

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 896014 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **896014**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D307/20
C07D309/10
C07D313/04
C07D335/02**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.12.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **15.12.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **24.06.1990**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

23.12.1988 EP 88403313 31.05.1989 EP 89401491

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Ici Pharma, "Le Galien", 1 Rue de Chaussours, BP 127 F-95022 Cergy Cedex, France, RANSKA, (FR)
2 •Imperial Chemical Industries PLC, 20 Manchester Square, London W1U 3AN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Edwards, Philip Neil, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
2 •Girodeau, Jean-Marc Marie Maurice, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Heterosyklisiä johdannaisia

Heterocykliska derivat

Tämä keksintö koskee uusia heterosyklisiä johdannaisia, jotka ovat entsyymi 5-lipoksigenaasin (seuraavassa käytetty nimitystä 5-LO) inhibiittoreita. Keksintö koskee myös menetelmiä mainittujen johdannaisten valmistamiseksi ja uusia farmaseuttisia yhdistelmiä, jotka sisältävät mainittuja johdannaisia. Keksinnön piiriin sisällytetään myös mainittujen johdannaisten käyttö erilaisten tulehdus- ja/tai allergisten sairauksien hoitamiseksi, joissa ovat osallisina suoraan tai epäsuorasti 5-LO:n katalysoiman arakidonihapon hapettumistuotteet ja uusien sellaiseen käyttöön tarkoitettujen lääkeaineiden valmistus.

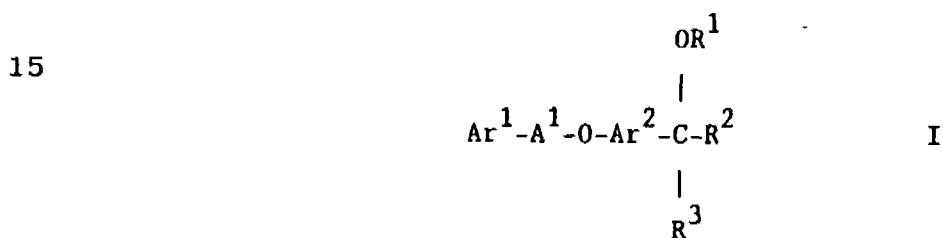
Kuten edellä on mainittu, seuraavassa selostettavat
15 heterosykliset johdannaiset ovat 5-LO:n inhibiittoreita,
jonka entsyymien tiedetään olevan osallisena arakidonihapon
hapettumisen katalysoinnissa, kehittäen kaskadiprosessin
myötä fysiologisesti aktiivisia leukotrieenejä kuten leu-
kotrieeniä B₄ (LTB₄) ja peptido-lipid-leukotrieenejä kuten
20 leukotrieeniä C₄ (LTC₄) ja leukotrieeniä D₄ (LTD₄) ja eri-
laisia aineenvaihduntatuotteita.

Leukotrieenien biosynteesistä syy-yhteydestä ja fysiologisista ominaisuuksista ovat tehneet yhteenvedon G.W. Taylor ja S.R. Clarke julkaisussa Trends in Pharmacological Sciences, 1968, 7, 100 - 103. Leukotrieenit ja niiden metaboliitit ovat olleet osallisina erilaisten tulehduksellisten ja allergisten sairauksien kuten niveltulehdussairauksien, astman, allergisen nuhan, liikaherkkyys-ihotulehduksen, hilsetystaudin, sydänverisuoni- ja aivoverisuonisairauksien ja tulehduksellisen suolisairauden muodostumisessa ja kehitymisessä. Lisäksi leukotrieenit ovat tulehduksellisten sairauksien välittäjiä johtuen niiden kyvystä moduloida imusolu- ja valkosolutoimintaa. Muita fysiologisesti aktiivisia arakidonihapon metaboliitteja, kuten prostaglandiineja ja tromboksaaneja, kehittyy

entsyymin syklo-oksygenaasin vaikuttaessa arakidonihappoon.

Nyt on keksitty, että tietyt heterosykliset johdannaiset ovat tehokkaita entsyymin 5-LO inhibiittoreina ja täten leukotrieeni-biosynteesin inhibiittoreina. Täten sellaisilla yhdisteillä on arvoa terapeuttisina aineina hoidettaessa esimerkiksi allergisia yleistiloja, hilsety-
 5 tautia, astmaa, sydänverisuoni- ja aivoverisuonisairauksia ja/tai tulehduksellisia ja niveltulehdustiloja, jotka ovat
 10 pelkästään tai osittain yhden tai useamman leukotrieenin välittämiä.

Keksinnön mukaisesti sen kohteena on kaavan I mukainen heterosyklinen johdannainen



20 jossa kaavassa Ar^1 on fenyyli tai naftyyli, jossa voi mahdollisesti olla yksi tai useampia substituentteja sarjasta amino, halogeeni, hydroksi, karboksi, syaani, (1-6C)alkyyli, (2-6C)alkenylyli, (2-6C)alkinylyli, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkyylytio, (1-4C)alkyylylsulfinyyli, (1-4C)alkyylylsulfonyyli, (1-4C)alkyylyamino, di[(1-4C)alkyyly]amino, (1-4C)alkoksikarbonyyli, (2-4C)alkanoyyli, (2-4C)alkanoyyliamino, hydroksi(1-4C)alkyyli, fluori(1-4C)alkyyli, amino(1-4C)alkyyli, syaani(1-4C)alkyyli ja syaani(1-4C)alkoksi;
 25

30 jossa A^1 on (1-6C)alkyleeni, (3-6C)alkenyleeni, (3-6C)-alkinyleeni tai syklo(3-6C)alkyleeni;

jossa Ar^2 on fenyleeni, jossa voi mahdollisesti olla yksi tai kaksi substituenttia sarjasta halogeeni, hydroksi, amino, nitro, syaani, karbamoyyli, ureido, (1-4C)alkyyli, (3-4C)alkenylylioksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkyylytio,
 35

- (1-4C)alkyyლისუფინილი, (1-4C)alkyyლისუფონილი, (1-4C)-alkyyliamino, di[(1-4C)alkyyli]amino, fluori(1-4C)alkyyli, (1-4C)alkoksikarbonyyli, N-[(1-4C)alkyyli]karbamoyyli, N,N-di[(1-4C)alkyyli]karbamoyyli, (2-4C)alkanoyyliamino, 5 syaani(1-4C)alkoksi, karbamoyyli(1-4C)alkoksi, (1-4C)alkoksikarbonyyli(1-4C)alkoksi, hydroksi(2-4C)alkyyliamino, syaani(1-4C)alkyyliamino, karboksi(1-4C)alkyyliamino ja (1-4C)alkoksikarbonyyli(1-4C)alkyyliamino; tai Ar^2 on 6-jäseninen heterosykleeniosa, jossa on enintään kolme typ-
10 piatomia;
jossa R^1 on vety, (1-6C)alkyyli, (3-6C)alkenyli, (3-6C)alkinyli, syaani(1-4C)alkyyli tai (2-4C)alkanoyyli tai R^1 on bentsoyli, jossa voi mahdollisesti olla substituenttina halogeeni, (1-4C)alkyyli tai (1-4C)alkoksi; ja
15 jossa R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X-A^3-$, joka, yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 ovat sitoutuneena, määrittelee 4 - 7-rengasatomisen renkaan, jossa A^2 ja A^3 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, kumpikin on (1-4C)alkyleeni ja X on oksi, tio, sulfi-
20 nyli, sulfonyli tai imino ja jossa renkaassa voi olla yksi, kaksi tai kolme substituenttia, jotka voivat olla samoja tai erilaisia sarjasta hydroksi, (1-4C)alkyyli, (1-4C)alkoksi, (3-4C)alkenylioksi ja (3-4C)alkinylioksi; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.
25 Kemialliset kaavat, jotka on tässä merkitty roomalaisin numeroin, on mukavuussyistä esitetty tämän jälkeen erillisellä arkilla.
Tässä selityksessä yleistermin "alkyyli" piiriin sisältyvät sekä suoraketjuiset että sivuketjuiset alkyyli-
30 ryhmät. Kuitenkin viittaukset yksityisiin alkyyliiryhmiin kuten "propyyli" ovat spesifisiä ainoastaan suoraketjuiselle ryhmälle ja viittaukset yksityisiin sivuketjuisiin alkyyliiryhmiin kuten "isopropyyli" ovat spesifisiä ainoastaan sivuketjuiselle ryhmälle. Analogista yleistä tapaa
35 sovelletaan muihin yleistermeihin.

On selvää, että sikäli kuin tietyt edellä määritellyt kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä optisesti aktiivisissa tai raseemisissa muodoissa, yhden tai useamman substituentin sisältäessä asymmetrisen hiiliatomin, keksinnön aktiivisen aineosan määritelmän piiriin sisältyy jokainen sellainen optisesti aktiivinen tai raseeminen muoto, jolla on 5-LO:ta inhiboiva ominaisuus. Optisesti aktiivisten muotojen synteesi voidaan suorittaa orgaanisen kemian alalla hyvin tunnetuin standardimenetelmin, esimerkiksi suorittamalla synteesi optisesti aktiivisista lähtöaineista tai erottamalla raseeminen muoto. Samalla tavalla, inhiboivat ominaisuudet 5-LO:ta vastaan voidaan arvioida käyttämällä seuraavassa esitettyjä standardin mukaisia laboratoriomenetelmiä.

Edellä esitettyjen yleistermien sopivien merkitysten piiriin sisältyvät alla esitetyt.

Ar^1 :ssä, Ar^2 :ssa tai R^1 :ssä mahdollisesti esiintyvä halogeenisubstituentti on esimerkiksi fluori, kloori, bromi tai jodi.

Sopiva (1-6C)alkyyliisubstituentti, joka voi olla Ar^1 :ssä, on esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, sibutyyli, sek-butyli, tert-butyli, pentyyli tai heksyyli.

Sopiva (1-4C)alkyyliisubstituentti, joka voi olla Ar^2 :ssa tai R^1 :ssä, on esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyli tai sek-butyli.

Sopiva (2-6C)alkenyliisubstituentti Ar^1 :ssä on esimerkiksi vinyli, allyli, 2-butenyyli tai 3-butenyyli.

Sopiva (2-6C)alkinyliisubstituentti Ar^1 :ssä on esimerkiksi etinyli, 1-propinyli, 2-propinyli, 1-butyli tai 2-butyli.

Sopiva (1-4C)alkoksisubstituentti, joka voi olla Ar^1 :ssä, Ar^2 :ssa tai R^1 :ssä, on esimerkiksi metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi tai butoksi.

Sopiva (2-4C)alkanoyylisubstituentti, joka voi olla Ar¹:ssä tai R¹-substituentti sen ollessa (2-4C)alkanoyyli, on esimerkiksi asetyyli, propionyyli tai butyryyli.

5 Sopivia substituentteja, joita voi olla Ar¹:ssä tai Ar²:ssa, ovat esimerkiksi:

(1-4C)alkyyllition osalta: metyyllitio, etyyllitio, propyyllitio, isopropyyllitio ja butyyllitio;

10 (1-4C)alkyyylisulfinyylin osalta: metyyylisulfinyyli, etyyylisulfinyyli, propyyylisulfinyyli, isopropyyylisulfinyyli ja butyyylisulfinyyli;

(1-4C)alkyyylisulfonyylin osalta: metyyylisulfonyyli, etyyylisulfonyyli, propyyylisulfonyyli, isopropyyylisulfonyyli ja butyyylisulfonyyli;

15 (1-4C)alkyyliaminon osalta; metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino ja butyyliamino;

di[(1-4C)alkyyli]aminon osalta: dimetyyliamino, dietyyliamino ja dipropyyliamino;

(1-4C)alkoksikarbonyylin osalta: metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli ja tert-butoksikarbonyyli;

20 fluori(1-4C)alkyylin osalta: fluorimetyyli, difluorimetyyli, trifluorimetyyli, 2-fluorietyyli, 2,2,2-trifluorietyyli ja pentafluorietyyli;

syaani(1-4C)alkoksin osalta: syaanimetoksi, 2-syaanietoksi ja 3-syaanipropoksi;

25 (2-4C)alkanoyyliaminon osalta: asetamido, propioniamido ja butyyriamido.

Sopiva substituentti, joka voi olla Ar¹:ssä sen ollessa hydroksi(1-4C)alkyyli, on esimerkiksi hydroksimetyyli, 1-hydroksietyyli, 2-hydroksietyyli, 1-hydroksipropyli, 2-hydroksipropyli tai 3-hydroksipropyli; sen ollessa syaani(1-4C)alkyyli, se on esimerkiksi syaanimetyyli, 1-syaanietyli, 2-syaanietyli, 3-syaanipropyli tai 2-syaaniprop-2-yyli; ja sen ollessa amino(1-4C)alkyyli, se on esimerkiksi aminometyyli, 2-aminoetyyli tai 3-aminopropyli.

35

Sopiva substituenttien lukumäärä, joita voi olla Ar^1 :ssä, on esimerkiksi yksi, kaksi tai kolme.

Sopiva A^1 :n merkitys sen ollessa (1-6C)alkyleeni, on esimerkiksi metyleeni, etyleeni, etylideeni, trimetyleeni, 5 propylideeni, tetrametyleeni tai pentametyleeni; sen ollessa (3-6C)alkenyleeni, se on esimerkiksi 1-propenyleeni, 2-metyylliprop-1-enyleeni, 3-metyylliprop-1-enyleeni, 1-butenyleeni tai 2-butenyleeni; ja sen ollessa (3-6C)alkiny-
10 leeni, se on esimerkiksi 1-propinyleni, 3-metyylliprop-1-inyleeni, 1-butinyleni tai 2-butinyleni.

Sopiva A^1 :n merkitys sen ollessa syklo(3-6C)alkyleeni, on esimerkiksi syklopropylideeni, 1,2-syklopropyleeni, syklopentylideeni, 1,2-syklopentyleeni, sykloheksylideeni tai 1,4-sykloheksyleeni.

15 Sopiva Ar^2 :n merkitys sen ollessa fenyleeni, on esimerkiksi 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni.

Sopiva Ar^2 :n merkitys sen ollessa 6-jäseninen heterosyklinen osa, jossa on enintään kolme typpiatomia, on esimerkiksi pyridyleeni, pyrimidinyleeni, pyridatsinyleeni, 20 pyratsinyleeni tai 1,3,5-triatsinyleeni. Tarkoituksenukaisesti Ar^2 sen ollessa 6-jäseninen heterosykleeniosa, jossa on enintään kolme typpiatomia, on esimerkiksi 2,4-, 2,5-, 3,5- tai 2,6-pyridyleeni, 2,4-, 2,5- tai 4,6-pyrimidinyleeni, 3,5- tai 3,6-pyridatsinyleeni tai 2,5- tai 2,6-pyratsinyleeni.
25

Sopivia substituenttien merkityksiä, joita on Ar^2 :ssa, ovat esimerkiksi

(3-4C)alkenyylioksin osalta: allyylioksi, metyyli-allyylioksi, but-2-enyylioksi ja but-3-enyylioksi;

30 N-[(1-4C)alkyyli]karbamoyylin osalta: N-metyylikarbamoyyli, N-etyylikarbamoyyli ja N-propyylikarbamoyyli;

N,N-di[(1-4C)alkyyli]karbamoyylin osalta: N,N-dimetyylikarbamoyyli ja N,N-dietyylikarbamoyyli;

35 karbamoyyli(1-4C)alkoksin osalta: karbamoyylimetoksi, 2-karbamoyylietoksi ja 3-karbamoyylipropoksi;

(1-4C)alkoksikarbonyyli(1-4C)alkoksin osalta: metoksikarbonyylimetoksi, 2-metoksikarbonyylietoksi, etoksikarbonyylimetoksi ja 2-etoksikarbonyylietoksi;

5 hydroksi(2-4C)alkyyliaminon osalta: 2-hydroksietyyliamino, 3-hydroksipropyliamino ja 4-hydroksialkyyliamino;

syaani(1-4C)alkyyliaminon osalta: syaanimetyyliamino, 2-syaanietyyliamino ja 3-syaanipropyliamino;

10 karboksi(1-4C)alkyyliaminon osalta: karboksietyyliamino, 2-karboksietyyliamino ja 3-karboksipropyliamino;

(1-4C)alkoksikarbonyyli(1-4C)alkyyliaminon osalta: metoksikarbonyylimetyyliamino, etoksikarbonyylimetyyliamino, 2-metoksikarbonyylietyyliamino ja 2-etoksikarbonyylietyyliamino.

15 Sopiva R^1 :n merkitys sen ollessa (1-6C)alkyyli on esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, butyyli, pentyyli tai heksyyli.

20 Sopiva R^1 :n merkitys sen ollessa (3-6C)alkenyli on esimerkiksi allyyli, 2-butenyyli tai 3-butenyyli; ja sen ollessa (3-6C)alkinyyli, on esimerkiksi 2-propinyli tai 2-butinyli.

Sopiva R^1 :n merkitys sen ollessa syaani(1-4C)alkyyli on esimerkiksi syaanimetyyli, 2-syaanietyyli tai 3-syaanipropyyli.

25 Kun R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat kaavan $-A^2-X-A^3-$ mukaisen ryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 ovat sitoutuneet, määrittelee 4 - 7-rengasatomisen renkaan, silloin sopiva A^2 :n tai A^3 :n merkitys, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, kummankin ollessa (1-4C)alkyleeni, on esimerkiksi metyleeni, etyleeni, trimetyleeni
30 tai tetrametyleeni.

Sopivia yhden, kahden tai kolmen substituentin merkityksiä, joita voi olla mainitussa 4 - 7-jäsenisessä renkaassa, ovat esimerkiksi:

(1-4C)alkyylin osalta: metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli ja butyyli;

(1-4C)alkoksin osalta: metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi ja butoksi;

5 (3-4C)alkenyylioksin osalta: allyylioksi, metyyli-allyylioksi ja but-2-enyylioksi;

(3-4C)alkinyylioksin osalta: 2-propinyylioksi ja 2-butinyylioksi.

10 Kun R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat kaavan $-A^2-X-A^3-$ mukaisen ryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 ovat sitoutuneet, määrittelee 4 - 7-rengasatomisen renkaan ja kun mainitussa renkaassa on yksi, kaksi tai kolme (1-4C)alkyyli substituenttia, silloin sopivia (1-4C)-alkyyli substituoitujen A^2 - ja A^3 -ryhmien merkityksiä ovat

15 esimerkiksi etylideeni, propylideeni, isopropylideeni, propyleeni, 2-metyylitrimetyyleeni, but-1,2-diyyli, 2-metyyliprop-1,2-diyyli, pent-1,2-diyyli ja heks-1,2-diyyli.

Keksinnön heterosyklisen johdannaisen, joka on riittävän emäksinen, sopiva farmaseuttisesti hyväksyttävä

20 suola on happoadditiosuola, esimerkiksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon, esimerkiksi kloorivety-, bromivety-, rikki-, fosfori-, trifluorietikka-, sitruuna- tai maleiinihapon kanssa. Lisäksi keksinnön heterosyklisen johdannaisen, joka on riittävän hapan (esimerkiksi keksinnön

25 heterosyklinen johdannainen, jossa on karboksiryhmä) sopiva farmaseuttisesti hyväksyttävä suola on alkalimetallisuola, esimerkiksi natrium- tai kaliumsuola, maa-alkalimetallisuola, esimerkiksi kalsium- tai magnesiumsuola, ammoniumsuola tai suola orgaanisen emäksen kanssa, joka tuottaa fysiologisesti hyväksyttävän kationin, esimerkiksi

30 suola metyyliamiinin, dimetyyliamiinin, trimetyyliamiinin, piperidiinin, morfoliinin tai tri(2-hydroksietyyli)amiinin kanssa.

Keksinnön lisäkohteen mukaisesti varataan heterosyklinen johdannainen, joka on kaavan I mukainen, jossa Ar^1

35

- on fenyyli tai naftyyli, jossa voi mahdollisesti olla yksi tai useampia substituentteja sarjasta halogeeni, hydroksi, karboksi, syaani, (1-4C)alkyyli, (2-4C)alkenyyli, (2-4C)-alkinyyli, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkyyllitio, (1-4C)alkyyli-
- 5 sulfinyyli, (1-4C)alkyyliisulfonyyli, (1-4C)alkyyliamino, di[(1-4C)alkyyli]amino, (1-4C)alkoksikarbonyyli, (2-4C)alkanoyyli, hydroksi(1-4C)alkyyli ja fluori(1-4C)alkyyli; jossa A^1 on (1-6C)alkyleeni, (3-6C)alkenyleeni, (3-6C)alki-
- 10 nyleeni tai syklo(3-6C)alkyleeni; jossa Ar^2 on fenyleeni, jossa voi mahdollisesti olla yksi tai kaksi substituenttia sarjasta halogeeni, hydroksi, amino, nitro, syaani, karbamoyyli, (1-4C)alkyyli, (3-4C)-
- 15 alkenyyli, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkyyllitio, (1-4C)alkyyli-sulfinyyli, (1-4C)alkyyliisulfonyyli, (1-4C)alkyyliamino, di[(1-4C)alkyyli]amino, fluori(1-4C)alkyyli, (1-4C)alkok-
- sikarbonyyli, N-[(1-4C)alkyyli]karbamoyyli, N,N-di[(1-4C)-alkyyli]karbamoyyli, (2-4C)alkanoyyliamino, syaani(1-4C)-alkoksi, karbamoyyli(1-4C)alkoksi ja (1-4C)alkoksikarbo-
- 20 nyyli(1-4C)alkoksi; tai Ar^2 on 6-jäseninen heterosyklinen osa, jossa on enintään kolme typpiatomia; jossa R^1 on vety, (1-6C)alkyyli, (3-6C)alkenyyli, (3-6C)al-
- 25 kinyyli, syaani(1-4C)alkyyli tai (2-4C)alkanoyyli tai R^1 on bentsoyyli, jossa voi mahdollisesti olla substituenttina halogeeni, (1-4C)alkyyli ja (1-4C)alkoksi; ja jossa R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X-A^3-$, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 ovat sitoutuneet, määrittelee 5 - 7-rengasatomisen ren-
- 30 kaan, jossa A^2 ja A^3 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, kumpikin on (1-4C)alkyleeni ja X on oksi, tio, sulfi-
- nyyli, sulfonyyli tai imino; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.
- Kun, kuten juuri edellä on määriteltä, R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X-A^3-$, joka
- 35 yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 ovat sitoutu-

neet, määrittellee 5 - 7-rengasjäsenen renkaan, jolloin sopiva merkitys $A^2:n$ tai $A^3:n$ osalta, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, kummankin ollessa (1-4C)alkyleeni, on esimerkiksi metyleeni, etyleeni, etylideeni, trimety-
 5 leeni, propylideeni, isopropylideeni, propyleeni, 2-metyylitrimetyleeni, tetrametyleeni, but-1,2-diyylitai but-1,3-diyylitai.

Erityisiä uusia keksinnön yhdisteitä ovat esimerkiksi kaavan I mukaiset heterosykliset johdannaiset, joissa:
 10

(a) Ar^1 on fenyyli, naft-1-yyli tai naft-2-yyli, jossa voi mahdollisesti olla yksi, kaksi tai kolme substituenttia sarjasta amino, fluori, kloori, bromi, syaani, metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, tert-butyylitai, metoksi, metyyylitio, metyyylisulfinyyli, metyyylisulfonyyli, metoksikarbonyyli, asetamido, difluorimetyyli, trifluorimetyyli, aminometyyli, syanimetyyli, 1-syaanietyyli, 2-syaaniprop-2-yyli, syanimetoksi ja 2-syaanietoksi; ja vastineilla A^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 ja R^3 on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksistä;
 15
 20

(b) Ar^1 on fenyyli, naft-1-yyli tai naft-2-yyli, jossa voi mahdollisesti olla yksi, kaksi tai kolme substituenttia sarjasta fluori, kloori, bromi, jodi, syaani, metyyli, metoksi, metyyylitio, metyyylisulfinyyli, metyyylisulfonyyli, metoksikarbonyyli, difluorimetyyli ja trifluorimetyyli; ja vastineilla A^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 ja R^3 on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksistä;
 25

(c) A^1 on metyleeni, etyleeni, trimetyleeni, 1-propenyleeni, 2-metyyliprop-1-enyleeni tai 1-propinyleeni ja vastineilla Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 ja R^3 on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksistä;
 30

(d) Ar^2 on 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni, jossa voi mahdollisesti olla substituentti sarjasta fluori, kloori, bromi, hydroksi, amino, nitro, syaani, karbamoyyli, ureido, metyyli, metoksi, allyylioksi, metyyylitio,
 35

metyyllisulfinyyli, metyyllisulfonyyli, metyyliamino, dime-
 tyyliamino, trifluorimetyyli, asetamido, syanimetoksi,
 karbamoyylimetoksi, 2-hydroksietyyliamino, syanimetyyli-
 amino, karboksietyyliamino, metoksikarbonyylimetyyliamino
 5 ja etoksikarbonyylimetyyliamino; ja vastineilla Ar^1 , A^1 , X ,
 R^1 , R^2 ja R^3 on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityk-
 sistä;

(e) Ar^2 on 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni, jossa
 voi mahdollisesti olla substituentti sarjasta fluori,
 10 kloori, bromi, hydroksi, amino, nitro, metyyli, metoksi,
 allyylioksi, metyyliitio, metyyllisulfinyyli, metyyllisulfo-
 nyyli, metyyliamino, dimetyyliamino, trifluorimetyyli,
 asetamido, syanimetoksi ja karbamoyylimetoksi ja vasti-
 neilla Ar^1 , A^1 , X , R^1 , R^2 ja R^3 on mikä tahansa edellä mää-
 15 ritellyistä merkityksistä;

(f) Ar^2 on 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni, jossa
 voi mahdollisesti olla substituentti sarjasta kloori, bro-
 mi, hydroksi, amino, nitro, metyyli, metoksi, allyylioksi,
 metyyliitio, metyyllisulfinyyli, metyyllisulfonyyli, metyyli-
 amino, dimetyyliamino, trifluorimetyyli, asetamido, syaa-
 20 nimetoksi ja karbamoyylimetoksi ja vastineilla Ar^1 , A^1 , X ,
 R^1 , R^2 ja R^3 on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityk-
 sistä;

(g) Ar^2 on 3,5-pyridyleeni tai 3,5-pyridatsinyleeni;
 25 ja vastineilla Ar^1 , A^1 , R^1 , R^2 ja R^3 on mikä tahansa edellä
 määritellyistä merkityksistä;

(h) Ar^2 on 2,4-, 2,5-, 3,5- tai 2,6-pyridyleeni tai
 4,6-pyrimidinyleeni; ja vastineilla Ar^1 , A^1 , R^1 , R^2 ja R^3 on
 mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksistä;

30 (i) R^1 on vety, metyyli, etyyli, propyyli, allyyli,
 2-propinyyli tai syanimetyyli; ja vastineilla Ar^1 , A^1 , Ar^2 ,
 R^2 ja R^3 on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksis-
 tä;

(j) R^1 on vety, metyyli, etyyli, allyyli, 2-propinyyli tai syaanimetyyli; ja vastineilla Ar^1 , A^1 , Ar^2 , R^2 ja R^3 on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksistä;

5 (k) R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X-A^3-$, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 ovat sitoutuneet, määrittelee 4 - 7-rengasatomisen renkaan, jossa A^2 ja A^3 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin metyleeni, etyleeni, trimetyyleeni tai tetrametyyleeni ja X on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli ja jossa renkaassa voi olla yksi tai kaksi substituenttia, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat sarjasta hydroksi, metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, metoksi, etoksi, allyylioksi ja 2-propinyylioksi; ja vastineilla Ar^1 , A^1 , Ar^2 ja R^1 on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksistä;

10

15

(l) R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X-A^3-$, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 ovat sitoutuneet, määrittelee 4 - 7-rengasatomisen renkaan ja mainituissa renkaassa on yksi tai kaksi (1-4C)alkyyli substituenttia siten, että (1-4C)alkyyli substituoitujen A^2 - ja A^3 -ryhmien osalta erityisen merkittäviä ovat esimerkiksi etylideeni, isopropylideeni, propyleeni, butyl, 1,2-diyyli, 2-metyyliprop-1,2-diyyli ja pent-1,2-diyyli; ja vastineilla Ar^1 , A^1 , Ar^2 ja R^1 on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksistä;

20

25

(m) R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X-A^3-$, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 ovat sitoutuneet, määrittelee 5 - 7-rengasatomisen renkaan, jossa A^2 ja A^3 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, kumpikin on metyleeni, etyleeni, etylideeni, trimetyyleeni, propyleeni tai tetrametyyleeni ja X on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli; ja vastineilla Ar^1 , A^1 , Ar^2 ja R^1 on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksistä; tai

30

(n) R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X-A^3-$, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja

35

A^3 ovat sitoutuneet, määrittelee 5 - 7-rengasatomisen renkaan, jossa A^2 ja A^3 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, kumpikin on metyleeni, etyleeni, etylideeni, trimetyyleeni tai tetrametyyleeni ja X on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli; ja vastineilla Ar^1 , A^1 , Ar^2 ja R^1 on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksistä; tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Keksinnön ensisijainen yhdiste on yleiskaavan I mukainen heterosyklinen johdannainen, jossa kaavassa Ar^1 on fenyyli tai naft-2-yyli, jossa voi olla yksi tai kaksi substituenttia sarjasta amino, fluori, kloori, bromi, syaani, metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, tert-butyli, metoksi, metyyli-tio, metyyli-sulfinyyli, metyyli-sulfonyyli, difluorimetyyli, trifluorimetyyli, syaanimetyyli, 1-syaanietyyli, 2-syaaniprop-2-yyli; syaanimetoksi ja 2-syaanietoksi;

A^1 on metyleeni, 1-propenyleeni tai 1-propinyleeni; Ar^2 on 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni, jossa voi mahdollisesti olla substituentti sarjasta fluori, hydroksi, amino, nitro, ureido, metoksi, metyyliamino, dimetyyliamino, trifluorimetyyli, asetamido, syaanimetoksi, 2-hydroksietyyliamino, syaanimetyyliamino ja karboksimetyyliamino; tai Ar^2 on 3,5-pyridyleeni tai 3,5-pyridatsinyleeni; R^1 on vety, metyyli, etyyli, allyyli tai 2-propinyyli; ja R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X-A^3-$, joka on yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 ovat sitoutuneet, määrittelee 5 - 7-rengasatomisen renkaan, jossa A^2 on etyleeni, A^3 on metyleeni, etyleeni tai trimetyyleeni ja X on oksi tai tio ja jossa renkaassa voi olla yksi tai kaksi substituenttia, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, sarjasta hydroksi, metyyli, etyyli, propyyli ja metoksi;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Edelleen ensisijainen keksinnön yhdiste on kaavan I mukainen heterosyklinen johdannainen, jossa kaavassa

- Ar¹ on fenyyli tai naft-2-yyli, jossa voi mahdollisesti olla yksi tai kaksi substituenttia sarjasta fluori, kloori, bromi, syaani, metyyli, etyyli, tert-butyli, metyyli-tio, metyyli-sulfinyyli, difluorimetyyli, trifluorimetyyli ja syanimetoksi;
- 5 Ar¹ on metyleeni tai 1-propinyleni;
- Ar² on 1,3-fenyleeni, jossa voi mahdollisesti olla substituentti sarjasta fluori, amino, nitro, ureido, dimetyyli-amino, trifluorimetyyli ja syanimetyyliamino; tai Ar² on
- 10 3,5-pyridyleeni;
- R¹ on metyyli, etyyli tai allyyli; ja
- R² ja R³ yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on -A²-X-A³-, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A² ja A³ ovat sitoutuneet, määrittelee 5- tai 6-rengasjäsenen renkaan,
- 15 jossa A² on etyleeni, A³ on metyleeni tai etyleeni ja X on oksi ja jossa renkaassa voi olla metyyli- tai etyyli-substituentti α-asemassa X:ään nähden;
- tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.
- Edelleen ensisijainen keksinnön yhdiste on kaavan I
- 20 mukainen heterosyklinen johdannainen, jossa kaavassa Ar¹ on fenyyli, naft-1-yyli tai naft-2-yyli, jossa voi mahdollisesti olla yksi tai kaksi substituenttia sarjasta fluori, kloori, syaani, metyyli, metoksi, difluorimetyyli ja trifluorimetyyli;
- 25 A¹ on metyleeni, 1-propenyleeni tai 1-propinyleni;
- Ar² on 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni, jossa voi mahdollisesti olla substituentti sarjasta fluori, hydroksi, amino, nitro, metoksi, metyyliamino, syanimetoksi ja trifluorimetyyli; tai
- 30 Ar² on 3,5-pyridyleeni; ja
- R¹ on vety, metyyli, allyyli tai syanimetyyli; ja
- R² ja R³ yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on -A²-X-A³-, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A² ja A³ ovat sitoutuneet, määrittelee 5- tai 6-rengasjäsenen renkaan,

jossa A^2 on etyleeni, A^3 on metyleeni, etyleeni, etylideeni, trimetyleeni, propyleeni tai tetrametyleeni ja X on oksi tai tio;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

- 5 Edelleen ensisijainen keksinnön yhdiste on kaavan I mukainen heterosyklinen johdannainen, jossa

Ar^1 on naft-2-yyli;

A^1 on metyleeni;

Ar^2 on 1,3-fenyleeni;

- 10 R^1 on vety tai metyyli; ja

R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X-A^3-$, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 ovat sitoutuneet, määrittelee 5- tai 6-rengasjäsenen renkaan, jossa A^2 on etyleeni, A^3 on metyleeni, etyleeni tai etylideeni ja X on oksi tai tio;

15 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Erityisen ensisijainen keksinnön yhdiste on kaavan I mukainen heterosyklinen johdannainen, jossa

Ar^1 on fenyyli tai naft-2-yyli; A^1 on metyleeni tai 1-propinyleni;

- 20 Ar^2 on 1,3-fenyleeni tai 5-fluori-1,3-fenyleeni;

R^1 on metyyli; ja

R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X-A^3-$, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 ovat sitoutuneet, määrittelee 5- tai 6-rengasjäsenen renkaan, jossa A^2 on etyleeni, A^3 on etyleeni, etylideeni tai propyleeni ja X on oksi;

- 25 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

- 30 Edelleen erityisen ensisijainen keksinnön yhdiste on kaavan I mukainen heterosyklinen johdannainen, jossa

Ar^1 on fenyyli, 4-fluorifenyyli, 2,4-difluorifenyyli, 2-kloorifenyyli, 3-kloorifenyyli, 3,5-dikloorifenyyli, 2,5-dimetyylifenyyli, 4-etyylifenyyli, 4-tert-butyylifenyyli, 4-metyylitiofenyyli, 4-metyylisulfinyylifenyyli, 2-tri-

- 35 fluorimetyylifenyyli, 2-syaanimetoksifenyyli, 3-syaanime-

toksifenyyli, 2-syaani-3-fluorifenyyli tai 2-metyylitio-5-trifluorimetyylifenyyli;

A¹ on 1-propinyleni;

5 Ar² on 1,3-fenyleeni, 5-fluori-1,3-fenyleeni, 5-amino-1,3-fenyleeni, 5-nitro-1,3-fenyleeni, 5-ureido-1,3-fenyleeni, 5-dimetyyliamino-1,3-fenyleeni, 5-trifluorimetyyli-1,3-fenyleeni, 5-asetamido-1,3-fenyleeni, 5-(2-hydroksietyyliamino)-1,3-fenyleeni tai 5-syaanimetyyliamino-1,3-fenyleeni; tai

10 Ar² on 3,5-pyridyleeni;

R¹ on metyyli, etyyli tai allyyli; ja

15 R² ja R³ yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on -A²-X-A³-, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A² ja A³ ovat sitoutuneet, määrittelee 6-rengasatomisen renkaan, jossa A² ja A³ kumpikin on etyleeni ja X on oksi ja jossa renkaassa voi olla metyyli- tai etyyli substituentti α -asemassa X:ään nähden;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

20 Edelleen erityisen ensisijainen keksinnön yhdiste on kaavan I mukainen heterosyklinen johdannainen, jossa Ar¹ on naft-2-yyli, 7-fluorinaft-2-yyli, 6,7-difluorinaft-2-yyli, 7-metyylinaft-2-yyli, 7-difluorimetyylinaft-2-yyli, 5-brominaft-2-yyli tai 5-trifluorimetyylinaft-2-yyli;

A¹ on metyleeni;

25 Ar² on 1,3-fenyleeni, 5-fluori-1,3-fenyleeni tai 5-trifluorimetyyli-1,3-fenyleeni;

R¹ on metyyli, etyyli tai allyyli; ja

30 R² ja R³ yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on -A²-X-A³-, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A² ja A³ ovat sitoutuneet, määrittelee 6-rengasatomisen renkaan, jossa A² ja A³ kumpikin on etyleeni ja X on oksi ja jossa renkaassa voi olla metyyli- tai etyyli substituentti α -asemassa X:ään nähden; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

35 Spesifisiä erityisen ensisijaisia keksinnön yhdisteitä ovat esimerkiksi seuraavat kaavan I mukaiset hetero-

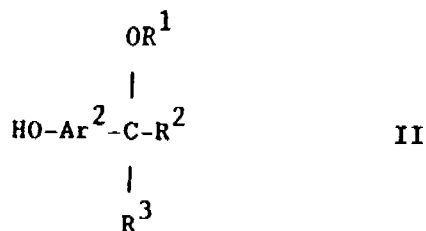
sykliset johdannaiset tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat:

- 4-metoksi-4-[3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]tetrahydropy-
raani,
- 5 3-metoksi-2-metyyli-3-[3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]tetrahydrofuraani,
- (2RS,4SR)-4-[5-fluori-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraani,
- 4-[5-fluori-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metok-
10 toksitetrahydropyraani,
- 4-[5-amino-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metok-
sitetrahydropyraani,
- 4-metoksi-4-[3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)-5-trifluorime-
tyyllifenyyli]tetrahydropyraani,
- 15 4-[5-fluori-3-(3-(4-fluorifenyyli)prop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani,
- 4-[5-(2-hydroksietyyliamino)-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani,
- 4-metoksi-3-[3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)-5-ureidofenyy-
20 li]tetrahydropyraani,
- 4-[3-(3-(2-kloorifenyyli)prop-2-inyylioksi)-5-fluorifenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani,
- 4-[5-fluori-3-(3-(2-trifluorimetyyli)fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani,
- 25 4-[3-(3-(3,5-dikloorifenyyli)prop-2-inyylioksi)-5-fluorifenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani,
- 4-[3-(7-fluorinaft-2-yylimetoksi)-5-trifluorimetyyllifenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani,
- 4-allyylioksi-4-[3-(7-fluorinaft-2-yylimetoksi)-5-trifluo-
30 rimetyyllifenyyli]tetrahydropyraani,
- 4-[3-(5-brominaft-2-yylimetoksi)-5-fluorifenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani,
- (2RS,4SR)-4-[3-(7-fluorinaft-2-yylimetoksi)fenyyli]-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraani,

- (2RS,4SR)-4-metoksi-2-metyyli-4-[3-(7-metyyli-naft-2-yyli-metoksi)fenyyli]tetrahydropyraani,
 (2RS,4SR)-4-[3-(7-fluorinaft-2-yyli-metoksi)-5-trifluorime-
 5 tyylifenyyli]-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraani,
 (2RS,4SR)-4-etoksi-4-[3-(7-fluorinaft-2-yyli-metoksi)-5-
 trifluorimetyylifenyyli]-2-metyylitetrahydropyraani,
 (2RS,4SR)-4-[5-fluori-3-(7-fluorinaft-2-yyli-metoksi)fenyy-
 10 li]-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraani,
 (2RS,4SR)-4-etoksi-4-[5-fluori-3-(7-fluorinaft-2-yyli-meto-
 ksi)fenyyli]-2-metyylitetrahydropyraani,
 (2RS,4SR)-4-allyylioksi-4-[3-(7-fluorinaft-2-yyli-metok-
 si)fenyyli]-2-metyylitetrahydropyraani ja
 (2RS,4SR)-4-allyylioksi-2-etyyli-4-[3-(naft-2-yyli-metok-
 si)fenyyli]tetrahydropyraani.

- 15 Keksinnön yhdistettä, joka on kaavan I mukainen heterosyklinen johdannainen tai sen farmaseuttisesti hy-
 väksyttävää suolaa, voidaan valmistaa millä tahansa mene-
 telmällä, jonka tiedetään soveltuvan rakenteellisesti lä-
 heisten yhdisteiden valmistukseen. Sellaiset menetelmät
 20 varataan keksinnön lisäpiirteenä ja niitä kuvaavat seuraa-
 vat tyypilliset esimerkit, joissa, ellei toisin ole mai-
 nittu, vastineilla Ar^1 , A^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 ja R^3 on edellä mää-
 ritellyt merkitykset.

- (a) Sopivan emäksen läsnä ollessa alkyloidaan kaa-
 25 van II mukainen yhdiste



- 30 kaavan Ar^1-A^1-Z mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Z on kor-
 vattavissa oleva ryhmä; edellyttäen, että kun vastineissa
 Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 tai R^3 on amino-, imino-, alkyylimino-,
 35 hydroksi- tai karboksiryhmä, jokainen amino-, imino-, al-

kyyliamino- tai karboksiryhmä on suojattu tavallisella suojaryhmällä ja jokainen hydroksiryhmä voi olla suojattu tavallisella suojaryhmällä tai vaihtoehtoisesti minkään hydroksiryhmän ei tarvitse olla suojattu;

- 5 minkä jälkeen mikä tahansa vastineissa Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 tai R^3 oleva ei-toivottu suojaryhmä poistetaan tavallisin keinoin.

Sopiva korvattavissa oleva Z-ryhmä on esimerkiksi halogeeni tai sulfonyylioksiryhmä, esimerkiksi kloori, 10 bromi, jodi, metaanisulfonyylioksi tai tolueeni-p-sulfonyylioksiryhmä.

Sopiva emäs alkylointireaktiossa on esimerkiksi alkali- tai maa-alkalimetallikarbonaatti, -hydroksidi tai -hydridi, esimerkiksi natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaat- 15 ti, natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, natriumhydridi tai kaliumhydridi. Alkylointireaktio suoritetaan ensisijaisesti sopivassa inertissä liuottimessa tai laimentimessa, esimerkiksi N,N-dimetyyliformamidissa, N,N-dimetyyliasetamidissa, dimetyylisulfoksidissa, asetonissa, 1,2-dimetyylietaanissa tai tetrahydrofuraanissa ja lämpötila on 20 rajoissa esimerkiksi 10 - 150 °C, tarkoituksenmukaisesti ympäristön lämpötila tai lähellä sitä.

Sopiva amino-, imino- tai alkyyliaminoryhmän suojaryhmä on esimerkiksi asyyliiryhmä, esimerkiksi (1-4C)alkanoyyliiryhmä (erityisesti asetyyli), (1-4C)alkoksikarbonyyli- 25 liryhmä (erityisesti metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli tai t-butoksikarbonyyli), aryylietoksikarbonyyliiryhmä (erityisesti bentsyylioksikarbonyyli) tai aroyyliiryhmä (erityisesti bentsoyyli). Suojauksen poisto-olosuhteet 30 edellä mainittujen suojaryhmien osalta vaihtelevat tarpeen mukaan riippuen valitusta suojaryhmästä. Täten esimerkiksi asyyliiryhmä kuten alkanoyyli-, alkoksikarbonyyli- tai aroyyliiryhmä voidaan poistaa esimerkiksi hydrolysoimalla sopivalla emäksellä kuten alkalimetallihydroksidilla, esimerkiksi 35 litium- tai natriumhydroksidilla. Vaihtoehtois-

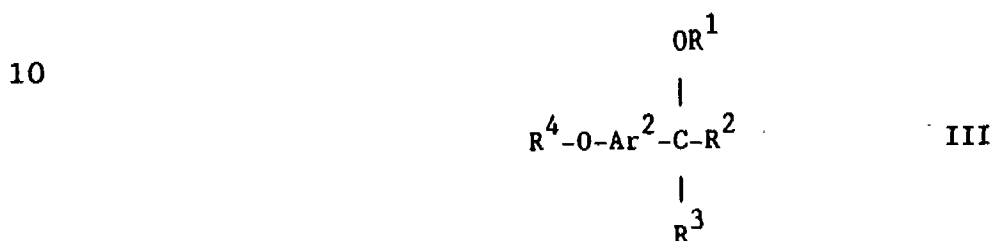
ti asyylliryhmä kuten t-butoksikarbonyylliryhmä voidaan poistaa esimerkiksi käsittelemällä sopivan hapon kuten kloorivetyhapon, rikkihapon tai fosforihapon tai trifluorietikkahapon kanssa ja aryylimetoksikarbonyylliryhmä, kuten bentsyylioksikarbonyylliryhmä, voidaan poistaa, esimerkiksi hydraamalla katalyytillä, kuten puuhiilellä olevalla palladiumilla.

Sopiva karboksiryhmän suojaryhmä on esimerkiksi esteröivä ryhmä, esimerkiksi (1-4C)alkyylliryhmä (erityisesti metyyli tai etyyli) tai aryylimetyylliryhmä (erityisesti bentsyyli). Suojauksen poisto-olosuhteet edellä mainittujen suojaryhmien osalta vaihtelevat tarpeen mukaan riippuen suojaavan ryhmän valinnasta. Täten esimerkiksi esteröivä ryhmä, kuten alkyyli- tai aryylimetyylliryhmä, voidaan poistaa esimerkiksi hydrolysoimalla sopivalla emäksellä, kuten alkalimetallihydroksidilla, esimerkiksi litium- tai natriumhydroksidilla. Vaihtoehtoisesti esteröivä ryhmä, kuten aryylimetyylliryhmä, voidaan poistaa esimerkiksi hydraamalla katalyytillä, kuten puuhiilellä olevalla palladiumilla.

Sopiva hydroksiryhmän suojaryhmä on esimerkiksi asyylliryhmä, esimerkiksi (1-4C)alkanoyylliryhmä (erityisesti asetyyli), aroyylliryhmä (erityisesti bentsoyyli) tai aryylimetyylliryhmä (erityisesti bentsyyli). Suojauksen poisto-olosuhteet edellä olevien suojaryhmien osalta vaihtelevat tarpeen mukaan valitusta suojaryhmästä riippuen. Täten esimerkiksi asyylliryhmä, kuten alkanoyyli- tai aroyylliryhmä voidaan poistaa, esimerkiksi hydrolysoimalla sopivalla emäksellä, kuten alkalimetallihydroksidilla, esimerkiksi litium- tai natriumhydroksidilla. Vaihtoehtoisesti aryylimetyylliryhmä, kuten bentsyylliryhmä, voidaan poistaa esimerkiksi hydraamalla katalyytillä, kuten puuhiilellä olevalla palladiumilla.

Kaavan II mukaisia lähtöaineita voidaan saada orgaanisen kemian tavallisien menetelmin. Sellaisten lähtöai-

ne-esimerkkien valmistusta on selostettu oheisissa rajoittamattomissa esimerkeissä, jotka on esitetty ainoastaan valaisutarkoituksissa. Muita tarvittavia lähtöaineita voidaan saada analogisin menetelmin, joita on selostettu tai
 5 niiden muunnelmien mukaisesti, jotka ovat alan asiantuntijan orgaanisen kemistin tiedossa. Kaavan II mukaista lähtöainetta voidaan saada esimerkiksi poistamalla suojaus suojatusta kaavan III mukaisesta eetterijohdannaisesta



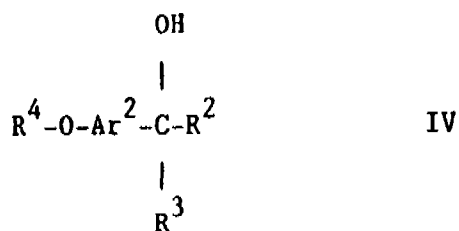
15 jossa R^4 on suojaava ryhmä ja vastineilla Ar^2 , R^1 , R^2 ja R^3 on edellä määritellyt merkitykset.

Sopiva suojaava ryhmä R^4 on esimerkiksi aryyylimetyyliryhmä (erityisesti bentsyyli), tri(1-4C)alkyyylisilyyli-
 ryhmä (erityisesti trimetyylisilyyli tai t-butyylidimetyylisilyyli), aryyliidi(1-4C)alkyyylisilyyliryhmä (erityisesti
 20 dimetyylifenyyylisilyyli), (1-4C)alkyyyliryhmä (erityisesti metyyli), (1-4C)alkoksimetyyliryhmä (erityisesti metoksimetyyli) tai tetrahydropyranyyliryhmä (erityisesti tetrahydropyran-2-yyli). Suojauksen poisto-olosuhteet edellä
 25 mainittujen suojaryhmien osalta vaihtelevat tarpeen mukaan suojaryhmän valinnasta riippuen. Täten esimerkiksi aryylimetyyliryhmä kuten bentsyyli- tai t-butyylidimetyylisilyyli-
 30 aryyli-dialkyyylisilyyliryhmä kuten t-butyylidimetyylisilyyli- tai dimetyylifenyyylisilyyliryhmä, voidaan poistaa esimerkiksi käsittelemällä sopivalla hapolla kuten kloorivety-, rikki-, fosfori- tai trifluorietikkahapolla tai
 35 alkalimetalli- tai ammoniumfluoridilla kuten natriumfluoridilla tai ensisijaisesti tetrabutyyliammoniumfluoridilla

la. Vaihtoehtoisesti alkyyliryhmä voidaan poistaa esimerkiksi käsittelemällä alkalimetalli(1-4C)alkyyli-sulfidin kuten natriumtioetylaatin kanssa tai esimerkiksi käsittelemällä alkalimetalli-diaryylifosfidin kuten litiumdifenyyli-fosfidin kanssa. Vaihtoehtoisesti (1-4C)alkoksimetyyliryhmä tai tetrahydropyranyyliryhmä voidaan poistaa esimerkiksi käsittelemällä sopivan hapon, kuten kloorivety- tai trifluorietikkahapon kanssa.

Suojaryhmä R^4 voi olla esimerkiksi tri(1-4C)alkyyli-alkyyli-silyyliryhmä, joka voidaan poistaa jokaisen vastineissa Ar^2 , R^1 , R^2 ja R^3 olevan amino-, imino-, alkyyliamino-, karboksi- tai hydroksiryhmän suojaavan ryhmän säilyessä paikallaan.

Kaavan III mukaista suojattua eetterijohdannaista, jossa R^4 :llä on edellä määriteltä merkitys, voidaan saada alkyloimalla kaavan IV mukainen tertiaarinen alkoholi

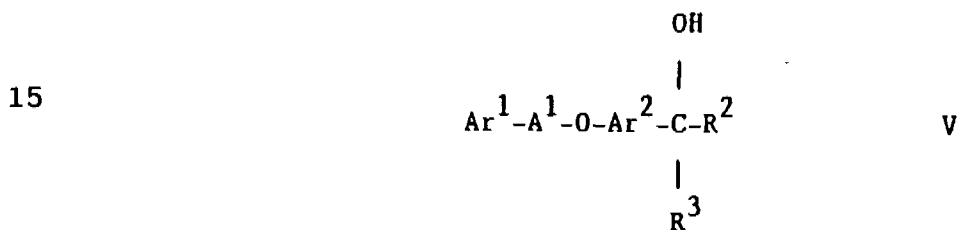


kaavan R^1-Z mukaisen alkylointiaineen kanssa, jossa kaavassa Z on edellä määriteltä korvattavissa oleva ryhmä, sopivan edellä määritellyn emäksen läsnä ollessa ja edellyttäen, että jokainen vastineissa Ar^2 , R^2 tai R^3 oleva amino-, imino-, alkyyliamino- tai hydroksiryhmä on suojattu tavallisella suojaryhmällä.

Kaavan IV mukaista tertiaarista alkoholilähtöainetta voidaan saada antamalla yhdisteen, joka on kaavan R^4-O-Ar^2-Z mukainen, jossa R^4 :llä ja Ar^2 :lla on edellä määritellyt merkitykset ja Z on edellä määriteltä halogeeniryhmä ja edellyttäen, että jokainen Ar^2 :ssa oleva amino-, alkyyliamino- tai hydroksiryhmä on suojattu tavallisella suojaryhmällä, reagoida joko kaavan R^6-M mukaisen metallo-orgaa-

nisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa R^6 on (1-6C)alkyyli-ryhmä kuten butyyli ja M on metalliryhmä, esimerkiksi litium, jolloin saadaan kaavan R^4-O-Ar^2-M mukaista metallo-
 5 orgaanista yhdistettä tai metallin, kuten magnesiumin kanssa, jolloin saadaan kaavan R^4-O-Ar^2-M-Z mukaista metallo-
 orgaanista yhdistettä; minkä jälkeen jommankumman näistä metallo-orgaanisista yhdisteistä voidaan antaa reagoida
 kaavan R^2-CO-R^3 mukaisen ketonin kanssa, jossa R^2 :lla ja
 10 R^3 :lla on edellä määritellyt merkitykset ja edellyttäen, että kukin R^2 :ssa ja R^3 :ssa oleva imino- tai hydroksiryhmä on suojattu tavallisella suojaryhmällä.

(b) Kaavan V mukaisen yhdisteen



alkylointi suoritetaan sopivan edellä määritellyn emäksen
 20 läsnä ollessa kaavan R^1-Z mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R^1 :llä ja Z :lla on edellä määritellyt merkitykset, edellyttäen, että kun vastineissa Ar^1 , Ar^2 , R^2 tai R^3 on amino-,
 imino-, alkyylimino-, hydroksi- tai karboksiryhmä, jokainen amino-, imino-, alkyylimino-, hydroksi- tai karboksi-
 25 ryhmä on suojattu tavallisella suojaryhmällä;
 minkä jälkeen jokainen vastineissa Ar^1 , Ar^2 , R^2 tai R^3 oleva ei-toivottu suojaryhmä poistetaan tavallisin tavoin.

Kaavan V mukaisia lähtöaineita voidaan saada orgaanisen kemian standardimenetelmin. Sellaisten lähtöaineiden
 30 valmistusesimerkkejä on selostettu oheisissa rajoittamattomissa esimerkeissä, jotka on esitetty ainoastaan valaisutarkoituksessa. Muita tarvittavia lähtöaineita voidaan saada analogisin menetelmin, joita on selostettu tai niiden muunnelmien mukaisesti, jotka ovat yleensä alan asiantuntevan orgaanisen kemistin tiedossa. Kaavan V mukaista
 35

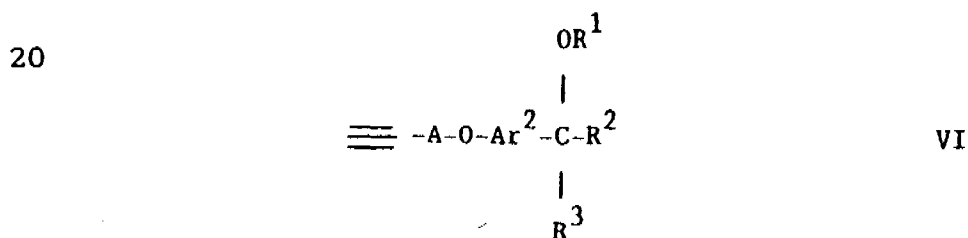
5 tertihaarista alkoholilähtöainetta voidaan saada esimerkiksi
 alkyloimalla, sopivan emäksen läsnä ollessa, kaavan $\text{HO-Ar}^2\text{-Z}$
 mukainen yhdiste, jossa Ar^2 :lla on edellä määriteltä
 merkitys ja Z on edellä määriteltä halogeeniryhmä, kaavan
 10 $\text{Ar}^1\text{-A}^1\text{-Z}$ mukaisen yhdisteen kanssa, jossa vastineilla Ar^1 ,
 A^1 ja Z on edellä määritellyt merkitykset ja edellyttäen,
 että jokainen Ar^1 :ssä tai Ar^2 :ssa oleva amino-, alkyyliami-
 no-, karboksi- tai hydroksiryhmä on suojattu tavallisella
 suojaryhmällä, jolloin saadaan kaavan $\text{Ar}^1\text{-A}^1\text{-O-Ar}^2\text{-Z}$ mukaista
 15 yhdistettä. Vaihtoehtoisesti kaavan $\text{Ar}^1\text{-A}^1\text{-O-Ar}^2\text{-Z}$ mu-
 kaista yhdistettä voidaan saada, esimerkiksi alkyloimalla
 sopivan emäksen läsnä ollessa kaavan $\text{Ar}^1\text{-A}^1\text{-OH}$ mukainen
 yhdiste, jossa Ar^1 :llä ja A^1 :llä on edellä määritellyt mer-
 kitykset, kaavan $\text{Z-Ar}^2\text{-Z}$ mukaisen yhdisteen kanssa, jossa
 20 Z:lla ja Ar^2 :lla on edellä määritellyt merkitykset. Siten
 saatua tuotetta voidaan käsitellä joko kaavan $\text{R}^6\text{-M}$ mukaisen
 metallo-orgaanisen yhdisteen kanssa, jossa R^6 on (1-6C)al-
 kyyliiryhmä kuten butyyli ja M on metalliryhmä, esimerkiksi
 litium, jolloin saadaan kaavan $\text{Ar}^1\text{-A}^1\text{-O-Ar}^2\text{-M}$ mukaista me-
 25 tallo-orgaanista yhdistettä tai metallin, kuten magnesiumin,
 kanssa, jolloin saadaan kaavan $\text{Ar}^1\text{-A}^1\text{-O-Ar}^2\text{-M-Z}$ mukais-
 ta metallo-orgaanista yhdistettä. Jommankumman näistä me-
 tallo-orgaanisista yhdisteistä voidaan antaa reagoida kaa-
 van $\text{R}^2\text{-CO-R}^3$ mukaisen ketonin kanssa, edellyttäen, että
 30 jokainen R^2 :ssa tai R^3 :ssa oleva imino- tai hydroksiryhmä
 on suojattu tavallisella suojaryhmällä, jolloin saadaan
 haluttua kaavan V mukaista tertihaarista alkoholilähtöai-
 netta.

30 (c) Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,
 joissa A^1 on (3-6C)alkinyleeniryhmä, kaavan $\text{Ar}^1\text{-Z}$ mukainen
 yhdiste, jossa Ar^1 :llä on edellä määriteltä merkitys ja Z
 on halogeeniryhmä, kuten jodi, kytketään sopivan metallo-
 orgaanisen katalyytin läsnä ollessa, kaavan VI mukaisen
 etinyyliyhdisteen kanssa, jossa A on (1-4C)alkyleeni ja

vastineilla Ar^2 , R^1 , R^2 ja R^3 on edellä määritellyt merkitykset.

Sopiva metallo-orgaaninen katalyytti on esimerkiksi mikä tahansa alalla tunnettu sellaiseen kytkentäreaktioon soveltuva aine. Täten esimerkiksi sopivaa reagenssia muodostuu kun esimerkiksi sekoitetaan keskenään bis(trifenyyllifosfiini)palladiumkloridia tai tetrakis(trifenyyllifosfiini)palladiumia ja kuparihaloidia, esimerkiksi kuprodidia. Kytkentä suoritetaan tavallisesti sopivassa inertissä liuottimessa tai laimentimessa, esimerkiksi asetonitriilissä, 1,2-dimetoksietaanissa, tolueenissa tai tetrahydrofuraanissa, lämpötilan ollessa rajoissa esimerkiksi 10 - 80 °C, tarkoituksenmukaisesti 50 °C:ssa tai lähellä sitä ja sopivan emäksen, kuten esimerkiksi tri(1-4C)alkyyliamiinin, kuten trietyyliamiinin tai syklisen amiinin, kuten piperidiinin läsnä ollessa.

Kaavan VI mukaista lähtöaineena käytettävää etinyyliyhdistettä



voidaan saada esimerkiksi alkyloimalla sopivan emäksen läsnä ollessa, kaavan II mukainen yhdiste, jossa vastineilla Ar^2 , R^1 , R^2 ja R^3 on edellä määritellyt merkitykset, kaavan $H-C\equiv C-A-Z$ mukaisen alkylointiaineen kanssa, jossa A:lla on edellä määritelty merkitys ja Z on halogeeniryhmä ja edellyttäen, että jokainen vastineissa Ar^2 , R^1 , R^2 tai R^3 oleva amino-, imino-, alkyyliamino-, karboksi- tai hydroksiryhmä on suojattu tavallisella suojaryhmällä.

(d) Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Ar^1 :ssä tai Ar^2 :ssa on alkyylisulfinyyli- tai alkyylisulfonyylisubstituentti tai joissa R^2 ja R^3 yhdessä muo-

dostavat kaavan $-A^2-X-A^3-$ mukaisen ryhmän ja X on sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmä, hapetetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa Ar^1 :ssä tai Ar^2 :ssa on alkyylitiosubstituentti tai jossa X on tioryhmä.

- 5 Sopiva hapettava aine on esimerkiksi jokainen alalla tunnettu aine, joka hapettaa tioryhmän sulfinyyliksi ja/tai sulfonyyliksi, esimerkiksi vetyperoksidi, perhappo (kuten 3-klooriperoksibentsoehappo tai peroksietikkahappo), alkalimetalli-peroksisulfaatti (kuten kaliumperoksi-
- 10 monosulfaatti), kromitrioksidi tai kaasumainen happi platinan läsnä ollessa. Hapetus suoritetaan tavallisesti mahdollisimman lievissä olosuhteissa ja käyttämällä tarvittava stökiometrinen määrä hapettavaa ainetta ylihapettumis-
- 15 välttämiseksi. Yleensä reaktio suoritetaan sopivassa liuottimessa tai laimentimessa kuten metyleenikloridissa, kloroformissa, asetonissa, tetrahydrofuraanissa tai t-butyylimetyylieetterissä ja lämpötilan ollessa esimerkiksi
- 20 ympäristönlämpötila tai lähellä sitä, se on rajoissa 15 - 35 °C. Haluttaessa yhdistettä, jossa on sulfinyyli-ryhmä, voidaan käyttää myös lievempää hapettavaa ainetta, esimerkiksi natrium- tai kaliummetaperjodaattia, tarkoituksenmukaisesti polaarissa liuottimessa kuten etikkahapossa tai etanolissa. Huomattakoon, että haluttaessa kaavan I mu-
- 25 kaista yhdistettä, jossa on sulfonyyli-ryhmä, sitä voidaan saada hapettamalla vastaavaa sulfinyyliyhdistettä samoin kuin vastaavaa tioyhdistettä.

- (e) Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Ar^1 :ssä tai Ar^2 :ssa on alkanoyyliaminosubstituentti,
- 30 asyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa Ar^1 :ssä tai Ar^2 :ssa on aminosubstituentti.

- Sopiva asylointiaine on esimerkiksi jokainen alalla tunnettu aminon asylointiin asyyliaminoksi soveltuva aine, esimerkiksi asyylihaloidi, esimerkiksi (2-6C)alkanoyylikloridi tai -bromidi, sopivan emäksen läsnä ollessa, al-
- 35

kaanihappoanhydridi, esimerkiksi (2-6C)alkaanihappoanhydridi tai alkaalihappo-seka-anhydridi, esimerkiksi seka-anhydridi, joka on muodostettu antamalla alkaanihapon ja (1-4C)alkoksikarbonyylihaloidin, esimerkiksi (1-4C)alkoksikarbonyylikloridin, reagoida sopivan emäksen läsnä ollessa. Yleensä reaktio suoritetaan sopivassa liuottimessa tai laimentimessa kuten metyleenikloridissa, asetonissa, tetrahydrofuraanissa tai t-butyylimetyylieetterissä ja lämpötilan ollessa esimerkiksi ympäristönlämpötila tai lähellä sitä, se on rajoissa 15 - 35 °C. Sopiva emäs sitä tarvittaessa on esimerkiksi pyridiini, 4-dimetyyliamino-pyridiini, trietyyliamiini, etyyliidi-isopropyyliamiini, N-metyylimorfoliini, alkalimetallikarbonaatti, esimerkiksi kaliumkarbonaatti tai alkalimetallikarboksylaatti, esimerkiksi natriumasetaatti.

(f) Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 on alkanoyyli tai bentsoyyli, jossa on mahdollisesti edellä määritelty substituentti, asyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on vety. Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 on alkanoyyli, asylointireaktio voidaan suorittaa käyttämällä esimerkiksi sopivaa edellä määriteltyä asylointiainetta. Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 on bentsoyyli, jossa on mahdollisesti substituentti, asylointi voidaan suorittaa käyttämällä esimerkiksi bentsoyylihaloidia, esimerkiksi bentsoyylikloridia tai -bromidia, sopivan edellä määritellyn emäksen läsnä ollessa.

(g) Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Ar^1 :ssä on alkenyyli-substituentti tai A^1 on alkenyleeni, pelkistetään vastaava yhdiste, jossa Ar^1 :ssä on alkenyyli-substituentti tai Ar^1 on alkinyleeni. Yleensä käytetään olosuhteita, jotka ovat alalla standardin mukaisia alkinyyli- tai alkinyleeniryhmän pelkistämiseksi. Täten esimerkiksi pelkistys voidaan suorittaa hydraamalla alkinyyli- tai alkinyleeniyhdisteen liuosta inertissä liuotti-

5 messa tai laimentimessa sopivan metallikatalyytin läsnä ollessa. Sopiva inertti liuotin on esimerkiksi alkoholi, esimerkiksi metanoli tai etanoli tai eetteri, esimerkiksi tetrahydrofuraani tai t-butyylimetyylieetteri. Sopiva metallikatalyytti on esimerkiksi palladium tai platina inertillä kantajalla, esimerkiksi puuhiilellä tai bariumsulfaatilla.

10 Ensisijaisesti käytetään palladium-bariumsulfaattikatalyyttiä, jotta voitaisiin pääasiallisesti estää alkiynyli- tai alkinyleeniryhmän ylipelkistymisen alkyyli- tai vastaavasti alkyleeniryhmäksi. Reaktio suoritetaan tavallisesti lämpötilan ollessa ympäristönlämpötila tai lähellä sitä, se on rajoissa 15 - 35 °C.

15 Vaihtoehtoisesti pelkistys voidaan suorittaa käsittelemällä alkiynyli- tai alkinyleeniyhdisteen liuosta inertissä liuottimessa tai laimentimessa sopivan seoksen kanssa, kuten seoksen kanssa, jossa on suhteessa 1:1 metallo-orgaanista hydridiä, esimerkiksi di(1-6C)alkyyli-aluminiumhydridiä, kuten di-isobutyylialuminiumhydridiä ja 20 alkyylimetallia, esimerkiksi (1-6C)alkyyllilitiumia kuten metyyllilitiumia. Sopiva inertti liuotin tai laimennin on esimerkiksi tetrahydrofuraani, dietyylieetteri tai t-butyylimetyylieetteri ja yleensä reaktio suoritetaan lämpötilan ollessa esimerkiksi rajoissa -25 °C - ympäristönlämpötila (erityisesti -10 - 10 °C).

25 (h) Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Ar²:ssa on alkoksi- tai substituoitu alkoksisubstituentti tai alkyyliamino-, dialkyyliamino- tai substituoitu alkyylaminosubstituentti, alkyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa Ar²:ssa on hydroksisubstituentti tai aminosubstituentti.

30 Sopiva alkylointiaine on esimerkiksi jokainen alalla tunnettu aine, jota käytetään hydroksin alkyloimiseksi alkoksiksi tai substituoituksi alkoksiksi tai aminon alkyloimiseksi alkyyliaminoksi, dialkyyliaminoksi tai substi-

tuoiduksi alkyyliminoksi, esimerkiksi alkyyli- tai substituoitu alkyylihaloidi, esimerkiksi (1-6C)alkyylikloridi, -bromidi tai -jodidi tai substituoitu (1-4C)alkyylikloridi, -bromidi tai -jodidi, sopivan emäksen läsnä ollessa.

5 Sopiva emäs alkylointireaktioon on esimerkiksi alkali- tai maa-alkalimetallikarbonaatti, -hydroksidi tai -hydridi, esimerkiksi natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, natriumhydridi tai kaliumhydridi. Alkylointireaktio suoritetaan ensisijaisesti

10 sopivassa inertissä liuottimessa tai laimentimessa, esimerkiksi N,N-dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, asetonissa, 1,2-dimetoksietaanissa tai tetrahydrofuraanissa ja lämpötilan ollessa rajoissa esimerkiksi 10 - 150 °C, tarkoituksenmukaisesti ympäristönlämpötila tai

15 lähellä sitä.

(i) Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Ar^1 :ssä tai Ar^2 :ssa on aminosubstituentti, pelkistään kaavan I mukainen yhdiste, jossa Ar^1 :ssä tai Ar^2 :ssa on nitrosubstituentti.

20 Sopiva pelkistysaine on esimerkiksi jokainen aine, joka tunnetaan alalla nitroryhmän pelkistämiseksi aminoryhmäksi. Täten esimerkiksi pelkistys voidaan suorittaa hydraamalla nitroyhdisteen liuosta inertissä liuottimessa tai laimentimessa sopivan metallikatalyytin, esimerkiksi

25 hienojakoisen platinametallin läsnä ollessa (saatu pelkistämällä platinaoksidia in situ). Sopiva inertti liuotin tai laimennin on esimerkiksi alkoholi, esimerkiksi metanoli, etanoli tai isopropanoli tai eetteri, esimerkiksi tetrahydrofuraani.

30 Muu sopiva pelkistävä aine on esimerkiksi aktivoitu metalli, kuten aktivoitu rauta (valmistettu pesemällä rautajauhe laimealla happon, kuten kloorivetyhappon liuoksella). Täten esimerkiksi pelkistys voidaan suorittaa lämmittämällä nitroyhdisteen ja aktivoidun metallin seosta sopivassa liuottimessa tai laimentimessa kuten veden ja alko-

35

holin, esimerkiksi metanolin tai etanolin seoksessa, lämpötilan ollessa rajoissa esimerkiksi 50 - 150 °C, tarkoituksenmukaisesti 70 °C:ssa tai lähellä tätä.

Haluttaessa kaavan I mukaisen uuden yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, sitä voidaan saada esimerkiksi antamalla mainitun yhdisteen reagoida sopivan hapon tai emäksen kanssa käyttämällä tavanomaista menetelmää. Haluttaessa kaavan I mukaisen yhdisteen optisesti aktiivista muotoa, sitä voidaan saada suorittamalla jokin edellä mainituista menetelmistä käyttämällä optisesti aktiivista lähtöainetta tai erottamalla mainitun yhdisteen raseeminen muoto tavanomaista menetelmää käyttäen.

Monet tässä määritellyistä välituotteista ovat uusia, esimerkiksi kaavojen II, III, IV ja V mukaiset ja ne varataan keksinnön lisäkohteena.

Kuten aikaisemmin on mainittu, kaavan I mukaiset heterosykliset johdannaiset ovat entsyymi 5-LO:n inhibiitoreita. Tämän ehkäisyn vaikutukset voidaan osoittaa käyttämällä yhtä tai useampaa alla esitettyä standardimenetelmää:

(a) In vitro tapahtuva spektrofotometrinen entsyymikoesysteemi, joka määrittelee koeyhdisteen inhiboivat ominaisuudet soluttomassa systeemissä käyttämällä marsun neutrofiileistä eristettyä 5-LO:ta ja kuten ovat selostaneet D. Aharony ja R.L. Stein (J. Biol. Chem., 1986, 261(25), 11512 - 11519). Tällä kokeella saadaan arvio sisäisistä ehkäisyominaisuuksista liukoista 5-LO:ta vastaan solunulkoisessa ympäristössä.

(b) In vitro -koesysteemi, johon sisältyy koeyhdisteen idättäminen heprinisoidun ihmisen veren kanssa, ennen altistusta kalsium-ionofori A23187 kanssa ja mittaamalla sen jälkeen epäsuorasti inhiboivat vaikutukset 5-LO:hon määrittämällä LTB₄:n määrä käyttämällä spesifistä radioimmuunikoetta, jota ovat selostaneet Carey ja Forder (F. Carey ja R.A. Forder, Britt. J. Pharmacol. 1985, 84, 34P),

johon sisältyy proteiini-LTB₄-konjugaatin käyttö, joka on saatu aikaan käyttämällä Young'in et al. menetelmää (Prostaglandins, 1983, 26(4), 605 - 613). Koeyhdisteen vaikutukset entsyymi-syklo-oksygenaasiin (joka on yhteydessä vaihtoehtoisessa arakidonihapon aineenvaihdunnallisessa johtoradassa ja tuottaa prostaglandiineja, tromboksaaneja ja näitä lähellä olevia aineenvaihduntatuotteita) voidaan määrittää samanaikaisesti käyttämällä tromboksaani B₂(TxB₂):n osalta spesifistä radioimmuunikoetta, jota ovat selostaneet Carey ja Forder (ks. edellä). Tämä koe antaa osoituksen koeyhdisteen vaikutuksista 5-LO:ta vastaan ja myös syklo-oksygenaasia vastaan verisolujen ja proteiinien läsnä ollessa. Se mahdollistaa inhiboivan vaikutuksen määrittämiseen selektiivisesti 5-LO:hon tai syklo-oksygenaasiin.

(c) Ex vivo -koesysteemi, joka on edellisen kokeen b) muunnelma, johon sisältyy koeyhdisteen anto (tavallisesti suun kautta suspensionä, jota muodostuu lisättäessä koeyhdisteen liuosta dimetyylisulfoksidissa karboksimeetylliselluloosaan), veren kerääminen, heparinisoiminen, altistus A23187:n kanssa ja LT_{B4}:n ja Tx_{B2}:n radioimmuunikoetta. Tämä koe antaa osoituksen koeyhdisteen hyötyosuudesta 5-LO:n tai syklo-oksygenaasin inhibiittorina.

d) In vitro -koesysteemi, johon sisältyy koeyhdisteen inhiboivien ominaisuuksien määrittäminen LTC₄:n ja PGE₂:n vapautumista vastaan, joka on aiheutettu käyteaineella hiiren piileviin vatsakalvomakrofageihin, käyttämällä Humes'in menetelmää (J.L. Humes et al., Biochem. Pharmacol., 1983, 32, 2319 - 2322) ja tavallisia radioimmuunikoetsysteemejä LTC₄:n ja PGE₂:n määrittämiseen. Tämä koe antaa osoituksen inhiboivista vaikutuksista 5-LO:ta ja syklo-oksygenaasia vastaan valkuaisaineettomassa systeemissä.

e) In vivo -systeemi, johon sisältyy koeyhdisteen vaikutusten määrittäminen arakidonihapon tulehdusreaktion

ehkäisyssä kaninihomallissa, jonka ovat kehittäneet D. Ake et al. (Brit. J. Pharmacol., 1986, 89, 431 - 438). Tämä koe antaa osoituksen in vivo -mallissa 5-LO-inhibiittorien osalta, joita on annettu paikallisesti tai suun kautta.

f) In vivo -systeemi, johon sisältyy koeyhdisteen vaikutusten määrittäminen, jota on annettu suun kautta tai laskimonsisäisesti leukotrieeniin syy-yhteydessä olevaan keuhkoputken kuristumaan, joka on aiheutettu antigeenialtistuksen avulla marsuihin, joille on ensin annettu antihistamiinia (mepyramiinia), β -adrenergista salpaavaa ainetta (propranololia) ja syklo-oksigenaasi-inhibiittoria (indometasiinia), käyttämällä W.H. Anderson'in et al. menetelmää (British J. Pharmacology, 1983, 78(1), 67 - 574). Tämä koe antaa edelleen käyttöön in vivo -kokeen 5-LO-inhibiittorien toteamiseksi.

Vaikkakin kaavan I mukaisten yhdisteiden farmakologiset ominaisuudet vaihtelevat odotetusti rakenteellisten muutosten kera, yleisesti kaavan I mukaiset yhdisteet omaavat 5-LO:ta inhiboivia vaikutuksia seuraavin konsentraatioin tai annoksien yhdessä tai useammassa edellä mainituista kokeista a - f:

Koe a): IC_{50} rajoissa, esimerkiksi 0,01 - 30 μ moolia;

(Koe b): IC_{50} (LTB_4) rajoissa, esimerkiksi 0,01 - 40 μ moolia, IC_{50} (TxB_2) rajoissa, esimerkiksi 40 - 200 μ moolia;

Koe c): Suun kautta ED_{50} (LTB_4) rajoissa, esimerkiksi 1 - 200 mg/kg;

Koe d): IC_{50} (LTC_4) rajoissa, esimerkiksi 0,001 - 1 μ moolia, IC_{50} (PGE_2) rajoissa, esimerkiksi 20 - 1 000 μ moolia;

Koe e): Tulehduksen ehkäisy rajoissa, esimerkiksi 0,3 - 100 μ g ihonsisäisesti;

Koe f): ED_{50} rajoissa, esimerkiksi 0,5 - 10 mg/kg, i.v.

5 Mitään ilmeistä toksisuutta tai muita epäsuotuisia vaikutuksia ei esiinny kokeissa c, e ja/tai f, kun kaavan I mukaisia yhdisteitä on annettu useita kertoja pienintä inhiboivaa annostaan suurempana annoksena tai konsentraationa.

10 Täten esimerkkinä yhdisteen 4-metoksi-4-[3-(naft-2-yyli-metoksi)fenyyli]tetrahydropyraanilla IC_{50} on 0,1 μ moolia LTB_4 :ää vastaan ja > 40 μ moolia TxB_2 :ta vastaan kokeessa b ja suun kautta annettuna ED_{50} on 5 mg/kg LTB_4 :ää vastaan kokeessa c. Yleensä kaavan I mukaisilla yhdisteillä, jotka ovat erityisen ensisijaisia, IC_{50} on < 1 μ moolia LTB_4 :ää vastaan ja > 40 μ moolia TxB_2 :ta vastaan kokeessa b
15 ja suun kautta annettuna ED_{50} on < 100 mg/kg LTB_4 :ää vastaan kokeessa c.

20 Nämä yhdisteet ovat esimerkkejä keksinnön heterosyklisistä johdannaisista, joilla on selektiivisiä inhiboivia ominaisuuksia 5-LO:n suhteen, vastakohtana syklo-oksigenaasille, jonka selektiivisten ominaisuuksien odotetaan antavan parempia terapeuttisia ominaisuuksia, esimerkiksi vähentäen tai ehkäisten sivuvaikutuksia maha-suoliseudussa, jotka usein ovat yhteydessä syklo-oksigenaasi-inhibiittoreihin kuten indometasiiniin.

25 Keksinnön lisäkohteen mukaisesti kohteena on farmaseuttinen yhdistelmä, joka sisältää kaavan I mukaista heterosyklistä johdannaista tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantajan yhteydessä.

30 Yhdistelmä voi olla muodossa, joka soveltuu käytettäväksi suun kautta, esimerkiksi tabletti, kapseli, vesi- tai öljyliuos, suspensio tai emulsio; paikallista käyttöä varten, esimerkiksi ihovoide, voide, geeli tai vesi- tai öljyliuos tai -suspensio; nenään käyttöä varten, esimerkiksi nuuska, nenäsuihke tai nenätipat; vaginaan tai perä-
35

aukkoon käyttöä varten, esimerkiksi peräpuikko; hengittämällä antoa varten, esimerkiksi hienojakoinen jauhe tai nestemäinen aerosoli; kielen alla pitämistä varten tai suussa käyttöä varten, esimerkiksi tabletti tai kapseli
 5 tai parenteraalista käyttöä varten (laskimonsisäinen, ihonalainen, lihaksensisäinen, suonensisäinen tai letkuruiskeena anto mukaan lukien), esimerkiksi steriili vesi- tai öljyliuos tai suspensio.

Yleensä edellä mainittuja yhdistelmiä voidaan valmistaa tavalliseen tapaan tavanomaisia täyteaineita käyttäen.
 10

Aktiivisen aineosan (s.o. kaavan I mukaisen heterosyklisen johdannaisen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan) määrä, joka yhdistetään yhden tai useamman
 15 täyteaineen kanssa yksityisen annosmuodon valmistamiseksi, vaihtelee tarpeen mukaan riippuen käsiteltävästä potilaasta ja tietystä antotiestä. Esimerkiksi seosmuoto, joka on tarkoitettu annettavaksi ihmisille suun kautta, sisältää yleensä esimerkiksi 0,5 mg - 2 g aktiivista ainetta yhdistettynä sopivan ja tarkoituksenmukaisen määrän kanssa täyteaineita, joiden määrä voi vaihdella noin 5:stä noin
 20 98 paino-%:iin koko yhdistelmän painosta laskien. Annosyksikkömuodot sisältävät yleensä noin 1 mg - noin 500 mg aktiivista aineosaa.

Keksinnön lisäkohteen mukaisesti kohteena on kaavan I mukainen heterosyklinen johdannainen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, joka on tarkoitettu käytettäväksi ihmisen tai eläimen kehon hoitomenetelmässä terapian yhteydessä.
 25

Keksinnön piiriin sisältyy myös menetelmä sairauden tai lääkinnällisen yleistilan hoitamiseksi, joka on pelkästään tai osittain yhden tai useamman leukotrieenin välittämä, joka menetelmä on tunnettu siitä, että sellaista hoitoa tarvitsevalle lämminveriselle eläimelle annetaan
 30 tehoava määrä edellä määriteltä aktiivista aineosaa. Kek-

sinnön kohteena on myös sellaisen aktiivisen aineen käyttö uuden lääkkeen valmistamiseksi, joka on tarkoitettu käytettäväksi leukotrieenin välittämän sairauden tai lääkinällisen tilan yhteydessä.

5 Terapeuttisiin tai ennaltaehkäisy tarkoituksiin käytettävän kaavan I mukaisen heterosyklisen johdannaisen annoksen suuruus vaihtelee luonnollisesti eläimen tai potilaan sairaustilojen luonteesta ja vakavuudesta, iästä ja sukupuolesta ja antotiestä, lääketieteen hyvin tunnettujen periaatteiden mukaisesti. Kuten edellä on mainittu, kaavan I mukaiset heterosykliset johdannaiset ovat käyttökelpoisia hoidettaessa allergisia ja tulehduksellisia tiloja, jotka johtuvat ainoastaan tai osittain arakidonihapon aineenvaihdunnallisten tuotteiden vaikutuksista, jonka syynä on lineaarinen (5-LO:n katalysoima) johtorata ja erityisesti leukotrieenit, joiden tuotanto on 5-LO:n välittämä. Kuten aikaisemmin on mainittu, sellaisia tiloja ovat esimerkiksi astmaattiset tilat, allergiset reaktiot, allergi-

10 nen nuha, allerginen shokki, hilsetystauti, herkistynyt ihotulehdus, sydänverisuoni- ja aivoverisuonisairaudet, jotka ovat luonteeltaan tulehduksellisia, niveltulehdus- ja nivelen tulehduksellinen sairaus ja tulehdukselliset suolisairaudet.

 Käytettäessä kaavan I mukaista yhdistettä terapeut-

25 tisiin tai ennaltaehkäisy tarkoituksiin, sitä annetaan yleensä siten, että päivittäin saatava annos on rajoissa esimerkiksi 0,5 - 75 mg kehon painon kiloa kohden, annettuna tarvittaessa jaettuina annoksina. Käytettäessä parenteraalista antotietä, yleensä annetaan pienempiä annoksia.

30 Täten esimerkiksi laskimonsisäiseen antoon käytetään yleensä annos, joka on rajoissa esimerkiksi 0,5 - 30 mg kehon painon kiloa kohden. Samoin sisäänhengittämällä antoa varten käytetään annosta, joka on rajoissa esimerkiksi 0,5 - 25 mg kehon painon kiloa kohden.

Vaikkakin kaavan I mukaisilla yhdisteillä on ensisijaisesti arvoa lämmينverisille eläimille (ihminen mukaan lukien) tarkoitettuina terapeuttisina aineina, ne ovat käyttökelpoisia myös milloin tahansa tarvittaessa, ehkäisemään entsyymiä 5-LO. Täten ne ovat käyttökelpoisia farmakologisina standardeina käytettäväksi kehitettäessä uusia biologisia kokeita ja tutkittaessa uusia farmakologisia aineita.

Johtuen niiden vaikutuksista leukotrieenituotantoon, kaavan I mukaisilla yhdisteillä on tiettyjä solusuoja-vaikutuksia, esimerkiksi ne ovat käyttökelpoisia pienentäen tai heikentäen syklo-oksigenaasia inhiboivien ei-steroidaalisten tulehduksen vastaisten aineiden (NSAIA), kuten indometasiinin, asetyylisalisyylihapon, ibuprofeenin, sulindacin, tolmetinin ja piroxicamin tiettyjä haitallisia vaikutuksia maha-suoliseudussa. Lisäksi kaavan I mukaisen 5-LO-inhibiittorin anto yhdessä NSAIA:n kanssa voi aiheuttaa jälkimmäisen aineen määrän vähenemisen, joka tarvitaan terapeuttisen vaikutuksen tuottamiseen, pienentäen siten haitallisten sivuvaikutusten todennäköisyyttä. Keksinnön lisäkohteen mukaisesti kohteena on farmaseuttinen yhdistelmä, joka sisältää kaavan I mukaista heterosyklistä johdannaista tai sen edellä määriteltä farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, syklogenaasia inhiboivan ei-steroidaalisen tulehduksen vastaisen aineen (kuten edellä mainitun aineen) yhteydessä tai seoksena ja farmaseuttisesti hyväksyttävää laimenninta tai kantajaa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden solusuoja-vaikutukset ovat osoitettavissa esimerkiksi standardin mukaisessa laboratoriomallissa, joka vahvistaa suojausta indometasiinin indusoimaa tai etanolin indusoimaa haavautumista vastaan rottien maha-suoliseudussa.

Keksinnön yhdistelmät voivat lisäksi sisältää yhtä tai useampaa terapeuttista tai ennalta ehkäisevää ainetta, joilla tiedetään olevan arvokkaita ominaisuuksia hoidet-

tavan sairauden suhteen. Täten esimerkiksi tunnettu verihiutaleiden kasautumisen inhibiittori, veren niukkarasvaisuutta edistävä aine, verenpainetta alentava aine, β -adrenerginen salpaaja tai verisuonia laajentava aine voi myös-

5 kin olla käyttökelpoinen keksinnön farmaseuttisessa yhdistelmässä käytettäväksi sydän- tai verisuonisairauden tai yleistilan hoidossa. Samoin, esimerkkinä mainiten, antihistamiini, steroidi (kuten beclomethasone-dipropionaatti), natriumkromoglykaatti, fosfodiesteri-
 10 tai β -adrenerginen stimulantti voi myöskin olla käyttökelpoinen keksinnön farmaseuttisessa yhdistelmässä käytettäväksi keuhkosairauden tai yleistilan hoitamiseen.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan myös käyttää yhdistelmänä leukotrieeni-antagonistien kanssa, kuten sell-

15 laisten kanssa, joita on paljastettu EP-patenttiselityksissä nro 179 619, 199 543, 220 066, 227 241, 242 167, 290 145, 337 765, 337 766 ja 337 767, jotka on liitetty tähän viitteeksi.

Keksintöä valaistaan nyt seuraavin rajoittamattomin

20 esimerkein, joissa, ellei toisin ole mainittu:

(i) haihdutukset suoritettiin pyörivinä haihdutuksina vakuumissa ja jatkokäsittelyt suoritettiin jäljellä olevien kiinteiden aineiden suodattamalla tapahtuneen poistamisen jälkeen;

25 (ii) operaatiot suoritettiin huoneenlämpötilassa, se on rajoissa 18 - 20 °C ja inertin kaasuatmosfäärin, kuten argonin suojaamana;

(iii) kromatografointi kolonnissa (flash-menetelmällä) ja keskipainenestekromatografointi (MPLC) suoritettiin Merck Kieselgel -piidioksidilla (Art. 9385), jota
 30 saatiin tuottajalta E. Merck, Darmstadt, Länsi-Saksa;

(iv) saannot on ilmoitettu vain valaisumielessä eivätkä ole välttämättä saatavissa olevia maksimisaantoja;

(v) kaavan I mukaisten lopputuotteiden mikroanalyysit
 35 sit ovat tyydyttäviä ja niiden rakenteet varmistettiin NMR- ja massaspektrimenetelmin;

(vi) välituotteita ei yleensä luonnehdittu täydellisesti ja puhtaus määritettiin ohkokromatografisesti, infrapuna (IR)- tai NMR-analyysin;

(vii) sulamispisteet ovat korjaamattomia ja määritettiin Mettler SP62 automaattista sulamispistelaitetta käyttäen; kaavan I mukaisten lopputuotteiden sulamispisteet määritettiin tavallisesta orgaanisesta liuottimesta, kuten etanolista, metanolista, asetonista, eetteristä tai heksaanista, pelkästä tai niiden seoksesta uudelleenki-
teyttämisen jälkeen; ja

(viii) tasopolaroituneen valon spesifinen rotaatio $[\alpha]^D$, määritettiin käyttämällä natrium D-viivaa (5890 Ångström-yksikköä), 20 °C:ssa ja yleensä käyttämällä näytekonsentraatioita noin 1 g/100 ml liuotinta.

15 **Esimerkki 1**

Seosta, jossa oli 4-hydroksi-4-[3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]tetrahydropyraania (1,9 g), natriumhydridiä (0,27 g 50-paino-%:ista mineraaliöljydispersiota), 1,4,7,10,13-pentaoksasyklopentadekaania (tämän jälkeen nimityksenä on 15-crown-5, 0,2 g) ja tetrahydrofuraania (10 ml) sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 15 minuuttia. Lisättiin metyylijodidia (0,35 ml) ja seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 15 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös jaettiin dietyylieetteriin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridin ja dietyylieetterin seosta suhteessa 9:1, v/v. Näin saatiin 4-metoksi-4-[3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]tetrahydropyraania (1,8 g, 94 %), sp. 66,5 - 67,5 °C.

4-hydroksi-4-[3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]tetrahydropyraanilähtöainetta saatiin seuraavasti:

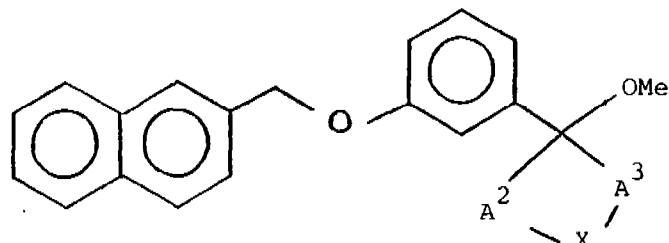
Grignard-reagenssia valmistettiin lämmittämällä seosta, jossa oli 3-(naft-2-yylimetoksi)bromibentseeniä

- (3 g), magnesiumjauhetta (0,23 g) ja tetrahydrofuraania (12 ml) 30 °C:ssa 1,5 tuntia. Reagenssi jäähdytettiin 20 °C:seen ja tiputtamalla lisättiin liuos, jossa oli tetrahydropyran-4-onia (0,88 ml) tetrahydrofuraanissa (5 ml).
- 5 Seosta lämmitettiin 30 °C:ssa 15 tuntia, haihdutettiin kuiviin ja jäännös jaettiin etyyliasetaattiin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin
- 10 kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridin ja dietyylieetterin seosta suhteessa 7:3, v/v. Näin saatiin 4-hydroksi-4-[3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]tetrahydropyraania (2,06 g, 42 %). sp. 130 - 131 °C.

Esimerkki 2

- 15 Toistettiin esimerkissä 1 selostettu menetelmä, paitsi että 4-hydroksi-4-[3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]tetrahydropyraanin asemesta käytettiin sopivaa syklistä eetteriä. Näin saatiin seuraavassa taulukossa esitettyjä yhdisteitä:

Taulukko IA



10	Esim. 2	A^2	X	A^3	Sp.	Saanto
	Yhdiste nro				(°C)	(%)
	1	CH_2	0	$(CH_2)_2$	89-90	37
15	2	$(CH_2)_2$	0	$CH(Me)$	106-107	70
	3	$(CH_2)_2$	S	$(CH_2)_2$	106-107	57
	4 ^a	CH_2	0	$(CH_2)_4$	öljy	58
	5	CH_2	0	$(CH_2)_3$	79-80	47

20 Huomautuksia

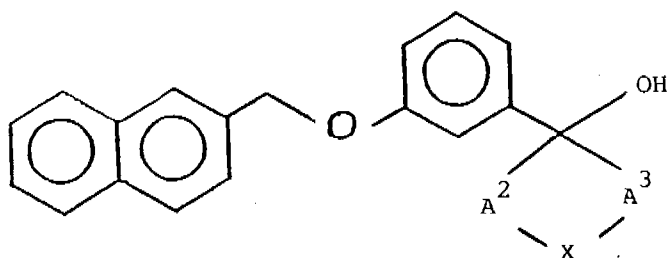
a. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit ($CDCl_3$, δ -arvot): 1,6 - 2,25 (m, 6H), 3,05 (s, 3H), 3,5 - 4,15 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 6,8 - 7,7 (m, 7H), 7,7 - 7,8 (m, 4H).

25 Sopivia syklisiä eetterilähtöaineita saatiin käyttämällä menetelmää, jota on selostettu esimerkin 1 osassa, joka koskee lähtöaineiden valmistusta, paitsi että tetrahydropyran-4-onin asemesta käytettiin sopivaa aldehydiä tai ketonia. Näin saatiin syklisiä eetterilähtöaineita, jotka on esitetty seuraavassa taulukossa:

30

Taulukko IB

5



10

Lähtöaine	A ²	X	A ³	Sp.	Saanto
Esimerkki 2				(°C)	(%)
Yhdiste nro					
1a	CH ₂	0	(CH ₂) ₂	89-90	65
2	(CH ₂) ₂	0	CH(Me)	100-101	30
3	(CH ₂) ₂	S	(CH ₂) ₂	140-141	59
4 ^b	CH ₂	0	(CH ₂) ₄	115-116	30
5 ^c	CH ₂	0	(CH ₂) ₃	öljy	46

15

20

Huomautuksia

a. 3-ketotetrahydrofuraania, käytetty lähtöaineena, saatiin suorittamalla 3-hydroksitetrahydrofuraanin Swern-hapetus käyttämällä menetelmää, jota on selostettu julkaisussa J. Org. Chem., 1978, 43, 2480.

25

b. 3-keto-oksepaania (0,17 g, 26 %), käytetty lähtöaineena, saatiin hydraamalla liuosta, jossa oli 2,3,4,5-tetrahydro-oksepin-3-olia (0,6 g; Chem. & Ind., 1985, 600) etanolissa (30 ml) 5-%:isen palladium-puuhiilikatalyytin läsnä ollessa; minkä jälkeen seurasi saadun 3-hydroksioksepaanin Swern-hapetus käyttämällä julkaisussa J. Org. Chem., 1978, 43, 2480 selostettua menetelmää.

30

c. 3-ketotetrahydropyraania, käytetty lähtöaineena, saatiin suorittamalla 3-hydroksitetrahydropyraanin Swern-hapetus (J. Org. chem., 1985, 50, 1587) käyttämällä mene-

telmää, jota on selostettu julkaisussa J. Org. Chem., 1978, 43, 2480.

Esimerkki 3

Seokseen, jossa oli (2RS,4SR)-4-(3-bentsyylioksi-
 5 5-fluorifenyyli)-4-hydroksi-2-metyylitetrahydropyraania
 (0,45 g) ja dimetyyliformamidia (5 ml) jäähdytettynä
 jäähauteessa, lisättiin natriumhydridiä (0,068 g 55-pai-
 no-%:ista mineraaliöljydispersiota) ja seosta sekoitettiin
 45 minuuttia. Lisättiin metyylijodidia (0,11 ml) ja seosta
 10 sekoitettiin 15 minuuttia. Jäähaude poistettiin ja seosta
 sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 30 minuuttia. Seos
 kaadettiin veteen (15 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla
 (3 x 15 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kylläs-
 tetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin (MgSO₄)
 15 ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromato-
 grafoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina tolueenin ja
 etyyliasetaatin seosta suhteessa 10:1, v/v. Näin saatiin
 öljynä ((2RS,4SR)-4-(3-bentsyylioksi-4-fluorifenyyli)-4-
 metoksi-2-metyylitetrahydropyraania (0,33 g, 71 %);
 20 NMR-spektri (CDCl₃ δ-arvot): 1,18 (d, 3H), 1,52 (dublettien
 dubletti, 1H), 1,86 - 1,98 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,8 -
 3,95 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,60 (triplettien dubletti,
 1H), 6,70 (triplettien dubletti, 1H), 6,80 (t, 1H), 7,3 -
 7,44 (m, 5H);
 25 Massaspektri : P m/e 330;
 Alkuaineanalyysi: Saatu C 72,5 H 7,1
 C₂₀H₂₃FO₃ edellyttää C 72,7 H 7,0 %.

(2RS,4SR)-4-(3-bentsyylioksi-5-fluorifenyyli)-4-
 hydroksi-2-metyylitetrahydropyraanilähtöainetta saatiin
 30 seuraavasti:

Seosta, jossa oli bentsyylialkoholia (10 g), nat-
 riumhydridiä (4,44 g, 50-paino-%:ista mineraaliöljydisper-
 siota) ja dimetyyliasetamidia (180 ml) sekoitettiin ympä-
 ristönlämpötilassa tunnin ajan; lisättiin 1-bromi-3,5-di-
 35 fluoribentseeniä (10,65 ml) ja eksotermistä reaktioseosta

sekoitettiin kaksi tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös jaettiin metyleenikloridiin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina petrolieetterin (kp. 60 - 80 °C) ja etyyliasetaatin seosta 20:1, v/v. Näin saatiin nesteenä bentsyyli-3-bromi-5-fluorifenyyliieetteriä (19,5 g, 75 %).

Liuos, jossa oli n-butyylilitiumia (6,5 ml 1,6-mol. heksaaniliuosta) lisättiin liuokseen, jossa oli osa (2,81 g) näin saadusta bentsyyliieetteristä tetrahydrofuraanissa (50 ml), joka oli jäädytetty -78 °C:seen ja seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 40 minuuttia. Lisättiin liuos, jossa oli 2-metyylitetrahydropyran-4-onia (1,14 g; J. Amer. Chem. Soc., 1982, 4666) tetrahydrofuraanissa (5 ml), seosta sekoitettiin -78 °C:ssa 30 minuuttia ja annettiin sitten lämmetä ympäristönlämpötilaan. Lisättiin kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta (30 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 30 ml). Orgaaniset uutteet yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös, joka sisälsi diastereoisomeerin seosta, puhdistettiin ja isomeerit erotettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina tolueenin ja etyyliasetaatin seosta 5:1, v/v. Näin saatiin (2RS,4SR)-4-(3-bentsyylioksi-5-fluorifenyyli)-4-hydroksi-2-metyylitetrahydropyraania (0,74 g, 24 %) öljynä, s.o. 2-metyyli- ja 4-hydroksisubstituentit ovat trans-asemassa toisiinsa nähden; NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,20 (d, 3H), 1,58 (leveä s, 1H, OH), 1,52 (s, 2H), 1,99 - 2,14 (m, 1H), 3,86 - 4,02 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,60 (triplettien dubletti, 1H), 6,80 (triplettien dubletti, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,28 - 7,48 (m, 5H, aromaattinen); ja (2RS,4SR)-4-(3-bentsyylioksi-5-fluorifenyyli)-4-hydroksi-2-metyylitetrahydropyraania (1,52 g, 48 %), sp. 82 -

83 °C, s.o. 2-metyyli- ja 4-hydroksisubstituentit ovat cis-asemassa toisiinsa nähden;

NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot): 1,21 (t, 3H), 1,66 (dublettien dubletti, 1H), 1,80 (leveä s, 1H, OH), 1,96 (dublettien tripletti, 1H), 2,23 - 2,35 (m, 2H), 3,30 - 3,42 (m, 2H), 3,94 (kvartettien dubletti, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,64 (triplettien dubletti, 1H), 6,79 (triplettien dubletti, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,30 - 7,42 (m, 5H, aromaattinen).

Esimerkki 4

Toistettiin esimerkissä 1 seloettu menetelmä, paitsi että lähtöaineena käytettiin toista diastereoisomeeria, jota on selostettu esimerkin 18 osassa, joka käsittelee lähtöaineiden valmistusta, nimittäin (2RS,4SR)-4-(3-bentsyylioksi-5-fluorifenyyli)-4-hydroksi-2-metyylitetrahydropyraania. Näin saatiin (2SR,4SR)-4-(3-bentsyylioksi-5-fluorifenyyli)-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraania, öljynä (75 %);

NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot): 1,20 (d, 3H), 1,60 (dublettien dubletti, 1H), 1,91 (dublettien tripletti, 1H), 2,22 - 2,32 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,3 - 3,43 (m, 2H), 3,9 - 4,14 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,65 (triplettien dubletti, 1H), 6,74 (triplettien dubletti, 1H), 6,81 (t, 1H), 7,3 - 7,44 (m, 5H);

Massaspektri: P m/e 330;

Alkuaineanalyysi: Saatu C 72,6 H 7,1
C₂₀H₂₃FO₃ edellyttää C 72,7 H 7,0 %.

Esimerkki 5

Seosta, jossa oli (2RS,4SR)-4-(5-fluori-3-hydroksifenyyli)-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraania (0,35 g), 3-fenyyliprop-2-inyylibromidia (0,315 g), kaliumkarbonaattia (0,3 g) ja dimetyyliformamidia (5 ml) sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 15 tuntia. Seos jaettiin etyyliasettaattiin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdis-

tettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluent-
tina tolueenin ja etyyliasetaatin seosta 97,5:2,5, v/v.
Näin saatiin (2RS,4SR)-4-[5-fluori-3-(3-fenyyliprop-2-
inyylioksi)fenyyli]-4-metoksi-2-metyylinatriumhydroksidia
5 (0,37 g, 72 %), öljynä;

NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,19 (d, 3H), 1,55 (dublettien
dubletti, 1H), 1,87 - 2,02 (m, 5H), 3,0 (s, 3H), 3,8 -
3,95 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 6,64 - 6,78 (m, 2H), 6,88 (s,
1H), 7,24 - 7,98 (m, 5H);

10 Massaspektri: P m/e 354;

Alkuaineanalyysi: Saatu C 72,0 H 6,2

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FO}_3 \cdot 0,5$ etyyliasetaatti edellyttää C 72,3 H 6,8 %.

Lähtöaineena käytettyä (2RS,4SR)-4-(5-fluori-3-hyd-
roksifenyyli)-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraania saa-
15 tiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli (2RS,4SR)-4-(3-bentsyylioksi-5-
fluorifenyyli)-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraania
(1,58 g, esim. 3), 10-%:ista palladium-puuhiilikatalyyttiä
(0,16 g) ja etanolia (30 ml) sekoitettiin vetyatmosfääris-
20 sä neljä tuntia. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin
kuiviin. Näin saatiin haluttua lähtöainetta (1 g, 87 %),
sp. 127 °C.

Esimerkki 6

Toistettiin esimerkissä 5 selostettu menetelmä,
25 paitsi että lähtöaineena käytettiin toista diastereoiso-
meeria, nimittäin (2SR,4SR)-4-(5-fluori-3-hydroksifenyy-
li)-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraania. Näin saatiin
(2SR,4SR)-4-[5-fluori-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyy-
li]-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraania öljynä (78 %);

30 NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,18 (d, 3H), 1,62 (dublettien
dubletti, 1H), 1,93 (dublettien tripletti, 1H), 2,3 (m,
2H), 2,90 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,96 (kvartettien dublet-
ti, 1H), 4,93 (s, 2H), 6,68 - 6,83 (m, 2H), 6,91 (s, 1H),
7,25 - ,48 (m, 5H);

35 Massaspektri: P m/e 354;

Alkuaineanalyysi: Saatu C 72,6 H 6,3

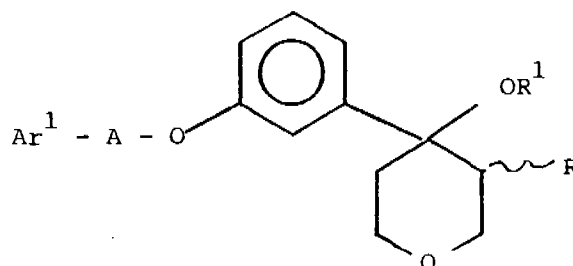
$C_{22}H_{23}FO_3 \cdot 0,33$ etyyliasetaatti edellyttää C 73,0 H 6,7 %.

Lähtöaineena käytettyä (2SR,4SR)-4-(5-fluori-3-hydroksifenyyli)-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraania saatiin käyttämällä hydrogenolyysimenetelmää, jota on selostettu esimerkin 5 osassa, joka käsittelee lähtöaineiden valmistusta edellyttäen, että on valittu sopiva diastereoisomeeri (esim. 4). Näin saatiin haluttua lähtöainetta (95 %), sp. 116 °C.

Esimerkki 7

Toistettiin esimerkissä 5 selostettu menetelmä käyttämällä sopivaa alkylointiainetta ja sopivaa fenolia. Näin saatiin seuraavassa taulukossa selostettuja yhdisteitä:

Taulukko II



Esim. 7	Ar^1-A^1	R^1	R	Sp. (°C)	Saanto (%)
Yhdiste					
nro					
1 ^a	3-fenyyliprop-2-inyyli	Me	H	öljy	27
2 ^b	3-fenyyliprop-2-inyyli	Me	α -OMe	öljy	95
3 ^c	2-naftyylimetyyli	Me	α -OH	110-111	71
4 ^d	2-naftyylimetyyli	Me	β -OMe	64-65	82

Huomautuksia

a. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 , δ -arvot): 2,0 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 3,82 (m, 4H), 4,92 (s, 2H), 7,0 - 7,4 (m, 9H).

5 Lähtöaineena käytettyä 4-(3-hydroksifenyyli)-4-metokситetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

3-metoksimetoksifenyylibromidia valmistettiin antamalla 3-bromifenolin ja dimetoksimetaanin reagoida käyttämällä yleistä menetelmää, jota on selostettu julkaisussa
10 Synthesis, 1976, 244. Grignard-reagenssia valmistettiin lämmittämällä soesta, jossa oli 3-metoksimetoksifenyylibromidia (6 g), magnesiumia (0,66 g) ja tetrahydrofuraania (34 ml) 30 °C:ssa kaksi tuntia. Reagenssi jäähdytettiin ympäristönlämpötilaan ja lisättiin tiputtamalla liuos,
15 jossa oli tetrahydropyran-4-onia (2,76 g) tetrahydrofuraanissa (2 ml). Seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 15 tuntia ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös jaettiin etyyliasetattiin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella,
20 kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridin ja dietyylieetterin seosta 9:1, v/v. Näin saatiin 4-hydroksi-4-(3-metoksimetoksifenyyli)tetrahydropyraania (4,5 g, 69 %) öljynä.

25 Seosta, jossa oli osa (2 g) näin saadusta tuotteesta, natriumhydridiä (55-%:ista mineraaliöljydispersiota, 0,74 g) ja tetrahydrofuraania (50 ml) sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 15 minuuttia. Lisättiin metyylijodidia (1,42 ml) ja 15-drown-5:ttä (0,1 g) ja seosta sekoitettiin
30 ympäristönlämpötilassa 15 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös jaettiin metyleenikloridiin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Näin saatiin 4-metoksi-4-(3-metoksimetoksifenyyli)tetrahydropyraania
35 (2,1 g, 98 %) öljynä.

Seosta, jossa oli näin saatua tuotetta, väkevää kloorivetyhappoa (0,8 ml), isopropanolia (3,5 ml) ja tetrahydrofuraania (15 ml) sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 24 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös jaettiin etyyliasetaattiin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Näin saatiin 4-(3-hydroksifenyyli)-4-metoksitetrahydropyraania (1,54 g, 93 %) värittömänä öljynä, jota käytettiin enempää puhdistamatta.

b. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 , δ -arvot): 1,75 - 2,0 (m, 1H), 2,3 - 2,75 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,0 - 3,91 (m, 5H), (s, 2H), 6,85 - 7,6 (m, 9H). 3- ja 4-metoksiryhmät olivat trans-asemassa toisiinsa nähden.

Lähtöaineena käytettyä (3RS,4SR)-4-(3-hydroksifenyyli)-3,4-dimetoksitetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli 4-hydroksi-4-(3-metoksimetoksifenyyli)tetrahydropyraania (2 g), 5-Ångströmin molekyyliseulaa (20 g) ja tolueenia (20 ml) lämmitettiin 80 °C:ssa viisi tuntia. Seos suodatettiin ja jäännös pestiin peräkkäin tolueenilla ja asetonilla. Yhdistetty suodos ja pesunesteet yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridin ja dietyylieetterin seosta 19:1, v/v. Näin saatiin 2,3-dihydro-4-(3-metoksimetoksifenyyli)-6H-pyraania (1,3 g, 70 %) öljynä.

m-klooriperbentsoehappoa (1,53 g) lisättiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli näin saatua tuotetta (1,3 g), natriumvetykarbonaattia (0,75 g) ja metyleenikloridia (15 ml), joka oli jäädytetty 0 °C:seen ja seosta sekoitettiin 0 °C:ssa tunnin ajan ja sitten ympäristönlämpötilassa 15 tuntia. Seos suodatettiin ja jäännös pestiin metyleenikloridilla. Yhdistetyt suodos ja pesunesteet pes-

tiin laimealla natriumhydroksidin vesiliuoksella ja vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Näin saatua epoksidia (1,2 g, 92 %) käytettiin enempää puhdistamatta.

- 5 Julkaisussa Tet. Let., 1968, 24, 1755 selostettua menetelmää käytettiin edellä saadun epoksidin (1,2 g) reaktiossa natriumhydroksidin kanssa. Siten saatu tuote puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridin ja dietyylieetterin seosta
10 3:2, v/v. Näin saatiin (3RS,4SR)-3,4-dihydroksi-4-(3-metoksimetoksifenyyli)tetrahydropyraania (0,7 g, 65 %) öljynä; 3- ja 4-hydroksiryhmien ollessa trans-asemassa toisiinsa nähden.

- Näin saadun tuotteen annettiin reagoida metyyli-
15 jodidin kanssa (neljä ekvivalenttia) natriumhydridin (2,5 ekvivalenttia) läsnä ollessa käyttämällä esimerkissä 1 selostettua menetelmää. Näin saatiin (3RS,4SR)-3,4-dime-toksi-4-(3-metoksimetoksifenyyli)tetrahydropyraania (0,58 g, 77 %) öljynä.

- 20 Näin saadun tuotteen annettiin reagoida kloorivety-hapon kanssa käyttämällä menetelmää, jota on selostettu huomautuksen a. osan kolmannessa kappaleessa. Näin saatiin tarvittavaa lähtöainetta (0,44 g, 92 %), sp. 146 - 148 °C.

- c. Lähtöaineena käytettyä (3RS,4SR)-3-hydroksi-4-
25 (3-hydroksifenyyli)-4-metoksimetoksitetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

- Toistettiin edellä olevan huomautuksen a. osan ensimmäisessä kappaleessa selostettu menetelmä, joka koskee lähtöaineiden valmistusta, paitsi että 3-metoksimetoksife-
30 nyylibromidin asemesta käytettiin 3-bentsyylioksifenyyli-bromidia. Siten saatua tuotetta dehydratoitiin käyttämällä edellä olevan huomautuksen b. osan ensimmäisessä kappaleessa selostettua menetelmää, joka koskee lähtöaineiden valmistusta. Näin saatiin 4-(3-bentsyylioksifenyyli)-2,3-
35 dihydro-6H-pyraania, joka haptettiin ja siten saadun epok-

sidin annettiin reagoida natriumhydroksidin kanssa käyttämällä edellä olevan huomautuksen b. osan toisessa ja kolmannessa kappaleessa selostettuja menetelmiä, jotka koskevat lähtöaineiden valmistusta. Näin saatiin (3RS,4SR)-4-

5 (3-bentsyylioksifenyyli)-3,4-dihydroksitetrahydropyraania kokonaissaannon ollessa 42 %, öljynä, 3- ja 4-hydroksiryhmien ollessa trans-asemissa toisiinsa nähden.

Seosta, jossa oli siten saatua tuotetta (1,76 g), imidatsolia (2 g), tert-butyylidimetyyllisilyylikloridia

10 (2,26 g) ja dimetyyliformamidia (6 ml) sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 15 tuntia. Seos jaettiin dietyylieetteriin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridin ja dietyylieetterin

15 seosta 9:1, v/v. Näin saatiin (3RS,4SR)-4-(3-bentsyylioksifenyyli)-3-(tert-butyylidimetyyllisilyylioksi)-4-hydroksitetrahydropyraania (1,9 g, 78 %), sp. 90 - 92 °C.

Siten saatu tuote metyloitettiin käyttämällä esimerkiksi 1 selostettua menetelmää. Näin saatiin (3RS,4SR)-4-

20 (3-bentsyylioksifenyyli)-3-tert-butyylidimetyyllisilyylioksi)-4-metoksiteetrahydropyraania (1,69 g, 89 %) öljynä.

Tetra-n-butyylIAMMONIUMfluoridia (1-mol. tetrahydrofuraanissa; 16 ml) lisättiin seokseen, jossa oli siten saatua yhdistettä ja tetrahydrofuraania (32 ml) ja seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 15 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös jaettiin dietyylieetteriin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin

25 kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridin ja dietyylieetterin seosta 9:1, v/v. Näin saatiin (3RS,4SR)-4-metoksiteetrahydropyraania (1,06 g, 86 %), sp. 85 - 86 °C.

30

Seosta, jossa oli siten saatua tuotetta, 10-%:ista

35 palladium-puuhiilikatalyyttiä (0,1 g) ja etanolia (20 ml)

sekoitettiin ympäristönlämpötilassa vetyamosfäärissä 15 tuntia. Seos suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin ja näin saatiin haluttua lähtöainetta (0,7 g, 92 %), sp. 159 - 160 °C.

- 5 d. Lähtöaineena käytettyä (3RS,4SR)-4-(3-hydroksifenyyli)-3,4-dimetoksitetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

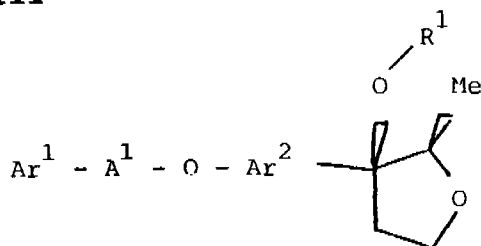
4-(3-bentsyylioksifenyyli)-2,3-dihydro-6H-pyraania, saatu edellä olevassa huomautuksessa c. selostetulla tavalla, hapetettiin käyttämällä edellä olevan huomautuksen b. osan toisessa kappaleessa selostettua menetelmää, joka koskee lähtöaineiden valmistusta. Siten saatu epoksidi (1 g) lohkaistiin käyttämällä menetelmää, joka on selostettu julkaisussa J. Org. Chem., 1979, 44, 1646, jolloin
10 saatiin(3SR,4SR)-4-(3-bentsyylioksifenyyli)-3,4-dihydrok-
15 sitetrahydropyraania (1,06 g, 98 %), jota käytettiin enempää puhdistamatta.

Osan (0,5 g) siten saadusta tuotteesta annettiin reagoida metyylijodidin (neljä ekvivalentin) kanssa natriumhydridin (2,5 ekvivalenttia) läsnä ollessa käyttämällä
20 esimerkissä 1 selostettua menetelmää. Siten saatua tuotetta käsiteltiin vedyn kanssa palladiumin läsnä ollessa käyttämällä edellä olevan huomautuksen c. viimeisessä kappaleessa selostettua menetelmää. Näin saatiin haluttua
25 lähtöainetta (0,3 g, 67 %), sp. 155 - 156 °C.

Esimerkki 8

Toistettiin esimerkissä 5 selostettu menetelmä käyttämällä sopivaa alkylointiainetta ja sopivaa fenolia. Näin saatiin seuraavssa taulukossa selostettuja yhdis-
30 teitä:

Taulukko III



5

	Esim. 8	$\text{Ar}^1 - \text{A}^1$	Ar^2	R^1	Sp. (°C)	Saanto (%)
10	Yhdiste					
	nro					
15	1 ^a	7-trifluorinaft-2- yylimetyyli	1,3-fenyleeni	Me	48-50	90
	2 ^b	7-metyylinaft-2- yylimetyyli	1,3-fenyleeni	Me	96-97	96
20	3 ^c	7-metyylinaft-2- yylimetyyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	Et	öljy	74
	4 ^d	7-fluorinaft-2- yylimetyyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	Et	öljy	86
25	5 ^e	3-fenyyliprop-2- inyyli	1,3-fenyleeni	Me	öljy	87

Huomautuksia

30 a. Lähtöaineena käytettyä (2RS,3SR)-3-(3-hydroksi-fenyyl)-3-metoksi-2-metyylitetrahydrofuraania saatiin seuraavasti:

Toistettiin esimerkin 7 huomautuksessa a. selostetut menetelmät, paitsi että tetrahydropyran-4-onin asemesta käytettiin 2-metyylitetrahydrofuran-3-onia. Näin saa-

35

tiin haluttua lähtöainetta 54 %:n saannoin, sp. 170 - 171 °C; 2-metyyli- ja 3-metoksiryhmien ollessa cis-asemassa toisiinsa nähden.

5 Lähtöaineena käytettyä 2-bromimetyyli-7-fluorinaftaleenia saatiin kuten on selostettu huomautuksissa taulukon IV alapuolella seuraavan esimerkin 15 yhteydessä.

10 b. Lähtöaineena käytettyä 2-bromimetyyli-7-metyylinaftaleenia saatiin 2,7-dimetyylinaftaleenista käyttämällä menetelmiä, joita on selostettu huomautuksissa taulukon IV alapuolella seuraavan esimerkin 15 yhteydessä.

 c. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃ δ-arvot): 1,09 (t, 3H), 1,25 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 3,0 - 4,14 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 6,5 - 7,9 (m, 9H).

15 Lähtöaineena käytettyä (2RS,3SR)-3-etoksi-(5-fluoriri-3-hydroksifenyyli)-2-metyylitetrahydrofuraania saatiin seuraavasti:

 Grignard-reagenssia valmistettiin lämmittämällä seosta, jossa oli 3-bentsyylioksi-5-fluorifenyylibromidia
20 (4,2 g), magnesiumjauhetta (0,365 g) ja tetrahydrofuraania (20 ml), 40 °C:ssa tunnin ajan. Reagenssi jäähdytettiin ympäristönlämpötilaan ja tiputtamalla lisättiin 2-metyylitetrahydrofuran-3-onia (1,16 ml). Seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa kolme tuntia ja jaettiin sitten etyyliasetattiin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridin ja dietyylieetterin seosta 19:1, v/v. Näin saatiin (2RS,3SR)-3-(3-bentsyylioksi-5-fluorifenyyli)-3-hydroksi-2-metyylitetrahydrofuraania (2,3 g, 64 %), sp. 83 - 84 °C; 2-metyyli- ja 3-hydroksiryhmien ollessa cis-asemassa toisiinsa nähden. Osan siten saadusta tuotteesta (1,1 g) annettiin reagoida etyylijodidin kanssa käyttämällä esimerkissä 1
30 selostettua menetelmää. Näin saatiin (2RS,3SR)-3-(3-bent-

syylioksi-5-fluorifenyyli)-3-etoksi-2-metyyilitetrahydrofuraania (0,82 g, 68 %) öljynä.

5 Seosta, jossa oli siten saatua tuotetta, 10-%:ista palladium-puuhiiltä (0,1 g) ja etanolia (5 ml) sekoitettiin ympäristönlämpötilassa vetyatmosfäärissä neljä tuntia. Seos suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Näin saatiin haluttua lähtöainetta (0,54 g, 92 %), sp. 136 - 137 °C.

d. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃ δ-arvot): 1,09 - 1,25 (2 t:tä, 6H), 2,43 (t, 10 2H), 3,0 - 4,2 (m, 5H), 5,20 (s, 2H), 6,5 - 7,98 (m, 9H).

e. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃ δ-arvot): 1,2 (d, 3H), 2,35 - 2,6 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,72 (q, 1H), 3,9 - 4,25 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,8 - 7,5 (m, 9H).

15 Esimerkki 9

Toistettiin esimerkissä 1 selostettu menetelmä, paitsi että metyylijodidin asemesta käytettiin allyylibromidia ja tetrahydrofuraanin asemesta käytettiin dimetyyli-
20 formamidia. Näin saatiin 4-allyylioksi-4-[3-(naft-2-yyli-
metoksi)fenyyli]tetrahydropyraania (57 %) öljynä.

NMR-spektri (CDCl₃ δ-arvot): 1,8 - 2,2 (m, 4H), 3,5 - 3,65 (m, 2H), 3,75 - 4,1 (m, 4H), 5,0 - 5,4 (m, 4H), 5,6 - 6,1 (m, 1H), 6,8 - 8,0 (m, 11H).

Esimerkki 10

25 Toistettiin esimerkissä 1 selostettu menetelmä, paitsi että metyylijodidin asemesta käytettiin etyylijodidia ja tetrahydrofuraanin asemesta käytettiin dimetyyli-
formamidia. Näin saatiin 4-etoksi-4-[3-(naft-2-yyli-
metoksi)fenyyli]tetrahydropyraania (60 %) öljynä.

30 NMR-spektri (CDCl₃ δ-arvot): 1,1 (t, 3H), 1,96 (m, 4H), 3,07 (q, 2H), 3,8 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 6,8 - 7,9 (m, 11H).

Esimerkki 11

Käyttämällä esimerkissä 1 selostettua menetelmää
35 (3RS,4SR)-3-hydroksi-4-metoksi-4-[3-(naft-2-yyli-
metoksi)-

fenyyli]tetrahydropyraanin (esimerkki 7, yhdiste nro 3) annettiin reagoida metyylijodidin kanssa, jolloin saariin (3RS,4SR)-3,4-dimetoksi-4-[3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]-tetrahydropyraania (90 %), sp. 131 - 133 °C.

- 5 Juuri edellä selostettu reaktio toistettiin, paitsi että metyylijodidin asemesta käytettiin propargyylibromidia. Näin saatiin (3RS,4SR)-4-metoksi-4-[3-(naft-2-yylime-
toksi)fenyyli]-3-(prop-2-inyylioksi)tetrahydropyraania (62 %), sp. 86 - 88 °C.

10 **Esimerkki 12**

Käyttämällä esimerkissä 1 selostettua menetelmää 4-hydroksi-4-[3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]oksepaanin annettiin reagoida metyylijodidin kanssa, jolloin saatiin 4-metoksi-4-[3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]oksepaania (36 %), sp. 69 - 70 °C.

- 15 Juuri edellä selostettu reaktio toistettiin, paitsi että metyylijodidin asemesta käytettiin allyylibromidia ja reaktioliuottimena käytettiin dimetyyliformamidia. Näin saatiin 4-allyylioksi-4-[3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]oksepaania (25 %), sp. 57 - 58 °C.

- 20 Lähtöaineena käytettyä 4-hydroksi-4-[3-(naft-2-yy-
limetoksi)fenyyli]oksepaania saatiin käyttämällä menetel-
mää, jota on selostettu esimerkin 1 osassa, joka koskee
lähtöaineiden valmistusta, paitsi että tetrahydropyran-4-
25 onin asemesta käytettiin 4-kefo-oksepaania (Chem. Ber.,
1958, 91, 1589).

Esimerkki 13

- 30 Liuos, jossa oli n-butyylilitiumia (0,625 ml 1,6-
mol. heksaaniliuosta), lisättiin tiputtamalla liuokseen,
jossa oli 2-metoksi-2-[3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]pro-
paani-1,3-diolia ja tetrahydrofuraania, joka oli jäähdy-
tetty 0 °C:seen. Lisättiin liuos, jossa oli p-tolueenisul-
fonyylikloridia (0,19 g) tetrahydrofuraanissa (1 ml) ja
seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia.

Lisättiin liuos, jossa oli n-butyylilitiumia (0,625 ml, 1,6-mol.) ja seosta lämmitettiin 60 °C:ssa neljä tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös jaettiin dietyylieetteriin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen
 5 kerros erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridin ja dietyylieetterin seosta 5:1, v/v. Näin saatiin 3-metoksi-3-[3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]oksetaania
 10 (0,072 g, 22 %), sp. 71 - 72 °C.

Lähtöaineena käytettyä 2-metoksi-2-[3-(naft-2-yyli-metoksi)fenyyli]propani-1,3-diolia saatiin seuraavasti:

Grignard-reagenssia valmistettiin lämmittämällä seosta, jossa oli 3-bentsyylioksifenyylibromidia (2,55 g),
 15 magnesiumjauhetta (0,232 g) ja tetrahydrofuraania (20 ml) 60 °C:ssa tunnin ajan. Lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli bentsyylioksiasetonitriiliä (1,36 g) tetrahydrofuraanissa (1 ml) ja seosta lämmitettiin 60 °C:ssa 60 minuuttia. Seos tehtiin happameksi lisäämällä 1-norm. kloorivetyhappoliuosta (50 ml) ja uutettiin dietyylieetterillä.
 20 Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridia. Näin
 25 saatiin bentsyylioksimetyyli-3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli-ketonia (2,11 g, 65 %) öljynä.

Liuos, jossa oli tätä tuotetta (2,1 g) tetrahydrofuraanissa (3 ml), lisättiin tiputtamalla liuokseen, jossa oli isopropyylidimetyylisilyylimetyyli-magnesiumkloridia
 30 [valmistettu julkaisussa J. Org. Chem., 1983, 48, 2120 selostetulla tavalla kloorimetyyli-isopropoksidimetyylisilaanista (1,88 g) ja magnesiumjauheesta (0,27 g) tetrahydrofuraanissa (15 ml)]. Seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa tunnin ajan, pestiin kyllästetyllä ammoniumkloridin vesiliuoksella ja sitten kyllästetyllä natriumklori-
 35

din vesiliuoksella. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivatettiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 3-bentsyylioksi-2-(3-bentsyylioksifenyyli)-1-isopropoksidi-metyylisilyylipropaan-2-olia keltaisena öljynä.

- 5 Seosta, jossa oli siten saatua tuotetta, natriumvetykarbonaattia (0,58 g), vetyperoksidia (3 ml, 30-%:ista, paino/tilavuus, vedessä), metanolia (10 ml) ja tetrahydrofuraania (10 ml), lämmitettiin kiehua 15 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin orgaanisten liuottimien poistamiseksi ja jäännös uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivatettiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina aluksi metyleenikloridia ja sitten
- 10 lisääntyvin määrin metyleenikloridin ja asetonin polaarisia seoksia, kunnes seossuhde oli 9:1, v/v. Näin saatiin 3-bentsyylioksi-2-(3-bentsyylioksifenyyli)propaani-1,2-diolia (2 g, 87 %) öljynä.

- Seosta, jossa oli siten saatua tuotetta, tert-butyylidimetyylisilyylikloridia (0,99 g), imidatsolia (0,45 g) ja dimetyyliformamidia (10 ml), sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 15 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridia. Näin saatiin 3-
- 25 bentsyylioksi-2-(3-bentsyylioksifenyyli)-1-butyylidimetyylisilyylioksipropaan-2-olia värittömänä öljynä (2,14 g, 81 %).

- Tämä tuote metyloitiin käyttämällä esimerkissä 1 selostettua menetelmää. Näin saatiin 3-bentsyylioksi-2-(3-bentsyylioksifenyyli)-2-metoksi-1-prop-1-yyli-tert-butyylidimetyylisilylieetteriä (2,02 g, 70 %) öljynä.
- 30

- Seosta, jossa oli osa (2 g) siten saadusta tuotteesta, tetrahydrofuraania (20 ml) ja tetrabutyyliammoniumfluoridia (9 ml 1-mol. tetrahydrofuraaniliuosta) se-
- 35 koitettiin ympäristönlämpötilassa 15 tuntia. Seos haihdu-

tettiin kuiviin ja jäännös jaettiin metyleenikloridiin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina aluksi metyleenikloridia ja sitten lisääntyvin määrin polaarisia metyleenikloridin ja dietyylieetterin seoksia, kunnes suhde oli 9:1, v/v. Näin saatiin 3-bentsyylioksi-2-(3-bentsyylioksifenyyli)-2-metoksi-propan-1-olia (1,54 g, 99 %).

Seosta, jossa oli siten saatua tuotetta, 10-%:ista palladium-puuhiiltä (0,18 g) ja etanolia (12 ml) sekoitettiin ympäristönlämpötilassa vetyatmosfäärissä 48 tuntia. Seos suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Näin saatiin 2-(3-hydroksifenyyli)-2-metoksipropani-1,3-diolia (0,67 g, 82 %) öljynä.

Siten saadun tuotteen annettiin reagoida 2-bromimeyyliinaftaleenin kanssa käyttämällä esimerkissä 5 selostettua menetelmää. Näin saatiin haluttua lähtöainetta (0,68 g, 60 %), sp. 128 - 129 °C.

Esimerkki 14

Natriumhydridiä (50-%:ista mineraaliöljydispersiota, 0,024 g) lisättiin seokseen, jossa oli (2RS,3SR)-3-(5-hydroksipyrid-3-yyli)-3-metoksi-2-metyylitetrahydrofurania (0,104 g) ja dimetyyliformamidia (5 ml), joka oli jäähdytetty -10 °C:seen ja seosta sekoitettiin tuossa lämpötilassa tunnin ajan. Seos jäähdytettiin -15 °C:seen, lisättiin 3-fenyyliprop-2-inyyli-bromidia (0,097 g) ja seosta sekoitettiin tunnin ajan. Seos jaettiin dietyylieetteriin ja kyllästettyyn annomiumkloridin vesiliuokseen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridin ja dietyylieetterin seosta 3:2, v/v. Näin saatiin (2RS,3SR)-3-metoksi-2-metyyli-3-[5-(3-fenyyliprop-2-inyy-

lioksi)pyrid-3-yyli]tetrahydrofuraania (0,11 g, 68 %) öljynä.

NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot): 1,2 (d, 3H), 2,25 - 2,8 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,6 - 3,95 (m, 1H), 3,95 - 4,3 (m, 2H),
 5 5,15 (s, 2H), 7,25 - 7,5 (m, 5H), 8,0 - 8,15 (m, 1H),
 8,4 - 8,6 (m, 2H).

Lähtöaineena käytettyä (2RS,3SR)-3-(5-hydroksipyrid-5-yyli)-3-metoksi-2-metyylitetrahydrofuraania saatiin seuraavasti:

10 Natriumhydridiä (50-%:ista mineraaliöljydispersiota, 5 g) lisättiin annoksittain seokseen, jossa oli bent-syylialkoholia (12,4 g) ja dimetyyliformamidia (150 ml), joka oli jäähdytetty 0 °C:seen. Seoksen annettiin lämmetä ympäristönlämpötilaan ja sekoitettiin tunnin ajan. Lisät-
 15 tiin 3,5-dibromipyridiiniä (25,2 g) ja seosta lämmitettiin 60 °C:ssa kaksi tuntia. Seos jäähdytettiin ympäristönlämpötilaan ja jaettiin etyyliasetaattiin ja laimeaan kaliumkarbonaatin vesiliuokseen liukeneviin osiin. Orgaaninen kerros pestiin laimealla kloorivetyhapon vesiliuoksella ja
 20 kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös oli punaista öljyä, josta trituroimalla petroleetterin alla (kp. 60 - 80 °C) saatiin 5-bentsyylioksi-3-bromipyridiiniä (18,6 g, 67 %), sp. 65 - 67 °C.

25 Liuos, jossa oli osa tästä tuotteesta (11,5 g) dietyylieetterissä (500 ml), jäähdytettiin -50 °C:seen ja tiputtamalla lisättiin n-butyylilitiumia (1,5-mol. heksaanissa, 32 ml). Seosta sekoitettiin -50 °C:ssa 20 minuuttia, jäähdytettiin edelleen -60 °C:seen ja lisättiin
 30 liuos, jossa oli 2-metyylitetrahydrofuran-3-onia (5 g) dietyylieetterissä (50 ml). Seosta sekoitettiin -60 °C:ssa tunnin ajan ja -30 °C:ssa 30 minuuttia. Lisättiin kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta (200 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt orgaaniset
 35 uutteen pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesi-

liuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina tolueenin ja etyyliasetaatin seosta 7:3, v/v. Näin saatiin (2RS,3SR)-3-(5-bentsyylioksiipyridi-3-yyli)-3-hydroksi-2-metyylitetrahydrofuraania (7,8 g, 63 %) öljynä; 2-metyyli- ja 3-hydroksiryhmien ollessa cis-asemassa toisiinsa nähden.

5 NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,1 (d, 3H), 2,3 - 2,8 (m, 2H), 3,8 - 4,3 (m, 3H), 5,1 (s, 2H), 7,35 (s, 5H), 7,6 (m, 10 1H), 8,3 (m, 2H).

Siten saatu tuote muutettiin käyttämällä esimerkiksi 3 ja esimerkin 5 osassa, joka koskee lähtöaineiden valmistusta, selostettuja menetelmiä, halutuksi lähtöaineeksi (90 %), joka oli öljyä.

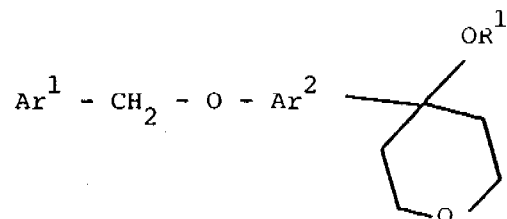
15 NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,15 (d, 3H), 2,45 (t, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,69 - 3,9 (m, 1H), 3,9 - 4,3 (m, 2H), 7,25 - 7,4 (m, 1H), 8,0 - 8,3 (m, 2H).

Esimerkki 15

20 Toistettiin esimerkissä 5 selostettu menetelmä käyttämällä sopivaa alkyylibromidia ja sopivaa fenolia. Näin saatiin seuraavassa taulukossa esitettyjä yhdisteitä:

Taulukko IV

5



10	Esim. 15 Yhdiste nro	Ar ¹	Ar ²	R ¹	Sp. (°C)	Saanto (%)
15	1 ^a	6-fluorinaft-2-yyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	Me	85	88
	2	7-fluorinaft-2-yyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	Me	109-110	76
	3 ^b	6,7-difluorinaft-2-yyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	Me	öljy	54
20	4	5-syaaninaft-2-yyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	Me	134-136	41
	5	difluorimetyyli-naft-2- yyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	Me	89	84

Taulukko IV (jatkoa)

	Esim. 15 Yhdiste nro	Ar ¹	Ar ²	R ¹	Sp. (°C)	Saanto (%)
5						
	6	7-metyylinaft-2-yyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	Me	114	91
10						
	7	4-syaanifenyyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	Me	133-134	82
	8*	4-metyylitiofenyyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	Me	72-74	66
15						
	9	3-metoksikarbonyyli- fenyyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	Me	97-100	85
20	10 ^c	4-tert-butyylifenyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	Me	öljy	70
	11 ^d	4-n-propyylifenyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	Me	öljy	84
25						
	12 ^e	7-fluorinaft-2-yyli	5-trifluorimetyy- li-1,3-fenyleeni	Et	88-89	86

30

Huomautuksia

* Sopivaa alkyylidikloridia käytettiin vastaavan alkyylibro-
midin asemesta.

a. Lähtöaineena käytettyä 4-(5-fluori-3-hydroksife-
nyyli)-4-metoksitetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

Liuos, jossa oli n-butyylilitiumia (22 ml 1,6-mol.
 heksaaniliuosta) lisättiin 15 minuutin aikana liuokseen,
 jossa oli bentsyyli-3-bromi-5-fluorifenyylietteriä
 (9,75 g) tetrahydrofuraanissa (150 ml), joka oli jäähdy-
 5 tetty -75 °C:seen ja seosta sekoitettiin tässä lämpötilas-
 sa tunnin ajan. Lisättiin liuos, jossa oli tetrahydropy-
 ran-4-onia (3,47 g) tetrahydrofuraanissa (10 ml) 15 minu-
 tin aikana ja seosta sekoitettiin tunnin ajan -75 °C:ssa.
 Seoksen annettiin lämmetä 0 °C:seen noin kahden tunnin
 10 aikana. Lisättiin kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuos-
 ta (50 ml) ja orgaaninen faasi erotettiin. Vesifaasi uu-
 tettiin etyyliasetaatilla (3 x 30 ml:lla). Yhdistetyt or-
 gaaniset faasit kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kui-
 viin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa
 15 käyttämällä eluenttina tolueenin ja etyyliasetaatin seosta
 2:1, v/v. Näin saatiin 4-(3-bentsyylioksi-5-fluorifenyy-
 li)-4-hydroksitetrahydropyraania (7,4 g, 70 %) öljynä.
 NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,6 (m, 2H), 2,05 - 2,2 (m,
 2H), 3,8 - 4,0 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 6,6 (d, 1H), 6,8 (d,
 20 1H), 6,9 (s, 1H), 7,15 - 7,45 (m, 5H).

Edellä olevan reaktion sopivan toistamisen jälkeen
 seosta, jossa oli siten saatua tuotetta (12,1 g), nat-
 riumhydridiä (50-paino-%:ista mineraaliöljydispersiota;
 2,11 g) ja tetrahydrofuraania (150 ml) sekoitettiin ymp-
 25 päristönlämpötilassa tunnin ajan. Seos jäähdytettiin
 0 °C:seen ja lisättiin metyylijodidia (3,75 ml). Seosta
 sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 15 tuntia. Lisättiin
 2-norm. kloorivetyhapon vesiliuosta, kunnes ei enää esiin-
 tynyt kuohuntaa ja orgaaninen liuotin haihdutettiin pois.
 30 Jäännös jaettiin etyyliasetaattiin ja veteen liukeneviin
 osiin. Orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä natriumklo-
 ridin vesiliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin
 kuiviin. Näin saatiin 4-(3-bentsyylioksi-5-fluorifenyyli)-
 4-metoksitetrahydropyraania vaaleankeltaisena öljynä
 35 (12,5 g), joka käytettiin enempää puhdistamatta.

Seosta, jossa oli siten saatua tuotetta, 10-%:ista palladium-puuhiilikatalyyttiä (0,7 g) ja absoluuttista etanolia (100 ml), sekoitettiin vetyatmosfäärissä kolme tuntia. Seos suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Näin
 5 saatiin haluttua lähtöainetta (7,7 g, 86 %), sp. 123 - 124 °C.

b. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃ δ-arvot): 1,92 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 3,80 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 6,66 - 6,85 (m, 3H), 7,5 - 7,61 (m, 3H), 7,81 (d, 2H).
 10

c. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃ δ-arvot): 1,35 (s, 9H), 1,85 - 2,05 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 3,75 - 3,90 (m, 4H), 5,0 (s, 2H), 6,6 (t:n d, 1H), 6,7 (t:n d, 1H), 6,8 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,4 (d, 2H).
 15

d. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃ δ-arvot): 0,98 (t, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,9 - 1,98 (m, 4H), 2,6 (t, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,78 - 3,85 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 6,61 (t:n d, 1H), 6,7 (t:n d, 1H), 6,78 (t, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,23 (d, 2H).
 20

e. Lähtöaineena käytettyä 4-etoksi-4-(3-hydroksi-5-trifluorimetyylifenyyli)tetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

Natriumhydridiä (55-paino-%:ista mineraaliöljydispersiota; 4,36 g) lisättiin annoksittain seokseen, jossa oli bentsyylialkoholia (9,82 ml) ja dimetyyliasetamidia (136 ml), joka oli jäähdytetty jäähauteessa. Seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 1,5 tuntia ja sitten jäähdytettiin uudelleen jäähauteessa. Lisättiin liuos, jossa
 25 oli 3-fluori-5-trifluorimetyylibromibentseeniä (22,1 g) dimetyyliasetamidissa (136 ml) ja seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa kaksi tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös jaettiin dietyylieetteriin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä
 30 natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja haih-
 35

duutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina heksaania. Näin saatiin 3-bentsyylioksi-5-trifluorimetyyllibromibentseeniä (23,1 g, 77 %) värittömänä nesteenä.

5 NMR-spektri: 2,07 (s, 2H), 7,15 - 7,35 (3 s's, 3H), 7,36 - 7,42 (m, 5H).

Liuos, jossa oli n-butyylilitiumia (25,9 ml 1,6-mol. heksaaniliuosta) lisättiin tiputtamalla liuokseen, jossa oli osa (13,75 g) siten saadusta yhdisteestä etyyli-
 10 asetaatissa (150 ml), joka oli jäädytetty -70 °C:seen. Seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa tunnin ajan. Lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli natriumhydroksidin-4-onia (4,15 g) tetrahydrofuraanissa (5 ml) ja seosta sekoitettiin -70 °C:ssa tunnin ajan ja annettiin sitten lämmitä
 15 0 °C:seen. Lisättiin ammoniumkloridin kyllästettyä vesiliuosta (100 ml) ja seos uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa
 20 käyttämällä eluenttina tolueenin ja tetrahydrofuraaniin seosta 4:1, v/v. Näin saatiin 4-(3-bentsyylioksi-5-trifluorimetyyllifenyyli)-4-hydroksitetrahydropyraania (11,5 g, 79 %), kiinteänä aineena.

NMR-spektri (CDCl₃ δ-arvot): 1,6 - 1,72 (m, 2H), 2,05 -
 25 2,25 (m, 2H), 3,6 - 4,0 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 7,1 - 7,5 (m, 8H).

Jauhettua kaliumhydroksidia (1,5 g) lisättiin liuokseen, jossa oli osa (2,17 g) siten saadusta tuotteesta dimetyylisulfoksidissa (15 ml) ja seosta sekoitettiin
 30 ympäristönlämpötilassa 10 minuuttia. Lisättiin etyylijodidia (1,24 ml) ja seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa neljä tuntia. Seos kaadettiin dietyylieetterin ja jäiden seokseen. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös
 35 puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä

eluenttina tolueenin ja etyyliasetaatin seosta 10:1, v/v. Näin saatiin 4-(3-bentsyylioksi-5-trifluorimetyylifenyyli)-4-etoksiteetrahydropyraania (1,75 g, 74 %) öljynä.

5 NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot): 1,1 - 1,2 (t, 3H), 1,8 - 2,1 (m, 4H), 3,0 - 3,1 (q, 2H), 3,75 - 3,95 (m, 4H), 5,1 (s, 2H), 7,1 - 7,5 (m, 8H).

Seosta, jossa oli siten saatua tuotetta, 10-%:ista palladium-puuhiilikatalyyttiä (0,35 g) ja isopropanolia (25 ml), sekoitettiin vetyatmosfäärissä 3,5 tuntia. Seos
10 suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Näin saatiin haluttua lähtöainetta (1,3 g, 97 %) öljynä.

NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot): 1,1 - 1,2 (t, 3H), 1,9 - 2,1 (m, 4H), 3,05 - 3,15 (q, 2H), 3,8 - 4,0 (m, 4H), 7,0 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,2 (s, 1H).

15 Tiedot, jotka koskevat esimerkissä 15 esitettyjen yhdisteiden sopivien lähtöaineiden valmistusta, on esitetty alla:

(i) Menetelmää, jota on käytetty sopivien 2-bromimetyyli-naftaleenien valmistamiseksi käytettäväksi yhdisteiden numeroiden 1 - 6 valmistuksessa, on valaistu alla
20 selostettaessa 2-bromimetyyli-5-syaaninaftaleenin valmistusta. Muita 2-bromimetyyli-naftaleeneja valmistettiin samaan tapaan. Täten:

Seosta, jossa oli 5-syaani-2-metyyli-naftaleenia
25 (0,75 g), N-bromisukkiini-imidiä (0,81 g), 2,2'-atsobisisobutyronitriiliä (0,05 g) ja hiilitetrakloridia (25 ml), lämmitettiin kiehua ja säteilytettiin 275 watin lampusta tulevalle valolle 1 tunnin ajan. Seos jäähdytettiin ympäristönlämpötilaan ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin uudelleen hiilitetrakloridista. Näin saatiin 2-bromimetyyli-5-syaaninaftaleenia
30 (0,64 g), sp. 104 - 106 °C.

Toistettiin juuri edellä selostettu menetelmä, paitsi että 5-syaani-2-metyyli-naftaleenin asemesta käytettiin sopivaa 2-metyyli-naftaleenia ja reaktiotuote puhdis-
35

tettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina kasvavin määrin polaarisia petrolieetterin (kp. 60 - 80 °C) ja tolueenin seoksia. Näin saatiin alla lueteltuja 3-bromimetyyli-naftaleeneja:

- 5 2-bromimetyyli-6-fluorinaftaleeni^a, sp. 48 °C;
 2-bromimetyyli-7-fluorinaftaleeni^b, sp. 62 °C;
 2-bromimetyyli-6,7-difluorinaftaleeni^c, öljy;
 2-bromimetyyli-7-difluorimetyyli-naftaleeni^d, sp. 70 -
 71 °C; ja
- 10 2-bromimetyyli-7-metyyli-naftaleeni, sp. 100 °C.

Huomautuksia

a. Lähtöaineena käytettyä 2-metyyli-6-fluorinaftaleenia saatiin seuraavasti:

- 15 4-fluoribentsyylikloridin annettiin reagoida asetyyliasetaldehydi-dimetyyliasetaalien kanssa käyttämällä menetelmää, jota on selostettu 3-metyylibentsyylikloridin vastaavan reaktion osalta (Synthesis, 1974, 566). Näin saatiin 4-(4-fluorifenyyli)-3-hydroksi-3-metyylibutanaali-dimetyyliastaalia (kp. 122 - 130 °C/0,2 mmHg). Seosta,
- 20 jossa oli siten saatua ainetta (15 g), jäätikkahappoa (60 ml) ja bromivetyhappoa (48 %, paino/tilavuus, 48 ml) lämmitettiin höyrykylvyssä tunnin ajan. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina petrolieetteriä (kp. 60 -
- 25 80 °C). Näin saatiin 6-fluori-2-metyyli-naftaleenia (1 g).

b. Toistettiin huomautuksessa a. selostettu menetelmä, paitsi että käytettiin 3-fluoribentsyylikloridia. Näin saatiin 7-fluori-2-metyyli-naftaleenia valkeana kiinteänä aineena.

- 30 c. Toistettiin huomautuksessa a. selostettu menetelmä, paitsi että lähtöaineena käytettiin 3,4-difluoribentsyylibromidia. Näin saatiin 6,7-difluori-2-metyyli-naftaleenia valkeana kiinteänä aineena (11 %), sp. 63 - 64 °C.

d. Lähtöaineena käytettyä 7-difluorimetyyli-2-metyyli-naftaleenia saatiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli 2-metyyli-7-naftaalialdehydiä (0,37 g; Bull. Soc. Chim. Belg., 1985, 94, 205), dietyyliaminorikkitrifluoridia (0,3 ml) ja metyleenikloridia (3 ml) sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 16 tuntia. Lisättiin toinen erä trifluoridia (0,6 ml) ja reaktion annettiin jatkua edelleen 24 tuntia. Seos jaettiin metyleenikloridiin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina petrolieetterin (kp. 60 - 80 °C) ja tolueenin seosta 19:1, v/v. Näin saatiin 7-difluorimetyyli-2-metyyli-naftaleenia kiinteänä aineena (0,13 g).

(ii) Yhdisteen nro 8 valmistuksessa käytettyä 4-metyylitiobentsyylikloridia saatiin seuraavasti:

Tionyylikloridia (1,56 ml) lisättiin tiputtamalla liuokseen, jossa oli 4-metyylitiobentsyylialkoholia (3 g) tolueenissa 815 ml), joka oli jäähdytetty 0 °C:seen. Seosta sekoitettiin tunnin ajan ja annettiin lämmetä ympäristönlämpötilaan. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin pesemällä pienen piidioksidimäärän läpi käyttämällä eluenttina tolueenin ja etyyliasetaatin seosta 10:1, v/v. Näin saatiin haluttua lähtöainetta (2,8 g, 85 %) nesteinä.

(iii) 4-n-propyylibentsyylibromidia, jota käytettiin valmistettaessa yhdistettä nro 11, saatiin 4-n-propyylibentsoehaposta tavallisella pelkistysmenetelmällä litiumaluminiumhydridillä, jolloin muodostui 4-n-propyylibentsyylialkoholia ja tuon tuotteen annettiin reagoida fosforitribromidin kanssa.

Esimerkki 16

Käyttämällä esimerkissä 3 selostettua menetelmää 4-[5-fluori-3-(naft-2-yyli-metoksi)fenyyli]-4-hydroksitetrahydropyraanin annettiin reagoida metyylijodidin kanssa,

jolloin saatiin 4-[5-fluori-3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania 98 %:n saannoin, sp. 109 - 111 °C.

5 Lähtöaineena käytettyä 4-[5-fluori-3-(naft-2-yyli-
metoksi)fenyyli]-4-hydroksitetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

10 Toistettiin esimerkin 15 huomautuksessa a. selotettu menetelmä, paitsi että ei suoritettu metylointivaihetta. Näin saatiin 4-(5-fluori-3-hydroksifenyyli)-4-hydroksitetrahydropyraania (60 %), sp. 158 - 160 °C.

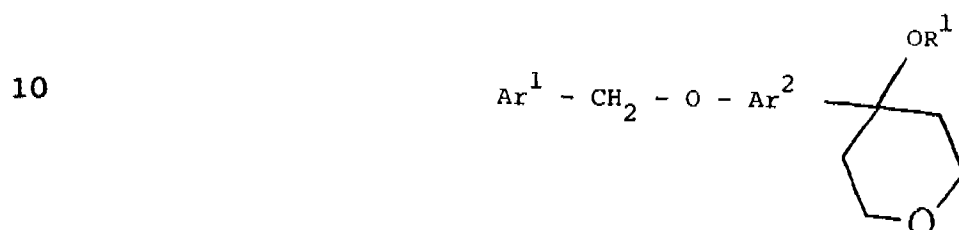
15 Osan siten saadusta tuotteesta (2,12 g) annettiin reagoida 2-bromimetyylinaftaleenin (2,21 g) kanssa kaliumkarbonaatin (2,8 g) ja dimetyyliformamidin (20 ml) läsnä ollessa käyttämällä esimerkissä 5 selostettua menetelmää. Näin saatiin haluttua lähtöainetta (3,02 g, 85 %), sp. 99 - 101 °C.

Esimerkki 17

20 Jauhettua kaliumhydroksidia (0,2 g) ja 1,4,7,10,-13,16-heksaoksasyklo-oktadekaania (nimitys tämän jälkeen 18-crown-6; 0,04 g), lisättiin peräkkäin seokseen, jossa oli 4-[5-fluori-3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]-4-hydroksitetrahydropyraania (0,352 g) ja tetrahydrofuraania (2,5 ml) ja seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa viisi minuuttia. Lisättiin propargyylibromidia (80-%:ista
25 (paino/tilavuus) tolueeniliuosta; 0,3 ml) ja seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 18 tuntia. Seos jaettiin etyyliasetaattiin ja kyllästettyyn ammoniumkloridin vesiliuokseen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi pestiin kylästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin
30 (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina lisääntyvin määrin polaarisia heksaanin ja etyyliasetaatin seoksia. Näin saatiin 4-[5-fluori-3-(naft-2-yylimetoksi)-
35 fenyyli]-4-(prop-2-inyylioksi)tetrahydropyraania (0,32 g, 82 %), sp. 85 - 87 °C.

Esimerkki 18

Toistettiin esimerkissä 17 selostettu menetelmä käyttämällä sopivaa alkyylihaloidia ja sopivaa 4-hydroksitetrahydropyraania. Näin saatiin seuraavassa taulukossa esitetyjä yhdisteitä:

Taulukko V

15	Esim. la Yhdiste nro	Ar ¹	Ar ²	R ¹	Sp. (°C)	Saanto (%)
	1 ^a	2-naftyyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	Et	64-65	66
20	2 ^b	2-naftyyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	allyyli	öljy	71

25

Huomautuksia

a. Käytettiin etyylijodidia.

b. Käytettiin allyylibromidia. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃, δ-arvot): 1,89 - 2,05 (m, 4H), 3,6 (t:n d, 2H), 3,75 - 3,95 (m, 4H), 5,06 - 5,3 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 5,7 - 5,9 (m, 1H), 6,6 - 6,8 (m, 2H), 6,88 (t, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 3H), 7,8 - 7,9 (m, 4H).

Esimerkki 19

Toistettiin esimerkissä 5 selostettu menetelmä käyttämällä 4-(5-fluori-3-hydroksifenyyli)-4-metoksitetra-

hydropyraania vastaavan 2-metyylitetrahydropyraanin asemesta. Näin saatiin 4-[5-fluori-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (70 %) öljynä. NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,94 (m, 4H), 2,99 (s, 3H),
 5 3,82 (m, 4H), 4,91 (s, 2H), 6,65 - 6,88 (m, 3H), 7,18 - 7,45 (m, 5H);

Massaspektri: P m/e 340;

Alkuaineanalyysi: Saatu C 73,9 H 5,6

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FO}_3$ edellyttää C 74,1 H 6,2 %.

10 Esimerkki 20

Liuos, jossa oli 4-[5-fluori-3-(2-propinyylioksi)-fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,35 g) asetonitriilissä (1,5 ml) lisättiin seokseen, jossa oli 2-kloorifenyylijodidia (0,36 g), bis(trifenyylifosfiini)palladiumkloridia (0,015 g), trietyyliamiinia (0,2 ml), kuprojodidia (0,015 g) ja asetonitriiliä (4 ml) ja seosta sekoitettiin 55 °C:ssa kaksi tuntia. Seos jäähdytettiin ympäristönlämpötilaan ja jaettiin dietyylieetteriin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja
 20 kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina heksaanin ja etyyliasetaatin seosta 2:1, v/v. Näin saatiin
 25 4-[5-fluori-3-(3-(2-kloorifenyyli)prop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,26 g, 53 %), sp. 120 - 122 °C.

Lähtöaineena käytettyä 4-[5-fluori-3-(2-propinyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

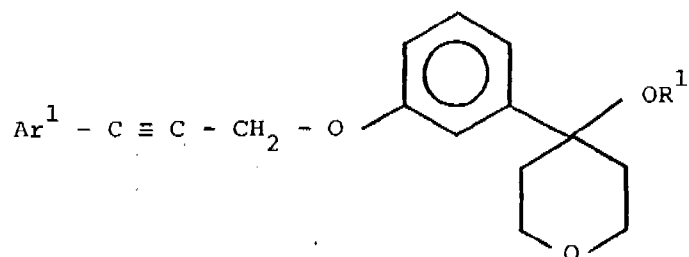
30 Seosta, jossa oli 4-(5-fluori-3-hydroksifenyyli)-4-metoksitetrahydropyraania (5,34 g), propargyylibromidia (80-%:ista (paino/tilavuus) tolueenissa, 4,46 ml), kaliumkarbonaattia (5,52 g) ja asetonia (150 ml) lämmitettiin kiehua 16 tuntia. Seos suodatettiin ja haihdutettiin
 35 kuiviin. Jäännös jaettiin etyyliasetaattiin ja veteen liu-

- keneviin osiin. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja kyl-
lästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin
(MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin
5 kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina etyy-
liasetaatin ja heksaanin seosta 2:1, v/v. Näin saatiin
haluttua lähtöainetta (5,77 g, 91 %), sp. 71 - 72 °C.

Esimerkki 21

- Toistettiin esimerkissä 20 selostettu menetelmä
käyttämällä sopivaa fenyylijodidia ja sopivaa alkiinia.
10 Näin saatiin seuraavassa taulukossa esitettyjä yhdisteitä:

Taulukko VI



5

	Esim. 21	Ar ¹	R ¹	Sp. (°C)	Saanto (%)
10	2hdiste				
	nro				
	1 ^a	3-kloorifenyyli	Me	öljy	64
15					
	2	4-kloorifenyyli	Me	öljy	55
	3	4-fluorifenyyli	Me	öljy	52
20	4 ^b	2-syaanifenyyli	Me	öljy	43
	5 ^c	3-syaanifenyyli	Me	öljy	72
	6	4-syaanifenyyli	Me	öljy	43
25					
	7	2-trifluorimetyyllifenyyli	Me	60-61	21
	8	3-trifluorimetyyllifenyyli	Me	öljy	65
30	9	2-aminofenyyli	Me	öljy	38
	10	3-aminofenyyli	Me	öljy	16
	11	4-aminofenyyli	Me	öljy	23
35					

Taulukko VI (jatkoa)

	Esim. 21	Ar ¹	R ¹	Sp. (°C)	Saanto (%)
	Yhdiste				
5	nro				
	12 ^d	2-metyylisulfonyylifenyyli	Me	öljy	35
	13 ^e	2-syaanimetoksifenyyli	Me	öljy	46
10	14 ^f	3-syaanimetoksifenyyli	Me	öljy	65
	15 ^g	3-aminometyylifenyyli	Me	öljy	36
15	16 ^h	3-(2-syaaniprop-2-yyli)- fenyyli	Me	78-81	71
	17	3,5-dikloorifenyyli	Me	öljy	73
20	18	2,4-difluorifenyyli	Me	öljy	46
	19	3,4-difluorifenyyli	Me	öljy	29
	20	3,5-di(trifluorimetyyli)- fenyyli	Me	öljy	77
25	21 ⁱ	2,5-dimetyylifenyyli	Me	öljy	41
	22	2-kloori-5-trifluorime- tyylifenyyli	Me	öljy	77
30	23	2-syaani-3-fluorifenyyli	Me	öljy	57
	24 ^j	2-metyylitio-5-trifluori- metyylifenyyli	Me	öljy	48
35					

Huomautuksia

Ellei toisin ole mainittu, tarvittavat substituoidut fenyylijodidit olivat kaupan olevia.

5 Tuotteiden osalta, jotka saatiin öljyinä, karakterisointi tapahtui NMR-spektriarvojen avulla ja massaspektrianalyysin avulla. Täydelliset NMR-spektriarvot on esitetty alla taulukon VI yhdisteen nro 1 osalta. Monet vastaavista arvoista muiden yhdisteiden osalta olivat hyvin samanlaisia kuin oli odotettu, sen vuoksi on ilmoitettu
10 ainoastaan tyypilliset signaalit. Ellei toisin ole mainittu, kukin yhdiste liuotettiin CDCl_3 :een ja kemialliset siirtymäarvot on ilmoitettu δ -asteikkoa käyttäen.

a. NMR-spektri 1,9 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 3,8 (m, 4H), 4,9 (s, 2H), 6,6 - 6,9 (m, 3H), 7,1 - 7,7 (m, 4H).

15 b. 2-syaanifenyylijodidia, jota käytettiin lähtöaineena, saatiin 2-aminobentsonitriilistä käyttämällä heti alla olevassa huomautuksessa c. selostettua menetelmää. Tuotetta saatiin 68 %:n saannoin, sp. 52 - 54 °C.

20 c. 3-syaanifenyylijodidia, jota käytettiin lähtöaineena, saatiin seuraavasti:

 Liuos, jossa oli natriumnitriittiä (1,88 g) vedessä (5 ml), lisättiin seokseen, jossa oli 3-aminobentsonitriiliä (2,36 g) ja kloorivetyhapon vesiliuosta (50-%:ista (paino/tilavuus); 24 ml), joka oli jäähdytetty jäähauteessa rajoissa 0 - 5 °C olevaan lämpötilaan. Seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa viisi minuuttia. Lisättiin liuos, jossa oli kaliumjodidia (4,33 g) vedessä (5 ml) ja seosta sekoitettiin 0 - 5 °C:ssa 30 minuuttia ja sitten ympäristönlämpötilassa kaksi tuntia. Seos uutettiin etyyliasetatilla (3 x 25 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa, jolloin saatiin haluttua lähtöainetta (2,7 g, 59 %) öljyisenä kiinteänä aineena.

NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 7,2 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,98 (m, 1H).

d. NMR-spektri 3,5 (s, 3H, SO_2Me). 2-metyylisulfonylifenyyljodidia, jota käytettiin seuraavasti:

5 Liuos, jossa oli kaliumperoksimonosulfaattia (5 g) vedessä (50 ml), lisättiin seokseen, jossa oli 2-metyyli-tiofenyyljodidia (1,25 g) ja metanolia (60 ml) ja seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 18 tuntia. Seos jaettiin metyleenikloridiin ja veteen liukeneviin osiin. Or-

10 gaaninen faasi kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina heksaanin ja etyyliasetaatin seosta 10:3, v/v. Näin saatiin haluttua lähtöainetta (0,52 g, 37 %), sp. 110 - 112 °C.

15 e. NMR-spektri 4,8 (s, 2H, OCH_2CN).

f. NMR-spektri 4,75 (s, 2H, OCH_2CN).

g. NMR-spektri 3,8 (s, 2H, CH_2NH_2).

h. Lähtöaineena käytettyä 3-(2-syaaniprop-2-yyli)-fenyyljodidia saatiin seuraavasti:

20 Seos, jossa oli kaliumsyanidia (4 g) ja tetra-n-butyylammoniumbromidia (0,32 g) vedessä (20 ml), lisättiin liuokseen, jossa oli 3-jodibentsyylibromidia (5,92 g) metyleenikloridissa (20 ml) ja seosta lämmitettiin kiehua-

25 taen kaksi tuntia. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridia, jolloin saatiin 3-jodifenyylasetonitriiliä (4,4 g).

30 Seos, jossa oli siten saatu tuote, metyylijodidia (5,6 ml) ja dimetyyliformamidia (20 ml), lisättiin tiputamalla sekoitettuun suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (60-paino-%:ista dispersiota mineraaliöljyssä, 1,45 g) dimetyyliformamidissa, joka oli jäähdytetty 5 °C:seen. Seosta sekoitettiin ja annettiin lämmitä ympäristönlämpö-

35 tilaan. Seos jaettiin etyyliasetaattiin ja veteen liukene-

viin osiin. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin haluttua lähtöainetta (4,5 g), jota käytettiin enempää puhdistamatta.

- 5 NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,7 (s, 6H), 7,1 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,8 (t, 1H).

i. NMR-spektri 2,5 (s, 6H, 2 x CH_3).

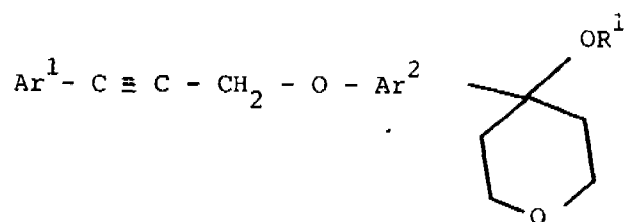
j. NMR-spektri 2,5 (s, 3H, MeS).

Esimerkki 22

- 10 Toistettiin esimerkissä 5 selostettu menetelmä käyttämällä sopivaa alkyylibromidia ja sopivaa fenolia. Näin saatiin seuraavassa taulukossa esitettyjä yhdisteitä:

Taulukko VII

15



20

Esim.22	Ar^1	Ar^2	R^1	Sp.	Saanto
Yhdiste				($^{\circ}\text{C}$)	(%)
nro					
25					
1 ^a	fenyyl	5-trifluorimetyyli-	Me	öljy	91
		1,3-fenyleeni			
2 ^b	fenyyl	5-trifluorimetyyli-	Et	öljy	91
		1,3-fenyleeni			
30					

Huomautuksia

- 35 a. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 , δ -arvot): 1,9 - 2,0 (m, 4H), 2,9 (s, 3H), 3,7 (m, 4H), 5,2 (s, 2H), 7,1 - 7,5 (m, 8H).

Lähtöaineena käytettyä 4-(3-hydroksi-5-trifluorimetyylifenyyli)-4-metokситetrahydropyraania saatiin 4-(3-bentsyylioksi-5-trifluorimetyylifenyyli)-4-hydroksitetrahydropyraanista käyttämällä menetelmiä, joita on selostettu esimerkissä 15 taulukon IV alapuolella olevissa huomautuksen e. 3. ja 4. kappaleessa, paitsi että etyylijodidin asemesta käytettiin metyylijodidia. Näin saatiin haluttua lähtöainetta (78 %) öljynä.

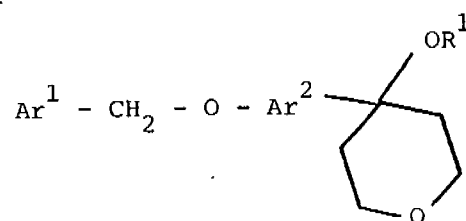
NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,9 - 2,1 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 3,8 - 4,0 (m, 4H), 5,95 (s, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,2 (s, 1H).

b. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 , δ -arvot): 1,1 - 1,2 (t, 3H), 1,9 - 2,1 (m, 4H), 3,05 - 3,15 (q, 2H), 3,8 - 3,9 (m, 4H), 5,0 (s, 2H), 7,15 - 7,45 (m, 8H).

Esimerkki 23

Toistettiin esimerkissä 3 selostettu menetelmä käyttämällä sopivaa alkyylihaloidia ja sopivaa alkoholia. Näin saatiin seuraavassa taulukossa esitettyjä yhdisteitä:

Taulukko VIII



5

10	Esim. 25	Ar ¹	Ar ²	R ¹	Sp. (°C)	Saanto (%)
	Yhdiste nro					
15	1 ^a	7-fluorinaft-2-yyli	5-trifluorimetyyli- 1,3-fenyleeni	Me	66-67	94
	2 ^b	7-fluorinaft-2-yyli	5-trifluorimetyyli- 1,3-fenyleeni	al- lyyli	öljy	68
	3 ^c	6,7-difluorinaft- 2-yyli	5-trifluorimetyyli- 1,3-fenyleeni	al- lyyli	öljy	88

Huomautuksia

25

a. Lähtöaineena käytettyä 4-[3-(t-fluorinaft-2-yyli-
limetoksi)-5-trifluorimetyylifenyyli]-4-hydroksitetrahydropy-
raania saatiin seuraavasti:

30

4-(3-bentsyylioksi-5-trifluorimetyylifenyyli)-4-
hydroksitetrahydropyraania (6 g) hydrogenolysoitiin käyt-
tämällä menetelmää, jota on selostettu esimerkin 15 taulu-
kon IV alla olevan huomautuksen e. neljännessä kappalees-
sa, jolloin saatiin 4-hydroksi-4-(3-hydroksi-5-trifluori-
metyylifenyyli)tetrahydropyraania kvantitatiivisin saan-
noin öljynä.

Osan siten saatua tuotetta (1,39 g) annettiin reagoita 2-bromimetyyli-7-fluorinaftaleenin (1,27 g) kanssa käyttämällä esimerkissä 5 selostettua menetelmää. Näin saatiin haluttua lähtöainetta (2,23 g, 43 %) öljynä.

5 NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot): 1,7 - 1,75 (m, 2H), 2,05 - 2,25 (m, 2H), 3,85 - 4,0 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 7,1 - 7,95 (m, 9H).

b. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃, δ-arvot): 1,97 - 2,11 (m, 4H), 3,54 - 3,58 (m, 2H), 3,84 - 3,95 (m, 4H), 5,0 - 5,3 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,72 - 5,91 (m, 1H), 7,18 - 7,89 (m, 9H).

c. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃, δ-arvot): 1,85 - 2,10 (m, 4H), 3,5 - 3,65 (m, 2H), 3,75 - 4,0 (m, 4H), 5,05 - 5,4 (m, 4H), 5,7 - 5,9 (m, 1H), 7,1 - 7,3 (m, 3H), 7,45 - 7,65 (m, 3H), 7,7 - 7,9 (m, 2H).

Lähtöaineena käytettyä 4-[3-(6,7-difluorinaft-2-yyli-2-metoksi)-5-trifluorimetyylifenyyli]-4-hydroksitetrahydropyraania saatiin käyttämällä samaa menetelmää, jota on selostettu edellä olevassa huomautuksessa a., paitsi että 2-bromimetyyli-7-fluorinaftaleenin asemesta käytettiin 2-bromimetyyli-6,7-difluorinaftaleenia.

Esimerkki 24

4-hydroksi-4-[5-nitro-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]tetrahydropyraania alkyloitiin metyylijodidin kanssa käyttämällä esimerkissä 1 selostettua menetelmää, paitsi että ei lisätty 15-crown-5:ttä. Näin saatiin 4-metoksi-4-[5-nitro-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]tetrahydropyraania (72 %), sp. 112 - 113 °C.

30 Lähtöaineena käytettyä 4-hydroksi-[5-nitro-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]tetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

Liuos, jossa oli 3-fenyyliprop-2-in-1-olia (19 g) dimetyyliasetamidissa (100 ml), lisättiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (50-paino-%:ista

mineraaliöljydispersiota, 7,5 g), dimetyyliasetamidissa (320 ml) ja seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa tunnin ajan. Seokseen lisättiin annoksittain 1-jodi-3,5-dinitrobentseeniä (42 g; J. Chem. Soc. (C), 1970, 1480) ja
 5 muodostunutta seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa kaksi tuntia. Seos jaettiin dietyylieetteriin ja 2-norm. kloorivetyhapon vesiliuokseen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla
 10 kolonnissa käyttämällä eluenttina lisääntyvin määrin polaarisia petrolieetterin (kp. 30 - 60 °C) ja metyleenikloridin seoksia. Näin saatiin 5-nitro-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyylijodidia (31 g, 58 %) öljynä.
 NMR-spektri (CD_3SOCD_3 , δ -arvot): 5,25 (s, 2H), 7,45 (s, 5H), 7,9 (m, 2H), 8,15 (m, 1H).
 15

Liuos, jossa oli osa siten saadusta tuotteesta (2,6 g) tetrahydrofuraanissa (100 ml) jäähdytettiin -105 °C:seen ja tiputtamalla lisättiin n-butyylilítiumia (1,2-mol. tolueenissa; 4,3 ml). Seosta sekoitettiin
 20 -100 °C:ssa 10 minuuttia, sitten lisättiin tiputtamalla tetrahydropyran-4-onia (0,63 ml). Seosta sekoitettiin -100 °C:ssa 20 minuuttia ja annettiin sitten lämmetä ympäristönlämpötilaan. Seos jaettiin dietyylieetteriin ja 2-norm. kloorivetyhapon vesiliuokseen liukeneviin osiin.
 25 Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina petrolieetterin (kp. 40 - 60 °C) ja dietyylieetterin seosta 1:1, v/v. Näin saatiin haluttua lähtöainetta (2,2 g, 65 %) öljynä.
 30 NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,5 - 2,5 (m, 5H), 3,75 - 4,0 (m, 4H), 5,0 (s, 2H), 7,2 - 7,6 (m, 6H), 7,8 (m, 1H), 8,0 (m, 1H).

Esimerkki 25

Seosta, jossa oli 4-metoksi-4-[5-nitro-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]tetrahydropyraania (0,3 g),
 35

aktivoitua rautaa (1,5 g; saatu sekoittamalla rautajauhoa ja 2-norm. kloorivetyhapon liuosta 10 minuuttia, suodattamalla seos ja pesemällä ja kuivaamalla kiinteä aine), ferrosulfaatti-heptahydraattia (0,15 g), vettä (4,5 ml) ja metanolia (21 ml), sekoitettiin voimakkaasti ja lämmitettiin 80 °C:ssa 45 minuuttia. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina dietyylieetteriä. Näin saatiin 4-[5-amino-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,23 g, 84 %) öljynä.

NMR-spektri (CDCl₃ δ-arvot): 1,94 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 3,8 (m, 4H), 4,9 (s, 2H), 6,35 (m, 2H), 6,5 (m, 1H), 7,35 (m, 5H).

15 Esimerkki 26

Natriumsyaaniboorihydridiä (0,56 g) lisättiin annoksittain seokseen, jossa oli 4-[5-amino-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (1 g), formaldehydiä (2,5 ml, 37-%:ista (paino/tilavuus), vesiliuosta) ja asetonitriiliä (30 ml). Seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 15 minuuttia. Lisättiin etikahappoa (1 ml) ja seosta sekoitettiin kaksi tuntia. Seos jaettiin dietyylieetteriin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin 1-norm. kaliumhydroksidin vesiliuoksella ja vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina dietyylieetteriä. Näin saatiin 4-[5-dimetyyliamino-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,87 g, 80 %) öljynä.

NMR-spektri (CDCl₃ δ-arvot): 2,0 (m, 4H), 2,95 (s, 6H), 3,0 (s, 3H), 3,75 - 4,0 (m, 4H), 4,9 (s, 2H), 6,3 - 6,5 (m, 3H), 7,2 - 7,55 (m, 5H).

Esimerkki 27

35 Natriumsyanaattia (0,17 g) lisättiin annoksittain seokseen, jossa oli 4-[5-amino-3-(3-fenyyliprop-2-inyyli-

oksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,5 g), 2-norm. kloorivetyhappoliuosta (1 ml), vettä (2,5 ml) ja etanolia (2,5 ml) ja seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 15 tuntia. Seos uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä trituroitiin dikloorimetaanin ja dietyylieetterin seoksen alla. Näin saatiin 4-metoksi-4-[3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)-5-ureidofenyyli]tetrahydropyraania (0,38 g, 67 %), sp. 164 - 165 °C.

10 Esimerkki 28

Asetyylikloridia (0,127 ml) lisättiin seokseen, jossa oli 4-[5-amino-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,5 g), trietyyliamiinia (0,25 ml) ja metyleenikloridia (10 ml), joka oli jäähdytetty 0 °C:seen ja seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa kaksi tuntia. Seos jaettiin dietyylieetteriin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina dietyylieetteriä. Näin saatiin 4-[5-asetamido-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,46 g, 83 %) öljynä.

NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 2,0 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 3,7 - 3,95 (m, 4H), 4,95 (s, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,15 - 7,55 (m, 6H).

25 Esimerkki 29

Seosta, jossa oli 4-[5-amino-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (1 g), bromiasetonitriiliä (0,4 ml), kaliumkarbonaattia (0,49 g) ja dimetyyliformamidia (10 ml) lämmitettiin kolme tuntia 60 °C:ssa ja kaksi tuntia 80 °C:ssa. Seos jäähdytettiin ympäristönlämpötilaan ja jaettiin dietyylieetteriin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina to-

lueenin ja etyyliasetaatin seosta 3:1, v/v. Näin saatiin 4-[5-syaanimetyyliamino-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,9 g, 81 %) öljynä. NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot): 2,0 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 3,85 (m, 4H), 4,1 (s, 2H), 4,9 (s, 2H), 6,35 (m, 1H), 6,4 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 7,1 - 7,6 (m, 5H).

Esimerkki 30

Toistettiin esimerkissä 29 selostettu menetelmä, paitsi että bromiasetonitriilin asemesta käytettiin etyylibromiasetaattia ja että seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 12 tuntia. Näin saatiin 4-[5-etoksikarbonyylimetyyliamino-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (1,16 g, 92 %) öljynä. NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot): 1,29 (t, 3H), 1,95 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 3,7 - 4,0 (m, 6H), 4,25 (q, 2H), 4,9 (s, 2H), 6,25 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 7,1 - 7,6 (m, 5H).

Esimerkki 31

Seosta, jossa oli 4-[5-etoksikarbonyylimetyyliamino-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,4 g), 2-norm. natriumhydroksidin vesiliuosta (2 ml) ja metanolia (2 ml) sekoitettiin ympäristönlämpötilassa kaksi tuntia. Seos jäähdytettiin 0 °C:seen ja tehtiin happameksi lisäämällä 2-norm. kloorivetyhapon vesiliuosta. Seos uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridin ja metanolin seosta 49:1, v/v. Näin saatiin 4-[5-karboksिमetyyliamino-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,22 g, 59 %) öljynä. NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot): 2,0 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 3,6 - 4,1 (m, 6H), 4,9 (s, 2H), 5,4 (m, 2H), 6,15 - 6,45 (m, 2H), 6,5 (m, 1H), 7,1 - 7,6 (m, 5H).

Esimerkki 32

- Litiumaluminiumhydridiä (0,03 g) lisättiin annok-
sittain liuokseen, jossa oli 4-[5-etoksikarbonyylimetyyli-
amino-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitet-
5 rahydropyraania (0,5 g) dietyylieetterissä (10 ml), joka
oli jäähdytetty 0 °C:seen ja seosta sekoitettiin 0 °C:ssa
30 minuuttia. Lisättiin annoksittain jäitä ylimääräisen
pelkistysaineen hydrolysoimiseksi. Orgaaninen faasi ero-
tettiin, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Jään-
10 nös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämäl-
lä eluenttina tolueenin ja etyyliasetaatin seosta 4:1,
v/v. Näin saatiin 4-[5-(2-hydroksietyyli)amino-3-(3-fenyy-
liprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania
(0,33 g, 73 %) öljynä.
- 15 NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot): 1,94 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), (t,
2H), 3,6 - 4,0 (m, 6H), 4,9 (s, 2H), 6,2 - 6,45 (m, 2H),
6,5 - (m, 1H), 7,1 - 7,55 (m, 5H).

Esimerkki 33

- Seosta, jossa oli 4-(3,5-dihydroksifenyyli)-4-me-
20 toksitetrahydropyraania (4,75 g), 3-fenyyliprop-2-inyyli-
bromidia (4,2 g), kaliumkarbonaattia (2,92 g) ja dimetyy-
liformamidia (50 ml) sekoitettiin ympäristönlämpötilassa
12 tuntia. Seos tehtiin happameksi lisäämällä 2-norm.
kloorivetyhappoliuosta ja uutettiin dietyylieetterillä.
- 25 Orgaaninen uute kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kui-
viin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa
käyttämällä eluenttina tolueenin ja etyyliasetaatin seosta
4:1, v/v. Näin saatiin 4-[5-hydroksi-3-(3-fenyyliprop-2-
inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (1,92 g,
30 27 %), sp. 141 - 142 °C.

Lähtöaineena käytettyä 4-(3,5-dihydroksifenyyli)-4-
metoksitetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

- 3,5-dihydroksifenyylijodidin (Tex. J. Sci., 1977,
28, 253) annettiin reagoida kahden ekvivalentin kanssa
35 bentsyylibromidia käyttämällä esimerkissä 3 selostettua

menetelmää, jolloin saatiin 3,5-dibentsyylioksifenyylijo-
 didia (96 %) öljynä. Tämän annettiin reagoida n-butyylili-
 tiumin kanssa käyttämällä menetelmää, jota on selostettu
 esimerkin 24 osassa, joka koskee lähtöaineiden valmistusta
 5 ja siten muodostetun metallo-orgaanisen reagenssin annet-
 tiin reagoida tetrahydropyran-4-onin kanssa käyttämällä
 tuossa esimerkissä selostettua menetelmää. Näin saatiin 4-
 (3,5-dibentsyylioksifenyyli)-4-hydroksitetrahydropyraania
 (60 %) öljynä.

10 NMR-spektri (CDCl_3 δ -arvot): 1,5 - 2,4 (m, 4H), 3,75 - 4,0
 (m, 4H), 5,05 (s, 4H), 6,55 (d:n d, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,4
 (m, 10H).

Siten saatu tuote metyloitiin käyttämällä esimer-
 kissä 1 selostettua menetelmää. Näin saatiin 4-(3,5-di-
 15 bentsyylioksifenyyli)-4-metoksitetrahydropyraania (75 %) öljynä.

NMR-spektri (CDCl_3 δ -arvot): 1,7 - 2,0 (m, 4H), 2,35 (s,
 3H), 3,5 - 3,8 (m, 4H), 5,1 (s, 4H), 6,7 (s, 3H), 7,2 -
 7,6 (m, 10H).

20 Siten saatu tuote hydrogenolysoitiin käyttämällä
 menetelmää, jota on selostettu esimerkin 5 osassa, joka
 koskee lähtöaineiden valmistusta. Näin saatiin tarvittavaa
 lähtöainetta (90 %) öljynä.

25 NMR-spektri (CDCl_3 δ -arvot): 1,7 - 2,0 (m, 4H), 2,3 (s,
 3H), 3,5 - 3,8 (m, 4H), 6,1 - 6,4 (m, 3H).

Esimerkki 34

4-[5-hydroksi-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyy-
 li]-4-metoksitetrahydropyraanin annettiin reagoida metyy-
 lijodidin kanssa käyttämällä esimerkissä 5 selostettua
 30 menetelmää. Näin saatiin 4-metoksi-4-[5-metoksi-3-(3-fe-
 nyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]tetrahydropyraania (85 %) öljynä.

35 NMR-spektri (CDCl_3 δ -arvot): 1,95 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 3,8
 (m, 7H), 4,9 (s, 2H), 6,5 - 6,75 (m, 3H), 7,2 - 7,6 (m,
 5H).

Esimerkki 35

Toistettiin esimerkissä 34 selostettu menetelmä, paitsi että metyylijodidin asemesta käytettiin bromiasetonitriiliä ja reaktioseosta lämmitettiin 60 °C:ssa neljä tuntia. Näin saatiin 4-[5-syaanimetoksi-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (45 %) öljynä.

NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot): 1,95 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 3,9 (m, 4H), 4,8 (s, 2H), 5,0 (s, 2H), 6,65 - 6,75 (m, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,2 - 7,6 (m, 5H).

Esimerkki 36

4-hydroksi-4-[5-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)pyrid-3-yyli]tetrahydropyraani alkyloitiin metyylijodidilla käyttämällä esimerkissä 1 selostettua menetelmää. Näin saatiin 4-metoksi-4-[5-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)pyrid-3-yyli]tetrahydropyraania (62 %) öljynä.

NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot): 1,8 - 2,25 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 3,75 - 4,1 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 7,25 - 7,6 (m, 6H), 8,25 - 8,5 (m, 2H).

Lähtöaineena käytettyä 4-hydroksi-4-[5-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)pyrid-3-yyli]tetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

3-fenyyliprop-2-inyylibromidia (0,195 g) lisättiin tiputtamalla seokseen, jossa oli 3-bromi-5-hydroksipyridiiniä (0,174 g; GB-patenttihakemus nro 2 025 953), kaliumkarbonaattia (0,14 g) ja dimetyyliformamidia (5 ml), joka oli jäähdytetty -15 °C:seen. Seosta sekoitettiin -15 °C:ssa 24 tuntia. Seos jaettiin etyyliasetaattiin ja kyllästettyyn ammoniumkloridin vesiliuokseen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridia. Näin saatiin 3-bromi-5-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)pyridiiniä (0,14 g, 49 %) öljynä.

NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 4,95 (s, 2H), 7,25 - 8,1 (m, 6H), 8,25 - 8,5 (m, 2H).

Edellä esitetyn reaktion sopivan toiston jälkeen siten saatua tuotetta käsiteltiin seuraavasti:

- 5 n-butyylilitiumia (1,6-mol.) heksaanissa (6,5 ml) lisättiin tiputtamalla siten saadun tuotteen (2,88 g) liuokseen tetrahydrofuraanissa (130 ml), joka oli jäähdytetty -110°C :seen. Seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 10 minuuttia ja sitten lisättiin tiputtamalla tetrahydro-
10 pyran-4-onia (1 g). Seoksen annettiin lämmetä -10°C :seen tunnin aikana. Seos jaettiin dietyylieetteriin ja kyllästettyyn ammoniumkloridin vesiliuokseen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridin, dietyylieetterin ja metanolin seosta 50:50:1, v/v. Näin saatiin haluttua lähtöainetta (1,12 g, 36 %), sp. 198 - 200 $^\circ\text{C}$.

Esimerkki 37

- 20 Natriumhydridiä (50-paino-%:ista mineraaliöljydispersiota, 0,048 g) lisättiin liuokseen, jossa oli 4-hydroksi-4-[3-(naft-2-yyli-metoksi)pyridatsin-5-yyli]tetrahydropyraania (0,34 g) dimetyyli-formamidissa (12 ml), joka oli jäähdytetty -20°C :seen ja seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa tunnin ajan. Lisättiin metyylijodidia
25 (0,142 g) ja seosta sekoitettiin -20°C :ssa tunnin ajan. Seos jaettiin dietyylieetteriin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridin, dietyylieetterin ja metanolin seosta 50:50:1, v/v. Näin saatiin 4-metoksi-4-[3-(naft-2-yyli-metoksi)pyridatsin-5-yyli]tetrahydropyraania (0,27 g, 77 %), sp. 90 - 91 $^\circ\text{C}$.

- 35 Lähtöaineena käytettyä 4-hydroksi-4-[3-(naft-2-yyli-metoksi)pyridatsin-5-yyli]tetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli 2-bromimetyyli-naftaleenia (0,44 g), 5-bromi-3-hydroksipyridatsiinia (0,175 g; ES-patenttihakemus nro 454 136), hopeakarbonaattia (0,167 g) ja bentseeniä (5 ml) sekoitettiin ympäristönlämpötilassa
 5 72 tuntia. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridia. Näin saatiin 5-bromi-3-(naft-2-yylimetoksi)pyridatsiinia (0,165 g, 52 %).

Siten saadun tuotteen annettiin reagoida tetrahydropyran-4-onin kanssa käyttämällä esimerkin 36 osan toisessa kappaleessa selostettua menetelmää, joka koskee lähtöaineiden valmistusta. Näin saatiin haluttua lähtöainetta (52 %) öljynä.

NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot): 1,5 - 2,25 (m, 4H), 3,5 - 4,0 (m, 4H), 5,6 (s, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,25 - 8,0 (m, 7H), 9,0 (m, 1H).
 15

Esimerkki 38

Natriumperjodaattia (0,426 g) lisättiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli 4-[5-fluori-3-(4-metyylitiobentsyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,6 g), metanolia (30 ml) ja vettä (2 ml), joka oli jäädytetty 0 °C:seen. Seoksen annettiin lämmetä ympäristönlämpötilaan ja sekoitettiin 64 tuntia. Seos jaettiin etyyliasettaattiin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina etyyliasettaattia. Näin saatiin 4-[5-fluori-3-(4-metyylisulfinyylibentsyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,44 g, 70 %), sp. 104 - 105 °C.
 20
 25
 30

Esimerkki 39

Liuos, jossa oli kaliumperoksimonosulfaattia (2 g) vedessä (10 ml), lisättiin seokseen, jossa oli 4-[5-fluori-3-(4-metyylitiobentsyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,87 g), metanolia (25 ml) ja tetrahydrofu-
 35

raania (15 ml) ja sameaa seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 16 tuntia. Seos jaettiin etyyliasetaattiin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäljelle jäänyt kiinteä aine liuotettiin etyyliasetaattiin ja saostettiin lisäämällä petrolieetteriä (kp. 60 - 80 °C). Näin saatiin 4-[5-fluori-3-(4-metyylisulfonylibentsyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,53 g, 62 %). sp. 123 - 124 °C.

10 Esimerkki 40

Seoksen, jossa oli 4-[3-(3-(3-aminofenyyli)prop-2-inyylioksi)-5-fluorifenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,21 g), etikkahappoanhyridiä (1,5 ml) ja pyridiiniä (1,5 ml) annettiin olla paikoillaan ympäristönlämpötilassa 16 tuntia. Seos jaettiin etyyliasetaattiin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina heksaanin ja etyyliasetaatin seosta 1:2, v/v. Näin saatiin 4-[3-(3-(3-asetamidofenyyli)prop-2-inyylioksi)-5-fluorifenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,14 g, 59 %), sp. 124 - 126 °C.

Esimerkki 41

Seosta, jossa oli 4-hydroksi-4-(4-naft-2-yyli-metoksi)fenyyli)tetrahydropyraania (0,39 g), jauhattua kaliumhydroksidia (0,262 g), metyylijodidia (0,332 g) ja dime-tyylisulfoksidia (10 ml) sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 15 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridin ja metanolin seosta 97:3, v/v. Näin saatiin 4-metoksi-4-(4-naft-2-yyli-metoksi)fenyyli)tetrahydropyraania (0,18 g, 27 %), sp. 135 - 136 °C.

Lähtöaineena käytettyä 4-hydroksi-4-(4-naft-2-yyli-metoksi)fenyyli)tetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

Käyttämällä esimerkissä 5 selostettua menetelmää 2-bromimetyylinaftaleenin annettiin reagoida 4-bromifenolin kanssa, jolloin saatiin 4-(naft-2-yyliimetoksi)bromibentseeniä (99 %), sp. 104 - 106 °C.

- 5 Käyttämällä esimerkin 3 osan toisessa kappaleessa selostettua menetelmää, joka koskee lähtöaineiden valmistusta, edellä saadun tuotteen annettiin reagoida tetrahydropyran-4-onin kanssa, jolloin saatiin haluttua lähtöainetta (29 %), sp. 166 - 168 °C.

10 **Esimerkki 42**

- Käyttämällä esimerkissä 3 selostettua menetelmää 4-hydroksi-4-(3-metoksi-4-(naft-2-yyliimetoksi)fenyyli)tetrahydropyranin (0,5 g) annettiin reagoida metyylijodidin (2 ml) kanssa, jolloin saatiin 4-metoksi-4-(3-metoksi-4-(naft-2-yyliimetoksi)fenyyli)tetrahydropyraania (0,27 g, 52 %), sp. 129 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista).

- Lähtöaineena käytettyä 4-hydroksi-4-(3-metoksi-4-(naft-2-yyliimetoksi)fenyyli)tetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

- Käyttämällä esimerkissä 5 selostettua menetelmää 2-bromimetyylinaftaleenin annettiin reagoida 4-bromi-2-metoksifenolin kanssa, jolloin saatiin 3-metoksi-4-(naft-2-yyliimetoksi)bromibentseeniä (62 %), sp. 108 °C.

- 25 Käyttämällä esimerkin 3 osan toisessa kappaleessa selostettua menetelmää, joka koskee lähtöaineiden valmistusta, edellä saadun tuotteen annettiin reagoida tetrahydropyran-4-onin kanssa, jolloin saatiin haluttua lähtöainetta (44 %), sp. 150 - 151 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista).

30 **Esimerkki 43**

- Käyttämällä esimerkissä 1 selostettua menetelmää käyttämättä kuitenkaan 15-drown-5:ttä, 4-(3-syaani-4-(naft-2-yyliimetoksi)fenyyli)-4-hydroksitetrahydropyranin (0,18 g) annettiin reagoida metyylijodidin kanssa. Näin

saatiin 4-(3-syaani-4-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli)-4-metoksitetrahydropyraania (0,11 g, 59 %), sp. 161 - 164 °C (kiteytetty uudelleen petrolieetterin (kp. 60 - 80 °C) ja metyleenikloridin seoksesta).

- 5 Lähtöaineena käytettyä 4-(3-syaani-4-(naft-2-yyli-
metoksi)fenyyli-4-hydroksitetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

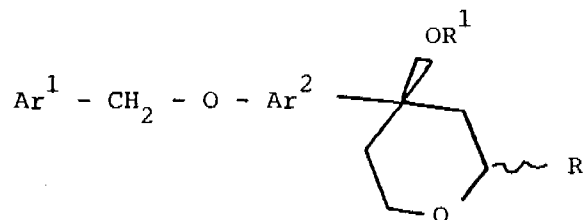
- Käyttämällä esimerkissä 5 selostettua menetelmää 2-bromimetyyli-naftaleenin annettiin reagoida metyyli-5-jodisalisylaatin kanssa, jolloin saatiin metyyli-5-jodi-2-(naft-2-yylimetoksi)bentsoaattia (68 %). Käyttämällä tavanomaisia menetelmiä esterin hydrolysoitiin emäksellä, jolloin saatiin vastaavaa happoa; happokloridia valmistettiin antamalla reaktion tapahtua oksalyylikloridin kanssa; ja happokloridia valmistettiin antamalla reaktion tapahtua oksalyylikloridin kanssa; ja happokloridin annettiin reagoida ammoniakkin etanoliliuoksen kanssa, jolloin saatiin 5-jodi-2-(naft-2-yylimetoksi)bentsamidia (84 % esteristä), sp. 163 °C. Siten saadun bentsamidin annettiin reagoida trifluorietikkahappohydridin kanssa pyridiinin ja dimetoksietaanin ollessa läsnä reaktioliuottimena. Näin saatiin 3-syaani-4-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli-jodidia (72 %), sp. 108 - 110 °C.

- Käyttämällä esimerkin 24 osan toisessa kappaleessa selostettua menetelmää, joka koskee lähtöaineiden valmistusta, siten saadun jodidin (0,77 g) annettiin reagoida tetrahydropyran-4-onin (0,2 ml) kanssa, jolloin saatiin haluttua lähtöainetta (0,18 g, 25 %), sp. 144 - 145 °C.

Esimerkki 44

- 30 Toistettiin esimerkissä 3 selostettu menetelmä käyttämällä sopivaa alkyylihaloidia ja sopivaa alkoholia. Näin saatiin seuraavassa taulukossa esitettyjä yhdisteitä:

Taulukko IX



5

	Esim.44	Ar ¹	Ar ²	R ¹	R	Sp. (°C)	Saantö (%)
10	Yhdiste nro						
	1 ^a	2-naftyyli	1,3-fenyleeni	Me	α-Me	48-50	30
15	2 ^b	2-naftyyli	1,3-fenyleeni	Me	β-Me	öljy	72
	3 ^c	2-naftyyli	1,3-fenyleeni	al- lyyli	α-Me		13
20	4 ^d	2-naftyyli	5-fluori-1,3- fenyleeni		α-Me		42
	5 ^e	2-naftyyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	Me	β-Me		57
25	6 ^f	2-naftyyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	al- lyyli	α-Me	öljy	55
	7 ^g	2-naftyyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	al- lyyli	β-Me		48
30							
	8 ^h	2-naftyyli	5-trifluori- metyyli-1,3- fenyleeni	Me	α-Me		66
35	9 ⁱ	2-naftyyli	5-trifluori- metyyli-1,3- fenyleeni	Me	β-Me		47

Taulukko IX (jatkoa)

	Esim. 44	Ar ¹	Ar ²	R ¹	R	Sp. (°C)	Saanto (%)
	Yhdiste						
5	nro						
	10 ^j	2-naftyyli	5-trifluori- metyyli-1,3- fenyleeni	Et	β-Me		68
10							
	11 ^k	7-fluorinaft- 2-yyli	1,3-fenyleeni	al- lyyli	α-Me		55
15	12 ^l	6,7-difluori- naft-2-yyli	1,3-fenyleeni	al- lyyli	α-Me		59
	13 ^m	2-naftyyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	Et	α-Me		33
20							

Huomautuksia

a. Alkylointiaineena käytettiin metyylijodidia.

Lähtöaineena käytettyä (2RS,4SR)-4-hydroksi-2-metyyli-4-[3-(naft-2-yyli-metoksi)fenyyli]tetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

n-butyylilitiumin liuosta (1,6 mol. heksaanissa, 6,25 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli 3-(naft-2-yyli-metoksi)bromibentseeniä (3,13 g) tetrahydrofuraanissa (60 ml), joka oli jäädytetty -70 °C:seen ja seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa viisi minuuttia. Lisättiin magnesiumbromidia (25 ml 0,5 mol. tolueenin ja dietyylieetterin liuosta 1:1, v/v, valmistettu julkaisussa J. Org. Chem., 1979, 44, 3280 selostetulla tavalla) ja seosta sekoitettiin -70 °C:ssa viisi minuuttia. Lisättiin liuos,

jossa oli 2-metyylitetrahydropyran-4-onia (1,14 g) tetrahydrofuraanissa (5 ml) ja seosta sekoitettiin -70 °C:ssa 10 minuuttia ja annettiin sitten lämmetä ympäristönlämpötilaan. Seos konsentroitiin noin kolmanteen osaan alkuperäisestä tilavuudesta ja kaadettiin veteen (300 ml). Seos neutraloitiin lisäämällä 2-norm. kloorivetyhapon liuosta ja uutettiin dietyylieetterillä (2 x 150 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös, joka sisälsi diastereoisomeerien seosta, puhdistettiin ja isomeerit erotettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina heksaanin ja etyyliasettaatin seosta 2:1, v/v. Näin saatiin:

15 polaarittomampaa isomeeria, (2RS,4SR)-4-hydroksi-2-metyyli-4-[3-(naft-2-yyli-metoksi)fenyyli]tetrahydropyraania (1 g, 29 %) öljynä, s.o. 2-metyyli- ja 4-hydroksisubstituentit ovat trans-asemassa toisiinsa nähden, NMR-spektri (CDCl₃ δ-arvot): 1,2 (d, 3H), 1,5 - 2,2 (m, 4H), 3,9 - 4,0 (m, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,9 - 7,9 (m, 11H);

20 ja polaarisempaa isomeeria, (2SR,4SR)-4-hydroksi-2-metyyli-4-[3-(naft-2-yyli-metoksi)fenyyli]tetrahydropyraania (0,8 g, 23 %) öljynä, s.o. 2-metyyli- ja 4-hydroksisubstituentit ovat cis-asemassa toisiinsa nähden, NMR-spektri (CDCl₃ δ-arvot): 1,2 (d, 3H), 1,5 - 2,4 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 6,9 - 7,9 (m, 11H).

25

30 b. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃ δ-arvot): 1,2 (d, 3H), 1,6 - 2,3 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 6,9 - 7,9 (m, 11H).

Tarvittaessa lähtöaineena käytettiin edellä huomautuksessa a. selostettua (2SR,4SR)-isomeeria.

35 c. Alkyylibromidia käytettiin alkylointiaineena, kaliumhydroksidia emäksenä ja dimetyylisulfoksidia liuottimena ja käytettiin menetelmää, jota on selostettu esi-

merkissä 15 taulukon IV alapuolella huomautuksen e. osan kolmannessa kappaleessa. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 , δ -arvot): 1,2 (d, 3H), 1,5 - 2,0 (m, 4H), 3,6 (m, 2H), 3,9 (m, 3H), 5,2 (m, 4H), 5,8 (m, 1H), 6,8 - 7,9 (m, 11H).

d. Alkylointiaineena käytettiin metyylijodidia. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 , δ -arvot): 1,2 (m, 3H), 1,5 - 1,9 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 3,8 (m, 3H), 5,2 (s, 2H), 6,6 - 7,8 (m, 10H).

10 Lähtöaineena käytettyä (2RS,4SR)-4-[5-fluori-3-(naft-2-yyliimetoksi)fenyyli]-4-hydroksi-2-metyylitetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

Käyttämällä menetelmää, jota on selostettu esimerkiksi 3 osan ensimmäisessä kappaleessa, joka koskee lähtöaineiden valmistusta, 2-nafleenimetanolin annettiin reagoida 15 1-bromi-3,5-difluoribentseenin kanssa, jolloin saatiin 5-fluori-3-(naft-2-yyliimetoksi)bromibentseeniä (92 %), sp. 65 - 67 °C.

Käyttämällä edellä olevassa huomautuksessa a. selostettua menetelmää, siten saadun tuotteen annettiin reagoida 2-metyylitetrahydropyran-4-onin kanssa, jolloin saatiin 20 polaarittomampaa isomeeria, (2RS,4SR)-4-[5-fluori-3-(naft-2-yyliimetoksi)fenyyli]-4-hydroksi-2-metyylitetrahydropyraania (44 %) öljynä,

25 NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,2 (d, 3H), 1,4 - 1,6 (m, 4H), 3,85 (m, 3H), 5,2 (s, 2H), 6,6 - 7,8 (m, 10H); ja polaarisempaa isomeeria, vastaavaa (2SR,4SR)-isomeeria (29 %) öljynä.

30 NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,1 (4, 3H), 1,6 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 5,2 (s, 2H), 6,6 - 7,8 (m, 10H).

e. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 , δ -arvot): 1,13 (d, 3H), 1,6 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 5,2 (s, 2H), 6,7 - 7,8 (m, 10H).

Tarvittavana lähtöaineena käytettiin edellä huomautuksessa d. selostettua (2SR,4SR)-isomeeria.

5 f. Alkylointiaineena käytettiin allylibromidia. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃, δ-arvot): 1,2 (m, 3H), 1,5 - 1,9 (m, 4H), 3,6 (m, 2H), 3,9 (m, 3H), 5,2 (m, 4H), 5,8 (m, 1H), 6,6 - 7,8 (m, 10H).

10 g. Alkylointiaineena käytettiin allylibromidia ja alkoholina käytettiin edellä huomautuksessa d. selostettua (2SR,4SR)-isomeeria. Tuotteella oli seuraavat NMR-signaalit (CDCl₃, δ-arvot): 1,2 (m, 3H), 1,7 - 1,9 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 5,1 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 5,7 (m, 1H), 6,7 - 7,9 (m, 10H).

15 h. Alkylointiaineena käytettiin metyylijodidia. Tuotteella oli seuraavat NMR-signaalit (CDCl₃, δ-arvot): 1,2 (m, 3H), 1,5 - 1,9 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 3,8 (m, 3H), 5,2 (s, 2H), 7,2 - 7,8 (m, 10H).

Lähtöaineena käytettyä (2RS,4SR)-4-hydroksi-2-metyyli-4-[3-(naft-2-yylimetoksi)-5-trifluorimeetyylifenyyli]tetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

20 Käyttämällä esimerkissä 15 taulukon IV alapuolella olevan huomautuksen e. ensimmäisessä kappaleessa selostettua menetelmää, 2-naftaleenimetanolin annettiin reagoida 3-fluori-5-trifluorimetyyllibromibentseenin kanssa, jolloin saatiin 3-(naft-2-yylimetoksi)-5-trifluorimetyyllibromibentseeniä (80 %), sp. 68 - 70 °C.

25 Käyttämällä edellä huomautuksessa a. selostettua menetelmää, siten saadun tuotteen annettiin reagoida 2-metyylitetrahydropyran-4-onin kanssa, jolloin saatiin polaarittomampaa isomeeria, (2RS,4SR)-4-hydroksi-2-metyyli-4-[3-(naft-2-yylimetoksi)-5-trifluorimetyylifenyyli]tetrahydropyraania (18 %) öljynä; ja polaarisempaa isomeeria, vastaavaa (2SR,4SR)-isomeeria (12 %) öljynä.

30 i. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃, δ-arvot): 1,1 (d, 3H), 1,6 (m, 2H), 2,3 (m, 2H),

2,9 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 5,2 (s, 2H), 7,2 - 7,8 (m, 10H).

j. Alkylointiaineena käytettiin etyylijodidia. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃,
5 δ-arvot): 0,9 (t, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,6 - 1,9 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 3,0 (q, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 5,2 (s, 2H), 7,2 - 7,8 (m, 10H).

k. Alkylointiaineena käytettiin allyylibromidia. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃,
10 δ-arvot): 1,2 (d, 3H), 1,6 (m, 1H), 2,0 (m, 3H), 3,6 (m, 2H), 3,95 - 4,1 (m, 3H), 5,1 (m, 1H), 5,2 - 5,3 (m, 3H), 5,8 (m, 1H), 6,9 - 7,9 (m, 10H).

Lähtöaineena käytettyä (2RS,4SR)-4-[3-(7-fluorinaft-2-yyli-
15 metoksi)fenyyli]-4-hydroksi-2-metyylitetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

Käyttämällä esimerkissä 5 selostettua menetelmää, 3-bromifenolin annettiin reagoida bentsyylibromin kanssa, jolloin saatiin 3-bentsyylioksibromibentseeniä (97 %) valkeana kiinteänä aineena.

20 Käyttämällä esimerkin 1 osassa selostettua menetelmää, joka koskee lähtöaineiden valmistusta, Grignard-reagenssia valmistettiin 3-bentsyylioksibromibentseenistä (10,5 g) ja lisättiin 2-metyylitetrahydropyran-4-onia (2,28 g). Seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa kolme
25 tuntia, tehtiin happameksi lisäämällä 2-norm. kloorivetyhappoliuosta ja uutettiin etyyliasetaatilla. Kromatografomalla kolonnissa, käyttämällä eluenttina tolueenin ja etyyliasetaatin seosta 10:3, v/v, saatiin polaarittomampaa isomeeria, (2RS,4SR)-4-(3-bentsyylioksifenyyli)-4-hydroksi-
30 si-2-metyylitetrahydropyraania (2,45 g, 41 %) öljynä.

NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot): 1,2 (d, 3H), 1,6 - 1,8 (m, 4H), 2,0 - 2,2 (m, 1H), 3,9 - 4,1 (m, 3H), 5,1 (s, 2H), 6,85 - 7,45 (m, 9H);

ja polaarisempaa isomeeria, (2SR,4SR)-4-(3-bentsyylioksi-fenyyli)-4-hydroksi-2-metyylitetrahydropyraania (1,38 g, 23 %) öljynä,

5 NMR-spektri (CDCl₃ δ-arvot): 1,2 (d, 3H), 1,6 - 2,05 (m, 4H), 2,3 - 2,45 (m, 1H), 3,3 - 3,5 (m, 2H), 3,9 - 4,0 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,9 - 7,5 (m, 9H).

Edellä mainittujen vaiheiden toistamisen jälkeen seosta, jossa oli (2RS,4SR)-isomeeria (5,1 g), 10-%:ista palladium-puuhiilikatalyyttiä (0,5 g) a etanolia (100 ml) 10 sekoitettiin vetyatmosfäärissä 15 tuntia. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Näin saatiin (2RS,-4SR)-4-hydroksi-4-(3-hydroksifenyyli)-2-metyylitetrahydropyraania (3 g, 84 %) valkeana kiinteänä aineena.

Käyttämällä esimerkissä 5 selostettua menetelmää 15 osan siten saadusta tuotteesta (0,6 g) annettiin reagoida 2-bromimetyyli-7-fluorinaftaleenin (0,76 g) kanssa, jolloin saatiin haluttua lähtöainetta (0,83 g, 79 %) öljynä. NMR-spektri (CDCl₃ δ-arvot): 1,2 (d, 3H), 1,6 - 1,75 (m, 4H), 2,05 - 2,2 (m, 1H), 4,0 (m, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,9 - 20 7,9 (m, 10H).

1. Alkylointiaineena käytettiin allyylibromidia. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃ δ-arvot): 1,15 (d, 3H), 1,6 - 2,05 (m, 4H), 3,6 (m, 2H), 3,85 - 4,1 (m, 3H), 5,05 - 5,3 (m, 4H), 5,75 - 5,95 (m, 25 1H), 6,9 - 7,9 (m, 9H).

Lähtöaineena käytettyä (2RS,4SR)-4-[3-(6,7-difluorinaft-2-yyli-metoksi)fenyyli]-4-hydroksi-2-metyylitetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

Käyttämällä esimerkissä 5 selostettua menetelmää 30 (2RS,4SR)-4-hydroksi-4-(3-hydroksifenyyli)-2-metyylitetrahydropyraanin (0,3 g) annettiin reagoida 2-bromimetyyli-6,7-difluorinaftaleenin (0,42 g) kanssa, jolloin saatiin haluttua lähtöainetta (0,33 g, 60 %) öljynä.

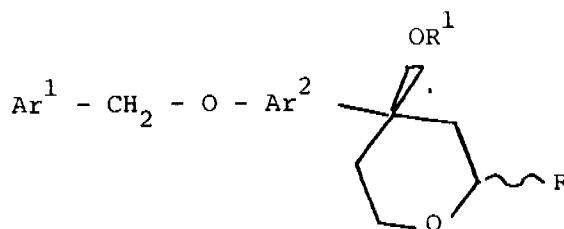
NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,2 (d, 3H), 1,55 - 1,8 (m, 4H), 2,0 - 2,2 (m, 1H), 3,9 (m, 3H), 5,2 (s, 2H), 6,9 - 7,8 (m, 9H).

- 5 m. Alkylointiaineena käytettiin etyylijodidia, emäksenä kaliumhydroksidia ja liuottimena dimetyylisulfoksidia ja käytettiin menetelmää, jota on selostettu esimerkissä 15 taulukon IV alapuolella olevan huomautuksen e. osan kolmannessa kappaleessa. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 , δ -arvot): 1,2 (5H), 1,5
- 10 (t, 3H), 1,9 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,85 m, 3H), 5,2 (s, 2H), 6,18 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,87 (m, 4H).

Esimerkki 45

- 15 Toistettiin esimerkissä 5 selostettu menetelmä käyttämällä sopivaa alkyylibromidia ja sopivaa fenolia. Näin saatiin seuraavassa taulukossa esitettyjä yhdisteitä:

Taulukko X



5

10

15

20

25

30

35

Esim.45	Ar ¹	Ar ²	R ¹	R	Sp.	Saanto
Yhdiste					(°C)	(%)
nro						
1 ^a	7-fluorinaft- 2-yyli	1,3-fenyleeni	Me	α-Me	öljy	77
2 ^b	7-fluorinaft- 2-yyli	1,3-fenyleeni	Me	β-Me	öljy	58
3 ^c	7-fluorinaft- 2-yyli	1,3-fenyleeni	Et	α-Me	öljy	54
4 ^d	7-metyyli-naft- 2-yyli	1,3-fenyleeni	Me	α-Me	öljy	80
5 ^e	7-metyyli-naft- 2-yyli	1,3-fenyleeni	Me	β-Me	öljy	48
6 ^f	7-metyyli-naft- 2-yyli	1,3-fenyleeni	Et	α-Me	öljy	51
7 ^g	7-fluorinaft- 2-yyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	Me	α-Me	öljy	83
8 ^h	7-fluorinaft- 2-yyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	Me	β-Me	öljy	85

Taulukko X (jatkoa)

	Esim.45	Ar ¹	Ar ²	R ¹	R	Sp. (°C)	Saantol (%)
5	Yhdiste						
	nro						
	9 ⁱ	7-fluorinaft- 2-yyli	5-fluori-1,3- fenyleeni	Et	α-Me	öljy	78
10	10 ^j	7-fluorinaft- 2-yyli	5-trifluori- metyyli-1,3- fenyleeni	Me	α-Me	öljy	86
15	11 ^k	7-fluorinaft- 2-yyli	5-trifluori- metyyli-1,3- fenyleeni	Me	β-Me	öljy	80
20	12 ^l	7-fluorinaft- 2-yyli	5-trifluori- metyyli-1,3- fenyleeni	Et	α-Me	öljy	85
25	13 ^m	7-metyylinaft- 2-yyli	5-trifluori- metyyli-1,3- fenyleeni	Me	α-Me	öljy	79

Huomautuksia

a. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃, δ-arvot): 1,2 (d, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,9 (m, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,9 - 7,9 (m, 10H).

Lähtöaineena käytettyä (2RS,4SR)-4-(4-hydroksifenyyli)-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

Käyttämällä esimerkissä 3 selostettua menetelmää (2RS,4SR)-4-(3-bentsyylioksifenyyli)-4-hydroksi-2-metyyli-tetrahydropyraanin (1,22 g; saatu esimerkissä 44 taulukon IX alapuolella olevassa huomautuksessa k. selostetulla tavalla) annettiin reagoida metyylijodidin (0,5 ml) kanssa, jolloin saatiin (2RS,4SR)-4-(3-bentsyylioksifenyyli)-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraania (0,84 g, 66 %) öljynä.

Käyttämällä myöskin tuossa huomautuksessa k. selostettua menetelmää, siten saatu tuote hydrogenolysoitiin, jolloin saatiin haluttua lähtöainetta (0,49 g, 82 %) öljynä.

NMR-spektri (CDCl₃ δ-arvot): 1,2 (d, 3H), 1,52 - 1,65 (m, 1H), 1,92 - 2,03 (m, 3H), 3,0 (s, 3H), 3,87 - 3,97 (m, 3H), 5,36 (s, 1H), 6,73 - 7,27 (m, 4H).

b. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃ δ-arvot): 1,15 (d, 3H), 1,6 (t, 1H), 1,9 (m, 1H), 2,3 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 5,2 (s, 2H), 6,9 - 7,9 (m, 10H).

Lähtöaineena käytettyä (2SR,4SR)-4-(3-hydroksifenyyli)-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraania saatiin käyttämällä menetelmiä, joita on selostettu edellä huomautuksessa a., paitsi että lähtöaineena käytettiin (2SR,4SR)-4-(3-bentsyylioksifenyyli)-4-hydroksi-2-metyylitetrahydropyraania (1,38 g). Näin saatiin haluttua lähtöainetta (0,52 g, 50 %) öljynä.

c. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃ δ-arvot): 1,05 (t, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,55 (t, 1H), 1,9 (m, 3H), 3,05 (q, 2H), 3,9 (m, 3H), 5,2 (s, 2H), 6,9 - 7,05 (m, 3H), 7,1 - 7,3 (m, 2H), 7,4 - 7,5 (m, 2H), 7,8 (m, 3H).

Lähtöaineena käytettyä (2RS,4SR)-4-etoksi-4-(3-hydroksifenyyli)-2-metyylitetrahydropyraania saatiin toistamalla edellä huomautuksessa a. selostettu menetelmä, pait-

si että metyylijodidin asemesta käytettiin etyylijodidia. Näin saatiin haluttua lähtöainetta 52 %:n saannoin öljynä. NMR-spektri (CDCl₃ δ-arvot): 1,1 (t, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,5 - 1,65 (m, 2H), 1,9 - 2,0 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,9 (m, 3H), 6,75 - 7,25 (m, 4H).

d. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃ δ-arvot): 1,2 (d, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,9 - 2,0 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,9 (m, 3H), 5,2 (s, 2H), 6,9 - 7,85 (m, 10H).

e. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃ δ-arvot): 1,15 (d, 3H), 1,6 - 2,0 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 5,2 (s, 2H), 6,9 - 7,8 (m, 10H).

f. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃ δ-arvot): 1,1 (t, 3H), 1,2 (d, 2H), 1,5 - 1,6 (m, 1H), 1,9 - 2,0 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,0 - 3,1 (m, 2H), 3,9 (m, 3H), 5,2 (s, 2H), 6,9 - 7,85 (m, 10H).

g. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃ δ-arvot): 1,20 (d, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,86 - 1,98 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,84 - 3,91 (m, 3H), 5,2 (s, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,1 - 7,9 (m, 6H).

h. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃ δ-arvot): 1,18 (d, 3H), 1,61 (d:n d, H), 1,90 (m, 1H), 2,2 - 2,37 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,3 - 3,42 (m, 2H), 3,9 - 3,99 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,69 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 7,1 - 7,9 (m, 6H).

i. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃ δ-arvot): 1,10 (t, 3H), 1,23 (d, 3H), 1,52 (d:n d, 1H), 1,84 - 2,01 (m, 3H), 3,06 (q, 2H), 3,81 - 4,01 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 7,2 - 7,9 (m, 6H).

Lähtöaineena käytettyä (2RS,4SR)-4-etoksi-4-(5-fluori-3-hydroksifenyyli)-2-metyylitetrahydropyraaniasaatiin seuraavasti:

Toistettiin menetelmä, jota on selostettu esimerkin 3 osassa, joka koskee lähtöaineiden valmistusta, paitsi että diastereoisomeerejä ei erotettu.

Käyttämällä menetelmää, jota on selostettu esimerkin 15 taulukon IV alla huomautuksen e. kolmannessa kappaleessa, isomeerien seoksen (4,5 g) annettiin reagoida etyyliijodidin kanssa, jolloin saatiin, kromatografoinnin jälkeen eluoimalla tolueenin ja etyyliasetaatin seoksella 19:1, v/v, polaarittomampaa isomeeria, (2RS,4SR)-4-(3-bentsyylioksi-5-fluorifenyyli)-4-etoksi-2-metyylitetrahydropyraania (0,7 g, 14 %) öljynä ja polaarisempaa isomeeria, vastaavaa (2SR,4SR)-isomeeria (2,6 g, 52 %) öljynä.

Käyttämällä esimerkin 44 taulukon IX alla huomautuksessa k. selostettua menetelmää, polaarittomampaa isomeeria hydrogenolysoitiin, jolloin saatiin haluttua lähtöainetta (0,52 g, 96 %) öljynä.

NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,1 (m, 6H), 1,54 (d:n d, 1H), 1,84 - 2,04 (m, 3H), 3,13 (q, 2H), 3,82 - 4,04 (m, 3H), 6,47 (m, 1H), 6,63 - 6,77 (m, 2H).

j. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 , δ -arvot): 1,2 (d, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,9 (m, 3H), 3,0 (s, 3H), 3,9 (m, 3H), 5,3 (s, 2H), 7,1 - 7,3 (m, 4H), 7,4 - 7,55 (m, 2H), 7,8 - 7,9 (m, 3H).

Lähtöaineena käytettyä (2RS,4SR)-4-(3-hydroksi-5-trifluorimetyylifenyyli)-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

Toistettiin menetelmä, jota on selostettu esimerkin 15 taulukon IV alla huomautuksen e. toisessa kappaleessa, paitsi että käytettiin 3-bentsyylioksi-5-trifluorimetyyli-bromibentseeniä (8,3 g) ja tetrahydropyran-4-onin asemesta käytettiin 2-metyylitetrahydropyran-4-onia. Näin saatiin polaarittomampaa isomeeria, (2RS,4SR)-4-(3-bentsyylioksi-5-trifluorimetyylifenyyli)-4-hydroksi-2-metyylitetrahydropyraania (1,44 g, 16 %) öljynä,

NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot, ainoastaan tyypilliset signaalit): 1,25 (d, 3H), 3,95 (m, 3H), 5,1 (s, 2H), 7,0 - 7,5 (m, 8H);

5 ja polaarisempaa isomeeria, vastaavaa (2SR,4SR)-isomeeria (2,66 g, 30 %) öljynä,

NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,2 (d, 3H), 1,6 - 2,1 (m, 3H), 2,2 - 2,4 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,9 - 4,05 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 7,15 - 7,5 (m, 8H).

10 Käyttämällä esimerkissä 3 selostettua menetelmää (2RS,4SR)-isomeerin (1,4 g) annettiin reagoida metyylijo-
didin kanssa, jolloin saatiin (2RS,4SR)-4-(3-bentsyylioksi-5-trifluorimeteyylifenyyli)-4-metoksi-2-metyylitetrahydropy-
raania (0,9 g, 68 %) öljynä.

15 NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,2 (d, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,85 - 2,0 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,8 - 4,0 (m, 3H), 5,1 (s, 2H), 7,1 - 7,5 (m, 8H).

20 Käyttämällä menetelmää, jota on selostettu esimerkin 44 taulukon IX alla olevassa huomautuksessa k., siten saatu tuote hydrogenolysoitiin, jolloin saatiin haluttua lähtöainetta (0,63 g, 90 %) kiinteänä aineena.

NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,2 (d, 3H), 1,6 (m, 2H), 2,0 (m, 3H), 3,0 (s, 3H), 3,85 - 4,0 (m, 3H), 7,0 - 7,2 (m, 3H).

25 k. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 , δ -arvot): 1,2 (d, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,9 - 2,05 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,9 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 5,3 (s, 2H), 7,1 - 7,9 (m, 9H).

30 Lähtöaineena käytettyä (2SR,4SR)-4-(4-hydroksi-5-trifluorimeteyylifenyyli)-4-metoksi-2-metyylitetrahydropy-
raania saatiin käyttämällä menetelmiä, joita on selostettu edellä huomautuksen j. kahdessa viimeisessä kappaleessa, mutta käyttämällä lähtöaineena polaarisempaa siinä selostettua (2SR,4SR)-isomeeria. Näin saatiin haluttua lähtöainetta (88 %) öljynä.

NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,25 (m, 3H), 1,6 - 1,8 (m, 1H), 1,9 - 2,1 (1H), 2,35 (m, 2H), 2,9 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,95 - 4,1 (m, 1H), 7,0 - 7,2 (m, 3H).

- 5 1. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 , δ -arvot): 1,1 (t, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,9 - 2,05 (m, 3H), 3,1 (m, 2H), 3,9 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 7,1 - 7,9 (m, 9H).

10 Lähtöaineena käytettyä (2RS,4SR)-4-etoksi-4-(3-hydroksi-5-trifluorimetyyllifenyyli)-2-metyyllitetrahydropyraania saatiin toistamalla menetelmä, jota on selostettu edellä huomautuksen j. kahdessa viimeisessä kappaleessa, paitsi että metyylijodidin asemesta käytettiin etyylijodidia. Näin saatiin haluttua lähtöainetta 56 %:n saannoin öljynä.

- 15 NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,1 - 1,3 (m, 6H), 1,55 (m, 1H), 1,9 - 2,05 (m, 3H), 3,05 - 3,2 (m, 2H), 3,85 - 4,05 (m, 3H), 5,65 (m, 1H), 7,0 - 7,2 (m, 3H).

20 m. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 , δ -arvot): 1,2 (d, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,9 - 2,0 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,85 (m, 3H), 5,25 (s, 2H), 7,1 - 7,9 (m, 9H).

Esimerkki 46

25 Toistettiin esimerkissä 5 selostettu menetelmä, paitsi että fenolikomponenttina käytettiin (2RS,4SR)-4-etoksi-4-(5-fluori-3-hydroksifenyyli)-2-metyyllitetrahydropyraania. Näin saatiin (2RS,4SR)-4-etoksi-4-[5-fluori-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-2-metyyllitetrahydropyraania (41 %) öljynä.

- 30 NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,1 - 1,2 (m, 6H), 1,46 - 1,59 (m, 2H), 1,87 - 2,0 (m, 2H), 3,11 (q, 2H), 3,86 - 3,96 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 6,6 - 6,8 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,25 - 7,45 (m, 5H).

Esimerkki 47

35 Toistettiin esimerkissä 5 selostettu menetelmä, paitsi että fenolikomponenttina käytettiin (2SR,4SR)-4-

etoksi-4-(5-fluori-3-hydroksifenyyli)-2-metyylitetrahydro-
pyraania. Näin saatiin (2SR,4SR)-4-etoksi-4-[5-fluori-3-
(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-2-metyylitetrahydro-
pyraania (61 %) öljynä.

- 5 NMR-spektri (CDCl₃ δ-arvot): 1,01 (t, 3H), 1,18 (d, 3H),
1,63 (m, 1H); 1,96 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 3,07 (q, 2H),
3,36 - 3,47 (m, 2H), 3,92 - 3,96 (m, 1H), 4,91 (s, 2H),
6,67 - 6,82 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,25 - 7,45 (m, 5H).

- 10 Lähtöaineena käytettyä (2SR,4SR)-4-etoksi-4-(5-
fluori-3-hydroksifenyyli)-2-metyylitetrahydropyraaniasaa-
tiin hydrogenolysoimalla liuos, jossa oli (2SR,4SR)-4-(3-
bentsyylioksi-5-fluorifenyyli)-4-etoksi-2-metyylitetrahyd-
ropyraania (2,6 g, selostettu huomautuksessa i. esimerkin
45 taulukon X alapuolella) etanolissa (25 ml) 10-%:isen
15 palladium-puuhiilikatalyytin läsnä ollessa (0,26 g). Seos
suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Näin saatiin
haluttua lähtöainetta (1,69 g, 89 %) öljynä.

- 20 NMR-spektri (CDCl₃ δ-arvot): 1,04 (t, 3H), 1,21 (d, 3H),
1,69 (d:n d, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,21 - 2,4 (m, 2H), 3,12
(q, 2H), 3,3 - 3,55 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 6,51 (m, 1H),
6,7 (m, 1H), 6,77 (s, 1H).

Esimerkki 48

- 25 Käyttämällä esimerkissä 3 selostettua menetelmää 4-
(3-bentsyylioksifenyyli)-4-hydroksi-2,2-dimetyylitetrahyd-
ropyraanin (1,14 g) annettiin reagoida metyyliijodidin
(0,25 ml) kanssa, jolloin saatiin 4-(3-bentsyylioksifenyy-
li)-4-metoksi-2,2-dimetyylitetrahydropyraania (1,06 g,
89 %) öljynä.

- 30 NMR-spektri (CDCl₃ δ-arvot): 1,18 (s, 3H), 1,45 (s, 3H),
1,71 (d, 1H), 1,93 - 2,03 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,66 -
3,77 (m, 1H), 3,94 - 4,10 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,88 (d,
1H), 7,02 (s, 1H), 7,15 - 7,46 (m, 6H).

- 35 Lähtöaineena käytettyä 4-(3-bentsyylioksifenyyli)-
4-hydroksi-2,2-dimetyylitetrahydropyraania saatiin seuraa-
vasti:

Seosta, jossa oli 2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-pyran-4-onia (2,72 g, J. Org. Chem., 1963, 687), 10-%:ista palladium-puuhiilikatalyyttiä (0,27 g) ja etanolia (80 ml) sekoitettiin vetyatmosfäärissä kuusi tuntia. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Näin saatiin 2,2-dimetyylitetrahydropyran-4-onia (2,05 g, 74 %) nesteenä. IR-spektri $1\ 730\text{ cm}^{-1}$ (C=O).

Käyttämällä menetelmää, jota on selostettu esimerkin 3 osan toisessa kappaleessa, joka koskee lähtöaineiden valmistusta, 3-bentsyylioksibromibentseenin (1,34 g) annettiin reagoida 2,2-dimetyylitetrahydropyran-4-onin (0,65 g) kanssa, jolloin saatiin 4-(3-bentsyylioksifenyyli)-4-hydroksi-2,2-dimetyylitetrahydropyraania (1,14 g, 72 %) öljynä.

NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,20 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,52 (m, 1H), 1,57 - 1,73 (m, 1H), 1,73 - 1,85 (d, 2H), 2,08 - 2,27 (m, 1H), 3,70 - 3,83 (m, 1H), 4,09 - 4,24 (t:n d, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,88 (d:n d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,22 - 7,50 (m, 6H).

20 Esimerkki 49

Käyttämällä esimerkin 5 menetelmää 2-bromimetyyli-naftaleenin (0,245 g) annettiin reagoida 4-(3-hydroksifenyyli)-4-metoksi-2,2-dimetyylitetrahydropyraanin (0,25 g) kanssa, jolloin saatiin 4-metoksi-2,2-dimetyyli-4-[3-(naft-2-yyli-metoksi)fenyyli]tetrahydropyraania (0,38 g, 95 %) öljynä.

NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,17 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,60 (d, 1H), 1,96 - 2,04 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,46 - 7,57 (m, 3H), 7,82 - 7,89 (m, 4H).

Lähtöaineena käytettyä 4-(3-hydroksifenyyli)-4-metoksi-2,2-dimetyylitetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli 4-(3-hydroksifenyyli)-4-metoksi-2,2-dimetyylitetrahydropyraania (1,06 g), 10-%:ista palla-

- 5 dium-puuhiilikatalyyttiä (0,44 g) ja isopropanolia (45 ml) sekoitettiin vetyatmosfäärissä kolme tuntia. Seos suodattiin ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin haluttua lähtöainetta (0,74 g, 96 %), jota käytettiin enempää puhdistamatta.

Esimerkki 50

- 10 Käyttämällä esimerkissä 5 selostettua menetelmää 7-fluori-2-bromimetyyli-naftaleenin (0,23 g) annettiin reagoida 4-(3-hydroksifenyyli)-4-metoksi-2,2-dimetyylitetrahydropyraanin (0,21 g) kanssa, jolloin saatiin 4-[3-(7-fluorinaft-2-yyli-metoksi)fenyyli]-4-metoksi-2,2-dimetyylitetrahydropyraania (0,35 g, 86 %) öljynä.

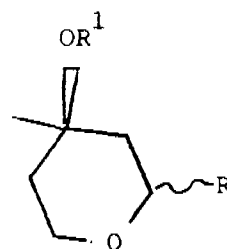
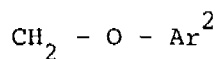
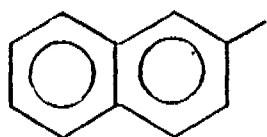
- 15 NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,2 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,69 - 1,75 (d, 1H), 1,9 - 2,1 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,65 - 3,75 (m, 1H), 3,9 - 4,1 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 6,9 - 7,9 (m, 10H).

Esimerkki 51

- 20 Toistettiin esimerkissä 3 selostettu menetelmä käyttämällä sopivaa alkyylihaloidia ja sopivaa alkoholia. Näin saatiin seuraavassa taulukossa esitettyjä yhdisteitä:

Taulukko XI

5



10

15

20

25

30

Esim. 51	Ar ²	R ¹	R	Sp.	Saanto
Yhdiste				(°C)	(%)
nro					
1 ^a	1,3-fenyleeni	Me	α-etyyli	öljy	83
2 ^b	1,3-fenyleeni	Me	β-etyyli	öljy	71
3 ^c	1,3-fenyleeni	Et	α-etyyli	öljy	63
4 ^d	1,3-fenyleeni	al-lyyli	α-etyyli	öljy	67
5 ^e	5-fluori-1,3-fenyleeni	Me	α-etyyli	öljy	39
6 ^f	5-fluori-1,3-fenyleeni	al-lyyli	α-etyyli	öljy	84
7 ^g	5-fluori-1,3-fenyleeni	al-lyyli	β-etyyli	öljy	18

Taulukko XI (jatkoa)

	Esim. 51	Ar ²	R ¹	R	Sp. (°C)	Saanto (%)
	Yhdiste					
5	nro					
	8 ^h	5-trifluorimetyyli- 1,3-fenyleeni	al- lyyli	α-etyyli	öljy	28
10	9 ⁱ	1,3-fenyleeni	Me	α-n-propyyli	öljy	72
	10 ^j	1,3-fenyleeni	Me	β-n-propyyli	öljy	85
15	11 ^k	1,3-fenyleeni	al- lyyli	α-n-propyyli	öljy	65
	12 ^l	1,3-fenyleeni	al- lyyli	β-n-propyyli	öljy	69
20	13 ^m	5-fluori-1,3- fenyleeni	Me	α-n-propyyli	öljy	48
	14 ⁿ	5-fluori-1,3- fenyleeni	Me	β-n-propyyli	öljy	53
25	15 ^o	5-fluori-1,3- fenyleeni	al- lyyli	α-n-propyyli	öljy	48
	16 ^p	5-fluori-1,3- fenyleeni	al- lyyli	β-n-propyyli	öljy	64
30						

Huomautuksia

a. Alkylointiaineena käytettiin metyylijodidia. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃, δ-arvot): 0,9 (t, 3H), 1,2 - 2,1 (m, 6H), 2,9 (s, 3H),

3,65 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 6,9 - 7,9 (m, 11H).

Lähtöaineena käytetty (2RS,4SR)-2-etyyli-4-hydroksi-4-[3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]tetrahydropyraania saatiin toistamalla menetelmä, jota on selostettu esimerkkinä 44 taulukon IX alla olevan huomautuksen a. osassa, paitsi että 2-metyylitetrahydropyran-4-onin asemesta käytettiin 2-etyylitetrahydropyran-4-onia (Chem. Ber., 1955, 88, 1053). Näin saatiin polaarittomampaa isomeeria, (2RS,4SR)-2-etyyli-4-hydroksi-4-[3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]tetrahydropyraania 26 %:n saannoin, sp. 85 - 87 °C, s.o. 2-etyyli- ja 4-hydroksisubstituentit ovat trans-asemassa toisiinsa nähden; ja polaarisempaa isomeeria, (2SR,4SR)-2-etyyli-4-hydroksi-4-[3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]tetrahydropyraania 21 %:n saannoin, sp. 73 - 75 °C, s.o. 2-etyyli- ja 4-hydroksisubstituentit ovat cis-asemassa toisiinsa nähden.

b. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃, δ-arvot): 0,9 (t, 3H), 1,2 - 2,5 (m, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 5,2 (s, 2H), 6,9 - 7,9 (m, 11H).

Tarvittavana lähtöaineena käytettiin edellä huomautuksessa a. selostettua (2SR,4SR)-isomeeria.

c. Alkylointiaineena käytettiin etyylijodidia. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃, δ-arvot): 0,9 - 2,05 (m:t, 12H), 3,1 (q, 2H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,9 - 7,9 (m, 11H).

d. Alkylointiaineena käytettiin allyylibromidia. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃, δ-arvot): 0,95 (t, 3H), 1,4 - 2,1 (m, 6H), 3,6 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 5,1 - 5,3 (m, 4H), 5,75 - 5,95 (m, 1H), 6,9 - 7,9 (m, 11H).

e. Alkylointiaineena käytettiin metyylijodidia. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl₃,

δ -arvot): 0,9 (t, 3H), 1,4 - 2,0 (m, 6H), 2,9 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 5,2 (s, 2H), 6,65 - 7,9 (m, 10H).

Lähtöaineena käytettyä (2RS,4SR)-2-etyyli-4-[5-fluori-3-(naft-2-yylietoksi)fenyyli]-4-hydroksitetrahydropyraania saatiin käyttämällä lähtöaineina 5-fluori-3-(naft-2-yylietoksi)bromibentseeniä ja 2-etyylitetrahydropyran-4-onia ja käyttämällä menetelmää, jota on selostettu esimerkin 44 taulukon IX ala huomautuksen a. osassa. Näin saatiin:

10 polaarittomampaa isomeeria, (2RS,4SR)-2-etyyli-4-[5-fluori-3-(naft-2-yylietoksi)fenyyli]-4-hydroksitetrahydropyraania 13 %:n saannoin öljynä;
ja polaarisempaa isomeeria, joka vastasi (2SR,4SR)-isomeeria 12 %:n saannoin öljynä.

15 f. Alkylointiaineena käytettiin allyylibromidia. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 δ -arvot): 0,9 (t, 3H), 1,5 (m, 4H), 1,9 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 5,2 (m, 4H), 5,84 (m, 1H), 6,6 - 7,9 (m, 10H).

20 g. Alkylointiaineena käytettiin allyylibromidia. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 δ -arvot): 0,9 (t, 3H), 1,4 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 3,0 - 3,4 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 5,05 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 5,7 (m, 1H), 6,6 - 7,9 (m, 10H).

Tarvittavana lähtöaineena käytettiin edellä huomautuksessa e. selostettua (2SR,4SR)-isomeeria.

h. Alkylointiaineena käytettiin allyylibromidia. tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 δ -arvot): 0,95 (t, 3H), 1,4 - 2,1 (m, 8H), 3,6 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 5,2 (m, 2H), 5,8 (m, 1H), 5,3 (s, 2H), 7,1 - 7,9 (m, 10H).

Lähtöaineena käytettyä (2RS,4SR)-2-etyyli-4-hydroksi-4-[3-(naft-2-yylietoksi)-5-trifluorimetyylifenyyli]-tetrahydropyraania saatiin käyttämällä menetelmää, jota on

selostettu esimerkin 44 taulukon IX alla olevan huomautuksen a. osassa ja käyttämällä lähtöaineina 3-(naft-2-yyli-
metoksi)-5-trifluorimetyyli-4-hydroksi-4-[3-(naft-2-yyli-
metoksi)-5-trifluorifenyyli]tetrahydropyran-4-onia. Näin saatiin: polaarittomampaa iso-
meeria((2RS,4SR)-2-etyyli-4-hydroksi-4-[3-(naft-2-yyli-
metoksi)-5-trifluorifenyyli]tetrahydropyran-4-onia) 4 %:n saan-
noin öljynä; ja polaarisempaa isomeeria, vastaavaa
(2SR,4SR)-isomeeria 11 %:n saannoin öljynä.

i. Alkylointiaineena käytettiin metyylijodidia.
10 Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 ,
 δ -arvot): 0,9 (t, 3H), 1,4 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,95 (m,
1H), 3,0 (s, 3H), 3,85 (m, 3H), 5,2 (s, 2H), 7,0 - 7,9 (m,
11H).

Lähtöaineena käytettyä (2RS,4SR)-4-hydroksi-4-[3-
15 (naft-2-yyli-5-trifluorimetyyli-4-hydroksi-4-[3-(naft-2-yyli-
metoksi)-5-trifluorifenyyli]tetrahydropyran-4-onia) saatiin toistamalla menetelmä, jota on selostettu esi-
merkin 44 taulukon IX alla olevan huomautuksen a. osassa,
paitsi että 2-metyylitetrahydropyran-4-onin asemesta käy-
tettiin 2-n-propyyli-4-hydroksi-4-[3-(naft-2-yyli-5-trifluorimetyyli-
4-hydroksi-4-[3-(naft-2-yyli-5-trifluorifenyyli]tetrahydropyran-4-onia) (Chem. Ber.,
20 1955, 88, 1053). Näin saatiin polaarittomampaa isomeeria,
(2RS,4SR)-4-hydroksi-4-[3-(naft-2-yyli-5-trifluorimetyyli-
4-hydroksi-4-[3-(naft-2-yyli-5-trifluorifenyyli]tetrahydropyran-4-onia) 18 %:n saannoin öljynä; ja
polaarisempaa isomeeria, vastaavaa (2SR,4SR)-isomeeria
11 %:n saannoin öljynä.

j. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaa-
lit (CDCl_3 , δ -arvot): 0,9 (t, 3H), 1,4 (m, 4H), 2,0 - 2,4
(m, 4H), 2,9 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 5,2 (s,
2H), 7,0 - 7,9 (m, 11H).

Tarvittavana lähtöaineena käytettiin edellä huomau-
30 tuksessa i. selostettua (2SR,4SR)-isomeeria.

k. Alkylointiaineena käytettiin allyyli-4-bromidia.
Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 ,
 δ -arvot): 0,9 (t, 3H), 1,45 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 3,6 (m,
2H), 3,9 (m, 3H), 5,2 (m, 4H), 5,8 (m, 1H), 7,0 - 7,9 (m,
35 11H).

1. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 , δ -arvot): 0,9 (t, 3H), 1,4 (m, 4H), 1,7 - 1,9 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 5,1 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 5,7 (m, 1H), 7,0 - 7,9 (m, 11H).

m. Alkylointiaineena käytettiin metyylijodidia. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 , δ -arvot): 0,9 (t, 3H), 1,4 (m, 4H), 1,5 - 1,9 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 3,8 (m, 3H), 5,2 (s, 2H), 6,6 - 7,9 (m, 10H).

10 Lähtöaineena käytettyä (2RS,4SR)-4-[5-fluori-3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]-4-hydroksi-2-n-propyyli-tetrahydropyraania saatiin käyttämällä menetelmää, jota on selostettu esimerkin 44 taulukon IX alla huomautuksen a. osassa ja käyttämällä lähtöaineina 5-fluori-3-(naft-2-yylimetoksi)bromibentseeniä ja 2-n-propyyli-tetrahydropyran-4-onia. Näin saatiin:

15 polaarittomampaa isomeeria, (2RS,4SR)-4-[5-fluori-3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]-4-hydroksi-2-n-propyyli-tetrahydropyraania 17 %:n saannoin öljynä; ja polaarisempaa isomeeria, vastaten (2SR,4SR)-isomeeria, 10 %:n saannoin öljynä.

25 n. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 , δ -arvot): 0,9 (t, 3H), 1,5 - 1,9 (m, 6H), 2,28 (m, 2H), 2,9 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 5,2 (s, 2H), 6,6 - 7,9 (m, 10H).

o. Alkylointiaineena käytettiin allylibromidia. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 , δ -arvot): 0,9 (t, 3H), 1,4 - 1,9 (m, 8H), 3,6 (m, 2H), 3,9 (m, 3H), 5,2 (m, 4H), 5,7 (m, 3H), 6,6 - 7,9 (m, 10H).

30 p. Tuotteella oli seuraavat tyypilliset NMR-signaalit (CDCl_3 , δ -arvot): 0,9 (t, 3H), 1,4 (m, 4H), 1,7 - 1,9 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 5,1 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 5,7 (m, 1H), 6,7 - 7,9 (m, 10H).

Esimerkki 52

Käyttämällä esimerkissä 5 selostettua menetelmää 2-bromimetyyli-naftaleenin (0,234 g) annettiin reagoida 4-(3-hydroksifenyyli)-4-metoksi-2,6-dimetyylitetrahydropyranin (0,2 g, polaarittomampi isomeeri) kanssa, jolloin saatiin 4-metoksi-2,6-dimetyyli-4-[3-(naft-2-yyli-metoksi)fenyyli]-tetrahydropyraania (0,29 g, 92 %), sp. 105 - 107 °C.

Lähtöaineena käytettyä 4-(3-hydroksifenyyli)-4-metoksi-2,6-dimetyylitetrahydropyraania (polaarittomampaa isomeeria) saatiin seuraavasti:

Liuos, jossa oli 2,6-dimetyylitetrahydropyran-4-onia (2,2 g) tetrahydrofuraanissa (5 ml), lisättiin liuokseen, jossa oli 3-bentsyylioksifenyyli-magnesiumbromidia [valmistettu lämmittämällä seosta, jossa oli 3-bentsyyli-oksibromibentseeniä (5 g), magnesiumia (0,5 g) ja tetrahydrofuraania (20 ml)] tetrahydrofuraanissa ja seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa kolme tuntia. Seos jäähdytettiin 5 °C:seen, lisättiin jäätä (5 ml) ja 2-norm. kloorivetyhappoliuosta (25 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina lisääntyvin määrin polaarisia tolueenin ja etyyliasetatin seoksia.

Näin saatiin kahta 4-(3-bentsyylioksifenyyli)-4-hydroksi-2,6-dimetyylitetrahydropyraani-isomeeria: polaarittomampaa isomeeria (2,41 g, 45 %), NMR-spektri (CDCl₃ δ-arvot): 1,2 - 1,3 (d, 6H), 1,6 (leveä s, 1H), 1,7 (m, 4H), 3,95 - 4,1 (m, 2H), 5,1 (s, 2H), 6,9 - 7,5 (m, 9H); ja polaarisempaa isomeeria (1,57 g, 29 %), NMR-spektri (CDCl₃ δ-arvot): 1,2 (d, 6H), 1,55 - 1,9 (m, 3H), 2,3 - 2,4 (m, 2H), 3,3 - 3,5 (m, 2H), 5,1 (s, 2H), 6,9 - 7,5 (m, 9H).

Käyttämällä esimerkissä 3 selostettua menetelmää, siten saadun polaarittomamman isomeerin annettiin reagoida metyylijodidin kanssa, jolloin saatiin 4-(3-bentsyylioksi-fenyyli)-4-metoksi-2,6-dimetyylitetrahydropyraania (80 %) öljynä.

Käyttämällä menetelmää, jota on selostettu esimerkin 44 taulukon IX alla huomautuksessa k., siten saatu tuote hydrogenolysoitiin, jolloin saatiin haluttua lähtöainetta (92 %) öljynä.

10 **Esimerkki 53**

Käyttämällä esimerkissä 5 selostettua menetelmää, 7-fluori-2-bromimetyyliinaftaleenin (0,265 g) annettiin reagoida 4-(3-hydroksifenyyli)-4-metoksi-2,6-dimetyylitetrahydropyraanin (0,225 g, polaarittomampaa isomeeria) kanssa, jolloin saatiin 4-[3-(7-fluorinaft-2-yyli-metoksi)-fenyyli]-4-metoksi-2,6-dimetyylitetrahydropyraania (0,37 g, 93 %) öljynä.

NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot): 1,2 (d, 6H), 1,5 - 1,6 (m, 3H), 1,9 - 2,1 (d, 1H), 3,0 (s, 3H), 3,85 - 4,05 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 6,8 - 7,9 (m, 10H).

Esimerkki 54

Käyttämällä esimerkissä 5 selostettua menetelmää 7-fluori-2-bromimetyyliinaftaleenin (0,5 g) annettiin reagoida 4-(3-hydroksifenyyli)-4-metoksi-2,6-dimetyylitetrahydropyraanin kanssa (0,45 g, polaarisempaa isomeeria), jolloin saatiin 4-[3-(7-fluorinaft-2-yyli-metoksi)fenyyli]-4-metoksi-2,6-dimetyylitetrahydropyraania (0,74 g, 77 %) öljynä, joka kiteytyi paikoillaan ollessaan, sp. 77 °C.

Lähtöaineena käytettyä 4-(3-hydroksifenyyli)-4-metoksi-2,6-dimetyylitetrahydropyraania (polaarisempaa isomeeria) saatiin seuraavasti:

Käyttämällä esimerkissä 3 selostettua menetelmää polaarisemman 4-(3-bentsyylioksifenyyli)-4-hydroksi-2,6-dimetyylitetrahydropyraani-isomeerin (selostettu esimerkin 52 osassa, joka koskee lähtöaineiden valmistusta) annet-

tiin reagoida metyylijodidin kanssa, jolloin saatiin 4-(3-bentsyylioksifenyyli)-4-metoksi-2,6-dimetyylitetrahydropyraania (77 %, polaarisempaa isomeeria) öljynä.

- 5 Käyttämällä menetelmää, jota on selostettu esimerkkinä 44 taulukon IX alla huomautuksessa k., siten saatu tuote hydrogenolysoitiin, jolloin saatiin haluttua lähtöainetta (93 %) öljynä.

Esimerkki 55

- 10 Käyttämällä esimerkissä 5 selostettua menetelmää, 4-(5-fluori-3-hydroksifenyyli)-4-metoksitetrahydropyraanin annettiin reagoida 5-bromi-2-bromimetyyli-naftaleenin kanssa, jolloin saatiin 4-[3-(5-brominaft-2-yyli-metoksi)-5-fluorifenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania 52 %:n saannoin öljynä.

- 15 NMR-spektri (CDCl_3 δ -arvot): 1,8 - 2,1 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 3,75 - 3,90 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 6,6 - 8,25 (m, 9H).

Lähtöaineena käytettyä 5-bromi-2-bromimetyyli-naftaleenia saatiin seuraavasti:

- 20 6-metyyli-1-naftoehappoa (6 g; J. Amer. chem. Soc., 1941, 63, 1857) lisättiin tionyylikloridiin (50 ml) ja seosta lämmitettiin kiehattaen 30 minuuttia. Liuos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 6-metyyli-1-naftoyylikloridia.

- 25 Liuos, jossa oli siten saadun tuotteen ja 2,2'-at-sobisisobutyronitriilin (1,62 g) seosta bromitrikloorimetäänissa (5 ml), lisättiin tiputtamalla suspensioon, jossa oli 2-merkaptopyridiini-N-oksidin natriumsuolaa (4,84 g) bromitrikloorimetäänissa (50 ml), jota sekoitettiin ja
30 lämmitettiin 100 °C:seen. Seosta lämmitettiin 100 °C:ssa kaksi tuntia ja sitten sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 16 tuntia. Seos jaettiin metyleenikloridiin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen kerros pestiin 2-norm. kloorivetyhapon vesiliuoksella, 2-norm. natriumhydroksidin vesiliuoksella ja vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin
35

kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina heksaania, jolloin saatiin 1-bromi-6-metyylinaftaleenia (2,79 g, 40 %) nesteenä.

5 Seosta, jossa oli osa siten saadusta tuotteesta (1 g), N-bromisukkiini-imidiä (0,81 g), 2,2'-atsobisisobutyronitriiliä (0,05 g) ja hiilitetrakloridia (25 ml), lämmitettiin kiehua ja säteilytettiin tunnin ajan 275 watin sähkölampusta tulevalle valolle. Seos jäähdytettiin ympäristönlämpötilaan ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin
10 kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina heksaania. Näin saatiin haluttua lähtöainetta (0,84 g, 61 %), sp. 110 - 114 °C.

Esimerkki 56

Käyttämällä esimerkissä 5 selostettua menetelmää 4-
15 (5-fluori-3-hydroksifenyyli)-4-metoksitetrahydropyraanin annettiin reagoida 2-bromimetyyli-5-trifluorimetyylinaftaleenin kanssa, jolloin saatiin 4-[5-fluori-3-(5-trifluorinaft-2-yyli-metoksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania 36 %:n saannoin öljynä.

20 NMR-spektri (CD_3SOCD_3 , δ -arvot): 1,8 - 2,0 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 3,4 - 3,7 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 6,75 - 7,0 (m, 3H), 7,6 - 8,3 (m, 6H).

Lähtöaineena käytettyä 2-bromimetyyli-5-trifluorimetyylinaftaleenia saatiin seuraavasti:

25 Natriumtifuoriasetaattia (4,41 g) ja kuprojodidia (3,08 g) lisättiin vuorollaan liuokseen, jossa oli 1-bromi-6-metyylinaftaleenia (1,79 g) N,N-dimetyyliasetamidissa (36 ml) ja seosta lämmitettiin kiehua 10 tuntia. Seos jäähdytettiin ympäristönlämpötilaan ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös jaettiin dietyylieeteriin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivatettiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös
30 puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä

eluenttina heksaania. Näin saatiin 6-metyyli-1-trifluorimetyylinaftaleenia (1 g, 59 %) öljynä.

Käyttämällä samanlaista menetelmää, jota on selostettu edellisen esimerkin 55 viimeisessä kappaleessa, paitsi että reaktioseosta lämmitettiin kiehua 24 tuntia, siten saatu tuote bromattiin, jolloin saatiin haluttua lähtöainetta (0,7 g, 52 %), sp. 48 - 65 °C.

Esimerkki 57

Käyttämällä esimerkissä 3 selostettua menetelmää, (2RS,4SR)-4-hydroksi-2-metyyli-4-[3-(naft-2-yyli-metoksi)-fenyyli]tetrahydropyranin annettiin reagoida metyylijodidin kanssa, jolloin saatiin (2R,4S)-4-metoksi-2-metyyli-4-[3-(naft-2-yyli-metoksi)fenyyli]tetrahydropyraania 82 %:n saannoin, sp. 60 - 62 °C, $[\alpha]^{20} = -2,5^\circ$ (kloroformi, c = 2 g/100 ml).

Lähtöaineena käytettyä (2R,4S)-4-hydroksi-2-metyyli-4-[3-(naft-2-yyli-metoksi)fenyyli]tetrahydropyraania saatiin seuraavasti:

Käyttämällä esimerkin 3 osassa selostettua menetelmää, joka koskee lähtöaineiden valmistusta, 3-(naft-2-yyli-metoksi)bromibentseeni muutettiin 3-(naft-2-yyli-metoksi)fenyyli-litiumyhdisteeksi, jonka annettiin reagoida (-)-(R)-2-metyylitetrahydropyran-4-onin kanssa (J. amer. Chem. Soc., 1982, 104, 4670). Näin saatiin: 25 polaarittomampaa isomeeria, (2R,4S)-4-hydroksi-2-metyyli-4-[3-(naft-2-yyli-metoksi)fenyyli]tetrahydropyraania 20 %:n saannoin, sp. 94 - 96 °C, s.o. 2-metyyli- ja 4-hydroksiryhmät ovat trans-asemassa toisiinsa nähden; ja 30 polaarisempaa isomeeria, (2R,4S)-4-hydroksi-2-metyyli-4-[3-(naft-2-yyli-metoksi)fenyyli]tetrahydropyraania 22 %:n saannoin, sp. 105 - 109 °C, s.o. 2-metyyli- ja 4-hydroksiryhmät ovat cis-asemassa toisiinsa nähden.

Esimerkki 58

Käyttämällä esimerkissä 3 selostettua menetelmää, (2R,4R)-4-hydroksi-2-metyyli-4-[3-(naft-2-yyli-metoksi)fe-

nyyli]tetrahydropyraanin annettiin reagoida metyylijodidin kanssa, jolloin saatiin (2R,4R)-4-metoksi-2-metyyli-4-[3-(naft-yylimetoksi)fenyyli]tetrahydropyraania 73 %:n saannoin öljynä.

5 $[\alpha]^{20} = +8,5^\circ$ (kloroformi, $c = 2$ g/100 ml).

NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot): 1,2 (d, 3H), 1,6 - 2,4 (m, 4H), 2,8 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,9 (m, 4H), 5,2 (s, 2H), 6,9 - 8,0 (m, 11H).

Esimerkki 59

10 Seosta, jossa oli 4-metoksi-4-[3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]tiasykloheksaania (0,364 g; esimerkki 2, yhdiste nro 3), m-klooriperbentsoehappoa (0,344 g) ja metyleenikloridia (4 ml), sekoitettiin ympäristönlämpötilassa neljä tuntia. Seos jaettiin metyleenikloridiin ja kyllästettyyn natriumkloridin vesiliuokseen liukeneviin osiin.

15 Orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivatettiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa käyttämällä eluenttina aluksi metyleenikloridin ja dietyylieetterin seosta 4:1, v/v ja sitten metyleenikloridin ja asetonin seosta 4:1, v/v. Näin saatiin:

20 4-metoksi-4-[3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]tiasykloheksaani-1-oksidia (0,1 g, 25 %), sp. 141 - 142 °C; ja

25 4-metoksi-4-[3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]tiasykloheksaani-1,1-dioksidia (0,1 g, 25 %), sp. 110 - 111 °C.

Esimerkki 60

Seuraava valaisee tyypillisiä farmaseuttisia annosmuotoja, jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa (seuraavassa yhdiste X) tarkoitettuna käytettäväksi ihmisten terapeuttiseen tai ennalta ehkäisevään hoitoon.

30

	(a) Tabletti I	mg/tabletti
	Yhdiste X	100
	Lactose Ph.Eur.	182,75
	Croscarmellose sodium	12,0
5	Maissitärkkelyspasta	
	(5-%:inen pasta, p/v)	2,25
	Magnesiumstearaatti	3,0
	(b) Tabletti II	mg/tabletti
	Yhdiste X	50
10	Lactose Ph.Eur.	223,75
	Croscarmellose sodium	6,0
	Maissitärkkelys	15,0
	Polyvinyylipyrrolidoni	
	(5-%:inen pasta, p/v)	2,25
15	Magnesiumstearaatti	3,0
	(c) Tabletti III	mg/tabletti
	Yhdiste X	1,0
	Lactose Ph.Eur.	93,25
	Croscarmellose sodium	4,0
20	Maissitärkkelyspasta	
	(5-%:inen pasta, p/v)	0,75
	Magnesiumstearaatti	1,0
	(d) Kapseli	mg/kapseli
	Yhdiste X	10 mg
25	Lactose Ph.Eur.	488,5
	Magnesiumstearaatti	1,5
	(e) Ruiske	(50 mg/ml)
	Yhdiste X	5,0 %, p/v
	1-mol. natriumhydroksidiliuos	15,0 %, v/v
30	0,1-mol. kloorivetyhappo	
	(pH:n säätämiseksi arvoon 7,6)	
	Polyetyleeniglykoli 400	4,5 %, p/v
	Vesi, ruiskeeseen sopiva ad 100 %	

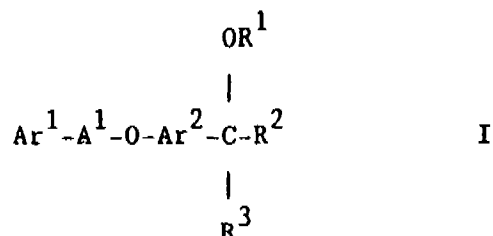
	(f) Ruiske II	(10 mg/ml)
	Yhdiste X	1,0 %, p/v
	Natriumfosfaatti BP	3,6 %, p/v
	0,1-mol. natriumhydroksidiliuos	15,0 %, v/v
5	Vesi, ruiskeeseen sopiva ad 100 %	
	(g) Ruiske III	(1 mg/ml, pus- kuroitu, pH 6)
	Yhdiste X	0,1 %, p/v
	Natriumfosfaatti	2,26 %, p/v
10	Sitruunahappo	0,38 %, p/v
	Polyetyleeniglykoli 400	3,5 %, p/v
	Vesi, ruiskeeseen sopiva ad 100 %	
	(h) Aerosoli I	mg/ml
	Yhdiste X	10,0
15	Sorbitaani-trioleaatti	13,5
	Trikloorifluorimetaani	910,0
	Dikloorifluorimetaani	490,0
	(i) Aerosoli II	mg/ml
	Yhdiste X	0,2
20	Sorbitaani-trioleaatti	0,27
	Trikloorifluorimetaani	70,0
	Diklooridifluorimetaani	280,0
	Diklooritetrafluorietaani	1094,0
	(j) Aerosoli III	mg/ml
25	Yhdiste X	2,5
	Sorbitaani-trioleaatti	3,38
	Trikloorifluorimetaani	67,5
	Diklooridifluorimetaani	1086,0
	Diklooritetraluorietaani	191,6
30	(k) Aerosoli IV	mg/ml
	Yhdiste X	2,5
	Soijalesitiini	2,7
	Trikloorifluorimetaani	67,5
	Diklooridifluorimetaani	1086,0
35	Diklooritetrafluorietaani	191,6

Huomautus

- Edellä esitettyjä seosmuotoja voidaan saada farmasian alalla hyvin tunnetuin tavanomaisin menetelmin. Tabletit (a) - (c) voivat olla pinnoitettuja suolessa hajaantuviksi tavanomaiseen tapaan, esimerkiksi selluloosa-asetaattifta-
- 5 laattipinnoitteiksi. Aerosoliseosmuotoja (h) - (k) voidaan käyttää standardin mukaisten, mitoitettujen aerosoli-annosjakolaitteiden yhteydessä ja suspendointiaineet sorbitaani-trioleaatti ja soijalesitiini voidaan korvata vaih-
- 10 toehtoisella suspendointiaineella kuten sorbitaani-monooleaatilla, sorbitaani-seskvioleaatilla, polysorbaatti 80:llä, polyglyseroli-oleaatilla tai oleiinihapolla.

Patenttivaatimukset:

1. Heterosyklinen johdannainen, jonka kaava I on



- 5 jossa Ar^1 on fenyyli tai naftyyli, jossa voi mahdollisesti olla yksi tai useampia substituentteja sarjasta amino, halogeeni, hydroksi, karboksi, syaani, (1-6C)alkyyli, (2-6C)alkenyli, (2-6C)alkinyli, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkyyli-
- 10 litio, (1-4C)alkyyliisulfinyyli, (1-4C)alkyyliisulfonyyli, (1-4C)alkyyliamino, di[(1-4C)alkyyli]amino, (1-4C)alkoksi-
- 15 karbonyyli, (2-4C)alkanoyyli, (2-4C)alkanoyyliamino, hydroksi(1-4C)alkyyli, fluori(1-4C)alkyyli, amino(1-4C)alkyyli, syaani(1-4C)alkyyli ja syaani(1-4C)alkoksi;
- jossa A^1 on (1-6C)alkyleeni, (3-6C)alkenyleeni, (3-6C)-alkinyleni tai syklo(3-6C)alkyleeni;
- 20 jossa Ar^2 on fenyleeni, jossa voi mahdollisesti olla yksi tai kaksi substituenttia sarjasta halogeeni, hydroksi, amino, nitro, syaani, karbamoyyli, ureido, (1-4C)alkyyli, (3-4C)alkenylioksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkyyli-
- 25 litio, (1-4C)alkyyliisulfinyyli, (1-4C)alkyyliisulfonyyli, (1-4C)alkyyliamino, di[(1-4C)alkyyli]amino, fluori(1-4C)alkyyli, (1-4C)alkoksikarbonyyli, N-[(1-4C)alkyyli]karbamoyyli, N,N-di[(1-4C)alkyyli]karbamoyyli, (2-4C)alkanoyyliamino, syaani(1-4C)alkoksi, karbamoyyli(1-4C)alkoksi, (1-4C)alkoksikarbonyyli(1-4C)alkoksi, hydroksi(2-4C)alkyyliamino,
- 30 syaani(1-4C)alkyyliamino, karboksi(1-4C)alkyyliamino ja (1-4C)alkoksikarbonyyli(1-4C)alkyyliamino; tai Ar^2 on 6-jäseninen heterosykleeniosa, jossa on enintään kolme typpi-

jossa R^1 on vety, (1-6C)alkyyli, (3-6C)alkenylyli, (3-6C)alkinylyli, syaani(1-4C)alkyyli tai (2-4C)alkanoyyli tai R^1 on bentsoyyli, jossa voi mahdollisesti olla substituentti sarjasta halogeeni, (1-4C)alkyyli tai (1-4C)alkoksi; ja
 5 jossa R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X-A^3-$, joka, yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 ovat sitoutuneena, määrittelee 4 - 7-rengasatomisen renkaan, jossa A^2 ja A^3 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, kumpikin on (1-4C)alkyleeni ja X on oksi, tio, sulfinyyli, sulfonyyli tai imino ja jossa renkaassa voi olla
 10 yksi, kaksi tai kolme substituenttia, jotka voivat olla samoja tai erilaisia sarjasta hydroksi, (1-4C)alkyyli, (1-4C)alkoksi, (3-4C)alkenylylioksi ja (3-4C)alkinylylioksi; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

15 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaavan I mukainen heterosyklinen johdannainen, jossa Ar^1 on fenyyli tai naftyyli, jossa voi mahdollisesti olla yksi tai useampia substituentteja sarjasta halogeeni, hydroksi, karboksi, syaani, (1-4C)alkyyli, (2-4C)alkenylyli, (2-4C)alkinylyli,
 20 (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkyyliitio, (1-4C)alkyyliisulfinyyli, (1-4C)alkyyliisulfonyyli, (1-4C)alkyyliamino, di[(1-4C)alkyyli]amino, (1-4C)alkoksikarbonyyli, (2-4C)alkanoyyli, hydroksi(1-4C)alkyyli ja fluori(1-4C)alkyyli;
 jossa A^1 on (1-6C)alkyleeni, (3-6C)alkenyleeni, (3-6C)alkinyleni tai syklo(3-6C)alkyleeni;
 25 jossa Ar^2 on fenyleeni, jossa voi mahdollisesti olla yksi tai kaksi substituenttia sarjasta halogeeni, hydroksi, amino, nitro, syaani, karbamoyyli, (1-4C)alkyyli, (3-4C)alkenylyli, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkyyliitio, (1-4C)alkyyliisulfinyyli, (1-4C)alkyyliisulfonyyli, (1-4C)alkyyliamino,
 30 di[(1-4C)alkyyli]amino, fluori(1-4C)alkyyli, (1-4C)alkoksikarbonyyli, N-[(1-4C)alkyyli]karbamoyyli, N,N-di[(1-4C)alkyyli]karbamoyyli, (2-4C)alkanoyyliamino, syaani(1-4C)alkoksi, karbamoyyli(1-4C)alkoksi ja (1-4C)alkoksikarbonyyli(1-4C)alkoksi; tai
 35

Ar² on 6-jäseninen heterosyklinen osa, jossa on enintään kolme typpiä;

jossa R¹ on vety, (1-6C)alkyyli, (3-6C)alkenyyli, (3-6C)alkinyyli, syaani(1-4C)alkyyli tai (2-4C)alkanoyyli tai R¹ on bentsoyyli, jossa voi mahdollisesti olla substituentti sarjasta halogeeni, (1-4C)alkyyli ja (1-4C)alkoksi; ja jossa R² ja R³ yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on -A²-X-A³-, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A² ja A³ ovat sitoutuneet, määrittelee 5 - 7-rengasatomisen renkaan, jossa A² ja A³, jotka kumpikin voivat olla samoja tai erilaisia, kumpikin on (1-4C)alkyleeni ja X on oksi, tio, sulfinyyli, sulfonyyli tai imino; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaavan I mukainen heterosyklinen johdannainen, jossa Ar¹ on fenyyli tai naft-2-yyli, jossa voi mahdollisesti olla yksi tai kaksi substituenttia sarjasta amino, fluori, kloori, bromi, syaani, metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, tert-butyli, metoksi, metyyliitio, metyyliisulfinyyli, metyyliisulfonyyli, difluorimetyyli, trifluorimetyyli, syaanimetyyli, 1-syaanietyyli, 2-syaaniprop-2-yyli; syaanimetoksi ja 2-syaanietoksi;

A¹ on metyleeni, 1-propenyleeni tai 1-propinyleni;

Ar² on 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni, jossa voi mahdollisesti olla substituentti sarjasta fluori, hydroksi, amino, nitro, ureido, metoksi, metyyliamino, dimetyyliamino, trifluorimetyyli, asetamido, syaanimetoksi, 2-hydroksietyyliamino, syaanimetyyliamino ja karboksimeetyyliamino; tai

Ar² on 3,5-pyridyleeni tai 3,5-pyridatsinyleni;

R¹ on vety, metyyli, etyyli, allyyli tai 2-propinyyli; ja R² ja R³ yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on -A²-X-A³-, joka on yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A² ja A³ ovat sitoutuneet, määrittelee 5 - 7-rengasatomisen renkaan, jossa A² on etyleeni, A³ on metyleeni, etyleeni tai trimetyyleeni ja X on oksi tai tio ja jossa renkaassa voi olla

yksi tai kaksi substituenttia, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, sarjasta hydroksi, metyyli, etyyli, propyyli ja metoksi;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

- 5 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaavan I mukainen heterosyklinen johdannainen, jossa Ar^1 on fenyyli tai naft-2-yyli, jossa voi mahdollisesti olla yksi tai kaksi substituenttia sarjasta fluori, kloori, bromi, syaani, metyyli, etyyli, tert-butyli, metyyli-
10 nyyli, difluorimetyyli, trifluorimetyyli ja syaanimetoksi; A^1 on metyleeni tai 1-propinyleni; Ar^2 on 1,3-fenyleeni, jossa voi mahdollisesti olla substituentti sarjasta fluori, amino, nitro, ureido, dimetyyli-
15 amino, trifluorimetyyli ja syaanimetyyliamino; tai Ar^2 on 3,5-pyridyleeni;
 R^1 on metyyli, etyyli tai allyyli; ja R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X-A^3-$, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 ovat
20 sitoutuneet, määrittelee 5- tai 6-rengasjäsenen renkaan, jossa A^2 on etyleeni, A^3 on metyleeni tai etyleeni ja X on oksi ja jossa renkaassa voi olla metyyli- tai etyyli-
 substituentti α -asemassa X:ään nähden;
 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

- 25 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaavan I mukainen heterosyklinen johdannainen, jossa Ar^1 on fenyyli, 4-fluorifenyyli, 2,4-difluorifenyyli, 2-kloorifenyyli, 3-kloorifenyyli, 3,5-dikloorifenyyli, 2,5-dimetyylifenyyli, 4-etyylifenyyli, 4-tert-butyylifenyyli, 4-metyyli-
30 lifenyyli, 4-metyylisulfinyylifenyyli, 2-trifluorimetyylifenyyli, 2-syaanimetoksifenyyli, 3-syaanimetoksifenyyli, 2-syaani-3-fluorifenyyli tai 2-metyyli-
 5-trifluorimetyylifenyyli;
 A^1 on 1-propinyleni;
 Ar^2 on 1,3-fenyleeni, 5-fluori-1,3-fenyleeni, 5-amino-1,3-
35 fenyleeni, 5-nitro-1,3-fenyleeni, 5-ureido-1,3-fenyleeni,

5-dimetyyliamino-1,3-fenyleeni, 5-trifluorimetyyli-1,3-fenyleeni, 5-asetamido-1,3-fenyleeni, 5-(2-hydroksietyyliamino)-1,3-fenyleeni tai 5-syaanimetyyliamino-1,3-fenyleeni; tai

5 Ar² on 3,5-pyridyleeni;

R¹ on metyyli, etyyli tai allyyli; ja

R² ja R³ yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on -A²-X-A³-, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A² ja A³ ovat sitoutuneet, määrittelee 6-rengasatomisen renkaan, jossa A² ja A³ kumpikin on etyleeni ja X on oksi ja jossa renkaassa voi olla metyyli- tai etyyli substituentti α -asemassa X:ään nähden;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaavan I mukainen heterosyklinen johdannainen, jossa Ar¹ on naft-2-yyli, 7-fluorinaft-2-yyli, 6,7-difluorinaft-2-yyli, 7-metyylinaft-2-yyli, 7-difluorimetyylinaft-2-yyli, 5-brominaft-2-yyli tai 5-trifluorimetyylinaft-2-yyli;

A¹ on metyleeni;

20 Ar² on 1,3-fenyleeni, 5-fluori-1,3-fenyleeni tai 5-trifluorimetyyli-1,3-fenyleeni;

R¹ on metyyli, etyyli tai allyyli; ja

R² ja R³ yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on -A²-X-A³-, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A² ja A³ ovat sitoutuneet, määrittelee 6-rengasatomisen renkaan, jossa A² ja A³ kumpikin on etyleeni ja X on oksi ja jossa renkaassa voi olla metyyli- tai etyyli substituentti α -asemassa X:ään nähden; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaavan I mukainen heterosyklinen johdannainen, joka on ryhmän jäsen, jonka muodostavat:

4-metoksi-4-[3-(naft-2-yyli metoksi)fenyyli]tetrahydropy-raani,

3-metoksi-2-metyyli-3-[3-(naft-2-yyli metoksi)fenyyli]tetrahydrofuraani,

- (2RS,4SR)-4-[5-fluori-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksi-2-metyyllitetrahydropyraani,
 4-[5-fluori-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani,
 5 4-[5-amino-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani,
 4-metoksi-4-[3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)-5-trifluorimetyyllifenyyli]tetrahydropyraani,
 4-[5-fluori-3-(3-(4-fluorifenyyli)prop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani,
 10 4-[5-(2-hydroksietyyliamino)-3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani,
 4-metoksi-3-[3-(3-fenyyliprop-2-inyylioksi)-5-ureidofenyyli]tetrahydropyraani,
 15 4-[3-(3-(2-kloorifenyyli)prop-2-inyylioksi)-5-fluorifenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani,
 4-[5-fluori-3-(3-(2-trifluorimetyyli)fenyyliprop-2-inyylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani,
 4-[3-(3-(3,5-dikloorifenyyli)prop-2-inyylioksi)-5-fluorifenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani,
 20 4-[3-(7-fluorinaft-2-yylimetoksi)-5-trifluorimetyyllifenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani,
 4-allyylioksi-4-[3-(7-fluorinaft-2-yylimetoksi)-5-trifluorimetyyllifenyyli]tetrahydropyraani,
 25 4-[3-(5-brominaft-2-yylimetoksi)-5-fluorifenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani,
 (2RS,4SR)-4-[3-(7-fluorinaft-2-yylimetoksi)fenyyli]-4-metoksi-2-metyyllitetrahydropyraani,
 (2RS,4SR)-4-metoksi-2-metyyli-4-[3-(7-metyyylinaft-2-yyli-
 30 metoksi)fenyyli]tetrahydropyraani,
 (2RS,4SR)-4-[3-(7-fluorinaft-2-yylimetoksi)-5-trifluorimetyyllifenyyli]-4-metoksi-2-metyyllitetrahydropyraani,
 (2RS,4SR)-4-etoksi-4-[3-(7-fluorinaft-2-yylimetoksi)-5-trifluorimetyyllifenyyli]-2-metyyllitetrahydropyraani,

(2RS,4SR)-4-[5-fluori-3-(7-fluorinaft-2-yylimetoksi)fenyyli]-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraani,

(2RS,4SR)-4-etoksi-4-[5-fluori-3-(7-fluorinaft-2-yylime-
toksi)fenyyli]-2-metyylitetrahydropyraani,

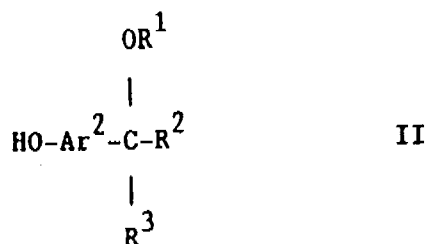
5 (2RS,4SR)-4-allyylioksi-4-[3-(7-fluorinaft-2-yylimetoksi)-
fenyyli]-2-metyylitetrahydropyraani ja

(2RS,4SR)-4-allyylioksi-2-etyyli-4-[3-(naft-2-yylimetoksi)fenyyli]tetrahydropyraani

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

10 8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan
I mukaisen heterosyklisen johdannaisen tai sen farmaseut-
tisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, t u n -
n e t t u siitä, että:

15 (a) alkyloidaan sopivan emäksen läsnä ollessa kaa-
van II mukainen yhdiste

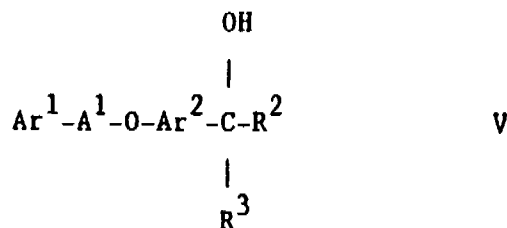


20

25 kaavan $\text{Ar}^1\text{-Ar}^2\text{-Z}$ mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Z on kor-
vattavissa oleva ryhmä; edellyttäen, että kun vastineissa
 Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 tai R^3 on amino-, imino-, alkyylimino-,
hydroksi- tai karboksiryhmä, jokainen amino-, imino-, al-
kyylimino- tai karboksiryhmä on suojattu tavallisella
suojaryhmällä ja jokainen hydroksiryhmä voi olla suojattu
tavallisella suojaryhmällä tai vaihtoehtoisesti minkään
hydroksiryhmän ei tarvitse olla suojattu;

30 minkä jälkeen jokainen vastineissa Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 tai R^3
oleva ei-toivottu suojaryhmä poistetaan tavallisin kei-
noin;

(b) alkyloidaan sopivan emäksen läsnä ollessa kaa-
van V mukainen yhdiste



5

kaavan R¹-Z mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R¹:llä ja Z:lla on edellä määritellyt merkitykset, edellyttäen, että kun vastineissa Ar¹, Ar², R² tai R³ on amino-, imino-, alkyyliamino-, hydroksi- tai karboksiryhmä, jokainen ami-

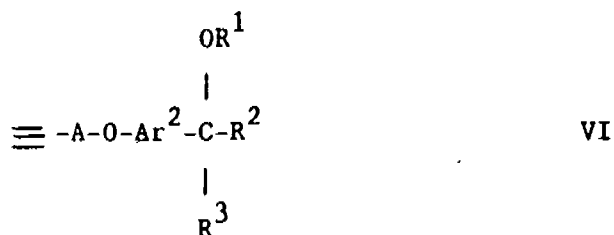
10

no-, imino-, alkyyliamino-, hydroksi- tai karboksiryhmä on suojattu tavallisella suojaryhmällä; minkä jälkeen jokainen vastineissa Ar¹, Ar², R² tai R³ oleva ei-toivottu suojaryhmä poistetaan tavallisin keinoin;

15

(c) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa A¹ on (3-6C)alkinyleeniryhmä, kaavan Ar¹-Z mukainen yhdiste, jossa Ar¹:llä on edellä määriteltä merkitys ja Z on halogeeniryhmä, kytketään sopivan metallo-orgaanisen katalyytin läsnä ollessa kaavan VI mukaisen etinyyliyhdisteen kanssa

20



25

jossa A on (1-4C)alkyleeni ja vastineilla Ar², R¹, R² ja R³ on edellä määritellyt merkitykset;

30

(d) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Ar¹:ssä tai Ar²:ssa on alkyylisulfinyyli- tai alkyylisulfonyylisubstituentti, tai joissa R² ja R³ yhdessä muodostavat kaavan -A²-X-A³- mukaisen ryhmän ja X on sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmä, hapetetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa Ar¹:ssä tai Ar²:ssa on alkyylitiosubstituentti tai jossa X on tioryhmä;

35

(e) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Ar^1 :ssä tai Ar^2 :ssa on alkanoyyliaminosubstituentti, asyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa Ar^1 :ssä tai Ar^2 :ssa on aminosubstituentti;

5 (f) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 on alkanoyyli tai bentsooyyli, jossa on mahdollisesti edellä määriteltä substituentti, asyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on vety;

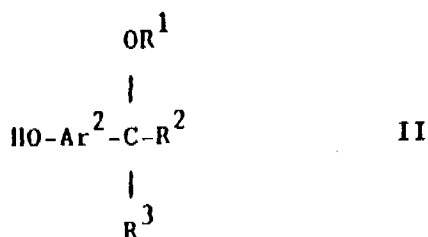
10 (g) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Ar^1 :ssä on alkenyyli substituentti tai Ar^1 on alkenyleeni, pelkistetään vastaava yhdiste, jossa Ar^1 :ssä on alkenyyli substituentti tai A^1 on alkenyleeni;

15 (h) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Ar^2 :ssa on alkoksi- tai substituoitu alkoksisubstituentti tai alkyyliamino-, dialkyyliamino- tai substituoitu alkyyliaminosubstituentti, alkyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa Ar^2 :ssa on hydroksisubstituentti tai aminosubstituentti; tai

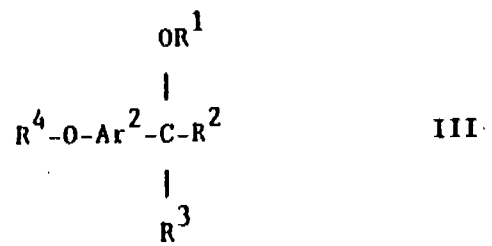
20 (i) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Ar^1 :ssä tai Ar^2 :ssa on aminosubstituentti, pelkistetään kaavan I mukainen yhdiste, jossa Ar^1 :ssä tai Ar^2 :ssa on nitro substituentti.

25 9. Farmaseuttinen yhdistelmä, joka on tunnettu siitä, että se sisältää minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 7 mukaista, kaavan I mukaista heterosyklistä johdannaista tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa farmaseuttisesti hyväksyttävän läimentimen tai kantajan yhteydessä.

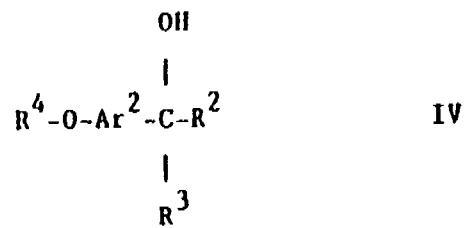
30 10. Välituotteet, jotka ovat kaavojen II, III, IV ja V mukaisia



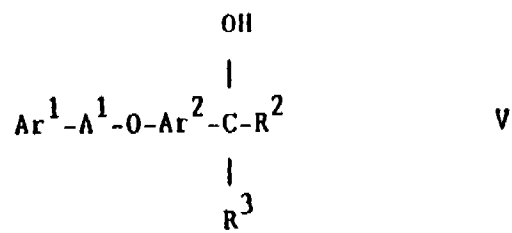
5



10



15



20

joissa vastineilla A^1 , Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 ja R^3 on patenttiväätimyksessä 1 määritellyt merkitykset ja R^4 on suojaava ryhmä.