁₋₄-alkyyli tai C₃₋₆-sykloalkyyli,

5 D on jodilla substituoitu C₁₋₄-alkyyli tai D on fenyyli tai ryhmä, jolla on kaava -COR⁵ tai -CR¹¹R¹²Y, jolloin R⁵ on morfolinoryhmä,

R¹¹ ja R¹² ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai C₁₋₄-alkyyliä ja

10 Y on 2,5-diokсотetrahydropyrryyliryhmä tai ryhmä, jolla on kaava -NR¹³R¹⁴, -SR¹⁶, -OR¹⁷ tai -N₃, jolloin

R¹³ ja R¹⁴ muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa morfoliiniiniryhmän tai morfoliini-N-oksidiryhmän,

R¹⁶ on bentsyyli ja

15 R¹⁷ on vety, C₁₋₆-alkyyli, joka voi olla substituoitu C₁₋₄-alkoksilla, bentsyyli, fenyyli, 2,5-diokсотetrahydropyrryyliryhmä, dimetyyli-tert.-butyyliisilyyli, trimetyyliisilyyli tai ryhmä, jolla on kaava -COR¹⁵, jossa

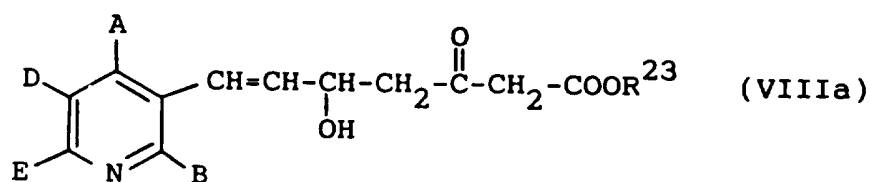
R¹⁵ on fenyyli tai C₁₋₄-alkyyli,

20 E on C₁₋₄-alkyyli tai C₃₋₆-sykloalkyyli, ja

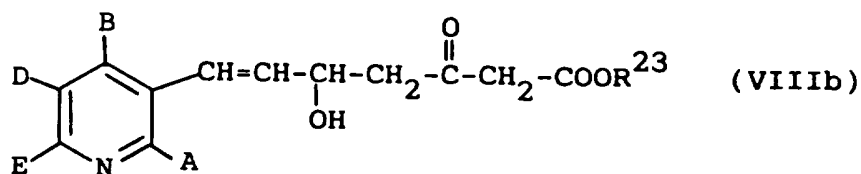
R²³ on suoraketjuinen tai haaroitunut C₁₋₁₂-alkyyli, sekä niiden hapettumistuotteet.

4. Menetelmä ketonien valmistamiseksi, joilla on kaava VIIIIa tai VIIIIb

25



30



35

joissa A on fenyyli, joka on substituoitu halogeenilla, tai C₁₋₄-alkyyli,

B on C₁₋₄-alkyyli tai C₃₋₆-sykloalkyyli,

5 D on jodilla substituoitu C₁₋₄-alkyyli tai D on fenyyli tai ryhmä, jolla on kaava -COR⁵ tai -CR¹¹R¹²Y, jolloin

R⁵ on morfolinoryhmä,

R¹¹ ja R¹² ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai C₁₋₄-alkyyliä ja

10 Y on 2,5-dioksotetrahydropyrryyliryhmä tai ryhmä, jolla on kaava -NR¹³R¹⁴, -SR¹⁶, -OR¹⁷ tai -N₃, jolloin

R¹³ ja R¹⁴ muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa morfoliiniryhmän tai morfoliini-N-oksidiiniryhmän,

R¹⁶ on bentsyyli ja

15 R¹⁷ on vety, C₁₋₆-alkyyli, joka voi olla substituoitu C₁₋₄-alkoksilla, bentsyyli, fenyyli, 2,5-dioksotetrahydropyrryyliryhmä, dimetyyli-tert.-butyyliisilyyli, trimetyyliisilyyli tai ryhmä, jolla on kaava -COR¹⁵, jossa

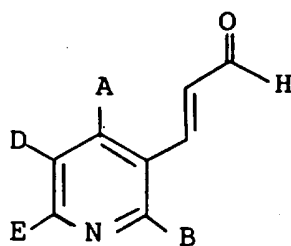
R¹⁵ on fenyyli tai C₁₋₄-alkyyli,

20 E on C₁₋₄-alkyyli tai C₃₋₆-sykloalkyyli, ja R²³ on suoraketjuinen tai haaroittunut C₁₋₁₂-alkyyli, sekä niiden hapettumistuotteiden valmistamiseksi,

t u n n e t t u siitä, että

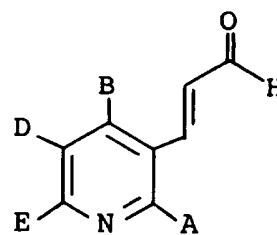
aldehdyiden, joilla on yleinen kaava IXa tai IXb

25



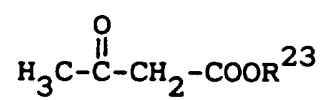
(IXa)

30



(IXb)

joissa A, B, D ja E merkitsevät samaa kuin edellä, annetaan reagoida inerteissä liuottimissa emästen läsnäollessa asetetikkaesterin kanssa, jolla on yleinen kaava X



(X)

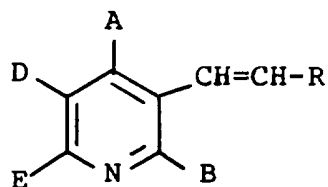
jossa R²³ merkitsee samaa kuin edellä.

- 5 5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että reagoittaminen tapahtuu lämpötilas-
sa -80 °C - +50 °C.

Patentkrav

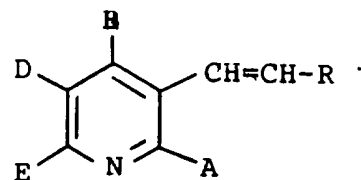
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara substituerade pyridiner med formeln Ia eller Ib

5



10

(Ia)



(Ib)

i vilka

A är fenyl, som substituerats med halogen, eller C₁₋₄-alkyl,

15

B är C₁₋₄-alkyl eller C₃₋₆-cykloalkyl,

D är med jod substituerad C₁₋₄-alkyl eller D är fenyl eller en grupp med formeln -COR⁵ eller -CR¹¹R¹²Y, varvid

R⁵ är en morfolinogrupp,

20

R¹¹ och R¹² är lika eller olika och betecknar väte eller C₁₋₄-alkyl och

Y är en 2,5-dioxotetrahydropyrrylgrupp eller grupp med formeln -NR¹³R¹⁴, -SR¹⁶, -OR¹⁷ eller N₃, varvid

R¹³ och R¹⁴ bildar tillsammans med kväveatomen en morfolingrupp eller morfolin-N-oxidgrupp,

25

R¹⁶ är bensyl och

R¹⁷ är väte, C₁₋₆-alkyl som kan vara substituerad med C₁₋₄-alkoxi, bensyl, fenyl, 2,5-dioxotetrahydropyrryl, dimetyl-tert-butylsilyl, trimetylsilyl eller en grupp med formeln -COR¹⁵, vari

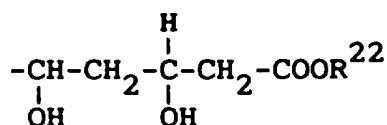
30

R¹⁵ är fenyl eller C₁₋₄-alkyl,

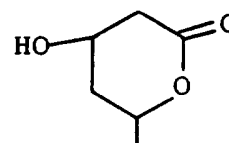
E är C₁₋₄-alkyl eller C₃₋₆-cykloalkyl och

R är en grupp med formeln

35

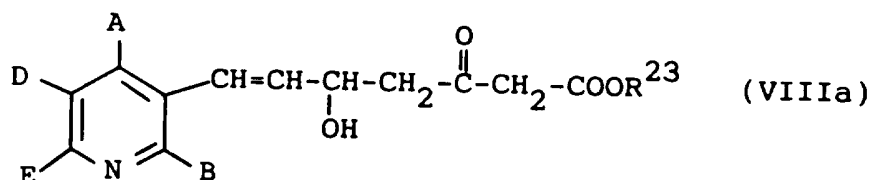


eller

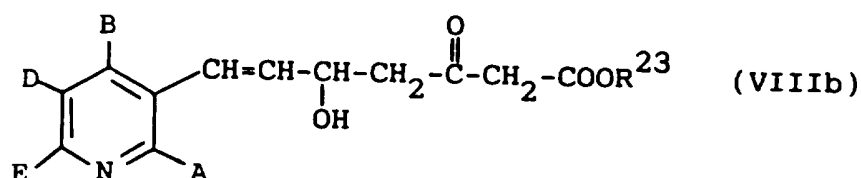


vari R^{22} är väte, C_{1-4} -alkyl eller en katjon,
 samt deras oxidationsprodukter, k ä n n e t e c k n a t
 därav, att man reducerar ketoner med den allmänna formeln
 VIIIA eller VIIIB

5



10



15

i vilka A, B, D och E betecknar samma som ovan och
 R^{23} är en rakkedjad eller förgrenad C_{1-12} -alkyl,
 vid framställningen av syror förtvålar estrar,
 vid framställningen av laktoner cykliserar karbox-
 ylsyror och
 vid framställningen av salter förtvålar antingen
 estrar eller laktoner.

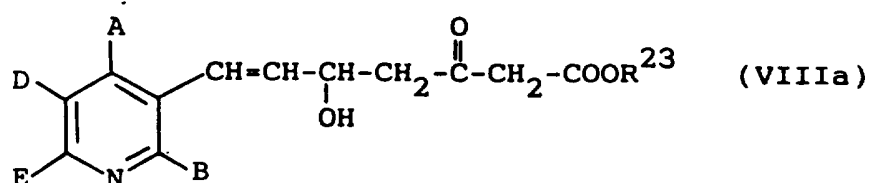
20

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att reducerningen utförs vid en tem-
 peratur av $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

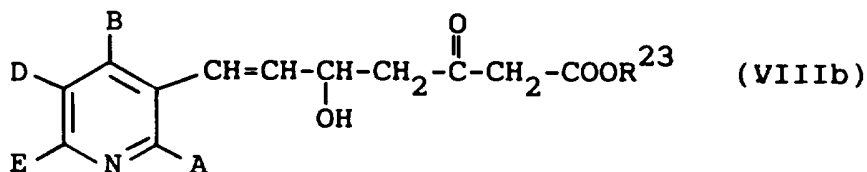
25

3. Ketoner, k ä n n e t e c k n a d e därav, att
 de har formeln VIIIA eller VIIIB

30



35



i vilka

A är fenyl, som substituerats med halogen, eller C₁₋₄-alkyl,

B är C₁₋₄-alkyl eller C₃₋₆-cykloalkyl,

5 D är med jod substituerad C₁₋₄-alkyl eller D är fenyl eller en grupp med formeln -COR⁵ eller -CR¹¹R¹²Y, varvid

R⁵ är en morfolinogrupp,

R¹¹ och R¹² är lika eller olika och betecknar väte eller C₁₋₄-alkyl och

10 Y är en 2,5-dioxotetrahydropyrrylgrupp eller grupp med formeln -NR¹³R¹⁴, -SR¹⁶, -OR¹⁷ eller N₃, varvid

R¹³ och R¹⁴ bildar tillsammans med kväveatomen en morfolingrupp eller morfolin-N-oxidgrupp,

R¹⁶ är bensyl och

15 R¹⁷ är väte, C₁₋₆-alkyl som kan vara substituerad med C₁₋₄-alkoxi, bensyl, fenyl, 2,5-dioxotetrahydropyrryl, dimetyl-tert-butylsilyl, trimetylsilyl eller en grupp med formeln -COR¹⁵, vari

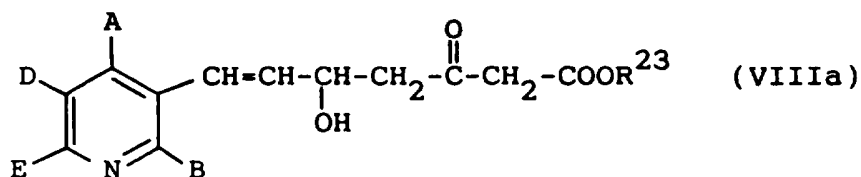
R¹⁵ är fenyl eller C₁₋₄-alkyl,

20 E är C₁₋₄-alkyl eller C₃₋₆-cykloalkyl och

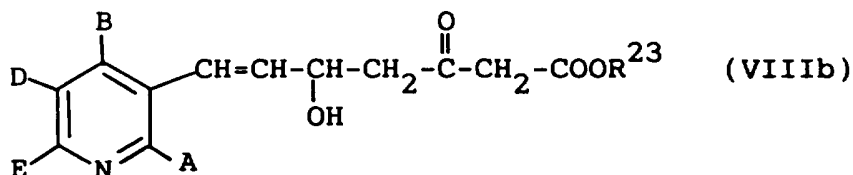
R²³ är en rakkedjad eller förgrenad C₁₋₁₂-alkyl, samt deras oxidationsprodukter.

4. Förfarande för framställning av ketoner med formeln VIIIa eller VIIIb

25



30



35

i vilka

A är fenyl, som substituerats med halogen, eller C_{1-4} -alkyl,

B är C_{1-4} -alkyl eller C_{3-6} -cykloalkyl,

D är med jod substituerad C_{1-4} -alkyl eller D är fenyl eller en grupp med formeln $-COR^5$ eller $-CR^{11}R^{12}Y$, varvid

R^5 är en morfolinogrupp,

R^{11} och R^{12} är lika eller olika och betecknar väte eller C_{1-4} -alkyl och

Y är en 2,5-dioxotetrahydropyrrylgrupp eller grupp med formeln $-NR^{13}R^{14}$, $-SR^{16}$, $-OR^{17}$ eller N_3 , varvid

R^{13} och R^{14} bildar tillsammans med kväveatomen en morfolingrupp eller morfolin-N-oxidgrupp,

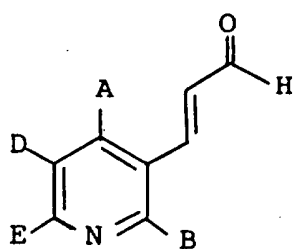
R^{16} är bensyl och

R^{17} är väte, C_{1-6} -alkyl som kan vara substituerad med C_{1-4} -alkoxi, bensyl, fenyl, 2,5-dioxotetrahydropyrryl, dimetyl-tert-butylysilyl, trimetylsilyl eller en grupp med formeln $-COR^{15}$, vari

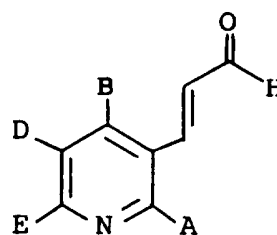
R^{15} är fenyl eller C_{1-4} -alkyl,

E är C_{1-4} -alkyl eller C_{3-6} -cykloalkyl och

R^{23} är en rakkedjad eller förgrenad C_{1-12} alkyl, samt deras oxidationsprodukter, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man omsätter aldehyder med den allmänna formeln IXa eller IXb

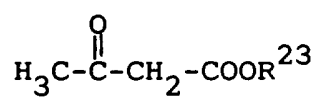


(IXa)



(IXb)

i vilka A, B, D och E betecknar samma som ovan, i inerta lösningsmedel i närvaro av baser med acetättikester med den allmänna formeln X



(X)

5 vari R²³ betecknar samma som ovan.

5. Förfarande enligt patentkrav 4, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att omsättningen utförs vid en tem-
peratur av -80 °C - +50 °C. .