

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 821038 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 821038

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **24.03.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **24.03.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.09.1982**

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

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

27.03.1981 GB 8109713

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 OPH, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • White, Alan Chapman, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Bradley, Gerald, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

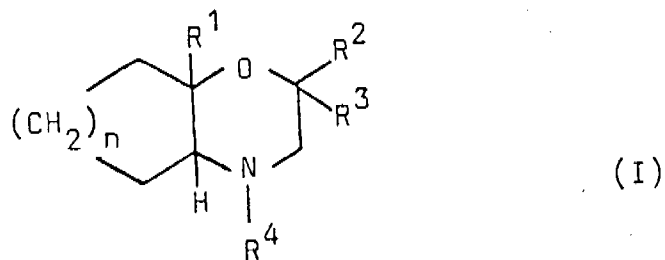
Morfoliinit.

Morfoliner.

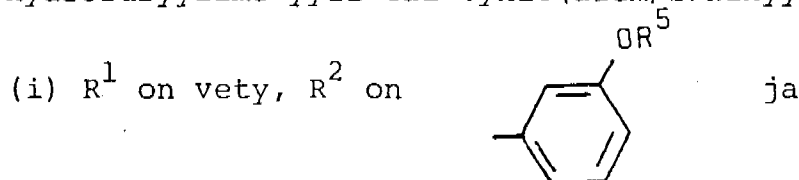
Morfoliinit

Keksintö koskee morfoliineja, lähemmin 2,3-trimety-
leeni-, tetrametyleeni- tai pentametyleeni-morfoliineja,
5 niiden valmistusmenetelmää sekä niitä sisältäviä farmaseut-
tisia koostumuksia.

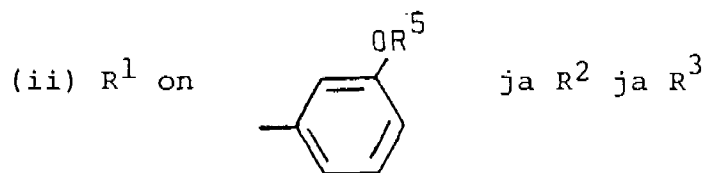
Keksintö koskee yleisen kaavan (I) mukaisia uusia
morfoliini-johdannaisia



sekä niiden happoadditiosuoloja, erityisesti farmaseut-
tisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja. Tässä kaavassa
n on 1, 2 tai 3, R⁴ on vety, alempi alkyyli, alempi alke-
nyyli, alempi alkynyyli, aryyli(alempi)alkyyli, 2-tetra-
20 hydrofuryylimetyyli tai syklo(alempi)alkyyylimetyyli, ja



25 R³ on alkyyli, jossa on 1-10 hiiliatomia, tai



30 ovat kumpikin vety tai alkyyli, jossa on 1-10 hiiliatomia
(missä OR⁵ on hydroksi, asyylioksi tai suojattu hydroksi-
ryhmä).

Kun R² ja/tai R³ on alkyyli-ryhmä, se on mieluummin
alempi alkyyli-ryhmä. Tässä yhteydessä käytetty termi
35 "alempi" tarkoittaa radikaalia, joissa on 1-6 hiiliatomia.

Radikaali sisältää mieluummin 1-4 hiiliatomia. Esim. kun R^2 , R^3 tai R^4 on alempi alkyyli- radikaali, radikaali saattaa olla esim. metyyli, etyyli, propyyli tai butyyli. Kun R^4 on alempi alkenyyli tai alempi alkynyyli, sopiviin

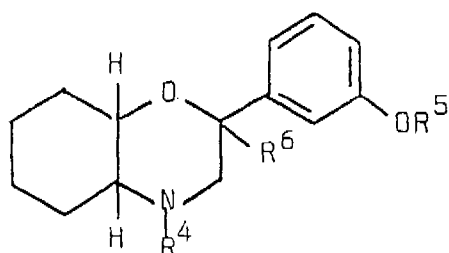
5 ryhmiin kuuluvat esim. alkyyli, 2-metyyli-2-propenyyli, 3-metyylibut-2-enyyli ja propynyyli. Kun R^4 on aryyli (alempi)-alkyyli, ryhmä voi olla esim. bentsyli tai fenetyyli (jossa fenyyli-rengas saattaa olla yhden tai useamman substituentin substituoma, esim. alemman alkyy-

10 lin, alemman alkoksin, amino-ryhmän tai halogeenin substituoimia). Kun R^4 on syklo(alempi)-alkyyli-metyyli, ryhmä on mieluummin syklopropyyli-metyyli tai syklobutyyli-metyyli. Mieluummin R^4 on alempi alkyyli. Kun $-OR^5$ on asyylioksi, asyyli-ryhmä on mieluummin alempi alkanoyyli-ryhmä, kuten

15 esim. asetyyli, propionyyli tai butyryyli. Kun $-OR^5$ on suojattu hydroksi, sopiviin ryhmiin kuuluvat alkoksi (kuten esim. alempi alkoksi, esim. metoksi, etoksi, propyylioksi, butyylioksi, erityisesti t-butylioksi), bentsyylioksi ja (alempi)alkoksimetoksi (esim. metoksimetoksi) OR^5 on

20 mieluummin hydroksi.

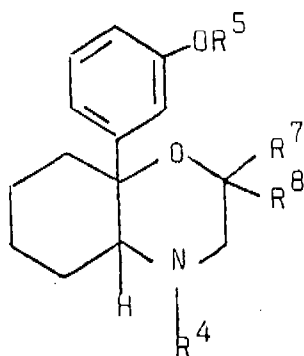
n on mieluummin 2, esim. keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat seuraavan kaavan mukaiset tetrametyleenimorfolliinit (vaihtoehtoinen nimi näille oktahydro-2H-1,4-bentsoksatsiineille).



(Ia)

missä R^4 ja OR^5 ovat yllä määritellyt ja R^6 on alkyyli, jossa on 1-10 hiiliatomia tai

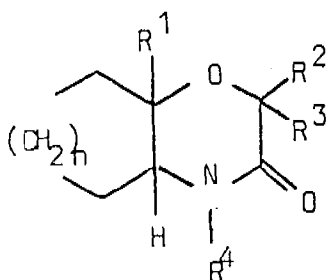
3



(Ib)

missä R^4 ja OR^5 ovat yllä määritellyt ja R^7 ja R^8 ovat kumpikin vety tai alkyyli, jossa on 1-10 hiiliatomia, sekä niiden happoadditiosuolat.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä saatetaan valmistaa pelkistämällä seuraavan yleisen kaavan (II) mukainen laktaami



(II)

missä n , R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä on esitetty ja, jos halutaan, muuttamalla yleisen kaavan (I) mukainen vapaa emäs happoadditiosuolakseen. Pelkistys saatetaan suorittaa esim. hydridisiirtäjällä (esim. litiumaluminiumhydridin avulla). Tietyissä esimerkeissä saatetaan vaatia yhtä useampaa pelkistävää ainetta. Esim. yleisen kaavan (II) mukaisen yhdisteen, joissa ainakin toinen R^2 :sta ja R^3 :sta on vety, pelkistäminen litiumaluminiumhydridillä saattaa antaa hiukan tuotetta, jossa kaksoissidos on oksatsiinirenkaan 2,3-asemassa, ja tämä yhdiste saatetaan sitten pelkistää katalyyttisen hydrauksen avulla.

Kun yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste on valmistettu, se saatetaan muuttaa toiseksi, yleisen kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi sinänsä tunnettujen menetelmien

avulla. Esim. yhdiste, jossa R^4 on alempi alkyyli, alempi, alkenyyli, alempi alkynyyli, aryyli(alempi)alkyyli, 2-tetrahydrofuryylimetyyli tai sykloalkyyylimetyyli, saate-

5 "N-alkyloimalla" tarkoitetaan alemman alkyylin, alemman alkenyylin, alemman alkynyylin, aryyli(alempi)alkyylin, 2-tetrahydrofuryylimetyyli- tai sykloalkyyylimetyyli-radikaalin liittämistä morfoliini-renkaan typpi-atomiin. Eräässä "N-alkylointi"-tekniikalla suoritettussa menetelmässä yleisen
10 kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^4 on vety, reagoi seuraavan yleisen kaavan mukaisen halogenidin kanssa



jossa $R^{4'}$ on alempi alkyyli, alempi alkenyyli, alempi
15 alkynyyli, aryyli(alempi)-alkyyli, 2-tetrahydrofuryylimetyyli tai syklo(alempi)alkyyylimetyyli (tai reagoi esim. vastaavan tosylaatin tai mesylaatin kanssa), happoakseptorin, kuten esim. alkalimetallikarbonaatin (esim. kaliumkarbonaatin), läsnäollessa mieluummin orgaanisen liuottimen liuoksena.
20

Vaihtoehtoisesti yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^4 on vety, saatetaan alkyloida pelkistävän alkyloinnin avulla, esim. käsittelemällä aldehydillä ja vedyllä hydraus-katalysaattorin läsnäollessa. Sykloalkyyli-metyloinnin parempana pidettyyn menetelmään kytkeytyy N-substituidun yhdisteen reaktio sykloalkyylikarbonyylikloridin kanssa, jotta saadaan välivaihe N-karbonyyli-yhdiste, joka saatetaan pelkistävää esim. hydridi-siirtäjällä.
25

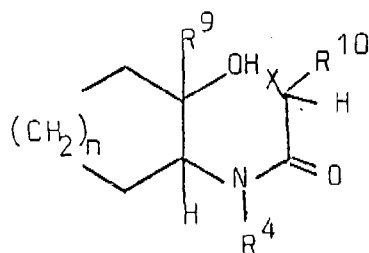
Yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa OR^5 on
30 hydroksi, voidaan valmistaa poistamalla suojaava ryhmä yhdisteestä, jossa OR^5 on suojattu hydroksi-ryhmä. Esim. eetteri-ryhmä, joka sijaitsee yhdisteessä, jossa R^5 on alempi alkyyli, alempi alkoxsimetyyli tai bentsyyli, saatetaan poistaa tunnetulla tavalla, esim. käsittelemällä
35 alempaa alkyyliä tai bentsyyli-eetteriä bromivedyllä tai booritribromidilla, käsittelemällä alempaa alkyylieet-

teriä di-isobutyylialuminiumhydridillä tai suorittamalla bentsyylietterille hydrogenolyysi tai käsittelemällä (alempaa) alkoksimetyyli- tai t-butyylieetteriä laimealla hapolla. Samalla tavalla yleisen kaavan (I) mukaiselle yhdisteelle, jossa R^4 on bentsyyli, saatetaan suorittaa hydrogenolyysi, jolloin muodostuu yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^4 on vety, joka haluttaessa saatetaan sitten "alkyloida", kuten tässä yhteydessä aiemmin on kuvattu. Yhdisteet, joissa R^4 on alempi alkyyli, erityisesti metyyli, saatetaan myös dealkyloida yhdisteiksi, joissa R^4 on vety, esim. etyyli-, fenyyli-, vinyyli- tai 2,2,2-trikloorietyyli-klooriformaatin kanssa suoritettun reaktion avulla, jonka jälkeen syntyvä N-substituentti poistetaan esim. laimealla hapolla tai sinkillä ja etikkahapolla tai sopivilla emäksisillä olosuhteilla.

Yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa OR^5 on hydroksi, voidaan asyloida (esim. etikkahapon anhydridillä), jotta saadaan vastaava yhdiste, jossa OR^5 on asyylioksi-ryhmä, kuten esim. alempi alkanoyylioksi-radikaali.

Kaksi tai useampia yllä mainituista menetelmistä yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden muuttamiseksi saatetaan haluttaessa suorittaa peräkkäin. Joissakin tapauksissa saattaa olla tarpeellista suojata yksi tai useampia molekyylin toiminnallisista ryhmistä, samalla kun reaktio tapahtuu jonkin muun toiminnallisen ryhmän kohdalla ja sitten jälkeinpäin poistetaan suojaava ryhmä tai ryhmät.

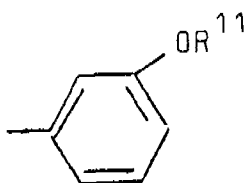
Yleisen kaavan (II) mukaisia laktaameja saatetaan valmistaa seuraavan yleisen kaavan mukaisen amidin sykklisoinnin avulla



(III)

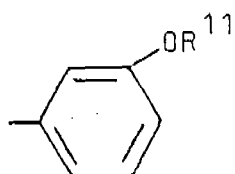
jolloin esitetyssä kaavassa n ja R^4 ovat yllä mainitut,
 X on bromi tai kloori ja
 (i) R^9 on vety ja R^{10} on

5



10

tai (ii) R^9



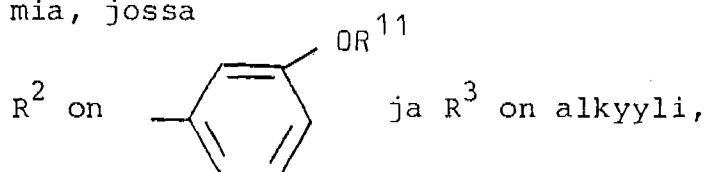
ja R^{10} on

15

vety tai alkyyli, jossa on 1-10 hiiliatomia (jossa $-OR^{11}$
 on suojattu hydroksi-ryhmä) ja, jos halutaan, alkyloimal-
 la tuote.

20

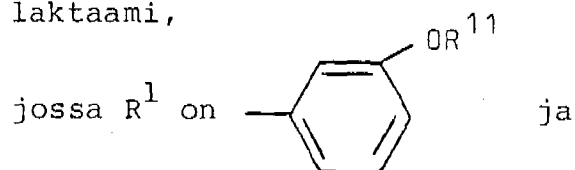
Syklisointi saatetaan suorittaa emäksisellä aineella,
 kuten esim. alkalimetallihydridillä tai alkalimetallihyd-
 roksidilla. Missä tarvitaan kaavan (II) mukaista laktaa-
 mia, jossa



25

on tarpeen alkyloida vastaava laktaami, jossa R^3 on vety.
 Alkylointi voidaan suorittaa esimerkiksi alkyylihalogeni-
 din avulla voimakkaan emäksen, esim. natriumamidin, liti-
 um-isopropyliamidin, litiumtetrametyylipiperididin,
 bromimagnesiumdi-isopropyliamidin tai N-tertiäärisen
 butyyliisokloheksyyliamidin läsnäollessa. Samalla tavalla
 laktaami,

30



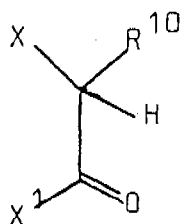
35

R^3 on vety, saatetaan haluttaessa alkyloida samanlaisen menetelmän avulla, jotta saadaan laktaami, jossa R^3 on alkyyli.

Haluttaessa $-OR^{11}$ hydroksi-suojaryhmä kaavan (II) mukaisesta laktaamista saatetaan poistaa, jotta saadaan laktaami, jossa $-OR^5$ on hydroksi. Tässä tapauksessa suojaava ryhmä ja suojaavan ryhmän poistamismenetelmä valitaan esim. edellä mainittujen joukosta, niin että tuote kestää valituissa olosuhteissa.

Kaavan (III) mukaiset amidit valmistetaan mieluummin kondensoimalla yleisen kaavan (IX) mukainen α -halogeenihappohalogenidi

15

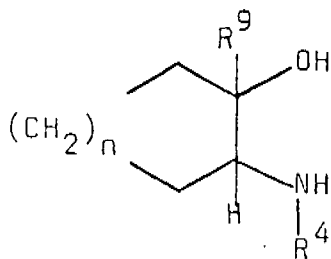


(IV)

20

seuraavan yleisen kaavan mukaisen aminoalkoholin kanssa

25



(V)

30

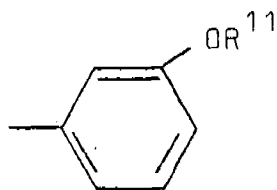
Yleisissä kaavoissa (IV) sekä (V) n:llä, R^4 :llä, R^9 :llä, R^{10} :llä sekä X:llä on yllä esitetyt merkitykset ja X^1 on kloori tai bromi. Kondensaatio saatetaan suorittaa emäksisen kondensoivan aineen esim. trietyyliamiinin läsnäollessa.

35

Yleisen kaavan (IV) mukainen α -halogeenihappohalogenidi ja yleisen kaavan (V) mukainen aminoalkoholi ovat

tunnettuja yhdisteitä, tai ne saatetaan valmistaa analogisten yhdisteiden suhteen tunnetuilla menetelmillä. Esim. aminoalkoholin valmistukseen käytetyn menetelmän valinta riippuu lopullisen tuotteen halutusta stereokemiasta.

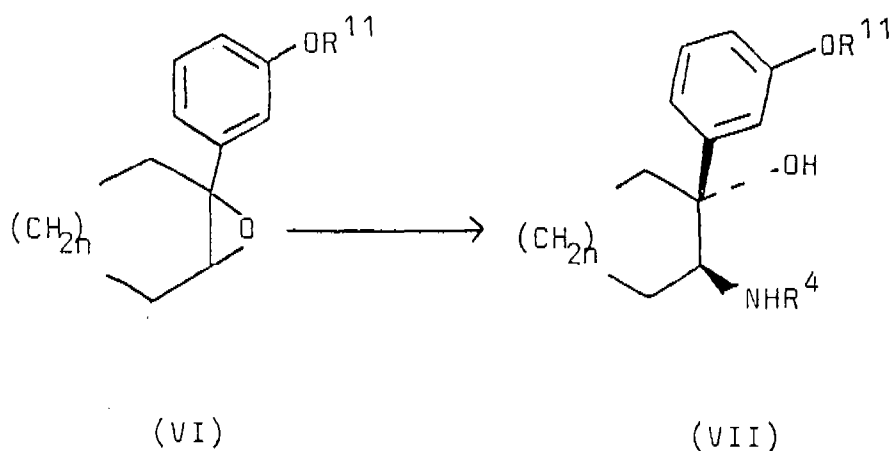
5 Esim. aminoalkoholeja, joissa R^9 on



10

ja jotka ovat käyttökelpoisia välivaiheita valmistettaessa lopullisia tuotteita (I), joissa renkaat ovat liittyneet toisiinsa nähden trans-asemaan, saatetaan valmistaa

15



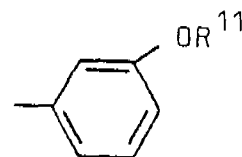
20

25

Kaavan (VI) mukainen oksiraani reagoi kaavan R_4NH_2 mukaisen amiinin kanssa kaavan (VII) mukaisen aminoalkoholin tuottamiseksi.

30

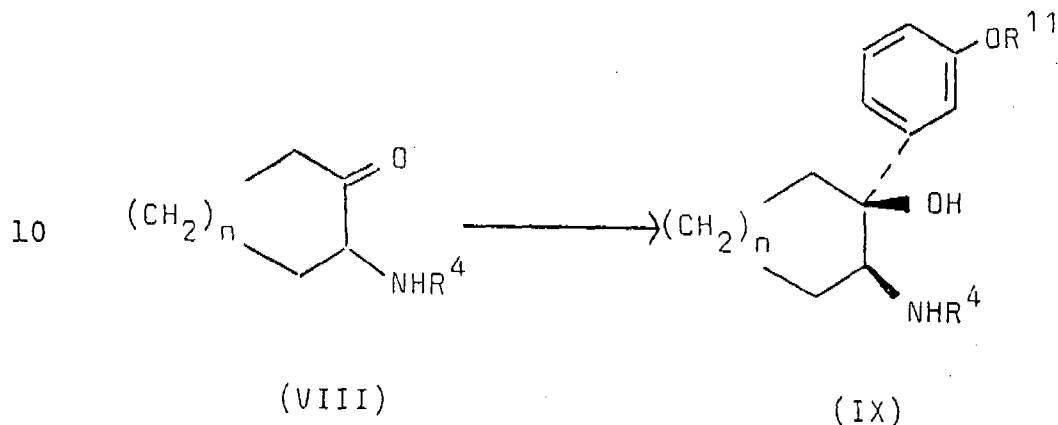
Aminoalkoholeja, joissa R^9 on



35

ja jotka ovat käyttökelpoisia välivaiheita valmistettaessa lopullisia yhdisteitä (I), joissa renkaat ovat liittyneet cis-asemaan, saatetaan valmistaa alla kuvatulla menetelmällä seuraavasti:

5

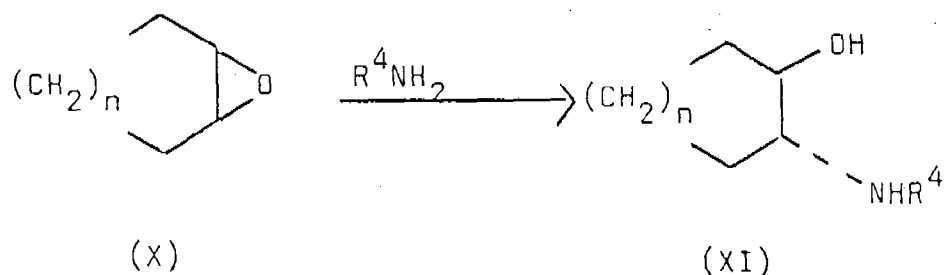


15

Kaavan (VIII) mukainen yhdiste saattaa reagoida m-(suojattu hydroksi)-fenyyli-Grignardin reagenssin kanssa, jotta saadaan kaavan (IX) mukainen yhdiste.

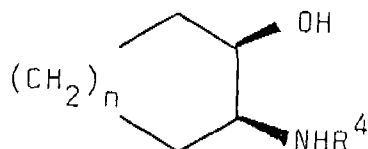
20 Tunnetaan menetelmiä aminoalkoholien valmistamiseksi, joissa R⁹ on vety, jonka ster kemiallinen konfiguraatio on trans tai cis. Esim. kaavan (X) mukainen oksiraani saattaa reagoiua kaavan R⁴NH₂ mukaisen amiinin kanssa kaavan (XI) mukaisen trans-aminoalkoholin tuottamiseksi

25



30

Menetelmät kaavan (XII) mukaisten cis-aminoalkoholien valmistamiseksi



5

(XII)

10 ovat tunnettuja, katso esim. K.B.Sharpless et al., J.Org. Chem., 1976, 41, 177; J.Org. Chem., 1978, 43, 2544 ja J.Org. Chem., 1980, 45, 2710.

Jos jossain yllä kuvatuissa menetelmissä keksinnön mukainen yhdiste saadaan happoadditiosuolana, vapaa emäs
 15 voidaan saada tekemällä happoadditiosuolan liuos emäksi-
 seksi. Kääntäen, jos menetelmän mukainen tuote on vapaa emäs, farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola saatetaan saada liuottamalla vapaa emäs sopivaan orgaaniseen liuottimeen ja käsittelemällä liuos hapolla tavannaisten menetelmien mukaisesti, joita käytetään happoadditiosuolojen valmistamiseen emäsmuodossa olevista yhdisteistä.

Happoadditiosuolojen esimerkkejä ovat epäorgaanisista ja orgaanisista hapoista, kuten esim. rikki-, kloorivety, bromivety-, fosfori-, viini-, fumaari-, oksaali-,
 25 maleiini-, sitruuna-, etikka-, muurahais-, metaanisulfoni- ja p-tolueenisulfonihaposta muodostetut happoadditiosuolat.

Keksinnön mukainen yhdiste sisältää ainakin kolme asymmetristä hiiliatomia ja sen tähden se voi olla useammassa kuin yhdessä isomeerisessä muodossa. Esim. substituentit (R¹ ja vety) sillanpääasemahiiliatomeissa saattavat olla cis- tai trans-asemassa toisiinsa nähden, ja myös R¹-substituentti saattaa olla cis- tai trans-

- asemassa R^2 -substituenttiin nähden. Erilaiset isomeeriset muodot saatetaan saada tai erottaa standardimenetelmin. Esim. kuten yllä esimerkein on havainnollistettu, valitsemalla lähtöaineet sopivasti, voidaan saada tuotteita, joilla on sopiva konfiguraatio. Normaalisti tuotteet saadaan d- ja l-enantiomorfisten yhdisteiden rasemaatteina, mutta optisia isomeerejä saatetaan valmistaa erottamalla raseeminen seos kirjallisuudessa kuvatuin standardimenetelmin. Rasemaatti saatetaan valmistaa millä tahansa yllä kuvatulla menetelmällä. On selvää, että erottelu saatetaan suorittaa lopullisen, halutun tuotteen raseemiselle seokselle tai halutun yhdisteen raseemiselle prekursorille, edellyttäen, etteivät muut kemialliset transformaatiot aiheuta rasemisaatiota.
- Yleisen kaavan(I) mukaisilla yhdisteillä, joissa OR^5 on hydroksi, asyylioksi tai alempi alkoksi, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttämällä happoadditiosuoloilla on yleensä farmakologista aktiivisuutta, esim. analgeettista aktiivisuutta ja/tai opiaattiantagonistista aktiivisuutta. Joillakin yhdisteillä on sydänverisuoniaktiivisuutta, kuten esim. hypotensiivista tai antihypertensiivistä aktiivisuutta. Analgeettisen aktiivisuuden standardikokeessa, jossa määritetään yhdisteen kyky estää fenyylibentsokinin aikaansaama vääntely hiirillä (perustuen E.Siegmund et.al:n menetelmään, Proc.Soc.exp. Biol.Med. 1957,95, 729-731), keksintöä edustavan yhdisteen, 3-/(2R*,4aR*,8aS*)-oktahydro-2,4-dimetyyli-2H-bentsoksatsin-8a-yyli/ fenolin ja (2R*,4aR*,8aS*)-3-(2-etyylioktahydro-4-metyyli-2H-1,4-bentsoksatsin-8a-yyli)fenolin ED_{50} -arvot olivat vastaavasti 0,3 ja 2,7 mg/kg (ihon alle annettuina). Optimaattiantagonismin standardikokeessa, joka perustui Stanbin häntäkokeeseen, jossa morfiinilla aikaansaatiin hiirien hännän nousu pystyyn (Aceto et al., Brit. J, Pharmac., 1969, 36, 225-239), 3-/(2R*,4aR*,8aS*) -oktahydro-2,4-dimetyyli-2H-bentsoksatsin-8a-yyli/ fenolilla ja (2R*,4aS*,

8aS*)-3-(2-etyylioktahydro-4-metyyli-2H-1,4-bentsoksaydin-8a-yyli)fenolilla, keksintöä edustavilla yhdisteillä ED₅₀-arvot olivat vastaavasti 1,7 ja 0,13 mg/kg (ihon alle annettuna).

- 5 Keksintö tarjoaa käyttöön farmaseuttisen koostumuk-
sen, joka käsittää yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen,
jossa OR⁵ on hydroksi, asyylioksi tai alempi alkoksi, tai
sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan
farmaseuttisesti hyväksyttävään kantaja-aineeseen liitet-
10 tynä. Mitä tahansa tunnettua kantaja-ainetta voidaan käyt-
tää farmaseuttisten koostumusten valmistamiseen. Sellai-
sessa koostumuksessa kantaja-aine voi olla kiinteä, neste-
mäinen tai kiinteän ja nestemäisen seos. Kiinteisiin koostu-
muksiin kuuluvat jauheet, tabletit ja kapselit. Kiinteä
15 kantaja-aine voi käsittää yhden tai useampia aineita, jot-
ka voivat toimia myös mausteina, voiteluaineina, liuottaji-
na, liettäjinä, sitojina tai tabletin hajoittajina; se
voi olla myös kapselointiaine. Jauheissa kantaja-aine on
hienojakoinen kiinteä aine, joka on seoksena hienojakoi-
20 sen aktiivisen aineen kanssa. Tableteissa aktiivinen aine
on sekoitettu kantaja-aineen kanssa, jolla on tarpeellisia
sitomisominaisuuksia sopivissa suhteissa ja jotka on puris-
tettu sopivaan muotoon ja kokoon. Jauheet ja tabletit
sisältävät mieluummin 5-99, mieluummin 10-80 % aktiivis-
25 ta ainetta. Sopivia kiinteitä kantaja-aineita ovat magnesium-
karbonaatti, magnesiumstearaatti, talkki, laktoosi, pek-
tiini, dekstriini, tärkkelys, gelatiini, tragantti, me-
tyyliselluloosa, natriumkarboksimeetyyliselluloosa, alhai-
sessa lämpötilassa sulava vaha ja kaakaovoi. Termi
30 "koostumus" sisältää aktiivisen aineen formuloinnin kan-
taja-aineena toimivan kapseloimisaineen kanssa, jotta
saadaan kapseli, jossa aktiivista ainetta (yhdessä muiden
kantaja-aineiden kanssa tai ilman niitä) ympäröi kantaja-
aine, joka täten on siihen liittynyt. Samoin termiin si-
35 sältyvät tärkkelyskapselit.

Steriileihin nestemäisiin koostumuksiin sisältyvät steriilit liuokset, suspensiot, emulsiot, siirapit ja eleksiirit. Aktiiviset aineet voidaan liuottaa tai liettää farmaseuttisesti hyväksyttävään, steriiliin, nestemäiseen kantaja-aineeseen, kuten esim. steriiliin veteen, steriiliin orgaaniseen liuottimeen tai molempien seokseen. Mieluimmin nestemäinen kantaja-aine soveltuu parenteraaliseen injektioon. Kun aktiivinen aine on riittävän liukoinen se voidaan liuottaa normaaliin keittosuolaan, joka toimii kantaja-aineena; jos se on tähän tarkoitukseen liian niukkaliukoinen, se voidaan usein liuottaa sopivaan orgaaniseen liuottimeen, esim. vettä sisältäviin propyleeniglykoli- tai polyetyleeniglykoli-liuoksiin. Vettä sisältävä propyleeniglykoli, joka sisältää glykolia 10-75 paino-%:a, on yleensä sopiva. Muissa esimerkeissä voidaan muita koostumuksia valmistaa dispergoimalla hienojakoinen aktiivinen aine vettä sisältävään tärkkelykseen tai natriumkarboksimeetyyliselluloosaliuokseen tai sopivaan öljyyn, esim. maapähkinäöljyyn. Nestemäisiä farmaseuttisia koostumuksia, jotka ovat steriilejä liuoksia tai suspensioita, voidaan käyttää lihakseen, intraperitonaalisesti tai ihon alle suoritettavaan injektioon. Monissa esimerkeissä yhdiste on aktiivinen suun kautta annettuna, ja se voidaan annostella joko nestemäisen tai kiinteän koostumuksen muodossa.

Mieluimmin farmaseuttinen koostumus on annosyksikön muodossa, esim. tabletteina tai kapseleina. Sellaisessa muodossa koostumus on edelleen jaettu yksikköannoksiin, jotka sisältävät sopivat määrät aktiivisia aineita; yksikköannosmuodot voivat olla pakattuja koostumuksia, esim. pakattuja jauheita tai pulloja tai ampulleja. Yksikköannosmuoto voi olla itsessään kapseli, tärkkelyskapseli tai tabletti, tai se voi olla sopiva määrä näitä pakettimuodossa. Aktiivisen aineen määrä koostumuksen yksikköannoksessa saattaa vaihdella, tai se on säädetty 5 mg:sta tai vähemmästä määrästä 500 mg:aan tai suurem-

näärään erityisen tarpeen sekä aktiivisen aineen aktiivisuuden mukaisesti. Keksintöön sisältyvät myös yhdisteet ilman kantaja-ainetta, jolloin yhdisteet ovat annosyksikön muodossa. Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

5 Esimerkki 1

(2R', 4aR*, 8aR*) ja (2R*, 4aS*, 8aS*)- 2-(3-metoksifenyyli)-4-metyyli-heksahydro-2H-1,4-bentsoksatsin-3-(4H)-oni

3-metoksimantelihappoa (raakaa, 101,16 g) palautus-
jäähdytettiin tionyylikloridissa (25 cm³) $\frac{1}{2}$ tunnin ajan.
10 Jäähdytettyä liuosta väkevöitiin vähennetyssä paineessa ja
jäännöstä haihdutettiin uudelleen tolueenin kanssa. Öljy-
mäinen jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (50 cm³) ja
se lisättiin pisaroittain 3 tunnin kuluessa huoneenlämpö-
tilassa liuoksessa, jossa oli trans-2-metyyliaminosyklo-
15 heksanolia (7,58 g) dikloorimetaanissa (50 cm³) ja joka
sisälsi trietyyliamiinia (7,8 cm³). Seos jätettiin huoneen-
lämpötilaan yön yli, ja sitten se väkevöitiin vähennetys-
sä paineessa. Liuosjäännös laimennettiin yhtä suurella ti-
lavuudella eetteriä ja sitten sitä uutettiin 2N suolahapol-
20 la (25 cm³), pestiin vedellä ja kyllästetyllä suolaliuok-
sella, kuivattiin (Na₂SO₄) sekä haihdutettiin, jolloin jäl-
jelle jäi trans-N-(2-hydroksisyskloheksyyli)-N-metyyli-2-
(3-metoksifenyyli)-2-klooriasetamidia oranssinruskeana kumi-
maisena aineena (15,35 g).

25 Raaka klooriasetamidi (3,1 g) liuotettiin propan-2-
oliin (30 cm³), ja sitä käsiteltiin 10N natriumhydroksidi-
liuoksella (3 cm³). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilas-
sa 5 tunnin ajan, ja se jätettiin yön yli. Jakeet ero-
tettiin, ja orgaaninen jae väkevöitiin vähennetyssä pai-
30 neessa. Jäännös liuotettiin eetteri-dikloorimetaaniin
(1:1 tilav./tilav., 70 cm³) ja pestiin alkaalisella jakeel-
la, joka oli vedellä laimennettu. Vesijae uutettiin dikloo-
rimetaanilla (2 x 30 cm³). Yhdistetyt orgaaniset jakeet
pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin (Na₂SO₄)
35 sekä haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi otsikon mukais-
ten yhdisteiden raaka seos ruskeana öljynä (2,11 g).

Esimerkki 2

(2R*, 4aR*, 8aR*) ja (2R*, 4aS*, 8aS*)-2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-4-metyyliheksahydro-2H-1,4-bentsoksatsin-3-(4H)-oni

5 Esimerkin 1 mukaan saatu, epäpuhtas, tislattu bentsoksatsinoni-tuote (6,86 g), joka oli kuivassa THF:ssä (25 cm³), lisättiin huoneen lämpötilassa typen alla litiumdi-isopropyyliamidiin (valmistettu di-isopropyyliamiinista, 5 cm³, kuivassa THF:ssä, 10 cm³, sekä n-butyylilitiumista, 1,6 M heksaanissa, 22 cm³). Syntyvää liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunnin ajan, ja sitä käsiteltiin kromietaanilla (7 cm³, 9,52 g) 5 minuutin ajan.

Seosta pidettiin huoneen lämpötilassa edelleen 2,5 tunnin ajan, ja sitten se kaadettiin 2N suolahappoon (50 cm³) sekä väkevöitiin vähennetyssä paineessa. Vesi-
 15 jaejäännös laimennettiin yhtä suurella tilavuudella kyllästettyä suolaliuosta ja uutettiin eetterillä (4 a 50 cm³). Yhdistetyt uutteen kuivattiin (Ba₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi otsikon mukaisten yhdisteiden seos
 20 ruskeana öljynä (7,25 g).

Esimerkki 3

(2R*, 4aR*, 8aR*)-2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-4-metyylioktahydro-2H-1,4-bentsoksatsiini ja (2R*, 4aS*, 8aS*)-2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-4-metyylioktahydro-2H-1,4-bentsoksatsiini

Esimerkistä 2 saatu raaka laktaanituote (7,25 g), joka oli eetterinä (100 cm³), lisättiin eetteriin (25 cm³) valmistettuun litiumaluminiumhydridin (0,9 g) suspensioon, ja seosta palautusjäähdytettiin 6,5 tunnin ajan, ja sen
 30 annettiin jäähtyä yön yli. Lisättiin kyllästettyä Rochelle-suolaliuosta (50 cm³), ja seosta sekoitettiin. Jakeet erotettiin, ja vesijae uutettiin eetterillä. Yhdistetyt ograaniset jakeet haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi otsikon mukaisten yhdisteiden seos kellaisena öljynä.

35 Seos (5,19 g) erotettiin kromatografisesti piidioksidin päällä.

(2R*,4aR*,8aR*)-tuote (1g) muutettiin tolueeni-4-sulfonaatti-suolakseen, joka oli etyyliasetaatissa ja tuotettiin värittömiä kiteitä (1,51 g) sp. 182,5-184°.

Määritetty: C, 65,0; H, 7,7; N, 2,8. $C_{18}H_{27}NO_2 \cdot C_7H_8O_3S$
 5 edellyttää C, 65,0; H, 7,6; N, 3,0 %.

(2R*, 4aS*, 8aS*)-tuote (0,5 g) muutettiin samoin tolueenisulfonaatti-suolakseen etyyliasetaatissa, jolloin saatiin kiteitä, sp. 159-160°.

Määritetty: C, 64,7; H, 7,9; N, 2,8. $C_{18}H_{27}NO_2 \cdot C_7H_8O_3S$
 10 edellyttää C, 65,0; H, 7,6; N, 3,0 %:a.

Esimerkki 4

3-[(2R*,4aR*,8aR*)-2-etyyli-4-metyylioktahydro-2H-1,4-bentsoksatsin-2-yyli]fenoli

(2R*,4aR*,8aR*)-2-metyyli-2-(3-metoksifenyyli)-4-
 15 metyylioktahydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (1,74 g), joka oli kuivassa tolueenissa (5 cm³), lisättiin typen alla di-isobutyylialuminiumhydridiin (20 % paino/paino tolueenissa, 1,2M, 30 cm³). Seosta palautusjäähdytettiin typen alla 24 tunnin ajan. Seos jäähdytettiin jäissä 0°:een
 20 ja käsiteltiin huolellisesti Rochelle-suolaliuoksella ja sen jälkeen tolueenilla (50 cm³). Jakeet erotettiin, ja vesijae uutettiin eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset jakeet kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi otsikon mukainen emäs hiukan sameana öljynä, joka kiteytyi värittömänä kiinteänä aineena (1,65 g), sp. 134-8°.
 25

Tämä kiinteä aine (1,45 g) liuotettiin etyyliasetaattiin (30 cm³), ja lämmin liuos suodatettiin tolueeni-4-sulfonihapon monohydraatin (1,00 g, 1 ekvivalentti) liuokseen, joka oli etyyliasetaatissa (10 cm³).
 30 Kiinteä aine saostui nopeasti, ja sitä uutettiin lämmitäten lisäämällä metanolia (20 cm³) toistokiteytymisen aikaansaamiseksi kuumasta liuottimesta, mikä liuotti otsikon mukaisen yhdisteen tolueeni-4-sulfonaatti-suolan värittöminä kiteinä (1,78 g) sp. 261-4°.

Määritetty: C, 64,15; H, 7,7; N, 2,95. $C_{17}H_{25}NO_2 \cdot C_7H_8O_3S$
 35 edellyttää C, 64,4; H, 7,4; N, 3,1 %:a.

Esimerkki 5

3-/(2R*,4aS*,8aS*)-2-etyyli-4-metyylioktahydro-2H-1,4-bentsoksatsin-2-yyli/fenoli

(2R*,4aS*,8aS*)-2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-4-metyylioktahydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (0,5 g), joka oli kuivassa tolueenissa (5 cm³), lisättiin typen alla di-isobutyylialuminiumhydridiin (20 % tolueenissa, 1,2M, 15 cm³) huoneenlämpötilassa. Seosta palautusjäähdytettiin typen alla 5½ tunnin ajan. Seos jäähdytettiin jäissä 0^o:een ja sitä käsiteltiin varovaisesti. Rochelle-suolaliuoksella (75 cm³), ja seosta sekoitettiin 1 tunnin ajan. Lisättiin eetteriä (30 cm³) ja jakeet erotettiin. Vesijaetta käsiteltiin sitten yhtä suurella tilavuudella kyllästettyä ammoniumkloridi-liuosta, ja sitä uutettiin edelleen eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset jakeet kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle epäpuhtas otsikon mukainen emäs sameana öljynä, joka kiteytyi vaaleankeltaiseksi massaksi (0,45 g).

Tämä massa (0,45 g) liuotettiin etyyliasetaattiin, ja se suodatettiin etyyliasetaattiin valmistettuun tolueeni-4-sulfonihapon monohydraatin (0,31 g) liuokseen. Liuoksen annettiin seisoa yön yli, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste, tolueeni-4-sulfonaatti-suolan hemihydraatti värittöminä kiteinä (0,56 g) sp. 234-5^o.

Määritetty: C, 63,1; H, 7,5; N, 2,8. C₁₇H₂₅NP₂C₇H₈O₃S. ½H₂O edellyttää C, 63,1; H, 7,5; N, 3,1 %:a.

Esimerkki 6

(1R*,2S*)-1-(3-metoksifenyyli)-2-metyyliamino-1-sykloheksanoli

(a) Raakaa 1-(3-metoksifenyyli)syklohekseniä (valmistettu F. Macchia et al:n menetelmällä, Tetrahedron, 1973,29,2183-8) (8,35 g) liuotettiin dikloorimetaaniin (50 cm³) ja käsiteltiin ¾ tunnin ajan pisaroittain, sekoittaen ja pitäen sisäinen lämpötila 15-20^o:ssa ulkoisen jäähdytyksen avulla, m-klooriperoksibentsoehapolla

(10 g), joka oli dikloorimetaanissa (150 cm³). Sitten seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunnin ajan. Perhapon ylimäärä hajoitettiin lisäämällä 10 % natriumsulfiittia. Seosta pestiin puoleksi kyllästetyllä natriumbikarbonaatti-liuoksella (2x50 cm³), kunnes kaikki kiinteä m-klooribentsoehappo oli liuennut, ja sen jälkeen seosta pestiin vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella. Sitten orgaaninen jae haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle raaka 1-(3-metoksifenyyli)-sykloheksaani-1,2-oksidi keltaisena öljynä (10,6 g).

(b) Osasta (a) saatu raaka epoksidi (10,3 g) liuotettiin etanolia sisältävään metyyliamiiniin (33 %; 125 cm³) ja sitä kuumennettiin suljetussa astiassa 100-110^o:ssa 24 tunnin ajan. Seosta haihdutettiin alennetussa paineessa ja tumma, öljymäinen jäännös liuotettiin eetteriin (50 cm³). Liuosta uutettiin 2N rikkihapolla (3x25 cm³). Yhdistettyjä happouutteita uutettiin takaisin eetterillä (3 x 20 cm³), ja eetteriuutteet heitettiin pois. Hapan jae tehtiin emäksiseksi kaliumkarbonaatilla, ja tuote uutettiin dikloorimetaaniin. Yhdistetyt uutteet kuivattiin (NaSO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin vaaleanruskea kiinteä aine (8,90 g). Sykloheksaanista suoritettu toistokiteytys tuotti otsikon mukaista yhdistettä värittöminä kiteinä (4,99 g) sp. 113-4^o.

Määritetty: C, 71,6; H, 9,1; N, 5,6. C₁₄H₂₁NP₂ edellyttää C, 71,45; H, 9,0; N, 5,95 %:a.

Esimerkki 7

(1R*, 2S*)-2-(2-bromipropioni-N-metyyliamido)-1-(3-metoksifenyyli)-1-sykloheksanoli

Esimerkin 6 mukaista tuotetta (3,525 g), joka oli trietyyliamiinia (2,1 cm³, 1,525 g) sisältävässä dikloorimetaanissa (55 cm³), käsiteltiin 1 tunnin ajan, samalla sekoittaen ja pitäen sisäinen lämpötila 20^o:ssa ulkoisen jäähdätyksen avulla, 2-bromipropionyylibromidilla (3,24 g), joka oli dikloorimetaanissa (25 cm³). Seosta

pidettiin huoneenlämpötilassa edelleen 2 tunnin ajan ja sitten se väkevöitiin vähennetyssä paineessa öljymäiseksi kiinteäksi aineeksi. Kiinteä aine jaettiin veden (30 cm^3) ja eetterin (30 cm^3) välillä. Eetterijae pestiin N rikkihapolla (30 cm^3), kyllästetyllä suolaliuoksella (30 cm^3), kuivattiin (Na_2SO_4) sekä haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle raaka otsikon mukainen yhdiste vaaleanvihreänä öljynä (5,99 g), joka karakterisoitiin spektroskooppisesti.

10 Esimerkki 8

(2R*, 4aR*, 8aS*) ja (2R*, 4aS*, 8aR*-heksahydro-8a-(3-metoksifenyyli)-2,4-dimetyyli-2H-1,4-bentsoksatsin-3(4H)-oni

15 Esimerkin 7 mukaista raakaa bromiamidituotetta (5,45 g) käsiteltiin 19 tunnin ajan huoneenlämpötilassa propan-2-olissa (50 cm^3) 10N natriumhydroksidin vesiliuoksella ($4,5\text{ cm}^3$) samalla sekoittaen. Liuotin poistettiin vähennetyssä paineessa, ja vettä sisältävä jäännös laimennettiin vedellä (30 cm^3) ja uutettiin eetterillä ($3 \times 50\text{ cm}^3$).
 20 Yhdistetyt uutteen kuivattiin (Na_2SO_4), haihdutettiin ja haihdutettiin uudelleen tolueenin kanssa (50 cm^3) propan-2-oli- ja vesitähteen poistamiseksi, jolloin jäljelle jäi raaka, otsikon mukainen yhdiste vaaleanvihreänä öljynä (4,53 g).

25 Esimerkki 9

(2R*, 4aR*, 8aS*)-oktahydro-8a-(3-metoksifenyyli)-2,4-dimetyyli-2H-1,4-bentsoksatsiini

(a) Suora pelkistys

30 Litiumaluminiumhydridin (2,1 g) lietettä kuivassa eetterissä (50 cm^3) käsiteltiin 2 tunnin ajan esimerkin 8 mukaisen raakan laktaami-tuotteen (7,65g) liuoksella, joka oli kuivassa eetterissä (100 cm^3). Seosta plautusjäähdytettiin 24 tunnin ajan, se jäähdytettiin, ja sitä käsiteltiin kyllästetyllä kalsiumnatriumtartraatti-liuoksella (300 cm^3). Jakeet erotettiin, ja vesijae uutettiin

eetterillä ($3 \times 50 \text{ cm}^3$). Yhdistetyt eetteriliuokset kuivat-
tiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle otsi-
kon mukainen emäs vaaleankeltaisena öljynä (6,97 g).

5 Raaka emäs (6,71 g) uutettiin vetyoksalaattisuolakseen
etyyliasetaatissa ja toistokiteytettiin etyyliasetaat-
metanolista (puuhiili). Kiteet kerättiin ja pestiin etyy-
liasetaatilla ($2 \times 25 \text{ cm}^3$), sitten eetterillä ja kuivat-
tiin, jolloin saatiin otsikon mukaista vetyoksalaattia
värittöminä kiteinä (4,65 g) sp. $204-6^\circ$ (hajoaa kehittäen
10 kaasua).

Määritetty: C, 62,4; H, 7,8; N, 3,7. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ edel-
lyttäen C, 62,45; H, 7,45; N, 3,8 %.

(b) Vaihtoehtoinen menetelmä

15 Esimerkin 8 mukaista raakaa laktaamituotetta (4,26 g),
joka oli eetterissä (100 cm^3), käsiteltiin huoneenlämpö-
tilassa kiinteällä litiumaluminiumhydridillä (0,56 g).
Seosta palautusjäähdytettiin 3 tunnin ajan ja pidettiin
sitten huoneenlämpötilassa yli yön (22 tuntia). Lisättiin
kyllästettyä kaliumnatriumtartraattiliuosta (50 cm^3),
20 sekoitettiin 1 tunnin ajan ja jakeet erotettiin. Vesijaet-
ta uutettiin eetterillä ($3 \times 30 \text{ cm}^3$). Uutteet kuivattiin
(Na_2SO_4) ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle epäpuhdas
(4aR*, 8aS*)-4a,5,6,7,8,8a-heksahydro-8a-(3-metoksifenyyli)-
2,4-dimetyyli-4H-bentsoksatsiini värittömänä öljynä (3,5 g),
25 joka ilmalla alttiiksi joutuessaan nopeasti muuttuu kellan-
ruskeaksi.

30 Epäpuhdasta liuotetta (1,0243 g) hydrattiin etanolis-
sa (30 cm^3) 5 % Pd/C-kalysaattorin (100 mg) päällä, ilmake-
hän paineessa, $15-16^\circ$:ssa. Kokonaisabsorptio 75 cm^3 (3,07
mmol, 82 %) 280 minuutin kuluttua. Katalysaattori poistet-
tiin, pestiin etanolilla ja suodos ja pesuliuokset haih-
dutettiin vähennetyssä paineessa, jolloin jäi jäljelle
keltainen öljy (1,07 g).

35 Öljy kromatografoitiin piihappogeelillä, jotta saa-
tiin otsikon mukainen yhdiste värittömänä öljynä (0,75 g),
jonka osoitettiin spektroskooppisesti sekä oksalaattisuo-

loja seossulamispisteiden perusteella olevaa identtisiä suoraa tietä (a) valmistetun aineen kanssa.

Esimerkki 10

3- $\overline{[2R^*, 4aR^*, 8aS^*)}$ -oktahydro-2,4-dimetyyli-2H-bentsoksatsin-8a-yyli $\overline{7}$ -fenoli

(2R*, 4aR*, 8aS*)-oktahydro-8a-(3-metoksifenyyli)-2,4-dimetyyli-2H-1,4-bentsoksatsiinivetyoksalaattia (1 g) liotettiin kuivaan tolueeniin (10 cm³) typen alla. Di-isobutyylialuminiumhydridiä (20 % tolueenissa, 1,2M, 18,5 cm³) lisättiin varovasti, ja sitten seosta palautusjäähdytettiin 22 tunnin ajan. Jäähdytettyä seosta käsiteltiin hyvin varovasti kyllästetyllä Rochelle-suolaliuoksella (100 cm³) ja sen jälkeen eetterillä (50 cm³). Seosta sekoitettiin aluminiumsulojen liuottamiseksi ja sitten jakeet erotettiin. Vesijaetta uutettiin toistetusti eetterillä (8 x 30 cm³) ja sitten kloroformilla (50 cm³). Orgaaniset jakeet yhdistettiin, kuivattiin (NaSO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin epäpuhtas tuote öljynä, joka nopeasti kiteytyi (0,87 g). Kiinteä aine uutettiin hydrokloridisuolakseen, joka kiteytyi etanoli-metanolista liuottaen otsikon mukaisen yhdisteen hydrokloridin värittömänä kiteinä (0,47 g) sp. 285-8° (hajoaa 27°:n yläpuolella). Määritetty: C, 64,6; H, 8,1; N, 4,55. C₁₆G₂₃NO₂.HCl edellyttäen C, 64,5; H, 8,1; N, 4,7 %:a.

Esimerkki 11

(1R*, 2R*)-1-(3-metoksifenyyli)-2-metyyliamino sykloheksanoli ja (1R*, 2S*)-1-(3-metoksifenyyli)-2-metyyliamino sykloheksanoli

2-metyyliamino sykloheksanonin hydrokloridia

(L. Bernardi, C. Fuganti ja D. Ghiringhelli, Gazz. Chim. Ital. 1968, 98, 836-847) (20 g) lisättiin hitaasti pienissä erissä 3-metoksifenyyli magnesiumbromidin $\overline{[}$ valmistettu magnesiumista (16 g) ja 3-bromianisolistasta (120 g) $\overline{]}$ sekoitettuna palautusjäähdytysliuokseen, joka oli kuivassa eetterissä (350 cm³) ja T.H.F:ssä (200 cm³). Seosta palautusjäähdytettiin 17 tunnin ajan, ja sitten se jäähdytet-

tiin ja kaadettiin jäihin (330 g), jotka sisälsivät väkevöityä suolahappoa (60 cm³). Jakeet erotettiin ja eetterijae uutettiin 2N suolahapolla (50 cm³). Yhdistettyjä happoliuoksia uutettiin eetterillä (100 cm³), ja niitä väkevöitiin vähennetyssä paineessa T.H.F:n poistamiseksi. Vesiliuos-
 5 jäännös tehtiin alkaliseksi väkevöidyllä ammoniakilla, ja tuote uutettiin eetteriin (5 x 250 cm³). Yhdistetyt, kuivatut (Na₂SO₄) uutteen haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi öljy, joka haihdutettiin uudelleen tolueenin kanssa (50 cm³),
 10 jotta saatiin epäpuhdas aminoalkoholiseos keltaisena öljynä (27,55 g). Seisoessa öljy muodosti osittain kiteitä, ja suodattamalla erotettiin nestejake (18,03 g) sekä tahnamainen kiinteä aine (8,52 g). IR:n, NMR:n ja GLC:n perusteella kiinteän aineen osoitettiin suureksi osaksi sisältävän (1R*, 2S*)-isomeeriä sekä vähäisenä aineosana (1R*, 2R*)-isomeeriä. IR:n, NMR:n ja GLC:n perusteella nestemäisen jakeen osoitettiin sisältävän ~ 85 % (1R*, 2R*)-isomeeriä, ei havaittavia määriä (1R*, 2S*)-isomeeriä, sekä 10-15 % 1-(3-metoksifenyyli)-2-metyyliamino-
 20 sykloheksaniä. 1R*, 2R*-isomeeri muutettiin hydrokloridiksi ja toistokiteytettiin etyyliasetaatti-metanolista, mikä tuotti otsikon mukaista hydrokloridia värittöminä prismoina, sp. 217-220°C.
 Määritetty: C, 61,6; H, 8,3; N, 4,9. C₁₄H₂₁NO₂·HCl edellyttää C, 61,9; H, 8,2; N, 5,15 %.

Esimerkki 12

(2R*, 4aR*, 8aR*) ja (2R*, 4aS*, 8aS*)-heksahydro-8a-(3-metoksifenyyli)-2,4-dimetyyli-2H-1,4-bentsoksatsin-3(4H)-
 30 oni
 Raakaa (1R*, 2R*)-1-(3-metoksifenyyli)-2-metyyliamino-
 sykloheksanolia (4,7 g, esimerkistä 11) liuotettiin dikloorimetaaniin (50 cm³), joka sisälsi trietyyliamiinia (2,8 cm³,
 2,02 g). Liuos jäähdytettiin 10°C:een kylmävesihauteessa ja sitä käsiteltiin pisaroittain 2-bromipropionyylibromidil-
 35 la (2,33 cm³, 4,32 g). Seosta sekoitettiin 1 tunnin ajan samalla jäähdyttäen ja sitten se väkevöitiin vähennety-

sä paineessa öljymäiseksi kiinteäksi aineeksi. Tämä jaettiin N suolahapon (50 cm^3) ja eetterin (50 cm^3) välillä ja vesijae uutettiin edelleen eetterillä ($3 \times 20 \text{ cm}^3$). Eetteriuutteet kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle raaka (1R*, 2R*)-2-(2-bromipropionyyli-N-metyyliamino)-1-(3-metoksifenyyli)sykloheksanoli keltaisena öljynä (7,7 g).

Raaka, öljymäinen bromiamidi (7,7 g) liuotettiin lämpimään propan-2-oliin (50 cm^3) ja käsiteltiin voimakkaasti sekoittaen 10N natriumhydroksidin vesiliuoksella (4 cm^3). Seosta pidettiin huoneenlämpötilassa yli yön, ja se väkevöitiin vähennetyssä paineessa. Jäännöstä haihdutettiin uudelleen tolueenin kanssa (50 cm^3) propan-2-olin poistamiseksi, ja jäännös laimennettiin vedellä (50 cm^3). Tuote uutettiin eetteriin ($4 \times 25 \text{ cm}^3$), ja uutteet kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle otsikon mukaisten diastereoisomeerien raaka seos ruskeana öljynä (5,42 g).

Esimerkki 13

(2R*, 4aR*, 8aR*) ja (2R*, 4aS*, 8aS*)-oktahydro-8a-(3-metoksifenyyli)-2,4-dimetyyli-2H-1,4-bentsoksatsiinit

Litiumaluminiumhydridiä (1,8 g) sekoitettiin ja palautusjäähdytettiin kuivassa eetterissä (50 cm^3) 5 min. ajan, ennenkuin hitaasti, 30 minuutin kuluessa, lisättiin esimerkin 12 mukaisten (2R*, 4aR*, 8aR*)- ja (2R*, 4aS*, 8aS*)-laktaamituotteiden seos, joka oli kuivassa eetterissä (100 cm^3). Seosta palautusjäähdytettiin 4 tunnin ajan, ja sitten se jäähdytettiin, ja sitä käsiteltiin kyllästetyllä Rochelle-suolaliuoksella (100 cm^3) ja vedellä (25 cm^3). Jakeet erotettiin ja vesijae uutettiin edelleen eetterillä. Yhdistetyt eetterijakeet kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle otsikon mukaisten bentsoksatsiinien raaka seos öljynä jäljelle (4,47 g). Seos erotettiin kromatografisesti piihappogeelin päällä, mikä tuotti otsikon mukaisen yhdisteen (2R*, 4aR*, 8aR*)-

isomeerin (2,53 g), joka kiteytyi seisoessaan ja otsikon mukaisen (2R*, 4aS*, 8aS*)-isomeerin (1,63 g) öljynä.

Esimerkki 14

5 (4aR*, 8aS*)-heksahydro-8a-(3-metoksifenyyli)-4-metyyli-
2H-1,4-bentsoksatsin-3(4H)-oni

Esimerkin 6 mukaista tuotetta (4,7 g), joka oli dikloorimetaanissa (60 cm³) ja sisälsi trietyyliamiinia (2,8 cm³), käsiteltiin pisaroittain klooriasetyylikloridilla (1,6 cm³) samalla sekoittaen ja käyttäen ulkopuolista 10 jäähdytystä. Seosta sekoitettiin edelleen 3/4 tunnin ajan ja sitten se haihdutettiin. Jäännös liuotettiin 2N rikkihappoon (30 cm³) ja neutraali tuote uutettiin eetteriin. Eetteriuutteet pestiin 2N rikkihapolla, vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella sekä kuivattiin (Na₂SO₄). Liuottimen poistaminen jätti jäljelle (1R*, 2R*)-2-(2-klooriasetyyli-N-metyyliamino)-1-(3-metoksifenyyli)sykloheksanolin öljynä (6,44 g).

Raakaa amidia (6,03 g) liuotettiin lämpimään propan-2-oliin (60 cm³), ja sitä käsiteltiin 10N natriumhydroksidiliuoksella (5,8 cm³). Seosta sekoitettiin voimakkaasti 20 huoneenlämpötilassa 1 tunnin ajan. Liuotin poistettiin, ja vesijäännös laimennettiin vedellä (30 cm³). Syklisoitu tuote uutettiin eetteriin ja yhdistetyt uutteet pestiin kylästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin (Na₂SO₄). Liuottimen poistaminen jätti jäljelle raa'an otsikon mukaisen 25 tuotteen öljynä (5,26 g).

Esimerkki 15

(2R*, 4aS*, 8aR*)-heksahydro-8a-(3-metoksifenyyli)-2,4-dimetyyli-2H-1,4-bentsoksatsin-3(4H)-oni

30 Raa'an (4aR*, 8aS*)-heksahydro-8a-(3-metoksifenyyli)-4-metyyli-2H-bentsoksatsin-3(4H)-onin (1,63 g) liuosta, joka oli kuivassa THF:ssä (5 cm³), lisättiin pisaroittain typen alla, 10⁰:ssa litium-isopropyyliamidin [valmistettu n-butyylilitiumista, 1,55M heksaanissa (3,75 cm³), ja 35 di-isopropyyliamiinista (0,82 cm³, 0,59 g), THF:ssä (2 cm³)]⁷ liuokseen, jota sekoitettiin. Seosta sekoitettiin

15 minuutin ajan 10° :ssa ja sitten sitä käsiteltiin metyyli-
 lijodidilla (1 cm^3 , 2,28 g). Sekoittamista jatkettiin edel-
 leen 15 minuutin ajan ja sitten seos kaadettiin 0,5N suola-
 happoon (25 cm^3), ja se väkevöitiin vähennetyssä painees-
 sa THF:n ja metyylijodidin ylimäärän poistamiseksi. Sitten
 tuote uutettiin eetteriin ja uutteen kuivattiin (Na_2SO_4)
 ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi keltainen, kumi-
 mainen aine (1,63 g), jonka osoitettiin IR:n, NMR:n ja GLC:n
 perusteella sisältävän $\sim 85\%$ otsikon mukaista yhdistettä
 ja noin 5% (2R*, 4aR*, 8aS*)-isomeeria.

Esimerkki 16

(2R*, 4aR*, 8aS*)-2-etyyli-heksahydro-8a-(3-metoksifenyyli)-
 4-metyyli-2H-1,4-bentsoksatsin-3(4H)-oni

15 Esimerkin 6 mukaista tuotetta (2,35 g), joka oli
 trietyyliamiinia ($1,4\text{ cm}^3$) sisältävässä dikloorimetaanis-
 sa (25 cm^3), käsiteltiin pisaroittain 2-bromibutyryyliklori-
 dilla ($1,2\text{ cm}^3$). Seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöti-
 laan $2\frac{1}{2}$ tunnin aikana. Liuotin poistettiin ja puolikiinteä
 20 jäännös jaettiin eetterin (50 cm^3) ja N suolahapon (50 cm^3)
 välillä. Vesijae uutettiin edelleen eetterillä, ja yhdis-
 tetyt eetteriuutteet kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin,
 jolloin jäi jäljelle bromi-amidi öljynä (3,73 g).

25 Raakaa bromi-amidia (3,65 g), joka oli lämpimässä
 propan-2-olissa (30 cm^3) käsiteltiin 10N natriumhydroksidi-
 liuoksella (3 cm^3) samalla voimakkaasti sekoittaen 3 tun-
 nin ajan. Liuotin poistettiin ja vettä sisältävä jäännös
 laimennettiin vedellä (30 cm^3). Tuote uutettiin eetteriin,
 kuivattiin (Na_2SO_4), ja liuotin poistettiin, jolloin jäl-
 30 jelle jäi raaka, otsion mukainen yhdiste öljyssä (2,55 g).

Esimerkki 17

(2R*, 4aR*, 8aR*)-3-(oktahydro-2,4-dimetyyli-2H-1,4-
 ben tsoksatsin-8a-yyli)-fenoli

35 Esimerkin 13 mukaista (2R*, 4aR*, 8aR*)-tuotetta
 (2,24 g) joka oli kuivassa tolueenissa (22 cm^3), käsitel-
 tiin argonin alla, huoneen lämpötilassa di-isobutyyli-

aluminiumhydridillä (25^o paino-% tolueenissa, 11 cm³) ja seosta palautusjäähdytettiin 22 tunnin ajan. Jäähdytystä liuosta käsiteltiin kyllästetyllä kaliumnatriumtartraattiliuoksella (25 cm³) eetterillä (20 cm³) sekä vedellä (10 cm³) ja sekoitettiin, kunnes aluminiumsuolet olivat liuenneet. Seos erotettiin. Vesijae uutettiin eetterillä ja yhdistetyt orgaaniset liuokset kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin fenoli jäi jäljelle kiinteänä aineena (2,11 g), sp. 188-193^o. Kiinteä aine uutettiin hydrokloridisuolakseen etyyliasetaatissa, ja suola toistokiteytettiin etyyliasetaatti-metanolista, mikä tuotti otsikon mukaisen yhdisteen hydrokloridin värittöminä kiteinä (2,17 g) sp. 246-8^o (hajoaa nopeasti 200^o:n yläpuolella). Määritetty: C, 64,6; H, 8,4; N, 4,5. C₁₆H₂₃NO₂. HCl edellyttää C, 64,5; H, 8,1; N, 4,7 %:a.

Esimerkki 18

(2R*, 4aR*, 8aS*)-3-(oktahydro-2,4-dimetyyli-2H-1,4-bentsoksatsin-8a-yyli)fenoli

Esimerkin 13 mukaista (2R*, 4aS*, 8aS*)-liuotetta (1,4 g) joka oli tolueenissa (15 cm³), käsiteltiin argonin alla huoneenlämpötilassa di-isobutyylialuminiumhydridillä (25 paino-% tolueenissa, 6,7 cm³) ja seosta palautusjäähdytettiin 22 tunnin ajan. Jäähdytettyä liuosta käsiteltiin varovaisesti kyllästetyllä kaliumnatriumtartraattiliuoksella (25 cm³), eetterillä (20 cm³) sekä vedellä (10 cm³) ja sitä sekoitettiin, kunnes aluminiumsuolet olivat liuenneet. Seos erotettiin. Vesijae uutettiin eetterillä ja yhdistetyt orgaaniset liuokset kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin fenoli jäi jäljelle värittömänä öljynä (1,46 g). Öljy muutettiin hydrokloridisuolakseen etyyliasetaatti-eetterissä ja suola kiteytettiin etyyliasetaatti-metanolista, mikä antoi otsikon mukaisen yhdisteen hydrokloridin värittöminä kiteinä (1,2 g), sp. 246-8^o (hajoaa nopeasti 200^o:n yläpuolella). Määritetty: C, 64,4; H, 8,3; N, 4,3. C₁₆H₂₃NO₂. HCl edellyttää C, 69,5; H, 8,1; N, 4,7 %:a.

Esimerkki 19

(4aR*, 8aS*)-oktahydro-8a(3-metoksifenyyli)-4-metyyli-2H-1,4-bentsoksatsiini.

a) käyttämällä litiumaluminiumhydridiä:

- 5 Esimerkin 14 mukaista raakaa tuotetta (1,02 g) kuivassa eetterissä (50 cm³) lisättiin pisaroittain 3/4 tunnin kuluessa litiumaluminiumhydridin (0,35 g) palautusjäähdytyslietteeseen, joka oli kuivassa eetterissä (25 cm³). 6 tunnin mittaisen palautusjäähdytyksen jälkeen seos jäähdytetään ja sitä käsiteltiin pisaroittain kyllästetyllä Rochelle-suolaliuoksella (100 cm³), ja seosta sekoitettiin, kunnes kiinteät aineet liukeneivat. Jakeet erotettiin, ja vesijaetta uutettiin eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset liuokset kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle
- 10 otsikon mukainen yhdiste kirkkaana öljynä (0,93 g).
- 15

b) käyttämällä boraani-T.H.F.kompleksia:

- Esimerkin 14 mukaista tuotetta (1,02 g), joka oli kuivassa T.H.F.:ssä (10 cm³), käsiteltiin huoneen lämpötilassa, typen alla boraani-T.H.F.-kompleksilla (1M
- 20 T.H.F.:ssä, 10 cm³). Seosta pidettiin huoneen lämpötilassa, typen alla 24 tunnin ajan, ja se lisättiin sitten vetyperoksidin (20 tilav. 6 % paino/tilav., 25 cm³) ja 2N natriumhydroksidin (5 cm³) seokseen. ½ tunnin kuluttua lisättiin natriumsulfiittia, kunnes tärkkelys-jodipaperin avulla ei enää havaittu peroksidia ja jakeet erotettiin. Vesijae uutettiin eetterillä ja yhdistetyt orgaaniset jakeet kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin. Jäännös haihdutettiin uudelleen tolueenin kanssa (50 cm³). Lähes väritöntä, öljymäistä boraani-adduktia (1,1 g) pidettiin avoimessa pullossa 4 viikon ajan, jotta se hydrolysoituisi ilman kosteuden ansiosta antaen samean, kiinteän massan. Massa jaettiin N natriumhydroksidin (15 cm³) ja eetterin (15 cm³) välillä ja vesijae uutettiin edelleen eetterillä. Eetterijakeet kuivattiin (NaSO₄) ja haihdutettiin,
- 30 jolloin ne tuottivat otsikon mukaisen yhdisteen kirkkaana,
- 35

värittömänä öljymä (0,74 g).

Esimerkki 20

(4aR*, 8aS*)-3-(oktahydro-4-metyyli-2H-1,4-bentsoksatsin-8a-yyli)fenoli

- 5 Esimerkin 19 mukaista raakaa tuotetta (1,34 g), joka oli kuivassa tolueenissa (20 cm³), käsiteltiin huoneen lämpötilassa typen alla di-isobutyylialuminiumhydridillä (1,2M tolueenissa, 8,6 cm³). Liuosta palautusjäähdytettiin 22 tunnin ajan. Jäähdytettyä liuosta käsiteltiin kyllästetyllä Rochelle-suolaliuoksella (50 cm³), sitten vedellä (12,5 cm³) sekä eetterillä (15 cm³). Syntyvää lietettä sekoitettiin, kunnes aluminiumsuolet olivat lienneet. Seos erotettiin. Vesijae uutettiin kloroformilla (4 x 30 cm³) ja yhdistetyt orgaaniset jakeet kuivattiin (Na₂SO₄) sekä haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle vaaleanpunainen kiinteä aine (1,16 g). Tämä muutettiin hydrokloridisuolakseen etyyliasetaatti-metanoli-eetterissä, ja kiinteätä liuotetta pestiin eetterillä, mikä antoi otsikon mukaisen yhdisteen hydrokloridin 2/3 hydraatin kiteisenä, kiinteänä aineena (0,69 g), sp. 250-2° (hajoaa).
- 10 Määritetty: C, 60,9; H, 7,8; N, 4,5. C₁₅H₂₁NO₂.HCl.2/3 H₂O edellyttää C, 60,9; H, 7,95; N, 4,7 %.

Esimerkki 21

- 25 (2R*, 4aS*, 8aR*)-oktahydro-8a-(3-metoksifenyyli)-2,4-dimetyyli-2H-1,4-bentsoksatsiini

- Esimerkin 15 mukaista raakaa tuotetta (1,36 g), joka oli kuivassa eetterissä (25 cm³), lisättiin pisaroittain sekoitettuun litiumaluminiumhydridin (0,45 g) palautusjäähdytys-suspensioon, joka oli kuivassa eetterissä (10 cm³). Seosta palautusjäähdytettiin 6 tunnin ajan, ja sitten sen annettiin jäähtyä. Lisättiin kyllästettyä Rochelle-suolaliuosta (50 cm³), ja seosta sekoitettiin aluminiumsuolet liuottamiseksi. Jakeet erotettiin, ja vesijae uutettiin edelleen eetterillä. Uutteet kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle otsikon mukaista tuotetta öljymä (1,27 g). Raaka, otsikon mukainen.
- 30
- 35

emäs (1,1 g) muutettiin etyyliasetaatissa vetyoksalaatti-suolakseen, joka toistokiteytettiin etyyliasetaattimetanolista, mikä tuotti kiteitä (0,73 g), sp. 213-5⁰ (hajoaa). Määritetty: C, 62,3; H, 7,5; N, 3,6. $C_{17}H_{25}NO_2 \cdot C_2H_2O_4$
 5 edellyttää C, 62,45; H, 7,45; N, 3,8 %:a.

Esimerkki 22

(2R*, 4aS*, 8aR*)-3-(oktahydro-2,4-dimetyyli-2H-1,4-bentsoksatsin-8a-yyli)-fenoli

Esimerkin 21 mukaista oksalaattisuolaa (0,73 g)
 10 lietetttiin kuivaan tolueeniin (7,5 cm³) typen alla ja käsiteltiin di-isobutyylialuminiumhydridillä (25 % paino/paino-% 8 cm³:ssä tolueenia) huoneenlämpötilassa. Seosta palautusjäähdytettiin 21 tunnin ajan, sitten lisättiin edelleen di-isobutyylialuminiumhydridi-liuosta (4 cm³)
 15 2 erässä. Kuumennusta jatkettiin edelleen 28 tunnin ajan, sitten seoksen annettiin jäähtyä. Liuosta käsiteltiin kyllästetyllä Rochelle-suolaliuoksella (50 cm³), vedellä (10 cm³) ja eetterillä (20 cm³) sekä sekoitettiin $\frac{1}{2}$ tunnin ajan aluminiumsuolojen liuottamiseksi. Seos erotettiin
 20 ja vesijae uutettiin eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset jakeet kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi raaka otsikon mukainen yhdiste kiinteänä aineena (0,59 g). Kiinteä aine muutettiin hydrokloridikseen etyyliasetaatti-eetterissä, ja suola toistokiteytettiin etyyliasetaatti-metanolista värittöminä kiteinä (0,30 g) sp. 291-291,5⁰ (hajoaa ennen sulamista).
 25 Määritetty: C, 64,3; H, 8,2; N, 4,6. $C_{16}H_{23}NO_2 \cdot HCl$ edellyttää C, 64,5; H, 8,1; N, 4,7 %:a.

Esimerkki 23

(2R*, 4aR*, 8aS*)-2-etyyli-oktahydro-8a-(3-metoksifenyyli)-4-metyyli-2H-1,4-bentsoksatsiini

Litiumaluminiumhydridin (0,8 g) lämmintä lietettä kuivassa eetterissä (20 cm³) sekoitettiin 5 minuutin ajan ennenkuin lisättiin pisaroittain 15 minuutin kuluessa
 35 esimerkin 16 mukainen raaka tuote (2,55 g), joka oli liuotettu eetteriin (50 cm³). Seosta palautusjäähdytettiin

6 tunnin ajan. Jäähdytystä liuosta käsiteltiin kyllästetyllä Rochelle-suolaliuoksella (75 cm³) sekä vedellä (25 cm³) ja sekoitettiin, kunnes aluminiumsuolet liukenivat. Jakeet erotettiin, ja vesijake uutettiin eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset liuokset kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi öljy (2,29 g).

Etyyliasetaatissa oleva raaka öljy (2,07 g) suodatettiin lämpimään oksaalihiappodihydraatin (0,9 g) liuokseen, joka oli etyyliasetaatissa. Oksalaattisuolan laskeutuneet kiteet (1,74 g) toistokiteytettiin etyyliasetaatimetanolista, jolloin saatiin puhdas otsikon mukainen yhdiste vetyoksalaattina (1,26 g), Sulamispiste 207-9⁰ (hajoaa). Määritetty: C, 63,6; H, 7,8; N, 3,5. C₁₈H₂₇NO₂ · C₂H₂O₄ edellyttää C, 63,3; H, 7,7; N, 3,7 %:a.

15 Esimerkki 24

(2R*, 4aR*, 8aS*)-3-(2-etyyli oktahydro-4-metyyli-2H-1,4-bentsoksatsin-8a-yyli)-fenoli

Esimerkin 23 mukainen vetyoksalaatti tuote (1,09 g) lietettiin kuivaan teolueeniin (10 cm³) typen alla, ja sitä käsiteltiin di-isobutyylialuminiumhydridillä (1,2 M tolueenissa, 14,4 cm³, 17,3 mmol). Liuosta palautusjäähdytettiin typen alla 22 tunnin ajan. Jäähdytystä liuosta käsiteltiin kyllästetyllä Rochelle-suolaliuoksella (50 cm³), ja sen jälkeen eetterillä (15 cm³) ja vedellä (12,5 cm³). Syntyvää lietettä sekoitettiin, kunnes aluminiumsuolet olivat lienneet, sitten jakeet erotettiin ja vesijake uutettiin eetterillä ja kloroformilla. Yhdistetyt orgaaniset jakeet kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle raaka emäs suurina prismoina (0,9 g). Aine muutettiin hydrokloridisuolakseen, joka toistokiteytettiin etyyliasetaatimetanolista, ja saatiin täten otsikon mukaisen yhdisteen hydrokloridi väriltöminä kiteinä (0,56 g), sp. 233-5⁰ (hajoaa). Määritetty: C, 65,4; H, 9,0; N, 4,15; C₁₇H₂₅NO₂ · HCl edellyttää C, 65,5; H, 8,4; N, 4,5 %:a.

Esimerkki 25

(2R*, 4aS*, 8aS*) ja (2R*, 4aR*, 8aR*)-2-etyyliheksahydro-8a-)3-metoksifenyyli)-4-metyyli-2H-1,4-bentsoksatsin-3-(4H)-oni

5 Esimerkin 11 mukaista (1R*,2R*)-tuotetta (4,7 g), joka oli trietyyliamiinia (2,8 cm³) sisältävässä dikloorime-taanissa (50 cm³), käsiteltiin samalla jäähdyttäen, pisa-roittain 2-bromibutyryylikloridilla (2,5 cm³). Liuoksen annettiin seisoa 1 tunnin ajan. Liuotin poistettiin ja
10 jäännös jaettiin eetterin (50 cm³) ja N suolahapon (50 cm³) välillä. Yhdistetyt eetteriliuokset kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle raaka bromiamidi öljynä (8,09 g).

 Öljymäistä bromiamidia (8,0 g) käsiteltiin lämpimässä
15 propan-2-olissa (50 cm³) 10N natriumhydroksidiliuoksella (4 cm³) voimakkaasti sekoittaen 1 tunnin ajan. Seos jätet-tiin yön yli huoneen lämpötilaan, ja sitten se väkevöitiin. Vettä sisältävä jäännös laimennettiin vedellä (50 cm³), ja laktaami-tuote uutettiin eetteriin, kuivattiin (Na₂SO₄)
20 sekä haihdutettiin, jolloin saatiin raaka otsikon mukainen yhdiste öljynä (6,02 g), joka sisälsi isomeerin seosta suhteessa 60:40.

Esimerkki 26

(2R*, 4aR, 8aR*) ja (2R*, 4aS*, 8aS*)-2-etyylioktahydro-
25 8a-(3-metoksifenyyli)-4-metyyli-2H-1,4-bentsoksatsiinit

 Kuivaan eetteriin (50 cm³) valmistettua litiumalumi-niumhydridin (1,9 g) lietettä palautusjäähdytettiin 5 mi-nuutin ajan, ennenkuin hitaasti, $\frac{1}{2}$ tunnin kuluessa, lisät-tiin esimerkin 25 mukaisia laktaamiseosten tuotteita
30 (6,02 g), jotka olivat eetterissä (100 cm³). Seosta palau-tusjäähdytettiin 4 tunnin ajan, se jäähdytettiin, käsitel-tiin kyllästetyllä Rochelle-suolaliuoksella (100 cm³) sekä vedellä (25 cm³) sekoitettiin, kunnes aluminiumsuo-lat liukenivat ja erotettiin. Vesijae uutettiin eetteril-lä ja yhdistetyt eetteriliuokset kuivattiin (Na₂SO₄) ja
35

haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukaisten yhdisteiden seos öljynä (5,04 g).

Seos (4,9 g) erotettiin kromatografisesti piihappogeelillä, mikä tuotti lähes puhtaan (2R*, 4aR*, 8aR*)-isomeerin (2,27 g). (2R*, 4aS*, 8aS*)-isomeeri on sisältänyt (2R*, 4aR*, 8aR*)-isomeeriä, mutta se sisälsi vähäisiä määriä muita, pieniä epäpuhtauksia.

Esimerkki 27

(2R*, 4aR*, 8aR*)-3-(2-etyylioktahydro-4-metyyli-2H-1,4-bentsoksatsin-8a-yyli)fenoli

Esimerkin 26 mukaista, puhdistettua (2R*, 4aR*, 8aR*)-isomeeria (99 %:isesti puhdas GLC:n perusteella) (2,04 g), joka oli tolueenissa, käsiteltiin huoneen lämpötilassa typen alla di-isobutyylialuminiumhydridillä (25 paino/paino-% tolueenissa, 9,5 cm³). Seosta palautusjäähdytettiin typen alla 22 tunnin ajan, se jäähdytettiin, käsiteltiin kyllästetyllä Rochelle-suolaliuoksella (59 cm³) sekä eetterillä (10 cm³). Seosta sekoitettiin aluminiumsuolojen liuottamiseksi, erotettiin ja vesijae uutettiin eetterillä (3x50 cm³). Yhdistetyt orgaaniset jakeet kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäi jäljelle raaka, otsikon mukainen yhdiste kiinteänä aineena (1,85 g). Kiinteä aine (1,77 g) liuotettiin etyyliasetaattiin ja lisättiin oksaalihappodihydraatin (0,81 g) liuokseen, joka oli etyyliasetaatissa. Kiinteä laskeutunut aine toistokiteytettiin etyyliasetaatti-metanolista, jotta saatiin otsikon mukainen vetyoksalaattiyhdiste neulasina (1,82 g), sp. 186,5-188° (hajoaa).

Määritetty: C, 62,6; H, 7,55; N, 3,6. V₁₇H₂₅NO₂·C₂H₂O₄ edellyttäen C, 62,45; H, 7,45; N, 3,8 %:a.

Esimerkki 28

(2R*, 4aS*, 8aS*)-3-(2-etyylioktahydro-4-metyyli-2H-1,4-bentsoksatsin-8a-yyli)-fenoli

Esimerkin 26 mukaista, osittain puhdistettua (2R*, 4aS*, 8aS*)-tuotetta [GLC:n perusteella 87,8 % 2R*, 4aS*, 8aS*; 4,5 % 2R*, 4aR*, 8aR*] (1,48 g), joka oli

- tolueenissa (15 cm^3) käsiteltiin typen alla huoneen lämpötilassa di-isobutyylialuminiumhydridillä (25 paino/paino-% tolueenissa, 7 cm^3). Sitten seosta palautusjäähdytettiin 17 tunnin ajan, se jäähdytettiin, ja sitä käsiteltiin kyl-
- 5 lästetyllä Rochelle-suolaliuoksella (50 cm^3) ja vedellä (10 cm^3). Seosta sekoitettiin, kunnes aluminiumsuolet liu-
- kenivat ja erotettiin. Orgaaniset jakeet kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin raaka otsikon mukainen yhdiste öljynä (1,46 g). Raakaa emästä (1,25 g)
- 10 liuotettiin etyyliasetaattiin ja lisättiin oksaalihapon dihydraatin (0,57 g) liuokseen etyyliasetaatissa. Kiinteä aine, joka laskeutui, toistokiteytettiin etyyliasetaatti-
- metanolista, joka antoi otsikon mukaisen yhdisteen vety-
- oksalaattina (1,07 g), sp. $208-210^\circ$ (hajoaa).
- 15 Määritetty: C, 62,6; H, 7,7; N, 3,6. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ edellyttäen C, 62,45; H, 7,45; N, 3,8 %:a.

Esimerkki 29

(1R*, 2S*)-1-(3-metoksifenyyli)-2-metyyliamino-1-syklo-

pentanoli

- 20 Raakaa 1-(3-metoksifenyyli)syklopenteenioksidia (valmistettu Saksal.patenttijulkaisun 2 942 644:n menetelmän mukaisesti) käsitellään etanolia sisältävällä metyyliamiini-liuoksella edellä esitetyn esimerkin 6(b)menetelmän mukaisesti otsikon mukaisen yhdisteen saamiseksi.

- 25 Esimerkki 30

(1R*, 2S*)-2-(2-bromipropion-N-metyyliamido)-1-(3-metoksi-

fenyyli)-1-syklopentanol

- Esimerkin 29 mukaista tuotetta käsitellään 2-bromipropionyylibromidilla esimerkin 7 menetelmän mukaisesti, jotta
- 30 saadaan raaka, otsikon mukainen yhdiste.

Esimerkki 31

4a,6,7,7a-tetrahydro-7a-(3-metoksifenyyli)-2,4-dimetyyli-

2H,5H-syklopent/57 /1,47-oksatsin-3(4H)-oni

- Esimerkin 30 mukaista raakaa bromiamidi-liuotetta kä-
- 35 sitellään natriumhydroksidilla esimerkin 8 mukaisella menetelmällä, jotta saadaan otsikon mukainen yhdiste.

Esimerkki 32

Haksahydro-7a-(3-metoksifenyyli)-2,4-dimetyyli-2H,5H-syklo-
lopent/5 /1,4-oksatsiini

- 5 Esimerkin 31 mukainen tuote pelkistetään esimerkin
9a mukaisella menetelmällä otsikon mukaisen yhdisteen saami-
seksi.

Esimerkki 33

(1R*, 2S*)-2-(2-bromononan-N-metyyliamidi)-1-(3-metoksi-
fenyyli)-1-sykloheksanoli

- 10 Esimerkin 6 mukaista tuotetta käsitellään 2-brominona-
noylikloridilla esimerkin 7 mukaisella menetelmällä otsikon
mukaisen yhdisteen tuottamiseksi.

Esimerkki 34

- 15 Heksahydro-2-heptyyli-8a-(3-metoksifenyyli)-4-metyyli-2H-
/1,4-bentsoksatsin-3(4H)-oni

Esimerkin 33 mukaista raakaa tuotetta käsitellään
esimerkin 8 mukaisella menetelmällä otsikon mukaisen tuot-
teen saamiseksi.

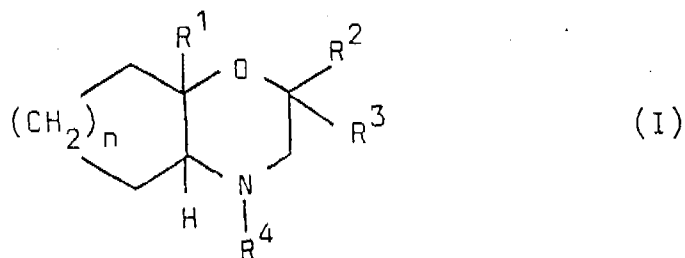
Esimerkki 35

- 20 Oktahydro-2-heptyyli-8a-(3-metoksifenyyli)-4-metyyli-2H-
/1,4-bentsoksatsiini

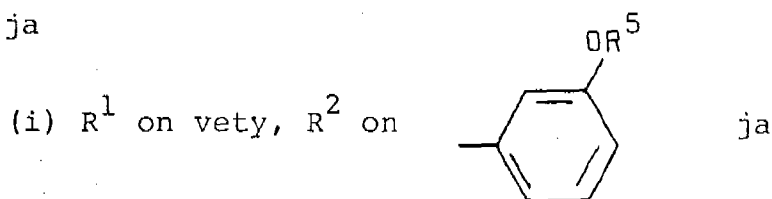
Esimerkin 34 mukainen tuote pelkistetään esimerkin
9a mukaisella menetelmällä, jotta saadaan otsikon mukainen
yhdiste.

Patenttivaatimukset:

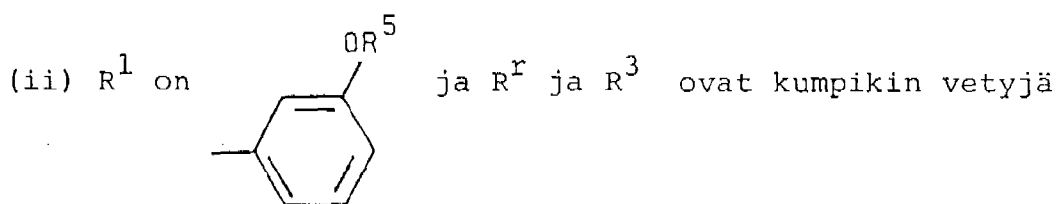
1. Menetelmä seuraavan yleisen kaavan (I) mukaisen morfoliini-johdannaisen



15 tai sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi, missä kaavassa n on 1,2 tai 3, R^4 on vety, alempi alkyyli, alempi alkenyyli, alempi alkynyyli, aryyli(alempi)-alkyyli, 2-tetrahydrofuryylimetyyli tai syklo(alempi)alkyyylimetyyli ja

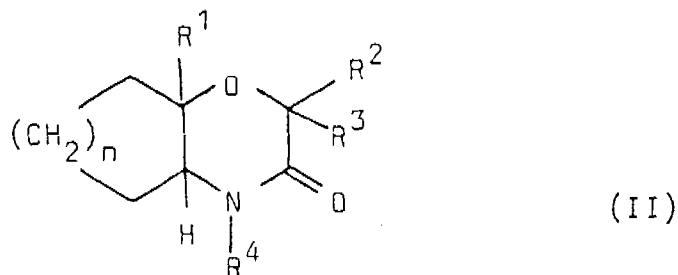


R^3 on alkyyli, jossa on 1-10 hiiliatomia tai



30 tai alkyylejä, joissa on 1-10 hiiliatomia (missä OR^5 on hydroksi, asyylioksi tai suojattu hydroksi-ryhmä), t u n n e t t u siitä, että

(a) pelkistetään yleisen kaavan (II) mukainen laktaami



missä n , R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät yllä esitettyä, tai
 (b) N-alkyloidaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^4
 on vety, jotta saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jos-
 sa R^4 on alempi alkyyli, alempi alkenyyli, alempi alkynyy-
 5 li, aryyli-(alempi)alkyyli, 2-tetrahydrofuryylimetyyli
 tai sykloalkyylimetyyli, tai

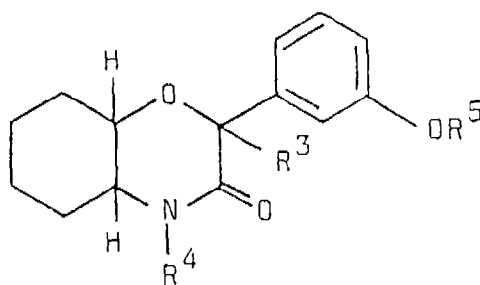
(c) poistetaan suojaava ryhmä kaavan (I) mukaisesta yhdis-
 teestä, jossa OR^5 on suojattu hydroksi-ryhmä, jotta saadaan
 kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa OR^5 on hydroksi-ryhmä,
 10 tai

(d) hydrogenolysoidaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa
 R^4 on bentsyyli, jotta saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste,
 jossa R^4 on vety, tai

(e) dealkyloidaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^4 on
 15 alempi alkyyli, jotta saadaan kaavan (I) yhdiste, jossa R^4
 on vety, tai

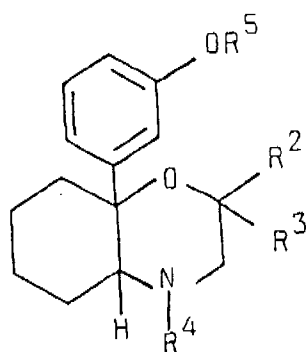
(f) asyloidaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa OR^5 on
 hydroksi, jotta saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa
 OR^5 on asyylioksi-ryhmä, ja jos halutaan, muutetaan saatu,
 20 kaavan I mukainen emäs happoadditiosuolakseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
 n e t t u siitä, että pelkistetään seuraavan kaavan mu-
 kainen laktaami



jossa R^4 ja R^5 ovat, kuten on määritelty patenttivaatimuk-
 sessa 1 ja R^3 on alkyyli tai 1-10 hiiliatomia.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
 35 n e t t u siitä, että pelkistetään seuraavan kaavan mukai-
 nen laktaami



jossa R^4 ja R^5 ovat, kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 1, ja R^2 ja R^3 ovat kumpikin vety tai alkyyli, jossa on 1-10 hiiliatomia.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksien 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tuotteessa $-OR^5$ on hydroksi, asyylioksi tai alempi alkoksi.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-4-metyylioktahydro-2H-1,4-bentsoksatsiinin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 3-(2-etyyli-4-metyylioktahydro-2H-1,4-bentsoksatsin-2-yyli)fenolin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä oktahydro-8a-(3-metoksifenyyli)-2,4-dimetyyli-2H-1,4-bentsoksatsiinin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 3-(oktahydro-2,4-dimetyyli-2H-bentsoksatsin-8a-yyli)fenolin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 3-/[2R*, 4aR*, 8aS*]-oktahydro-2,4-dimetyyli-2H-bentsoksatsin-8a-yyli]fenolin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä oktahydro-8a-(3-metoksifenyyli)-4-metyyli-2H-1,4-bentsoksatsiinin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 3-(oktahydro-1-metyyli-2H-1,4-bentsoksatsin-8a-yyli)fenolin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi.

5 12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 2-etyylioktahydro-8a-(3-metoksifenyyli)-4-metyyli-2H-1,4-bentsoksatsiinin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi.

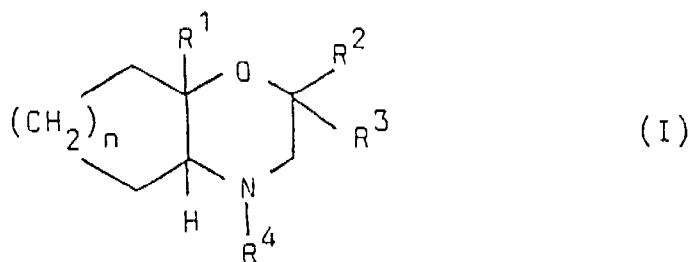
10 13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 3-(2-etyylioktahydro-4-metyyli-2H-1,4-bentsoksatin-8a-yyli)fenolin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi.

15 14. Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan (I) mukainen morfoliini-johdannainen patenttivaatimuksen 1 mukaisesti määritetty (jossa -OR⁵ on hydroksi, asyylioksi tai alempi alkoksi), tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola yhdistetään farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa.

20 15. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aine valmistetaan minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-13 mukaisella menetelmällä.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av ett morfolin-derivat med den allmänna formeln (I)

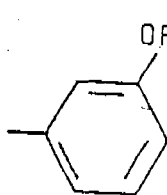


eller ett syraadditionssalt därav, varvid n betecknar 1, 2 eller 3, R⁴ är väte, lägre alkyl, lägre alkenyl, lägre alkynyl, aryl(lägre)alkyl, 2-tetrahydrofurylmetyl eller cyklo(lägre)alkylmetyl, och

15

(i) R¹ är väte, R² är

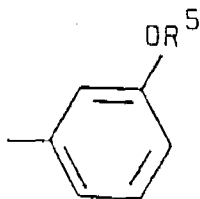
20



och

R³ är alkyl med 1-10 kolatomer, eller

25 (ii) R¹ är

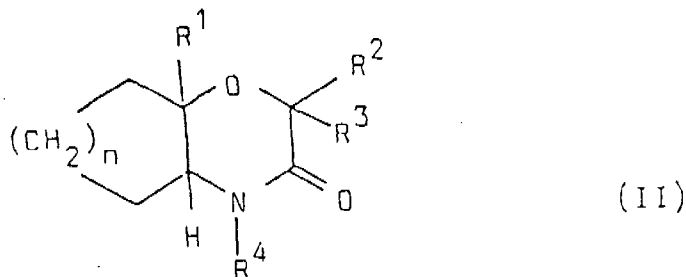


och R² och R³ är vardera väte

30 eller alkyl med 1-10 kolatomer (vari OR⁵ är hydroxi, acyoxi eller en skyddad hydroxigrupp), k ä n n e t e c k n a t därav, att förfarandet omfattar

(a) reducerande av ett laktam med den allmänna formeln (II)

5



vari n , R^1 , R^2 har ovan angivna betydelser, eller

10 (b) N-alkylerande av en förening med formeln (I),
vari R^4 är väte, för erhållande av en förening med formeln
(I), vari R^4 är lägre alkyl, lägre alkenyl, lägre alkynyl,
aryl(lägre)alkyl, 2-tetrahydrofurylmetyl eller cykloalkyl-
metyl, eller

(c) avlägsnande av skyddsgruppen i en förening med
15 formeln (I), vari OR^5 är en skyddad hydroxigrupp, för er-
hållande av en förening med formeln (I), vari OR^5 är en
hydroxigrupp, eller

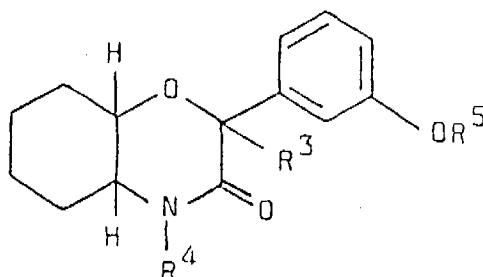
(d) hydrerande av en förening med formeln (I),
vari R^4 är bensyl, för erhållande av en förening med for-
20 meln (I), vari är väte, eller

(e) dealkylerande av en förening med formeln (I),
vari R^4 är lägre alkyl, för erhållande av en förening med
formeln (I), vari R^4 är väte, eller

(f) acylerande av en förening med formeln (I), vari
25 OR^5 är hydroxi, för erhållande av en förening med formeln
(I), vari OR^5 är en acyloxygrupp, och, ifall önskvärt, om-
vandlande av en erhållen bas med formeln (I) i ett syraad-
ditionssalt därav.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
30 t e c k n a t därav, att ett laktam med formeln

35

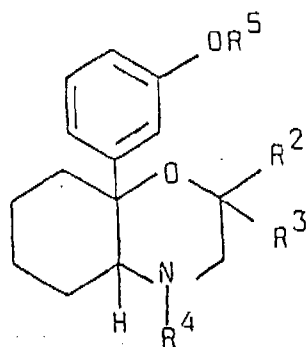


vari R^4 och R^5 är som definierats i patentkravet 1 och R^3 är alkyl med 1-10 kolatomer, reduceras.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att laktam med formeln

5

10



15 vari R^4 och R^5 är som definierats i patentkravet 1 och R^2 och R^3 vardera är väte eller alkyl med 1-10 kolatomer, reduceras.

4. Förfarande enligt patentkraven 1-3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att produkten $-OR^5$ är hydroxi, acyl-
20 oxi eller lägre alkoxi.

5. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 2-etyl-2-(3-metoxifenyl)-4-metyloktahydro-2H-1,4-bensoxazin eller 3-(2-etyl-4-metyloktahydro-2H-1,4-bensoxazin-2-yl)fenol eller farmaceutiskt godtagbara syraadditions-
25 salt därav.

6. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av oktahydro-8a-(e-metoxifenyl)-2,4-dimetyl-2H-1,4-bensoxazin eller 3-(oktahydro-2,4-dimetyl-2H-bensoxazin-8a-yl)fenol eller farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalt därav.

30 7. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 3- $\underline{\text{[2R}^*, \text{4aR}^*, \text{8aS}^*]}$ -oktahydro-2,4-dimetyl-2H-bensoxazin-8a-yl $\underline{\text{]}}$ fenol eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditions-salt därav.

8. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning
35 av oktahydro-8a-(3-metoxifenyl)-4-metyl-2H-1,4-bensoxazin,

3-(oktahydro-1-metyl-2H-1,4-bensoxazin-8a-yl)fenol, 2-etyl-oktahydro-8a-(3-metoxifenyl)-4-metyl-2H-1,4-bensoxazin eller 3-(2-etyloktahydro-4-metyl-2H-1,4-bensoxazin eller 3-(2-etyloktahydro-4-metyl-2H-1,4-bensoxazin-8a
 5 eller farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalt därav.

9. Förfarande för framställning av en farmaceutiskt kompositon, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett morfolinderivat med den i patentkravet 1 givna formeln (I) (vari-
 -OR⁵ är hydroxi, acyloxi eller lägre alkoxi) eller ett far-
 10 maceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav, bringas i förening med en farmaceutiskt godtagbar bärare.

10. Förfarande enligt patentkravet 9, k ä n n e - t e c k n a t därav, att den aktiva ingrediensen framställs enligt förfarandet i något av patentkraven 1-8.