



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 77448

C (45) *Patentansökan för*
ett läkemedel

(51) Kv.lk.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 211/14, 211/18, 211/22

SUOMI-FINLAND

(FI)

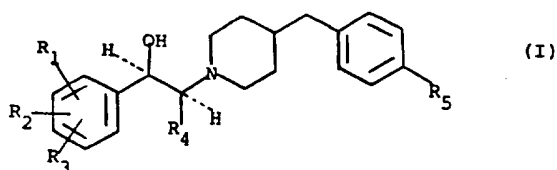
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	833713
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	12.10.83
(23) Alkuperä - Giltighetsdag	12.10.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	14.04.84
(44) Nähtäväsipanon ja kuuljulkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.11.88
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	13.10.82
Ranska-Frankrike(FR) 8217187	
Toteennäytetty-Styrkt	

- (71) Synthelabo, 58, rue de la Glaciere, Paris, Ranska-Frankrike(FR)
- (72) Alexander Wick, Saint Nom La Breteche, Jonathan Frost, Wissous, Bernard Gaudilliere, Nanterre, Jean Bertin, Clamart, Regis Dupont, Villebon S/Yvette - Palaiseau, Jean Rousseau, Bourg La Reine, Ranska-Frankrike(FR)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten 1-fenyyli-2-piperidino-propanolijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1-fenyl-2-piperidinopropanolderivat

(57) Tiivistelmä

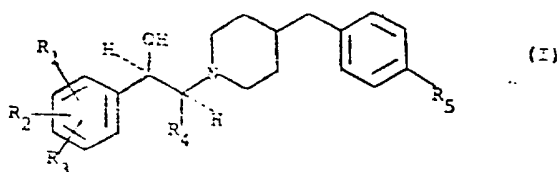
Keksintö koskee kaavan I mukaisten 1-fenyyli-2-piperidino-propanolijohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksytävien happoadditiosuolojen valmistusta



jossa kaavassa R_1 on vety, halogeeni, CF_3 , C_{1-4} -alkyyli, hydroksi, C_{1-4} -alkoksi, bentsyylioksi, C_{1-16} -alkanoyylioksi, bentsoyylioksi tai, kun R_2 on 4-asemassa oleva hydroksi tai metoksi ja R_3 on vety, R_1 voi olla hydroksimetyyli, karbampyyli tai alkoksikarbonyyli, jonka alkoksiosassa on 1-4 hiiliatomia, R_2 on vety, halogeeni, C_{1-4} -alkyyli, hydroksi tai C_{1-4} -alkoksi, R_3 on vety tai C_{1-4} -alkyyli, R_4 on C_{1-4} -alkyyli, jolloin yhdisteet ovat ($\pm$)-erythromuodossa tai, kun R_3 on vety, R_4 voi olla vety ja R_5 on vety, halogeeni, C_{1-4} -alkyyli tai 3- ja/tai 4- ja/tai 5-asemassa oleva metoksi. Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on antianoksinen vaikutus.

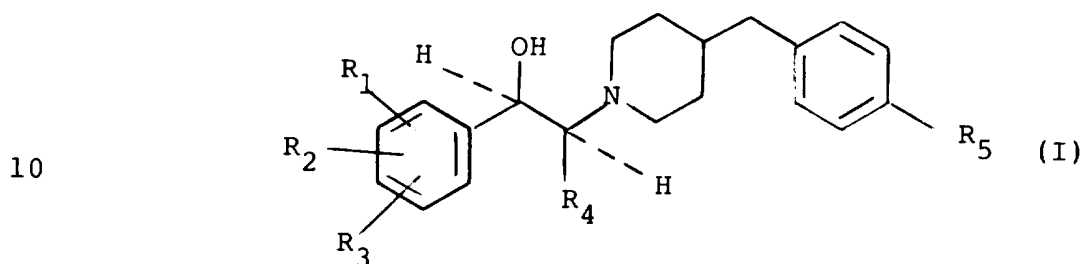
(57) Sammandrag

Uppfinningen avser framställning av 1-fenyl-2-piperidino-propanolderivat med formeln I och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav, i vilken formel R_1 är väte, halogen, CF_3 , C_{1-4} -alkyl, hydroxi, C_{1-4} -alkoxi, bensyloxi, C_{1-6} -alkanoyloxi, bensoyloxi eller, då R_2 är hydroxi eller metoxi i 4-ställning och R_3 är väte, kan R_1 vara hydroxi-metyl, karbamoyl eller alkoxikarbonyl med 1-4 kolatomer i alkoxidelen, R_2 är väte, halogen, C_{1-4} -alkyl, hydroxi eller C_{1-4} -alkoxi, R_3 är väte eller C_{1-4} -alkyl, R_4 är C_{1-4} -alkyl, varvid föreningarna är i ($\pm$)-erythroform, eller, då R_3 är väte, kan R_4 även vara väte, och R_5 är väte, halogen, C_{1-4} -alkyl eller metoxi i 3- och/eller 4- och/eller 5-ställning. Föreningarna med formeln I har en antianoxisk effekt.



Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-fenyyli-2-piperidinopropanolijohdannaisten valmistamiseksi

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on (I):



jossa

- 15 R_1 on vetyatomi, halogeeniatomi, trifluorimetyyliryhmä, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, hydroksiryhmä, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksiryhmä, bentsyylioksiryhmä, 1-16 hiiliatomia sisältävä alkanoyylioksiryhmä, bentsoyylioksiryhmä tai, kun R_2 on asemassa 4 oleva hydroksi- tai
- 20 metoksyyliiryhmä ja R_3 on vetyatomi, R_1 voi olla hydroksimetyyliryhmä tai karbamoyyliiryhmä tai 1-4 hiiliatomia alkoksiosassaan sisältävä alkoksikarbonyyliiryhmä, R_2 on vetyatomi, halogeeniatomi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, hydroksiryhmä tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksiryhmä,
- 25 R_3 on vetyatomi tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, R_4 on hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, jolloin yhdisteet ovat (+) erythromuodossa tai, kun R_3 on vetyatomi, R_4 voi myös olla vetyatomi,
- 30 R_5 on vetyatomi, halogeeniatomi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksiryhmä tai bentsyyliiradikaalin asemassa 3, 4 ja 5 oleva kolmen metoksiryhmän muodostama kokonaisuus, sekä mainittujen yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä hapoilla muodostettavien additiosuolojen valmistamiseksi, lukuun ottamatta niitä kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa
- 35

- a) toinen substituentista R_1 ja R_2 on asemassa 4 ja tarkoittaa hydroksyyli ryhmää, alkoksiryhmää tai bentsyylioksi-ryhmää ja toinen on asemassa 3 ja tarkoittaa vetyatomia tai hydroksiryhmää, alkoksiryhmää tai bentsyylioksi ryhmää ja
- 5 R_3 ja R_5 ovat kumpikin vetyatomeja tai
- b) R_1 tai R_2 on asemassa 4 ja tarkoittaa halogeeniatomia, R_4 on metyyli ryhmä ja muut substituentit tarkoittavat vetyatomia.

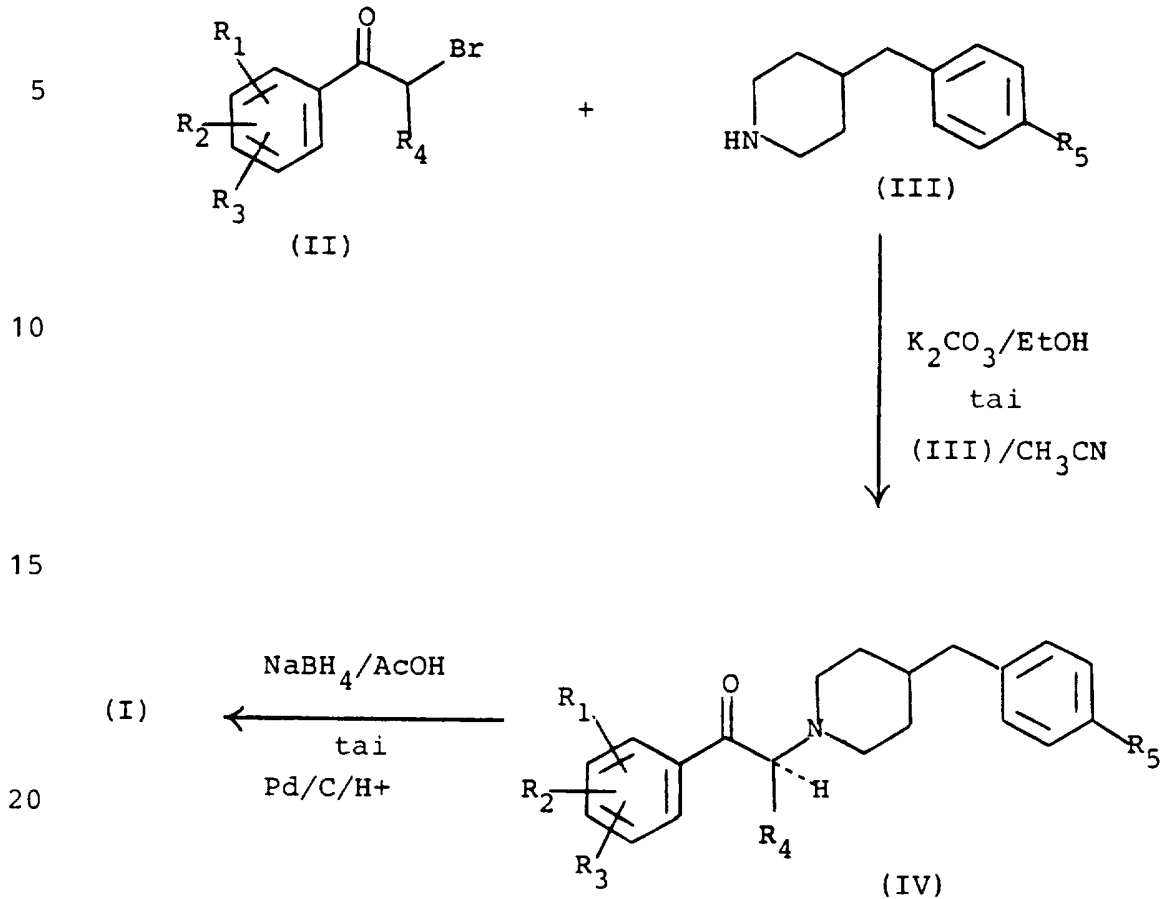
Uusille, kaavan (I) mukaisille yhdisteille rakenteel-
10 taan läheisin yhdiste "infenprodid" eli 1-(4-hydroksi-1-fenyyli)-2-(4-bentsyyli-2-piperidino)propanoli on kuvattu FR-patenteissa 2 208 901 ja 2 471 374.

- Keksinnön mukaisista yhdisteistä ovat suositeltavia ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa
- 10 R_1 on H, halogeeni, ryhmä CF_3 , ryhmä CH_3 , ryhmä OH tai ryhmä OCH_3 ,
 R_2 on H, halogeeni, ryhmä CH_3 , ryhmä OH tai ryhmä OCH_3 ,
 R_3 on H tai ryhmä CH_3 ,
 R_4 on H tai ryhmä CH_3 , ja
- 15 R_5 on H, halogeeni, ryhmä CH_3 , ryhmä OCH_3 tai asemassa 3, 4 ja 5 olevien kolmen ryhmän OCH_3 muodostama kokonaisuus.

Tässä yhdisteryhmässä erityisen suositeltavia ovat ne kaavan (I) yhdisteet, joissa R_1 on halogeeni, R_2 ja R_3 ovat vetyatomeja, R_4 on vetyatomi ja R_5 on vetyatomi tai
20 halogeeni.

- Toisen suositeltavien yhdisteiden ryhmän muodostavat ne yhdisteet, joiden kaavassa
- R_1 on CH_2OH , $COOCH_3$, $COOC_2H_5$ tai $CONH_2$,
 R_2 on OH,
- 30 R_3 on H,
 R_4 on CH_3
ja
 R_5 on H.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa seuraavan reaktiokaavan mukaisesti:



Kaavan (II) mukaiset asetofenonit ja propiofenonit
25 ovat ainakin α -asennossa bromaamattomassa muodossa saatavissa kaupallisesti; mikäli ne eivät ole, ne voidaan valmistaa kaupallisista tuotteista tunnetuilla menetelmillä.

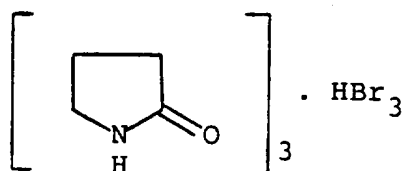
Siten voidaan esimerkiksi käyttäen lähtöaineena sopivasti substituotua bentsoehappoa valmistaa vastaava happo-
30 pokloridi ja saattaa se reagoimaan dietyylimagnesiumbromidin tai dietylikadmiumbromidin kanssa.

Käänteisesti voidaan taas valmistaa difenyylikadmiumyhdiste käyttäen lähtöaineena sopivasti substituotua bromibentseeniä ja saattaa se reagoimaan propionyyliklori-
35 din kanssa.

Niin ikään voidaan valmistaa propiofenonit käyttäen lähtöaineina etyyli­magnesiumyhdistettä ja bentsonitriiliä tai substituotua bentsamidia. Lopuksi, siinä tapauksessa, että jokin substituentteista R_1 , R_2 ja R_3 on hydroksyyli-
 5 ryhmä, jälkimmäinen voidaan esteröidä propionihapolla ja suorittaa saadulle esterille Friesin transponointi.

Bromittomat propiofenonit (kaava II, H Br:n tilalla) voidaan bromata tunnetulla tavalla, esimerkiksi suoraan bromilla sopivassa liuottimessa, kuten kloroformissa tai diok-
 10 saanin ja etyyli­eetterin seoksessa japanilaisessa patentti­hakemuksessa nro 56/43266 kuvatulla menetelmällä. Niin ikään voidaan käyttää selektiivistä bromausreagenssia, kuten pyrrolidinonin hydrotribromidia, jolla on kaava

15



20 jolloin liuottimena on tetrahydrofuraani.

Jäljempänä esitetyt menetelmien kuvaukset koskevat tapauksia, joissa on käytetty propiofenoneja (kaava II, $R_4 = \text{CH}_3$). Ammattimies pystyy helposti soveltamaan menetelmät myös asetofenoneille (kaava II, $R_4 = \text{H}$).

25 Kaavan (III) bentsyyli­piperidiinejä on myös kaupallisesti saatavissa, muussa tapauksessa ne voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä.

Voidaan suorittaa Friedel-Crafts-reaktio isonikoti­noylikloridin ja radikaalilla R_5 substituoidun bentseenin
 30 välillä, pelkistää saatu ketoni ja hydrata heterosyklinen yhdiste. Voidaan yhtä hyvin käyttää lähtöaineena jo hydratua happoa, minittäin isonipekotiinihappoa, asyloida se ty­pen läsnäollessa ennen kloridin valmistamista ja saattaa se reagoimaan radikaalilla R_5 substituoidun bentseenin kanssa,
 35 muodostaa saadun ketonin hydratsoni ja käsitellä se lopuksi natriumhydroksidilla etyleeniglykolin läsnäollessa,

jolloin hydratsoni hajoaa ja heterosyklisen typen suojarahma samalla poistuu.

Kaavojen II ja III yhdisteiden välinen reaktio suoritetaan heikon epäorgaanisen emäksen, kuten natrium- tai kaliumkarbonaatin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, kuten alkoholissa, esimerkiksi etanolissa tai sitten ketonissa, esimerkiksi metyylietyyliketonissa tai asetonitriilissä siten, että läsnä on kaksi moolia kaavan III bentsyylipiperidiiniä yhtä moolia kaavan II propiofenonia kohden. Tällöin ylimääräinen bentsyylipiperidiini sitoo reaktiossa vapautuvan bromivetyhapon.

Kaavan IV ketonin pelkistysreaktio suoritetaan niin ikään tunnetulla tavalla esimerkiksi natrium- tai kaliumboorihydridin avulla happamissa olosuhteissa tai katalyyttisellä hydrauksella siinä tapauksessa, että radikaalit R_1 , R_2 , R_3 ja R_5 eivät ole halogeeniatomeita.

Kaavan I yhdisteet voidaan nekin muuttaa toisiksi kaavan I yhdisteiksi; esimerkiksi hydroksyyli-ryhmä voidaan muuttaa alkoksyyli-ryhmäksi tunnetulla alkylointimenetelmällä. Substituentteja R_1 , R_2 ja R_3 voidaan niin ikään muuttaa kaavan IV mukaisessa ketonissa ennen tämän pelkistämistä. Niinpä voidaan esimerkiksi esteröidä hydroksyyli-ryhmä, trans-esteröidä alkoksikarbonyyli-ryhmä tai pelkistää alkoksikarbonyyli-ryhmä hydroksimetyyli-ryhmäksi (jälkimmäisessä tapauksessa ketoniryhmän suojaamisen jälkeen) ennen reaktion viimeiseen vaiheeseen siirtymistä.

Seuraavat esimerkit valaisevat eräiden keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta. Esimerkit 1-22 käsittelevät kaavan II mukaisten lähtöaineiden käytettävien ketonien valmistusta, esimerkit 23-25 käsittelevät kaavan III mukaisia bentsyylipiperidiinejä ja esimerkit 26-49 käsittelevät kaavan I mukaisia lopullisia tuotteita. Alkuaineanalyysit sekä IR- ja NMR-spektrit varmistavat yhdisteiden rakenteet.

Esimerkkejä kaavan II mukaisten ketonien valmistamisesta

Esimerkki 1

2-bromipropiofenoni

5 Liuokseen, joka sisälsi 13,4 g (0,1 mol) propiofenonia ja 100 ml vedetöntä kloroformia, lisättiin hyppysellinen huhmaressa ennalta jauhettua alumiinikloridia ja sen jälkeen samalla sekoittaen lisättiin tipoittain liuos, joka sisälsi 5 ml (0,1 mol) bromia ja 20 ml kloroformia. Seos muuttui heti värittömäksi. Reaktioseos jäähdytettiin jäähauteella ja sitä sekoitettiin yön ajan, jotta muodostunut bromivetyhappo poistuisi. Katalysaattori erotettiin suodattamalla ja suodoksesta haihdutettiin liuotin. Jäännökseksi saatiin 22 g öljymäistä tuotetta, joka käytettiin sellaisenaan
15 seuraavassa vaiheessa.

Esimerkki 2

2-bromi-4'-hydroksi-propiofenoni

Seokseen, joka sisälsi 16 ml dioksaania ja 60 ml etyyllieetteriä, lisättiin 15 g (0,12 mol) p-hydroksi-propiofenonia. Suspensio kuumennettiin 30°C:seen ja lisättiin siihen tipoittain 22,4 g (0,14 mol) bromia. Sekoitusta jatkettiin tunnin ajan huoneen lämpötilassa.

Sitten lisättiin 40 ml vettä ja 40 ml eetteriä, dekantoitiin orgaaninen faasi, pestiin vedellä, kuivattiin
25 magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin liuotin. Uudelleen kiteyttämällä tolueenista saatiin 18 g ohuita sinipunaisia kiteitä, jotka sulivat 95-97°C:ssa.

Esimerkki 3

2-bromi-4'-kloori-propiofenoni

30 Liuokseen, joka sisälsi 16,8 g (0,1 mol) 4'-kloori-propiofenonia ja 100 ml kloroformia, lisättiin alumiinikloridin läsnäollessa tipoittain liuos, joka sisälsi 15,9 g (0,1 mol) bromia ja 20 ml kloroformia ja sekoitettiin yön ajan. Suodattamisen ja suodoksen haihduttamisen jälkeen pestiin kiteytynyt jäännös petrolieetterillä. Kuivana se sulii
35 75°C:ssa.

Esimerkki 4

2-bromi-3'-kloori-propiofenoni

Pyöreään jäähdyttimellä, kalsiumkloridiputkella, tiputussuppilolla ja magneettisekoittajalla varustettuun yhden litran kolmikaulakolviin, joka oli huuhdeltu typellä, 5
pantiin 4,68 g (0,2 mol) magnesiumlastuja, 30 ml kuivaa etyylietteriä ja yksi jodirae, minkä jälkeen lisättiin 21,8 g (0,2 mol) etyylibromidia liuotettuna 30 ml:aan kuivaa etyylietteriä. Tämän jälkeen reaktioseosta keitettiin 10
palautusjäähdyttäen tunnin ajan ja annettiin sen sitten jäähtyä. Sitten lisättiin huoneen lämpötilassa 16,51 g (0,12 mol) 3-kloori-bentsonitriiliä 70 ml:ssa kuivaa etyylietteriä. Muodostui runsas saostuma. Reaktioseosta sekoitettiin yön ajan huoneen lämpötilassa ja jäähdytettiin se 15
sitten jäähauteella ja hydrolysoitiin se lisäämällä hitaasti 50 ml vettä ja sen jälkeen 100 ml 6N kloorivetyhappoa, kunnes saatiin hapan pH-arvo. Näin saatua seosta sekoitettiin puolitoista tuntia ja uutettiin se sitten etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin sitten kaksi kertaa vedellä, 20
kuivattiin ja konsentroitiin se pyörivällä haihduttimella. Näin saatiin 26 g oranssinväristä öljyä, joka sitten haihdutettiin vakuumissa ja saatiin noin 18,2 g okranvärisiä 3'-propiofenonikiteitä, jotka sulivat noin 40°C:ssa.

Pantiin 18 g (0,1 mol) näistä kiteistä tiputussuppilolla, kalsiumkloridiputkella ja magneettisekoittajalla varustettuun 250 ml:n erlenmeyerkolviin ja lisättiin vielä 100 ml kloroformia ja hyppysellinen alumiinikloridia ja lisättiin sitten huoneen lämpötilassa hitaasti 5,47 ml (0,1 mol) bromia liuotettuna 15 ml:aan kloroformia. Sekoitusta 30
jatkettiin tunnin ajan ja suodatettiin seos sitten lasisintterillä, konsentroitiin suodos pyörivällä haihduttimella ja saatiin näin oranssin värinen öljy, joka otettiin talteen 100 ml:aan kloroformia, pestiin 100 ml:lla natriumbikarbonaatin 5-%:ista vesiliuosta ja sen jälkeen 100 ml:lla 35
5-%:ista natriumtiosulfaattia. Kuivaamalla magnesiumsulfaattilla ja haihduttamalla liuotin pyörivällä haihduttimella

saatiin jäännökseksi 29,8 g oranssinväristä öljyä, joka käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Esimerkki 5

2-bromi-2'-kloori-propiofenoni

- 5 Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 4, paitsi että käytettiin 16,51 g 2-klooribentsonitriiliä 3-kloori-bentsonitriilin asemesta. Etyyliasetaatilla uuttamalla saatu 2'-kloori-propiofenoni oli ruskea öljy, joka tislautui 2,6 kPa:n paineessa ja 120°C:n lämpötilassa. Saatiin noin 11,0 g tuotetta, joka bromattiin esimerkissä 4 kuvatulla tavalla. Lopulliseksi tuotteeksi saatiin 26,4 g keltaista öljyä, joka käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Esimerkki 6

2-bromi-3'-fluori-propiofenoni

- 15 Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 4, paitsi että käytettiin 3-fluori-bentsonitriiliä 3-kloori-bentsonitriilin asemesta. 3'-fluoripropiofenoni on vihertävä öljy. 2-bromi-3'-fluori-propiofenoni on keltainen öljy, joka käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

20 Esimerkki 7

2-bromi-2'-fluori-propiofenoni

- Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 4, paitsi että käytettiin 2-fluoribentsonitriiliä 3-kloori-bentsonitriilin asemesta. 2'-fluori-propiofenoni ja 2-bromi-2'-fluori-propiofenoni ovat värittömiä öljyjä.

Esimerkki 8

2-bromi-4'-trifluorimetyyli-propiofenoni

- Magneettisekoittajalla varustettuun ja 150 ml tionyylikloridia sisältävään 500 ml:n kolmikaulakolviin pantiin pieninä erinä 43,5 g (0,229 mol) 4-trifluorimetyyli-bentsoehappoa ja kuumennettiin seos sitten vähitellen noin 70°C:seen. Seosta pidettiin tässä lämpötilassa kuusi tuntia ja jätettiin se sitten seisomaan 20 tunniksi ja haihdutettiin ylimääräinen tionyylikloridi lopuksi vakuuissa. Sitten öljymäinen jäännös tislattiin paineen ollessa 130-650 Pa. 36-40°C:ssa tislautui väritön 42,1 g:n fraktio 4-trifluorimetyyli-bentsoyylikloridia.

Suspensioon, joka sisälsi 9,6 g huhmaressa jauhet-
tuja magnesiumlastuja 120 ml:ssa kuivaa etyylietteriä,
lisättiin yksi jodikide ja sen jälkeen hitaasti liuos,
joka sisälsi 43,6 g (0,3 mol) etyylibromidia 80 ml:ssa
5 kuivaa etyylietteriä, jäähdyttäen koko ajan reaktioseos-
ta liuottimen kiehumisen rajoittamiseksi. Sen jälkeen reak-
tioseosta keitettiin palautusjäähdyttäen puoli tuntia,
jäähdytettiin seos 5°C:seen ja lisättiin pieninä erinä
36,7 g ennalta kuivattua kadmiumkloridia. Koska reaktio
10 on erittäin eksoterminen, lämpötila pidettiin alle 10°C:ssa.
Sitten lisättiin 100 ml eetteriä, jotta seoksesta saatai-
siin herkkäliikkeisempi. Reaktioseosta keitettiin sitten
palautusjäähdyttäen 40 minuuttia ja jätettiin se sitten
seisomaan yön ajaksi huoneen lämpötilaan. Sen jälkeen eet-
15 teri haihdutettiin vakuuissa, otettiin tahnamainen jäännös
talteen 140 ml:aan kuivaa bentseeniä, jäähdytettiin 5-10°C:
seen ja lisättiin hitaasti liuos, joka sisälsi 41,7 g
(0,1 mol) edellä valmistettua 4-trifluorimetyylibentsoy-
likloridia 60 ml:ssa kuivaa bentseeniä, huolehtien siitä,
20 ettei lämpötila lisäyksen aikana kohonnut yli 10°C:n. Tämän
lisäyksen jälkeen reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneen
lämpötilaan sekoittaen kuitenkin vielä tunnin ajan, jotta
seos homogenisoituisi, minkä jälkeen sitä keitettiin palau-
tusjäähdyttäen kaksi tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin sit-
25 ten jäähauteessa 10°C:seen ja kaadettiin se sitten koko
ajan sekoittaen jääkylmään natriumkloridin kyllästettyyn
liuokseen. Saostuma erotettiin suodattamalla ja pestiin eet-
terillä. Suodoksen faasit erotettiin dekantoimalla ja uu-
tettiin maitomainen vesifaasi eetterillä. Orgaaniset faasit
30 yhdistettiin, uutettiin ne laimealla natriumhydroksidilla,
pestiin ja kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin
kuiviin vakuuissa. Tislaamalla vakuuissa noin 6,5 Pa:n
paineessa 50-56°C:ssa ja kiteyttämällä tuote uudelleen pet-
rolieetteristä, saatiin 14,4 g valkeita 4-trifluorimetyyli-
35 propiofenonikiteitä, jotka sulivat 36-37°C:ssa.

Bromausta varten liuotettiin 12,25 g tätä yhdistettä 100 ml:aan metyleenikloridia ja lisättiin tipoittain samalla voimakkaasti sekoittaen 3,25 ml bromia, jolloin liuos muuttui värittömäksi. Liuosta huuhdottiin 20 ml:lla metyleenikloridia, sekoitettiin sitä kylmänä puolentoista tunnin ajan ja jätettiin seisomaan yöksi. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kunnes saatiin neutraali pH-arvo, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Öljymäinen jäännös kiteytyi jäähdutyskoneessa muodostaen 16,5 g värittömiä kiteitä.

10 Esimerkki 9

2-bromi-3'-trifluorimetyyli-propiofenoni

Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 4, paitsi että käytettiin 3-trifluorimetyyli-bentsonitriiliä 3-klooribentsonitriilin asemesta.

15 Esimerkki 10

2-bromi-2'-trifluorimetyyli-propiofenoni

Esimerkin 4 mukaiseen laitteistoon pantiin 4,86 g (0,2 mol) magnesiumlastuja, 50 ml kuivaa etyylietteriä ja yksi jodirae ja lisättiin sen jälkeen huoneen lämpötilassa hitaasti 43,88 g (0,195 mol) 1-bromi-2-trifluorimetyylibentseeniä, siten että liuotin alkoi heikosti kiehua. Sekoitusta jatkettiin tunnin ajan ja lisättiin sitten 18,35 g (0,1 mol) kadmiumkloridia. Neljännestantia myöhemmin, kun transmetallisoituminen oli tapahtunut, seos konsentroitiin pyörivällä haihduttimella ja lisättiin sitten tolueenia ja konsentroitiin uudelleen. Nämä kolme toimenpidettä toistettiin vielä kerran, jotta mahdollisimman suuri määrä eetteriä saataisiin poistumaan.

Sitten lisättiin huoneen lämpötilassa 27,75 g (0,3 mol) propionyylikloridia 25 ml:ssa tolueenia ja keitettiin seosta palautusjäähdyttäen kahden tunnin ajan ja annettiin sen sitten jäähtyä typpikaasukehässä yön ajan. Sen jälkeen seos hydrolysoitiin 200 ml:lla vettä ja 6N kloorivetyhapolla siten, että sen pH saatiin välille 2-3. Seos uutettiin viisi kertaa 200 ml:lla etyyliasetaattia, yhdistettiin orgaaniset faasit ja pestiin niitä vedellä, kunnes pesuveden

pH oli neutraali. Kuivaamalla magnesiumsulfaatilla ja kon-
sentroimalla pyörivällä haihduttimella, saatiin 34,4 g öljymäistä raakatuotetta, joka tislattiin noin 3,3 kPa:n paineessa. 110°C:ssa tislautui 14,15 g:n fraktio öljyä, joka
5 jonkin ajan kuluttua muuttui sinertäväksi. Suorittamalla
bromaus esimerkissä 4 kuvatulla tavalla, saatiin vihertävä
öljy, joka käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Esimerkki 11

2-bromi-2'-metyyli-propiofenoni

10 Suspensioon, joka sisälsi 10 g magnesiumia 150 ml:ssa
kuivaa etyylietteriä, lisättiin 41,8 g etyylibromidia liuotettuna 50 ml:aan kuivaa etyylietteriä. Sekoitettiin kahdeksan tuntia ja lisättiin sitten pieninä annoksina 35 g
kadmiumkloridia ja jätettiin seos seisomaan yöksi.

15 Kahden litran kolmikaulakolviin pantiin 25 g 2-metyyli-bentsoylikloridia ja 150 ml kuivaa etyylietteriä ja sekoitettiin jatkuvasti 30 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen seos hydrolysoitiin vedellä ja laimealla kloorivetyhapolla ja erotettiin orgaaninen faasi ja pestiin
20 se ensin laimealla natriumhydroksidilla ja sitten vedellä. Kuivaamalla natriumsulfaatilla ja haihduttamalla eetteri, saatiin öljymäinen jäännös, joka bromattiin 100 ml:ssa kloroformia lisäämällä 6,5 ml 10 ml:lla kloroformia laimennettua bromia. Tunnin sekoittamisen jälkeen seos suodatettiin
25 ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 27 g 2-bromi-2'-metyyli-propiofenonia öljymäisenä tuotteena.

Esimerkki 12

2-bromi-4'-metyyli-propiofenoni

Sekoitettiin 14,8 g (0,1 mol) 4'-metyyli-propiofenonia 100 ml:aan kloroformia, lisättiin hienoksi jauhettua
30 alumiinibromidia ja jäähdyttäen seosta jäähauteella lisättiin tipoittain liuos, joka sisälsi 15,9 g (0,1 mol) eli 5 ml bromia 20 ml:ssa kloroformia. Seos jätettiin reagoimaan yön ajaksi huoneen lämpötilaan. Sen jälkeen se suodatettiin,
35 haihdutettiin suodoksesta liuotin ja pestiin kiteytynyt jäännös eetterillä. Saatiin 21,5 g kiteitä.

Esimerkki 13

2-bromi-3'-metyyli-4'-hydroksi-propiofenoni

Magneettisekoittajalla, kalsiumkloridiputkella ja tiputussuppilolla varustettuun pyöreään yhden litran kolmi-
5 kaulakolviin pantiin 79,7 g (1,355 mol) 2-hydroksi-tolueenia liuotettuna 480 ml:aan tolueenia sekä 55,3 g eli 56,3 ml (0,70 mol) pyridiiniä, minkä jälkeen seokseen lisättiin hitaasti 64,75 g eli 60,8 ml (0,70 mol) propionyylikloridia. Muodostui runsas valkea saostuma. Sen jälkeen reaktioseosta
10 keitettiin palautusjäähdyttään tunnin ajan, annettiin sen jäähtyä ja lisättiin vielä 8 ml (0,1 mol) pyridiiniä ja ti-poitain 6,1 ml (0,1 mol) propionyylikloridia. Keitettiin palautusjäähdyttään tunnin ajan, annettiin reaktioseoksen jäähtyä, suodatettiin se lasisintterillä pyridiniumkloridin
15 eliminoimiseksi ja otettiin talteen oranssinvärinen suodos, joka pestiin peräkkäin 200 ml:lla 1N kloorivetyhappoa, 200 ml:lla 1N natriumhydroksidia, 200 ml:lla vettä, 200 ml:lla 1N kloorivetyhappoa ja kaksi kertaa 150 ml:lla vettä. Näin neutraloitu orgaaninen faasi kuivattiin sitten natriumsul-
20 faatilla ja konsentroitiin pyörivällä haihduttimella ja sit-ten vielä vakuuissa siipipumpun avulla. Lopuksi saatiin 93,9 g ruskean-oranssinväristä öljymäistä tuotetta.

Tislaamalla jäännös 50-90 Pa:n paineessa 52-58°C:ssa saatiin 72,2 g väritöntä 2-metyyli-fenyyli-propionaattia,
25 jolle suoritettiin Friesin transponointi. Magneettisekoittajalla, jäähdyttimellä, kalsiumkloridiputkella ja ti-putussuppilolla varustettuun yhden litran erlenmeyerkolviin pantiin typpikaasun läsnäollessa 86,4 g (0,648 mol) alumiini-
30 ja kuivattiin seos sitten 50°C:seen kolmeksi tunniksi. Muodostui kloorivetykaasua ja seos muuttui vihreäksi tahnak-si. Seos jätettiin seisomaan 48 tunniksi ja hydrolysoitiin se sitten 200 ml:lla vettä ja 100 ml:lla 10-%:ista kloori-
35 vetyhappoa. Seos uutettiin tolueenilla ja konsentroitiin sitten orgaaniset faasit, jolloin saatiin ruskeankeltainen öljy, jolle suoritettiin höyrykäsittely. Näin saatu

vesifaasi tehtiin happameksi 6N kloorivetyhapolla, siten että pH saatiin välillä 2-3, uutettiin sitten ensin 250 ml:lla tolueenia, kyllästettiin jäljellä oleva vesifaasi natriumkloridia ja uutettiin toisen kerran 250 ml:lla tolueenia.

- 5 Näin saadut kaksi orgaanista faasia yhdistettiin, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännökseksi saatiin 39,71 g vaaleanruskeita kiteitä, jotka kiteytettiin uudelleen petrolieetterin ja etyyliasetaatin seoksesta. Lopuksi saatiin 24,8 g kirkkaita 3'-metyyli-4'-hydroksi-propiofenonikiteitä, 10 jotka antoivat ohutlevykromatografialla yhden täplän ja joiden sulamispiste oli 86°C.

- Bromausta varten liuotettiin 8,21 g (0,05 mol) edellä saatuja kiteitä seokseen, joka sisälsi 6,6 ml dioksaania ja 25 ml etyylieetteriä ja lisättiin tipoittain 9,58 g eli 15 3,07 ml (0,06 mol) bromia, sekoitettiin yön ajan huoneen lämpötilassa, suodatettiin saostuma, otettiin se talteen ja haihdutettiin suodos. Näin saadut kaksi kiinteää tuoteräätä sisälsivät 14 g bromijohdannaista, joka käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

- 20 Esimerkki 14

2-bromi-3'-metyyli-4'-metoksi-propiofenoni

Meneteltiin, kuten esimerkissä 13, kuitenkin niin, että bromausvaihetta edelsi hydroksyyli-ryhmän metylointivaihe.

- 25 Tätä varten valmistettiin liuos, joka sisälsi 8,2 g (0,95 mol) 3'-metyyli-4'-hydroksi-propiofenonia, 20 ml vettä ja 2 g (0,05 mol) natriumhydroksidirakeita. Tämä liuos jäähdytettiin alle 10°C:seen ja lisättiin sitten tipoittain 4,7 ml (0,05 mol) dimetyylisulfaattia. Sekoitettiin puoli 30 tuntia 100°C:ssa. Sitten seoksen annettiin jäähtyä, uutettiin pintaan nouseva öljy kaksi kertaa 50 ml:lla tolueenia, kuivattiin uute ja haihdutettiin siitä liuotin. Näin saatiin jäännökseksi 9,2 g erittäin herkkäliikkeistä öljyä, joka bromattiin esimerkissä 13 kuvatuissa olosuhteissa. Näin saatiin 35 puolittain kiteytynyt kiinteä aine, joka käytettiin sellaisenaan.

Esimerkki 15

2-bromi-3',5'-dikloori-propiofenoni

Valmistettiin ensin 3,5-diklooribentsoehappokloridi keittäen palautusjäähdyttään 25 g vapaata happoa 50 ml:ssa
5 tionyylikloridia neljän tunnin ajan. Sen jälkeen ylimääräinen tionyylikloridi haihdutettiin, lisättiin tolueenia ja haihdutettiin ja toistettiin operaatio vielä kaiken tionyylikloridin eliminoimiseksi.

Toisaalta lisättiin 41,8 g etyylibromidia laimennettuna 50 ml:lla kuivaa etyylicetteriä 150 ml:aan kuivaa etyylicetteriä, joka sisälsi 10 g magnesiumia ja valmistettiin
10 sen jälkeen kadmiumjohdannainen lisäämällä 35 g kadmiumkloridia ja jätettiin seos reagoimaan yön ajaksi.

Happokloridi laimennettiin kuivalla etyylicetterillä
15 ja siihen lisättiin pieninä annoksina kadmiumjohdannainen ja jätettiin seos reagoimaan yön ajaksi. Sen jälkeen seos kaadettiin jääveteen, tehtiin happameksi 3N kloorivetyhapolla, dekantoitiin faasit ja uutettiin vesifaasi etyylicetterillä. Orgaaniset faasit pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin liuotin. Näin saatiin
20 18,6 g öljymäistä tuotetta, joka laimennettiin 70 ml:lla kloroformia ja lisättiin siihen sitten tipoittain 14,34 g eli 4,61 ml bromia, joka oli laimennettu 25 ml:lla kloroformia. Seos jätettiin reagoimaan kahden tunnin ajaksi, minkä
25 jälkeen siihen lisättiin vettä, dekantoitiin faasit ja pestiin orgaaninen faasi vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin siitä kloroformi. Näin saatiin 20 g ruskeaa öljymäistä tuotetta, joka käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Esimerkki 16

30 2-bromi-2',4'-dikloori-propiofenoni

Jäähäuteella jäähdytettyyn 500 ml:n kolmikaulakolviin, joka sisälsi 200 ml konsentroitua ammoniakkaa (25 %),
lisättiin typpikaasun läsnäollessa tipoittain 43 g 2,4-dikloori-bentsoyylikloridia. Muodostui runsas saostuma, joka
35 erotettiin linkoamalla tunnin kuluttua ja pestiin vedellä.

Kuivaamalla uunissa vakuumissa saatiin 42 g amidia, joka sulii 193°C:ssa.

Toisaalla valmistettiin etyylimagnesiumjodidia 300 ml:ssa kuivaa etyylietteriä käyttäen lähtöaineina 5 19,8 g magnesiumia ja 88,9 g etyylijodidia. Tähän lisättiin nyt pieninä annoksina 41,4 g edellä valmistettua amidia. Reaktio on eksoterminen. Lisäyksen päätyttyä suspensiota keitettiin palautusjäähdyttämällä neljän tunnin ajan, jätettiin se seisomaan yön ajaksi, jatkettiin keittämistä palautusjäähdyttämällä vielä kahdeksan tuntia ja jätettiin seos 10 seisomaan yön ajaksi. Sen jälkeen seos kaadettiin 1,5 litraan jäävettä, tehtiin se happameksi konsentroidulla kloorivetyhapolla, mikä sai vesifaasin liukenemaan ja jätettiin faasit sitten erottumaan. Vesifaasi uutettiin eetterillä, 15 pestiin uutteen vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin eetteri. Jäännökseksi saatiin öljymäinen suspensio, josta eliminoidtiin suodattamalla reagoimatta jäänyt amidi. Siirappimainen suodos laimennettiin kloroformilla, käsiteltiin se aktiivihielemällä ja natriumsulfaattilla ja suodatettiin. Haihdutuksen jälkeen jäännökseksi saatiin 39,8 g ruskeaa öljyä, 20 jolle suoritettiin bromaus. Tätä varten öljy laimennettiin 200 ml:lla kloroformia, lisättiin yksi alumiinikloridikide ja lisättiin sitten tiipoittain 10 ml bromia laimennettuna 40 ml:lla kloroformia. Koko ajan sekoittaen lisättiin nyt 25 natriumtiosulfaatin vesiliuosta, dekantoihin faasit ja pestiin orgaaninen faasi vedellä, kuivattiin se ja haihdutettiin liuotin. Saatiin 51 g punaruskeaa öljymäistä raakatuotetta, joka käytettiin sellaisenaan.

Esimerkki 17

30 2-bromi-3',5'-dimetyyli-propiofenoni

Valmistettiin toisaalta 3,5-dimetyylibentsoehappokloridi ja toisaalta dietyyli-kadmium esimerkin 15 mukaisissa olosuhteissa. Sen jälkeen lisättiin orgaaninen kadmiumjohdannainen 2 litran kolmikaualakolviin, joka sisälsi jo 26 g 35 happokloridia ja 200 ml kuivaa etyylietteriä ja annettiin reaktion jatkua 48 tuntia. Sen jälkeen seos kaadettiin

jäämurskan päälle, tehtiin happameksi 3N kloorivetyhapolla, erotettiin eetterifaasi, pestiin se 6N natriumhydroksidilla ja sen jälkeen vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Jään-
nökseksi saatiin 26 g öljymäistä tuotetta, joka laimennet-
5 tiin puoliksi 100 ml:lla kloroformia ja lisättiin siihen
4,2 ml bromia laimennettuna 50 ml:lla kloroformia. Tämän
lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin kaksi tuntia
huoneen lämpötilassa, haihdutettiin liuotin, otettiin jään-
nös talteen 100 ml:aan kloroformia, joka jälleen haihdutet-
10 tiin. Näin saatiin 21 g öljymäistä tuotetta, joka käytet-
tiin sellaisenaan.

Esimerkki 18

2-bromi-4'-hydroksi-3'-fluori-propiofenoni

Tiputussuppilolla, jäähdyttimellä, kalsiumkloridiput-
15 kella ja magneettisekoittajalla varustettuun pyöreään kol-
mikaulakolviin, joka sisälsi jo 400 ml tolueenia, 60 g
(0,54 mol) 2-fluori-fenolia ja 55,3 g (0,70 mol) pyridiiniä,
lisättiin hitaasti huoneen lämpötilassa 64,75 g (0,70 mol)
propionyylikloridia. Tunnin sekoittamisen jälkeen valkea
20 saostuma erotettiin suodattamalla ja pestiin suodosta ve-
dellä, kunnes pesuveden pH oli 7. Kuivaamalla liuos ja haih-
duttamalla liuotin saatiin 90 g esterinä öljymäisenä tuotte-
na.

Tiputussuppilolla, sekoittajalla, jäähdyttimellä ja
25 kalsiumkloridiputkella varustettuun 1 litran erlenmeyerkol-
viin pantiin 133,3 g (1 mol) alumiinikloridia ja lisättiin
sitten hitaasti 82 g edellä saatua öljyä.

Sen jälkeen seos kuumennettiin 165°C:seen kahdeksi
tunniksi. Sitten se hydrolysoitiin vedellä ja sen jälkeen
30 6N kloorivetyhapolla, uutettiin etyyliasetaatilla, kuivat-
tiin, suodatettiin ja haihdutettiin siitä liuotin. Saatiin
70 g mustia kiteitä, jotka kuumaan sykloheksaanin liuetes-
saan antoivat öljymäisen seoksen. Liuosta jäähdyttämällä
saatiin kirkkaankeltainen saostuma. Kiteyttämällä uudel-
35 leen saatiin lopulta 30 g valkeita kiteitä, jotka sulivat
101-102°C:ssa.

Bromaus suoritettiin samoissa olosuhteissa kuin esimerkissä 13.

Esimerkki 19

2-bromi-4'-hydroksi-3'-metoksikarbonyyli-propiofenoni

5 Mekaanisella sekoittajalla, jäähdyttimellä ja lämpömittarilla varustettuun kahden litran kolmikaulakolviin pan-
tiin 600 ml 1,2-dikloorietaania, 76 g eli 65 ml (0,50 mol) metyyllisalisylaattia ja 50,9 g eli 48 ml (0,50 mol) propionyylikloridia. Seos jäähdytettiin 0°C:seen ja siihen lisät-
10 tiin pieninä erinä 133 g (1 mol) jauhettua alumiinikloridia siten, että lämpötila pysyi koko ajan alle 15°C:ssa. Lisäyk-
sen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin vielä neljä tuntia huoneen lämpötilassa ja jätettiin se sitten seisomaan yön
ajaksi. Sen jälkeen seos kaadettiin kahteen litraan jäävet-
15 tä, erotettiin orgaaninen faasi, pestiin se vedellä, natrium-
bikarbonaatilla ja vielä uudestaan vedellä. Kuivaamalla ja haihduttamalla liuotin saatiin öljymäinen tuote, joka kitey-
tyi heksaanista. Saatiin 93 g kiteitä, jotka sulivat 62-
64°C:ssa.

20 Bromausta varten laitettiin 70 ml etyylietteriä,
17 ml dioksaania ja 26 g edellä saatua propiofenonia lämpö-
mittarilla, jäähdyttimellä ja tiputussuppilolla varustettuun
250 ml:n erlenmeyerkolviin. Sitten lisättiin tipoit-
7,4 ml bromia samalla jäähdyttäen seosta jäähauteella. Se-
25 koitusta jatkettiin neljän tunnin ajan, minkä jälkeen seos
kaadettiin jääveteen, erotettiin faasit dekantoimalla, pes-
tiin orgaaninen faasi kolme kertaa 250 ml:lla vettä, kuivat-
tiin se magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Näin
saatiin 30 g tuotetta, joka kiteytettiin uudelleen isopro-
30 pyylieetterin ja tolueenin 80:20-seoksesta. Lopulliseksi
tuotteeksi saatiin 22 g kiteitä, jotka sulivat 102°C:ssa.

Esimerkki 20

2-bromi-4'-hydroksi-3',5'-dimetyyli-propiofenoni

500 ml:aan tolueenia, joka sisälsi 61 g (0,5 mol)
35 2,6-dimetyylifenolia, lisättiin 92 g (1 mol) propionyyli-
kloridia ja sen jälkeen koko ajan samalla sekoittaen 79 g

pyridiiniä. Sen jälkeen reaktioseosta keitettiin palautus-
jäähdyttäen tunnin ajan ja jäähdytettiin se sitten ja kaa-
dettiin litraan vettä, joka sisälsi 3 % kloorivetyhappoa,
sekoitettiin, annettiin orgaanisen faasin erottua ja dekan-
5 toitiin se, pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaattilla
ja haihdutettiin. Saatiin 100 g hyvin herkkäliikkeistä öljyä,
joka käytettiin sellaisenaan transponoinnissa. Tätä
varten se liuotettiin 300 ml:aan klooribentseeniä ja kaa-
dettiin tämä liuos sitten hitaasti 100 g:aan alumiiniklo-
10 ridia. Sen jälkeen seos kuumennettiin 80°C:seen, sekoitet-
tiin viisi tuntia, annettiin jäähtyä ja kaadettiin se lo-
pulta hitaasti seokseen, joka sisälsi 850 ml jäävettä ja
100 ml konsentroitua kloorivetyhappoa. Sekoitettiin puolen
tunnin ajan jäähauteella ja suodatettiin saostuma. Saostuma
15 pestiin, erotettiin linkoamalla ja kuivattiin. Saatiin 41 g
tuotetta.

Saadusta tuotteesta liuotettiin 17,8 g seokseen, jo-
ka sisälsi 13,2 ml dioksaania ja 50 ml kuivaa etyyliette-
riä 30°C:ssa ja lisättiin sitten tipoittain 6,1 ml bromia,
20 sekoitettiin yön ajan huoneen lämpötilassa ja haihdutet-
tiin liuottimet. Jäännös käytettiin sellaisenaan seuraavas-
sa vaiheessa.

Esimerkki 21

2-bromi-4'-metoksi-3',5'-dimetyyllipropiofenoni

25 Meneteltiin, kuten esimerkissä 20, kuitenkin niin,
että bromausvaihetta edelsi metylointivaihe.

Tätä varten pantiin 4,45 g 4'-hydroksi-3',5'-dime-
tyyli-propiofenonia 50 ml:n pyöreään kolviin ja lisättiin
10 ml vettä ja 1 g natriumhydroksidia. Reaktioseos jäähdy-
30 tettiin alle 10°C:seen ja siihen lisättiin tipoittain 2,35 ml
dimetyylisulfaattia. Sen jälkeen reaktioseos kuumennettiin
öljyhauteella 100°C:seen puoleksi tunniksi ja annettiin sen
sitten seistä yön ajan huoneen lämpötilassa. Sitten se uu-
tettiin 20 ml:lla tolueenia, erotettiin faasit dekantoimal-
35 la, kuivattiin orgaaninen faasi, haihdutettiin se, jolloin
saatiin 4,2 g herkkäliikkeistä öljyä, joka laimennettiin

4 ml dioksaania ja 12 ml etyylietteriä sisältävällä seoksella ja lisättiin tipoittain 1,13 ml bromia, sekoitettiin tunti huoneen lämpötilassa, jätettiin seos seisomaan yön ajaksi ja haihdutettiin sitten liuottimet. Saatiin 5,9 g
5 öljyä, joka käytettiin sellaisenaan.

Esimerkki 22

2-bromi-4'-etyyli-propiofenoni

Kuumennettiin 80°C:seen seos, joka sisälsi 100 g 4-etyyli-bentsoehappoa ja 250 ml eli 153 g tionyylikloridia
10 ja sekoitettiin koko ajan tässä lämpötilassa 2-3 tuntia, kunnes liukeneminen oli tapahtunut täydellisesti. Sen jälkeen reaktioseoksen annettiin jäähtyä, haihdutettiin ylimääräinen tionyylikloridi vakuuissa ja tislattiin nestemäinen jäännös noin 13 Pa:n paineessa 90°C:ssa. Saatiin
15 95,2 g happokloridia värittömänä nesteenä.

Valmistettiin sen jälkeen dimetyylikadmiumyhdiste esimerkissä 8 kuvatulla tavalla käyttäen lähtöaineina 63 g etyylibromidia, 13,8 g magnesiumia ja 53 g kadmiumkloridia. Lähtöaineet suspendoitiin 400 ml:aan bentseeniä ja jäähdytettiin alle 10°C:seen ja lisättiin sitten tipoittain
20 48,7 g edellä valmistettua 4-etyyli-bentsoylikloridia liuotettuna 100 ml:aan bentseeniä. Lisäyksen päätyttyä sekoitusta jatkettiin tunti huoneen lämpötilassa ja keitettiin sen jälkeen palautusjäähdyttämällä kaksi tuntia samalla sekoittaen.
25 Sen jälkeen reaktioseos jäähdytettiin 10°C:seen ja kaadettiin se sitten jään ja suolan seokseen samalla koko ajan sekoittaen, suodatettiin, erotettiin orgaaninen faasi suodoksesta ja uutettiin se kaksi kertaa laimealla natriumhydroksidilla, pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäännökseksi saatiin 48,4 g öljymäistä tuotetta, joka tislattiin hyvin alhaisessa paineessa (13 Pa). 65-80°C:ssa tislautui 35,6 g:n fraktio käytännöllisesti katsoen puhdasta 4'-etyylipropiofenonia.

Bromausta varten liuotettiin 34,8 g saatua tuotetta
35 1 000 ml:aan tetrahydrofuraania, lisättiin 17,5 ml pyrrolidinonia ja vielä 114 g pyrrolidinonin hydrotribromidia.

Samalla koko ajan sekoittaen reaktioseos kuumennettiin palautusjäähdytyskeittolämpötilaan; väri hävisi vähitellen ja pyrrolidinonin hydrobromidi saostui. Tunnin kuluttua reaktio oli päättynyt ja hydrobromidi erotettiin linkoamalla, huuhdottiin etyyliasetaatilla ja haihdutettiin liuottimet suodoksesta. Oranssinvärinen osittain kiteytynyt öljymäinen jäännös otettiin talteen veden ja metyleenikloridin seokseen. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin kaksi kertaa vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin vakuumissa. Vihertävä öljymäinen jäännös liuotettiin tolueeniin, lisättiin pentaania, erotettiin paperisuodattimella pieni kumimainen vihertävä fraktio, haihdutettiin suodos. Öljymäinen jäännös käytettiin sellaisenaan.

Esimerkkejä kaavan III bentsyylipiperidiinien valmistamisesta

Esimerkki 23

4-(4-metyyli-bentsyyli)piperidiini

Jäähdyttimellä ja kalsiumkloridiputkella varustettuun litran pyöreään kolviin pantiin 123 g (1 mol) isonikotiinihappoa ja lisättiin yhdellä kertaa samalla jäähäuteella jäähdyttäen 250 ml tionyylikloridia. Eksotermisen reaktio kesti noin 10 minuuttia. Reaktioastia asetettiin sen jälkeen öljyhauteeseen ja keitettiin reaktioseosta palautusjäähdyttäen puolitoista tuntia. Ylimääräinen tionyylikloridi haihdutettiin ja kiteinen jäännös otettiin talteen 100 ml:aan kuivaa etyylietteriä. Sekoitettiin ja erotettiin sitten valkea saostuma. Se pestiin sitten 50 ml:lla etteriä ja kuivattiin. Näin saatiin 171 g isonikotinoyylikloridia hydrokloridimuodossaan. Tätä tuotetta pantiin 92 g (0,516 mol) lämpömittarilla, sekoittajalla, jäähdyttimellä ja kalsiumkloridiputkella varustettuun kolmikaulakolviin ja lisättiin 300 ml vedetöntä tolueenia. Reaktioseos jäähdytettiin 10°C:seen ja lisättiin pieninä erinä 262 g (1,96 mol) jauhattua alumiinikloridia ja jatkettiin sekoitusta kaksi tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen tummanpunainen reaktioseos siirrettiin tiputussuppiloon ja valutettiin se

- tipoiittain 2,5 ml:aan jäävettä, jota vielä jäähdytettiin jäähauteella. Sen jälkeen lisättiin 800 ml etyyliasetaattia ja samalla yhä edelleen jäähdyttäen litra natriumhydroksidiliuosta ($d = 1,33$). Näin saadusta liuoksesta dekantoitiin
- 5 orgaaninen faasi. Vesifaasi uutettiin vielä kolme kertaa 500 ml:lla etyyliasetaattia, yhdistettiin orgaaniset faasit, pestiin ne vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin liuotin va-
kuumissa kuumavesihauteella. Jäännös trituroitiin 100 ml:lla etanolia samalla jäähdyttäen sitä jäähauteella. Tuote ero-
- 10 tettiin suodattamalla ja kuivattiin. Saatiin 80 g 4-(4-metyyli-bentsyylipyridiiniä. Sen jälkeen lisättiin 42,6 ml hydratsiinin hydraattia ja 18,4 ml vettä, sitten 420 ml etyleeniglykolia ja vielä 103,5 g natriumhydroksidirakeita. Reaktioseosta keitettiin sitten palautusjäähdyttäen kaksi
- 15 tuntia, jäähdytettiin se ja lisättiin litra vettä. Pintaan nouseva öljy uutettiin neljä kertaa 250 ml:lla etyylietteeriä. Eetterifaasi pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Saatiin 72 g 4-(4-metyyli-bentsyylipyridiiniä öljymäisenä tuotteena, joka vähitellen kiteytyi.
- 20 Tämä tuote liuotettiin 200 ml:aan metanolia, lisättiin 2 g rodiumin 5-%:ista hiiliseosta ja hydrattiin kahdeksan tuntia 70°C :ssa paineen ollessa 5 MPa. Sen jälkeen erotettiin katalysaattori suodattamalla ja haihdutettiin liuotin. Saatiin 72 g 4-(4-metyyli-bentsyylipiperidiiniä öljymäisenä tuotteena.
- 25

Esimerkki 24

4-(4-metoksi-bentsyylipiperidiini

Meneteltiin, kuten esimerkissä 23, mutta korvattiin tolueeni anisolilla.

Esimerkki 25

4-(4-fluori-bentsyylipiperidiini

- Mekaanisella sekoittajalla, jäähdyttimellä ja lämpömittarilla varustetussa neljän litran reaktioastiassa keitettiin palautusjäähdyttäen kahden tunnin ajan seosta, joka
- 35 sisälsi 300 g (2,32 mol) isonipekotiinihappoa ja 1 200 ml asetanhidridiä ja jätettiin seos seisomaan yön ajaksi.

Kiteytyvään seokseen lisättiin litra etyylietteriä, suodatettiin, pestiin suodatinkakku neljä kertaa 500 ml:lla etteriä, erotettiin tuote ja kiteytettiin se uudelleen isopropyylieetterin ja isopropyylialkoholien 40:60-seoksesta. Ensimmäisellä kiteytyksellä saatiin 153 g ja toisella 141 g. N-asetyyli-isonipekotiinihappo sulii 148°C:ssa.

141 g tätä tuotetta pantiin pieninä erinä sekoittimella varustettuun neljän litran pyöreään kolviin, joka sisälsi 860 ml tionyylikloridia. Happokloridi saostui. Sekoitusta jatkettiin kaksi tuntia ja lisättiin sen jälkeen kaksi litraa petrolieetteriä. Saostuma erotettiin suodattamalla, lingottiin kuivaksi ja pestiin kolme kertaa 500 ml:lla petrolieetteriä ja kuivattiin vakuuissa 40°C:ssa. Näin erotettiin 140 g tuotetta, joka sulii noin 122°C:ssa. Sekoitimella ja jäähdyttimellä varustettuun kahden litran kolmikaulakolviin, joka sisälsi 350 ml fluoribentseeniä, lisättiin 198 g alumiinikloridia pieninä erinä. Näin muodostuneeseen suspensioon lisättiin sitten pieninä erinä 150 g edellä valmistettua happokloridia pitäen lämpötilaa noin 20°C:ssa jäähäuteen avulla. Sen jälkeen reaktioseosta keitettiin palautusjäähdyttäen tunnin ajan ja kaadettiin se sitten seokseen, joka sisälsi 2 kg jäätä ja litran vettä. Muodostunut tuote uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Saatiin 170 g N-asetyyli-4-(4-fluori-bentsoyyli)piperidiiniä öljymäisenä tuotteena. Sitä lisättiin 12,3 g 5,375 ml:aan hydratsiinin hydraattia ja 2,3 ml:aan vettä, lisättiin 150 ml etanolia ja keitettiin seosta palautusjäähdyttäen kahdeksan tuntia, haihdutettiin kuiviin, otettiin öljymäisen jäännös talteen etyylietteriin. 30 minuutin sekoittamisen jälkeen hydratsoni kiteytyi ja se erotettiin suodattamalla ja lingottiin kuivaksi. Saatiin 10 g tuotetta, joka kiteytettynä uudelleen isopropyylieetterin ja etanolin seoksesta sulii 145-148°C:ssa.

Keitettiin palautusjäähdyttäen kahden tunnin ajan 160°C:ssa seosta, joka sisälsi 26 g edellä saatua hydratsonia,

27 g natriumhydroksidia ja 200 ml etyleeniglykolia. Sen jälkeen seos kaadettiin 500 ml:aan jäävettä ja uutettiin kloroformilla. Orgaaninen faasi kuivattiin, haihdutettiin, tislattiin jäännökseksi saatu öljy ja otettiin talteen 10,5 g:n fraktio, joka tislautui 104-110°C:ssa 50 Pa:n paineessa. Valmistettiin hydrokloridi liuottamalla saatu oranssinväri-

5 nen öljy asetoniin ja lisättiin siihen kloorivetyeetteriä. Kiteytettynä uudelleen asetonin ja etanolin 98:2-seoksesta hydrokloridi sulii 158-160°C:ssa.

10 Esimerkkejä keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamisesta

Esimerkki 26

2-[4-(4-metyyli-bentsyyli)piperidiino]-1-(4-hydroksifenyyli)propanoli ja sen hydrokloridi

15 1. 2-[4-(4-metyyli-bentsyyli)piperidiino]-4'-hydroksi-propiofenoni

Sekoitettiin 7,57 g (0,04 mol) 4-(4-metyyli-bentsyyli)piperidiiniä 35 ml:aan etanolia ja lisättiin 9,15 g (0,04 mol) 2-bromi-4'-hydroksi-propiofenonia ja sen jälkeen 20 4,24 g (0,04 mol) natriumkarbonaattia ja keitettiin reaktioseosta palautusjäähdyttämällä kaksi tuntia. Sen jälkeen seos jäähdytettiin jäähauteella ja siihen lisättiin 200 ml jäävettä, sitten 100 ml tolueenia. Sekoitettiin, annettiin faasien erottua ja dekantoitiin orgaaninen faasi. Vesifaasi uutettiin kolme kertaa 100 ml:lla tolueenia. Orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin. Näin saatiin 13 g tahmeaa öljyä, joka puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä eluoiden asetonilla. Saatiin 10 g vaaleaa öljymäistä tuotetta, joka käytettiin pelkistämiseen 25 sellaisenaan.

30 2. 2-[4-(4-metyyli-bentsyyli)piperidiino]-1-(4-hydroksi-fenyyli)propanoli ja sen hydrokloridi, (±) erythomuodossa

Liuotettiin Parrin reaktioastiassa 12 g (0,035 mol) edellä saatua ketonia 120 ml:aan metanolia. Liuokseen lisättiin 20 ml etikkahappoa ja huuhdeltiin reaktioastia

35

typellä. Sen jälkeen lisättiin 1,2 g palladiumin 10-%:ista hiiliseosta ja hydrattiin 50°C:ssa kuuden tunnin ajan paineen ollessa noin 0,35 MPa. Sen jälkeen tehtiin katalysaattori tehottomaksi 50 ml:lla kloroformia ja erotettiin se
5 suodattamalla ja haihdutettiin suodos vakuuissa kuumavesihauteella. Kiteytynyt jäännös otettiin talteen veden, etyyliasetaatin ja ammoniakkin seokseen. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös otettiin talteen 50 ml:aan eetteriä ja sekoitettiin 30 minuut-
10 tia jäähauteella. Valkea saostuma suodatettiin ja puhdistettiin kromatografisesti 50 g:lla silikageeliä eluoiden asetonilla. Näin saatin lopulta 3,5 g emäsmuodossa olevaa tuotetta valkeina kiteinä. Hydrokloridin valmistamista varten tuote liuotettiin 50 ml:aan absoluuttista etanolia, lisät-
15 tiin 20 ml kloorivetykaasulla kyllästettyä etanolia, sekoitettiin 15 minuuttia, haihdutettiin etanoli pyörivällä haihduttimella, otettiin jäännös talteen 60 ml:aan vedetöntä eetteriä, sekoitettiin 15 minuuttia, suodatettiin valkea saostuma, pestiin se eetterillä, liuotettiin 200 ml:aan
20 n-propanolia, joka sitten konsentroitiin 100 ml:ksi, ja siirrettiin seos yön ajaksi jäähdytyskoneeseen. Sitten suodatettiin saadut valkeat kiteet ja kuivattiin ne. Ne sulivat 223-225°C:ssa.

Esimerkki 27

25 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-fenyyli-propanoli ja sen hydrokloridi

1. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-propiofenoni

Liuokseen, joka sisälsi 21,3 g (0,1 mol) 2-bromi-propiofenonia 100 ml:ssa etanolia, lisättiin 17,5 g (0,1
30 mol) 4-bentsyyli-piperidiiniä, sitten 12 g natriumkarbonaattia ja keitettiin seosta palautusjäähdyttäen kahden tunnin ajan. Sitten seos suodatettiin ja suodoksesta haihdutettiin liuotin. Jäännökseksi saatu öljy käytettiin sellaisenaan pelkistyksessä.

2. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-fenyyli-propanoli ja sen hydrokloridi, ($\pm$) erythro-muodossa

Liutettiin 15 g (0,048 mol) edellä saatua öljyä 150 ml:aan etanolia, lisättiin 75 ml etikkahappoa ja sen
5 jälkeen pieninä erinä samalla jäähdyttäen reaktioseosta 10 g kaliumboorihydridiä ja sekoitettiin sitten tunti huoneen lämpötilassa. Sitten lisättiin 200 ml jäätä ja sen jälkeen 200 ml metyleenikloridia ja tehtiin seos emäksiseksi ammoniakilla. Orgaaninen faasi pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin ja saatiin näin kiteinen jäännös, joka pestiin etanolilla ja sitten petrolieetterillä. Hydrokloridi valmistettiin lisäämällä saatuun tuotteeseen 80 ml etanolia ja 20 ml kloorivetykaasulla kyllästettyä etanolia. Seosta keitetiin palautusjäähdyttäen viisi minuuttia, suodatettiin
10 se kuumana ja annettiin jäähtyä. Jäännös lingottiin pienen etanolimäärän kanssa ja kuivattiin. Tuote sublimoitui noin 250°C:ssa ja hajosi 259-262°C:ssa.

Esimerkki 28

2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(4-metyyli-fenyyli)-
20 propanoli ja sen hydrokloridi

1. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-4'-metyyli-propiofenoni

Sekoitettiin 20,5 g (0,09 mol) 2-bromi-4'-metyyli-propiofenonia 100 ml:aan etanolia, lisättiin 16 g (0,09 mol)
25 bentsyyli-piperidiiniä, sitten 12 g natriumkarbonaattia ja keitetiin reaktioseosta palautusjäähdyttäen kahden tunnin ajan. Ohutlevykromatografia osoitti, että reaktio oli päätynyt. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Saatu öljymäinen jäännös käytettiin sellaisenaan pelkistyksessä.

30 2. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(4-metyyli-fenyyli)-propanoli ja sen hydrokloridi, ($\pm$) erythro-muodossa

Sekoitettiin 15 g (0,046 mol) 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-4'-metyyli-propiofenonia 150 ml:aan etanolia ja lisättiin 75 ml etikkahappoa. Reaktioastia upotettiin jäähdytysseeseen ja lisättiin sitten hitaasti samalla koko ajan sekoittaen 10 g kaliumboorihydridiä. Sekoitusta jatkettiin

sitten tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Sitten lisättiin 400 ml jäätä ja sen jälkeen 200 ml metyleenikloridia ja tehtiin seos emäksiseksi konsentroidulla ammoniakilla. Orgaaninen liuos pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin. Muodostui kiteinen tuote, joka pestiin etanolilla ja sen jälkeen petrolieetterillä ja kuivattiin, jolloin se sulii 118°C:ssa (koffler). Kloorivetyä sisältävällä etanolilla valmistettiin hydrokloridi, joka sublimoitui noin 250°C:ssa ja hajosi 251-254°C:ssa.

10 Esimerkki 29

2-[4-(4-metoksi-bentsyyli)piperidiino]-1-(4-kloori-fenyyli)propanoli ja sen hydrokloridi

1. 2-[4-(4-metoksi-bentsyyli)piperidiino]-4'-kloori-propiofenoni

15 Liuokseen, joka sisälsi 5 g (0,02 mol) 2-bromi-4'-kloori-propiofenonia ja 4,15 g (0,02 mol) 4-(4-metoksi-bentsyyli)piperidiiniä 60 ml:ssa kuivaa etanolia, lisättiin 2,80 g (0,02 mol) kaliumkarbonaattia ja keitettiin reaktioseosta koko ajan sekoittaen viisi tuntia ja annettiin sen sitten seistä 48 tuntia. Sitten seos suodatettiin, pestiin suodatinkakku alkoholilla ja haihdutettiin suodos. Jäännökseksi saatiin oranssinvärinen öljy, joka otettiin talteen ja veden ja eetterin seokseen. Orgaaninen faasi erotettiin ja vesifaasi uutettiin toisen kerran eetterillä. Orgaaniset faasit yhdistettiin, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 7,45 g keltaoranssia öljymäistä tuotetta, joka kiteytyi osittain huoneen lämpötilassa ja jota käytettiin sellaisenaan pelkistyksessä.

2. 2-[4-(4-metoksi-bentsyyli)piperidiino]-1-(4-kloori-fenyyli)propanoli ja sen hydrokloridi, (±) erythro-muodossa

35 Pelkistys suoritettiin samalla tavalla kuin esimerkkinä 26 kohdassa 2 käyttäen 7,45 g edellä valmistettua ketonia, 2,5 g kaliumboorihydridiä, 50 ml etanolia ja 20 ml etikkahappoa. Ensin sekoitettiin puoli tuntia jäähauteella ja sen jälkeen kolme tuntia huoneen lämpötilassa, lisättiin

vettä ja sen jälkeen konsentroitua ammoniakkia ja uutettiin kaksi kertaa metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin ja jäännös trituroitiin eetterillä, jolloin saatiin 5,5 g kiteitä. Niitä
5 liuotettiin 5,4 g 100 ml:aan metanolia ja lisättiin 145 ml kloorivedyn 0,1N isopropyylialkoholiliuosta, haihdutettiin liuos ja kiteytettiin jäännös uudelleen 200 ml:sta isopropyylialkoholilla. Näin saatiin 4,25 g kiteitä, jotka sulivat 201-202°C:ssa.

10 Esimerkki 30

2-[4-(4-fluori-bentsyyli)piperidiino]-1-(4-kloori-fenyyli)propanoli ja sen hydrokloridi

1. 2-[4-(4-fluori-bentsyyli)piperidiino]-4'-kloori-propiofenoni

15 Tehtiin konsentroidulla natriumhydroksidilla alkali-seksi liuos, joka sisälsi 4,95 g 4-(4-fluori-bentsyyli)-piperidiiniä mahdollisimman pienessä määrässä vettä ja uutettiin seos kolme kertaa metyleenikloridilla ja etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 4,3 g emästä värittömänä öljynä.
20 Tämä liuotettiin 60 ml:aan etanolia, lisättiin 5 g 2-bromi-4'-kloori-propiofenonia ja 2,8 g kaliumkarbonaattia ja keitetiin reaktioseosta palautusjäähdyttään viiden tunnin ajan samalla koko ajan sekoittaen. Sitten seos jätettiin seiso-
25 maan yön ajaksi huoneen lämpötilaan, erotettiin epäorgaaninen suola, haihdutettiin alkoholifaasi kuiviin, otettiin öljymäinen jäännös talteen eetteriin, kuivattiin saatu orgaaninen faasi, suodatettiin se ja lisättiin kloorivetyä sisältävää eetteriä. Hydrokloridi saostui kumimaisena vai-
30 keasti erotettavana tahnana. Uutettiin saostuma vedellä, erotettiin hapan vesifaasi ja lisättiin uudelleen kloorivetyeetteriä eetterifaasiin. Tämä toistettiin kolme kertaa, minkä jälkeen yhdistetyt vesifaasit tehtiin alkaliseksi natriumhydroksidilla, uutettiin emäs eetterillä ja sen jälkeen
35 etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin,

kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 5,8 g kellertävää öljymäistä tuotetta, joka pelkistettiin sellaisenaan.

2. 2-[4-(4-fluori-bentsyyli)piperidiino]-1-(4-kloori-fenyylipropanoli ja sen hydrokloridi, ($\pm$) erythro-muodossa

Meneteltiin, kuten esimerkin 26 kohdassa 2 käyttäen 5,8 g edellä valmistettua ketonia, 1,7 g kaliumboorihydriidiä, 160 ml etanolia ja 50 ml etikkahappoa. Eetterillä turoimalla saatiin 4,55 g lopullista tuotetta emäsmuodossa. Isopropyylialkoholista uudelleen kiteytettynä ja kuivattuna hydrokloridi sulii 211-213°C:ssa.

Esimerkki 31

2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(3-kloori-fenyylipropanoli ja sen hydrokloridi

1. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-3'-kloori-propiofenoni

Tiputussuppilolla, kalsiumkloridiputkella ja magneettisekoittajalla varustettuun 500 ml:n pyöreään komikaulakolviin pantiin 26,48 g (0,107 mol) 2-bromi-3'-kloori-propiofenonia liuotettuna 70 ml:aan asetonitriiliä ja sen jälkeen lisättiin huoneen lämpötilassa sekoittamatta noin 20 minuutin aikana 37,5 g (0,214 mol) 4-bentsyyli-piperidiiniä. Reaktioseos lämpeä; sen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja kolmen tunnin kuluttua kiteytettiin 4-bentsyyli-piperidiinin hydrobromidi jäädyttämällä seos jäällä ja trituroiden. Kiteet erotettiin suodattamalla, pestiin kaksi kertaa 10 ml:lla asetonitriiliä, laimennettiin suodos 200 ml:lla etyylietteriä. 4-bentsyyli-piperidiinin hydrobromidia saostui edelleen ja se erotettiin suodattamalla. Lisättiin suodokseen 100 ml 3N kloorivetyhappoa ja sekoitettiin. Muodostui kolme faasia. Kaksi alemmaa faasia erotettiin ja lisättiin ylimpään faasiin muutamia millilitroja vettä ja yhdistettiin näin saatu vesifaasi kahteen edellä erotettuun. Muodostui saostuma. Seos jäädytettiin jäällä, sekoitettiin, suodatettiin lasisintterillä ja kuivattiin tuote uunissa vakuumissa. Suodoksesta erottui vielä toinenkin saostuma,

jonka ohutlevykromatografia osoitti olevan samaa tuotetta kuin ensimmäinen eräkin. Näin saatiin siis kaikkiaan 34,06 g hydrokloridikiteitä, jotka sulivat 189-198°C:ssa ja jotka käytettiin sellaisinaan pelkistyksessä.

- 5 2. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(3-kloori-fenyyli)-propanoli ja sen hydrokloridi, ($\pm$) erythro-muodossa

34,06 g:aan (0,09 mol) edellä saatua ketonin hydrokloridia lisättiin 300 ml absoluuttista etanolia ja 150 ml etikkahappoa. Reaktioseos jäähdytettiin jäähauteella ja siihen
10 lisättiin vähitellen 20,5 g (0,38 mol) kaliumboorihydridiä pitäen lämpötila alle 20°C:ssa. Sekoitettiin kaksi tuntia huoneen lämpötilassa, jäähdytettiin reaktioseos jäähauteella ja lisättiin 350 ml vettä, sitten 220 ml 27-%:ista ammoniak-
15 tia ja 400 ml etyyliasetaattia. Muodostuneet kiteet erotettiin suodattamalla ja orgaaninen faasi pestiin vedellä. Kiteet otettiin talteen 100 ml:aan 27-%:ista ammoniakia ja lisättiin 150 ml kloroformia. Kiteet liukenivat täydellisesti. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin vedellä ja lisättiin siihen suodatuksesta peräisin oleva etyyliasetaatti.
20 Molempien orgaanisten faasien seos kuivattiin ja haihdutettiin vakuuissa. Saatiin 36,1 g valkeita kiteitä. Kiteyttämällä uudelleen etanolista saatiin 23,9 g valkeita kiteitä, jotka sulivat 124-126°C:ssa.

Kiteet liuotettiin 200 ml:aan kloroformia ja lisät-
25 tiin hitaasti 150 ml kloorivedyllä kyllästettyä etyylietteriä 0°C:ssa. Lisäyksen jälkeen sekoitusta jatkettiin vielä puoli tuntia ja saostunut hydrokloridi suodatettiin lasisintterillä ja pestiin kaksi kertaa 100 ml:lla etetteriä ja kuivattiin vakuuissa 50°C:ssa. Saatiin 25,66 g valkeita
30 kiteitä, jotka uudelleen kiteytettyinä etanolista sulivat 246-247°C:ssa.

77448

Esimerkki 32

2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(2-kloori-fenyyli)-
propanoli ja sen hydrokloridi

1. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-2'-kloori-propiofenoni

5 Meneteltiin, kuten esimerkissä 31 kohdassa 1 käyttäen
lähtöaineina 26,29 g 2-bromi-2'-kloori-propiofenonia 70 ml:ssa
asetonitriiliä ja 37,23 g 4-bentsyyli-piperidiiniä. 4-bentsyy-
li-piperidiinin hydrobromidin erottamisen jälkeen kloorivety-
hapon lisääminen ei saa aikaan muodostuneen ketonin hydro-
10 kloridin saostumista.

Ketoni uutettiin siis metyleenikloridilla ja palau-
tettiin emäsmuotoonsa käsittelemällä saatu orgaaninen faasi
100 ml:lla 25-%:ista ammoniakista. Pesemällä, kuivaamalla ja
haihduttamalla orgaaninen faasi saatiin 32,3 g ruskeaa öljy-
15 jyä, joka pelkistettiin sellaisenaan.

2. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(2-kloori-fenyyli)-
propanoli ja sen hydrokloridi ($\pm$) erythro-muodossa

Meneteltiin, kuten esimerkissä 31 kohdassa 2 käyttäen
lähtöaineina 32,3 g emäsmuodossa olevaa ketonia 300 ml:ssa
20 etanolia ja 150 ml:ssa etikkahappoa sekä 53,95 g kaliumboo-
rihydridiä. Etanolista uudelleen kiteytettynä lopullisena
tuotteena saatu hydrokloridi sulii 227-229°C:ssa.

Esimerkki 33

2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(4-kloori-fenyyli)-
25 etanoli ja sen hydrokloridit

1. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-4'-kloori-asetofenoni

Keitettiin palautusjähdyttämällä kolmen tunnin ajan
seosta, joka sisälsi 23,35 g (0,1 mol) 2-bromi-4'-kloori-
asetofenonia, 17,5 g (0,1 mol) 4-bentsyyli-piperidiiniä ja
30 13,8 g (0,1 mol) kaliumkarbonaattia 250 ml:ssa vedetöntä
etanolia ja jätettiin seos sitten seisomaan yön ajaksi. Epä-
orgaaniset suolat erotettiin suodattamalla, pestiin ne etano-
lilla ja haihdutettiin suodos vakuuissa. Jäännökseksi saa-
tu ruskea öljymäinen tuote trituroitiin etyylietterissä.
35 Muodostunut kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja pes-
tiin eetterillä. Suodos otettiin talteen ja kiinteä tuote

trituroitiin laimean natriumhydroksidin ja etyyliasetaatin seoksessa. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin, kuivattiin ja yhdistettiin sitten edellä saatuun eetterisuodokseen. Seos haihdutettiin kuiviin ja saatiin näin öljymäinen jäännös, joka seisotettaessa kiteytyi ja joka käytettiin sellaisenaan.

2. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(4-kloori-fenyyli)-etanolia ja sen hydrokloridi

Edellä saatu öljymäinen tuote laimennettiin 250 ml:lla etanolia ja 125 ml:lla etikkahappoa ja jäähdytettiin seos sitten 10-15°C:seen ja lisättiin sitten hitaasti 12,5 g kaliumboorihydridiä päästämättä lämpötilaa kohoamaan. Lisäyksen päätyttyä sekoitusta jatkettiin puolitoista tuntia samalla seosta jäähdyttäen ja sen jälkeen vielä yksi tunti huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen seos kaadettiin 800 ml:aan vettä ja siihen lisättiin konsentroitua ammoniakkaa. Uutettiin kaksi kertaa metyleenikloridilla, yhdistettiin orgaaniset faasit, pestiin ne vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännökseksi saatiin 25,3 g oranssinväristä kiinteää tuotetta, joka trituroitiin eetterillä; näin saatiin 14,4 g beigenväristä kiinteää ainetta. Hydrokloridi valmistettiin kuumentamalla tuotetta 500 ml:ssa etanolia ja lisäämällä 435 ml kloorivetyhapon 0,1N isopropyylialkoholiliuosta. Liuos jäähdytettiin, haihdutettiin vakuumissa ja tuote kiteytettiin uudelleen 250 ml:sta isopropyylialkoholia ja saatiin näin hydrokloridi, joka sulii 190-191°C:ssa.

Esimerkki 34

2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(2-metyyli-fenyyli)-propanoli ja sen hydrokloridi

1. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-2'-metyyli-propiofenoni
Sekoitettiin huoneen lämpötilassa neljän tunnin ajan s-osta, joka sisälsi 25 g 2-bromi-2'-metyyli-propiofenonia, 70 ml kuivaa asetonitriiliä, 30 g kaliumkarbonaattia ja 19 g 4-bentsyyli-piperidiiniä. Epäorgaaninen jäännös erotettiin suodattamalla ja suodos laimennettiin 200 ml:lla etyylietteriä, mistä oli seurauksena 4-bentsyyli-piperidiinin

hydrobromidin saostuminen. Jälkimmäinen erotettiin suodattamalla; suodoksesta saostui vielä toinenkin erä hydrobromidia, joka sekin erotettiin. Suodos tehtiin sitten happameksi 300 ml:lla 3N kloorivetyhappoa. Välituotteena saatavan
5 propionifenonin hydrokloridi oli öljymäinen tuote, joka ei liuennut kumpaankaan faasiin. Vesifaasi uutettiin kaksi kertaa metyleenikloridilla, pestiin uute vedellä ja lisättiin siihen ammoniakkaa. Sekoitettiin, annettiin faasien erottua, kuivattiin orgaaninen faasi, suodatettiin se ja käsiteltiin
10 noin 100 g:lla silikageeliä 4-bentsyyli-piperidiinin jäänteiden poistamiseksi, suodatettiin ja haihdutettiin suodos. Saatiin 10,9 g öljymäistä tuotetta.

2. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(2-metyyli-fenyyli)-propanoli ja sen hydrokloridi ($\pm$) erythro-muodossa
15 Laimennettiin edellä saatu öljymäinen tuote 100 ml:lla etanolia ja 20 ml:lla etikkahappoa ja samalla koko ajan sekoittaen jäähauteella lisättiin 5 g jauhettua natriumboorihydridiä noin puolen tunnin aikana. Neljän tunnin kuluttua lisättiin vähitellen 200 ml 3N kloorivetyhappoa. Muodostui
20 saostuma ja seoksen annettiin seistä yön ajan. Sitten saostuma erotettiin linkoamalla, pestiin vedellä ja kiteytettiin uudelleen kaksi kertaa isopropyylialkoholista. Näin saatiin 5,9 g kiteitä, jotka sulivat 243-245°C:ssa.

Esimerkki 35

25 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(4-hydroksi-3-metyyli-fenyyli)propanoli ja sen hydrokloridi

1. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-4'-hydroksi-3'-metyyli-propiofenoni

Liuotettiin 12,15 g (0,05 mol) 2-bromi-4'-hydroksi-
30 3'-metyyli-propiofenonia 25 ml:aan etanolia, lisättiin 8,75 g (0,05 mol) 4-bentsyyli-piperidiiniä laimennettuna 25 ml:lla etanolia, sitten 5,4 g (0,05 mol) natriumkarbonaattia ja keitettiin seosta palautusjäähdyttären puolentoista tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti 100 g:lla silikageeliä eluoiden asetonilla.
35 Saatiin 18,4 g paksua öljyä ja käytettiin se sellaisenaan.

2. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(4-hydroksi-3-metyyli-fenyyli)propiofenoni ja sen hydrokloridi ($\pm$) erythro-muodossa

Liutettiin 8,6 g (0,025 mol) edellä saatua öljyä
5 86 ml:aan etanolia, lisättiin 43 ml etikkahappoa ja sen
jälkeen pieninä erinä 14 g kaliumboorihydridiä. Seoksen
annettiin reagoida yön ajan ja lisättiin sitten hitaasti
375 ml vettä ja 25 ml etyyliasetaattia. Lisättiin 45 ml am-
moniakkia, sekoitettiin, lisättiin vielä kaksi kertaa 100 ml
10 etyyliasetaattia. Orgaaninen faasi erotettiin dekantoimalla,
pestiin vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Kun se
haihdutettiin kuiviin, saatiin 9 g öljymäistä tuotetta, jo-
ka puhdistettiin kromatografisesti 500 g:lla silikageeliä
eluoiden ensin isopropyylieetterin ja metanolin 90:10-seok-
15 sella ja kun epäpuhtaudet oli poistettu, eluoitiin isopro-
pyylieetterin ja metanolin 50:50-seoksella. Saatu öljy liuo-
tettiin 40 ml:aan etyyliasetaattia, vähäinen epäorgaaninen
epäpuhtaus poistettiin suodattamalla ja lisättiin sitten
40 ml kloorivetyhapon 1N vesiliuosta. Sekoitettiin tunnin
20 ajan huoneen lämpötilassa, erotettiin saostuma suodattamal-
la, pestiin se kloorivetyhapolla ja sen jälkeen 20 ml:lla
etyyliasetaattia, suodatettiin ja kuivattiin tuote. Näin
saatiin 3,8 g hydrokloridia, joka syli 200-201°C:ssa.

Esimerkki 36

25 2-[4-(4-metyyli-bentsyyli)piperidiino]-1-(3,4-di-
metoksi-fenyyli)propanoli ja sen hydrokloridi

Seokseen, joka sisälsi 13,56 g (0,05 mol) 2-bromi-
3',4'-dimetoksi-propiofenonia ja 9,46 g (0,05 mol) 4-(4-me-
tyyli-bentsyyli)piperidiiniä 50 ml:ssa etanolia, lisättiin
30 5,4 g (0,05 mol) natriumkarbonaattia ja keitettiin palautus-
jäähdyttään kolme tuntia. Sen jälkeen seos haihdutettiin
kuiviin ja jäännös valutettiin silikageelipylvään lävitse
eluoiden asetonilla. Saatiin öljymäinen tuote, joka käytet-
tiin sellaisenaan.

2. 2-[4-(4-metyyli-bentsyyli)piperidiino]-1-(3,4-dimetoksi-fenyyli)propanoli ja sen hydrokloridi ($\pm$) erythro-muodossa

Liutettiin edellä saatu öljy 190 ml:aan etanolia,
5 lisättiin 95 ml etikkahappoa ja sen jälkeen pieninä erinä
19 g kaliumboorihydridiä ja jätettiin seos reagoimaan yön
ajaksi huoneen lämpötilaan. Sitten lisättiin 150 ml etyyli-
asetaattia, 750 ml vettä ja 200 ml konsentroitua ammoniak-
kia. Orgaaninen faasi erotettiin, uutettiin vesifaasi vielä
10 100 ml:lla etyyliasetaattia, pestiin yhdistetyt orgaaniset
faasit, kuivattiin ja haihdutettiin ne. Öljymäinen jäännös
liutettiin 80 ml:aan etyyliasetaattia, lisättiin 50 ml
kloorivetyhapon 1N vesiliuosta, sekoitettiin saostunutta
hydrokloridia tunnin ajan, suodatettiin se ja kiteytettiin
15 uudelleen 330 ml:sta etanolia, joka sisälsi 0,5 % konsentroi-
tua kloorivetyhappoa. Lopulta saatiin 15 g kiteitä, jotka
sulivat 244-245°C:ssa.

Esimerkki 37

2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(3,4-dikloori-fenyyli)-
20 propanoli ja sen hydrokloridi

1. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-3',4'-dikloori-pro-
piofenoni

Pantiin pyöreään kolviin 15 g 3',4'-dikloori-propio-
fenonia ja 100 ml kloroformia, lisättiin hyppysellinen alu-
25 miinikloridia ja sitten hitaasti 3,7 ml bromia, joka oli
laimennettu 10 ml:lla kloroformia. Seosta sekoitettiin yön
ajan huoneen lämpötilassa, suodatettiin ja haihdutettiin
liuotin suodoksesta. Saatuun öljyyn lisättiin 100 ml etano-
lia, 12,9 g 4-bentsyylipiperidiiniä ja 10,2 g kaliumkarbo-
30 naattia. Seosta keitettiin palautusjäähdyttäen kaksi tuntia,
suodatettiin, haihdutettiin liuotin suodoksesta ja saatiin
näin 23,9 g öljymäistä tuotetta, joka käytettiin sellaisenaan.

2. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(3,4-dikloori-fenyy-
li)propanoli ja sen hydrokloridi ($\pm$) erythro-muodossa

35 Edellä saatuun öljyyn lisättiin 250 ml etanolia,
125 ml etikkahappoa ja sitten noin 15 minuutin aikana 16 g

kaliumboorihydridiä. Sekoitettiin tunnin ajan jäähauteella ja lisättiin sitten 600 ml jäävettä ja tehtiin seos emäksiseksi ammoniakilla. Uutettiin kolme kertaa 200 ml:lla metyleenikloridia, kuivattiin orgaaninen faasi ja haihdutettiin siitä liuotin. Saatiin 24,3 g öljymäistä tuotetta, joka liuotettiin 250 ml:aan etanolia ja lisättiin 10 ml kloorivedyllä kyllästettyä etanolia. Muodostunut saostuma erotettiin linkoamalla ja kiteytettiin uudelleen etanolista. Saatua hydrokloridi sulia 226-227°C:ssa samalla hajoten.

10 Esimerkki 38

2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(3,5-dimetyyli-fenyyli)propanoli ja sen hydrokloridi

1. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-3',5'-dimetyyli-propiofenoni

15 Sekoitettiin 21 g 2-bromi-3',5'-dimetyyli-propiofenonia 50 ml:aan asetonitriiliä, jäähdytettiin seos 0°C:seen, lisättiin 30,5 g 4-bentsyyli-piperidiiniä ja sekoitettiin kolmen tunnin ajan. Laimennettiin reaktioseos 30 ml:lla etyylietteriä, erotettiin saostunut hydrobromidi suodattamalla, lisättiin 150 ml etteriä suodokseen, mikä sai aikaan toisen erän saostumisen. Saostuma erotettiin suodattamalla ja käsiteltiin suodos kaksi kertaa 200 ml:lla 3N kloorivetyhappoa. Eetterifaasi erotettiin. Vesifaasi sisälsi muodostuneen propiofenonin hydrokloridin emulsiomuodossa.

20 Tämä faasi uutettiin metyleenikloridilla, pestiin saatu orgaaninen faasi vedellä ja lisättiin siihen laimeaa ammoniakkia, dekantoitiin, pestiin orgaaninen faasi vedellä, kuivattiin, suodatettiin, käsiteltiin 100 g:lla silikageeliä, suodatettiin ja haihdutettiin suodos. Saatiin 14,4 g

25 öljymäistä tuotetta.

2. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(3,5-dimetyyli-fenyyli)propanoli ja sen hydrokloridi ($\pm$) erythro-muodossa

35 Liuotettiin edellä saatu öljy 200 ml:aan etanolia, jäähdytettiin liuos jäähauteella, lisättiin 40 ml etikahappoa ja sen jälkeen pieninä erinä 6,5 g natriumboorihydridiä. Sekoitusta jatkettiin vielä tunnin ajan ja laimen-

nettiin seos sitten 3N kloorivetyhapolla, sekoitettiin muodostunutta saostumaa yön ajan, erotettiin se linkoamalla ja kiteytettiin se uudelleen kaksi kertaa etanolista. Saatiin 7,6 g kiteitä, jotka sulivat 262-264°C:ssa.

5 Esimerkki 39

2-[4-(4-fluori-bentsyyli)piperidiino]-1-(4-hydroksi-3,5-dimetyyli-fenyyli)propanoli ja sen hydrokloridi

1. 2-[4-(4-fluori-bentsyyli)piperidiino]-4'-hydroksi-3',5'-dimetyyli-propiofenoni

- 10 Seokseen, joka sisälsi 5,14 g (0,02 mol) 2-bromi-4'-hydroksi-3',5'-dimetyyli-propiofenonia 25 ml:ssa etanolia, lisättiin 2,12 g (0,02 mol) natriumkarbonaattia ja keitetiin seosta palautusjäähdyttäen kolmen tunnin ajan. Seos jäätettiin seisomaan yön ajaksi ja puhdistettiin se sitten
- 15 kromatografisesti silikageelipylväällä eluoiden asetonilla. Näin saatiin 6,6 g ruskeaa öljyä, joka käytettiin sellaise-naan.

2. 2-[4-(4-fluori-bentsyyli)piperidiino]-1-(4-hydroksi-3,5-dimetyyli-fenyyli)propanoli ja sen hydrokloridi

- 20 (±) erythro-muodossa

- Edellä saatu öljy liuotettiin 66 ml:aan etanolia ja lisättiin näin saatuun liuokseen 33 ml etikkahappoa ja sen jälkeen pieninä erinä 6,6 g kaliumboorihydridiä ja annettiin seoksen reagoida yön ajan huoneen lämpötilassa. Sitten
- 25 lisättiin 350 ml vettä, tehtiin seos emäksiseksi ammoniakilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin, kuivatettiin ja haihdutettiin ja liuotettiin öljymäinen jäänös 50 ml:aan etyyliasetaattia ja lisättiin 10 ml kloorivetyhapon 1N vesiliuosta ja sekoitettiin reaktioseosta 48
- 30 tunnin ajan. Sen jälkeen erotettiin muodostunut saostuma suodattamalla, pestiin se seoksella, joka sisälsi 10 ml 1N kloorivetyhappoa ja 30 ml etyyliasetaattia ja kuivatettiin. Saatiin 1,9 g kiteitä, jotka sulivat 220-221°C:ssa.

Esimerkki 40

2-[4-(4-metyyli-bentsyyli)piperidiino]-1-(4-metoksi-3,5-dimetyyli-fenyyli)propanoli ja sen hydrokloridi

1. 2-[4-(4-metyyli-bentsyyli)piperidiino]-4'-metoksi-3',5'-dimetyyli-propiofenoni

Liuotettiin 5,9 g (0,022 mol) 2-bromi-4'-metoksi-3',5'-dimetyyli-propiofenonia 30 ml:aan etanolia, lisättiin 4,2 g (0,022 mol) 4-(4-metyyli-bentsyyli)piperidiiniä, sitten 2,12 g (0,02 mol) natriumkarbonaattia ja keitettiin seosta palautusjäähdyttäen kaksi tuntia. Sitten seoksen annettiin jäähtyä, suodatettiin epäorgaaninen saostuma ja haihdutettiin suodos. Öljymäinen jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä eluoiden asetonilla. Saatiin 8 g tuotetta, joka käytettiin sellaisenaan.

2. 2-[4-(4-metyyli-bentsyyli)piperidiino]-1-(4-metoksi-3,5-dimetyyli-fenyyli)propanoli ja sen hydrokloridi ($\pm$) erythro-muodossa

Liuotettiin edellä saatu öljy 80 ml:aan etanolia ja 20 ml:aan etikkahappoa, lisättiin 0,8 g platinaoksidia ja suoritettiin hydraus Parrin laitteella 50°C:ssa kolmen tunnin aikana paineen ollessa 0,36 MPa. Sen jälkeen katalysaattori erotettiin suodattamalla, haihdutettiin liuotin suodoksesta, otettiin öljymäinen jäännös talteen vedellä, lisättiin 10 ml etyyliasetaattia, tehtiin seos emäksiseksi konsentroidulla ammoniakilla ja sekoitettiin 15 minuuttia. Saostuma erotettiin suodattamalla, pestiin vedellä, liuotettiin se 120 ml:aan etanolia ja lisättiin 75 ml kloorivetyhapon 1N vesiliuosta. Seos suodatettiin kuumana ja jätettiin jäähtymään. Hydrokloridi kiteytyi. Se erotettiin ja kiteytettiin uudelleen 100 ml:sta etanolin ja 1N kloorivetyhapon 3:1-seosta. Kuivaamalla saatiin 3,67 g kiteitä, jotka sulivat 255-257°C:ssa.

Esimerkki 41

2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(4-metoksi-fenyyli)-
propanoli

Sekoitettiin kuusi tuntia typpikaasukehässä seosta,
5 joka sisälsi 76,1 g 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(4-hydrok-
si-fenyyli)propanolia ja 12,65 g natriummetylaattia 1,5 lit-
rassa metanolia, haihdutettiin seos sitten kuiviin ja otet-
tiin natriumsuola talteen 1,5 litraan dimetyyliformamidia.
Sitten lisättiin 14,74 g dimetyylisulfaattia, sekoitettiin
10 12 tuntia ja annettiin seoksen seistä yön ajan. Lisättiin
kaksi litraa vettä, suodatettiin, uutettiin suodos etyyli-
eetterillä, pestiin orgaaniset faasit, kuivattiin ja haihdu-
tettiin ne ja puhdistettiin jäännökseksi saatu raakatuote
kromatografisesti 200 g:lla alumiinioksidia eluoiden mety-
15 leenikloridilla. Tuote pestiin pienellä määrällä etyylieet-
teriä ja kuivattiin, jolloin saatiin 20 g kiteitä, jotka su-
livat 131-132°C:ssa.

Esimerkki 42

2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(4-etyyli-fenyyli)pro-
20 panoli ja sen hydrokloridi

1. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-4'-etyyli-propiofenoni
Keitettiin palautusjähdyttäen neljän tunnin ajan sa-
malla koko ajan sekoittaen seosta, joka sisälsi 17,2 g 2-bro-
mi-4'-etyyli-propiofeninia, 12,5 g 4-bentsyyli-piperidiiniä
25 ja 9,9 g kaliumkarbonaattia 250 ml:ssa kuivaa etanolia. Epä-
orgaaninen tuote erotettiin suodattamalla, pestiin etanolil-
la ja konsentroitiin alkoholifaasi vakuuissa. Öljymäinen
jäännös otettiin talteen etyylieetteriin ja uutettiin kaksi
kertaa laimealla kloorivetyhapolla. Sen jälkeen hapan vesi-
30 faasi tehtiin selvästi alkaliseksi natriumhydroksidilla ja
uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit
yhdistettiin, pestiin vedellä, kunnes pesuvesi oli neutraa-
lia, kuivattiin ja haihdutettiin vakuuissa. Saatiin 19,5 g
öljymäistä jäännöstä.

2. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(4-etyyli-fenyyli)-propanoli ja sen hydrokloridi ($\pm$) erythro-muodossa

Liuotettiin 19 g edellä saatua öljymäistä ketonia kahden litran erlenmeyerkolvissa 500 ml:aan etanolia ja
5 150 ml:aan etikkahappoa ja jäähdytettiin seos sekoittamalla sitä jäähauteella. Lisättiin pieninä erinä 6,1 g kaliumboorihydridiä siten, että seoksen lämpötila pysyi alle 10°C:ssa. Sekoitusta jatkettiin sitten vielä puoli tuntia kylmänä ja sen jälkeen kaksi tuntia huoneen lämpötilassa.
10 Sitten lisättiin 500 ml vettä ja jätettiin seos seisomaan yöksi. Sitten homogeeninen faasi tehtiin alkaliseksi 28-%:isella ammoniakilla ja uutettiin kaksi kertaa metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin, kuivatettiin ja haihdutettiin. Saatiin 18,5 g valkeahkoa kiinteää
15 tuotetta. Tämä liuotettiin sitten mahdollisimman pieneen määrään kuumaa metanolia, lisättiin 550 ml kloorivetyhapon 0,1N isopropyylialkoholiliuosta ja sekoitettiin seoksen samalla jäähtyessä, kunnes saatiin täysin homogeeninen seos. Seos haihdutettiin kuiviin ja saatiin näin beigenvärisen
20 kiinteä tuote, joka kiteytettiin uudelleen isopropyylialkoholista. Lopulliseksi tuotteeksi saatiin 12 g puhdasta hydrokloridia, joka sulii 239-240°C:ssa.

Esimerkki 43

2-[4-(4-metyyli-bentsyyli)piperidiino]-1-(4-bentsyylioksi-fenyyli)propanoli ja sen hydrokloridi
25

1. 2-[4-(4-metyyli-bentsyyli)piperidiino]-4'-bentsyylioksi-propiofenoni

Lisättiin 13,7 g (0,05 mol) 2-kloori-4'-(4-bentsyylioksi-fenyyli)propiofenonia liuokseen, joka sisälsi 9,4 g
30 (0,05 mol) 4-(4-metyyli-bentsyyli)piperidiiniä 50 ml:ssa etanolia ja lisättiin sitten 5,3 g (0,05 mol) natriumkarbonaattia, keitettiin reaktioseosta palautusjäähdyttäen kolme ja puoli tuntia ja jätettiin se seisomaan yön ajaksi. Saostunut epäorgaaninen suola erotettiin suodattamalla, suodoksesta
35 haihdutettiin etanoli, otettiin öljymäinen jäännös talteen asetoniin ja haihdutettiin sitten asetoni. Öljymäinen

jäännös puhdistettiin kromatografisesti 80 g:lla silikageeliä eluoiden asetonilla ja saatiin näin 21 g öljymäistä tuotetta, joka käytettiin sellaisenaan.

2. 2-[4-(4-metyyli-bentsyyli)piperidiino]-1-(4-bentsyylioksi-fenyyli)propanoli ja sen hydrokloridi ($\pm$) erythro-muodossa

Liuotettiin edellä saatu öljy 200 ml:aan etanolia, lisättiin 100 ml etikkahappoa ja sen jälkeen pieninä erinä 10 g kaliumboorihydridiä samalla koko ajan sekoittaen. Sit-
10 ten lisättiin 750 ml vettä, sitten 50 ml etyyliasetaattia ja vielä 70 ml konsentroitua ammoniakkaa, sekoitettiin puoli tuntia, suodatettiin saostuma ja pestiin se vedellä ja otettiin sitten talteen 700 ml:aan etanolia, joka sisälsi 5 % konsentroitua kloorivetyhappoa, keitettiin seosta palautus-
15 jäähdyttäen, suodatettiin saatu liuos ja annettiin sen jäähtyä, mistä oli seurauksena hydrokloridin saostuminen. Hydrokloridi erotettiin suodattamalla ja kuivattiin. Näin saatiin 13,3 g valkeita kiteitä, jotka sulivat 221-223°C:ssa.

Esimerkki 44

- 20 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(4-bentsyylioksi-fenyyli)propanoli

1. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-4'-hydroksi-propiofenoni

Debentsyloitiin 25 g 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-4'-
25 bentsyylioksi-propiofenonia 200 ml:ssa etanolia ja 10 ml:ssa etikkahappoa Parrin laitteella kolmen tunnin aikana, kun läsnä oli 1 g palladiumin 10-%:ista hiiliseosta ja paine oli 0,1 MPa. Saatu tuote erotettiin suodattamalla katalysaattori ja haihduttamalla liuotin.

- 30 2. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-4'-bentsyylioksi-propiofenoni

Seokseen, joka sisälsi 6 g edellä saatua tuotetta 15 ml:ssa pyridiiniä, lisättiin 2,36 ml bentsoylikloridia, sekoitettiin muodostunutta saostumaa kolmen tunnin ajan,
35 laimennettiin seosta etyylietterillä, erotettiin saostuma

linkoamalla, huuhdottiin se eetterillä, kuivattiin, pestiin kolme kertaa vedellä ja kuivattiin. Saatiin 6,8 g tuotetta.

3. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(4-bentsoyylioksi-fenyyli)propanoli ($\pm$) erythro-muodossa

- 5 Sekoitettiin 6,7 g edellä saatua tuotetta 120 ml:aan etanolia ja 25 ml:aan etikkahappoa jäähauteella ja lisättiin pieninä erinä 3 g natriumboorihydridiä ja annettiin reaktion tapahtua kahden tunnin ajan. Sitten reaktioseos laimennettiin vedellä ja tehtiin emäksiseksi 7-%:isella ammoniakilla, uutettiin metyleenikloridilla, pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin yhdistetyt orgaaniset faasit. Saatu kiinteä tuote trituroitiin eetterillä ja kiteytettiin uudelleen etanolista. Kuivaamalla saatiin 4 g kiteitä, jotka sulivat 152-154°C:ssa.

15 Esimerkki 45

2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(4-palmitoyylioksi-fenyyli)propanoli

1. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-4'-palmitoyylioksi-propiofenoni

- 20 Seokseen, joka sisälsi 40 ml pyridiiniä ja 7 g 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-4'-hydroksi-propiofenonia, lisättiin 6,5 g palmitoyylikloridia ja sekoitettiin viisi tuntia. Reaktioseos laimennettiin sitten 100 ml:lla etyylietteriä ja jätettiin seisomaan yön ajaksi. Sen jälkeen erotettiin
- 25 saostuma suodattamalla, pestiin ja kuivattiin. Näin saatiin 11 g tuotetta, joka sulii 185-192°C:ssa samalla hajoten.

2. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(4-palmitoyylioksi-fenyyli)propanoli ($\pm$) erythro-muodossa

- Suspendoitiin 10 g edellä saatua palmitaattia 200
- 30 ml:aan etanolia ja 20 ml:aan etikkahappoa, sekoitettiin, jäähdytettiin seos jäähauteella, lisättiin pieninä erinä 5 g natriumboorihydridiä, annettiin reaktion tapahtua viisi tuntia ja jätettiin seos yön ajaksi seisomaan huoneen lämpötilaan. Tuote erotettiin suodattamalla ja sitä sekoitettiin seoksessa, joka sisälsi vettä, etyyliasetaattia ja
- 35 ammoniakkia, annettiin faasien erottua, erotettiin orgaaninen

faasi, pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin se kuiviin ja trituroitiin saatu valkoinen kiinteä tuote isopropyylieetterillä, erotettiin se linkoamalla, kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista ja kuivattiin. Näin saatiin 5,7 g tuotetta, joka sulii 75-77°C:ssa.

Esimerkki 46

2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(4-hydroksi-3-hydroksimetyyli-fenyyli)propanoli ja sen neutraali fumaraatti

1. 4'-bentsyylioksi-3'-metoksikarbonyyli-propiofenoni
10 Seokseen, joka sisälsi 20,8 g 4'-hydroksi-3'-metoksikarbonyyli-propiofenonia ja 100 ml dimetyyliformamidia, lisättiin 38 g kaliumkarbonaattia ja 12,65 ml eli 14 g bentsyylikloridia. Seos kuumennettiin 60°C:seen neljäksi tunniksi sekoittaen sitä samalla koko ajan. Sen jälkeen seos
15 kaadettiin jääveteen, uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin orgaaninen faasi vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin se kuiviin. Öljymäinen jäännös kiteytyi, kun se trituroitiin pentaanilla. Kiteet erotettiin suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen etanolista. Saatiin 18 g kiteitä, jotka sulivat
20 76-78°C:ssa.

2. 2-(4-bentsyylioksi-3-metoksikarbonyyli-fenyyli)-2-etyyli-1,3-dioksolaani

Keitettiin palautusjäähdyttäen 10 tunnin ajan seosta, joka sisälsi 15 g edellä valmistettua propiofenonia,
25 6,4 ml etyleeniglykolia ja 1 g p-tolueenisulfonihappoa 200 ml:ssa tolueenia. Sen jälkeen tolueenifaasi pestiin 500 ml:lla natriumkarbonaatin 5-%:ista liuosta, sen jälkeen vedellä, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin. Öljymäinen jäännös puhdistettiin kromatografisesti
30 alumiinioksidilla eluoiden tolueenilla. Saatiin 11 g puhdasta öljymäistä tuotetta.

3. 2-(4-bentsyylioksi-3-hydroksimetyyli-fenyyli)-2-etyyli-1,3-dioksolaani

Suspensioon, joka sisälsi 1,2 g alumiinin ja litiumin
35 hydridiä 75 ml:ssa etyylietteriä, lisättiin tipoittain huoneen lämpötilassa 11 g edellä valmistettua dioksolaania

liuotettuna 75 ml:aan etyylietteriä ja keitettiin reaktio-
seosta sitten palautusjäähdyttäen yksi tunti. Ylimääräinen
hydridi tuhottiin lisäämällä 2,2 ml vettä ja 1,2 ml 2,5N
natriumhydroksidia, liukenematon aineosa erotettiin suodat-
5 tamalla, kuivattiin eetterifaasi natriumsulfaatilla ja haih-
dutettiin se kuiviin. Saatiin 9,2 g öljymäistä tuotetta, jo-
ka puhdistettiin kromatografisesti alumiinioksidilla eluoi-
den tolueenin ja kloroformin 80:20-seoksella.

4. 4'-bentsyylioksi-3'-hydroksimetyyli-propiofenoni
10 Kuumennettiin 60°C:seen puoleksi tunniksi seos, joka
sisälsi 9 g edellä mainitulla tavalla valmistettua diokso-
laania ja 150 ml 3N kloorivetyhappoa. Seoksen annettiin
jäähdyä ja uutettiin se sitten etyyliasetaatilla ja pestiin,
kuivattiin ja haihdutettiin orgaaninen faasi. Kiteyttämällä
15 jäännös uudelleen bentseenistä, saatiin 6 g kiteitä, jotka
sulivat 95-96°C:ssa.

5. 2-bromi-4'-bentsyylioksi-3'-hydroksimetyyli-pro-
piofenoni

Pantiin 500 ml:n erlenmeyerkolviin 200 ml tetrahyd-
20 rofuraania ja 6 g edellä valmistettua propiofenonia. Lisät-
tiin 2,07 g (1,84 ml) pyrrolidinonia ja 12,05 g pyrrolidino-
nin hydrotribromidia, keitettiin palautusjäähdyttäen yksi
tunti. Muodostui valkeahko saostuma, joka erotettiin suodat-
tamalla, haihdutettiin suodos kuiviin, otettiin öljymäinen
25 jäännös talteen kloroformiin, pestiin, kuivattiin ja haihdu-
tettiin näin saatu orgaaninen faasi ja kiteytettiin jäännös
tolueenin ja pentaanin seoksesta. Näin saatiin 7 g tuotet-
ta, joka sulii 80°C:ssa.

6. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-4'-bentsyylioksi-3'-
30 hydroksimetyyli-propiofenoni

Keitettiin palautusjäähdyttäen kolmen tunnin ajan
seosta, joka sisälsi 7 g bromattua propiofeninia ja 7 g
4-bentsyyli-piperidiiniä 200 ml:ssa asetonitriiliä, jäähdy-
tettiin seos ja lisättiin 500 ml etyylietteriä. Bentsyyli-
35 piperidiinin hydrobromidi saostui ja se erotettiin suodat-
tamalla ja haihdutettiin suodos kuiviin, otettiin öljymäinen

jäännös talteen 4N kloorivetyhappoon ja uutettiin seos etyy-
lieetterillä. Hydrokloridi erottui pohjalle kolmantena öljymäisenä faasina. Uutettiin kolme kertaa 200 ml:lla eetteriä. Eetterifaasi imettiin alipaineella ja toistettiin operaatio kolme kertaa 200 ml:lla eetteriä ja uutettiin lopuksi öljymäinen jäännös kloroformilla, dekantoitiin, pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin kloroformifaasi. Saatiin 9 g hydrokloridia.

7. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(3-hydroksimetyyli-fenyyli)-propanoli ja sen neutraali fumaraatti ($\pm$) erythromuodossa

Seosta, joka sisälsi 200 ml metanolia ja 50 ml etikkahappoa ja 19 g edellä saatua propiofeninia, hydrattiin neljän tunnin ajan 40°C:ssa 0,28 MPa:n paineessa palladiumhiiliseoksen läsnäollessa Parrin laitteella. Sen jälkeen katalysaattori regeneroitiin ja hydraus toistettiin 40°C:ssa. Katalysaattori erotettiin sitten suodattamalla, suodos haihdutettiin kuiviin, otettiin jäännös talteen 3N ammoniakilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin ja öljymäinen jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä eluoiden kloroformin ja metanolin 90:10-seoksella. Saatiin 3 g tuotetta, josta valmistettiin neutraali fumaraatti lisäämällä stökiometrinen määrä vedetöntä fumaarihappoa. Fumaraatti erotettiin suodattamalla ja se kiteytettiin uudelleen etanolista. Saatiin 2,0 g tuotetta, joka sulii 208-210°C:ssa.

Esimerkki 47

2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(4-hydroksi-3-metoksi-karbonyyli-fenyyli)propanoli ja sen hydrokloridi

1. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-4'-hydroksi-3'-metoksi-karbonyyli-propiofenoni

Keitettiin palautusjäähdyttäen neljän tunnin ajan seosta, joka sisälsi 300 ml metyylietyyliketonia, 57,4 g 2-bromi-4'-hydroksi-3'-metoksikarbonyyli-propiofenonia, 35 g 4-bentsyyli-piperidiiniä ja 30,6 g kaliumkarbonaattia. Saostuma suodatettiin kuumana, suodos haihdutettiin kuiviin,

jäännös otettiin talteen 3N kloorivetyhapolla ja uutettiin näin saatu seos etyylietterillä. Eetterifaasia sekoitettiin tunnin ajan; hydrokloridi kiteytyi ja se erotettiin linkoamalla, huuhdeltiin eetterillä ja siirrettiin sitten
5 dekantterilasiin, joka sisälsi 3N ammoniakilla alkaliseksi tehtyä vettä ja uutettiin näin vapautettu emäs etyyliasetaatilla pesemällä, kuivaamalla ja haihduttamalla kuiviin orgaaninen faasi saatiin 52 g tuotetta, joka käytettiin sellaisenaan.

10 2. 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(4-hydroksi-3-metoksikarbonyyli-fenyyli)propanoli ja sen hydrokloridi ($\pm$) erythro-muodossa

Pantiin kahden litran erlenmeyerkolviin 47,6 g edellä saatua propiofenonia sekä 500 ml metanolia ja 250 ml
15 etikkahappoa. Näin saatu seos jäähdytettiin jäähauteella ja siihen lisättiin pieninä annoksina 50 g kaliumboorihydridiä. Sekoitusta jatkettiin kolme tuntia ja jätettiin seos sitten seisomaan yön ajaksi. Sitten seokseen lisättiin jäävettä, tehtiin se alkaliseksi 3N ammoniakilla ja uutettiin
20 etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin, erotettiin saostuma suodattamalla ja siirrettiin sivuun, orgaaninen faasi dekantoitiin, kuivattiin ja haihdutettiin ja liuotettiin jäännös metanoliin, lisättiin ylimäärin 2,9N kloorivetyeetteriä, erotettiin saostunut hydrokloridi ja kuivat-
25 tiin se. Valmistettiin samalla tavalla hydrokloridi aiemmin syrjään siirretystä saostumasta. Molemmat hydrokloridierät yhdistettiin ja kiteytettiin uudelleen metanolista. Näin saatiin 25 g kiteitä, jotka sulivat 228-230°C:ssa.

Esimerkki 48

30 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(4-hydroksi-3-karbonyyli-fenyyli)propanoli ja sen hydrokloridi

Pantiin paineenkestävään pulloon 7 g 2-(4-bentsyyli-piperidiino)-1-(4-hydroksi-3-metoksikarbonyyli-fenyyli)propanolia liuotettuna 200 ml:aan metanolia, lisättiin noin
35 0,2 g:n pala natriumia ja annettiin ammoniakin kuplia seokseen, kunnes kyllästymisen oli saavutettu. Reaktioseosta

sekoitettiin sen jälkeen neljä vuorokautta ja haihdutettiin se sitten kuiviin. Jäännös otettiin talteen isopropyylialkoholiin, lisättiin kloorivetyä sisältävää propanolia ja kiteytettiin hydrokloridi etanolista. Saatiin 3,8 g tuotetta, joka sulii 215-217°C:ssa.

Esimerkki 49

2-[4-(4-fluori-bentsyyli)piperidiino]-1-(4-kloori-fenyyli)etanoli ja sen hydrokloridi

1. 2-[4-(4-fluori-bentsyyli)piperidiino]-4'-kloori-asetofenoni

Pantiin 250 ml:n erlenmeyerkolviin 78 ml etanolia ja lisättiin 2 ml natriummetylaatin 5,3N metanoliliuosta. Lisättiin 2,29 g (0,01 mol) 4-(4-fluori-bentsyyli-piperidii-nin hydrokloridia ja sekoitettiin 15 minuuttia. Sitten lisättiin 1,38 g kaliumkarbonaattia ja sen jälkeen 2,33 g (0,01 mol) 2-bromi-4'-kloori-asetofenonia ja keitettiin palautusjäähdyttäen kaksi tuntia. Seoksen annettiin sitten jäähtyä ja epäorgaaninen saostuma erotettiin suodattamalla, suodos haihdutettiin kuiviin ja öljymäinen jäännös otettiin talteen 1N kloorivetyhappoon. Uutettiin kloroformilla, pestiin orgaaninen faasi vedellä, kuivattiin se natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännökseksi saatiin 3,22 g hydrokloridin öljymäistä raakatuotetta, joka käytettiin sellaisenaan, mutta joka voidaan myös kiteyttää asetonin ja eetterin seoksesta (sp. 168°C).

2. 2-[4-(4-fluori-bentsyyli)piperidiino]-1-(4-kloori-fenyyli)etanoli ja sen hydrokloridi

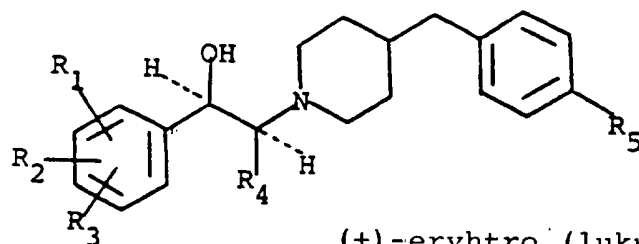
Pantiin 250 ml:n erlenmeyerkolviin 3,22 g edellä saatua öljyä liuotettuna 100 ml:aan metanolia. Liuos jäähdytettiin jäävesihauteella ja siihen lisättiin pieninä erinä 1,13 g kaliumboorihydridiä ja jatkettiin sekoitusta kahdeksan tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Sitten seos tehtiin alkaliseksi ammoniakkin 3N vesiliuoksella, uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin uutteen vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin ne kuiviin. Jäännös kiteytettiin uudelleen

isopropyylialkoholista ja lingottiin kuivaksi ja pestiin pentaanilla. Saatu emäs sulii $126-127^{\circ}\text{C}$:ssa.

Hydrokloridi valmistettiin liuottamalla emäs asetoniiin ja lisäämällä stökiometrinen määrä kloorivetyeetteriä.

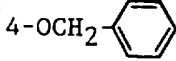
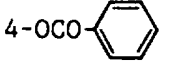
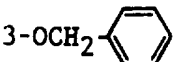
- 5 Hydrokloridi saostui. Se erotettiin linkoamalla ja kiteytettiin uudelleen ensin isopropyylialkoholista ja sen jälkeä eetterin ja etanolin seoksesta. Kuivattuna se sulii $218-220^{\circ}\text{C}$:ssa.

Taulukko I



(I)

(±)-erythro (lukuunottamatta
yhdisteitä nro 7, 12, 60 ja 62-81)

nro	Esim.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Suola/ Emäs	Sp. (°C)
1	28	4-CH ₃	H	H	CH ₃	H	HCl	251-254 (d)
2	27	H	H	H	CH ₃	H	HCl	259-262 (d)
3	41	4-OCH ₃	H	H	CH ₃	H	emäs	131-132
4	26	4-OH	H	H	CH ₃	CH ₃	HCl	223-225
5		H	H	H	CH ₃	CH ₃	HCl	239-241
6	43	4-OCH ₂ - 	H	H	CH ₃	CH ₃	HCl	221-223
7	33	4-Cl	H	H	H	H	HCl	190-191
8		4-Cl	H	H	CH ₃	CH ₃	HCl	234-235
9	29	4-Cl	H	H	CH ₃	OCH ₃	HCl	201-202
10		4-F	H	H	CH ₃	CH ₃	HCl	241-242
11	30	4-Cl	H	H	CH ₃	F	HCl	211-213
12		4-F	H	H	H	H	HCl	200-201
13	44	4-OCO- 	H	H	CH ₃	H	emäs	152-154
14	45	4-OCOC ₁₅ H ₃₁	H	H	CH ₃	H	emäs	75-77
15		3-CH ₃	H	H	CH ₃	H	HCl	246-249
16	34	2-CH ₃	H	H	CH ₃	H	HCl	243-245
17		3-Br	H	H	CH ₃	H	HCl	229-230
18		4-CF ₃	H	H	CH ₃	H	HCl	218-219
19		3-CF ₃	H	H	CH ₃	H	HCl	254-256
20	31	3-Cl	H	H	CH ₃	H	HCl	246-247
21		3-F	H	H	CH ₃	H	HCl	257-259
22		2-CF ₃	H	H	CH ₃	H	HCl	206-208
23	42	4-C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	H	HCl	239-240
24		4-C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	F	HCl	242-243
25		3-OH	H	H	CH ₃	H	HCl	212-214
26		3-OCH ₂ - 	H	H	CH ₃	H	HCl	219-221

nro	Esim.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Suola/ Enäs	Sp. (°C)
27		2-F	H	H	CH ₃	H	HCl	220-222
28	32	2-Cl	H	H	CH ₃	H	HCl	227-229
29		3-OH	H	H	CH ₃	CH ₃	HCl	206-207
30	37	3-Cl	4-Cl	H	CH ₃	H	HCl	226-227 (d)
31		3-COOC ₂ H ₅	4-OH	H	CH ₃	H	HCl	236-238
32	47	3-COOCH ₃	4-OH	H	CH ₃	H	HCl	228-230
33	38	3-CH ₃	5-CH ₃	H	CH ₃	H	HCl	262-264
34	48	3-CONH ₂	4-OH	H	CH ₃	H	HCl	215-217
35		2-Cl	4-Cl	H	CH ₃	H	HCl	>260 (s)
36	35	3-CH ₃	4-OH	H	CH ₃	H	HCl	200-201
37		3-CH ₃	4-OCH ₃	H	CH ₃	H	HCl	232-234
38	36	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	HCl	244-245
39		3-F	4-OH	H	CH ₃	H	HCl	218-220
40		3-OCH ₂ - 	H	H	CH ₃	CH ₃	HCl	217-219
41		3-CF ₃	H	H	CH ₃	F	HCl	254-256 (s)
42		3-Cl	4-OH	H	CH ₃	H	HCl	218-220
43		3-COOCH ₃	4-OCH ₃	H	CH ₃	H	HCl	250 (d)
44		3-CH ₃	4-OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	HCl	220-222
45	46	3-CH ₂ OH	4-OH	H	CH ₃	H	Fum	208-210
46		3-F	4-OCH ₃	H	CH ₃	H	HCl	198-200
47		3-Cl	4-OCH ₃	H	CH ₃	H	HCl	228-230
48		3-Cl	5-Cl	H	CH ₃	H	HCl	260-268
49		3-CH ₃	4-OH	5-CH ₃	CH ₃	CH ₃	HCl	237-239
50	40	3-CH ₃	4-OCH ₃	5-CH ₃	CH ₃	CH ₃	HCl	255-257
51		3-CH ₃	4-OH	5-CH ₃	CH ₃	H	HCl	199-201
52	39	3-CH ₃	4-OH	5-CH ₃	CH ₃	F	HCl	220-221
53		4-CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	HCl	241-242
54		4-CH ₃	H	H	CH ₃	F	HCl	234-235
55		4-OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	HCl	225-227
56		2-Cl	4-Cl	H	CH ₃	F	HCl	220-222
57		4-Cl	H	H	CH ₃	3,4,5-(OCH ₃) ₃	HCl	165-166 (d)
58		3-F	4-OCH ₃	H	CH ₃	F	HCl	211-213
59		3-Cl	4-OCH ₃	H	CH ₃	F	HCl	234-236
60	49	4-Cl	H	H	H	F	HCl	218-220
61		3-OCH ₃	H	H	CH ₃	H	HCl	228-230

nro	Esim.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Suola/ Emäs	Sp. (°C)
62		4-Br	H	H	H	H	HCl	204-205
63		3-Cl	4-Cl	H	H	H	HCl	214-215
64		2-Cl	H	H	H	H	HCl	218-220
65		3-Cl	H	H	H	H	HCl	215-216
66		3-Cl	H	H	H	F	HCl	245-246
67		4-F	H	H	H	F	HCl	213-215
68		2-Cl	H	H	H	F	HCl	182
69		3-Cl	4-Cl	H	H	F	HCl	236-238
70		2-Br	H	H	H	F	HCl	202-204
71		3-Br	H	H	H	F	HCl	247-248
72		4-Br	H	H	H	F	HCl	214
73		H	H	H	H	F	HCl	235
74		4-OH	H	H	H	F	HCl	193-194
75		4-CF ₃	H	H	H	F	HCl	208-210
76		2-CH ₃	H	H	H	F	HCl	206-207
77		3-CH ₃	H	H	H	F	HCl	208-209
78		4-CH ₃	H	H	H	F	HCl	209-210
79		2-OCH ₃	H	H	H	F	HCl	222-224
80		3-OCH ₃	H	H	H	F	HCl	202-204
81		4-OCH ₃	H	H	H	F	HCl	159-160
82		2-Cl	H	H	C ₂ H ₅	H	HCl	217-218
83		4-Cl	H	H	C ₂ H ₅	H	HCl	214-215

(d) : hajoa

(s) : sublimoituu

HCl : hydrokloridi

Fum : fumaraatti

Keksinnön mukaisille yhdisteille on suoritettu farmakologiset tutkimukset.

Yhdisteiden myrkyllisyys (50-%:isesti tappava annos, DL 50) määritettiin CD1-kantaisilla hiirillä graafisella menetelmällä.

DL 50 -arvot olivat 30 - 1 000 mg/kg intraperitoneaalisesti annettuna ja 100 - yli 1 000 mg/kg suun kautta annettuna.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on tehty täydellisen aivojen iskemian testi. Iskemia eli paikallinen kudosten verenpuute johtui nopean suonensisäisen $MgCl_2$ -ruiskeen aiheuttamasta sydämen pysähtymisestä. Testissä mitattiin "hengissäpysymisaikaa" eli $MgCl_2$ -ruiskeen antamishetken ja viimeisen hiirillä havaittavan hengitysliikkeen välistä aikaa. Tätä viimeistä liikettä pidettiin kokeessa keskushermoston toiminnan viimeisenä merkinä.

Hengityksen pysähtyminen ilmeni noin 19 sekunnin kuluessa $MgCl_2$ -ruiskeen antamisesta.

Kokeessa tutkittiin uroshiiriä (Charles River CD1) 10 eläimen ryhmänä.

Hiiriä syötettiin ja juotettiin halun mukaan ennen koetta. Hengissäpysymisaika mitattiin 10 minuuttia sen jälkeen, kun eläimille oli annettu intraperitoneaalisesti keksinnön mukaisia yhdisteitä. Tulokset on annettu yhdistettä saaneella 10 hiiren ryhmällä mitatun hengissäpysymisajan ja pelkkää liuotinta saaneella 10 hiiren ryhmällä mitatun hengissäpysymisajan välisenä erona.

Hengissäpysymisajan muutosten ja tutkittavan yhdisteen annoksen väliset riippuvuussuhteet on rekisteröity graafisesti puolilogaritmikäyrän avulla.

Tämän käyrän avulla voidaan laskea annos, jonka teho on kolme sekuntia (DE_3) eli se annos (mg/kg), joka saa aikaan kolmen sekunnin pidennyksen hengissäpysymisaikaan verrattuna käsittelemättömään 10 hiiren ryhmään.

Kolmen sekunnin lisäys hengissäpysymisaikaan on samalla sekä tilastollisesti merkittävä että toistettavissa.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden DE_{50} -arvot olivat 5-100 mg/kg intraperitoneaalisesti annettuna.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologinen tutkimus osoittaa, että yhdisteillä on antianoksinen vaikutus ja että niitä voidaan käyttää lääkkeinä hoidettaessa mielen valppauteen liittyviä vaivoja ja etenkin hoidettaessa aivojen verisuonten vahingoittumisesta ja geriatriassa aivojen kalkkeutumisesta johtuvia käytöshäiriöitä sekä hoidettaessa metabolisia enkefalopatioita ja masennustiloja.

10 Terapeuttiset vertailukokeet

Vertailuyhdisteinä käytettiin julkaisuista FR-M-5733 (julkaisu 1), FR-A-2 163 358 (julkaisu 2) ja EP-A-63084 (julkaisu 3) tunnettuja yhdisteitä, joita seuraavassa merkitään kirjaimilla A-K; yhdiste A on julkaisusta 1, yhdisteet B-H ovat julkaisusta 2 ja yhdisteet I-K ovat julkaisusta 3. Näiden yhdisteiden rakenne ilmenee seuraavasta taulukosta.

Taulukko II

77448

Vertailuyhdisteiden rakenne

	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
A	4-OH	H	H	CH ₃	H
B	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	H
C	4-OH	H	H	H	H
D	4-OH	3-OH	H	H	H
E	4-OCH ₃	H	H	H	H
F	4-OC ₄ H ₉	H	H	H	H
G	4-OCH ₃	3-OCH ₃	H	H	H
H	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	3-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	H
I	4-Cl	H	H	CH ₃	H
J	4-Br	H	H	CH ₃	H
K	4-F	H	H	CH ₃	H

Suoritetut kokeet koskivat seuraavia ominaisuuksia:

- akuutti myrkyllisyys, joka määritettiin hiirellä antamalla tutkittavia yhdisteitä intraperitoneaalisesti tai oraalisesti;
- 5 - täydellisen aivoiskemian esto (ICS) hiirellä edellä esitetyllä menetelmällä;
- apomorfiinilla aiheutetun kiipeämisen esto (AAC) hiirellä menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Worms et al., Pharmac. Ther., 5, 445-450 (1979);
- 10 - spiroperidolisidoksen siirtyminen (SBS) serotoniini-organisissä reseptoreissa rotan aivokuoressa in vitro seuraavalla tavalla: Rotan aivot poistettiin ja aivokuori dissekoitiin ja homogenisoitiin 0°C:ssa 50 tilavuusosassa seosta, joka sisälsi 50 mmol/l puskuria Tris/HCl pH=7,4, 120
- 15 mmol/l natriumkloridia ja 5 mmol/l kaliumkloridia. Homogeenista seosta sentrifugoitiin 40000 x g 10 min ajan, minkä jälkeen otettiin kahteen otteeseen saostuma talteen, saostuma pestiin suspendoimalla samaan puskuriseokseen, homogenisoitiin uudelleen ja sentrifugoitiin. Lopuksi lopulli-
- 20 nen saostuma laimennettiin suhteeseen 10 mg kosteeta kudosta 1 ml kohden puskuria. Kudosta esi-inkuboitiin 5 min ajan 37°C:ssa kun läsnä oli 0,1 % askorbiinihappoa ja 10 µmol/l pargyliiniä, sitten inkuboitiin 20 min ajan 37°C:ssa kun läsnä oli H-spiroperidolia (spesifinen aktiviteetti
- 25 25,6 Ci/mmol) väkevyydessä 0,3 nmol/l ja tutkittavan aineen väkevyyden ollessa 0,0001-100 µmol/l. Otettiin 1 ml:n erinä, jotka suodatettiin tyhjössä, suodattimella olevat aineet pestiin kaksi kertaa 5 ml:lla kylmää puskuria ja kuivattiin. Radioaktiviteetti määritettiin tolueenissa kun läsnä oli
- 30 5 g/l 2,5-difenylioksatsolia (PPO) ja 0,1 g/l bis-1,4-5-fenylioksatsol-2-yyli)bentseeniä. Aktiviteetin arvioimiseksi piirrettiin käyrä ³H-spiroperidolin spesifinen sidoksen esto (%) siirtävän yhdisteen pitoisuuden funktiona. Spesifinen sidos on määritelmän mukaan sidos, jota 100 µmol/l
- 35 siirtää 5-HT.

Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

Taulukko III

77448

nro	Toksisuus		ICS		AAC		SBS
	i.p.	p.o.	i.p.	p.o.	i.p.	p.o.	
A	160	320	33	>200	15	>200	0,35
B	100<<300	700	>60		>30	>60	1,73
C	100<<300	<300	3,7	>60	30	>60	0,26
D	100<<300	600<<1000	30	>200	30	>60	0,83
E	100<<300	100<<300	3,8	46	>30	>60	1,58
F	100<<300	325	14	14,5	>30	>60	9,57
G	30<<100	100<<300	9	85	>30	>60	0,74
H	>600		>60		>30	>60	10,8
I	1000	>1000	27	>200	6	30	
J	300<<600	>1000	33	>200	6	>30	0,1
K	<100	>1000	15	>200	2,5	40	0,1
1	30<<100	300>>1000	7	130	4	40	0,22
2	30<<100	600>>1000	8,4	76	3,5	35	0,33
3	100<<300	100>>300	60		15		0,45
4	60<<100	>1000	35	>200	16		0,81
5	100<<200	600	13	160	15		0,27
6	>1000	>1000	>60		>30		1,55
7	600<<1000	>1000	8,8	170	>30		0,053
8	300<<1000	>1000	11,5	200	30		0,16
9	410	>1000	10	>200	>30		0,38
10	110		12	>100	20		0,54
11	300<<600	>1000	12	33	16	>60	0,15
12	60<<100	300	9,4	100	30		0,18
13	>1000	>1000	>60		>30		0,15
14	>1000	>1000	>60		>30		1,14
15	30<<60	600<<1000	11	>200	5,5	40	0,14
16	30<<60	480	5,8	110	10		0,16
17	110	>1000	10,5		18		0,30
18	200	>1000	11	90	20		1,97
19	100<<200	>1000	15	135	15		0,54
20	275	>1000	11	61	14	45	0,20
21	60<<100	>1000	21	150	2,5	30	0,12
22			12	>200	>60		
23	230	>1000	8,7	73	20		0,2
24	300	300<<600	8,0	15,5			0,1
25	100	270	>60	>200	30		0,8
26			39				
27	30<<60	300<<600	6,7	115	4,5	25	0,11
28	>600	>1000	11	160	5,5	25	0,13
29	60<<100	600<<1000	13	>200	>30		1,21
30	100<<300	1000	5,6		15		0,25
31	200	>1000	13		>30		0,14
32	300<<600	550	5,2	125	30		1,41
33	65	400	11	115	>10		0,25
34	60	650	28	>200	>30		4,72
35	1000	>1000	45	>200	20		0,37
36	60<<100	190	3	93			1,49
37	<60	550	5,8	64	>10		0,98
38	60<<100	300<<600	15	60	18		1,89
39	60<<100	600<<1000	3,9	56	>10		7,57

Taulukko III (jatko)

77448

nro	Toksisuus		ICS		AAC		SBS
	i.p.	p.o.	i.p.	p.o.	i.p.	p.o.	
41	300<<600	>1000	25	170	>30		0,07
42	60<<100	300<<600	4,2	70	21		0,15
43	430		36	200			0,39
44	100<<300		8,6	116	22		1,53
45	<60	600<<1000	5,3	32	>10		0,26
46	100<<300		45	>200			1,05
47			7,3	76			
48	530	>1000	5,5	>200	>30		0,26
49			18	>200			
50	30<<60	100<<200	>10				0,26
51	300	860	14	66			0,096
52	30<<60	100<<300	4,2	43	10		0,068
53	30<<60		5,9	25	>10		0,093
54			39				
55	48	300	4,2	33	8	25	0,13
56	170	600<<1000	6,6	100	25		3,68
57	>600		22	97			0,41
59	30<<60		2,8	68	>30		0,22
60	>1000	600<<1000	14	130	>30		1,2
61	300<<600	>1000	2,7	20			0,15
62	30<<60		13	87			0,29
63	600<<1000	>1000	19	180	>30		0,13
64	>1000	>1000	23,5	>200	>30		0,93
65	30<<60	300	8,5	>60	>30		0,63
66	>1000	>1000	9,0	>200	>30		0,7
67			16,5	22			0,046
68	60<<100		4,3	13,5			0,14
69	30<<60		6,5				0,1
70	>1000		21	34			0,25
71	30<<100		7,2				0,10
72			6,1	13			0,68
73	>1000		10,5	16			0,94
74			5,2	6,1			0,37
75	100<<300	>300	20	20			0,73
76			4,0	11,5			0,27
77	30<<60	30<<100	18				0,21
78	30<<60		5,5				
79	200<<300	100<<300	4,3	17,5			0,17
80	10	10<<30	2,0				0,41
81	30<<100		4,8	17,5			0,24
82			3,7	15			
83	200<<300	>1000	10,5		30		10
84	100<<300	>1000	15,0	>200	>30		1,37

Tuloksista huomataan, että kaikki vertailuyhdisteet eivät ole vähemmän aktiivisia kuin uudet yhdisteet, jos aktiviteettiä tarkastellaan irrallisena. Esimerkiksi yhdiste F on hyvin aktiivinen ICS-kokeessa, mutta sen toksisuus on suuri, se on tehoton AAC-kokeessa ja sen migreenin vastainen aktiviteetti, joka on osoitettu SBS-kokeella, on olematon. Kokonaisuutena katsottuna ovat uusilla yhdisteillä saadut tulokset yllättäviä.

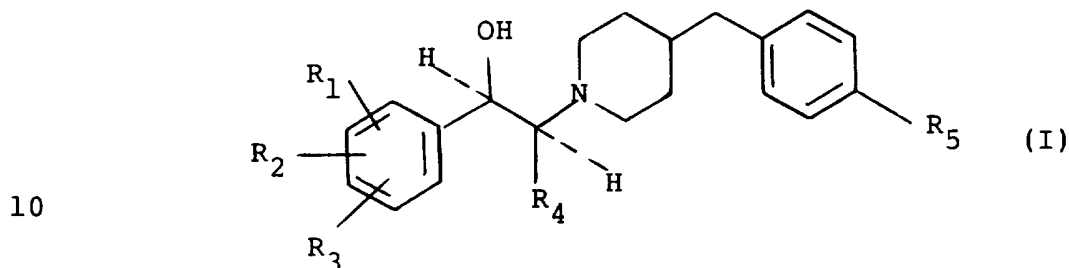
Lääkevalmisteisiin sisällytetään uusia yhdisteitä ja/tai niiden suoloja pääasiallisina vaikuttavina aineina yhdistettynä kaikkiin mahdollisiin niiden antamistapaan, etenkin suun kautta ja parenteraalisesti, soveltuviin kantaineisiin.

Yhdisteitä voidaan antaa suun kautta ja parenteraalisesti.

Päivittäinen annostus voi olla 1-100 mg parenteraalisesti ja 5-500 mg suun kautta annettuna.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-fenyyl-2-piperidinopropanolihdisteiden valmistamiseksi,
 5 joiden kaava on (I)



jossa

- 15 R_1 on vetyatomi, halogeeniatomi, trifluorimetyyliryhmä, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, hydroksiryhmä, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksiryhmä, bentsyylioksiryhmä, 1-16 hiiliatomia sisältävä alkanoyylioksiryhmä, bentsoyylioksiryhmä tai, kun R_2 on asemassa 4 oleva hydroksiryhmä tai metoksiryhmä ja R_3 on vetyatomi, R_1 voi olla hydroksi-
- 20 metyyliiryhmä tai karbamoyyliiryhmä tai 1-4 hiiliatomia alkoksiosassaan sisältävä alkoksikarbonyyliiryhmä, R_2 on vetyatomi, halogeeniatomi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, hydroksiryhmä tai 1-4 hiiliatomia sisältä-
- 25 vä alkoksiryhmä, R_3 on vetyatomi tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, R_4 on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, jolloin yhdisteet ovat (+) erythro-muodossa tai, kun R_3 on vetyatomi, R_4 voi myös olla vetyatomi,
- 30 R_5 on vetyatomi, halogeeniatomi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksiryhmä tai bentsyyliiradikaalin asemassa 3, 4 ja 5 oleva kolmen metoksiryhmän muodostama kokonaisuus, sekä mainittujen yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä hapoilla muodostettujen additiosuolojen valmistamiseksi lukuun ottamatta niitä kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa
- 35

a) toinen substituentaista R_1 ja R_2 on asemassa 4 ja tarkoittaa hydroksiryhmää, alkoksiryhmää tai bentsyylioksi-

ryhmää ja toinen on asemassa 3 ja tarkoittaa vetyatomia tai

hydroksiryhmää, alkoksiryhmää tai bentsyylioksi-

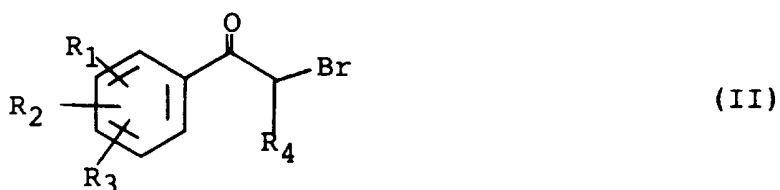
R_3 ja R_5 tarkoittavat kumpikin vetyatomia tai

b) R_1 tai R_2 on asemassa 4 ja tarkoittaa halogeeni-

atomia, R_4 on metyyliryhmä ja muut substituentit tarkoitta-

vät vetyatomia, t u n n e t t u siitä, että ketoni, jonka

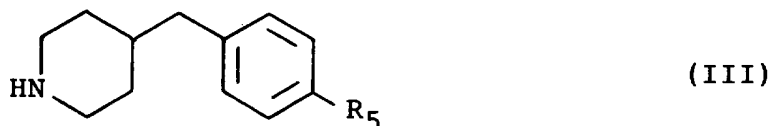
kaava on II



jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saa-

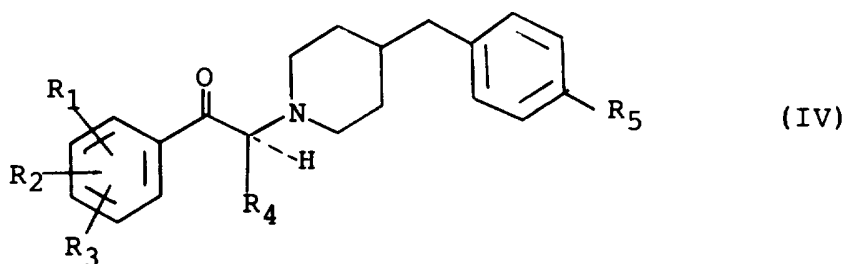
tetaan reagoimaan bentsyyli-piperidiinin kanssa, jonka kaava

on III



jossa R_5 tarkoittaa samaa kuin edellä,

minkä jälkeen näin saatu ketoni, jonka kaava on IV



pelkistetään, mahdollisen sen jälkeen kun substituentit R_1 ,

R_2 ja R_3 on ensin modifioitu ja lopuksi näin saadun kaavan

I mukaisen yhdisteen substituentit R_1 , R_2 ja R_3 haluttaessa

modifioidaan.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että kaavojen II ja III mukaiset
yhdisteet saatetaan reagoimaan liuottimessa heikon emäk-
sen läsnäollessa.

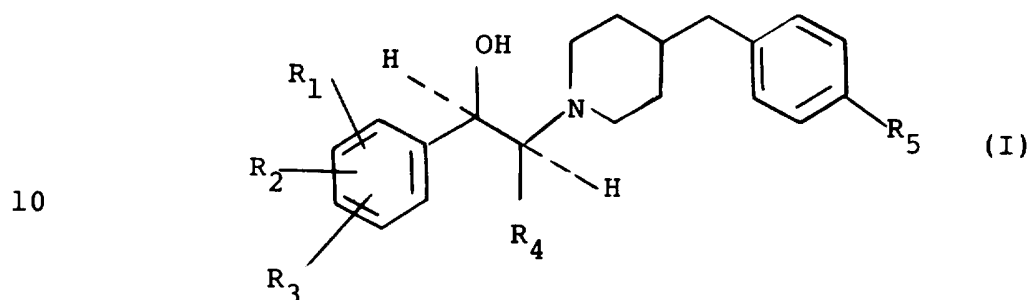
5 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että kaavojen II ja III mukaiset
yhdisteet saatetaan reagoimaan asetonitriilissä siten,
että edellisen ja jälkimmäisen yhdisteen moolisuhde reak-
tiossa on 1:2.

10 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että kaavan IV mukainen ketoni
pelkistetään katalyyttisellä hydrauksella.

 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että kaavan IV mukainen ketoni
15 pelkistetään natrium- tai kaliumboorihydridillä happamis-
sa olosuhteissa.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1-fenyl-2-piperidinopropanolföreningar med
5 formeln (I)

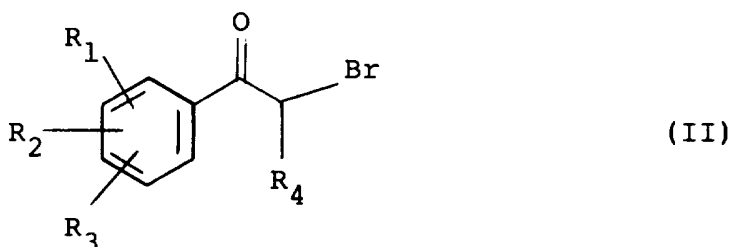


vari

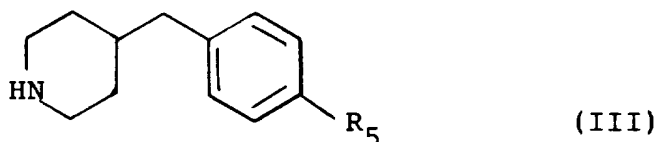
- 15 R_1 är en väteatom, en halogenatom, en trifluormetylgrupp, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, en hydroxylgrupp, en alkoxigrupp med 1-4 kolatomer, en bensyloxigrupp, en alkanoyloxigrupp med 1-16 kolatomer, en bensoyloxigrupp, eller då R_2 är en hydroxylgrupp eller metoxigrupp i 4-
20 ställning och R_3 är en väteatom, kan R_1 vara en hydroximetylgrupp eller en karbamoylgrupp eller alkoxikarbonylgrupp med 1-4 kolatomer i alkoxidelen,
 R_2 är en väteatom, en halogenatom, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, en hydroxylgrupp eller en alkoxigrupp med 1-4
25 kolatomer,
 R_3 är väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer,
 R_4 är en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, varvid föreningarna är i (+) erythroformen, eller då R_3 är en väteatom, kan R_4 även vara en väteatom,
30 R_5 är en väteatom, en halogenatom, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, en alkoxigrupp med 1-4 kolatomer, eller en helhet bestående av tre metoxigrupper bensylradikalens ställningar 3, 4 och 5, samt för framställning av nämnda
föreningars additionssalter med farmaceutiskt godtagbara
35 syror, med undantag av sådana föreningar med formeln (I),
vari

a) den ena substituenterna R_1 och R_2 är i 4-ställning och betecknar en hydroxylgrupp, en alkoxigrupp eller en bensyloxigrupp och den andra är i 3-ställning och betecknar en väteatom eller hydroxylgrupp, alkoxigrupp eller bensyloxigrupp, och R_3 och R_5 vardera är en väteatom, eller

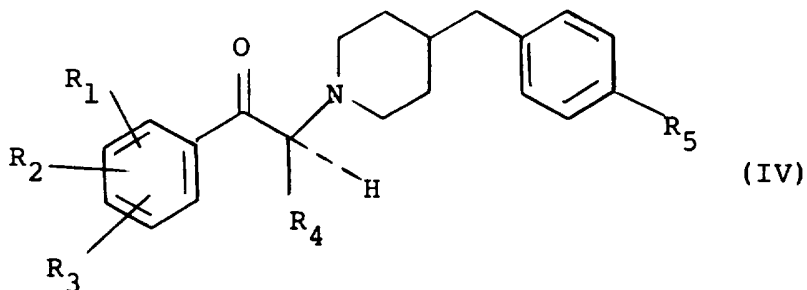
b) R_1 eller R_2 är i 4-ställning och betecknar en halogenatom, R_4 är en metylgrupp och de övriga substituenterna betecknar en väteatom, k ä n n e t e c k n a t
därav, att en keton med formeln II



vari R_1 , R_2 , R_3 och R_4 betecknar samma som ovan omsätts med en bensylpiperidin med formeln III



vari R_5 betecknar samma som ovan, varefter den erhållna ketonen med formeln IV



reduceras eventuellt efter att substituenterna R_1 , R_2 och R_3 först modifierats, och slutligen modifieras, om

så önskas, substituenterna R_1 , R_2 och R_3 i den erhållna föreningen med formeln I.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att föreningarna med formlerna II
5 och III omsätts i ett lösningsmedel i närvaro av en svag
bas.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att föreningarna med formlerna II
och III omsätts i acetonitril så, att molförhållandet
10 mellan den föregående och den senare föreningen i reak-
tionen är 1:2.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att ketonen med formeln IV reduceras
genom katalytiskt hydrering.

15 5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att ketonen med formeln IV reduceras
med natrium- eller kaliumborhydrid under syra betingelser.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-
Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 261 506 (C 07 d 29/12), 3 045 916
(C 07 D 211/14).

Kuulutusjulkaisuja:-Utläggningsskrifter: Saksan liittotasavalta-
Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 1 695 772 (C 07 d 29/16).