

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 883486 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **883486**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D405/06
C07D405/14
C07D309/20

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **22.07.1988**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **22.07.1988**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **24.01.1989**

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

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

23.07.1987 FR 8710453

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Rhone-Poulenc Sante, 20, Avenue Raymond Aron, 92160 Antony, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Hardy, Jean-Claude, France, RANSKA, (FR)

2 •Renault, Christian, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

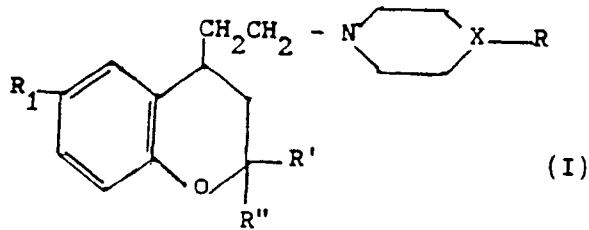
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä uusien bentsopyraanijohdannaisten valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av nya benzopyranderivat.

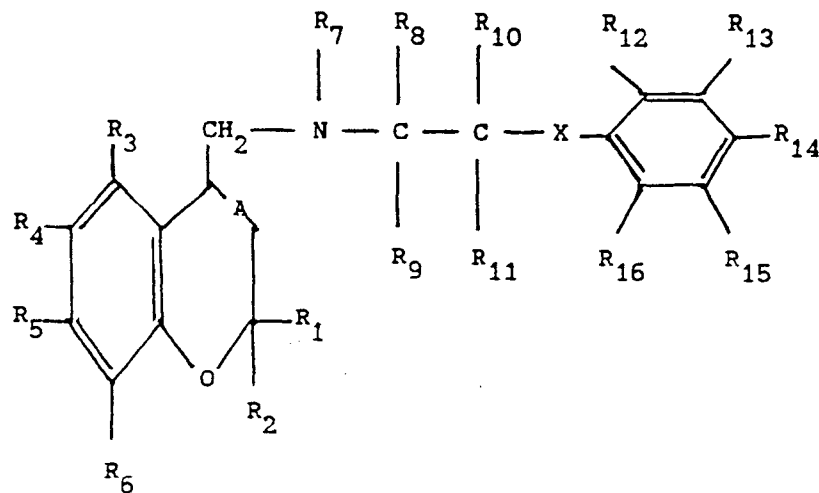
Menetelmä uusien bentsopyraanijohdannaisten valmistamiseksi

Kyseinen keksintö koskee uusia bentsopyraanijohdannaisia, joiden yleinen kaava on



niiden suoaloja, niiden valmistusta ja niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia.

DE-hakemusjulkaisussa 3 300 004 kuvataan 4-aminome-tyylibentsopyraanijohdannaisia, jotka ovat aktiivisia verenpainetta alentavina ja lihaksia rentouttavina aineina ja joiden kaava on



jossa

A on erityisesti yksinkertainen sidos,

$R_1, R_2, R_8, R_9, R_{10}$ ja R_{11} voivat olla vetyatomi,

R_3, R_4, R_5 ja R_6 voivat olla vetyatomi tai alkyyli-oksiradikaali,

$R_{12} - R_{16}$ voivat olla mm. vetyatomi, alkyylioksi-
radikaali tai näistä radikaaleista kaksi vierekkäistä
voi muodostaa metyleenidioksidiradikaalin, ja

5 $-NR_7-CR_8R_9-CR_{10}R_{11}-X-$ voi olla piperatsinyylira-
dikaali.

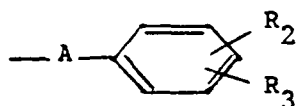
On todettu, että yleisen kaavan (I) mukaiset tuot-
teet, joissa

10 R_1 on vetyatomi tai halogeeniatomi tai hydroksyy-
li-, alkyylioksi-, nitro-, amino- tai alkyylisuldonami-
do-, bis(alkyyli-sulfonyyli)amino- tai asyyliaminoradika-
li,

X on typpi-atomi tai radikaali $>CH-$,

R on radikaali, jonka yleinen kaava on

15



(II)

jossa

20 A on yksinkertainen sidos, metyleeniradikaali tai
X:n ollessa vetyatomi A voi olla karbonyyliradikaali,
ja R_2 ja R_3 , jotka ovat identtiset tai poikkeavat toi-
sistaan, ovat vety- tai halogeeniatomi, tai hydroksyyli-,
alkyyli-, alkyylioksi-, nitro-, amino-, alkyylisulfon-
25 amido-, bis(alkyyli-sulfonyyli)amino-, asyyli-amino-, sul-
famoyyli- tai syaaniradikaali, tai muodostavat vierekkäin
sijaitessaan metyleenidioksi- tai etyleenidioksidiradika-
lin, tai sitten R on pyridyyliradikaali tai on 2H-2-
bentsimidatsolonyyliradikaali, jossa X on $CH-$,

30 R' ja R'' , jotka ovat identtiset, ovat vetyatomi tai
alkyyli-radikaali; samoin kuin mainittujen suolat aikaan-
saavat erityisen kiinnostavaa sydämen ärsytystä vastaan-
ottamattomien jaksojen lisääystä, joka vastaa VAUGHAN
WILLIAMSin luokituksessa luokan III mukaisten sydämen
35 rytmihäiriöitä estävien tuotteiden sydänvärinää estäviä
vaikutuksia.

Y:n ollessa halogeeniatomi se voidaan valita kloori- ja bromiatomista.

Y:n ollessa alkyylisulfonyylioksidiradikaali tämä on erityisesti metyyllisulfonyylioksidiradikaali tai sen ollessa aryyllisulfonyylioksidiradikaali tämä voi olla mm. p-tolueenisulfonyylioksidiradikaali.

Happovastaanottajana käytetään edullisesti alkali- tai maa-alkalimetallihydroksidia (esimerkiksi natron- tai kalilipeää), alkalimetallikarhonaattia (esimerkiksi natriumbikarbonaattia, kaliumkarbonaattia) tai orgaanista typpiemästä kuten esimerkiksi trietyyliamiinia.

Reaktio suoritetaan inertissä liuottimessa kuten jossain ketonissa (esimerkiksi asetonissa, butanonissa), eetterissä (esimerkiksi tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa), alkoholissa (esimerkiksi metanolissa tai etanolissa), hiilivedyissä (esimerkiksi heksaanissa tai tolueenissa), asetonitriilissä, dimetyyliformamidissa tai dime-tyylisulfoksidissa tai tällaisten liuotinten seoksessa ja lämpötilassa 20°C:esta reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan.

Todetaan, että R₁:n, R₂:n ja/tai R₃:n (R:ssä) ollessa aminoradikaali tämä suojataan reaktiota edeltävästi. Samoin R₂:n ja/tai R₃:n ollessa hydroksyyli- radikaali on edullista suojata tämä radikaali reaktiota edeltävästi.

Suojaus suoritetaan millä tahansa soveliaalla ryhmällä, jonka kiinnittäminen ja poistaminen eivät muuta molekyylin loppuosaa. Erityisesti noudatetaan menetelmiä, joita on kuvannut T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", A. Wiley, Interscience Publication (1981), tai McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press (1973).

Keksinnön mukaan yleisen kaavan (I) mukaiset tuotteet, joissa radikaali R₁, R₂ ja/tai R₃ on hydroksyyli- radikaali, voidaan samoin saada lähtien vastaavasta

yleisen kaavan (I) mukaisesta tuotteesta, jossa muutettava radikaali R_1 , R_2 ja/tai R_3 on alkylioksiradikaali, käsittelemällä tätä voimakkaasti happamassa ympäristössä.

5 Reaktio suoritetaan yleensä käsittelemällä bromivetyhapolla, tai happoseoksella, esimerkiksi käsittelemällä bromivetyhappo/etikkahapposeoksella, reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa.

10 Keksinnön mukaan yleisen kaavan (I) mukaiset tuotteet, joissa suure R_1 , R_2 ja/tai R_3 on amino-, alkyylisulfonamido, bis(alkyylisulfonyyli)-amino- tai asyyliaminoradikaali, voidaan samoin saada hydraamalla katalyyttisesti happamassa ympäristössä yleisen kaavan (I) mukais-
15 ta bentsopyraanijohdannaista, jossa muutettava radikaali R_1 , R_2 ja/tai R_3 on nitroradikaali, mitä seuraten haluttaessa saada yleisen kaavan (I) mukainen tuote, jossa R_1 , R_2 ja/tai R_3 on alkyylisulfonamido-, bis(alkyylisulfonyyli)amino- tai asyyliaminoradikaali, muutetaan saatua amiinijohdannaista sulfonyloimalla tai vastaavasti asyloimalla.

20 Hydraus suoritetaan edullisesti 20-50°C:n lämpötilassa jossain hapossa, kuten esimerkiksi etikkahapossa tai kloorivetyhapossa, jossain orgaanisessa liuotimessa kuten jossain alkoholissa (esimerkiksi metanolissa, etanolissa, isopropanolissa), liuotinseoksessa, tai
25 hydro-orgaanisessa ympäristössä (esimerkiksi alkoholi/vesi). On samoin mahdollista suorittaa reaktio pelkässä hapossa liuotinta lisäämättä.

Katalysaattorina käytetään yleensä palladiumia, platinaoksidia tai Raney-nikkeliä.

30 Reaktio voidaan valinnaisesti suorittaa ylipaineessa.

Sulfonylointi tai vastaavasti asylointi aikaansaadaan hapon alkSO_3H tai $\text{alk}'\text{COOH}$ (joissa alk ja alk' ovat alkyyliradikaaleja) aktivoidun muodon avulla,
35 erityisesti happohalogenidin (esimerkiksi happokloridin)

tai anhydridin avulla, ja reaktio suoritetaan happovastaa-

taanottajan kuten orgaanisen typpiämäksen, kuten jonkin

trialkyyliamiinin (esimerkiksi trietyyliamiini) (esimer-

kiksi trietyyliamiini) tai pyridiinin, läsnä ollessa

5 inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten jossain kloori-

liuottimessa (esimerkiksi dikloorimetaanissa, kloro-

formissa), eetterissä (esimerkiksi etyylietterissä, tet-

rahydrofuraanissa) tai tällaisten liuottimien seoksessa,

-70 - +40°C:een lämpötilassa.

10 Reaktio suoritetaan valinnaisesti typpi-ilmakehässä.

Ealuttaessa saada yleisen kaavan (I) mukainen tuo-

te, jossa R_1 , R_2 ja/tai R_3 on bis(alkyyli-sulfonyyli)ami-

noradikaali, suoritetaan reaktio 2 ekvivalentin vastaa-

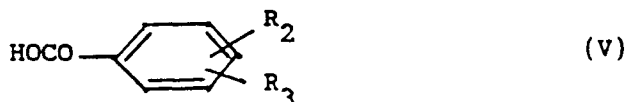
vaa sulfonihappojohdannaisesta läsnä ollessa.

15 Keksinnön mukaan yleisen kaavan (I) mukaiset tuot-

teet, joissa A on karbonyyliradikaali, voidaan valmistaa

myös antamalla bentsoehapon, jonka yleinen kaava on:

20

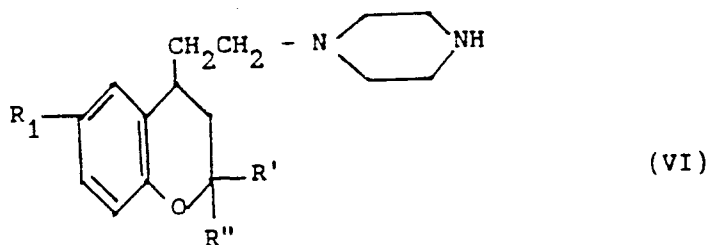


jossa R_2 ja R_3 määritellään kuten edellä, tai tämän

hapon reaktiivisen johdannaisen, vaikuttaa bentsopyraani-

25 johdannaiseen, jonka yleinen kaava on

30



jossa R_1 , R' ja R'' määritellään kuten edellä.

Todetaan, että $R_1:n$, $R_2:n$ ja/tai $R_3:n$ ollessa amino- tai hydroksyyli-radikaali tämä suojataan reaktiota edeltävästi.

5 Suojaus ja suoraradikaalien poisto suoritetaan olosuhteissa, joita kuvattiin edellä menetelmän yleisen kaavan (III) ja (IV) mukaisten tuotteiden saattamiseksi reagoimaan yhteydessä.

10 Käytettäessä yleisen kaavan (V) mukaista happoa suoritetaan reaktio peptidejä kondensoivan aineen, kuten jonkin karbodiimidin (esimerkiksi disykloheksyylikarbodiimidin) tai N,N' -karbonyylidiimidatsolin, tai 2-etoksi-1-etoksikarbonyyli-1,2-dihydrokinoleiinin, läsnä ollessa orgaanisessa liuottimessa kuten jossain eetterissä
15 (tetrahydrofuraanissa), amidissa (dimetyyliformamidissa), nitrilissä (asetonitrilissä) tai klooriliuottimessa (esimerkiksi dikloorimetaanissa) $-10 - +20^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa.

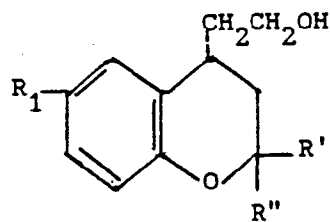
20 Käytettäessä yleisen kaavan (V) mukaisen hapon reaktiivista johdannaista on mahdollista saattaa reagoimaan anhydridi, seka-anhydridi, happohalogenidi tai aktivoitu esteri. Tällöin reaktio suoritetaan joko orgaanisessa ympäristössä, valinnaisesti happovastaanottajan, kuten jonkin orgaanisen typpiemäksen (esimerkiksi trialkyyliamiinin tai pyridiinin) läsnä ollessa, jossain
25 edellä mainitussa liuottimessa tai näiden liuottimien seoksessa $0 - +20^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa, tai hydro-orgaanisessa ympäristössä emäksisen kondensoivan aineen kuten alkali- tai maa-alkalimetallikarbonaatin tai -bikarbonaatin läsnä ollessa $5 - 20^{\circ}\text{C}$:een lämpötilassa.
30

Tuotteet, joiden yleinen kaava on (III), voidaan valmistaa menetelmillä, joita ovat kuvanneet:

- V. NACCI et al., Farmaco Ed.Sci., 328(5), 399 (1973),
- P.C. JAIN et.al., J. Med. Chem., 10, 813 (1967),
- J. GRAIG et al., Org. Synthm, 5, 88 (1973),
- JA-hakemusjulkaisu 82 093 962,
- 5 - NE-hakemusjulkaisu 65 10 107,
- US-patenttijulkaisu 4 421 753
- J.A. Kiritsy et al., J. Med. Chem., 21 (12), 1301 (1978)
- D. Koulbach, Arhiv. Hem. Farm. 11, 99 (1937)

10 ja joita kuvataan jäljempänä esimerkkien yhteydessä, tai analogisesti näihin menetelmiin nähden.

Yleisen kaavan (IV) mukaiset tuotteet voidaan saada antamalla halpgeenoivan aineen tai alkyylisulfonihapon tai aryylisulfonihapon aktivoitun muodon vaikuttaa 4-hydroksialkyylilentsopyraanijohdannaiseen, jonka yleinen
15 kaava on:



(VII)

20

jossa R_1 , R' ja R'' määritellään kuten edellä.

Haluttaessa valmistaa yleisen kaavan (IV) mukainen tuote, jossa Y on halogeeniatomi, voidaan halogenoi-
25 vat aineet valita tionyylikloridista ja fosforin halogeenijohdannaisista kuten fosforioksikloridi tai fosforitribromidi. On samoin mahdollista saattaa reagoimaan allylibromidi N,N' -karbonyyliidi-imidatsolin läsnä ollessa.

30

Haluttaessa valmistaa yleisen kaavan (IV) mukainen tuote, jossa Y on alkyylisulfonyylioksi tai aryylisulfonyylioksi, saatetaan edullisesti reagoimaan vastaavan hapon anhydridi tai halogenidi.

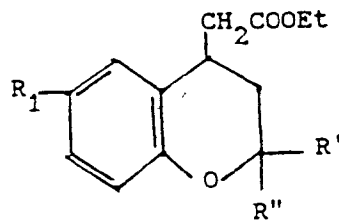
Reaktio suoritetaan yleensä jonkin orgaanisen typpiäksen kuten trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnä ollessa orgaanisessa liuottimessa kuten jossain klooriliuottimessa (esimerkiksi metyleenikloridissa), eetterissä (esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa) ja lämpötilassa 0°C:esta reaktioseksen palautusjäähdytyslämpötilaan.

Yleisen kaavan (IV) mukaiset tuotteet, joissa R_1 on nitroradikaali, voidaan saada nitraamalla yleisen kaavan (IV) mukaista johdannaista, jossa R_1 on vetyatomi.

Reaktio suoritetaan edullisesti typpihappo/etikahapposeoksen avulla 0 - 20°C:n lämpötilassa.

Yleisen kaavan (IV) mukaiset tuotteet, joissa R_1 on hydroksyyli-radikaali, voidaan samoin saada yleisen kaavan (IV) mukaisesta tuotteesta, jossa R_1 on alkyylioksidiradikaali, lähtien käsittelemällä tätä voimakkaasti happamassa ympäristössä. Reaktio suoritetaan olosuhteissa, joita kuvattiin aiemmin yleisen kaavan (I) mukaisen tuotteen saamiseksi, joissa R_1 on hydroksyyli-radikaali, vastaavasta tuotteesta lähtien, jossa R_1 on alkyylioksidiradikaali.

Yleisen kaavan (VII) mukainen 4-hydroksialkyylibentsopyraanijohdannainen voidaan valmistaa pelkistämällä vastaavaa esterää, jonka yleinen kaava on:

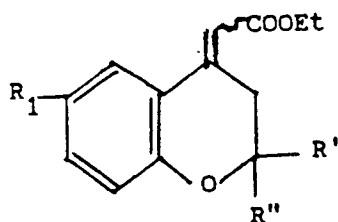


(VIII)

jossa R_1 , R' ja R'' määritellään kuten edellä.

Reaktio suoritetaan yleensä litiumaluminiumhydridin avulla orgaanisessa liuottimessa kuten jossain eetterissä (esimerkiksi tetrahydrofuraanissa) 0-30°C:n lämpötilassa.

Yleisen kaavan (VIII) mukainen esteri voidaan saada pelkistämällä bentsopyraanijohdannaisista, jonka yleinen kaava on

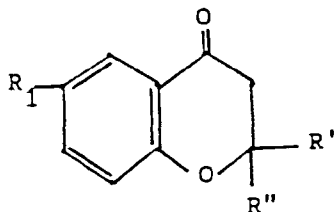


(IX)

jossa R_1 , R' ja R'' määritellään kuten edellä.

Reaktio suoritetaan hydraamalla katalyyttisesti palladiumin läsnä ollessa orgaanisessa liuottimessa kuten jossain alkoholissa (esimerkiksi metanolissa, etanolissa) 10-50°C:n lämpötilassa.

Yleisen kaavan (IX) mukainen bentsopyraanijohdannainen voidaan valmistaa WITTIG-reaktion avulla lähtien kroman-4-onijohdannaisesta, jonka yleinen kaava on



(X)

jossa R_1 , R' ja R'' määritellään kuten edellä.

Reaktio suoritetaan edullisesti etyyli-dietyyli-fosfonasetaatin avulla natriumhydridin läsnä ollessa orgaanisessa liuottimessa kuten jossain eetterissä (esimerkiksi tetrahydrofuraanissa tai dimetoksietaanissa) lämpö-

tilassa 0°C:eeesta reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan.

5 Yleisen kaavan (X) mukainen kroman-4-onijohdannainen, jossa R₁ on muu kuin vety, voidaan valmistaa soveltamalla PFEUFFERin wt.al., Chem. Ber. 58 (1954), kuvaamaa menetelmää, tai G.P. Ellisin, "Heterocyclic Compounds, Chromenes, Chromanones and Chromones", John Wiley & Sons (1977), kuvaamien menetelmien mukaan.

10 Yleisen kaavan (X) mukainen kroman-4-onijohdannainen, jossa R₁ on fluoriatomi, voidaan valmistaa FR-patenttijulkaisussa 2 588 860 kuvatun menetelmän mukaan.

15 Yleisen kaavan (X) mukaiset kroman-4-onijohdannaiset, joissa R₁ on amino-, alkyylisulfonamido-, bis(alkyylisulfonyyli)amino-, trifluorimetyylisulfonamido- tai asyyliaminoradikaali, voidaan saada yleisen kaavan (X) mukaisesta kroman-4-onijohdannaisesta, jossa R₁ on nitroradikaali, lähtien analogisesti menetelmiin nähden, joita kuvattiin yleisen kaavan (I) mukaisten tuotteiden valmistamiseksi, joissa radikaali R₁ määritellään kuten
20 yllä.

2,2-dimetyylikroman-4-oni voidaan saada BE-patenttijulkaisussa 844 943 kuvatun menetelmän mukaan.

25 Yleisen kaavan (V) mukaiset tuotteet voidaan valmistaa menetelmien mukaan tai analogisesti menetelmiin nähden, joita kuvataan seuraavissa:

- J. Am. Chem. Soc. 70 (1948) 4177,
- EP 023 578.

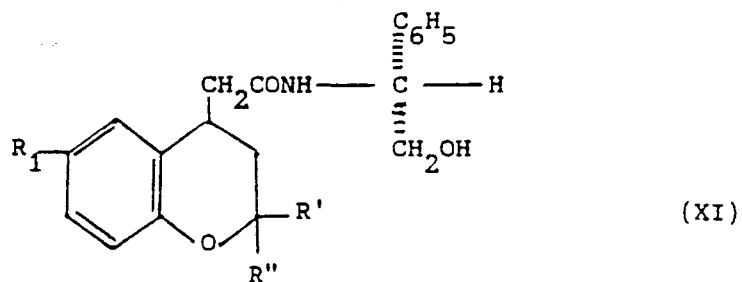
30 Yleisen kaavan (VI) mukaiset bentsopyraanijohdannaiset voidaan saada antamalla piperatsiinin vaikuttaa yleisen kaavan (IV) mukaiseen bentsopyraanijohdannaiseen.

35 Reaktio suoritetaan olosuhteissa, joita kuvattiin aiemmin yleisen kaavan (III) mukaisten tuotteiden saattamiseksi reagoimaan yleisen kaavan (IV) mukaisten bentsopyraanijohdannaisien kanssa piperatsiiniylimäärän (2 ekvivalenttia) läsnä ollessa happovastaanottajaa lisäämättä.

Keksinnön mukaisten tuotteiden enantiomeerit voidaan erottaa tunnettujen menetelmien mukaan.

5 Voidaan erityisesti valmistaa yleisen kaavan (VII) mukaisen hydroksietyyllibentsopyraanijohdannaisen enantiomeeri, joka muutetaan yleisen kaavan (I) mukaiseksi tuotteeksi aiemmin kuvatun menetelmän mukaan.

10 Yleisen kaavan (VII) mukaisesti optisesti aktiivinen johdannainen saadaan valmistamalla optisesti aktiivinen amidi, jonka yleinen kaava on

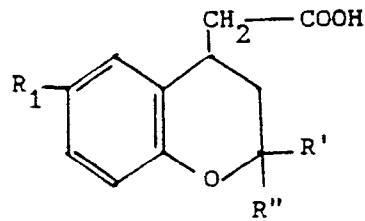


20 jossa R_1 , R' ja R'' määritellään kuten edellä, erottamalla isomeerit kromatografisesti hydrolysoimalla haluttu isomeeri ja pelkistämällä sitten saatu happo.

25 Yleisen kaavan (XI) mukaisen tuotteen isomeerin hydrolyysi voidaan suorittaa millä tahansa tunnetulla menetelmällä, joka ei muuta molekyylin loppuosaa, reaktio suoritetaan edullisesti happamassa ympäristössä (etikkahappo, kloorivetyhappo, seoksina) reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa.

30 Hapon pelkistäminen alkoholiksi suoritetaan tavannaisten menetelmien mukaan. Pelkistävänä aineena käytetään erityisesti diboraania ja reaktio suoritetaan edullisesti jossain eetterissä kuten tetrahydrofuraanissa $0-30^{\circ}\text{C}$:een lämpötilassa.

Yleisen kaavan (XI) mukainen tuote voidaan valmistaa lähtien haposta, jonka yleinen kaava on



(XII)

5

jossa R_1 , R' ja R'' määritellään kuten edellä, millä tahansa tunnetulla menetelmällä amidin valmistamiseksi haposta lähtien.

10

Reaktio suoritetaan edullisesti käyttämällä yleisen kaavan (XII) mukaisen hapon kloridia (joka voidaan valmistaa in situ) inertissä orgaanisessa liuottimeksa kuten jossain klooriliuottimeksa (esimerkiksi dikloorimetaanissa) happovastaanottajan kuten jonkin orgaanisen typpiemäksen (esimerkiksi trietyyliamiinin) läsnä ollessa $0-30^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa.

15

Yleisen kaavan (XII) mukainen happo voidaan saada lähtien vastaavasta esteristä millä tahansa tunnetulla menetelmällä hapon saamiseksi esteristä lähtien molekyylin loppuosaa muuttamatta.

20

Erityisesti suoritetaan yleisen kaavan (VIII) mukaisen esterin saippuointi kalilipeän avulla metanolisssa reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa.

25

Happokloridi valmistetaan käsittelemällä vastaavaa happoa tionyylikloridilla reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa.

30

Keksinnön mukaisia uusia bentsopyraanijohdannaisia voidaan puhdistaa tarpeen vaatiessa fysikaalisilla menetelmillä kuten kiteyttämällä tai kromatografisesti.

35

Keksinnön mukaiset tuotteet voidaan muuttaa happojen avulla additiosuoloiksi. Muodostunut suola saostuu liuoksen mahdollista konsentroitua seuraten, se erotetaan suodattamalla, dekantamalla tai kylmäkuivaamalla. Kyseisen keksinnön mukaisella menetelmällä

tuotteet saadaan yleensä kloorihydraatin muodossa. Nämä suolat voidaan vapauttaa ja muuttaa muiksi happosuoloiksi tavanomaisten menetelmien mukaan.

Esimerkkeinä farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista voidaan mainita epäorgaanisten happojen kanssa muodostetut additiosuolat (kloorihydraatit, bromihydraatit, sulfaatit, nitraatit, fosfaatit) tai orgaanisten happojen kanssa muodostetut additiosuolat (sukkiinaatit, fumaratit, asetaatit, propionaatit, maleaatit, metaanisulfonaatit, p-tolueenisulfonaatit, isotionaatit) tai näiden yhdisteiden substituutiojohdannaiset.

Keksinnön mukaiset tuotteet osoittavat erityisen kiinnostavia sydämen rytmihäiriöitä ja sydänvärinää estäviä ominaisuuksia, jotka ovat luonteenomaisia VAUGHAN WILLIAMSin luokalle III, jolloin kyseiset ominaisuudet ilmeneväst sydämen ärsyкkeitä vastaanottamattomien jaksojen pidentymisenä.

Erityisesti ne aikaansaavat in vitro marsun sydänkammiolihasessa 5 %:sta 50 %:n parhaimpiin arvoihin lisäyksen alkuperäisvaikutuksen tehon kestoon E. CORABOEUFin ja S. WEIDMANNin, C.R. Soc. Biol. 143 (1949) 1329, kuvaaman solunsisäisen vaikutustehon mittaustavan menetelmän mukaan.

Lisäksi keksinnön mukaisten bentsopyraanijohdannaisten myrkyllisyys on alhainen. Ne ovat yleensä osoitautuneet ei-myrkyllisiksi annoksena 300 mg/kg suun kautta hiirissä.

Erityisen kiinnostavia ovat ne yleisen kaavan (I) mukaiset tuotteet, joissa:

R_1 on vety-, kloori- tai fluoriatomi, tai hydroksyyli-, metoksi-, nitro-, amino- tai metyyli-sulfonyyliaminoradikaali,

X on typpi-atomi tai radikaali $>CH-$,

R on yleisen kaavan (II) mukainen radikaali, jossa:

A on yksinkertainen sidos tai metyleeniradikaali,

tai X:n ollessa tuppiatomi A voi olla myös karbonyyli-
radikaali, ja R_2 ja R_3 , jotka ovat identtiset tai poik-
keavat toisistaan, sijaitsevat asemassa 3 ja/tai 4 ja ovat
vety-, tai fluoriatomi, tai hydroksyyli-, metyyli-, me-
5 toksi-, nitro-, amino-, metyyლისulfonamido-, bis(metyy-
ლისulfonyyli)amino-, asetyyliamino-, sulfamoyyli- tai
syaaniradikaali, tai vierekkäin sijaitessaan muodostavat
yhdessä metyleenidioksi- tai etyleenidioksidiradikaalin,
tai sitten

10 R on pyridyyli-radikaali tai on 2H-2-bentsimidatso-
lonyyli-radikaali, jossa X on $>CH-$,

R' ja R" ovat identtiset ja ovat vetyatomi tai
metyyli-radikaali; eri isomeereinään tai niiden seoksina
ja erityisesti seuraavat tuotteet;

15 $1-\underline{2}-(3,4\text{-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli})\text{etyyli}\underline{7}-4-(3,4\text{-}$
 $\text{dimetoksifenyyli})\text{piperidiini}$, sen eri isomeerit ja nii-
den seokset,

$1-\underline{2}-(6\text{-amino-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli})\text{etyyli}\underline{7}-4-$
 $4-(3,4\text{-dimetoksifenyyli})\text{piperidiini}$, sen eri isomeerit
20 ja niiden seokset,

$1-\underline{2}-(3,4\text{-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli})\text{etyyli}\underline{7}-4-(4\text{-}$
 $\text{metyylisulfonamidofenyyli})\text{piperidiini}$, sen eri isomee-
rit ja niiden seokset,

25 $1-\underline{2}-(3,4\text{-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli})\text{etyyli}\underline{7}-4-(4\text{-}$
 $\text{metyylisulfonamidofenyyli})\text{piperatsiini}$, sen eri isomee-
rit ja niiden seokset,

$1-\{1-\underline{2}-(3,4\text{-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli})\text{etyyli}\underline{7}-4-$
 $\text{piperidinyyli}\}-1,3\text{-dihydro-2H-2-bentsimidatsoloni}$, sen
eri isomeerit ja niiden seokset.

30 Seuraavat esimerkit havainnollistavat kyseistä
keksintöä.

Seuraavissa esimerkeissä, ellei toisin mainittu,
kromatografia-ajot on suoritettu silikageelissä (60-200 μ).

Esimerkki 1

Palautusjäähdytetään 3 tunnin ajan 9,7 g:aa

4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 11,12 g
 1-(3,4-dimetoksifenyyli)piperatsiniinin dikloorihydraat-
 5 tia, 15,6 g kuivaa kaliumkarbonaattia ja 6,8 g kaliumjodi-
 dia 300 ml:ssa 2-butanonia.

Suodatetaan reaktioseos lasisintterillä ja poiste-
 taan sitten liuotin alipainehaihdutuksella (5,2 kPa). Uu-
 tetaan saatua öljyä 300 ml:lla dikloorimetaania, pestään
 10 sitten 40 ml:lla 1N natronlipeäliuosta, pestään vedellä
 ja kuivataan sitten orgaaninen faasi magnesiumsulfaatilla.

Haihdutusta seuraten lietetään saatu öljy 100 ml:aan
 etanolia ja lisätään 35 ml 2N kloorivetyhappoliuosta eta-
 nolissa. Suodattamalla muodostunut sakka lasisintterillä
 15 saadaan 14 f 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentropyran-4-yyli)-
 etyyli $\sqrt{7}$ -1-(3,4-dimetoksifenyyli)piperatsiinia valkeana
 kiinteänä aineena, joka sulaa samalla hajaantuen noin
 226°C:ssa.

3,4-dimetoksi-4-fenyyli-piperatsiini voidaan valmis-
 20 taa P.C. JAINin et.al., J. Med. Chem. 10 (1967) 813,
 kuvaaman menetelmän mukaan.

2-bromi-4-etyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyraani voi-
 daan valmistaa seuraavalla tavalla:

Lisätään 115 ml:aan asetonitriiliä samalla sekoit-
 25 taen 13,8 g 2-(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etano-
 lia, sitten 91,2 g allyylibromidia ja lopuksi 12,6 g
 N,N'-karbonyylidiimidatsolia.

Sekoitetaan 3 tuntia 10 minuuttia noin 20°C:ssa
 ja sitten palautusjäähdytettään 2 tunnin ajan.

30 Sitten reaktioseos konsentroidaan alipaineessa
 (5,2 kPa) ja suoritetaan saadun jäännöksen kromatografia-
 ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 5,5 cm ja joka si-
 sältää 200 g silikageeliä, 550 ml:lla dikloorimetaanin
 eluoiden ja keräten 100 ml:n fraktioita. Haihdutetaan
 35 fraktiot 350-550 ml kuiviin.

Näin saadaan 17,7 g 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania kirkkaana ruskeana öljynä.

Protoni-nmr-spektri (250 MHz, CDCl_3 , δ miljoonasosaa

6,8-7,2 (mt 4H, aromaattisia

5 4,21 (mt, $-\text{O}-\text{CH}_2-$)

3,55 (mt, $-\text{CH}_2-\text{Br}$

3,08 (mt, $>\text{CH}^2$)

1,92 ja 2,92 (mt, $-\text{CH}_2-$ kohdassa -3)

2,08 ja 2,34 (mt $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$)

10 2-(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanoli voidaan valmottaa seuraavalla tavalla:

Lisätään 5,96 g:aan litiumaluminiumhydridiä

500 ml tetrahydrofuraania ja jäähdytetään 0°C :seen.

15 Sitten lisätään samalla sekoittaen 17,25 g etyyli-2-(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanaattia 60 ml:ssa tetrahydrofuraania.

20 Sekoitetaan tunnin ajan 20°C :ssa, minkä jälkeen samalla sekoittaen suoritetaan hydrolyysi lisäämällä kidevedellistä natriumsulfaattia ($10 \text{ H}_2\text{O}$) kunnes muodostuu sakka, minkä jälkeen reaktioseos jätetään seiso-

Maun tunnistus sakan suodatusta ja liuottimen alipainehaihdutusta seuraten eristetään 13,8 g 2-(3,4-dihydro-2H-1-bentropyran-4-yyli)etanolia ruskeana öljynä.

25 nmr-spektri (250 MHz, CDCl_3 , δ miljoonasosaa):

6,8-7,2 (mt, 4H, aromaattisia)

4,22 (mt, $-\text{O}-\text{CH}_2-$)

3,83 (mt, $-\text{CH}_2-\text{OH}$)

3,04 (mt, $>\text{CH}-$)

30 1,83 ja 2,90 (mt, $-\text{CH}_2-$ kohdassa -3 ja $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$)

1,62 (s, $-\text{OH}$)

Etyyli-(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanaatti voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

35 Hydrataan 50,6 g etyyli-(E,Z)-(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-ylideeni)asetaatista 1 litrassa metanolia

20°C:ssa ilmanpaineessa 5,06 g:n palladiumia hiilessä (10 %) läsnä ollessa.

Suodattamalla KIESELGUHRilla ja haihduttamalla kuiviin alipaineessa (5,2 kPa) saadaan 48,8 g etyyli-(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanoaattia kalpean keltaisena öljynä.

nmr-spektri (250 MHz, CHCl₃, δ miljoonasosaa):

6,75-7,2 (mt, 4H, aromaattisia)

4,98 (q + mt, -O-CH₂- + -CO-OCH₂-CH₃)

3,37 (mt, >CH-)

2,53 ja 2,82 (dd, -CH₂-CO-)

1,87 ja 2,18 (mt -CH₂- kohdassa -3)

1,30 (t, -COO-CH₂-CH₃)

Etyyli-(E,Z)-(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-ylideeni)asetatti voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Lisätään litraan vedetöntä tetrahydrofuraania samalla sekoittaen 20,4 g natriumhydridiä (80 %:sta) sekä sitten pieninä annoksina 153 g etyylidietyylifosfonoasetattia pitäen koko ajan reaktioseoksen lämpötila noin 20°C:ssa. Sitten näin saatuun kirkkaan keltaiseen liuokseen lisätään 45 g 4-kromanonia 100 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania pitäen lämpötila 0°C:een alapuolella. Pidetään reaktioseos 22 tunnin ajan 20°C:ssa, minkä jälkeen sitä konsentroidaan alipaineessa ja uutetaan sitten saatua öljyä 2 kertaa 700 ml:lla dikloorimetaania. Pestään orgaaninen faasi vedellä ja kuivataan sitten magnesiumsulfaatilla sekä haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Haihdutusjäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 9 cm ja joka sisältää 1,6 kg silikaheeliä, eluoiden 6,3 litralla sykloheksaani/etyyliasetattiseoksella (tilavuussuhteessa 90:10) ja keräten 250 ml:n fraktioita. Haihutetaan kuiviin fraktiot väliltä 2,8-6,3 litraa.

Näin saadaan E- ja Z-isomeerien seoksena 50,6 g etyyli-(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-ylideeni)asetaatia kalpean keltaisena öljynä.

nmr-spektri (400 MHz, CDCl_3 , δ miljoonasosaa):

5 isomeeri E (75 %):

6,8-7,61 (mt, 4H, aromaattisia)

6,36 (s, =CH-CO-)

4,23 (mt, -O-CH₂-)

4,23 (mt, -CO-OCH₂-CH₃)

10 3,41 (mt, -CH₂- kohdassa -3)

1,32 (mt, -CO-OCH₂-CH₃)

isomeeri Z (25 %):

6,8-7,83 (mt 4H, aromaattisia)

5,61 (s, =CH-CO-)

15 4,38 (t, -O-CH₂-)

4,23 (mt, -CO-OCH₂-CH₃)

2,65 (t, -CH₂- kohdassa -3)

1,32 (mt, -CO-OCH₂-CH₃)

20 Esimerkki 2

1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli-4-(3,4-dimetoksifenyylipiperatsiinidin dikloorihydraatin isomeeri A valmistetaan menetellen kuten esimerkissä 1, mutta lähtien 0,86 g:sta 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-25 2H-bentsopyraanin isomeeriä A, 1,10 g:sta 1-(3,4-dimetoksifenyylipiperatsiinidin dikloorihydraattia sekä 1,38 g:sta kuivaa kaliumkarbonaattia ja 0,6 g:sta kaliumjodidia 15 ml:ssa 2-butanonia.

Lietetään saatu öljy 9 ml:aan etanolia ja lisätään 30 1,5 5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa. Otetaan näin saatu sakka suodattamalla talteen ja kiteytetään se sitten 150 ml:sta metanolia.

Näin saadaan 1,28 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli-4-(3,4-dimetoksifenyylipiperatsiinidin dikloorihydraatin isomeeriä A valkeana kiinteänä ai- 35 neena, joka sulaa samalla hajaantuen noin 219-221°C:ssa.

$$\frac{[\alpha]_D^{20}}{c} = -13^{\circ} \pm 0,8 \quad (c = 0,736, \text{H}_2\text{O})$$

4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraanin isomeeri A voidaan valmistaa menetellen kuten esimerkiksi 1, mutta lähtien 0,96 g:sta 2-(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanolin isomeeriä A, 4,9 g:sta allylibromidia ja 0,875 g:sta N,N'-karbonyylidi-imidatsolia 8 ml:ssa asetonitriiliä. Suoritetaan saadun jäännöksen kromatografia-ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 2 cm ja joka sisältää 25 g silikageeliä, eluoiden 120 ml:lla dikloorimetaania ja keräten 30 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 60-120 ml.

Näin saadaan 0,86 g 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraanin isomeeriä A värittömänä öljynä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

2-(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanolin isomeeri A voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Lisätään 1,26 g:aan (3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etaanihapon isomeeriä A 5 ml vedetöntä tetrahydrofuraania ja jäädytetään 0°C:seen. Sitten lisätään hitaasti ja samalla sekoittaen 17,5 ml 1M diboraaniliuosta tetrahydrofuraanissa. Lisäyksen päätyttyä reaktioseoksen annetaan lämmitä 20°C:seen ja pidetään siinä samalla sekoittaen 4,5 tunnin ajan sekä lisätään sitten reaktioseokseen 10 ml metanolia. Suoritetaan liuotin haihduttamalla saadun öljyn kromatografia-ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 2 cm ja joka sisältää 60 g silikageeliä, käyttäen eluenttina 210 ml dikloorimetaani/asetoniseosta (tilavuussuhteessa 80:20) ja keräten 30 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 150-210 ml.

Näin saadaan 1,07 g 2-(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanolin isomeeriä A värittömänä öljynä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etaanihapon isomeeri A voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Lisätään 3 g:aan N-(2-hydroksi-1-fenyylieetti)-
(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanamidin isomeeriä A 10 ml:ssa puhdasta etikkahappoa 10 ml konsentroitua kloorivetyhappoa ja palautusjäähdytetään 1,5 tunnin

5 ajan. Haihdutetaan reaktioseos kuiviin alipaineessa (5,2 jPa) ja uutetaan sitten etyylieetterillä. Haihdutetaan vedellä pesty eetterifaasi kuiviin alipaineessa ja lietetään saatu jäännös 110 ml:aan 1N natronlipeäliuosta ja uutetaan sitten 200 ml:lla dikloorimetaania.

10 Emäksinen neste tehdään happamaksi 12 ml:lla konsentroitua kloorivetyhappoa ja uutetaan sitten dikloorimetaanilla. Sit orgaaninen faasi pestään vedellä ja kuivataan sitten magnesiumsulfaatilla. Kuiviin haihduttamalla saatu jäännös kiteytetään isopropyliasetaatilla ja petrolieetterin (40-60°) seoksesta ja saadaan 1,95 g

15 (3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etaanin isomeeriä A kermanvärisinä kiteinä, joiden sulamispiste on 77-78°C.

$$\alpha_D^{20} = -18,5^\circ \pm 0,5 \quad (c = 1,136, \text{ etanoli}).$$

20 N-(2-hydroksi-1-fenyylieetti)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanamidin isomeeri A voidaan valmistaa menetellen seuraavalla tavalla:

Lisätään 3,45 g:aan 2-(R)-(-)-amino-2-fenylietanolia 25 ml:ssa dikloorimetaania 3,9 ml trietyyliamiinia ja jäähdytetään 5°C:seen sekä lisätään sitten tipoitain liuos 5,3 g (3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)-etaanin happokloridia 10 ml:ssa dikloorimetaania. Pidetään reaktioseoksen lämpötila 0°C:ssa 4 tunnin ajan ja jätetään seos sitten seisomaan 15 tunniksi 20°C:seen sekoitusta

30 jatkaen. Pestään orgaaninen faasi 1N kloorivetyhappoliuoksella ja sitten 1N natronlipeäliuoksella, minkä jälkeen metyleenikloridiliuos pestään vedellä ja kuivataan sitten magnesiumsulfaatilla.

Suodattamalla ja haihduttamalla kuiviin alipaineessa (5,2 kPa) saadaan diastereoisomeerien seoksesta koostuva jäännös, jolla suoritetaan sitten kromatografia-

35

ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 9 cm ja joka sisältää 1 kg:n silikageeliä (32-63 μ), käyttäen eluenttina 8,4 litraa dikloorimetaani/etanoliseosta (tilavuussuhteessa 95:5) ja keräten 125 ml:n fraktioita. Kuiviin

5 haihdutettuina fraktioista väliltä 4 litraa ja 5 litraa saadaan 3,2 g N-(2-hydroksi-1-fenyylietyyli)-(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanamidin isomeeriä A valkeina kiteinä, joiden sulamispiste on 143°C.

$$\frac{[\alpha]_D^{20}}{c} = -43,9^{\circ} \pm 0,5 \quad (c = 1,504, \text{ etanoli}).$$

10 (3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etaanohappokloridi voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Palautusjäädytetään 6 tunnin ajan 5 g:aan (3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etaanihappoa 12 ml:ssa tiosyylikloridia.

15 Tislaamalla saadaan 4,1 g (3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etaanihappoa keltaisena öljynä, jonka kiehumispiste on 110-120°C 2,63 Pa:n paineessa.

(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etaanihappo voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

20 Palautusjäähdytetään 2 tuntia 15 minuuttia 15 g etyyli-(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanaattia ja 23,5 g kalilipeäpellettejä 250 ml:ssa metanolia.

Reaktioseos konsentroidaan alipaineessa (5,2 kPa), liuotetaan veteen ja uutetaan 300 ml:lla etyylietteriä.

25 Sitten vesifaasi tehdään happamaksi 45 ml:lla konsentroitua kloorivetyhappoliuosta ja uutetaan sitten 600 ml:lla dikloorimetaania. Sitten orgaaninen faasi pestään vedellä ja kuivataan sitten magnesiumsulfaatilla. Kuiviin haihduttamalla saatu jäännös uudelleenkiteytetään isopropyliasetaatin ja petrolieetterin (40-60°C) seoksesta

30 (tilavuussuhteessa 50:50) ja saadaan 9 g (3,4-dihydro-2H-1-bentopyran-4-yyli)etaanihappoa valkeina kiteinä, joiden sulamispiste on 90°C.

Esimerkki 3

1- $\bar{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ -
 1-(3,4-dimetoksifenyyli)pipratsiinin dikloorihydraatin
 isomeeri B voidaan valmistaa menetellen kuten esimerkis-
 5 sä 2, mutta lähtien 0,72 g:sta 4- $\bar{1}$ -(2-bromietyyli) $\bar{7}$ -
 3,4-dihydro-2H-bentsopyraanin isomeeriä B, 0,92 g:sta
 3,4-dimetoksi-4-fenyylipipratsiinin dikloorihydraattia
 sekä 1,38 g:sta kuivaa kaliumkarbonaattia ja 0,51 g:sta
 kaliumjodidia 15 ml:ssa 2-butanonia. Saadaan 0,80 g
 10 1- $\bar{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ -4-(3,4-
 dimetoksifenyyli)piperatsiinin dikloorihydraatin isomee-
 riä B valkeana kiinteänä aineena, joka sulaa samalla ha-
 jaantunen noin 219-220°C:ssa

$$\frac{[\alpha]_D^{20}}{c} = +12,4 \pm 0,6^\circ \quad (c = 0,840, \text{ vesi}).$$

15 4- $\bar{1}$ -(2-bromietyyli) $\bar{7}$ -3,4-dihydro-2H-bentsopyraa-
 nin isomeeri B voidaan valmistaa menetellen kuten esi-
 merkissä 2, mutta lähtien 0,76 g:sta 2-(3,4-dihydro-2H-
 1-bentsopyran-4-yyli)etanolin isomeeriä B 3,88 g:sta
 allyylibromidia ja 0,69 g:sta N,N'-karbonyylidi-imidat-
 20 solia 6,4 ml:ssa asetonitriiliä. Puhdistetaan kuten ku-
 vattu esimerkissä 2 ja saadaan 0,72 g 4- $\bar{1}$ -(2-bromietyy-
 li) $\bar{7}$ -3,4-dihydro-2H-bentsopyraanin isomeeriä B kalpean
 keltaisena öljynä.

25 2-(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanolin
 isomeeri B voidaan valmistaa menetellen kuten esimerkissä
 2, mutta lähtien 0,90 g:sta (3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-
 4-yyli)etaanihapon isomeeriä B 4 ml:ssa tetrahydrofuraa-
 nia ja 12,6 ml:sta 1M diboraaniliuosta tetrahydrofuraanis-
 sa. Näin saadaan 0,76 g (3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-
 30 4-yyli)etanolia vsrittömänä öljynä.

(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etaanihapon
 isomeeri B voidaan valmistaa menetellen kuten esimerkis-
 sä 2, mutta lähtien 3 g:sta N-2-(1-hydroksi-2-fenyyli-
 etyyli)-(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanamidin
 35 isomeeriä B 10 ml:ssa 10 ml konsentroitua kloorivety-
 happoa sisältävää puhdasta etikkahappoa.

Näin saadaan 0,96 g (3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etaanihapon isomeeriä B kermanvärisinä kiteinä, joiden sulamispiste on 77-78°C.

$$\frac{[\alpha]_D^{20}}{c} = +17,4 \pm 0,5^{\circ} \quad (c = 1,046, \text{ etanoli}).$$

5 N-2-(1-hydroksi-2-fenylylietyyli)-(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanamidin isomeeri B voidaan valmistaa menetellen kuten esimerkissä 2, mutta keräten talteen kromatografiafraktiot väliltä 6 litraa ja 8,4 litraa. Haihduttamalla kuiviin alipaineessa (5,2 kPa) saadaan
10 3,05 g N-2-(1-hydroksi-2-fenylylietyyli)-(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanamidia valkeina kiteinä, joiden sulamispiste on 140°C.

$$\frac{[\alpha]_D^{20}}{c} = -6,5 \pm 0,3^{\circ} \quad (c = 1,498, \text{ etanoli}).$$

Esimerkki 4

15 Menetellään kuten esimerkissä 1 lähtien 1,5 g:sta 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 1,03 g:sta 1-fenylylipipratsiinia sekä 0,8 g:sta kuivaa kaliumkarnomaattia ja 0,1 g:sta kaliumjodidia 50 ml:ssa 2-butanolina.

20 Lietetään saatu öljy 30 ml:aan etanolia ja lisätään 5 ml 2N kloorivetyhappoa etanolissa.

Näin saadaan 1,4 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -4-fenylylipiperatsiinin dikloorihydraattia valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on
25 206°C.

Esimerkki 5

Menetellään kuten esimerkissä 1 lähtien 1 g:sta 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 0,63 g:sta 4-fenylylipiperiidiiniä, 0,54 g:sta kuivaa kaliumkarbonaattia sekä 0,7 g:sta kaliumjodidia 50 ml:ssa 2-buranolina.
30

Lietetään saatu öljy 10 ml:aa etanolia ja lisätään 1,8 ml 2N kloorivetyhappoliuosta etanolissa.

Lisäämällä 50 ml etyylieetteriä sekä sitten ottamalla saatu sakka suodattamalla talteen saadaan 1,05 g
35

1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yylietyyli)- $\sqrt{7}$ -4-fenyylipiperidiinin dikloorihydraattia valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 250°C.

Esimerkki 6

5 Menetellään kuten esimerkissä 1 lähtien 3,35 g:sta 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 3 g:sta 4-(4-fluorifenyyli)piperidiinikloorihydraattia ja 3,8 g:sta kuivaa kaliumkarbonaattia sekä 2,31 g:sta kaliumjodidia 115 ml:ssa 2-butanonia.

10 Saatua jäännöstä puhdistetaan kromatografia-ajon avulla kolonnissa, jonka halkaisija on 5,5 cm ja joka sisältää 300 g silikageeliä, käyttäen eluenttina dikloorimetaani/asetoniseosta (tilavuussuhteessa 75:25) ja kerä-

15 väliltä 1000 ja 3000 ml. Lietetään saatu öljy 16 ml:aan etanolia ja lisätään sitten 3 ml 5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa.

Haihdutetaan kuiviin ja uudelleenkiteytetään 10 ml:sta 2-butanonia. Näin saadaan 2,05 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-

20 dihydro-2H-bentsopyran-4-yyli)etyyli)- $\sqrt{7}$ -4-(4-fluorifenyyli)piperatsiinin kloorihydraattia valkeina kiteinä, jotka sulavat noin 190°C:ssa samalla hajaantuen.

4-(4-fluorifenyyli)piperidiinin kloorihydraatti voidaan valmistaa NE-hakemusjulkaisussa 65 10 107 kuvatu-

25 tun menetelmän mukaan.

Esimerkki 7

Menetellään kuten esimerkissä 1, mutta käytetään lähtöaineena 2 g 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 1,96 g 1-(3-metoksifenyyli)piperatsiini-

30 kloorihydraattia ja 2,28 g kuivaa kaliumkarbonaattia sekä 1,3 g kaliumjodidia 70 ml:ssa 2-butanonia. Suodatetaan saatu jäännös kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää 100 g silikageeliä, eluoiden 450 ml:lla etyyliasettaattia ja keräten 30 ml:n fraktioita. Haihdute-

35 taan kuiviin fraktiot väliltä 210-450 ml. Lietetään saatu

öljy 40 ml:aan etanolia ja lisätään 3,1 ml 5N kloorivetyhappoliusta isopropanolissa.

Näin saadaan 2,4 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -4-(3-metoksifenyyli)piperatsiinin dikloorihydraattia kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 190°C.

Esimerkki 8

Menetellään kuten esimerkissä 1 käyttäen lähtöaineena 7 g 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 7,08 g 1-(4-metoksifenyyli)piperatsiinikloorihydraattia ja 6 g kuivaa kaliumkarbonaattia sekä 4,81 g kaliumjodidia 230 ml:ssa 2-butanonia. Puhdistetaan saattua emästä kromatografia-ajon avulla kolonnissa, jonka halkaisija on 6 cm ja joka sisältää 300 g silikageeliä, eluoiden dikloorimetaani/asetoniseoksella (tilavuussuhteessa 80:20) ja keräten 250 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 750 ml ja 2500 ml. Saatu öljy lietetään 400 ml:aan asetoni/etanoliseosta (tilavuussuhteessa 60:40) ja lisätään 24,7 ml 2N suolahappoa. Uudelleenkiteytetään muodostunut sakka 200 ml:sta etanolia. Näin saadaan 8,3 g 1- $\sqrt{4}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -4-(4-metoksifenyyli)piperatsiinin dikloorihydraattia valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 175°C.

Esimerkki 9

Menetellään kuten esimerkissä 1, mutta käyttäen lähtöaineena 5 g 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 4,3 g 1-(4-nitrofenyyli)piperatsiinia ja 1,43 g kuivaa kaliumkarbonaattia sekä 3,43 g kaliumjodidia 200 ml:ssa 2-butanonia. Suoritetaan saadun jäännöksen kromatografia-ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää 100 g silikageeliä, eluoiden dikloorimetaani/etyyliasetatiseoksella (tilavuussuhteessa 50:50) ja keräten 20 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 100 ja 300 ml. Saatu jäännös

uudelleenkiteytetään 30 ml:sta isopropyyliaasettaattia. Näin saadaan 3,48 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli- $\sqrt{7}$ -4-(4-nitrofenyyli)piperatsiinia keltaisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 110°C.

5 Esimerkki 10

Menetellään kuten esimerkissä 1, mutta käytetään lähtöaineena 5,85 g 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 5,9 g 4-(4-nitrofenyyli)piperidiiniä ja 6,6 g kuivaa kaliumkarbonaattia sekä 4 g kaliumjodidia 200 ml:ssa 2-butanonia.

10 Saatua jäännöstä puhdistetaan kromatografia-ajolla kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää 100 g silikageeliä, käyttäen eluenttina dikloorimetaani/asetoniseosta (tilavuussuhteessa 50:50) ja keräten 15 20 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 200 ja 380 ml.

Kiteyttämällä 35 ml:sta isopropyyliaasettaattia saadaan 4,25 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli- $\sqrt{7}$ -4-(4-nitrofenyyli)piperidiiniä valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 100°C.

20 Esimerkki 11

Palautusjäähdytetään 7,5 tunnin ajan 5 g 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 6,4 g 4-(piperatsin-1-yyli)bentseenisulfonamidin bromihydraattia, 5,33 g kuivaa kaliumkarbonaattia ja 3,32 g kaliumjodidia 100 ml:ssa 2-butanonia.

Liukenematon aines otetaan suodattamalla talteen ja pestään kahteen kertaan 50 ml:lla 2-butanonia ja lietetään sitten 200 ml:aan tislattua vettä ja 3,4 ml:aan 30 5:sta konsentroitua kloorivetyhappoliuosta pH:n laskemiseksi 7:ään. Suodatetaan toistamiseen ja pestään liukenematon aines ensin 50 ml:lla, ja sitten kahteen kertaan 30 ml:lla, etanolia. Saadaan 6,7 g harmaata jauhetta, joka uudelleenkiteytetään 120 ml:sta kiehuvaa 35 2-metoksietanolia. Annetaan seistä kaksi tuntia 20°C:ssa,

minkä jälkeen saadut kiteet otetaan suodattamalla talteen ja pestään kahteen kertaan 20 ml:lla etanolia, kahteen kertaan 20 ml:lla asetonia ja vielä kahteen kertaan 20 ml:lla etyylietteriä, sekä saadaan 3,54 g valkeata jauhetta, joka uudelleenkiteytetään 70 ml:sta 2-metoksi-
 5 etanolia. Annetaan seistä 1,5 tunnin ajan 20°C:ssa, minkä jälkeen saadut kiteet otetaan sentrifugoimalla talteen ja pestään toisiaan seuraten kahteen kertaan 10 ml:lla 2-metoksietanolia, kahteen kertaan 10 ml:lla etanolia, kahteen kertaan 10 ml:lla asetonia ja lopuksi kahteen kertaan 10 ml:lla etyylietteriä. Näin saadaan 2,47 g 4- $\left\{1-\sqrt{2}\right\}$ - $\left\{3,4\text{-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli}\right\}$ -1-etyyli-7-4-piperatsinyyli} bentseenisulfonamidia valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 225°C.

15 4-(1-piperatsinyyli)bentseenisulfonamidin bromihydraatti voidaan valmistaa D. Kohlbachin, Arhiv. Hem. Farm. 11 (1937) 99 menetelmän mukaan.

Esimerkki 12

Menetellään kuten esimerkissä 1 lähtien 15 g:sta 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 11,24 g:sta 1-(4-syaanifenyyli)piperatsiinia, 8,3 g:sta kuivaa kaliumkarbonaattia sekä 9,95 g:sta kaliumjodidia 200 ml:ssa 2-butanonia. Palautusjäähdytetään 7 tunnin ajan. Lietetään saatu öljy 100 ml:aan tislattua vettä, uutetaan kolmeen kertaan 100 ml:lla dikloorimetaania ja kuivataan sen jälkeen orgaaninen faasi magnesiumsulfaatilla. Haihuttamalla dikloorimetaani voidaan saada 24 g öljyä. Lietetään tämä öljy 100 ml:aan isopropyylia-
 25 asetaatti/isopropyylieetteriseosta (tilsvuussuhteessa 50:50). Jätetään 16 tunniksi seisommaan 10°C:seen, minkä jälkeen poistetaan 0,3 g kiinteää ainesta. Laimennetaan suodosta 50 ml:lla isopropyylieetteriä. Annetaan seistä (1 tunti 10°C:ssa) ja saadaan 17,9 g kermanväristä kiinteää ainetta. Tämä kiinteä aine uudelleenkiteytetään 100 ml:sta isopropyylia-
 35 asetaatti/isopro-

pyylyeettereiseosta (tilavuussuhteessa 60:40). Annetaan seistä (1 tunti 20°C:ssa) ja saadaan 1,55 g 1-(4-syaanifenyyl)-4- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)-etyyli $\sqrt{7}$ piperatsiinia valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 106°C.

1-(4-syaanifenyyl)piperatsiini voidaan valmistaa J.A. Kiritsyn, D.K. Yungin, J. Med. Chem. 21:12 (1978) 1301, menetelmän mukaan.

Esimerkki 13

10 Menetellään kuten esimerkissä 1 lähtien 2 g:sta 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 1,84 g:sta 1-(3,5-dimetoksifenyyl)piperatsiinia ja 0,56 g:sta kuivaa kaliumkarbonaattia sekä 1,4 g:sta kaliumiodidia 70 ml:ssa 2-butanonia. Suoritetaan saadulla
15 jäännöksellä kromatografia-ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää 100 g silikageeliä, käyttäen eluenttina dikloorimetaani/etyyliasetattiseosta (tilavuussuhteessa 50:50) ja keräten 20 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 200 ja 400 ml.
20 Lietetään saatu öljy 30 ml:aan etanolia ja lisätään 1,8 ml 5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa. Oteetaan muodostuneet kiteet suodattamalla talteen ja saadaan täten 1,9 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -4-(3,5-dimetoksifenyyl)piperatsiinin
25 dikloorihydraattia kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 208°C.

Esimerkki 14

Menetellään kuten esimerkissä 1 lähtien 0,72 g:sta 4-(2-bromietyyli)-6-metoksi-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 0,79 g:sta 1-(3,4-dimetoksifenyyl)piperatsiinidikloorihydraattia ja 1,1 g:sta kuivaa kaliumkarbonaattia sekä 0,05 g:sta kaliumjodidia 30 ml:ssa 2-butanonia.
30 Lietetään saatu öljy 20 ml:aan etanolia ja lisätään 2,5 ml 2N kloorivetyhappoliuosta etanolissa.

Saadaan 0,8 g 1- $\sqrt{2}$ -(6-metoksi-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -4-(3,4-dimetoksifenyyli)piperatsiinin dikloorihydraattia valkeana kiinteänä aineena, joka sulaa 185°C:ssa.

5 4-(2-bromietyyli)-6-metoksi-3,4-dihydro-2H-bentsopyraani voidaan valmistaa menetellen kuten esimerkissä 1, mutta lähtien 0,72 g:sta 2-(6-metoksi-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanolia, 0,56 g:sta N,N'-karbonyylidiimidatsolia ja 3 ml:sta allylibromidia 20 ml:ssa
10 asetonitriiliä. Näin saadulla öljyllä suoritetaan kromatografia-ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää 60 g silikageeliä, eluoiden 120 ml:lla dikloorimetaania j keräten 30 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 90 ja 120 ml.

15 Näin saadaan 0,72 g 4-(2-bromietyyli)-6-metoksi-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania kalpean keltaisena öljynä.

nmr-spektri (90 MHz, CDCl₃, δ miljoonasosaa):

6,6-6,8 (mt, 3H, aromaattisia)

4,15 (mt, -O-CH₂-)

20 3,75 (s, -O-CH₃)

3,55 (mt, -CH₂-Br)

3,05 (mt > CH-)

1,5-ja 2,6 (mt, -CH₂- kohdassa -3 ja -CH₂CH₂Br)

25 2-(6-metoksi-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)-etanoli voidaan valmistaa menetellen kuten esimerkissä 1, mutta lähtien 0,29 g:sta litiumaluminiumhydridiä, 0,94 g:sta etyyli-(6-metoksi-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanaattia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania.
Näin saadaan 0,72 g 2-(6-metoksi-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanolia värittömänä öljynä.
30

nmr-spektri (90 MHz, CDCl₃, δ miljoonasosaa):

6,6-6,8 (mt, 3H, aromaattisia)

4,15 (mt, -O-CH₂-)

3,85 (mt, -CH₂-OH)

35 3,75 (s, -O-CH₃)

2,85-3,10 (mt, >CH-)

1,55-2,3 (mt, -CH₂- kohdassa -3 ja -CH₂CH₂OH)

1,45 (s, -O-H)

5 Etyyli-(6-metoksi-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanoaatti voidaan valmistaa menetellen kuten esimerkiksi 1, mutta lähtien 1 g:sta seosta etyyli-(E,Z)-6-metoksi-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-ylideeniaseetaattia 0,2 g palladiumia hiilessä (10 %) 100 ml:ssa metanolia.

10 Näin saadaan 0,96 g etyyli-(6-metoksi-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanoaattia kalpean keltaisena öljynä.

nmr-spektri (250 MHz, CDCl₃, δ miljoonasosaa):

6,65-6,8 (mt, 4H, aromaattisia)

15 4,26 ja 4,20 (mt + q, -O-CH₂- + -CO-OCH₂-CH₃)

3,76 (s, -O-CH₃)

3,36 (mt, >CH-)

2,53 ja 2,81 (dd, -CH₂-CO₂-)

2,13 ja 1,83 (mt, -CH₂- kohdassa 3)

20 1,3 (t, -CH₂-CH₃).

Etyyli-(E,Z)-6-metoksi-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-ylideeniaseetaatti voidaan valmistaa menetellen kuten esimerkissä 1, mutta lähtien 18,87 g:sta etyyli-dietyylifosfonaseetaattia, 2,52 g:sta natriumhydridiä ja 25 5 g:sta 6-metoksi-4-kromanonia [valmistettuna PFEIFFERin et al., Chem. Ber. 58 (1954), mukaan] 190 ml:ssa tetrahydrofuraania.

Saadulla öljyllä suoritetaan kromatografia-ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 6,5 cm ja joka sisältää 30 500 g silikageeliä, käyttäen eluenttina 3 litraa sykloheksaani/etyyliaseataattiseosta (tilavuussuhteessa 90:10) ja keräten 250 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 1,9 litraa ja 2,4 litraa.

35 Näin saadaan 5,52 g etyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-ylideeniaseataatin E- ja Z-isomeerien seosta kalpean keltaisena öljynä.

Esimerkki 15

Menetellään kuten esimerkissä 1, mutta lähtien 1,5 g:sta 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 1,5 g:sta 4-(3,4-dimetoksifenyyli)piperidiiniä
 5 sekä 1,61 g:sta kuivaa kaliumkarbonaattia ja 1 g:sta kaliumjodidia 50 ml:ssa 2-butanonia.

Lietetään saatu öljy 15 ml:aan etnaolia ja lisätään 2,7 ml 2N kloorivetyhappoliuosta etanolissa.

Näinsaadaan 1,6 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-bentsopyran-4-yyli)etyyli-7-4-(3,4-dimetoksifenyyli)piperidiinin kloorihydraattia valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 237°C.
 10

4-(3,4-dimetoksifenyyli)piperidiini voidaan valmistaa V.NACCIn et. al., Farmaco Ed. Sci. 328:5 (1973)
 15 399-410, kuvaaman menetelmän mukaan.

Esimerkki 16

Menetellään kuten esimerkissä 2, mutta lähtien 1,5 g:sta 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraanin isomeeriä A, 1,78 g:sta 4-(3,4-dimetoksifenyyli)piperidiinin kloorihydraattia sekä 1,71 g:sta kuivaa kaliumkarbonaattia ja 1,03 g:sta kaliumjodidia 50 ml:ssa 2-butanonia. Lietetään saatu öljy 50 ml:aan etyyliasetaattia. Pestään orgaaninen faasi 10 ml:lla 1N natrionlipeäliuosta sekä sitten vedellä ja kuivataan sitten magnesiumsulfaatilla. Haihdutetaan kuiviin alipaineessa ja suoritetaan jäännöksen kromatografia-ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 3 cm ja joka sisältää 25 g silikaageeliä, eluoiden dikloorimetaani/asetoniseoksella (tilavuussuhteessa 70:30) ja keräten 100 ml:n fraktioita.
 20
 25
 30 Viisi ensimmäistä fraktioita haihdutetaan kuiviin. Liuotetaan samalla kuumentaen saatu öljy minimimäärään isopropyylialkoholia, minkä jälkeen tämä liuos pisätään kuumaan liuokseen 0,696 g fumaarihappoa isopropyylialkoholissa. Seoksen jäähtyttyä suunnilleen 20°C:eiseksi
 35 otetaan muodostuneet kiteet suodattamalla talteen sekä

uudelleenkiteytetään ne 100 ml:sta isopropanolia. Näin saadaan 2,4 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -4-(3,4-dimetoksifenyyli)piperidiinifumaraatin isomeeriä A valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on

5

$$\frac{[\alpha]_D^{20}}{c} = -12,3 \pm 0,9^\circ \quad (c = 0,509, \text{ vesi}).$$

4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraanin isomeeri A voidaan valmistaa menetellen kuten kuvattu esimerkissä 2.

10

Esimerkki 17

1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -4-(3,4-dimetoksifenyyli)piperidiinifumaraatin isomeeri B valmistetaan kuten esimerkissä 16, mutta lähtien 1,5 g:sta 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraanin isomeeriä B, 1,78 g:sta 4-(3,4-dimetoksifenyyli)piperidiinidikloorihydraattia sekä 1,71 g:sta kaliumkarbonaattia ja 1,03 g:sta kaliumjodidia 50 ml:ssa 2-butanonia.

15

Näin saadaan 2,4 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -4-(3,4-dimetoksifenyyli)piperidiinifumaraatin isomeeriä B valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 170°C.

20

$$\frac{[\alpha]_D^{20}}{c} = +11,9 \pm 1,1^\circ \quad (c = 0,42, \text{ vesi}).$$

Esimerkki 18

Menetellään kuten esimerkissä 1 käyttäen lähtöaineena 2 g 4-(2-bromietyyli)-6-fluori-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 1,99 g 4-(3,4-dimetoksifenyyli)piperidiinin kloorihydraattia ja 1,06 g kuivaa kaliumkarbonaattia sekä 1,27 g kaliumjodidia 70 ml:ssa 2-butanonia.

25

Saatua jäännöstä puhdistetaan kromatografisesti kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää 100 g silikageeliä, käyttäen eluenttina dikloorimetaani/asetoniseosta (tilavuussuhteessa 50:50) ja keräten 20 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 190 ja 410 ml. Saatu öljy lietetään 30 ml:aan

30

35

etanolia, minkä jälkeen siihen lisätään 1,46 ml 5,5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa. Näin saatu tuote (2,44 g) uudelleenkiteytetään 30 ml:sta etanolia ja näin saadaan 1,7 g 1- $\bar{2}$ -(6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli/ $\bar{4}$ -(3,4-dimetoksifenyyli)pipe-
 5 ridiinin kloorihydraattia valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamipiste on 200°C.

4-(2-bromietyyli)-6-fluori-3,4-dihydro-2H-bentsopyraani voidaan valmistaa menetellen kuten esimerkissä
 10 1, mutta lähtien 6,32 g:sta 2-(6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanolia, 5,22 g:sta N,N'-karbonyylidiimidatsolia ja 19,2 ml:sta allylibromidia 50 ml:ssa asetonitriiliä. Suoritetaan näin saadulla
 15 öljyllä kromatofragia-ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää 100 g silikageeliä, eluoiden 240 ml:lla dikloorimetaania ja keräten 30 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 150 ja 240 ml.

Näin saadaan 6,3 g 4-(2-bromietyyli)-6-fluori-
 20 3,4-dihydro-2H-bentsopyraania kalpean keltaisena öljynä.

nmr-spektri (250 MHz, CDCl₃, δ miljoonasosaa):

6,7-6,95 (mt, 3H, aromaattisia)

3,54 (mt, -CH₂-Br)

3,08 (mt, >CH-)

25 2,33 ja 2,06 (mt, -CH₂-CH₂Br)

2,15 ja 1,77 (mt, -CH₂- kohdassa 3)

2-(6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)-
 etanoli voidaan valmistaa menetellen kuten esimerkissä 1,
 mutta lähtien 2,55 g:sta litiumaluminiumhydridiä ja
 30 8 g:sta etyyli-(6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanaattia 180 ml:ssa tetrahydrofuraania. Näin saadaan 6,59 g 2-(6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanolia värittömänä öljynä.

3,32 (mt, >CH-)

2,51 ja 2,75 (mt, >CH-)

7,80 ja 2,11 (mt, -CH₂- kohdassa 3)

1,27 (7, -CO-O-CH₂-CH₃)

5

Etyyli-(E,Z- ja endo)-6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-ylideeniasetaatti voidaan valmistaa menetellen kuten esimerkissä 1, mutta lähtien 44,1 g:sta etyyli-dietyylifosfonasetaattia, 5,37 g:sta natriumhydriidiä (80 %:sta) ja 11,9 g:sta 6-fluori-4-kromanonia [valmistettuna FR-hakemusjulkaisun 2 588 860 mukaan] 300 ml:ssa tetrahydrofuraania.

10

Suoritetaan saadun öljyn kromatografia ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää 100 g silikageeliä, käyttäen eluenttina 0,58 litraa sykloheksaani/etyyliasetatiseosta (tilavuussuhteessa 90:10) ja keräten 20 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 100 ja 580 ml.

15

Näin saadaan 15,9 g etyyli-6-fluori-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-ylideeniasetaatin E,Z- ja endo-

20

isomeerien seosta kalpean keltaisena öljynä.

nmr-spektri (200 MHz, CDCl₃, δ miljoonasosaa).

Kullekin tuotteelle luonteenomaiset piikit:

isomeeri E (65 %)) 3,35 (dt, -CH₂- kohdassa 3)

) 6,26 (s, leveä, -CH=)

25

isomeeri Z (15 %)) 2,61 (dt, -CH₂- kohdassa 3)

) 5,73 (s, leveä, -CH=)

isomeeri endo (20%)) 3,35 (s, -CH₂-CO₂-)

) 5,8 (mt, -CH=)

Esimerkki 19

30

Menetellään kuten esimerkissä 1 käyttäen lähtöainena 2 g 4-(2-bromietyyli)-6-kloori-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 1,87 g 4-(3,4-dimetoksifenyyli)piperidini-kloorihydraattia ja 1,07 g kuivaa kaliumkarbonaattia sekä 1,21 g kaliumjodidia 60 ml:ssa 2-butanonia. Saatu jäännös suodatetaan kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää 100 g silikageeliä, eluoiden

35

dikloorimetaani/asetoniseoksella (tilavuussuhteessa 50:50) ja keräten 30 ml:n fraktioita. Haihudetaan kuiviin fraktiot väliltä 270 ja 540 ml. Saatu öljy lietetään 30 ml:aan etanolia ja lisätään 1,3 ml 5,5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa sekä sitten 200 ml

5 etyylieetteriä.

Näin saadaan 2,74 g 1-(4-(6-kloori-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli)-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-piperidiinin kloorihydraattia kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 191°C.

4-(2-bromietyyli)-6-kloori-3,4-dihydro-2H-bentsopyraani voidaan valmistaa menetellen kuten esimerkissä 1, mutta lähtien 5,5 g:sta 2-(6-kloori-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanolia, 4,2 g:sta N,N'-karbobyylidiimidatsolia ja 1,55 ml:sta allylibromidia 30 ml:ssa asetoni-triiliä. Näin saadulla öljyllä suoritetaan kromatografia-ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää 100 g silikageeliä, eluoiden dikloorimetaani/sykloheksaaniseoksella (30:70) ja keräten

20 30 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 180 ja 300 ml.

Näin saadaan 5,67 g jäännöstä, jota puhdistetaan toistamiseen nestefaasikromatografiolla kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja korkeus 30 cm, ja joka sisältää 40 µ-silikageeliä, käyttäen liikkuvana faasina dikloorimetaani/sykloheksaaniseosta (tilavuussuhteessa 20:80) ja liikkuvan faasin virtausta 70 ml/min. Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 910 ml ja 1330 ml.

30 Näin saadaan 3,8 4-(2-bromietyyli)-6-kloori-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania keltaisena öljynä.

nmr-spektri (250 MHz, CDCl₃ δ miljoonasosaa):

7,13 (d, 1H, aromaattinen kohdassa 5)

7,07 (kaksois-d, aromaattinen kohdassa 7)

6,76 (d, 1H, aromaattinen kohdassa 8)

35 4,19 (mt, 2H -O-CH₂-)

3,55 (mt, 2H, -CH₂-Br)

3,08 (mt, 1H, $>\underline{\text{C}}\text{H}-$)

2,34 ja 2,06 (mt, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2\text{Br}$)

2,14 ja 1,78 (mt, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$ kohdassa 3)

2-(6-kloori-3,4-dihydro-2H-1H-bentsopyran-4-yyli)-

5 etanoli voidaan valmistaa menetellen kuten esimerkissä 1, mutta lähtien 1,97 g:sta litiumaluminiumhydridiä ja 6,6 g:sta etyyli-(6-kloori-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanoaattia 120 ml:ssa tetrahydrofuraania. Näin saadaan 5,5 g 2-(6-metoksi-3,4-dihydro-2H-1-bentso-

10 pyran-4-yyli)etanolia värittömänä öljynä.

nmr-spektri (250 MHz, CDCl_3 , δ miljoonasosaa):

6,75 (d, 1H, aromaattinen kohdassa 8)

7,06 kaksois-d, 1H, aromaattinen kohdassa 7)

7,15 (d, 1H, aromaattinen kohdassa 5)

15 4,20 (mt, $-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$)

3,82 (7, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{OH}$)

3,02 (mt $>\underline{\text{C}}\text{H}-$)

1,85 ja 2,13 (mt, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$ kohdassa -3 ja $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{OH}$)

1,78 ja 2,05 (mt, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{OH}$)

20 1,55 (s, $-\text{O}-\underline{\text{H}}$)

Etyyli-(6-kloori-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanoaatti voidaan valmistaa menetellen kuten esimerkissä 1, mutta lähtien 6,83 g:sta seosta etyyli-(E)-6-kloori-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-ylideeni-

25 asetaattia ja 0,7 g palladiumia hiilessä (10 %) 200 ml:ssa tyyliasetaattia.

Näin saadaan 6,6 g etyyli-(6-metoksi-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanoaattia kalpean keltaisena öljynä.

30 nmr-spektri (400 MHz, CDCl_3 , δ miljoonasosaa):

7,3 (d, 1H, aromaattinen kohdassa 5)

7,23 kaksois-d, 1H- aromaattinen kohdassa 7)

6,92 (d, 1H, aromaattinen kohdassa 8)

4,35 (mt, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}-$ ja $-\text{CO}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2-$)

35 3,5 (mt, $>\underline{\text{C}}\text{H}$)

2,7 ja 2,95 (dd, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CO}_2-$)
 2,02 ja 2,3 (mt, $-\text{CH}_2-$ kohdassa 3)
 1,47 (t, $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$)

5 Etyyli-(E)-(6-kloori-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-
 4-ylideeni)asetaatit voidaan valmistaa kuten kuvattu
 esimerkissä 1, mutta lähtien 4,11 g:sta natriumhydridiä
 (80 %:sta), 33,7 g:sta etyylidietyylifosfonasetaatia ja
 10 g:sta 6-kloori-4-kromanonia 250 ml:ssa tetrahydro-
 furania. Suoritetaan näin saadulla jäännöksellä kro-
 10 matografia-ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm
 ja joka sisältää 200 g silikageeliä, liikkuvan faasin
 ollessa sykloheksaani/etyyliasetaatiseos (tilavuussuh-
 teessa 90:10). Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä
 400 ml ja 1120 ml.

15 Näin saadaan 10 g etyyli-(6-kloori-3,4-dihydro-
 2H-1-bentsopyran-4-ylideeni)asetatin isomeeriä E) si-
 sisältäen 3 % Z-isomeeriä E kalpean keltaisena öljynä.

nmr-spekti (250 MHz, CDCl_3 , δ miljoonasosaa):

7,56 (d, 1H, aromaattinen kohdassa 5)
 20 7,2 kaksois-d, 1H, aromaattinen kohdassa 7)
 6,82 (d, 1H, aromaattinen kohdassa 8)
 6,3 (t, 1H, aromaattinen kohdassa 8)
 6,3 (t, $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{)$
 4,22 (mt, $-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}-$ ja $-\text{CO}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$)
 25 3,37 kolmois-d, $-\text{CH}_2-$ kohdassa -3)
 1,33 (t, $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$)

Esimerkki 20

30 Palautusjäähdytetään 1,5 tunnin ajan 2,3 g
 4-(2-bromietyyli)-6-hydroksi-3,4-dihydro-2H-bentsopyraa-
 nia, 5,88 g 4-(3,4-dimetoksifenyyli)piperidiiniä ja
 1,5 g kaliumjodidia 70 ml:ssa 2-butanonia.

35 Suodatetaan reaktioseos lasisintterillä ja haih-
 dutetaan sitten liuotin alipaineessa (5,2 kPa). Suori-
 tetaan saadulla jäännöksellä kromatografia-ajo kolonnis-
 sa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää 100 g

silikageeliä, eluoiden dikloorimetaani/isopropanoliseoksella (tilavuussuhteessa 90:10) ja keräten 20 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 200 ja 540 ml.

5 Ensimmäistä uudelleenkiteytystä 30 ml:sta etanolia ja toista uudelleenkiteytystä 30 ml:sta metanolia seuraten saadaan 1,2 g 1-(3,4-dimetoksifenyyli)-4- $\bar{2}$ -(6-hydroksi-3,4-dihydro-2H-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ -piperidiinin jodihydraattia valkeana kiinteänä aineena, joka sulaa samalla hajaantuen noin 200°C:ssa.

10 4-(2-bromietyyli)-6-hydroksi-3,4-dihydro-2H-bentsopyraani voidaan valmistaa kuumentamalla 4 tunnin ajan liuosta 3 g 4-(2-bromietyyli)-6-metoksi-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania 30 ml:ssa etikkahappoa, johon on lisätty 30 ml konsentroitua bromivetyhappoa.

15 Reaktioseos konsentroidaan alipaineessa (5,2 kPa), lisätään konsentroitua ammoniakkaa ja uutetaan sitten etyyliasetaatilla. Kidevedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivattu orgaaninen faasi haihdutetaan sitten kuiviin. Saadulla jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo
20 kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää 100 g silikageeliä, eluoiden sykloheksaani/etyyliasetaatitiseoksella (tilavuussuhteessa 70:30). Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 220 ja 295 ml ja saadaan 2,3 g
25 4-(2-bromietyyli)-6-hydroksi-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania kalpean keltaisena öljy.

 nmr-spektri (250 MHz, CDCl₃, δ miljoonasosaa).
6,65 (mt, 3H, aromaattisia)
4,7 (s, -O-H)
30 4,16 (mt, -O-CH₂-)
3,53 (mt, -CH₂-Br)
3,05 (mt, >CH-)
2,31 ja 2,07 (mt, -CH₂-CH₂-Br)
2,14 ja 1,75 (mt, -CH₂- kohdassa 3)

Esimerkki 21

Menetellään kuten esimerkissä 1 käyttäen lähtöai-
neena 2 g 4-(2-bromietyyli)-6-nitro-3,4-dihydro-2H-bentso-
pyraania, 1,8 g 4-(3,4-dimetoksifenyyli)piperidiini-
5 kloorihydraattia ja 0,96 g kuivaa kaliumkarbonaattia
sekä 1,16 g kaliumjodidia 70 ml:ssa 2-butanonia.

Saatua jäännöstä puhdistetaan kromatografia-ajon
avulla kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka
sisältää 100 g silikageeliä, käyttäen eluenettina
10 dikloorimetaani/etanoliseosta (tilavuussuhteessa 96:4)
ja keräten 50 ml:n fraktioita. Haihdutetaan fraktiot
väliltä 0,25 ja 1,1 litraa kuiviin. Saatu öljy liete-
tään 50 ml:aan etanolia ja lisätään sitten liuokseen
1,15 ml 5,5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa.
15 Saatu sakka (1,4 g) uudelleenkiteytetään 15 ml:sta
metanolia. Näin saadaan 0,9 g 1- $\sqrt{2}$ -(6-nitro-3,4-
dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -4-(3,4-dimetoksi-
fenyyli)piperidiinin kloorihydraattia valkeana kiinteä-
nä aineen, jonka sulamispiste on 209°C.

20 4-(2-bromietyyli)-6-nitro-3,4-dihydro-2H-bentso-
pyraani voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Lisätään 10-15°C:eiseksi jäädytettyyn liuokseen
3 g 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania
8,4 ml:ssa etikkahappoa tipoittain 0,9 ml konsentroitua
25 typpihappoa (d = 1,40). Pidetään 18 tunnin ajan 20°C:ssa,
minkä jälkeen reaktioseos kaadetaan jäihin ja uutetaan
sitten 200 ml:lla dikloorimetaania. Vedellä pesua seu-
raten orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla
ja haihdutetaan sitten kuiviin alipaineessa (5,2 kPa).
30 Saadulla jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo
kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää
100 g silikageeliä, eluoiden sykloheksaani/etyyliase-
taattiseoksella (tilavuussuhteessa 90:10). Haihdutetaan
kuiviin fraktiot väliltä 630 ja 730 ml ja saadaan täten
35 0,35 g 4-(2-bromietyyli)-6-nitro-3,4-dihydro-2H-bentso-
pyraania keltaisena öljynä.

nmr-spektri (250 MHz, CDCl_3 , δ miljoonasosaa).

8,12 (d, 1H kohdassa 5, aromaattinen)

8,03 kaksois-d, 1H kohdassa 7, aromaattinen)

6,9 (d, 1H kohdassa 8, aromaattinen)

5 4,32 (mt, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-$)

3,55 (mt, 2H, $-\text{CH}_2-\text{Br}$)

3,20 (mt, 1H $>\text{CH}-$)

2,4 ja 2,10 (mt, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Br}$)

2,20 ja 1,87 (mt, $-\text{CH}_2-$ kohdassa 3)

10 Esimerkki 22

Menetellään kuten esimerkissä 1 käyttäen lähtö-
aineena 2 g 4-(2-bromietyyli)-2,2-dimetyyli-3,4-dihydro-
2H-bentsopyraania, 1,92 g 4-(3,4-dimetoksifenyyli)-
piperidiinidikloorihydraattia ja 1 g kuivaa kaliumkarbo-
naattia sekä 1,23 g kaliumjodidia 70 ml:ssa 2-butanonia.

20 Saatua jäännöstä puhdistetaan kromatografia-ajon
avulla kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka
sisältää 100 g silikageeliä, käyttäen eluenttina etyyli-
asettaatti/etanoliseosta (tilavuussuhde 90:10) ja kerä-
ten 20 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin fraktiot
väliltä 320 ja 440 ml. Lietetään saatu öljy 50 ml:aan
etanolia ja lisätään 0,93 ml 5,5N kloorivetyhappoliuos-
ta isopropanolissa. Saadut kiteet uudelleenkiteytetään
25 sitten 23 ml:sta etanolia ja saadaan täten 1 g 1-(3,4-
dimetoksifenyyli)-4- $\sqrt{2}$ -(2,2-dimetyyli-3,4-dihydro-2H-
1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ piperidiinin kloorihydraat-
tia valkeina kiteinä, joiden sulamispiste on 220°C.

30 4-(2-bromietyyli)-2,2-dimetyyli-3,4-dihydro-2H-
bentsopyraani voidaan valmistaa menetellen kuten esi-
merkissä 1, mutta lähtien 7 g:sta 2-(2,2-dimetyyli-3,4-
dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanolia, 5,35 g:sta
N,N'-karbonyyli-imidatsolia ja 19,8 ml:sta allyylibro-
midia 50 ml:ssa asetonitriiliä.

35 Näin saadulla öljyllä suoritetaan kromatografia-
ao kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka si-
sältää 100 g silikageeliä, eluoiden dikloorimetaanilla

ja keräten 20 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 140 ja 240 ml.

Saadaan 7,66 g 4-(2-bromietyyli)-2,2-dimetyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania kiinteänä aineena,
5 jonka sulamispiste on 72°C.

2-(2,2-dimetyyli-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanoli voidaan valmistaa menetellen kuten esimerkissä 1, mutta lähtien 2,5 g:sta litiumaluminiumhydriidiä, 8,2 g:sta etyyli-2-(2,2-dimetyyli-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanoaattia 180 ml:ssa tetrahydrofuraania.
10

Näin saadaan 7 g 2-(2,2-dimetyyli-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanolia valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on noin 67°C.

Etyyli-2-(2,2-dimetyyli-3,4-dihydro-2H-2-bentsopyran-4-yyli)etanoaatti voidaan valmistaa menetellen kuten esimerkissä 1, mutta lähtien 8,4 g:sta etyyli-2,2-dimetyyli-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-ylideeniaseetaattia ja 0,42 g:sta palladiumia hiilessä (10 %) 200 ml:ssa etanolia.
15
20

Näin saadaan 8,2 etyyli-2-(2,2-dimetyyli-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etanoaattia kalpean keltaisena öljynä.

nmr-spektri (200 MHz, CDCl₃, δ miljoonasosaa):
25 7,12 ja 6,85 (mt, 4H aromaattisia)
4,2 (q, -CO₂-CH₂-)
3,37 (mt, CH-)
3, ja 2,38 (kaksois-d, -CH₂-CO₂)
2 ja 1,60 (kaksois-d ja t -CH₂- kohdassa 3)
30 1,43 ja 1,27 (s, C(CH₃)₂)
1,28 (t, -CH₂-CH₃)

Etyyli-2,2-dimetyyli-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-ylideeniaseetaatti voidaan valmistaa menetellen kuten esimerkissä 1, mutta lähtien 4,7 g:sta natriumhydriidiä (80 %:sta), 3,8 g:sta etyyli-dietyylifosfonaseetaattia ja
35

ja 10 g:sta 2,2-dimetyyli-4-kromanonia 200 ml:ssa dimetoksietaania.

Suoritetaan saadun jäännöksen kromatografia-ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää
 15 100 g silikageeliä, eluoiden sykloheksaani/etyyliasettaattiseoksella (tilavuussuhteessa 95:5) ja keräten talteen fraktiot väliltä 150-510 ml.

Näin saadaan 9,5 g etyyli-2,2-dimetyyli-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-ylideeniasetaatin isomeeri-
 10 seosta kalpean keltaisena öljynä.

nmr-spektri (250 MHz, CDCl_3 , δ miljoonasosaa)

isomeeri E (40 %)) 7,59 (kaksois-d, 1H, aromaattinen)
) 6,41 (t, -CH=)
) 3,3 (d, -CH ₂ -kohdassa 3)
15 isomeeri Z (40 %)) 7,87 kaksois-d 1H, aromaattinen)
) 5,7 (s, -CH=)
) 2,47 (s, -CH ₂ - kohdassa 3)
isomeeri endo(20%)) 5,58 (s, -CH=)
20) 3,4 (s, -CH ₂ -CO ₂ -)

2,2-dimetyyli-4-kromanoni voidaan valmistaa BE-patenttijulkaisussa 844 943 kuvatun menetelmän mukaan.

Esimerkki 23

25 Menetellään kuten esimerkissä 1 käyttäen lähtöaineena 2 g 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 2,3 g 1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)piperatsiinidikloorihydraattia ja 2,28 g kuivaa kaliumkarbonaattia sekä 1,4 g kaliumjodidia 70 ml:ssa 2 butanonia.
 30

Suoritetaan jäännöksen kromatografia-ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää
 100 g silikageeliä, käyttäen eluenttina etyyliasettaattia ja keräten 30 ml:n fraktioita, mitä seuraten konsent-
 35 roimalla fraktiot väliltä 210 ja 360 ml eristetään

öljy, joka kiteytetään 40 ml:sta etanolia, johon on lisätty 2,4 ml 5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa.

Näin saadaan 2,18 g 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli-7-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-piperatsiinidikloorihydraattia valkeina kiteinä, joiden sulamispiste on suunnilleen 180°C.

Esimerkki 24

Menetellään kuten esimerkissä 1 lähtien 2 g:sta 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 2,43 g:sta 6-(1-piperatsinyyli)-1,4-bentsodioksaanidikloorihydraattia ja 2,28 g:sta kuivaa kaliumkarbonaattia sekä 3,4 g:sta kaliumjodidia 70 ml:ssa 2-butanonia.

Saatua jäännöstä puhdistetaan kromatografia-ajon avulla kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää 100 g silikageeliä, käyttäen eluenttina 800 ml etyyliasetaattia ja keräten 20 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 300 ja 680 ml. Saatua öljyä (1,6 g) lietetään 20 ml:aan etanolia ja lisätään sitten liuokseen 1,7 ml 5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa. Saatut kiteet liuotetaan 30 ml:aan metanolia, kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilaan, suodatetaan kuumana ja saostetaan lisäämällä 50 ml etyylietteriä.

Näin saadaan 0,9 g 6-(4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli-7-piperatsinyyli)-1,4-bentsodioksaanin dikloorihydraattia.

6-(1-piperatsinyyli)-1,4-bentsodioksaanin dikloorihydraatti voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Liuotetaan 30,2 g 6-amino-1,4-bentsodioksaania ja 42,84 g bis(2-kloorietyyli)amiinidikloorihydraattia 300 ml:aan 2-butanolia ja palautusjäähdytetään 2 tunnin ajan. Lämpötilaan 80°C jäähtyneeseen liuokseen lisätään 27,6 g kuivaa kaliumkarbonaattia ja palautusjäähdytetään saatua reaktioseosta 18 tunnin ajan. Jäähdytystä seuraten suodatetaan muodostunut sakka, pestään asetonilla

ja liuotetaan sitten liukenematon aines 500 ml:aan vettä, neutraloidaan konsentroidulla natronlipeäliuoksella ja uutetaan sitten 400 ml:lla dikloorimetaania. Sitten orgaanen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja suodasta seuraten konsentroidaan alipaineessa (5,2 kPa).

Lietetään saatu öljy 50 ml:aan etanolia ja lisätään 100 ml 5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa. Sitten kuumennetaan muodostunut sakka kiehuvaaksi 1 litrassa metanolia. Jäähdytystä seuraten otetaan muodostuneet kiteet suodattamalla talteen ja saadaan täten 36,9 g 6-(1-piperatsinyyli)-1,4-bentsodioksaanidikloorihydraattia kiinteänä aineena, joka sulaa samalla hajaantuen 205°C:ssa.

15 Esimerkki 25

Menetellään kuten esimerkissä 1 lähtien 10 g:sta 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 9,87 g:sta 1-(3-metoksi-4-nitrofenyyli)piperatsiinia, 5,75 g:sta kuivaa kaliumkarbonaattia ja 6,9 g:sta kaliumjodidia 150 ml:ssa 2-butanonia palautusjäähdyttäen 8 tunnin ajan.

Saatusa jäännöstä puhdistetaan kromatografisesti kolonnissa, jonka halkaisija on 5 cm ja joka sisältää 400 g silikageeliä, käyttäen eluenttina ensin 1 litraa puhdasta dikloorimetaania ja sitten dikloorimetaani/metanoliseosta (tilavuussuhdeessa 97:3) ja keräten 125 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 2 litraa ja 3,125 litraa, mikä tuottaa 16,1 g oranssiin vivahtavaa öljyä. Tämä öljy lietetään 250 ml:aan asetonin ja muodostetaan kloorihydraatti lisäämällä 16 ml 5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa. Annetaan seistä tunnin ajan 10°C:ssa, sentrifugoidaan ja pestään ensin kahteen kertaan 50 ml:lla asetonin ja sitten 50 ml:lla etyylietteriä ja saadaan 11,9 g keltaista kiinteää ainetta. Tämä kiinteä aine uudelleenki-

teytetään 100 ml:sta kiehuvaa metanolia. Annetaan seistä 30 minuuttia 20°C:ssa, minkä jälkeen kiteet otetaan talteen sentrifugoimalla, pestään kahdesti 10 ml:lla metanolia ja sitten 25 ml:lla etyylietteriä.

5 Saadaan 9,45 g 1- $\bar{2}$ -(3,4-dihydro-2H--1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ -4-(3-metoksi-4-nitrofenyyli)piperatsiinin kloorihydraattia keltaisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 175°C.

10 1-(3-metoksi-4-nitrofenyyli)piperatsiini voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Palautusjäähdytetään kevyesti seosta 25 g 5-kloori-2-nitroanisolia, 55 g vedetöntä piperatsiinia ja 20 ml tolueenia 45 minuutin ajan.

15 Kuuma reaktioseos kaadetaan 500 ml:aan tislattua vettä ja 100 ml:aan tolueenia. Sekoitetaan 30 minuutin ajan, minkä jälkeen haalea reaktioseos sentrifugoidaan ja pestään kahteen kertaan 50 ml:lla vettä ja sitten kahteen kertaan 50 ml:lla etyylietteriä.

20 Saadaan 9,87 g 1-(3-metoksi-4-nitrofenyyli)piperatsiinia keltaisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 135°C.

Esimerkki 26

25 Menetellään kuten esimerkissä 1, mutta lähtien 1,5 g:sta 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 1,02 g:sta 4-bentsyylipiperidiiniä ja 0,8 g:sta kuivaa kaliumkarbonaattia sekä 1 g:sta kaliumjodidia 50 ml:ssa 2-butanonia.

Lietetään saatu öljy 30 ml:aan etanolia ja lisätään 1,6 ml 2N kloorivetyhappoliuosta etanolissa.

30 Näin saadaan 1,15 g 1- $\bar{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ -4-bentsyylipiperidiinin kloorihydraattia valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 210°C.

Esimerkki 27

Menetellään kuten esimerkissä 1 käyttäen lähtö-
 aineena 1,7 g 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentso-
 pyraania, 1,8 g 1-(4-metyylifenyyli-metyyli)piperatsii-
 5 nia ja 1,93 g kuivaa kaliumkarbonaattia sekä 1,15 g
 kaliumjodidia 50 ml:ssa 2-butanonia.

Saatua jäännöstä puhdistetaan kromatografia-ajon
 avulla kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka
 sisältää 75 g silikageeliä, käyttäen eluenettina etyyli-
 10 asetaattia. Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä
 700 ja 1000 ml. Saatu öljy lietetään 20 ml:aan eta-
 nolia, minkä jälkeen liuokseen lisätään 5,5 ml 2N kloo-
 rivetyhappoliuosta. Saadaan 2,05 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-
 2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -4-(4-metyylifenyyli-
 15 metyyli)piperatsiinin dikloorihydraattia valkeana kiin-
 teänä aineena, jonka sulamispiste on 230°C.

1-(4-metyylifenyyli-metyyli)piperatsiini voidaan
 valmistaa US-patenttijulkaisussa 4 421 753 kuvatun me-
 netelmän mukaan.

20 Esimerkki 28

Menetellään kuten esimerkissä 1 lähtien 2 g:sta
 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania,
 2,56 g:sta 1-(3,4-dimetoksifenyyli-metyyli)piperatsiini-
 dikloorihydraattia ja 2,52 g:sta kuivaa kaliumkarbonaat-
 25 tia sekä 3 g:sta kaliumjodidia 70 ml:ssa 2-butanonia.
 Saatua öljyä puhdistetaan kromatografia-ajon avulla kolon-
 nissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää 100 g
 silikageeliä, käyttäen eluenttina 900 ml etyyliasetaat-
 tia ja keräten 50 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kui-
 30 viin fraktiot väliltä 700 ja 900 ml. Saatu öljy liete-
 tään 30 ml:aan etanolia, minkä jälkeen liuokseen lisä-
 tään 3,3 ml 5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa.
 Suodatetusta sakasta saadaan 2,5 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-
 1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -4-(3,4-dimetoksifenyyli-
 35 metyyli)piperatsiinin dikloorihydraattia valkeana kiinteä-
 nä aineena, jonka sulamispiste on 250°C.

1-(3,4-dimetoksifenyyylimetyyli)pipratsiin dikloori-
hydraatti voidaan valmistaa JP-patenttijulkaisun
82 093 962 mukaan.

Esimerkki 29

- 5 Menetellään kuten esimerkissä 1 lähtien 1,31 g:sta
4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania,
1,28 g:sta 4-(3,4-dimetoksifenyyylimetyyli)piperidiiniä
ja 0,35 g:sta kuivaa kaliumkarbonaattia sekä 0,9 g:sta
kaliumjodidia 70 ml:ssa 2-butanonia.
- 10 Saatua jäännöstä puhdistetaan kromatografisesti ko-
lonnissa, jonka halkaisija on 5,5 cm ja joka sisältää
50 g silikageeliä, käyttäen eluenttina 5:10 ml etyyliase-
taattia ja keräten 30 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kui-
viin fraktiot väliltä 180 ja 510 ml. Saatu öljy lie-
15 tetään 20 ml:aan etanolia, minkä jälkeen liuokseen lisä-
tään 0,7 ml 5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa.
- Lisäämällä 200 ml etyylietteriä saadaan 1,26 g
1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -4-
(3,4-dimetoksifenyyylimetyyli)piperidiinin kloorihydraattia
20 valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 184°C.
- 4-(3,4-dimetoksifenyyylimetyyli)piperidiini val-
mistetaan hydraamalla 20°C:ssa 2 ilmakehän paineessa
0,042 g:n palladiumhydroksidia läsnä ollessa 0,42 g
4-(3,4-dimetoksibentsylideeni)-1-fenyyylimetyylipiperi-
25 diiniä 100 ml:ssa metanolia, johon on lisätty 0,26 ml
5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa. Suodosta ja
liuottimen haihdutusta alipaineessa seuraten eristetään
0,3 g 4-(3,4-dimetoksifenyyylimetyyli)piperidiiniä val-
keana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 76°C.
- 30 4-(3,4-dimetoksibentsylideeni)-1-fenyyylimetyyli-
piperidiini voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:
- Lisätään 4,9 g 1-fenyyylimetyyli-4-piperidinonia
100 ml:ssa 90°C:eiseksi kuumennettua tolueenia fosfo-
ryyliyhdistettä, joka on saatu sekoittamalla ympäristön
35 lämpötilassa (4 tuntia) 16,8 g 3,4-dimetoksifenyylime-

tyylitriphenyyli-*l*fosfoniumbromidia ja 3,82 g kalium-tert-butylaattia 50 ml:ssa toluenia.

5 Kolmen tunnin kuumentamista seuraten tuote liete-
tään 50 ml:aan 6N kloorivetyhappoa. Neutralointia seura-
ten vesifaasia uutetaan kahteen kertaan 400 ml:lla dikloori-
rimetaania. Sitten orgaaninen faasi kuivataan magnesium-
sulfaatilla ja haihdutetaan sitten kuiviin alipaineessa.

10 Saadulla jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo
kolonnissa, jonka halkaisija on 5,5 cm ja joka sisältää
150 g silikageeliä, käyttäen eluenttina sykloheksaani/
etyyliasetattiseosta (tilavuussuhteessa 50:50) ja
keräten 30 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin frak-
tiot väliltä 360 ja 750 ml.

15 Näin saadaan 5,6 g 4-(3,4-dimetoksibentsylideeni)-
1-fenyyli-piperidiiniä valkeana kiinteänä aineena, jonka
sulamispiste on 91°C.

3,4-dimetoksifenyyli-metyylitriphenyyli-*l*fosfonium-
bromidi voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

20 Kuumennetaan 75°C:ssa 1,5 tunnin ajan 11,6 g
3,4-dimetoksi- α -bromitolueenia [GORDON N: WALKER et.
al., J. Org. Chem 26 (1961) 2740] ja 13,11 g trifenyyl-
l_ifosfiinia 150 ml:ssa dimetyyli-formamidia. Reaktioseok-
seen lisätään 700 ml etyylietteriä ja suodatetaan, mikä
25 tuottaa 19,8 g 3,4-dimetoksifenyyli-metyylitriphenyyli-
fosfoniumbromidia valkeana kiinteänä aineena, jonka su-
lamispiste on 260°C.

Esimerkki 30

30 Menetellään kuten esimerkissä 1, mutta lähtien
2 g:sta 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraa-
nia, 2,76 g:sta 4-pyridyylipiperatsiinia ja 1,37 g:sta
kaliumjodidia 70 ml:ssa 2-butanonia.

35 Saatua raakatuotetta puhdistetaan kromatografia-
ajon avulla kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja
joka sisältää 50 g silikageeliä, käyttäen eluenttina to-
luani/dimetyyliamiiniseosta (tilavuussuhteessa 95:5).

Haihdutetaan kuiviin ensimmäiset 600 ml. Saatu öljy lietetään 20 ml:aan etanolia, minkä jälkeen liuokseen lisätään 1,6 ml 5,5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa. Saadaan 0,7 g kiteitä, jotka uudelleenkiteytetään kahteen kertaan etanoli/vedestä (tilavuussuhteessa 97,5:2,5) ja eristetään täten 0,4 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -4-pyridiylipiperatsiinin dikloorihydraattia valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 250°C.

10 Esimerkki 31

Menetellään kuten esimerkissä 1 käyttäen lähtöaineena 2 g 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 1,953 g 1-(4-piperidinyyli)-1,3-dihydro-2H-2-bentsimidatsolonia ja 1,15 g kuivaa kaliumkarbonaattia sekä 15 1,38 g kaliumjodidia 65 ml:ssa 2-butanonia.

Uutetaan saatua jäännöstä 300 ml:lla etyylietteriä, pestään 10 ml:lla natriumhydroksidin vesiliuosta (1N) ja sitten vedellä (20 ml) ja kuivataan magnesiumsulfaatilla.

20 Lisätään saatuun, minimimäärään isopropanolia liuotettua jäännöstä kuuma liuos 0,9 g fumaarihappoa liuotettuna minimimäärään isopropanolia. Jätetään yöksi 20°C:seen, otetaan saadut kiteet suodattamalla talteen ja uudelleenkiteytetään sitten metanoli/vesiseoksesta 25 (tilavuussuhteessa 50:50).

Näin saadaan 2,55 g 1- $\{1-\sqrt{2}-(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli\sqrt{7}-4-piperidinyyli\}$ -1,3-dihydro-2H-2-bentsoimidatsolonin hapanta fumaaraattia valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 260°C.

30 Esimerkki 32

Palautusjäähdytetään 7 tuntia ja 45 minuuttia 10 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -4-(4-metoksifenyyli)piperatsiinin dikloorihydraattia 150 ml:ssa konsentroitua bromivetyhappoliuosta ja 35 150 ml:ssa puhdasta etikkahappoa. Reaktioseos konsent-

roidaan alipaineessa (5,2 kPa), lisätään konsentroitua ammoniakkaa ja uutetaan sitten etyyliasetaatilla. Kidevedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivattu orgaaninen faasi haihdutetaan sitten kuiviin.

5 Saadulla jäännöksellä suoritetaan kromatografia-
ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 3,5 cm ja joka si-
sältää 250 g silikageeliä, käyttäen eluenttina 1,2 lit-
raa dikloorimetaani/etanoliseosta (tilavuussuhteessa
96:4) ja 1 litraa dikloorimetaani/etanoliseosta (tila-
10 vuussuhteessa 90:10). Haihdutetaan kuiviin fraktiot vä-
liltä 1,2 litraa ja 1,6 litraa.

Saatu jäännös lietetään mahdollisimman pieneen
määrään etanolia ja lisätään 8 ml 5N kloorivetyhappo-
liuosta isopropanolissa. Etyylieetteriä lisäämällä saa-
15 tu sakka uudelleenkiteytetään sitten 130 ml:sta etanoli/
vettä (tilavuussuhteessa 98:2). Näin saadaan 3 g
1- $\bar{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ -4-
(4-hydroksifenyyli)piperatsiinin dikloorihydraattia val-
keana kiinteänä aineena, joka sulaa samalla hajaantuen
20 200°C:ssa.

Esimerkki 33

Kuumennetaan 100°C:ssa 2 tunnin ajan 1,9 g 1- $\bar{4}$ -
(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ -4-(3-metok-
25 sifenyyli)piperatsiinia 50 ml:ssa konsentroitua bromi-
vetyhappoa. Reaktioseoksen jäädyttämistä ja 100 ml:n
asetonia lisäämistä ssuraten eristetään suodatuksen jäl-
keen 1,8 g 1- $\bar{4}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)-
etyyli $\bar{7}$ -4-(3-hydroksifenyyli)piperidiinin bromihydraat-
tia kevyesti vaaleanpunertavanakiinteänä aineena, jonka
30 sulamispiste on 240°C.

Esimerkki 34

Hydrataan 13,5 g 1- $\bar{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentso-
pyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ -4-(4-nitrofenyyli)piperatsiinia
360 ml:ssa etanolia, johon on lisätty 15 ml konsentroi-
35 tua kloorivetyhappoa, 20°C:ssa ilmanpaineessa 1,5 g:n
palladiumin hiilessä (10 %) läsnä ollessa.

Suodatetaan ja konsentroidaan sitten alipaineessa (5,2 kPa), kunnes alkaa muodostua kiteitä. Näin saadut kiteet uudelleenkiteytetään 200 ml:sta etanolia.

Näin saadaan 9,6 g 1-(4-aminofenyyl)-4- $\bar{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ piperatsiinin dikloorihydraattia harmahtavana kiinteänä aineena, joka sulaa samalla hajaantuen 210°C:ssa.

Esimerkki 35

Hydrataan 7,22 g 1- $\bar{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ -4-(4-nitrofenyyli)piperidiiniä 300 ml:ssa etikkahappoa 20°C:ssa 2,7 ilmakehän paineessa 0,72 g:n palladiumia hiilessä (10 %) läsnä ollessa.

Suodatusta seuraten seosta konsentroidaan alipaineessa (5,2 kPa) ja lisätään 150 ml dikloorimetaania ja sitten 60 ml natriumhydroksidin 1N vesiliuosta. Uutetaan, minkä jälkeen orgaaninen faasi pestään 100 ml:lla vettä ja kuivataan sitten magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin. Saadulla öljyllä suoritetaan kromatografia-ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää 100 g silikageeliä, eluoiden etyyliasettaatin ja etanolin seoksella (tilavuussuhteessa 90:10). Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 240 ja 600 ml. Eristetty öljy uudelleenkiteytetään 30 ml:sta etanolia, johon on lisätty 3,1 ml 5,5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa. Kiteyttämällä kahdesti 20 ml:sta etanolia ja vettä (tilavuussuhteessa 63:37) saadaan 2,13 g 4-(4-aminofenyyl)-1- $\bar{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ piperidiinin kloorihydraattia valkeana kiinteänä aineena, joka sulaa samalla hajaantuen 210°C:ssa.

Esimerkki 36

Menetellään kuten esimerkissä 16 käyttäen lähtöaineena 6,51 g 1- $\bar{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ -4-(3-metoksi-4-nitrofenyyli)piperatsiinin kloorihydraattia 160 ml:ssa etanolia, johon on lisätty

6 ml konsenttoirua kloorivetyhappoliuosta. Hydraus suoritetaan 40°C:ssa ilmanpaineessa 0,5 g:n palladiumia hiilessä (10 %) läsnä ollessa.

5 Reaktioseokseen lisätään 20 ml tislattua vettä ja suodatetaan. Haihdutetaan alipaineessa (5,2 kPa), kunnes alkaa muodostua kiteitä.

Näin saadaan 6,5 g kiinteää ainetta, joka uudelleenkiteytetään 60 ml:sta etanolia ja vettä (tilavuussuhteessa 5:1). Näin saadaan 6,3 g dihydratoidun 1-(4-amino-3-metoksifenyyli)-4- $\bar{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ piperatsiinidin dikloorihydraattia lievästi harmahtavana kiinteänä aineena, joka sulaa samalla hajoantuen 200°C:ssa.

Esimerkki 37

15 Hydrataan 5 g 1- $\bar{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ -4-(4-nitrobentsoyyli)piperatsiinidin kloorihydraattia 350 ml:ssa etanolia 20°C:ssa ilmanpaineessa 0,5 g:n palladiumia hiilessä (10 %) ja 10 ml:n 5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa läsnä ollessa.

20 Suodatusta seuraten konsentroidaan alipaineessa (5,2 kPa) 50 ml:ksi. Muodostuneet kiteet uudelleenkiteytetään 40 ml:sta etanolia.

Näin saadaan 1,9 g 1-(4-aminobentsoyyli)-4- $\bar{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ piperatsiinidin kloorihydraattia valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 205°C.

Esimerkki 38

30 Hydrataan 5,48 g 1- $\bar{2}$ -(6-nitro-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ -4-(3,4-dimetoksifenyyli)piperidiiniä 50 ml:ssa etanolia, johon on lisätty 11,6 ml 5,5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa, 50°C:ssa ilmanpaineessa 0,54 g:n palladiumia hiilessä (10 %) läsnä ollessa.

35 Suodatusta seuraten konsentroidaan alipaineessa (5,2 kPa) ja uutetaan jäännöstä 150 ml:lla dikloorime-

taania, neutraloidaan 15 ml:lla 1N natronlipeäliuosta ja pestään sitten vedellä. Sitten orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja konsentroidaan sitten alipaineessa (5,2 kPa). Saadulla jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää 100 g silikageeliä, eluoiden dikloori-
 5 metaani/isopropanoliseoksella (tilavuussuhteessa 90:10) ja keräten talteen fraktiot väliltä 0,36 ja 1,475 litraa.

Liuotetaan saatu öljy samalla kuumentaan 125 ml:aan etanolia, minkä jälkeen tämä liuos lisätään liuokseen 10 0,85 g fumaarihappoa 15 ml:ssa etanolia. Konsentroidaan alipaineessa, kunnes alkaa muodostua kiteitä, minkä jälkeen muodostuneet kiteet liuotetaan 125 ml:aan kuumaa etanoliliuosta. Suodatusta ja jäähdtytystä seuraten li-
 15 sätään 50 ml etyylietteriä suodokseen, poistetaan muodostunut musta sakka ja lisätään sitten edelleen 100 ml etyylietteriä.

Näin saadaan 0,38 g 1- $\sqrt{6}$ -amino-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -4-(3,4-dimetoksifenyylipi-
 20 ridiinifumaraattia kermanvärisenä kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 198°C.

Esimerkki 39

Lisätään 0-5°C:eiseksi jäähdtytettyyn liuokseen 4,7 g 4-(4-aminofenyyl)-1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentso-
 25 pyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ piperatsiinidin dikloorihydraattia 110 ml:ssa dikloorimetaania 4,9 ml trietyyliamiinia ja lisätään sitten 1 ml metaanisulfonihappokloridia. Tunnin kuluttua reaktioseos siirretään 80 ml:aan vettä ja uutetaan sitten kolmeen kertaan 40 ml:lla dikloori-
 30 metaania. Ensin 10 ml:lla 1N natronlipeäliuosta ja sitten vedellä pesty orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla. Suodatusta seuraten haihdutetaan kuiviin alipaineessa (5,2 kPa). Saadulla jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo kolonnissa, jonka halkaisija on
 35 4,4 cm ja joka sisältää 100 g silikageeliä, eluoiden

dikloorimetaani/etanoliseoksella (tilavuussuhteessa 95:5) ja keräten 20 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 500 ja 700 ml. Saatu jäännös lietetään 100 ml:aan metanolia ja lisätään 2,4 ml 5,5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa sekä kuumennetaan kiehuva-

Jäähdytystä seuraten saadaan 1,3 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -4-(4-metyylisulfonamidofenyli)piperatsiinin kloorihydraattia valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 246°C.

10 Esimerkki 40

Menetellään kuten esimerkissä 39, mutta lähtien 0,37 g:sta 4-(4-aminofenyli)-1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ piperidiiniä 10 ml:ssa dikloorimetaania, 0,155 ml:sta trietyyliamiinia sekä 0,087 ml:sta metaanisulfonihappokloridia.

Saadulla jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 3 cm ja joka sisältää 50 g silikageeliä, eluoiden toluenidietyyliamiini/etanoliseoksella (tilavuussuhteessa 90:5:5) ja keräten talteen fraktiot väliltä 180 ja 300 ml. Saatu öljy lietetään etyylieetteriin. Orgaaninen faasi pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Kuiviinhaihdutusta alipaineessa (5,2 kPa) seuraten eristetty öljy kiteytyy 8 ml:sta etanolia, johon on lisätty 0,4 ml 5,5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa.

Uudelleenkiteyttämällä 5 ml:sta metanolia saadaan 0,17 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -4-(4-metyylisulfonamidifenyli)piperidiinin kloorihydraattia valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 240°C.

30 Esimerkki 41

Menetellään kuten esimerkissä 39 lähtien 3,8 g:sta 1-(4-amino-3-metoksifenyli)-4- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ piperatsiinin dihydratoitua dikloorihydraattia, 7 ml:sta trietyyliamiinia ja

2,6 ml:sta metaanisulfonihappokloridia 60 ml:ssa trikloorimetaania, 10°C:ssa.

Tunnin kuluttua reaktioseos konsentroidaan alipaineessa (5,2 kPa). Jäännös lietetään 60 ml:aan etanolia ja 20 ml:aan 1N kloorivetyhappoliuosta ja konsentroidaan sitten, kunnes alkaa muodostua kiteitä.

Saadaan 3 g kiteitä, jotka uudelleenkiteytetään kahdesti 50 ml:sta etanolia ja vettä (tilavuussuhteessa 98:2). Sentrifugointia seuraten saadaan 2,4 g 1- $\bar{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ -4-(4-metyylisulfonamido-3-metoksifenyyli)piperatsiinin dikloorihydraattia valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 180°C.

Esimerkki 42

Menetellään kuten esimerkissä 39, mutta lähtien 3 g:sta 4-(4-aminofenyyli)-1- $\bar{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ piperidiiniä 66 ml:ssa dikloorimetaania, 1,6 ml:sta trietyyliamiinia sekä 1,8 ml:sta metaanisulfonihappokloridia, reaktioajan ollessa 18 tuntia ja -lämpötilan 20°C.

Saatu öljy lietetään 70 ml:aan etanolia ja lisätään sitten 1,5 ml 5,5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa. Muodostuneet kiteet uudelleenkiteytetään sitten 56 ml:sta etanoli/vesiliuosta (tilavuussuhteessa 50:6) ja saadaan täten 1,4 g 4- \bar{b} is(metyylisulfonyyli)-4-aminofenyyli $\bar{7}$ -1- $\bar{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)-piperidiinin kloorihydraattia valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 240°C.

Esimerkki 43

Lisätään 5°C:eiseksi jäädytettyyn liuokteen 2 g 1-(4-aminofenyyli)-4- $\bar{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ piperatsiininidikloorihydraattia 15 ml:ssa trikloorimetaania 3 ml asetyylikloridia 3 ml:ssa trikloorimetaania.

Kahden tunnin kuluttua reaktioseos konsentroidaan alipaineessa (5,2 kPa) ja lietetään 10 ml:aan tislattua vettä. Vesi dekantoidaan ja jäljelle jäävä öljy uudelleenkiteytetään 15 ml:sta etanoli/vettä (tilavuussuhteessa 10:5). Hidasta kiteytymistä 20°C:ssa seuraten kiteet pestään kolmeen kertaan 5 ml:lla etanoli/vettä (tilavuussuhteessa 5:5) ja sitten 10 ml:lla etyylietteriä. Kolmea uudelleenkiteytystä absoluuttisesta etanolista seuraten saadaan 1,25 g 1-(4-asetamidofenyyl)-4- $\bar{2}$ -
 10 (3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ piperatsiinia kevyesti harmaana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 160°C.

Esimerkki 44

Menetellään kuten esimerkissä 39, mutta lähtien 15 2,6 g:sta 1-(4-aminobentsoyyli)-4- $\bar{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ piperatsiinia, 1 ml:sta trietyyliamiinia ja 0,61 ml:sta metaanisulfonihappokloridia 86 ml:ssa dikloorimetaania.

Saadulla jäännöksellä suoritetaan kromatografia-
 20 ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää 100 g silikageeliä, eluoiden trikloorimetaani/isopropanoli/dietyyliamiiniseoksella (tilavuussuhteessa 90:5:5) ja keräten 50 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 0,55 litraa ja 1,3 litraa.

Saatu tuote lietetään dikloorimetaniin, pestään
 25 vedellä ja kuivataan sitten orgaaninen faasi magnesiumsulfaatilla. Liuottimen haihduttamista seuraten saadaan kiinteä aine, joka liuotetaan 50 ml:aan kiehuvaa etanolia. Lisätään 0,75 ml 5,5N kloorivetyhappoliuosta
 30 isopropanolissa. Jäähdytystä ja uudelleenkiteytystä seuraten saadaan 1,37 g 1- $\bar{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentso-pyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ -4-(4-metaanisuldonamidobentsolyyli)-piperidiinin kloorihydraattia valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on noin 260°C.

Esimerkki 45

Menetellään kuten esimerkissä 39, mutta lähtien 1,2 g:sta 1- $\bar{7}$ (6-amino-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ -4-(3,4-dimetoksifenyyli)piperidiiniä 45 ml:ssa dikloorimetaania, 0,43 ml:sta trietyyliamiinia ja
 5 0,24 ml:sta metaanisulfonihappokloridia.

Suoritetaan saadulla jäännöksellä kromatografia-
 ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka si-
 sisältää 100 g silikageeliä, käyttäen eluenttina dikloori-
 metaani/isopropanoliseosta (tilavuussuhteessa 90:10) ja
 10 keräten 20 ml:n fraktioita. Haihdutetaan kuiviin fraktiot
 väliltä 500 ja 700 ml.

Saatu jäännös liuotetaan dikloorimetaaniin ja li-
 sätään sitten 100 ml etanolin ja metanolin seista (tila-
 vuussuhteessa 50:50) ja konsentroidaan alipaineessa
 15 (5,2 kPa), kunnes alkaa muodostua kiteitä.

Näin saadaan 0,7 g 1- $\bar{7}$ (6-metyylisulfonamido-3,4-
 dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ -4-(3,4-dimetok-
 sifenyyli)piperidiiniä valkeana kiinteänä aineena, jon-
 ka sulamispiste on 195°C.

20 Esimerkki 46

Lisätään 0-5°C:eiseksi jäädytettyyn liuokseen
 6 g 1- $\bar{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ -
 piperatsiinia 100 ml:ssa dikloorimetaania 3,77 ml tir-
 etyyliamiinia, minkä jälkeen lisätään 4,5 g para-nitro-
 bentsoehappokloridia 10 ml:ssa dikloorimetaania.
 25

Kahden tunnin 20°C:ssa kuluttua laimennetaan tisl-
 latulla vedellä, erotetaan orgaaninen faasi ja pestään
 20 ml:lla 1N natronlipeäliuosta ja sitten vedellä. Orgaa-
 ninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdute-
 taan sitten kuiviin. Saadulla jäännöksellä suoritetaan
 30 kromatografia-ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm
 ja joka sisältää 100 g silikageeliä, eluoiden dikloori-
 metaani/etanoliseoksella (tilavuussuhteessa 95:5). Haih-
 dutetaan kuiviin fraktiot väliltä 150 ja 520 ml. Saatu
 35 jäännös lietetään 100 ml:aan etanolin ja metanolin seosta

(tilavuussuhteessa 50:30) ja lisätään 3,9 ml 5,5N kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa. Uudelleenkiteyttämällä saadut kiteet 100 ml:sta etanoli/vesiliuosta (tilavuussuhteessa 92:8) saadaan 6,8 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -4-(4-nitrobentsoyyli)piperatsiinikloorihydraattia valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 146°C.

1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -piperatsiini voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

10 Menetellään kuten esimerkissä 1 lähtien 9,7 g:sta 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania ja 10,4 g:sta piperatsiinia sekä 13,4 g:sta kaliumjodidia 300 ml:ssa 2-butanonia, mutta kaliumkarbonaattia lisäämättä. Saadulla öljyllä suoritetaan kromatografia-ajo
15 kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää 100 g silikageeliä, käyttäen eluenttina dikloorimetaani/etanoli/dietyyliamiiniseosta (tilavuussuhteessa 80:18:2). Haihdutetaan kuiviin fraktiot väliltä 200 ja 500 ml.

Näin saadaan 7,1 g 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ piperatsiinia öljynä, jota käytetään
20 sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Esimerkki 47

Menetellään kuten esimerkissä 46 lähtien 3,27 g:sta 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ piperatsiinia, 2,2 ml:sta trietyyliamiinia ja 2,66 g:sta 3,4-dimetoksibentsoehappokloridia 50 ml:ssa dikloorimetaania.

Saadulla jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo kolonnissa, jonka halkaisija on 4,4 cm ja joka sisältää 100 g silikageeliä, eluoiden etyyliasetaatilla
30 ja keräten talteen fraktiot väliltä 610 ja 900 ml. Saatu jäännös lietetään 110 ml:aan etanolia ja lisätään 1,5 ml (5N) kloorivetyhappoliuosta isopropanolissa ja konsentroidaan alipaineessa (5,2 kPa). Saadut kiteet lietetään
35 30 ml:aan isopropanolin ja 2-butanonin seosta (tilavuussuhteessa 50:50), poistetaan liukenematon aines

suodattamalla kuumana ja lisätään sitten 40 ml etyyli-
eetteriä suodokseen ja saadaan näin 0,97 g 1- $\bar{2}$ -(3,4-
dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\bar{7}$ -4-(3,4-dime-
5 tksibentsoyyli)piperatsiinin kloorihydraattia valkeana
kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 175°C.

Kyseinen keksintö koskee samoin farmaseuttisia
koostumuksia, jotka koostuvat yleisen kaavan (I) mukai-
sesta tuotteesta vapaassa muodossa tai farmaseuttisesti
hyväksyttävän hapon kanssa muodostetun additiosuolan
10 muodossa sellaisenaan tai yhdessä minkä tahansa farma-
seuttisesti yhteensopivan tuotteen kanssa, joka voi
olla inertti tai fysiologisesti aktiivinen. Keksinnön
mukaisia koostumuksia voidaan käyttää suun kautta tai
ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti.

15 Suun kautta annettavina kiinteinä koostumuksina
voidaan käyttää tabletteja, pillereitä, jauheita tai
rakeita. Näissä kokoonpanoissa keksinnön mukainen aktii-
vinen tuote (valinnaisesti yhdistettynä muuhun farma-
seuttisesti soveliaaseen tuotteeseen) on sekoitettu yh-
teen tai useampaan inerttiin laimentimeen tai apuainee-
seen, kuten sakkaroosi, laktoosi tai tärkkelys. Nämä ko-
20 koonpanot voivat samoin käsittää muitakin aineita kuin
laimentimia, esimerkiksi voiteluaineen kuten magnesium-
stearaatti.

25 Suun kautta annettavina nestemäisiä koostumuksia
voidaan käyttää farmaseuttisesti hyväksyttäviä emulsi-
oita, tai liuoksia, suspensioita, siirappeja ja elik-
siirejä, jotka sisältävät inerttejä laimentimia kuten
vettä tai parafiiniöljyä. Nämä koostumukset voivat sa-
30 moin käsittää muitakin aineita kuin laimentimia, esi-
merkiksi kostutusaineita, makeutusaineita tai aromiai-
neita.

Ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavat
steriilit koostumukset voivat olla edullisesti vesi-
tai ei-vesiliukoisia, suspensioita tai emulsioita.
35

Liuottimena tai kantajana voidaan käyttää vettä, propy-
leeniglykolia, polyetyleeniglykolia, kasviöljyä,
erityisesti oliiviöljyä, injisointikelpoisia orgaanisia
estereitä, esimerkiksi, etyylioleaattia, tai muita sopi-
5 via orgaanisia liuottimia. Nämä kokoonpanot voivat sa-
moin sisältää apuaineita, erityisesti kostutusaineita,
isotonisoivia aineita, emulgaattoreita, dispergoimis-
aineita, ja stabiloimisaineita. Sterilointi voidaan suo-
rittua usealla eri tavalla, esimerkiksi aseptisesti suo-
10 dattamalla, sisällyttämällä kokoonpanoon steriloivia ai-
neita, säteilyttämällä tai kuumentamalla. Ne voidaan
niinikään valmistaa steriilien kiinteiden kokoonpanojen
muotoon, jotka voidaan liuottaa käyttöajankohtana inji-
sointikelpoiseen steriiliin väliaineeseen.

15 Keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset
ovat erityisen hyödyllisiä ihmistä koskevassa terapias-
sa niiden vähentäessä sydänlihaksen aktivoitumisilmiöis-
tä johtuvia sydämen rytmihäiriöitä, hoidettaessa näitä
muutoin tai ei, sydäninfarktun jälkihoidoissa kuten myös
20 kroonisissa angiinasairauksissa ja iskeemisissä sydänsai-
rauksissa.

Yleensä ottaen hoitava lääkäri määrittää annostuk-
sen, jonka hän katsoo soveliaimmaksi ottaen huomioon
hoidettavan ikä, paino ja muut vaikuttavat tekijät.

25 Yleensä annokset on 0,25 - 1,5 aktiivista tuotetta
päivässä aikuiselle suun kautta tai laskimonsisäisesti.

Seuraava esimerkki, joka esitetään ei-rajaaavassa
mielessä, havainnollistaa keksinnön mukaista koostumusta.

Esimerkki

30 Valmistetaan tabletteja, joiden koostumus on seu-
raava:

1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-4-yyli)etyyli $\sqrt{7}$ -4-	
(3,4-dimetoksifenyyli)piperidiini	136,7 mg
laktoosi	50 mg
35 täyteaine	qsp. 250 mg

Esimerkki 48

Refluksoidaan 15 tunnin ajan seosta, jossa on 0,23 g 4-(2-bromietyyli)-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 0,34 g 4-(3-hydroksi-4-metoksifenyylipiperidiiniä, 0,136 g kaliumjodidia 35 cm³:ssä 2-butanonia. Reaktioseos suodatetaan lasisintterillä, liuotin haihdutetaan pois alennetussa paineessa (5,2 kPa) ja jäljelle jäänyt öljy otetaan 30 cm³:iin 20-prosenttista ammoniakiliuosta. Uutetaan 40 cm³:llä etyyliasetaattia ja orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaattilla. Haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan ruskea viskoosinen öljy, joka kromatografoidaan halkaisijaltaan 2 cm:n kolonnissa, joka sisältää 15 g silikageeliä, eluimalla dikloorimetaanin ja isopropanolin seoksella (90-10 til.) ja otetaan talteen 25 cm³:n fraktioita. Alueella 25 cm³ - 125 cm³ olevat fraktiot haihdutetaan kuiviin. Saatu jäännös liuotetaan 3 cm³:iin etanolia, lisätään haaleata liuosta, jossa on 73 mg oksaalihappoa ja 2 cm³ etanolia, minkä jälkeen väkevöidään alennetussa paineessa tilavuuteen noin 1 cm³ ja lisätään 2 cm³ 2-butanonia ja 4 tilavuusosaa isopropyylieetteriä. Seosta hierretään sen jäähtyessä, jolloin saadaan tahnamaista massaa ja sitten kiteitä, jotka otetaan 8 cm³:iin kuumaa seosta, jossa on 2-butanonia ja isopropyylieetteriä (til.-suhde 50-50). Jäähdytetään ja muodostuneet kiteet suodatetaan, jolloin saadaan 0,25 g 1-[2-(3,4-dihydro-1-2H-bentsopyran-4-yyli)etyyli]-4-(3-hydroksi-4-metoksifenyylipiperidiinin hapanta oksalaattia kermanvärisenä kiinteänä aineena, sp. noin 152°C.

4-(3-hydroksi-4-metoksifenyylipiperidiini voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Seosta, jossa on 0,73 g N-bentsyyli-4-(3-hydroksi-4-metoksifenyylipiperidiiniä ja 18 cm³ etanolin ja metanolin seosta (til.-suhde 83-17) hydrataan 17°C:ssa 20 tunnin ajan paineessa 5 atm. ja kun läsnä on 0,4 g palladiumhydroksidia. Suodatetaan lasisintterillä ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa (5,2 kPa), jolloin saadaan 0,4 g harmaata kiinteätä ainetta, joka kroma-

tografoidaan halkaisijaltaan $2,5 \text{ cm}^3$:n kolonnissa, joka sisältää 67 g silikageeliä ($32\text{-}63 \mu\text{m}$) käyttämällä eluointiaineena tolueenin, etanolin ja dietyyliamiinin seosta (til.-suhteessa 60-20-20) ja ottamalla talteen 20 cm^3 :n fraktiota. Alueella 450 cm^3 - 690 cm^3 olevat fraktiot haihdutetaan 5 kuiviin, jolloin saadaan 0,34 g 4-(3-hydroksi-4-metoksyfenyyli)piperidiiniä kermanvärisenä kiinteänä aineena, sp. 205°C (hajoaa).

N-bentsyyli-4-(3-hydroksi-4-metoksyfenyyli)-1,2,3,6-
10 tetrahydropyridiini voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Palautusjäähdyttäjän alla olevaan suspensioon, jossa on 0,33 g magnesiumia ja 5 cm^3 vedetöntä tetrahydrofuraania, lisätään tipoittain liuos, jossa on 4 g 2-bentsyylioksi-4-bromianisolia ja 25 cm^3 vedetöntä tetrahydrofuraania. Lisäyksen päätyttyä keitetään palautusjäähdyttäen vielä 15 2 tuntia, sitten lisätään hitaasti 2,5 g 4-bentsyyli-1-piperidonia liuotettuna 10 cm^3 :iin tetrahydrofuraania, keitetään palautusjäähdyttäen yksi tunti ja annetaan jäähtyä ympäristön lämpötilaan. Lisätään 40 cm^3 kloorivetyhapon 1 N
20 vesiliuosta, reaktioseos uutetaan kaksi kertaa 50 cm^3 :llä etyylietteriä ja vesifaasi tehdään emäksiseksi väkevällä ammoniumhydroksiliuoksella. Uutetaan 250 cm^3 :llä etyyliasetaatia, dekantoidaan ja orgaaninen faasi pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Suodatetaan ja haihdutetaan 25 kuiviin alennetussa paineessa ($5,2 \text{ kPa}$), saatua keltaista öljyä keitetään palautusjäähdyttäen kun läsnä on 5 cm^3 väkevää kloorivetyhappoa, 10 cm^3 vettä ja 5 cm^3 etanolia. Reaktioseos tehdään emäksiseksi väkevällä ammoniakki-
30 liuoksella ja uutetaan kaksi kertaa 100 cm^3 :llä etyylietteriä. Etterifaasi pestään 30 cm^3 :llä vettä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Suodatuksen ja alennetussa paineessa ($5,2 \text{ kPa}$) suoritetun kuiviin haihdutuksen jälkeen saadaan 2,5 g ruskeata öljyä, joka kromatografoidaan halkaisijaltaan 5 cm :n kolonnissa, joka sisältää 100 g silikageeliä
35 ($32\text{-}63 \mu\text{m}$) ja käyttämällä eluointiaineena sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta (50-50 til.) ja ottamalla talteen

30 cm³:n fraktioita. Fraktiot väliltä 240 cm³ ja 420 cm³ haihdutetaan kuiviin. Tällöin saadaan 0,75 g N-bentsyyli-4-(3-hydroksi-4-metoksifenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyridiiniä harmaana kiinteänä aineena, sp. 116-119°C. 2-bentsyylioksi-
 5 4-bromianisoli voidaan valmistaa menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Chaffee, A et al, Austr. J. Chem., 34 (3), 587-98 (1981).

Esimerkki 49

1- $\left[2-(3,4\text{-dihydro-}2\text{H-}1\text{-bentsopyran-}4\text{-yylietyyli}\right]-4-$
 10 (4-hydroksi-3-metoksifenyyli)piperidiini valmistetaan toimimalla kuten esimerkissä 48, mutta käyttämällä lähtöai-
 neena 4-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)piperidiiniä, 0,49 g 4-(2-bromietyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania ja 0,5 g kaliumjodidia 35 cm³:ssa 2-butanonia. Saatu öljy kromato-
 15 grafoidaan halkaisijaltaan 3,3 cm³:n kolonnissa, joka sisältää 100 g silikageeliä, eluoimalla 500 cm³:llä metyleenikloridin ja isopropanolin seosta (95-5 til.) ja ottamalla talteen 50 cm³:n fraktioita. Fraktiot väliltä 250 cm³ ja 500 cm³ haihdutetaan kuiviin. Saatu öljy otetaan 10 cm³:iin
 20 etanolia ja lisätään 130 mg oksaalihappoa liuotettuna 2 cm³:iin etanolia. Seos haihdutetaan melkein kuiviin, minkä jälkeen lisätään 4 cm³ 2-butanonin ja isopropanyylieetterin seosta (50-50 til.) ja kuumennetaan kunnes kaikki aine liukenee.

25 Jäähdytyksen jälkeen näin muodostuneet kiteet suodatetaan ja kiteytetään uudelleen 10 cm³:stä 2-butanonin ja isopropyylieetterin seosta (50-50 til.). Tällöin saadaan 0,48 g 1- $\left[2-(3,4\text{-dihydro-}1\text{-}2\text{H-}bentsopyran-}4\text{-yyli})\right]-4-$
 (4-hydroksi-3-metoksifenyyli)piperidiinin hapanta oksalaattia kiteisenä kermanvärisenä jauheena, sp. 180°C.
 30

4-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)piperidiini voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

1,3 g 4-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiiniä liuotettuna 150 cm³:iin etikkahappoa, joka
 35 sisältää 1,4 cm³ kloorivetyhapon 5,5 N liuosta isopropanolissa, hydrogenoidaan 5 atm. paineessa kun läsnä on 0,26 g

hiilellä olevaa palladiumia (10 %). Sen jälkeen kun on suodatettu lasisintterillä ja haihdutettu kuiviin alennetussa paineessa (5,2 kPa) saadaan 1,8 g öljyä, joka otetaan 50 cm³:iin vettä. Sitten pH säädetään arvoon 8-9 lisäämälä natriumbikarbonaatin 0,5 N liuosta. Sen jälkeen uutetaan 5 kertaa 200 cm³:llä kloroformin ja isopropanolin seosta (5-1 til.) ja orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoidaan halkaisijaltaan 3,3 cm:n kolonnissa, joka sisältää 100 g silikageeliä, käyttämällä eluointiainena 1300 cm³ tolueenin, etanolin ja dietyyliamiinin seosta (60-35-5 til.). Fraktiot väliltä 500 cm³ ja 1300 cm³ haihdutetaan kuiviin. Tällöin saadaan 0,6 g 4-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)piperidiiniä kiinteänä oranssinvärisenä jauheena, sp. 208°C.

4-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyridiini voidaan valmistaa menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Wieslaw Gessner et al. J. Med. Chem., 28, 311-317 (1985).

20 Esimerkki 50

Toimitaan kuten esimerkissä 48, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,4 g 4-(2-bromietyyli-2,2-dimetyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 0,5 g 4-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)piperidiiniä ja 0,25 g kaliumjodidia 35 cm³:ssa 2-butanonia. Saatu jäännös otetaan 100 cm³:iin dikloorimetaania ja liuos pestään 30 cm³:llä 20-prosenttista ammoniakki-liuosta ja sitten vedellä. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Saatu öljy kromatografoidaan halkaisijaltaan 3,3 cm:n kolonnissa, joka sisältää 50 g silikageeliä, eluoimalla 240 cm³:llä dikloorimetaanin ja etanolin seosta (25-5 til.). Otetaan 15 cm³:n fraktioita. Fraktiot väliltä 150 cm³ ja 240 cm³ haihdutetaan kuiviin. Saatu jäännös liuotetaan kuumana 10 cm³:iin etanolia, sitten lisätään 125 mg oksaalihappoa liuotettuna 2 cm³:iin etanolia. Liuosta haihdutetaan alennetussa paineessa kunnes muodostuu massa, joka

liuotetaan kuumassa 5 cm³:iin 2-butanonia. Jäähdytyksen jälkeen muodostuneet kiteet suodatetaan, jolloin saadaan 0,59 g 1-[2-(2,2-dimetyyli-3,4-dihydro-1-2H-bentsopyran-4-yyli)etyyli]-4-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)piperidiinin hapanta oksalaattia valkoisena kiinteänä aineena, sp. 207°C.

Esimerkki 51

Toimitaan kuten esimerkissä 22, mutta käyttämällä lähtöaineena 2,5 g 4-(2-bromietyyli-2,2-dimetyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 2,37 g 4-(4-metyylisulfonamidofenyyli)piperatsiinia ja 0,64 g kuivaa kaliumkarbonaattia ja sitten 1,54 g kaliumjodidia 80 cm³:ssä 2-butanonia. Sen jälkeen kun liuotin on haihdutettu pois otetaan näin saatu öljy 40 cm³:iin vettä ja sitten uutetaan 200 cm³:llä dikloorimetaania. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla. Kuiviin haihduttamisen jälkeen näin saatu jäännös kromatografoidaan halkaisijaltaan 3,3 cm:n kolonnissa, joka sisältää 100 g silikageeliä, eluoimalla 900 cm³:llä dikloorimetaanin ja etanolin seosta (95-5 til.) ja ottamalla talteen 30 cm³:n fraktioita. Fraktiot väliltä 190 cm³ ja 850 cm³ haihdutetaan kuiviin. Saatu öljy otetaan 40 cm³:iin metanolia ja lisätään 2,4 cm³ kloorivetyhapon 5,5 N vesiliuosta. Sen jälkeen kun on haihdutettu kuiviin ja kiteytetty uudelleen 100 cm³:stä etanolia, saadaan 1,77 g 1-[2-(2,2-dimetyyli-3,4-dihydro-1-2H-bentsopyran-4-yyli)etyyli]-4-(4-metyylisulfonamidofenyyli)piperatsiinihydrokloridia valkoisina kiteinä, sp. 200°C (hajoaa).

4-(4-metyylisulfonyyliaminofenyyli)piperatsiini voidaan valmistaa EP-hakemusjulkaisussa 244 115 esitettyllä tavalla.

30 Esimerkki 52

Seosta, jossa on 0,6 g 4-(2-bromietyyli)-6-nitro-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 0,535 g 4-(4-metyylisulfonamidofenyyli)piperatsiinia ja 0,145 g kuivaa kaliumkarbonaattia sekä 0,35 g kaliumjodidia 30 cm³:ssä 2-butanonia, keitetään palautusjäähdyttären 12 tunnin ajan. Reaktioseos suodatetaan lasisintterillä ja liuotin haihdutetaan pois alennetussa

paineessa (5,2 kPa). Saatu jäännös otetaan 10 cm³:iin 1 M natriumbikarbonaattiliuosta ja uutetaan 2 kertaa 50 cm³:llä etyyliasetaattia. Orgaaninen faasi pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen kun on suodatettu ja liuotin haihdutettu pois saadaan keltainen lakka, joka puhdistetaan liekkikromatografoimalla halkaisijaltaan 5 cm:n kolonnissa, joka sisältää 110 g silikageeliä (40-60 μm), eluoimalla dikloorimetaanin ja isopropanolin seoksella (95-5 til.) ja ottamalla talteen 30 cm³:n fraktioita. Fraktiot väliltä 180 cm³ ja 360 cm³ haihduttamalla kuiviin. Tällöin saadaan 0,75 g 1-(4-metyylisulfonamidofenyyli-4-[2-(6-nitro-3,4-dihydro-1-2H-bentsopyran-4-yyli)etyyli]piperatsiinia keltaisena kiinteänä aineena, sp. noin 68°C.

Esimerkki 53

15 Seosta, jossa on 0,6 g 4-(2-bromietyyli-6-nitro-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 0,8 g 1-(4-hydroksi-3-metoksi-fenyyli)piperidiiniä ja 0,34 g kaliumjodidia 35 cm³:ssä 2-butanonia, keitetään palautusjähdyttären 16 tuntia. Reaktioseos suodatetaan sintterilasilla ja liuotin haihdutetaan pois alennetussa paineessa (5,2 kPa). Saatu jäännös otetaan 20 cm³:iin 20-prosenttista ammoniakiliuosta ja uutetaan 100 cm³:llä dikloorimetaania. Orgaaninen faasi pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen kun on suodatettu ja liuotin haihdutettu pois, saadaan 25 ruskea öljy, joka puhdistetaan kromatografoimalla halkaisijaltaan 3 cm:n kolonnissa, joka sisältää 50 g silikageeliä (40-60 μm), eluoimalla dikloorimetaanin ja etanolin seoksella (95-5 til.) ja ottamalla talteen 10 cm³:n fraktioita. Fraktiot väliltä 140 cm³ ja 250 cm³ haihdutetaan 30 kuiviin. Tällöin saadaan 0,6 g 1-(4-hydroksi-3-metoksi-fenyyli-4-[2-(6-nitro-3,4-dihydro-1-2H-bentsopyran-4-yyli)etyyli]piperatsiinia kirkkaana ruskeana öljynä. Protonin RMN-spektri (250 MHz, CDCl₃, δ, ppm):

- 6,75 (dd) } 2H }
 6,77 (d) } } fenyylin aromaattit
 6,87 (d, 1H) }
 6,87 (d, 1H
 5 6,87 (d, 1H aromaatti asemassa 8)
 8,01 (dd, 1H aromaatti asemassa 7)
 8,19 (d, 1H aromaatti asemassa 5)
 4,32 (mt, 2H, -O-CH₂-)
 3,89 (s, 3H, -O-CH₃)
 10 3,11 ja 3,0 (mt, bentsopyraanin >CH-, >N-CH₂:n yksi H-
 atomeista
 2,5 (mt, >N-CH₂:n toinen H
 1,65 à 2,15 (mt, -CH₂- ja >CH-C₆H₃(OH)(OCH₃)).

Esimerkki 54

- 15 Seosta, jossa on 6,75 g 1- \square 2-(3,4-dihydro-1-2H-
 bentsopyran-4-yyli)etyyli \square -4-(3,4-dimetoksifenyylipiperi-
 diinin hydrokloridia 100 cm³:ssä etikkahappoa ja 100 cm³
 väkevää bromivetyhappoa, kuumennetaan 90°C:ssa 18 tuntia.
 Reaktioseos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa (5,2
 20 kPa) ja saatu jäännös kiteytetään lisäämällä etyylietterin
 ja 2-butanonin seosta (50-50 til.). Muodostuneet kiteet ote-
 taan pieneen määrään kuumaa etanolia ja lisätään etyyliet-
 teriä kunnes muodostuu ruskeata pihkamaista ainetta, joka
 suodatetaan pois. Sen jälkeen kun suodos on jäähdytetty,
 25 saadaan 3,24 g 1- \square 2-(3,4-dihydro-1-2H-bentsopyran-4-yyli)-
 etyyli \square -4-(3,4-dihydroksifenyylipiperidiinin hydrobormidia
 valkoisena kiinteänä aineena, sp. 187°C.

Esimerkki 55

- Toimitaan kuten esimerkissä 38, mutta käyttämällä
 30 lähtöaineena 0,74 g 1-(4-metyylisulfonamidofenyyl)-4- \square 2-
 (6-nitro-3,4-dihydro-1-2H-bentsopyran-4-yyli)etyyli \square piper-
 atsiinia 65 cm³:ssä absoluuttista etanolia ja johon on li-
 säetty 0,58 cm³ kloorivetyhapon 5,5 N isopropanoliliuosta,
 ja kun läsnä on 0,37 g palladiumia hiilellä (10 %). Hydro-
 35 genoinnin tapahduttua reaktioseos haihdutetaan kuiviin
 alennetussa paineessa (5,2 kPa) ja saatu öljy otetaan 100

cm³:iin 20-prosenttista ammoniakkiliuosta. Kun on uutettu
 2 kertaa 100 cm³:llä etyyliasettaattia, orgaaninen faasi
 erotetaan ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Haihdutuksen
 jälkeen saatu öljy kromatografoidaan halkaisijaltaan 5 cm:n
 5 kolonnissa, joka sisältää 100 g silikageeliä (40-63 μm),
 eluoimalla 870 cm³:llä tolueenin, etanolin ja dietyyliamiin-
 nin seosta (82-15,5-2,5 til.) ja ottamalla talteen 30 cm³:n
 fraktioita. Fraktiot väliltä 480 cm³ ja 870 cm³ haihdute-
 taan kuiviin. Saatu viskoosinen öljy liuotetaan kuumana
 10 20 cm³:iin etanolia ja lisätään liuosta, jossa on 0,134 g
 oksaalihappoa ja 3 cm³ etanolia ja jonka lämpötila on 40°C.
 Jäähdytyksen jälkeen muodostuneet kiteet suodatetaan, jol-
 loin saadaan 0,25 g 4- \square -(6-amino-3,4-dihydro-1-2H-bentso-
 pyran-4-yyli)etyyli \square -1-(4-metyylisulfonamidofenyylipiperat-
 15 siinin hapanta oksalaattia beige-värisinä kiteinä, sp. 138°C.

Esimerkki 56

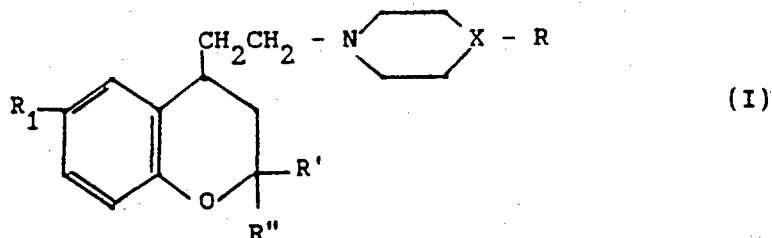
Toimitaan kuten esimerkissä 38, mutta käyttämällä
 lähtöaineena 0,6 g 1-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-4- \square -
 (6-nitro-3,4-dihydro-1-2H-bentsopyran-4-yyli)etyyli \square piper-
 20 atsiinia 200 cm³:ssa absoluuttista etanolia ja johon on li-
 säetty 1,4 cm³ kloorivetyhapon 5,5 N liuosta ja kun läsnä
 on 0,3 g palladiumia hiilellä (10 %). Hydrogenoinnin tapah-
 duttua reaktioseosta haihdutetaan ja saatu öljy otetaan
 20 cm³:iin 20-prosenttista ammoniakkiliuosta. Sen jälkeen
 25 kun on uutettu 2 kertaa 100 cm³:llä dikloorimetaania, or-
 gaaninen faasi erotetaan ja kuivataan magnesiumsulfaatilla.
 Liuottimen poishaihduttamisen jälkeen saatu öljy kromato-
 grafoidaan halkaisijaltaan 3 cm:n kolonnissa, joka sisältää
 60 g silikageeliä (40-63 μm), eluoimalla 1600 cm³:llä etyy-
 30 liasettaatin, etanolin ja 20-prosenttisen ammoniakkiliuoksen
 seosta (95-3-2 til.) ja keräämällä 25 cm³:n fraktioita.
 Fraktiot väliltä 550 cm³ ja 1600 cm³ haihdutetaan kuiviin
 ja uutetaan dikloorimetaanilla. Sen jälkeen kun on pesty
 vedellä, orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla
 35 ja haihdutetaan kuiviin. Saatu viskoosinen öljy liuotetaan
 kuumana 10 cm³:iin metanolia ja lisätään liuosta, jossa on

0,083 g oksaalihappoa ja 2 cm³ metanolia ja jonka lämpötila on 40°C. Väkevöidään alennetussa paineessa (5,2 kPa) kunnes tilavuus on noin 1 cm³ ja otetaan kuumana 20 cm³:iin 2-butanonia. Muodostunut pihkamainen ruskea aine poistetaan 5 dekantoimalla. Sitten lisätään 10 cm³ isopropyylieetteriä. Jäähdytyksen ja hiertämisen jälkeen saadaan 0,180 g 1-[2-(6-amino-3,4-dihydro-1-2H-bentsopyran-4-yyli)etyyli]-4-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)piperatsiinin hapanta oksalaattia harmahtavina kiteinä, sp. noin 145°C.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä uuden bentsopyraanijohdannaisen valmistamiseksi, jonka yleinen kaava on

5



10

jossa

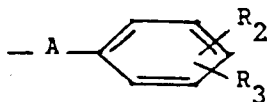
R_1 on vety- tai halogeeniatomi tai hydroksyyli-, nitro-, amino-, alkyylisulfonamido-, bis(alkyylisulfonyyli)amino- tai asyyliminoradikaali,

15

Y on typpi- tai radikaali $>CH-$,

R on radikaali, jonka yleinen kaava on

20



jossa

A on yksinkertainen sidos, metyleeniradikaali tai X:n ollessa typpi- tai radikaali, A voi olla karbonyyliradikaali ja R_2 ja R_3 , jotka ovat identtiset tai poikkeavat toisistaan, ovat vety- tai halogeeniatomi tai hydroksyyli-, alkyyli-, alkyylioksi-, nitro-, amino-, alkyylisulfonamido-, bis(alkyylisulfonyyli)amino-, asyylimino-, sulfamoyyli- tai syaaniradikaali, tai vierekkäin sijaitessaan muodostavat yhdessä metyleenidioksi- tai etyleenidioksidiradikaalin, tai sitten

30

R on pyridyyliradikaali tai on 2H-2-bentsimidat-solonyyliradikaali, jos X on $>CH-$,

R' ja R'' ovat identtiset ja ovat vetyatomi tai alkyyliradikaali, jolloin edellä mainitut alkyyli- ja asyyiliradikaalit sisältävät 1-4 hiiliatomia suorassa tai haarautuneessa ketjussa, sen isomeerisinä muotoina ja niiden seoksina, kuten myös happoadditiosuoloinaan, joka menetelmä on t u n n e t t u siitä, että saatetaan reagoimaan tuote, tai sen suola, jonka yleisen kaava on

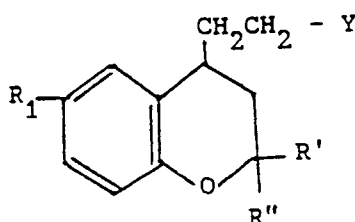
10



15

jossa X ja R määritellään kuten edellä R:n ollessa tarvittaessa suojattu, bentsopyraanijohdannainen, tämän isomeerisinä muotoina tai niiden seoksina, kanssa, jonka yleinen kaava on

20



25

jossa R₁, R' ja R'' määritellään kuten edellä R₁:n ollessa tarvittaessa suojattu, Y on halogeeniatomi tai alkyylisulfonyylioksi- tai aryylisulfonyylioksiradikaali, minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan suojaradikaalit ja muutetaan valinnaisesti saatu tuote happoadditiosuolakseen.

30

35

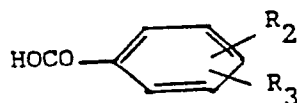
2. Menetelmän uuden, yleisen kaavan (I) mukaisen bentsopyraanijohdannaisen valmistamiseksi, jossa radikaalit R₁, R₂ ja/tai R₃ ovat hydroksyyiliradikaali, t u n n e t t u siitä, että käsitellään voimakkaasti happamassa ympäristössä vastaavaa yleisen kaavan (I)

mukaista bentsopyraanijohdannaista, jossa muutettava radikaali R_1 , R_2 ja/tai R_3 on alkyylisulfonylradikaali, minkä jälkeen saatu tuote muutetaan valinnaisesti happoadditiosuolakseen.

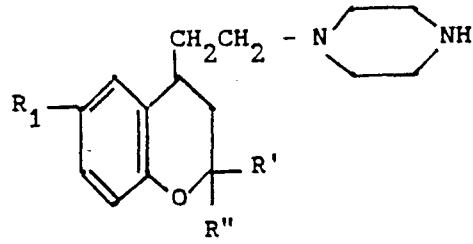
5 3. Menetelmä uuden, patenttivaatimuksessa 1 määritellyn mukaisen yleisen kaavan (I) mukaisen bentsopyraanijohdannaisen valmistamiseksi, jossa radikaalit R_1 , R_2 ja/tai R_3 ovat amino-, alkyylisulfonyl-, bis(alkyylisulfonyyli)amino- tai asyyliminoradikaali, t u n n e t t u siittä, että hydrataan katalyyttisesti yleisen kaavan (I) mukaista bentsopyraanijohdannaista, jossa muutettavat suureet R_1 , R_2 ja/tai R_3 ovat nitro-
10 radikaali, minkä jälkeen haluttaessa saada bentsopyraanijohdannainen, jossa radikaalit R_1 , R_2 ja/tai R_3 ovat
15 kuten edellä määritelty paitsi eivät ole aminoradikaali, muutetaan saatua bentsopyraanin amiinijohdannaista sulfonyloimalla tai vastaavasti asyloimalla, minkä jälkeen saatu tuote muutetaan valinnaisesti happoadditiosuolakseen.

20 4. Menetelmän uuden, patenttivaatimuksessa 1 määritellyn mukaisen yleisen kaavan (I) mukaisen bentsopyraanijohdannaisen valmistamiseksi, jossa suure A on karbonyyliradikaali, t u n n e t t u siittä, että saatetaan bentsoehppo, jonka yleinen kaava on:

25



30 jossa R_2 ja R_3 määritellään kuten patenttivaatimuksessa 1, tai tämän hapon reaktiivinen johdannainen, vaikuttamaan bentsopyraanijohdannaiseen, jonka yleinen kaava on



5

jossa R_1 , R' ja R'' määritellään kuten patenttivaatimuksessa 1, minkä jälkeen saatu tuote muutetaan valinnaisesti happoadditiosuolakseen.