



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

86175

C (45) Patentti myönnetty
patent meddelat 27 CT 1992

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 231/12, 241/04, 271/10, 295/04, 211/18

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	851601
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	23.04.85
(24) Alkupäivä - Löpdag	23.04.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	28.10.85
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.04.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
27.04.84 GB 8410899 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Imperial Chemical Industries PLC, Imperial Chemical House, Millbank, London,
United Kingdom, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Edwards, Philip Neil, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, United Kingdom, (GB)
2. Hales, Neil William, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, United Kingdom, (GB)
3. Young, Derek William, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

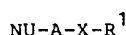
Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten fenolijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara fenolderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

J. of Medicinal Chemistry vol. 25 (1982) p. 1300-07,
Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology 3. ed. (1980) vol. 12, p. 675-684

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee fenolijohdannaisia, joiden kaava on



jossa NU on patenttivaatimuksissa tarkemmin määritelty bis-fenoliydin, mukaan luettuina hydroksifenyyli-hydroksinaftyyli-, hydroksifenyyli-hydroksi-indanyyli-, hydroksifenyyli-hydroksibentsotienyyli- tai di-hydroksifenyylietyleni- tai -vinyleenydin; A on alkyleeni, alkenyleeni tai sykloalkyleeni, joka on heterosyklisen sidoksen katkaisema; R^1 on vety tai alkyyli, alkenyyli, sykloalkyyli, halogeenialkyyli, aryyli tai aryylialkyyli tai R^1 on sitoutuneena R^2 :een, ja X on $-\text{CONR}^2-$, $-\text{CSNR}^2-$, $-\text{NR}^2$, $-\text{NR}^{12}\text{CO}-$, $-\text{NR}^{12}\text{CS}-$, $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^2-$, $-\text{NR}^{12}-\text{C}-\text{NR}^2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^2-$ tai $-\text{CO}-$ tai, kun R^1 ei ole vety, X on $-\text{NR}^{12}\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ tai $-\text{SO}_2-$, joissa R^2 on vety tai alkyyli tai R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä alkyleenin, R^{12} on vety tai alkyyli ja R^{22} on vety, syaani tai nitro; ja niiden suoloja sekä menetelmää näiden yhdisteiden valmistamiseksi. Yhdisteillä on antiestrogeninen teho.

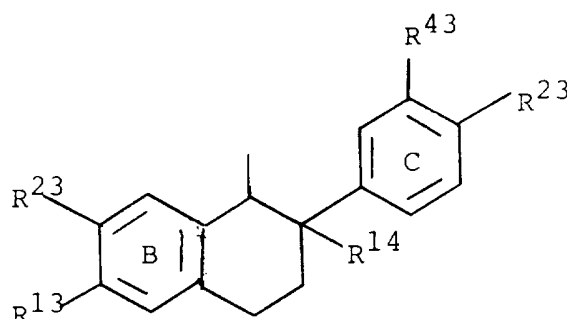
Uppfinningen avser fenolderivat av formeln NU-A-X-R^1
 där NU är en i patentkraven närmare specificerad bis-fenolkärna, inklusive
 hydroxifenylhydroxinaftyl-, hydroxifenyl-hydroxi-indanyl-, hydroxifenyl-
 hydroxibenzotienyl- eller dihydroxifenyletylen- eller -vinylenkärna; A
 är alkyl-, alkenyl- eller cykloalkyl-, som är avbruten av en heterocyklisk
 länkdel; R^1 är väte eller alkyl, alkenyl eller R^1 är bunden till R^2 och X
 är $-\text{CONR}^2-$, $-\text{CSNR}^2-$, $-\text{NR}^{12}\text{CS}-$, $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^2-$, $-\text{NR}^{12}-\overset{\text{R}^{22}}{\text{C}}-\text{NR}^2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^2-$ eller $-\text{CO}-$
 eller när R^1 inte är väte, är X $-\text{NR}^{12}\text{COO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ eller $-\text{SO}_2-$, där
 R^2 är väte eller alkyl eller R^1 och R^2 tillsammans bildar alkyl-, R^{12} är
 väte eller alkyl och R^{22} är väte, cyan eller nitro och deras salter samt
 en process för framställning av dessa föreningar. Föreningarna verkar
 antiöstrogeniskt.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten fenoli-
johdannaisten valmistamiseksi

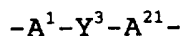
Keksintö koskee uusien kaavan I mukaisten fenoli-
johdannaisten ja niiden suolojen valmistusta,



jossa NU on bis-fenoliydin, jonka kaava on



jossa toinen substituentteista R^{13} ja R^{23} ja toinen substi-
tuenteista R^{33} ja R^{43} on kaavan $\text{R}^3\text{O}-$ mukainen ryhmä, jossa
 R^3 -substituentit tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä
tai alkyyliä, jossa on enintään 10 hiiliatomia, ja jossa
toinen substituentteista R^{13} ja R^{23} ja toinen substituentteis-
ta R^{33} ja R^{43} on vety;
 R^{14} on enintään 5 hiiliatomia sisältävä alkyyli;
A on ryhmä, jonka kaava on

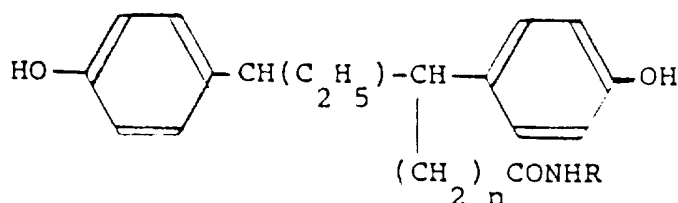


jossa A^1 on alkyleeni ja A^{21} on alkyleeni siten, että A^1 ja
 A^{21} yhteensä sisältävät 2-10 hiiliatomia, ja Y^3 on pyrat-
soli-1,4-yleeni, 1,3,4-oksadiatsol-2,5-yleeni, piperidii-
ni-1,4-diyyli tai 1,4-piperatsiini-1,4-diyyli;
 R^1 on alkyyli- tai halogeenialkyyli-ryhmä, jossa on enintään

10 hiiliatomia;

ja X on $-\text{CONR}^2-$, $-\text{S}-$ tai $-\text{SO}-$, jolloin R^2 on enintään 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli. Näillä yhdisteillä on anti-estrogeeninen vaikutus.

5 Nykyisin tunnetaan erilaisia antiestrogeenejä. Kah-
ta sellaista yhdistettä, tamoksifeeniä ja kломифeeniä, on
saatavissa kaupallisina tuotteina, ja toiset, esimerkiksi
nafoksidiini, trioksifeeni ja muutamat yhdisteet, joiden
10 koodinumerot ovat Cl 628 ja LY 117018, ovat olleet klii-
nisten kokeiden kohteena. Tunnetaan myös monia estrogeeni-
siä yhdisteitä, ja erityisesti estrogeenejä, joiden perus-
osa on heksoestroli, jossa on reaktiokykyinen amidiryhmä,
joiden yleiskaava on:



20 jossa n on 0 tai 1 ja R on vety tai alkyyli, on esitetty
julkaisussa Journal of Medicinal Chemistry, 1982, 25,
1300-1307.

25 Nyt on havaittu, että tietyillä fenolijohdannai-
silla, joiden perusosana on heksoestroliydin, mutta joissa
on reaktiokykyinen amidi- tai muu reaktiokykyinen ryhmä,
jonka erottaa ytimestä pidennetty alkyleeniketju, on teho-
kas antiestrogeeninen vaikutus.

30 Kaavan I mukainen yhdisteryhmä käsittää sekä rasee-
miset että optisesti aktiiviset muodot.

Ensisijaisesti R^{23} ja R^{43} ovat vetyjä ja R^{13} ja R^{33}
ovat kaavan R^{30} - mukaisia.

35 Sopiva vastineen R^3 merkitys sen ollessa alkyyli, on
esimerkiksi metyyli tai etyyli. R^{14} on ensisijaisesti me-
tyyli.

Sopiva R^1 :n merkitys sen ollessa alkyyli, on esimerkiksi metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, t-butyli, n-pentyyli, isopentyyli, t-pentyyli, 2,2-dimetyylipropyyli, 1-metyyllibutyli, 2-metyyllibutyli, n-heksyyli, 1,1-dimetyyllibutyli, 1,3-dimetyyllibutyli, n-heptyli tai n-dekyli.

Sopiva R^1 :n merkitys sen ollessa halogeenialkyyli, on esimerkiksi 2-kloori-2,2-difluorietyli, 2,2,2-trifluorietyli, 1H, 1H-heptafluoributyli, 4,4,5,5,5-pentafluoripentyyli tai 1H,1H,2H,2H,3H,3H-heptafluoriheksyyli.

Sopiva vastineen R^2 merkitys sen ollessa alkyyli on esimerkiksi metyyli, etyyli tai n-butyli.

Sopiva happoadditiosuola on esimerkiksi hydrokloridi, hydrobromidi, asetaatti, sitraatti, oksalaatti tai tartraatti.

Sopiva emäsadditiosuola on esimerkiksi natrium-, kalium-, ammonium- tai sykloheksyyliamiinisua.

Ensisijainen NU:n merkitys on (1RS, 2RS)-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksi-2-p-hydroksifenyyli-2-metyyli-naft-1-yyli ja ensisijainen Y^3 :n merkitys on pyratsol-1,4-yleeni.

Erityisen edullisia yhdisteitä ovat: (1RS,2RS)-1-{4-[4-(2-n-heksyyliitioetyli)pyratsol-1-yyli]butyyli}-2-p-hydroksifenyyli-2-metyyli-1,2,3,4-tetrahydronaft-6-oli ja vastaava heksyyliisulfinyylijohdannainen ja vastaavat 4,4,5,5,5-pentafluoripentyyliitio- ja 4,4,5,5,5-pentafluoripentyyliisulfinyylijohdannaiset.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että

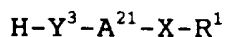
a) yhdiste, jonka kaava on



joissa NU ja A^1 tarkoittavat samaa kuin edellä, NU^1 tar-

koittaa samaa kuin NU paitsi, että hydroksiryhmät on suojattu ja Z^2 on korvattavissa oleva ryhmä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

5



jossa R^1 , X, A^{21} ja Y^3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja H-atomi on ryhmässä $-Y^3-$ sellaisessa asemassa, että $-Y^3-H$ voi reagoida yhdisteen $NU-A^1-Z^2$ tai $NU^1-A^1-Z^2$ kanssa, minkä jälkeen tarvittaessa NU^1 :ssa olevat suojaryhmät poistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, tai

10

b) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Y^3 on 1,3,4-oksadiatsol-2,5-yleeni, vastaava yhdiste, jossa Y^3 on $-CONH-NHCO-$, syklisoidaan happamissa olosuhteissa;

15

ja haluttaessa kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on $-S-$, hapetetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa X on $-SO-$.

Sopiva suojaryhmä NU^1 :ssä on esimerkiksi alkyyli- tai aralkyylietteri, esimerkiksi metyyli- tai bentsyylietteri tai molempien reaktiokykyisten hydroksiryhmien tetrahydropyranylietteri. Metyylietteri on ensisijainen ja metyyli-ryhmä poistetaan ensisijaisesti booritribromidilla.

20

Ensisijainen menetelmä keksinnön fenolijohdannaisen valmistamiseksi, jossa X on kaavan $-CO-$ mukainen, on tunnettu siitä, että kaavan $NU^1-A-COOH$ mukaisen hapon, jossa NU^1 :llä ja A:lla on edellä mainitut merkitykset, annetaan reagoida metallo-orgaanisen yhdisteen kanssa, jonka kaava on R^1-M , jossa R^1 :llä on edellä mainittu merkitys ja M on metalliryhmä, esimerkiksi litiumryhmä, minkä jälkeen NU^1 :ssä olevat suojaryhmät poistetaan tavanomaisin keinoin.

25

30

Sopiva Z^2 :n merkitys on esimerkiksi halogeeniatomi, esimerkiksi bromiatomi tai sulfonyylioksi-ryhmä, esimerkiksi metaanisulfonyylioksi- tai tolueeni-p-sulfonyylioksi-ryhmä.

35

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa X on -SO-, voidaan saada hapettamalla vastaava yhdiste, jossa X on -S-. Hapetusolosuhteet valitaan sellaisiksi, että saadaan haluttua tuotetta; esimerkiksi natriummetaperjodaatin vesiliuos hapettaa rikkiryhmän sulfinylyiksi.

Kuten edellä on mainittu, kuvan I mukaisilla fenolijohdannaisella on antiestrogeninen vaikutus. Tämä on osoitettavissa sen vaikutuksena ehkäistä kypsyttömän naarasrotan kohdun painon lisääntymistä, jota on aiheutettu antamalla mainitulle rotalle estradiolibensoaattia. Täten, annettaessa kaavan I mukaista fenolijohdannaista ja estradiolibensoaattia samanaikaisesti kolmen päivän ajan sellaiselle rotalle, kohdun painon lisääntyminen saadaan pienemmäksi kuin oleellinen lisääntyminen, joka olisi seurauksena estradiolibensoaatin antamisesta ilman kaavan I mukaista fenolijohdannaista.

Erityisesti ensisijainen kaavan I mukainen fenolijohdannainen aiheuttaa antiestrogenisen vaikutuksen annoksena, joka ei aiheuta lainkaan osittaista agonistivaikutusta, toisin kuin tunnetut antiestrogenit tamoksifeeni ja klomigeeni. Kun ensisijaista fenolia annetaan rotalle samanaikaisesti estradiolibensoaatin kanssa edellä selostetulla tavalla, mitään kohdun painon lisääntymistä ei ole havaittavissa sopivana annoksena annettaessa.

Edellä mainitut farmakologiset ominaisuudet omavalla yhdistellä on merkitystä hoidettaessa samoja tiloja, joissa tamoksifeeni on eduksi, erityisesti hoidettaessa munasarjojen irtoamattomuudesta johtuvaa hedelmättömyyttä ja hoidettaessa rintakasvaimia. Sillä on merkitystä myös hoidettaessa kuukautishäiriöitä. Käytettäessä antiestrogenisen vaikutuksen aiheuttamiseksi lämminverisillä eläimillä, tyyppillinen päivittäinen annos on välillä 0,1 - 25 mg/kg annettuna suun kautta tai ruiskeena. Ihmisellä tämä vastaa suun kautta annettavaa annosta, joka on välillä 5 - 1 250 mg/päivä. Keksinnön fenolijohdannaista on mukavinta antaa ihmiselle farmaseuttisen yhdistelmän muodossa.

Kaavan I mukaisia fenolijohdannaisia voidaan käyttää farmaseuttisten yhdistelmien muodossa, jotka sisältävät kaavan I mukaista fenolijohdannaista yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantajan kanssa.

5 Yhdistelmä voi olla muodossa, joka soveltuu annettavaksi suun kautta tai parenteraalisesti. Tabletti tai kapseli on erityisen sopiva muoto annettavaksi suun kautta ja sellaista yhdistelmää voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin ja se sisältää tavallisia apuaineita. Täten
10 tabletti voi sisältää laimentimia, esimerkiksi mannitolia tai maissitärkkelystä, hajottavia aineita, esimerkiksi algiinihappoa, sideaineita, esimerkiksi metyyliiselluloosaa ja luistoaineita, esimerkiksi magnesiumstearaattia.

Yhdistelmä voi sisältää kaavan I mukaisen fenolijohdannaisen lisäksi yhtä tai useampaa muuta ainetta, jotka ehkäisevät hormonaalista vaikutusta tai vaikuttavat
15 hormonaalisen toiminnan vastaisesti, esimerkiksi antian-drogeenisia aineita, esimerkiksi flutamidia, antiprogesta-tionaalisia aineita tai aromataasi-inhibiittoria, esimer-
20 kiksi aminoglutethimidiä.

Suun kautta annettavaksi tarkoitettu yhdistelmä voi sisältää tarkoituksenmukaisesti 5-500 mg kaavan I mukaista fenolijohdannaista.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

25 Esimerkki 1

Liuos, jossa oli 4-(2-heksyyliitioetyyli)pyratsolia (0,212 g) dimetyyliformamidissa (2 ml), lisättiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (0,48 g 50-
ista mineraaliöljydispersiota, josta öljy oli huuhdeltu
30 pois petrolieetterillä) dimetyyliformamidissa (10 ml) ja seosta sekoitettiin laboratorion lämpötilassa tunnin ajan. Lisättiin liuos, jossa oli (1RS,2RS)-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-mesyylioksibutyli)-6-metoksi-2-p-metoksifenyyli-2-metyylinaftaleenia (0,432 g) dimetyyliformamidissa (10 ml)
35 ja seosta sekoitettiin laboratorion lämpötilassa 16 tun-

tia. Lisättiin kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta (30 ml) ja seos uutettiin kolme kertaa metyleenikloridilla (kullakin kerralla 20 ml:lla). Yhdistetyt uut-

5 teet kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelikolonnissa käyttämällä eluenttina petrolietterin (kp. 60-80°C) ja etyyliasetaatin seosta tilavuussuhteessa 3:1.

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli näin saatua

10 1RS,2RS)-1-{4-[4-(2-heksyyliitioetyyli)pyratsol-1-yyli]butyyli}-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksi-2-p-metoksifenyyli-2-metyyli-naftaleenia metyleenikloridissa (10 ml), joka oli jäädytetty -70°C:seen, lisättiin liuos, jossa oli booritribromidia (0,4 g) metyleenikloridissa (3 ml) argonatmosfäärin suojaamana ja seoksen annettiin lämmetä laboratorion lämpötilaan ja sitten se kaadettiin kyllästettyyn

15 natriumvetykarbonaatin vesiliuokseen (20 ml). Seos uutettiin kolme kertaa metyleenikloridilla (kullakin kerralla 10 ml:lla) ja yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelikolonnissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridin ja etyyliasetaatin seosta tilavuussuhteessa 6:1. Näin saatiin öljynä (1RS,2RS)-1-{4-[4-(2-

20 heksyyliitioetyyli)pyratsol-1-yyli]butyyli}-1,2,3,4-tetrahydro-2-p-hydroksifenyyli-2-metyyli-naft-6-olia, jonka rakenne varmennettiin protonimagneettisen resonanssin ja massaspektroskopian avulla.

Lähtöaineena käytettyä 4-(2-heksyyliitioetyyli)pyratsolia saatiin seuraavalla tavalla:

Heksaanitiolia (1,14 g) lisättiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (0,48 g 50-%:ista mineraaliöljydispersiota, josta öljy oli pesty pois petrolietterillä) dimetyyli-formamidissa (10 ml) ja seosta sekoitettiin laboratorion lämpötilassa tunnin ajan. Lisättiin liuos, jossa oli 4-(2-kloorietyyli)pyratsoli-hydrokloridia

30 (0,835 g; Journal of American Chemical Society, 1953, 75,

35

(0,835 g; Journal of American Chemical Society, 1953, 75, 4048) dimetyyliformamidissa (10 ml) ja seosta sekoitettiin laboratorion lämpötilassa 16 tuntia. Lisättiin vettä (30 ml) ja seos uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (kullakin kerralla 20 ml:lla). Yhdistetyt uutteen kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelikolonissa käyttämällä eluenttina etyyliasetaatin ja tolueenin seosta tilavuussuhteessa 1:1. Näin saatiin 4-(2-heksyyli-tioetyyli)pyratsolia.

Lähtöaineena käytettyä (1RS,2RS)-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-mesylioksibutyyli)-6-metoksi-2-p-metoksifenyyli-2-metyyli-naftaleenia saatiin seuraavalla tavalla:

Liuos, jossa oli fosforioksidikloridia (0,2 ml) metyleenikloridissa (15 ml), lisättiin hitaasti sekoitettuun liuokseen, jossa oli but-3-in-1-olia (52,5 g) ja 1H-3,4-dihydropyraania (64 g) metyleenikloridissa (120 ml), joka oli jäädytetty 0°C:seen, ja seosta sekoitettiin tuossa lämpötilassa 30 minuuttia. Lisättiin dietyylieetteriä (120 ml) ja seos pestiin kahdesti kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (kummallakin kerralla 50 ml:lla) ja kerran kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella (50 ml), kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös tislattiin 80-86°C:ssa/10 mmHg ja puhdistettiin edelleen kromatografoimalla aluminiumoksidikolonin läpi. Näin saatiin but-3-in-1-yyli-tetrahydropyran-2-yyli-eetteriä.

Liuos, jossa oli 3,4-dihydro-6-metoksi-2-p-metoksifenyyli-naftalen-1(2H)-onia (14,4 g) tetrahydrofuraanissa (200 ml), lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli litiumdi-isopropyyliamidia tetrahydrofuraanissa [valmistettu n-butyylililitiumista (31 ml 1,6-molaarista heksaaniliuosta) ja di-isopropyyliamiinin (5,1 g; kaliumhydroksidin päältä vastatislattua) liuoksesta tetrahydrofuraanissa (50 ml)], joka oli jäädytetty -60°C:seen argonatmosfäärin suojaamana. Seosta sekoitettiin -60°C:ssa 30 minuuttia, lisättiin metyylijodidia (7 g) ja seosta sekoitettiin laboratorion

lämpötilassa 12 tuntia ja sitten se kaadettiin kyllästettyyn ammoniumkloridin vesiliuokseen (600 ml). Seos uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (kullakin kerralla 100 ml:lla) ja yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelikolonissa käyttämällä eluenttina petrolieetterin (kp. 60-80°C) ja etyyliasetaatin seosta tilavuussuhteessa 9:1. Näin saatiin 3,4-dihydro-6-metoksi-2-p-metoksifenyyli-2-metyylinaftalen-1(2H)-onia, sp. 76-78°C.

n-butyylilitiumia (40 ml 1,65-molaarista heksaaniliuosta) lisättiin tiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jossa oli but-3-in-1-yyli-tetrahydropyran-2-yyli-eetteriä (11 g) tetrahydrofuraanissa (200 ml), joka oli jäähdytetty 0°C:seen argonatmosfäärin suojaamana ja lisättiin liuos, jossa oli edellä mainittua naftalenonia (9 g) tetrahydrofuraanissa (100 ml). Seosta sekoitettiin laboratorion lämpötilassa kaksi tuntia ja sitten se kaadettiin jääkylmään, kyllästettyyn ammoniumkloridin vesiliuokseen (300 ml). Seos uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (kullakin kerralla 100 ml:lla) ja yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä sekoitettiin petrolieetterin (kp. 60-80°C) kanssa ja seos suodatettiin. Näin saatiin 1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksi-2-p-metoksifenyyli-2-metyyli-1-(4-tetrahydropyran-2-yylioksi-but-3-in-1-yyli)naft-2-olia.

Liuosta, jossa oli edellä mainittua naftolia (10 g) etyyliasetaatissa (250 ml), sekoitettiin vetyatmosfäärissä 90 minuuttia, jolloin läsnä oli 10-%:ista palladium-puuhiili-katalyyttiä (3 g). Seos suodatettiin, suodokseen lisättiin tuoretta katalyyttiä (3 g) ja seosta sekoitettiin vetyatmosfäärissä edelleen 90 minuuttia ja sitten suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelikolonissa käyttämällä eluenttina tolueenin ja etyyliasetaatin seosta

tilavuussuhteessa 10:1. Näin saatiin öljynä (1RS,2RS)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksi-2-p-metoksifenyyli-2-metyyli-(4-tetrahydropyran-2-yylioksibutyyli)naftaleenia.

5 Sekoitettuun liuokseen, jossa oli edellä mainittua
yhdistettä (6,8 g) etanolissa (200 ml), lisättiin 2-norm.
kloorivetyhapon vesiliuosta (50 ml) ja seosta sekoitettiin
ja lämmitettiin kiehua kaksia tuntia, jäädytettiin ja
haihdutettiin kuiviin. Jäännökseen lisättiin kyllästettyä
natriumvetykarbonaatin vesiliuosta (100 ml) ja seos uutet-
10 tiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (kullakin kerralla 100
ml:lla). Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivatettiin ja
haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromato-
grafoimalla silikageelikolonissa käyttämällä eluenttina
tolueenin ja etyyliasetaatin seosta tilavuussuhteessa 5:1.
15 Näin saatiin öljynä 4-[(1RS,2RS)-6-metoksi-2-p-metoksife-
nyyli-2-metyyli-1,2,3,4-tetrahydronaft-1-yyli]butan-1-
olia.

Liuos, jossa oli edellä mainittua butanolia (0,5 g)
metyleenikloridissa (10 ml), jäädytettiin 5°C:seen ja li-
sättiin peräkkäin pyridiiniä (0,09 g) ja metaanisulfonyy-
likloridia (mesyylikloridia; 21 g). Seoksen annettiin läm-
metä laboratorion lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 16 tun-
tia. Lisättiin 2-norm. kloorivetyhapon vesiliuosta (15
ml), seos uutettiin kolme kertaa metyleenikloridilla (kul-
25 lakin kerralla 15 ml:lla) ja yhdistetyt uutteen kuivatettiin
ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromato-
grafoimalla silikageelikolonissa käyttämällä eluenttina
tolueenin ja etyyliasetaatin seosta tilavuussuhteessa 10:1
ja näin saatiin (1RS,2RS)-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-mesyyli-
30 oksibutyyli)-6-metoksi-2-p-metoksifenyyli-2-metyyli-nafta-
leenia.

Esimerkki 2

Liuos, jossa oli natriummetaperjodaattia (0,1 g)
vedessä (2 ml), lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa
35 oli (1RS,2RS)-1-{4-[4-(2-heksyylietioetyyli)pyratsol-1-

metyyliinaft-6-olia (esimerkki 1; 0,23 g) metanolin (4 ml) ja tetrahydrofuraanin (4 ml) seoksessa ja seosta sekoitettiin laboratorion lämpötilassa 16 tuntia, laimennettiin vedellä (20 ml) ja uutettiin kolme kertaa metyleenikloridilla (kullakin kerralla 10 ml:lla). Yhdistetyt uutteen kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelikulonnissa käyttämällä eluenttina etyyliasetaatin ja etanolin seosta tilavuussuhteessa 49:1. Näin saatiin öljynä (1RS,2RS)-1-{4-[4(2-heksyyliisulfinyyli)pyrat-sol-1-yyli]butyyli}-1,2,3,4-tetrahydro-2-p-hydroksifenyyli-2-metyyliinaft-6-olia.

Esimerkki 3

Toistettiin esimerkin 1 ensimmäisessä kappaleessa esitetty menetelmä, paitsi että lähtöaineena käytettiin 4-[2-(1H,1H,2H,2H,3H,3H-heptafluoriheksyyli)py-

ratsolia vastaavan heksyyli)pyratsolin asemesta. Saatu tuote demetyloitiin booritribromidilla esimerkin 1 toisessa kappaleessa esitetyllä tavalla ja tämän reaktion tuote hapetettiin natriummetaperjodaatilla esimerkissä 2 esitetyllä tavalla. Näin saatiin öljyinä peräkkäin:

(1RS,2RS)-1-{4-[4-(2-{1H,1H,2H,2H,3H,3H-heptafluoriheksyyli)pyratsol-1-yyli]butyyli}-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksi-2-p-metoksifenyyli-2-metyyliinaftaleenia;

(1RS,2RS)-1-{4-[4-(2-{1H,1H,2H,2H,3H,3H-heptafluoriheksyyli)pyratsol-1-yyli]butyyli}-1,2,3,4-tetrahydro-2-p-hydroksifenyyli-2-metyyliinaft-6-olia; ja

(1RS,2RS)-1-{4-[4-(2-{1H,1H,2H,2H,3H,3H-heptafluoriheksyyliisulfinyyli)pyratsol-1-yyli]butyyli}-1,2,3,4-tetrahydro-2-p-hydroksifenyyli-2-metyyliinaft-6-olia,

joiden kaikkien rakenteet varmennettiin protonimagneettisen resonanssin ja massaspektroskopian avulla.

Pyratsolilähtöainetta saatiin samanlaisella menetelmällä, joka on esitetty esimerkin 1 kolmannessa kappaleessa, paitsi että lähtöaineina käytettiin S-(1H,1H,2H,2H,3H,3H-heptafluoriheksyyli)isotiouronium-p-tolueenisulfonaattia ja natriumhydroksidin vesiliuosta heksaanitiolin ja natriumhydridin asemesta.

Esimerkki 4

10 Liuosta, jossa oli N^1 -{5-[(1RS,2RS)-6-metoksi-2-p-metoksifenyyli-2-metyyli-1,2,3,4-tetrahydronaft-1-yyli/vale-ryyli]- N^2 -(3-heksyyliitiopropionyyli)hydratsiinia (0,2 g) ja p-tolueenisulfonihappoa (0,05 g) tolueenissa (25 ml), lämmitettiin kiehua kolme tuntia Dean-Stark'in vedenerotus-
15 laitteessa, jäähdytettiin, pestiin peräkkäin vedellä, kyl-
lästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelikolon-
nissa käyttämällä eluenttina tolueenin ja etyyliasetaatin
20 seosta tilavuussuhteessa 3:1.

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli näin saatu
(1RS,2RS)-1-{4-[5-(2-heksyyliitiioetyyli)-1,3,4-oksadiatsol-2-
yyli]butyyli}-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksi-2-p-metoksifenyy-
li-2-metyyli-naftaleeni metyleenikloridissa (15 ml), joka
25 oli jäähdytetty -70°C :seen argon-atmosfäärin suojaamana, li-
sättiin booritribromidin 1-molaarista liuosta metyleeniklo-
ridissa (1 ml) ja seoksen annettiin lämmitä laboratorion läm-
pötilaan ja sitten se kaadettiin kyllästettyyn natriumvety-
karbonaatin vesiliuokseen. Faasit erotettiin ja vesifaasi
30 uutettiin metyleenikloridilla. Yhdistetyt metyleenikloridi-
liuokset pestiin vedellä ja sitten kyllästetyllä natrium-
kloridin vesiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kui-
viin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageeli-
kolonnissa käyttämällä eluenttina tolueenin ja etyyliase-
35 taatin seosta tilavuussuhteessa 3:1. Näin saatiin öljynä
(1RS,1RS)-1-{4-[5-(2-heksyyliitiioetyyli)-1,3,4-oksadiatsol-2-

yyli/butylyli -1,2,3,4-tetrahydro-2-p-hydroksifenyyli-2-metyyli-naft-6-olia, jonka rakenne varmennettiin protonimagneettisen resonanssin ja massaspektroskopian avulla.

Lähtöaineena käytettyä N^1 -[5-[(1RS,2RS)-6-metoksi-2-p-metoksifenyyli-2-metyyli-1,2,3,4-tetrahydronaft-1-yyli]-valeryyli]- N^2 -(3-heksyyliitiopropionyyli)hydratsiinia saatiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli (1RS,2RS)-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-mesyylioksibutylyli)-6-metoksi-2-p-metoksifenyyli-2-metyyli-naftaleenia (esimerkki 1, 1,73 g), kaliumsyanidia (0,4 g) ja dimetyylisulfoksidia (13 ml) sekoitettiin viisi tuntia 90°C :ssa argonatmosfäärin suojaamana ja sitten se kaadettiin kyllästettyyn natriumkloridin vesiliuokseen ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin ja liuosta, jossa oli jäännöksenä näin saatua 5-[(1RS,2RS)-6-metoksi-2-p-metoksifenyyli-2-metyyli-1,2,3,4-tetrahydronaft-1-yyli]-valeronitriiliä (2,5 g) ja jauhettua kaliumhydroksidia (2,5 g) etaani-1,2-diolin (25 ml) ja veden (2,5 ml) seoksessa, lämmitettiin 180°C :ssa 3 1/2 tuntia ja sitten se lisättiin jään ja veden seokseen. Seos pestiin dietyylieetterillä ja vesifaasi tehtiin happameksi 3-norm. kloorivetyhapon vesiliuoksella ja uutettiin dietyylieetterillä. Uute kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin ja seosta, jossa oli näin jäännöksenä saatua 5-[(1RS,2RS)-6-metoksi-2-p-metoksifenyyli-2-metyyli-1,2,3,4-tetrahydronaft-1-yyli]-valeriaanahappoa (0,457 g), oksalylikloridia (0,15 ml), dimetyyliformamidia (1,01 ml) ja metyleenikloridia (20 ml) sekoitettiin laboratorion lämpötilassa kaksi tuntia ja sitten haihdutettiin kuiviin. Liuos, jossa näin saatu jäännös oli metyleenikloridissa (10 ml), lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 3-heksyyliitiopropionohydratsidia (0,242 g) ja trietyyliamiinia (0,15 ml) metyleenikloridissa (15 ml) ja seosta pidettiin laboratorion lämpötilassa tunnin ajan. Reaktioseos pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelikolonissa käyttämällä eluenttina

tolueenin ja etyyliasetaatin seosta tilavuussuhteessa 1:1. Näin saatiin öljynä N^1 -{5-[(1RS,2RS)-6-metoksi-2-p-metoksi-fenyyli-2-metyyli-1,2,3,4-tetrahydronaft-1-yyli]valeryyli}- N^2 -(3-heksyyilitiopropionyyli)hydratsiinia.

- 5 Lähtöaineena käytettyä 3-heksyyilitiopropionohydratsidia saatiin seuraavasti:

- Heksaanitiolia (21,1 ml) lisättiin tiputtamalla sekoitettuun seokseen, jossa oli 3-bromipropionihapon (15,3 g) liuosta lämpimässä isopropanolissa (200 ml) ja natriumhydroksidin (10 g) liuosta vedessä (30 ml) ja reaktioseosta lämmitettiin kiehua 24 tuntia ja haihdutettiin sitten kuiviin vakuuissa. Jäännös tehtiin happameksi 2-norm. kloorivetyhapon vesiliuoksella ja uutettiin kolme kertaa petrolieetterillä (kp. 60-80°C). Uutteet yhdistettiin, pestiin kolme
10 kertaa vedellä ja kerran kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin dietyylieetteriin ja liuos uutettiin 2-norm. natriumhydroksidin vesiliuoksella. Emäksinen vesiliuos pestiin dietyylieetterillä, tehtiin happameksi ja uutettiin
15 kolme kertaa dietyylieetterillä. Yhdistetyt dietylieetteriuutteet pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin.

- Liuosta, jossa oli näin saatu 3-heksyyilitiopropionihappo ja väkevää rikkihappoa (0,1 ml) etanolissa (100 ml),
25 lämmitettiin kiehua 17 tuntia ja sitten se haihdutettiin kuiviin. Jäännöksen dietylieetteriliuos pestiin natriumhydroksidin vesiliuoksella ja sitten kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin.

- Liuos, jossa oli näin jäännöksenä saatua etyyli-3-heksyyilitiopropionaattia (4,0 g) ja hydratsiinihydraattia (1 ml) metanolissa (25 ml), lämmitettiin kiehua kaksi tuntia ja sitten haihdutettiin kuiviin. Jäännös pestiin petrolieetterillä (kp. 60-80°C) ja kuivattiin. Näin saatiin
30 3-heksyyilitiopropionohydratsidia, jota käytettiin puhdistamatta.
35

Esimerkki 5

Seosta, jossa oli (1RS,2RS)-1-(4-bromibutyyli)-2-p-hydroksifenyyli-2-metyyli-1,2,3,4-tetrahydronaft-6-olia (0,25 g), 4-(2-pentyyylitioetyyli)piperatsiini-hydrobromidia (0,105 g), natriumvetykarbonaattia (0,16 g) ja etanolia (5 ml), lämmitettiin kiehua 17 tuntia ja sitten haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelikolonissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridin ja metanolin seosta tilavuussuhteessa 19:1. Liuosta, jossa oli näin saatua (1RS,2RS)-1-{4-[4-(2-pentyyylitioetyyli)piperatsin-1-yyli]butyyli}-2-metyyli-2-p-hydroksifenyyli-1,2,3,4-tetrahydronaft-6-olia (0,11 g) ja natriummetaperjodaattia (0,04 g) metanolin (5 ml) ja veden (0,5 ml) seoksessa, sekoitettiin laboratorion lämpötilassa 17 tuntia ja sitten se haihdutettiin kuiviin ja jäljelle jäänyt kiinteä aine puhdistettiin kromatografoimalla silikageelikolonissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridin ja metanolin seosta tilavuussuhteessa 9:1. Näin saatiin öljynä (1RS,2RS)-1-{4-[4-(2-pentyyylisulfinyylietyyli)piperatsin-2-yyli]butyyli}-2-metyyli-2-p-hydroksifenyyli-1,2,3,4-tetrahydronaft-6-olia, jonka rakenne varmennettiin protonimagneettisen resonanssin ja massaspektroskopian avulla.

Lähtöaineena käytettyä (1RS,2RS)-1-(4-bromibutyyli)-2-p-hydroksifenyyli-2-metyyli-1,2,3,4-tetrahydronaft-6-olia saatiin seuraavasti:

1-molaarista booritribromidin metyleenikloridiliuosta (27,6 ml) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli (1RS,2RS)-1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-mesyylioksibutyyli)-6-metoksi-2-p-metoksifenyyli-2-metyylinaftaleenia (esimerkki 1; 2,3 g) metyleenikloridissa (30 ml), joka oli jäädytetty -60°C :seen argonatmosfäärin suojaamana ja seoksen annettiin lämmitä laboratorion lämpötilaan ja sitten se kaadettiin jäiseen veteen. Seos uutettiin etyyliasetaatilla ja uute kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelikolonissa käyttämällä eluenttina tolueenin ja etyyliasetaatin seosta tilavuussuhteessa

9:1. Näin saatiin erikseen 1-(4-bromibutyyli)-2-p-hydroksifenyyl-2-metyyli-1,2,3,4-tetrahydronaft-6-olin (1RS,2RS)- ja (1RS,2SR)-isomeerejä.

Lähtöaineena käytettyä 4-(2-pentyyliitioetyyli)piperatsiini-hydrobromidia saatiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli 1-bentsyylioksikarbonyylipiperatsiinia (11,0 g), 2-bromietanolia (6,3 g), natriumvetykarbonaattia (4,2 g) ja etanolia (100 ml), lämmitettiin kiehua 16 tuntia ja sitten haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelikolonissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridin ja metanolin seosta tilavuussuhteessa 9:1.

Liuosta, jossa oli näin saatua 2-(4-bentsyylioksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)etanolia (10,0 g) pyridiinissä (100 ml), käsiteltiin 5°C:ssa p-tolueenisulfonyylikloridin (14,5 g) kanssa ja seosta pidettiin tuossa lämpötilassa 17 tuntia ja sitten se kaadettiin jäiseen veteen. Seos uutettiin etyyliasetaatilla ja uute pestiin vedellä ja sitten kylästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäljelle jäänyttä öljyä sekoitettiin seoksen kanssa, jossa oli etyyliasetaattia ja petrolieetteriä (kp. 60-80°C) ja liuotin dekantoitiin pois.

Näin saatua 2-(4-bentsyylioksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)etyyli-p-tolueenisulfonaattia (1,6 g) lisättiin sekoitettuun seokseen, jossa oli pentaanitiolia (0,38 g), natriumhydridiä (0,178 g 50-%:ista öljydispersiota) ja dimetyyliformamidia (10 ml) argonatmosfäärin suojaamana ja seosta sekoitettiin laboratorion lämpötilassa 17 tuntia ja sitten haihdutettiin kuiviin. Jäännökseen lisättiin vettä ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä ja sitten kylästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelikolonissa käyttämällä eluenttina etyyliasetaattia.

Liuosta, jossa oli näin saatu 1-bentsyylioksikarbonyyli-4-(2-pentyyliitioetyyli)piperatsiini 48-tilavuus-%:isessa

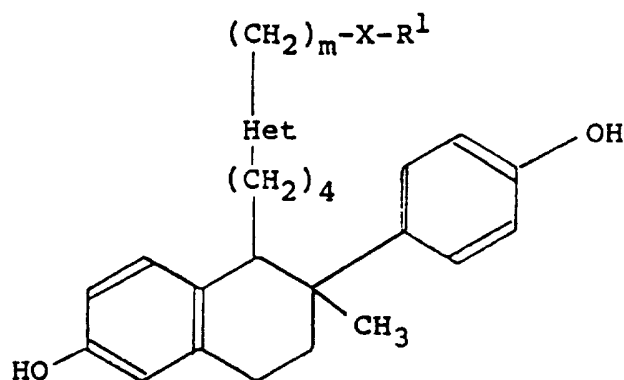
bromivedyn etikkahappoliuoksessa (3 ml), sekoitettiin laboratorion lämpötilassa 17 tuntia ja sitten haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä sekoitettiin dietyylieetterin kanssa ja liuotin dekantoitiin pois. Näin saatiin jäännöksenä 4-(2-pentyyli-
5 litioettyyli)piperatsiini-hydrobromidia.

Esimerkki 6

Toistettiin esimerkissä 5 esitetty menetelmä käyttämällä lähtöaineina sopivaa 1-(4-bromibutyyli)-2-p-hydroksifenyyli-2-metyyli-1,2,3,4-tetrahydronaft-6-olin (1RS,2RS)-
10 tai (1RS,2SR)-isomeeriä ja sopivaa syklistä amiinia. Näin saatiin öljyinä seuraavassa taulukossa esitettyjä yhdisteitä, joiden kaikkien rakenteet varmennettiin protonimagneettisen resonanssin ja massaspektroskopian avulla:

15

20



25

30

35

Het	m	X	R ¹	Stereokemia
	2	SO	(CH ₂) ₃ C ₂ F ₅	(1RS,2RS)
	3	-CON(CH ₃)-	n-butyyli	(1RS,2SR)
	3	-CON(CH ₃)-	n-butyyli	(1RS,2RS)

Syklisiä amiinilähtöaineita saatiin seuraavasti:

4-/2-(4,4,5,5,5-pentafluoripentyylisulfinyyli)etyyli/piperatsiinihydrobromidia saatiin esimerkissä 5 esitetyllä tavalla käyttämällä lähtöaineina S-(4,4,5,5,5-pentafluoripentyyli)isotiouronium-p-tolueenisulfonaattia ja natriumhydroksidin vesiliuosta pentaanitiolin ja natriumhydridin asemesta.

N-n-butyli-N-metyyli-4-(piperatsin-1-yyli)butyramidia saatiin seuraavasti:

10 Seosta, jossa oli 1-bentsyylioksikarbonyylipiperatsiinia (0,44 g), etyyli-4-bromibutyraattia (0,39 g), natriumvetykarbonaattia (0,168 g) ja etanolia (5 ml), lämmitettiin kiehattaen 17 tuntia ja sitten haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelikolonnissa käyttämällä eluenttina etyyliasetaattia. Seosta, jossa oli näin saatua etyyli-4-(4-bentsyylioksikarbonyylipiperatsin-2-yyli)butyraattia (0,396 g) ja kaliumhydroksidin (0,067 g) liuosta vedessä (1 ml), laimennettiin etanolilla, kunnes saatiin homogeeninen liuos ja liuosta lämmitettiin 15 kiehattaen tunnin ajan ja sitten haihdutettiin kuiviin. Jäännöksen vesiliuos pestiin etyyliasetaatilla, neutraloitiin 2-norm. kloorivetyhapon vesiliuoksella ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös uutettiin metanolilla ja metanoliliuos haihdutettiin kuiviin. Näin saatiin öljynä 4-(4-bentsyylioksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)voihappoa. 25

Liuosta, jossa oli tätä voihappoa (4,6 g) ja oksalyylikloridia (3,9 ml) metyleenikloridissa (13 ml), sekoitettiin laboratorion lämpötilassa, kunnes kaasun kehittyminen oli päättynyt. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännöksen 30 5°C:ssa olevaan metyleenikloridiliuokseen lisättiin N-n-butyli-N-metyyliamiinia (15 ml). Seosta pidettiin laboratorion lämpötilassa 17 tuntia ja sitten haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä sekoitettiin dietyylieetterin kanssa, seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelikolonnissa käyttämällä 35 eluenttina etyyliasetaatin ja metanolin seosta tilavuussuhteessa 9:1.

Seosta, jossa oli näin saatua N-n-butylyli-N-metyyli-4-(4-bentsyylioksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)butyramidia (0,187 g), 10-%:ista palladium-puuhiili-katalyyttiä (0,1 g) ja etanolia (5 ml), sekoitettiin laboratorion lämpötilassa 5 vetyatmosfäärissä 22 tuntia ja sitten suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Näin saatiin öljynä N-n-butylyli-N-metyyli-4-(piperatsin-1-yyli)butyramidia.

N-n-butylyli-N-metyyli-4-(piperidin-4-yyli)butyramidia saatiin seuraavasti:

10 Seosta, jossa oli 4-(pyrid-4-yyli)voihappo-hydrokloridia (3,3 g), oksalylikloridia (4 ml) ja metyleenikloridia (30 ml), sekoitettiin laboratorion lämpötilassa, kunnes kaasun kehittyminen oli päättynyt ja sitten haihdutettiin kuiviin. Liuokseen, jossa jäännös oli metyleenikloridissa 15 (30 ml) 5°C:ssa, lisättiin N-n-butylyli-N-metyyliamiinia (10 ml) ja seosta sekoitettiin laboratorion lämpötilassa 17 tuntia, laimennettiin metyleenikloridilla, pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelikolonissa käyttämällä eluent- 20 tina metyleenikloridin ja metanolin seosta suhteessa 19:1.

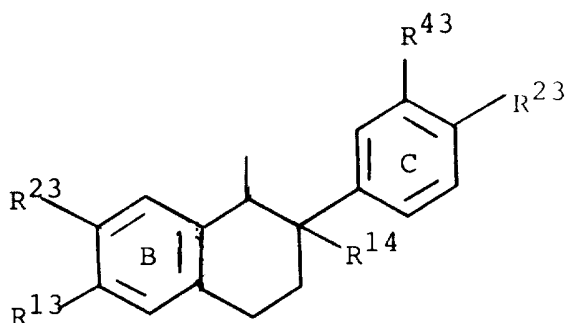
Seosta, jossa oli näin saatua N-n-butylyli-N-metyyli-4-pyrid-4-yylibutyramidia (2,2 g), platinaoksidia (0,2 g) ja etikkahappoa (50 ml), lämmitettiin 60°C:ssa vetyatmosfäärissä 60 psi:n paineessa 17 tuntia ja sitten haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla si- 25 likageelikolonissa käyttämällä eluenttina metyleenikloridin ja metanolin seosta tilavuussuhteessa 4:1. Näin saatiin öljynä N-n-butylyli-N-metyyli-4-(piperidin-4-yyli)butyramidia.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpois-
ten kaavan I mukaisten fenolijohdannaisten ja niiden suo-
lojen valmistamiseksi,



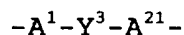
jossa NU on bis-fenoliydin, jonka kaava on



jossa toinen substituentista R^{13} ja R^{23} ja toinen substi-
tuenteista R^{33} ja R^{43} on kaavan $\text{R}^3\text{O}-$ mukainen ryhmä, jossa
 R^3 -substituentit tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä
tai alkyyliä, jossa on enintään 10 hiiliatomia, ja jossa
toinen substituentista R^{13} ja R^{23} ja toinen substituentteis-
ta R^{33} ja R^{43} on vety;

R^{14} on enintään 5 hiiliatomia sisältävä alkyyli;

A on ryhmä, jonka kaava on



jossa A^1 on alkyleeni ja A^{21} on alkyleeni siten, että A^1 ja
 A^{21} yhteensä sisältävät 2-10 hiiliatomia, ja Y^3 on pyrat-
soli-1,4-yleeni, 1,3,4-oksadiatsol-2,5-yleeni, piperidii-
ni-1,4-diiyli tai 1,4-piperatsiini-1,4-diiyli;

R^1 on alkyyli- tai halogeenialkyyliryhmä, jossa on enintään

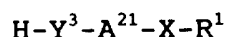
10 hiiliatomia;

ja X on -CONR²-, -S- tai -SO-, jolloin R² on enintään 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, t u n n e t t u siitä, että

5 a) yhdiste, jonka kaava on



10 joissa NU ja A¹ tarkoittavat samaa kuin edellä, NU¹ tarkoittaa samaa kuin NU paitsi, että hydroksiryhmät on suojattu ja Z² on korvattavissa oleva ryhmä, saatetaan reagoidaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



15

jossa R¹, X, A²¹ ja Y³ tarkoittavat samaa kuin edellä ja H-atomi on ryhmässä -Y³- sellaisessa asemassa, että -Y³-H voi reagoida yhdisteen NU-A¹-Z² tai NU¹-A¹-Z² kanssa, minkä jälkeen tarvittaessa NU¹:ssa olevat suojaryhmät
20 poistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, tai

b) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Y³ on 1, 3, 4-oksadiatsol-2,5-yleeni, vastaava yhdiste, jossa Y³ on -CONH-NHCO-, syklisoidaan happamissa olosuhteissa;

25

ja haluttaessa kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on -S-, hapetetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa X on -SO-.

30

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan (1RS,2RS)-1-{4-[4-(2-heksyyliitioetyyli)pyratsol-1-yyli]butyyli}-1,2,3,4-tetrahydro-2-p-hydroksifenyyli-2-metyyli-naft-6-oli.

Patentkrav

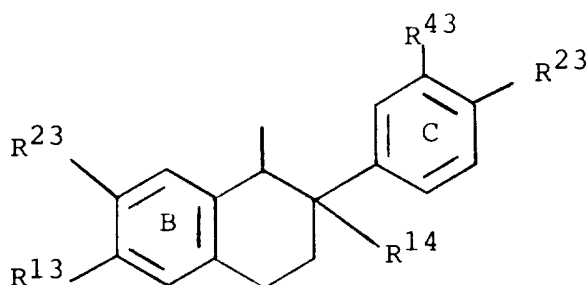
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara fenolderivat med formeln I och salter därav,

5



där NU är en bis-fenolkärna med formeln

10



15

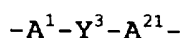
där den ena av substituenterna R^{13} och R^{23} och den ena av substituenterna R^{33} och R^{43} är en grupp med formeln $\text{R}^3\text{O}-$, där R^3 -substituenterna oberoende av varandra betecknar väte eller alkyl med högst 10 kolatomer, och den andra av substituenterna R^{13} och R^{23} och den andra av substituenterna R^{33} och R^{43} är väte;

20

R^{14} är alkyl med högst 5 kolatomer;

A är en grupp med formeln

25



där A^1 är alkylen och A^{21} är alkylen så, att A^1 och A^{21} tillsammans innehåller 2-10 kolatomer, och Y^3 är pyrazol-1,4-ylen, 1,3,4-oxadiazol-2,5-ylen, piperidin-1,4-diyl eller 1,4-piperazin-1,4-diyl;

30

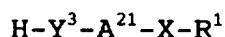
R^1 är en alkyl- eller halogenalkylgrupp med högst 10 kolatomer; och X är $-\text{CONR}^2-$, $-\text{S}-$ eller $-\text{SO}-$, varvid R^2 är alkyl med högst 6 kolatomer, k ä n n e t e c k n a t därav, att

35

a) en förening med formeln



- 5 där NU och A¹ betecknar samma som ovan, NU¹ betecknar samma som NU förutom att hydroxylgrupperna är skyddade och Z² är en ersättbar grupp, omsätts med en förening med formeln



10

där R¹, X, A²¹ och Y³ betecknar samma som ovan och H-atomen i gruppen -Y³- är i en sådan ställning, att -Y³-H kan reagera med föreningen NU-A¹-Z² eller NU¹-A¹-Z², varefter vid behov skyddsgrupperna i NU¹ avlägsnas på i och för sig känt sätt, eller

15

b) för framställning av föreningar med formeln I, där Y³ är 1,3,4-oxadiazol-2,5-ylen, cykliseras motsvarande förening, där Y³ är -CONH-NHCO-, under sura betingelser; och, om så önskas, oxideras en förening med formeln I, där X är -S-, till en förening med formeln I där X är -SO-.

20

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer (1RS, 2RS)-1-{4-[4-(2-hexyltioetyl)pyrazol-1-yl]butyl}-1,2,3,4-tetrahydro-2-p-hydroxifenyl-2-metylnaft-6-ol.