



F I 000106957B



SUOMI - FINLAND (FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU PATENTSKRIFT

(10) FI 106957 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

15.05.2001

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07C 217/18, C07D 233/60, 295/08

(21) Patentihakemus - Patentansökning

935341

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

30.11.1993

(24) Alkuperä - Löpdag

30.11.1993

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

31.05.1994

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

30.11.1992 JP 4-320609 P

18.12.1992 JP 4-338307 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Sankyo Company Limited, 5-1, Nihonbashi Honcho, 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 103, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

- 1 •Fujimoto,Koichi, c/o Sankyo Company Limited, 2-58, Hiromachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140, JAPAN, (JP)
 2 •Tanaka,Naoki, c/o Sankyo Company Limited, 2-58, Hiromachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140, JAPAN, (JP)
 3 •Asai,Fumitoshi, c/o Sankyo Company Limited, 2-58, Hiromachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140, JAPAN, (JP)
 4 •Ito,Tomiyoshi, c/o Sankyo Company Limited, 2-58, Hiromachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140, JAPAN, (JP)
 5 •Koike,Hiroyuki, c/o Sankyo Company Limited, 2-58, Hiromachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Forssén & Salomaa Oy
Yrjönkatu 30, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä lääkeaineina käyttökelpoisten α -[(2-aminoalkoksi)fenyyl]- ω -aryylialkaanien valmistamiseksi
 Förfarande för framställning av som läkemedel användbara α -[(2-aminoalkoksi)fenyyl]- ω -aryylialkaner

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 69840 (C07D 295/08), DE A 3247860 (C07D 295/08), EP A 72942 (C07C 93/06), EP A 398326 (A61K 31/135),
 FR A 2518992 (C07D 295/08), GB A 1111338 (C07C 93/14), WO A 92/02501 (C07D 211/18), WO A 92/02502 (C07D 211/22),
 WO A 92/22527 (C07D 207/06)
 J. of Medicinal Chemistry, vol 33(1990) p. 1818-23

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

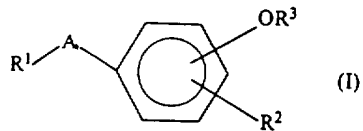
Kaavan (I) mukaiset yhdisteet:



$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^6)\text{CH}_2-$ mukainen ryhmä, jossa R^6 on vety, alkanoyyli, substituoitu alkanoyyli tai aryyli-karbonyyli tai kaavan -D- R^7 mukainen ryhmä, jossa D on yksinkertainen sidos ja R^7 on heterosykli; ja A on alkyleeni; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit] ovat käyttökelpoisia verenkierto-tautien ja psykoosin käsittelyyn ja ennaltaehkäisyyn.

[jossa: R^1 on aryyli; R^2 on vety, alkyyli, alkoksi, halogeeni tai syano; R^3 on kaavan -B- NR^4R^5 mukainen ryhmä, jossa R^4 ja R^5 on itsenäisesti vety, alkyyli tai substituoitu alkyyli tai R^4 ja R^5 yhdessä tyypin kanssa, johon ne liittyvät, muodostavat heterosyklin ja B on alkyleeni tai kaavan

Föreningar med formeln (I):



[där: R^1 är aryl; R^2 är väte, alkyl, alkoxi, halogen eller cyano; R^3 är en grupp med formeln $-B-NR^4R^5$, där R^4 och R^5 är oberoende av varandra väte, alkyl eller substituerad alkyl eller R^4 och R^5 tillsammans med kväve till vilken de är anslutna, bildar en heterocykel och B är alkylen eller en grupp med formeln $-CH_2CH(OR^6)CH_2-$, där R^6 är väte, alkanoyl, substituerad alkanoyl eller arylkarbonyl eller en grupp med formeln $-D-R^7$ är en heterocykel; och A är alkylen; och farmaceutiskt acceptabla salter och estrar av dessa] kan användas för behandling och förebyggande av blodcirkulations-sjukdomar och psykoser.

Menetelmä lääkeaineina käyttökelpoisten α -[(2-aminoalkoksi)fenyyli]- ω -aryylialkanien valmistamiseksi

Förfarande för framställning av som läkemedel användbara α -[(2-amino-

5 alkoksi)fenyl]- ω -aryylalkaner

- 10 Esillä oleva keksintö liittyy joukkoon uusia α,ω -diaryylialkanijohdannaisia, jotka ovat serotiini-2-reseptorin antagonisteja ja jotka siksi ovat käyttökelpoisia verenkier- totautien (sydänverisuonten) ja psykoosien hoitoon ja ennaltaehkäisyyn. Keksinnön avulla saadaan myös menetelmiä ja koostumuksia käyttämällä näitä uusia yhdisteitä, kuten myös menetelmiä niiden valmistamiseksi.
- 15 Perinteisesti serotoni on ryhmitelty autosoidien kanssa. Eräällä tunnetulla hermopäät- teistä erittyvällä välittäjäaineella, serotiinilla, on monia fysiologisia vaikutuksia in vivo, jotka välittyvät erilaisten reseptorien kautta. Tiedetään, että serotiinireseptoreita on useita alatyyppejä. Verenkiertojärjestelmässä reseptorit, jotka on luokiteltu serotoni-2-reseptoreiksi, jakautuvat verisuonten endoteelisoluihin ja verihiutaleiksi ja
- 20 nämä reseptorit vaikuttavat vahvasti verisuoniin ja hiukkasten aglutinointiin [esim. S.J. Peroutka et al., Fed. Proc., 42, 213 (1983)]. Näiden reseptorien antagonistit ovat käyttökelpoisia verisuonten supistuksen ehkäisyssä ja verihiukkasten aglutinoin- nin estämisessä.
- 25 Uusimmat raportit ovat ehdottaneet MCI-9042:n käyttöä, joka on {2-[ω -aminoalkok- si)fenyyli]etyyli}bentseeni, verihiukkasten aglutinoinnin ehkäisemiseksi, joka perustus- sen serotoni-2-reseptori-antagonistivaikutukseen [esim. J. Med. Chem., 35, 189 (1992)].
- 30 Vaikka näillä yhdisteillä ei ole antagonistista vaikutusta adrenaliini- α_1 :aan, niiden antagonistinen vaikutus serotoni-2-reseptoreihin ja/tai niiden verihiukkasten aglu- tinointia ehkäisevä vaikutus on myös riittämättömän vahva. Siksi, jotta saavutettaisiin

tuloksia kliinisellä tasolla, oli tarvetta kehittää lääke, joilla on sekä vahva että selektiivinen antagonistinen vaikutus serotoni-2-reseptoreihin.

Yhdisteitä, joilla yleisesti ottaen on α,ω -diaryylialkaanirakenne, on ehdotettu verenkierotautien käsittelyyn niiden verihiukkasten agglutinointivaikutusten takia. Esimerkkejä sellaisista yhdisteistä on esitetty Euroopan patenttijulkaisuissa nrot 1 759, 72 942 ja 398 326, kuten myös julkaisussa J. Med. Chem., 33, 1818 (1990) ja edellämainitussa J. Med. Chem., 35, 189 (1992).

Olemme yllättäen havainneet, että useilla tämän tyyppisillä yhdisteillä, paitsi että niillä on yllättävästi parempi serotoni-2-reseptorin antagonistivaikutus, mikä johtaa niiden käyttöön verenkierotautien käsittelyssä ja ehkäisyssä, niillä on myös yllättävää dopamiini-2-reseptorin antagonistivaikutusta, mikä johtaa niiden käyttöön psykiatristen tilojen hoitamiseksi ja ennaltaehkäisemiseksi, varsinkin psykoosien.

Julkaisussa EP 398 326 kuvataan {2-[ω -(aminoalkoksi)fenyyli]etyyli}bentseenijohdannaisia, jotka estävät hiutaleiden yhteenliimaantumista perustuen niiden serotoniini-2 reseptoriantagonistivaikutukseen. Tämän tunnetun tekniikan mukaisen julkaisun yhdiste on rakenteeltaan lähinnä nykyisen hakemuksen mukaisia yhdisteitä ja yhdiste, jolla on voimakkain vaikutus hiutaleiden aggregaation inhibiitioon on MCI-9042.

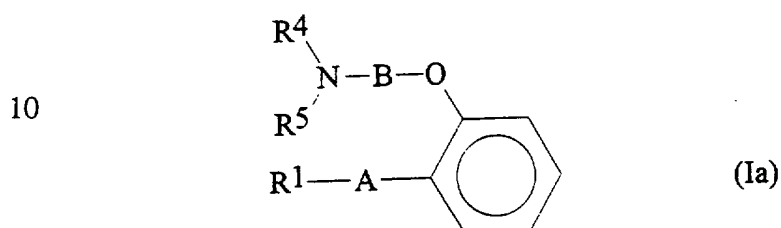
Kuten esillä olevan hakemuksen taulukossa 4 on osoitettu, MCI-9042:n vaikutus on heikko (IC_{50} oli 72,0 nM). Tämän johdosta esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet osoittavat merkittävästi ja yllättävästi parempaa vasokonstriktiovaikutusta verrattuna yhdisteisiin, jotka on kuvattu tunnetun tekniikan tason julkaisuissa EP 1 759, EP 72 942, EP 398 326 ja J. Med. Chem. 33, 1818 (1990).

Läheistä tunnettua tekniikan tasoa kuvaavissa julkaisuissa FR 2 518 992 ja DE 3 247 860 esitetään yhdisteitä, joiden sanotaan olevan kalsiumantagonisteja. Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat serotoniini-2- reseptoriantagonisteja. Missään ei ole viittausta tai ehdotusta, että edellä mainituissa julkaisuissa esitetyt yhdisteet toimisivat serotoniini-2 reseptoriantagonisteina.

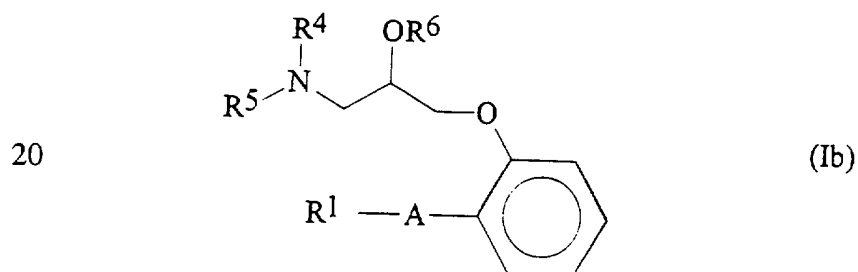
- Julkaisuissa WO 92/22527, WO 92/02501 ja WO 92/02502 (näistä ensimmäinen julkaistiin vasta esillä olevan hakemuksen ensimmäisen prioriteettipäivämäärän jälkeen) kuvataan diaryylialkaanijohdannaisia, joissa yksi aryylirenkaista voi olla substituoitu 1-alkyyli-3-pyrrolidinyylialkoksiryhmällä, 1-alkyyli-3-piperidinyylialkoksiryhmällä tai 1-alkyyli-4-piperidinyylialkoksiryhmällä vastaavasti. Näillä yhdisteillä sanotaan olevan vaikutusta kalsiumantagonisteina. Jälleen kerran näissä julkaisuissa ei ole viittausta tai ehdotusta, että kuvatut yhdisteet toimisivat serotonini-2 reseptoriantagonisteina.
- 10 Julkaisussa GB 1 111 338 esitetään diaryylialkaanijohdannaisia, joissa yksi aryylirenkaista voidaan substituoida alkoksiryhmällä ja kaavan $-O-R^8-N-R-R^9R^{10}$ mukaisella ryhmällä, missä R^8 on alkyleeniryhmä ja R^9 ja R^{10} on vetyatomi, alkyyli-ryhmä tai ne yhdessä muodostavat heterosyklisen ryhmän. Näillä yhdisteillä kuvataan olevan amebisidaalista vaikutusta.
- 15 Täten esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää monien erilaisten verenkiertosairauksien hoitamiseen, mihin edellä mainitun tunnetun tekniikan julkaisujen mukaiset kalsiumantagonistit olisivat sopimattomia. Edelleen missään näistä ennestään tunnetun tekniikan mukaisista julkaisuista ei esitetä seikkoja, jotka johdattaisivat alan ammattimiehen uskomaan, että esillä olevan keksinnön mukaiset
- 20 yhdisteet olisivat tehokkaita myös psykoosin hoitoon ja ennaltaehkäisyyn. Tämän johdosta esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet on selvästi keksinnöllisiä tunnetun tekniikan mukaisissa julkaisuissa esitettyihin yhdisteisiin nähden.
- 25 Siksi esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä uusien α,ω -diaryylialkaanijohdannaisten valmistamiseksi.
- Lisäksi esillä olevan keksinnön erityisenä kohteena on aikaansaada sellaisia yhdisteitä, jotka ovat serotoni-2-reseptorin antagonisteja.
- 30 Muut esillä olevan keksinnön kohteet ja edut selviävät selityksen edetessä.

Esillä oleva keksintö kohdistuu menetelmään kaavan (Ia) tai (Ib) mukaisten α,ω -diaryylialkaaniyhdisteiden valmistamiseksi.

Täsmällisemmin sanottuna keksinnön kohteena on menetelmä lääkeaineena käyttökelpoisen α -[(2-aminoalkoksi)fenyyli]- ω -aryylialkaaniyhdisteen valmistamiseksi, mainitulla yhdisteellä on yleinen kaava (Ia):



15 tai yleinen kaavan (Ib)



missä:

25

R^1 on substituoimaton naftyyyliryhmä tai fenyyliryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka on valittu seuraavasta joukosta: alkyyliryhmät, joissa on 1–6 hiiliatomia, hydroksiryhmät, alkoksiryhmät, joissa on 1–6 hiiliatomia, halogeeniatomit, syanoryhmät, karbamoyyliryhmät ja difluorimetoksyryhmät;

30

R^4 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta substituomattomia alkyyliryhmiä, joissa on 1—6 hiiliatomia tai alkyyliryhmiä, joissa on 1—6 hiiliatomia, jotka on substituoitu hydroksiryhmällä; tai

- 5 — R^4 ja R^5 yhdessä typpiatomin kanssa, mihin ne ovat sitoutuneet, muodostavat morfoliini-, piperidiini-, piperatsiini- tai imidatsoliinirenkaan, joka on valinnaisesti substituoitu alkyyliryhmällä, jossa on 1—6 hiiliatomia, fenyyliryhmällä tai hydroksiryhmällä;

- 10 A on alkyleeniryhmä, jossa on 4—8 hiiliatomia;

kun yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, B on alkyleeniryhmä, jossa on 2—6 hiiliatomia;

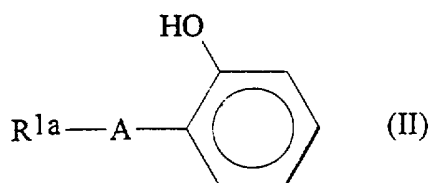
- 15 kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, R^6 on vetyatomi tai alkanoyyliryhmä, jossa on 2—5 hiiliatomia, joka on substituoitu vähintään yhdellä karboksiryhmällä;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi; ja kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, farmaseuttisesti hyväksyttävien estereiden

- 20 valmistamiseksi; jolle menetelmälle on tunnusomaista, että:

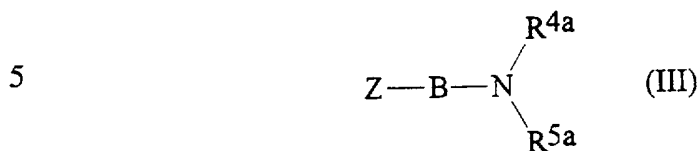
kun yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, menetelmässä annetaan kaavan (II) mukaisen yhdisteen

25



- 30 missä A on määritelty kuten yllä, ja R^{1a} on mikä tahansa R^1 :n mukainen ryhmä, paitsi että hydroksiryhmät (mikäli niitä on) on suojattu;

reagoida kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa:



missä

10

B on määritelty kuten yllä;

R^{4a} ja R^{5a} ovat vetyatomeja, mitä tahansa R^4 :n ja R^5 :n mukaisia ryhmiä vastaavasti ja sellaisia ryhmiä, missä hydroksiryhmät (mikäli niitä on) on suojattu tai substituoi-
15 tu; ja

Z on hydroksiryhmä tai ryhmä tai atomi, joka kykenee poistumaan nukleofiilisena tähteenä;

20 ja mikäli tarpeen, poistetaan suojaavat ryhmät;

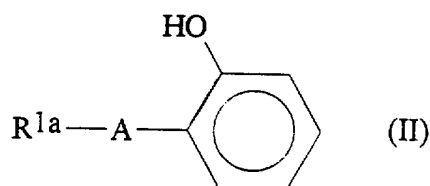
ja mikäli tarpeen, toteutetaan yksi tai useampi seuraavista vaiheista (i) - (iii):

(i) kun tuote on kaavan (Ia) mukainen yhdiste, missä R^1 on fenyyliryhmä, joka on
25 substituoitu syanoryhmällä, mainitun tuotteen annetaan reagoida emäksen kanssa, jolloin saadaan kaavan (Ia) mukainen yhdiste, missä R^1 on fenyyliryhmä, joka on substituoitu karbamoyyliryhmällä;

(ii) kun R^{4a} ja/tai R^{5a} on/ovat vetyatomi/vetyatomeja, alkyloidaan mainittu yhdiste,
30 jolloin saadaan yhdiste, missä R^4 ja R^5 ovat alkyyliryhmiä;

(iii) muodostetaan tuotteen suola, jolloin saadaan kaavan (Ia) mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola;

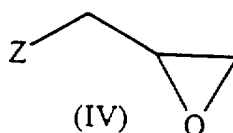
5 ja että kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, menetelmässä annetaan kaavan (II) mukaisen yhdisteen



10

missä A on määritelty kuten edellä, ja R^{1a} on mikä tahansa R^1 :n mukainen ryhmä, paitsi että hydroksiryhmät (mikäli niitä on) on suojattu;

15 reagoida kaavan (IV) mukaisen yhdisteen kanssa:

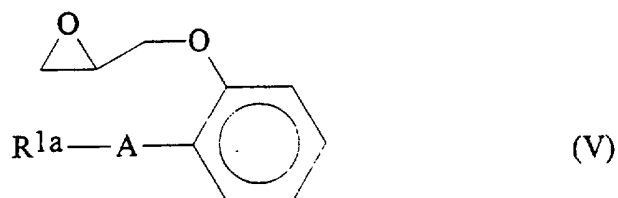


20

missä Z on hydroksiryhmä tai ryhmä tai atomi, joka kykenee poistumaan nukleofiilisenä tähteenä;

jolloin saadaan kaavan (V) mukaista yhdistettä:

25

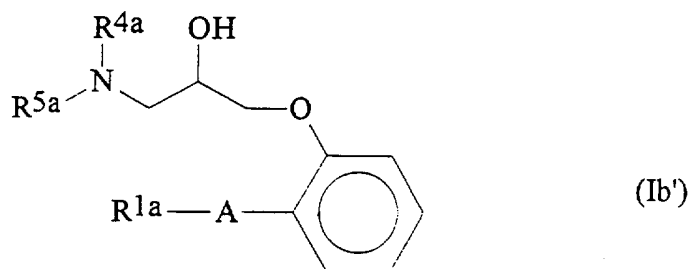


30

jonka jälkeen annetaan mainitun kaavan (V) mukaisen yhdisteen reagoida kaavan $R^{4a}R^{5a}NH$ mukaisen ryhmän kanssa, missä R^{4a} ja R^{5a} ovat määriteltä kuten edellä, jolloin saadaan kaavan (Ib') mukainen yhdiste:

5

10



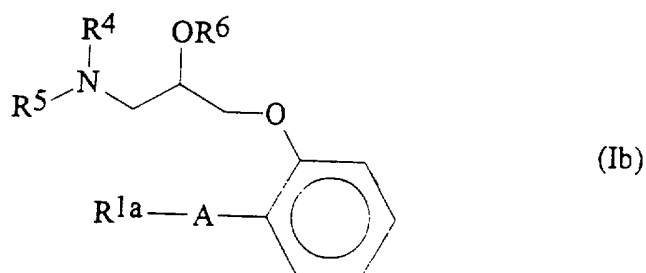
missä R^{1a} , R^{4a} , R^{5a} ja A on määriteltä kuten yllä;

15

ja mikäli tarpeen, poistetaan suojaavat ryhmät;

ja valinnaisesti asyloidaan mainittu kaavan (Ib') mukainen yhdiste, jolloin saadaan kaavan (Ib) mukainen yhdiste:

20



25

missä R^6 on alkanoyyliryhmä, jossa on 2—5 hiiliatomia, joka on substituoitu vähintään yhdellä karboksiryhmällä;

30

ja mikäli tarpeen, toteutetaan mikä tahansa tai useampi seuraavista vaiheista (i) - (iii):

(i) kun tuote on kaavan (Ib) mukainen yhdiste, missä R^1 on fenyyyliryhmä, joka on substituoitu syanoryhmällä, annetaan mainitun tuotteen reagoida emäksen kanssa, jolloin saadaan kaavan (Ib) mukainen yhdiste, missä R^1 on fenyyyliryhmä, joka on substituoitu karbamoyyliryhmällä;

5

(ii) kun R^{4a} ja/tai R^{5a} on/ovat vetyatomi/vetyatomie, alkyloidaan mainittu yhdiste, jolloin saadaan yhdiste, missä R^4 ja R^5 ovat alkyyliryhmiä; ja

(iii) muodostetaan tuotteen suola tai esteri, jolloin saadaan kaavan (Ib) mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola tai esteri.

10

Keksinnöllä saadaan lisäksi farmaseuttinen koostumus, joka käsittää kaavan (Ia) tai (Ib) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai esteriä sekoitettuna farmaseuttisesti hyväksyttävään kantajaan tai laimentimeen.

15

Keksinnöllä saadaan lisäksi menetelmä verenkiertohäiriöiden käsittelyyn tai ehkäisyyn nisäkkäissä annostelemalla mainitulle nisäkkäälle tehokas määrä aktiivista yhdistettä, joka aktiivinen yhdiste on ainakin yksi kaavan (Ia) tai (Ib) mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai esteri.

20

Keksinnöllä saadaan vielä lisäksi menetelmä nisäkkään psykoosin hoitoon tai ennaltaehkäisyyn, annostelemalla mainitulle nisäkkäälle tehokas määrä aktiivista yhdistettä, jolloin aktiivinen yhdiste on ainakin yksi kaavan (Ia) tai (Ib) mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai esteri.

25

Keksinnöllä saadaan myös menetelmiä esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jotka menetelmät kuvataan yksityiskohtaisemmin seuraavassa.

30

Esillä olevan keksinnön yhdisteissä R^1 on substituoimaton naftyyyliryhmä tai fenyyyliryhmä, joka on substituoimaton tai on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla. Kun kyseessä on substituoitu fenyyyliryhmä, substituenttien lukumäärää ei erityisemmin rajoiteta, paitsi mahdollisesti steerisillä esteillä. Yleensä kuitenkin 1, 2 tai 3

sellaista substituenttia ovat edullisia, 1 tai 2 ollessa edullisempia. Esimerkkejä ryhmistä ja atomeista, jotka voivat kuulua substituentteihin, ovat:

alkyyli-ryhmät, joissa on 1—6 hiiliatomia, jotka voivat olla suoria tai haarautuneita ketjuja, kuten metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli-, sek-butyli-, t-butyli-, pentyyli-, isopentyyli-, 2-metyylibutyli-, neopentyyli-, 1-etyylipropyyli-, heksyyli-, 4-metyylipentyyli-, 3-metyylipentyyli-, 2-metyylipentyyli-, 1-metyylipentyyli-, 3,3-dimetyylibutyli-, 2,2-dimetyylibutyli-, 1,1-dimetyylibutyli-, 1,2-dimetyylibutyli-, 1,3-dimetyylibutyli-, 2,3-dimetyylibutyli- ja 2-etyylibutyli-ryhmät, joista edullisia ovat ne alkyyli-ryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, edullisempia ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli-, sek-butyli- ja t-butyli-ryhmät ja metyyli- ja etyyliryhmät ovat vielä edullisempia; metyyliryhmä on edullisin sellainen alkyyli-ryhmä;

15 hydroksiryhmät;

alkoksiryhmät, joissa on 1-6 hiiliatomia, jotka voivat olla suoria tai haarautuneita ryhmiä, kuten metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi-, butoksi-, isobutoksi-, sek-butoksi-, t-butoksi-, pentyylioksi-, isopentyylioksi-, 2-metyylibutoksi-, neopentyylioksi-, 1-etyylipropoksi-, heksyylioksi-, 4-metyylipentyylioksi-, 3-metyylipentyylioksi-, 2-metyylipentyylioksi-, 1-metyylipentyylioksi-, 3,3-dimetyylibutoksi-, 2,2-dimetyylibutoksi-, 1,1-dimetyylibutoksi-, 1,2-dimetyylibutoksi-, 1,3-dimetyylibutoksi-, 2,3-dimetyylibutoksi- ja 2-etyylibutoksiryhmät, joista edullisia ovat ne alkoksiryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi-, butoksi-, isobutoksi-, sek-butoksi- ja t-butoksiryhmät ovat edullisempia ja metoksi- ja etoksiryhmät ovat vielä edullisempia; metoksiryhmä on edullisin, kuten alkoksiryhmä;

difluorimetoksiryhmä;

30

halogeeniatomit, kuten fluori-, kloori-, bromi- ja jodiatomit, edullisesti fluori-, kloori- tai bromiatomi;

syonoryhmät;

karbamoyyliryhmät.

- 5 Näistä substituentteista edullisia ovat alkyyliryhmät, joissa on 1—4 hiiliatomia, hydroksiryhmät, alkoksiryhmät, joissa on 1—4 hiiliatomia, difluorimetoksiryhmä, halogeeniatomit, syonoryhmät ja karbamoyyliryhmät, metyyli-, etyyli-, hydroksi-, metoksi-, etoksi-, fluorimetoksi-, difluorimetoksi-, ja syonoryhmien ja fluori-, kloori- ja bromiatomien ollessa edullisempia.

10

- Erityisiä esimerkkejä edullisista substituoiduista ja substituomattomista aryyliyhmis-
tä, joita ryhmä R^1 voi edustaa, ovat fenyyli-, α -naftyyli-, β -naftyyli-, 2-metoksi-
fenyyli-, 3-metoksifenyyli-, 4-metoksifenyyli-, 2-etoksifenyyli-, 3-etoksifenyyli-,
4-etoksifenyyli-, 2-difluorimetoksifenyyli-, 3-difluorimetoksifenyyli-, 4-difluorime-
15 toksifenyyli-, 2-metyylifenyyli-, 3-metyylifenyyli-, 4-metyylifenyyli-, 2-etyyli-
fenyyli-, 3-etyylifenyyli-, 4-etyylifenyyli-, 2-fluorifenyyli-, 3-fluorifenyyli-, 4-
fluorifenyyli-, 2-kloorifenyyli-, 3-kloorifenyyli-, 4-kloorifenyyli-, 2-bromi-
fenyyli-, 3-bromifenyyli-, 4-bromifenyyli-, 2-hydroksifenyyli-, 3-hydroksi-
fenyyli-, 4-hydroksifenyyli-, 2-syanofenyyli-, 3-syanofenyyli-, 4-syanofenyyli-,
20 2-karbamoyylifenyyli-, 3-karbamoyylifenyyli-, 4-karbamoyylifenyyli-, 2-isopro-
pyylifenyyli-, 3-isopropyylifenyyli-, 4-isopropyylifenyyli-, 3,4-dimetoksifenyyli-,
3,5-dimetoksifenyyli-, bifenylyyli-, 3,5-dimetyylifenyyli-, 3-etoksi-5-metoksifeny-
yli-, 3-hydroksi-5-metoksifenyyli-, 2,3-dikloorifenyyli-, 3,4-dikloorifenyyli-, 3,5-
dikloorifenyyli-, 3,4,5-trimetoksifenyyli-, 2,4,6-trimetoksifenyyli-, 3,4,5-trikloori-
25 fenyyli- ja 2,4,6-trikloorifenyyli-ryhmät.

R^4 ja R^5 voivat olla samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on alkyyliryhmä tai substituoitu alkyyliryhmä tai R^4 ja R^5 yhdessä typpiätoimin kanssa, johon ne ovat liittyneet, voivat olla heterosyklinen ryhmä, jossa on 3—6 rengasatomia.

30

Kun R^4 tai R^5 on alkyyliryhmä tämä voi olla suora tai haarautunut ketju, jossa on 1—6, edullisesti 1—4, hiiliatomia ja esimerkkejä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-,

- isopropyyli-, butyyli-, isobutyli-, sek-butyli-, t-butyli-, pentyli-, isopentyli-, neopentyli-, 2-metyylibutyli-, 1-etyylipropyli-, 4-metyylipentyli-, 3-metyylipentyli-, 2-metyylipentyli-, 1-metyylipentyli-, 3,3-dimetyylibutyli-, 2,2-dimetyylibutyli-, 1,1-dimetyylibutyli-, 1,2-dimetyylibutyli-, 1,3-dimetyylibutyli-, 2,3-dimetyylibutyli-, 2-etyylibutyli-, heksyyli- ja isoheksyyli-ryhmät.
- Näistä edullisia ovat ne alkyyliryhmät, joissa on 1—4 hiiliatomia, edullisesti metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyli-, butyyli-, isobutyli-, sek-butyli- ja t-butyli-ryhmät, edullisempia metyyli- ja etyyli-ryhmät ja edullisin metyyli-ryhmä.
- 10 Kun R^4 tai R^5 on substituoitu alkyyliryhmä, tämä voi olla mikä vain edellä luetelluista substituoimattomista ryhmistä, mutta joka on substituoitu hydroksiryhmällä.
- Vaihtoehtoisesti R^4 ja R^5 yhdessä tyypiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, voivat olla heterosyklinen ryhmä.
- 15 Esimerkkejä substituoimattomista heterosyklisistä ryhmistä ovat piperidino-, 1-piperatsinyyli-, morfolino- ja 1-imidatsolidinyyliryhmät, edullisesti 1-piperidinyyli-, 1-piperatsinyyli-, 4-morfolinyyli- tai 1-imidatsolidinyyliryhmä. Yksi tai useampi hiiliatomeista heterosyklisessä renkaassa tai kun kyseessä on sellaiset ryhmät, jotka sisältävät tyypiatomin sen tyypiatomin lisäksi, johon R^4 ja R^5 liittyvät, tämä lisätyypiatomi, esim. tyypiatomi piperatsinyyliryhmän 4-asemassa voi valinnaisesti sisältää yhden tai useamman substituentin. Kun kyseessä on substituentit hiiliatomissa, substituentit voidaan valita ryhmästä, johon kuuluvat hydroksiryhmät; alkyyliryhmät, joissa on 1—6 hiiliatomia, kuten ne, jotka määriteltiin ja joista annettiin esimerkkejä
- 20 edellä ryhmän R^1 yhteydessä; ja fenyyli-ryhmä. Kun kyseessä on substituentit tyypiatomissa, substituentit voidaan valita ryhmästä, johon kuuluvat alkyyliryhmät, joissa on 1—6 hiiliatomia, kuten ne, jotka määriteltiin ja joista annettiin esimerkkejä ryhmän R^1 yhteydessä; ja fenyyli-ryhmä.
- 25
- 30 Näistä substituen-teista edullisia ovat hydroksiryhmät (ainoastaan heterosyklisen renkaan hiiliatomissa tai atomeissa) ja metyyli-, etyyli- ja fenyyli-ryhmät. Esimerkkejä substituoituista heterosyklilyliryhmistä ovat esimerkiksi 4-fenyyli-1-piperatsinyyli-,

4-metyyli-1-piperatsinyyli-, 4-fenyylipiperidino-, 4-metyylipiperidino- ja 4-hydroksipiperidinoryhmät.

5 B on alkyleeniryhmä, jossa on 2—6, edullisesti 2—5, hiiliatomia ja voi olla suora tai haarautunut ketju. Kun kyseessä on ne ryhmät, joissa kaksi "vapaata" valenssia on liittynyt samaan hiiliatomiin, näihin ryhmiin viitataan joskus alkylideeniryhminä. Kuitenkin pidämme edullisena esillä olevassa keksinnössä, että kaksi "vapaata" valenssia on liittynyt eri hiiliatomeihin ja edullisimpia ovat ne yhdisteet, joissa ryhmä on suora ketju, jossa kaksi "vapaata" valenssia on liittynyt eri hiiliatomeihin.

10 Edulliset alkyleeniryhmät, joita ryhmä B edustaa, ovat etyleeni-, propyleeni-, trimetyyleeni-, tetrametyyleeni-, pentametyyleeni- ja heksametyleeniryhmät, joista etyleeni-, propyleeni-, trimetyyleeni-, tetrametyyleeni- ja pentametyleeniryhmät ovat edullisia, etyleeni-, trimetyyleeni- ja tetrametyleeniryhmien ovat edullisempia ja etyleeni- ja trimetyleeniryhmät ovat edullisimpia.

15

Kun R^6 on karboksi-substituoitu alkanoyyliryhmä, alkanoyyliryhmän ketju voi olla suora tai haarautunut ketju, jossa 2—5 ja edullisemmin 2—4, hiiliatomia ja esimerkkejä ovat propionyyli-, butyryyli-, isobutyryyli-, valeryyli-, isovaleryyli-, pivaloyyli- ja heksanoyyliryhmät. Alkanoyyliketju on substituoitu ainakin yhdellä ja edullisesti vain yhdellä, karboksiryhmällä. Esimerkkejä sellaisista ryhmistä ovat

20 sukkinyyli-, glutaryyli-, adipoyyli- ja pimeloyyliryhmät, joista edullisia ovat sukkinyyli- ja glutaryyliryhmät.

Esimerkkejä sellaisista alkyleeniryhmistä, joita ryhmä A voi edustaa, ovat tetramety-

25 leeni-, pentametyyleeni-, heksametyyleeni-, heptametyyleeni- ja oktametyleeniryhmät, joista edullisia ovat tetrametyyleeni-, pentametyyleeni-, heksametyyleeni- ja heptametyleeniryhmät, tetrametyleeniryhmien ollessa edullisimmat verenkiertotautien ennaltaehkäisyyn tai hoitoon ja tetrametyyleeni- ja pentametyleeniryhmien ollessa edullisimmat psykoosin ennaltaehkäisyyn tai hoitoon.

30

Esillä olevan keksinnön yhdisteet voivat muodostaa suoloja. Sellaisten suolojen laatua ei rajoiteta, sillä edellytyksellä että kun yhdisteitä käytetään terapeuttisiin tarkoituk-

- siin, suolat ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä, toisin sanoen ne eivät ole vähemmän aktiivisempia tai liian paljon vähemmän aktiivisempia tai myrkyllisempiä tai liian paljon myrkyllisempiä kuin vapaa happo. Kun yhdisteitä käytetään ei-terapeuttisiin tarkoituksiin, esim. väliaineina muiden yhdisteiden valmistamiseksi, tämäkään rajoitus ei päde. Kun yhdiste sisältää karboksiryhmän substituenttina alkanoyyliryhmässä, jota ryhmä R^6 edustaa, esimerkkejä sellaisista suoloista ovat: suolat alkalimetallin, kuten natriumin, kaliumin tai litiumin, kanssa; suolat maa-alkalimetallin, kuten batriumin tai kalsiumin, kanssa; suolat toisen metallin, kuten magnesiumin tai alumiinin, kanssa; ammoniumsuolat; orgaanisten emästen suolat, kuten suolat trietyyliamiinin, di-isopropyliamiinin, sykloheksyyliamiinin tai disykloheksyyliamiinin kanssa; ja suolat emäksisen aminohapon, kuten lysiniin tai arginiinin, kanssa. Myös, kun esillä olevan keksinnön yhdiste sisältää emäsryhmän molekyylissään, se voi muodostaa happoadditiosuoloja. Esimerkkejä sellaisista happoadditiosuoloista ovat: suolat mineraalihappojen, erityisesti halogeenivetyhappojen (kuten bromivetyhappo, jodivetyhappo tai kloorivetyhappo), typpi-, perkloori-, hiili-, rikki- tai fosforihapon, kanssa; suolat alemman alkyylisulfonihappojen, kuten metaanisulfonihappo, trifluorimetaanisulfonihappo tai etaanisulfonihappo, kanssa; suolat aryylisulfonihappojen, kuten bentseenisulfonihappo tai p-tolueenisulfonihappo, kanssa; suolat orgaanisten karboksyylihappojen, kuten etikkahappo, fumaarihappo, viinihappo, oksaalihappo, maleiinihappo, omenahappo, sukkiinihappo, bentsoehappo, mantelihappo, askorbiinihappo, maitohappo, glukonihappo tai sitruunahappo, kanssa; ja suolat aminohappojen, kuten glutamiinihappo tai aspartiinihappo, kanssa.
- Kun esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet sisältävät karboksiryhmän, ne voivat myös muodostaa estereitä, kuten alalla hyvin tiedetään. Sellaisten estereiden laatua ei myöskään erityisemmin rajoiteta, vaikkakin ne ovat edullisesti farmaseuttisesti hyväksyttäviä ja esimerkkejä estereistä tunnetaan alalla hyvin. Esimerkinomaisesti edullisia estereitä ovat: alkyylesterit, joissa alkyyliryhmässä on 1—6, edullisesti 1—4, hiiliatomia tai aralkyylesterit, joissa alkyylilosassa on edullisesti 1—4, edullisemmin 1 tai 2, hiiliatomia. Edullisia esimerkkejä estereistä ovat: metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, t-butyli-, bentsyyli-, fenetyyli- ja bentshydryylesterit.

Esillä olevan keksinnön yhdisteet voivat sisältää yhden tai useamman asymmetrisen hiiliatomin molekyyliössään ja voivat siten muodostaa optisia isomeerejä. Vaikka näitä kaikkia esitetään tässä yhdellä ainoalla molekyylikaavalla, esillä olevaan keksintöön kuuluu sekä yksittäiset eristetyt isomeerit että seokset mukaanlukien
5 niiden rasemaatit. Kun käytetään stereospesifisiä synteesitekniikoita tai optisesti aktiivisia yhdisteitä lähtöaineina, yksittäiset isomeerit voidaan valmistaa suoraan; toisaalta, jos tehdään isomeerien seos, yksittäiset isomeerit voidaan saada tavomaisilla erottelutekniikoilla.

10 Eräs edullinen esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden ryhmä ovat ne kaavan (Ia) tai (Ib) mukaiset yhdisteet, joissa:

R^4 ja R^5 toisistaan riippumatta ovat substituomattomia alkyyliryhmiä, joissa on 1—4 hiiliatomia tai alkyyliryhmiä, joissa on 2—4 hiiliatomia, jotka on substituoitu
15 hydroksiryhmällä tai R^4 ja R^5 , yhdessä tyypiatomin kanssa, mihin ne ovat sitoutuneet, muodostavat heterosyklisen ryhmän, joka on valittu 1-piperidyyli-, 4-morfolinyyli-, 1-piperatsinyyli- ja 1-imidatsolyyliryhmien joukosta, ja mikä tahansa näistä voi olla substituoitu tai substituomaton, mainitut substituoidut heterosykliset ryhmät ovat substituoituja vähintään yhdestä hiiliatomistaan substituentilla, joka on valittu
20 alkyyliryhmien, joissa on 1—4 hiiliatomia, hydroksiryhmien ja fenyyli-ryhmien joukosta; ja

kun yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, B on alkyleeniryhmä, jossa on 2—4 hiiliatomia; ja

25

kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, R^6 on vetyatomi tai alkanoyyliryhmä, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia, joka on substituoitu karboksiryhmällä.

Eräs edullinen esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden ryhmä ovat ne kaavan
30 (Ia) tai (Ib) mukaiset yhdisteet, missä

A on alkyleeniryhmä, jossa on 4—7 hiiliatomia.

Eräs edullinen esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden ryhmä ovat ne kaavan (Ia) tai (Ib) mukaiset yhdisteet, joissa:

- 5 R^1 on substituoimaton naftyyli-ryhmä tai fenyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka on valittu seuraavasta joukosta:

- 10 alkyyliryhmät, joissa on 1—4 hiiliatomia,
hydroksiryhmät,
alkoksiryhmät, joissa on 1—4 hiiliatomia,
halogeeniatomit,
syanoryhmät,
karbamoyyliryhmät ja
difluorimetoksiryhmät;

- 15 R^4 ja R^5 toisistaan riippumatta ovat substituoimattomia alkyyliryhmiä, joissa on 1—4 hiiliatomia tai alkyyliryhmiä, joissa on 2—4 hiiliatomia, jotka on substituoitu hydroksiryhmällä tai R^4 ja R^5 , yhdessä typpi-atomin kanssa, mihin ne ovat sitoutuneet, muodostavat heterosyklisen ryhmän, joka on valittu 1-piperidyyli-, 4-morfolinyyli-, 1-piperatsinyyli- ja 1-imidatsolyyliryhmien joukosta, ja mikä tahansa näistä on
20 substituoitu tai substituoimaton, ja mainitut substituoituvat heterosykliset ryhmät on substituoitu vähintään yhdestä hiiliatomistaan substituentilla, joka on valittu alkyyliryhmien, joissa on 1—4 hiiliatomia, hydroksiryhmien ja fenyyli-ryhmien joukosta,

- 25 A on alkyleeniryhmä, jossa on 4—7 hiiliatomia;

kun yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, B on alkyleeniryhmä, jossa on 2—4 hiiliatomia; ja

- 30 kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, R^6 on vetyatomi tai alkanoyyliryhmä, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia, joka on substituoitu karboksiryhmällä.

Eräs edullinen esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden ryhmä ovat ne kaavan (Ia) tai (Ib) mukaiset yhdisteet, joissa:

5 R^1 on fenyyliryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka on valittu metyyliryhmien, etyyliryhmien, difluorimetoksiryhmien, hydroksiryhmien, metoksiryhmien, etoksiryhmien, fluoriatomien, klooriatomien, bromiatomien ja syanoryhmien joukosta;

10 R^4 ja R^5 toisistaan riippumatta ovat alkyyliryhmiä, joissa on 1—4 hiiliatomia, 2-hydroksietyyliryhmiä ja 3-hydroksipropyyliryhmiä; tai

R^4 ja R^5 , yhdessä typpiatomin kanssa, mihin ne ovat sitoutuneet, muodostavat 1-piperidyyli-ryhmän, 4-hydroksi-1-piperidyyli-ryhmän, 4-morfolinyyli-ryhmän, 4-fenyyl-1-piperatsinyyli-ryhmän tai 1-imidatsolyyli-ryhmän;

15 A on alkyleeniryhmä, jossa on 4 tai 5 hiiliatomia;

kun yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, B on alkyleeniryhmä, jossa on 2 tai 3 hiiliatomia; ja

20 kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, R^6 on vetyatomi tai alkanoyyli-ryhmä, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia, joka on substituoitu karboksiryhmällä.

25 Eräs edullinen esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden ryhmä ovat ne kaavan (Ia) tai (Ib) mukaiset yhdisteet, joissa:

30 R^1 on fenyyliryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka on valittu metyyliryhmien, etyyliryhmien, difluorimetoksiryhmien, hydroksiryhmien, metoksiryhmien, etoksiryhmien, fluoriatomien, klooriatomien, bromiatomien ja syanoryhmien joukosta;

R^4 ja R^5 toisistaan riippumatta ovat metyyliryhmiä, etyyliryhmiä ja 2-hydroksietyyliryhmiä; tai

5 R^4 ja R^5 , yhdessä typpiatomin kanssa, mihin ne ovat sitoutuneet, muodostavat 1-piperidyyli ryhmän, 4-hydroksi-1-piperidyyli ryhmän, 4-morfolinyyli ryhmän, 4-fenyyl-1-piperatsinyyli ryhmän tai 1-imidatsolyyli ryhmän;

A on alkyleeniryhmä, jossa on 4 hiiliatomia;

10 kun yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, B on alkyleeniryhmä, jossa on 2 tai 3 hiiliatomia; ja

kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, R^6 on vetyatomi tai sukkinyyli ryhmä.

15 Eräs edullinen esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden ryhmä ovat ne kaavan (Ia) tai (Ib) mukaiset yhdisteet, joissa:

R^1 on fenyyli ryhmä, joka on substituoinaton tai substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka on valittu metyyliryhmien, hydroksiryhmien, metoksyryhmien, 20 etoksyryhmien, difluorimetoksyryhmien, fluoriatomien, klooriatomien, bromiatomien ja syanoryhmien joukosta;

R^4 ja R^5 toisistaan riippumatta ovat metyyliryhmiä, etyyliryhmiä ja 2-hydroksietyyliryhmiä; tai R^4 ja R^5 yhdessä typpiatomin kanssa, mihin ne ovat sitoutuneet, muodostavat 1-piperidyyli ryhmän, 4-hydroksi-1-piperidyyli ryhmän tai 4-morfolinyyli ryhmän; 25

A on tetrametyleeniryhmä;

30 kun yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, B on alkyleeniryhmä, jossa on 2 tai 3 hiiliatomia; ja

kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, R^6 on vetyatomi tai sukkinyyli ryhmä.

Eräs edullinen esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden ryhmä ovat ne kaavan (Ia) tai (Ib) mukaiset yhdisteet, joissa:

5 R^1 on fenyyliryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka on valittu metyyliryhmien, etyyliryhmien, hydroksiryhmien, metoksyryhmien, etoksyryhmien, difluorimetoksyryhmien, fluoriatomien, klooriatomien, bromiatomien ja syanoryhmien joukosta;

10 R^4 ja R^5 toisistaan riippumatta ovat alkyyliryhmiä, joissa on 1—4 hiiliatomia, 2-hydroksietyyliryhmiä ja 3-hydroksipropyyliryhmiä tai R^4 ja R^5 yhdessä typpiatomin kanssa, mihin ne ovat sitoutuneet, muodostavat 1-piperidyyli-ryhmän, 4-hydroksi-1-piperidyyli-ryhmän, 4-morfolinyyli-ryhmän, 4-fenyyl-1-piperatsinyyli-ryhmän tai 1-imidatsolyyli-ryhmän;

15 A on alkyleeniryhmä, jossa on 4—7 hiiliatomia;

kun yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, B on alkyleeniryhmä, jossa on 2 tai 3 hiiliatomia;

20 kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, R^6 on vetyatomi tai alkanoyyli-ryhmä, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia, joka on substituoitu karboksiryhmällä.

Eräs edullinen esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden ryhmä ovat ne kaavan (Ia) tai (Ib) mukaiset yhdisteet, joissa:

25 R^1 on fenyyliryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka on valittu metyyliryhmien, etyyliryhmien, hydroksiryhmien, metoksyryhmien, etoksyryhmien, difluorimetoksyryhmien, fluoriatomien, klooriatomien, bromiatomien ja syanoryhmien joukosta;

30

R^4 ja R^5 toisistaan riippumatta ovat metyyliryhmiä, etyyliryhmiä ja 2-hydroksietyyliryhmiä tai R^4 ja R^5 yhdessä typpiatomin kanssa, mihin ne ovat sitoutuneet, muodos-

tavat 1-piperidyyiliryhmän, 4-morfolinyyliryhmän, 4-hydroksi-1-piperidyyiliryhmän, 4-fenyyli-1-piperatsinyyliryhmän tai 1-imidatsolyyliryhmän;

A on alkyleeniryhmä, jossa on 4—5 hiiliatomia;

5

kun yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, B on alkyleeniryhmä, jossa on 2 tai 3 hiiliatomia; ja

kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, R^6 on vetyatomi tai sukkinyyliryhmä.

10

Eräs edullinen esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden ryhmä ovat ne kaavan (Ia) tai (Ib) mukaiset yhdisteet, joissa:

15 R^1 on fenyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka on valittu metyyli-ryhmien, etyyli-ryhmien, hydroksiryhmien, metoksiryhmien, etoksiryhmien, difluorimetoksiryhmien, fluoriatomien, klooriatomien, bromiatomien ja syanoryhmien joukosta;

20 R^4 ja R^5 toisistaan riippumatta ovat metyyli-ryhmiä, etyyli-ryhmiä ja 2-hydroksietyyli-ryhmiä tai R^4 ja R^5 yhdessä typpi-atomin kanssa, mihin ne ovat sitoutuneet, muodostavat 1-piperidyyli-ryhmän, 4-hydroksi-1-piperidyyli-ryhmän tai 4-morfolinyyli-ryhmän;

A on alkyleeniryhmä, jossa 4 tai 5 hiiliatomia;

25 kun yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, B on alkyleeniryhmä, jossa 2 tai 3 hiiliatomia; ja

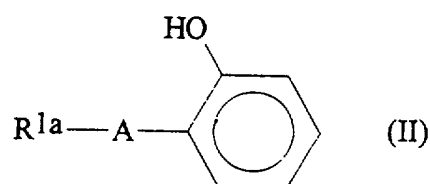
kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, R^6 on vetyatomi tai sukkinyyliryhmä.

30 Erityisen edullisia yhdisteitä ovat kaavan (Ia) mukainen yhdiste N,N-dimetyyli-3-[2-(4-fenyylibutyyli)fenoksi]propyyliamiini, kaavan (Ia) mukainen yhdiste N,N-dimetyyli-3-{2-[4-(3-metoksifenyyli)butyyli]fenoksi}propyyliamiini, kaavan (Ia) mukainen

yhdiste N,N-dimetyyli-3-{2-[4-(2-metoksifenylyl)butyyli]fenoksi}propyyliamiini, kaavan (Ib) mukainen yhdiste 3-dimetyyliamino-1-[2-(4-fenylibutylyl)fenoksi]-2-propanoli tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat tai esterit.

- 5 Esillä olevan keksinnön yhdisteitä voidaan valmistaa erilaisilla hyvin tunnetuilla menetelmillä tämän tyyppisten yhdisteiden valmistukseen. Esimerkiksi yleisesti ottaen ne voidaan valmistaa antamalla kaavan (II) mukaisen yhdisteen:

10



15

(jossa:

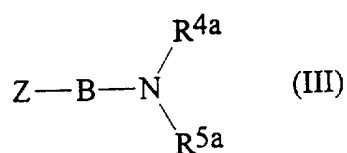
R^{1a} on mikä vain ryhmistä, joita R^1 edustaa, paitsi että hydroksiryhmät (jos niitä on) ovat suojattuja; ja

20

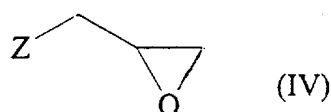
A on alkyleeniryhmä, jossa on 4-8 hiiliatomia,

reagoida kaavan (III) tai (IV) mukaisen yhdisteen kanssa:

25



30



(jossa:

- 5 B on alkyleeniryhmä, jossa on 2-6 hiiliatomia; ja R^{4a} ja R^{5a} ovat vetyatomeja tai mikä vain ryhmistä, joita R^4 ja R^5 edustavat vastaavasti ja sellaiset ryhmät, joissa hydroksiryhmät (jos niitä on) on suojattu tai substituoitu;

Z on hydroksiryhmä tai ryhmä tai atomi, joka kykenee poistumaan nukleofiilisenä jäännöksenä;

10

ja tarvittaessa poistetaan suojaryhmät;

ja tarvittaessa yksi tai useampi seuraavista vaiheista (i) - (v) suoritetaan:

- 15 (i) muutetaan syanoryhmä karbamoyyliryhmäksi;

(ii) muutetaan kaavan



mukainen ryhmä kaavan $-CH_2CH(OH)CH_2NR^{4a}R^{5a}$ mukaiseksi ryhmäksi, jossa R^{4a} ja R^{5a} on määritetty kuten edellä;

- 25 (iii) muutetaan kaavan $-CH_2CH(OH)CH_2NR^{4a}R^{5a}$ mukainen ryhmä kaavan $-CH_2CH(OR^6)CH_2NR^{4a}R^{5a}$ mukaiseksi ryhmäksi, jossa R^{4a} , R^{5a} ja R^6 on kuten määriteltiin edellä;

(iv) alkyloidaan kaavan $>NH$ mukainen ryhmä;

30

(v) muodostetaan tuotteen suola tai esteröidään se.

Esimerkkejä edullisista ryhmistä ja atomeista, Z, joka kykenee poistumaan nukleofiilisenä jäännöksenä, ovat:

- halogeeniatomit, kuten kloori-, bromi- ja jodiatomit;
- 5 alifaattiset asyylioksiryhmät, joihin kuuluu:
- alkyylikarbonyylioksiryhmät, kuten asetoksi- ja propionyylioksiryhmät;
- 10 halogenisoidut alkyylikarbonyylioksiryhmät, kuten klooriasetoksi-, diklooriasetoksi-, triklooriasetoksi- ja trifluoriasetoksiryhmät;
- alemmat alkoksialkyylikarbonyylioksiryhmät, kuten metoksiasetoksiryhmät; ja
- 15 alkenyylikarbonyylioksiryhmät, kuten (E)-2-metyyli-2-butenoyylioksiryhmä;
- aromaattiset asyylioksiryhmät, joihin kuuluu:
- aryylikarbonyylioksiryhmät, kuten bentsoyylioksiryhmä;
- 20 halogenisoidut aryylikarbonyylioksiryhmät, kuten 4-klooribentsoyylioksiryhmä;
- alemmat alkyloidut aryylikarbonyylioksiryhmät, kuten 2,4,6-trimetyylibentsoyylioksi- ja 4-toluoyylioksiryhmät;
- 25 alemmat alkoksiloidut aryylikarbonyylioksiryhmät, kuten 4-anisoyylioksiryhmä; ja
- nitratut aryylikarbonyylioksiryhmät, kuten 4-nitrobentsoyylioksi- ja 2-nitrobentsoyylioksiryhmät;
- 30 trihalometoksiryhmät, kuten trikloorimetoksiryhmä;

alemmat alkaanisulfonyylioksiryhmät, kuten metaanisulfonyylioksi-, etaanisulfonyylioksi-, propaanisulfonyylioksi- ja butaanisulfonyylioksiryhmät;

5 halogenisoidut alemmat alkaanisulfonyylioksiryhmät, kuten trifluorimetaanisulfonyylioksi- ja pentafluorietaanisulfonyylioksiryhmät; ja

aryylisulfonyylioksiryhmät, kuten bentseenisulfonyylioksi-, o-, m- tai p-tolueenisulfonyylioksi-, o-, m- tai p-metoksibentseenisulfonyylioksi-, o-, m- tai p-klooribentseenisulfonyylioksi-, o-, m- tai p-fluoribentseenisulfonyylioksi-, o-, m- tai p-nitrobentseenisulfonyylioksi- ja naftaleenisulfonyylioksiryhmät.

Näistä edullisia ovat halogeeniatomit, alemmat alkaanisulfonyylioksiryhmät, halogenisoidut alemmat alkaanisulfonyylioksiryhmät ja aryylisulfonyylioksiryhmät, joista kloori-, bromi- ja jodiatomit ja metaanisulfonyylioksi-, etaanisulfonyylioksi-, bentseenisulfonyylioksi-, p-tolueenisulfonyylioksi- ja p-nitrobentseenisulfonyylioksiryhmät ovat edullisempia.

Suojaryhmää, jota käytetään suojaamaan hydroksiryhmiä näissä reaktioissa, ei erityisemmin rajoiteta näissä reaktioissa ja mitä vain ryhmää, jota tavallisimmin käytetään tähän tarkoitukseen, voidaan yhtä hyvin käyttää tässä. Varsinkin on mahdollista käyttää suojaryhmiä, jotka kykenevät halkeamaan kemiallisesti, kuten hydrogenolyysillä, hydrolyysillä, elektrolyysillä tai fotolyysillä ja suojaryhmät, jotka kykenevät halkeamaan biologisesti, kuten hydrolyysi in vivo.

25 Esimerkkejä hydroksia suojaavasta ryhmästä, jotka kykenevät poistumaan kemiallisesti, ovat:

alifaattiset asyyliiryhmät, edullisesti:

30 alkanoyyliiryhmät, joissa on 1—25 hiiliatomia, edullisemmin 1—20 hiiliatomia, vieläkin edullisemmin 1—6 hiiliatomia ja edullisimmin 1—4 hiiliatomia, (kuten formyyl-, asetyyli-, propionyyli-, butyryyli-, isobutyryyli-, pivaloyyli-,

valeryyli-, isovaleryyli-, heksanoyyli-, heptanoyyli-, oktanoyyli-, nonanoyyli-, dekanoyyli-, lauroyyli-, myristoyyli-, tridekanoyyli-, palmitoyyli-, stearoyyli-, 3-metyylinonanoyyli-, 8-metyylinonanoyyli-, 3-etyylioktanoyyli-, 3,7-dimetyylioktanoyyli-, undekanoyyli-, tridekanoyyli-, pentadekanoyyli-, 1-metyylipentadekanoyyli-, 14-metyylipentadekanoyyli-, 13,13-dimetyylitetradekanoyyli-, heptadekanoyyli-, 15-metyyliheksadekanoyyli-, 1-metyyliheptadekanoyyli-, nonadekanoyyli-, ikosanoyyli- ja henikosanoyyliryhmät, joista asetyyliryhmä on edullisin;

10 karboksyloidut alkyylikarbonyyliryhmät, kuten sukkinyyli-, glutaryyli- ja adipoyyli-ryhmät;

halogenisoidut alkanoyyliryhmät, joissa on 2—6 hiiliatomia, erityisesti halogenisoidut asetyyliryhmät (kuten klooriasetyyli-, diklooriasetyyli-, triklooriasetyyli- ja trifluoriasetyyliryhmät);

15 alemmat alkoksialkanoyyliryhmät, joissa alkoksiosassa on 1—5, edullisesti 1—3, hiiliatomia ja alkanoyylisosassa on 2—6 hiiliatomia ja on edullisesti asetyyliryhmä (kuten metoksiasetyyliryhmä); ja

20 sellaisten ryhmien tyydyttämättömät analogit, erityisesti alkenoyyli- tai alkynoyyliryhmät, joissa on 3—6 hiiliatomia [kuten akryloyyli-, metakryloyyli-, propioloyyli-, krotonoyyli-, isokrotonoyyli- ja (E)-2-metyyli-2-butenoyyliryhmät];

25 aromaattiset asyyliryhmät, edullisesti aryylikarbonyyliryhmät, joissa aryyliosassa on 6—14 hiiliatomia, edullisemmin 6—10, vieläkin edullisemmin 6 tai 10 ja edullisimmin 6, rengashiiliatomia ja se on karbosyklinen ryhmä, joka on substituoimaton tai jossa on 1—5, edullisesti 1—3 substituenttia, joista annetaan esimerkkejä myöhemmin, edullisesti:

30 substituoimattomat ryhmät (kuten bentsoyyli-, α -naftoyyli- ja β -naftoyyliryhmät);

halogenisoidut aryylikarbonyyliryhmät (kuten 2-bromibentsoyyli- ja 4-klooribentsoyyyliryhmät);

5 alemmat alkyylisubstituoidut aryylikarbonyyliryhmät, joissa jokaisessa alkyylisubstituentissa on 1—5, edullisesti 1—4, hiiliatomia (kuten 2,4,6-trimetyylibentsoyyli- ja 4-tolyoyyliryhmät);

10 alemmat alkoksi-substituoidut aryylikarbonyyliryhmät, joissa jokaisessa alkoksisubstituentissa on edullisesti 1—5, edullisesti 1—4, hiiliatomia (kuten 4-anisoyyliryhmä);

karboksi-substituoidut aryylikarbonyyliryhmät, kuten 2-karboksibentsoyyli-, 3-karboksibentsoyyli- ja 4-karboksibentsoyyyliryhmät;

15 nitro-substitoidut aryylikarbonyyliryhmät (kuten 4-nitrobentsoyyli- ja 2-nitrobentsoyyyliryhmät);

20 alemmat alkoksikarbonyyli-substituoidut aryylikarbonyyliryhmät, joissa jokaisessa alkoksikarbonyylisubstituentissa on edullisesti 2—6 hiiliatomia [kuten 2-(metoksikarbonyyli)bentsoyyyliryhmä]; ja

aryyli-substituoidut aryylikarbonyyliryhmät, joissa aryylisubstituentti on kuten määriteltiin edellä, paitsi että jos se on substituoitu ylimääräisellä aryyyliryhmällä, tämä aryyyliryhmä itsessään ei ole substituoitu aryyyliryhmällä (kuten 4-fenyylibentsoyyyliryhmä);

25 heterosykliset ryhmät, joissa on 5 tai 6 rengasatomia, joista 1 tai 2 ovat heteroatomeja, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu happi-, rikki- ja typpiatomit, edullisesti happi- tai rikkiatomit, jotka ryhmät voivat olla substituoimattomia tai joissa voi olla ainakin yksi substituentti, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit α ,
30 jotka määriteltiin ja joista annettiin esimerkkejä edellä ja happiatomit; esimerkkejä ovat:

tetrahydropyranyyliryhmät, jotka voivat olla substituoituja tai substituomattomia, kuten tetrahydropyran-2-yyli- ja 4-metoksitetrahydropyran-4-yyliryhmät;

5 tetrahydrotiopyranyyliryhmät, jotka voivat olla substituoituja tai substituomattomia, kuten tetrahydrotiopyran-2-yyli- ja 4-metoksitetrahydrotiopyran-4-yyliryhmät;

tetrahydrofuranyyliryhmät, jotka voivat olla substituoituja tai substituomattomia, kuten tetrahydrofuran-2-yyliryhmä; ja

10 tetrahydrotienyyliryhmät, jotka voivat olla substituoituja tai substituomattomia, kuten tetrahydrotien-2-yyliryhmä;

tri-substituoidut silyyliryhmät, joissa kaikki kolme tai kaksi tai yksi substitueista ovat alkyyliryhmiä, joissa on 1—5, edullisesti 1—4, hiiliatomia ja ei yksikään, yksi 15 tai kaksi substitueista ovat aryyliiryhmiä, kuten määriteltiin edellä, mutta edullisesti fenyyli- tai substitoidut fenyyliiryhmät, edullisesti:

tri(alempi alkyyli)silyyliryhmät (kuten trimetyylisilyyli-, trietyylisilyyli-, isopropyyli-
lidimetyylisilyyli-, t-butyylidimetyylisilyyli-, metyyliidi-isopropyylisilyyli-,
20 metyyliidi-t-butyylisilyyli- ja tri-isopropyylisilyyliryhmät); ja

tri(alempi alkyyli)silyyliryhmät, joissa yksi tai kaksi alkyyliryhmistä on korvattu
aryyliryhmällä (kuten difenyylimetyylisilyyli-, difenyylibutyylisilyyli-, difenyyli-t-
butyyliisilyyli-, difenyyli-isopropyylisilyyli- ja fenyyliidi-isopropyylisilyyliryhmät),

25 alkosialkyyliryhmät, joissa alkoksi- ja alkyylisosissa kummassakin on 1—5, edullisesti 1—4, hiiliatomia, erityisesti alkoksिमetyyliryhmät ja sellaiset ryhmät, joissa on ainakin yksi, edullisesti 1—5, edullisemmin 1—3 ja edullisimmin 1, substituentti, edullisesti:

30

alemmat alkoksimetyyliryhmät ja muut alkoksialkyyliryhmät (kuten metoksimetyyli-, 1,1-dimetyyli-1-metoksimetyyli-, etoksimetyyli-, propoksimetyyli-, isopropoksimetyyli-, butoksimetyyli- ja t-butoksimetyyliryhmät);

- 5 alemmat alkoksi-substituoidut alemmat alkoksimetyyliryhmät (kuten metoksimetoksimetyyli- ja 2-metoksietoksimetyyliryhmät);

halogenisoidut alemmat alkoksimetyyliryhmät [kuten 2,2,2-trikloorietoksimetyyli- ja bis(2-kloorietoksi)metyyliryhmät]; ja

10

alemmat alkoksi-substituoidut etyyliryhmät (kuten 1-etoksietyyli-, 1-metyyli-1-metoksietyyli- ja 1-isopropoksietyyliryhmät);

muut substituoidut etyyliryhmät, edullisesti:

15

halogenisoidut etyyliryhmät (kuten 2,2,2-trikloorietyyliryhmä); ja

aryyliselenyyli-substituoidut etyyliryhmät, joissa ariyliosä on kuten määriteltiin edellä [kuten 2-(fenyyliselenyyli)etyyliryhmä];

20

aralkyyliiryhmät, edullisesti alkyyliryhmät, joissa on 1—4, edullisesti 1—3 ja edullisimmin 1 tai 2, hiiliatomia, jotka ovat substituoituja 1—3 ariyliryhmällä, kuten määriteltiin ja annettiin esimerkkejä edellä, jotka voivat olla substituomattomia (kuten bentsyyli-, 1-fenyylieiyli-, α-naftyylimetyyli-, β-naftyylimetyyli-, 25 difenyylimetyyli-, trifenyylimetyyli-, α-naftyylidifenyylimetyyli- ja 9-antryylimetyyliryhmät) tai substituoitu ariyliosassa alemmalla alkyyliryhmällä, alemmalla alkoksiryhmällä, nitroryhmällä, halogeeniatomilla, syanoryhmällä tai alkyleenidioksi-
ryhmällä, jossa on 1—3 hiiliatomia, edullisesti metyleenidioksi-
ryhmä, [kuten 4-metyylibentsyyli-, 2,4,6-trimetyylibentsyyli-, 3,4,5-trimetyylibentsyyli-, 4-metoksi-
30 bentsyyli-, 4-metoksifenyylidifenyylimetyyli-, 2-nitrobentsyyli-, 4-nitrobentsyyli-, 4-klooribentsyyli-, 4-bromibentsyyli-, 4-syanobentsyyli-, 4-syanobentsyylidifenyylimetyyli-, bis(2-nitrofenyyli)metyyli- ja piperinoyyliryhmät);

alkoksikarbonyyliryhmät, erityisesti sellaiset ryhmät, joissa on 2—7, edullisemmin 2—5, hiiliatomia ja jotka voivat olla substituomattomia (kuten metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-, t-butoksikarbonyyli- ja isobutoksikarbonyyliryhmät) tai substituoitua halogeeniatomilla tai tri-substituoidulla sislyyliryhmällä, esim. tri-(alempi alkyylisilyyli)ryhmä (kuten 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli- ja 2-trimetyylisilylietoksikarbonyyliryhmät);

alkenyylionsikarbonyyliryhmät, joissa alkenyylionissa on 2—6, edullisesti 2—4, hiiliatomia (kuten vinyylioksikarbonyyli- ja allyylioksikarbonyyliryhmät); ja

10

aralkenyylionsikarbonyyliryhmät, joissa aralkenyylionissa on kuten määriteltiin ja annettiin esimerkkejä edellä ja joissa aryyliarenassa, jos substituoitu, on edullisesti yksi tai kaksi alempi alkoksi- tai nitrosubstituenttia (kuten bentsyylionsikarbonyyli-, 4-metoksibentsyylionsikarbonyyli-, 3,4-dimetoksibentsyylionsikarbonyyli-, 4-bromibentsyylionsikarbonyyli-, 2-nitrobentsyylionsikarbonyyli- ja 4-nitrobentsyylionsikarbonyyliryhmät).

Esimerkkejä suojaryhmistä, jotka kykenevät halkeamaan biologisesti, kuten hydrolyysillä in vivo, ovat: esimerkiksi edelläolevat karbonyylioksialkyyliryhmät; edelläolevat alifaattiset asyyliryhmät; edelläolevat aromaattiset asyyliryhmät; karboksyloidun alemman alkyylionikarbonyyliryhmän suolajäännös, kuten sukkiinihappomonoesterin suolajäännös; fosfaatin suolajäännös; aminohapon esterijäännös; karbamoyyliryhmä; substituoitu karbamoyyliryhmä joka on karbamoyyliryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella alkyyliryhmällä, joissa jokaisessa on 1—6 hiiliatomia, kuten metyylikarbamoyyli-, dimetyylikarbamoyyli-, etyylikarbamoyyli-, propyylikarbamoyyli-, butyylikarbamoyyli-, t-butyylkarbamoyyli-, pentyylkarbamoyyli- tai heksyylikarbamoyyliryhmät; ja karbonyylioksilakyylioksikarbonyyliryhmä, kuten pivaloyylioksimetyylioksikarbonyyliryhmä. On helppo määrittää kykeneekö suojaryhmä pilkkoutumaan biologisesti, kuten hydrolyysillä in vivo, annostelemalla suojattu yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola suonen sisään ruiskuttamalla koe-eläimelle, kuten rotalle tai hiirelle ja sitten määrittelemällä aktiivisen yhdisteen laatu, joka on otettu talteen käytetyn eläimen kehon nesteistä.

Esimerkkejä edullisista suojaryhmistä suojatulle hydroksiryhmälle ovat: tetrahydrofu-
ranyyli-, tetrahydropyranyyli- ja tetrahydrotiopyranyyliryhmät; silyyliryhmät;
alkoksimetyyliryhmät; metoksimetoksimetyyliryhmät; aralkyyliryhmät; ja aralkyy-
lioksikarbonyyliryhmät; edullisemmin tetrahydropyranyyli-, metoksimetyyli-,
5 bentsyyli-, p-metoksibentsyyli-, p-bromibentsyyli-, bentsyylioksikarbonyyli-, p-
metoksibentsyylioksikarbonyyli- ja p-bromibentsyylioksikarbonyyliryhmät.

Käytetyn aminoa suojaavan ryhmän laatua ei erityisemmin rajoiteta ja mikä vain
sellainen ryhmä, jota tavanomaisesti käytetään tähän tarkoitukseen, voidaan yhtä
10 hyvin käyttää tässä. Esimerkkejä edullisista aminoa suojaavista ryhmistä ovat:
alifaattiset asyyyliryhmät, aromaattiset asyyyliryhmät, alkoksikarbonyyliryhmät,
alkenyylisikarbonyyliryhmät, aralkyylisikarbonyyliryhmät, silyyliryhmät ja
aralkyyliryhmät, kaikki sellaisia kuin ne, jotka määriteltiin edellä hydroksia suojaavi-
en ryhmien yhteydessä. Näistä edullisia ovat t-butoksikarbonyyli-, bentsyyli-, p-
15 metoksibentsyyli-, p-bromibentsyyli-, bentsyylioksikarbonyyli-, p-metoksibentsyy-
lioksikarbonyyli- ja p-bromibentsyylioksikarbonyyliryhmät.

Yksityiskohtaisemmin esillä olevan keksinnön yhdisteet voidaan valmistaa, kuten
kuvataan seuraavissa reaktiokaavioissa A ja B.

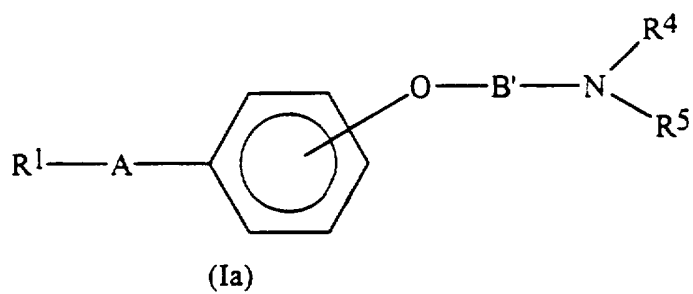
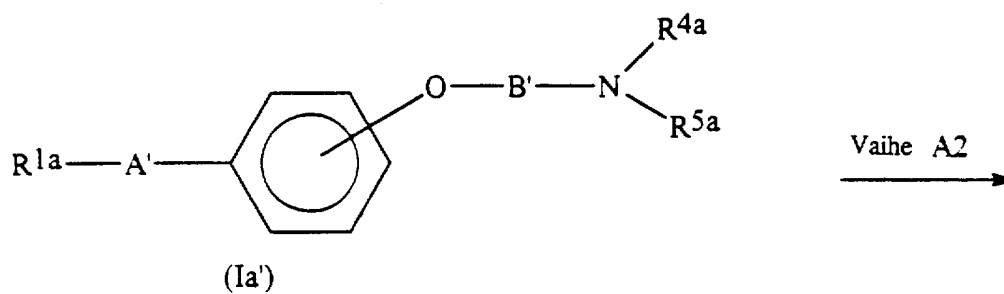
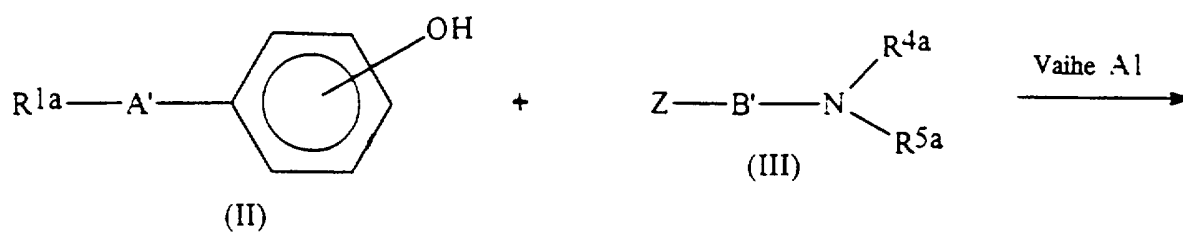
20

Reaktiokaavio A:

Reaktiokaaviossa A kaavan (Ia) mukainen yhdiste, joka on kaavan (I) mukainen
yhdiste, jossa B korvataan ryhmällä B' (kuten määriteltiin edellä), valmistetaan:

25

Reaktiokaavio A:



Edellä olevissa kaavoissa R^1 , R^{1a} , A, A', B', Z, R^4 , R^5 , R^{4a} ja R^{5a} ovat kuten määriteltiin edellä.

Vaihe A1:

5

Tämän reaktiokaavion vaihe A1 sisältää kaavan (Ia') mukaisen yhdisteen valmistaminen antamalla kaavan (II) mukaisen yhdisteen reagoida kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa.

10 Kun Z on ryhmä tai atomi, joka kykenee poistumaan nukleofiilisessa reaktiossa, kuten halogeeniatomi, alkaanisulfonyylioksiryhmä tai aryylisulfonyylioksiryhmä, reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti inertissä liuottimessa ja emäksen läsnäollessa.

15 Käytetyn emäksen laatua ei erityisemmin rajoiteta ja mitä vain emästä, jota tavallisesti käytetään tämän tyyppisissä reaktioissa, voidaan yhtä hyvin käyttää tässä, sillä edellytyksellä että sillä ei ole mitään haitallista vaikutusta reagenssien molekyylin mihinkään osaan. Esimerkkejä edullisista emäksistä ovat: alkalimetallikarbonaatit, kuten natriumkarbonaatti tai kaliumkarbonaatti; alkalimetallivetykarbonaatit, kuten
20 natriumvetykarbonaatti tai kaliumvetykarbonaatti; alkalimetallifluoridit, kuten natriumfluoridi tai kaliumfluoridi; alkalimetallihydridit, kuten natriumhydridi, kaliumhydridi tai litiumhydridi; alkalimetallialkoksidit, kuten natriummetoksidi, natriumetoksidi, kalium-t-butoksidi tai litiummetoksidi; ja orgaaniset amiinit, kuten pyridiini, pikoliini, trietyyliamiini, N-metyylimorfoliini tai 4-dimetyyliaminopyri-
25 diini. Näistä edullisia ovat alkalimetallikarbonaatit, alkalimetallifluoridit, alkalimetallihydridit ja alkalimetallialkoksidit.

Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole
30 haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: hiilivedyt, kuten heksaani, bentseeni tai tolueeni; halogenisoidut hiilivedyt,

edullisesti halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, kloroformi tai 1,2-dikloorietaani; eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; ketonit, kuten asetoni tai metyylietyyliketoni; nitrilit, kuten asetnitrili; amidit, kuten dimetyyliasetamidi, dimetyyliformamidi, N-metyyli-2-pyrrolidinoni tai heksametyyli-
5 fosforitriamidi; ja sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi. Voidaan käyttää yhtä ainoata näistä liuottimista tai kahden tai useamman näiden seosta. Näistä pidämme edullisina eettereitä, ketoneita, amideja ja sulfoksideja.

Jotta reaktio etenisi tehokkaammin, se voidaan suorittaa kvarternäärisen ammonium-
10 suolan läsnäollessa, esimerkiksi bentsyylietrietyyliammoniumkloridin tai tetrabutyyliammoniumkloridin tai kruunueetteri, kuten dibentso-18-kruunu-6.

Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle, vaikkakin edullinen lämpötila saattaa vaihdella riippuen
15 lähtöyhdisteiden (II) ja (III) laadusta kuten myös liuottimen ja emäksen laadusta. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 0—100 °C, edullisemmin 10—80 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja käytettyjen reagenssien ja liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa
20 edullisissa olosuhteissa, 30 minuuttia - 48 tuntia, edullisemmin 1—24 tuntia, tavallisesti riittää.

Kun Z on hydroksiryhmä, tämän vaiheen reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti inertissä liuotimessa trifenyylifosfiinin ja atsodikarboksyylihappoestereiden läsnäol-
25 lessa, kuten esimerkiksi dimetyyliatsodikarboksylaatin tai dietyyliatsodikarboksylaatin.

Käytettävistä inerteistä liuottimista on annettu esimerkkejä edellä, edullisesti ne ovat aromaattisia hiilivetyjä, halogenisoituja hiilivetyjä tai eettereitä.

30

Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle, vaikkakin edullinen lämpötila voi vaihdella riippuen

- 5 lähtöyhdisteiden (II) ja (III) laadusta kuin myös liuottimen ja emäksen laadusta. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa $-20 - 100\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisemmin $10-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytetyn liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 30 minuuttia — 48 tuntia, edullisemmin 1—24 tuntia, tavallisesti riittää.

- 10 Reaktion mentyä loppuun haluttu kaavan (Ia') mukainen yhdiste voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi eräs sopiva talteenottomenetelmä on sellainen, että liukenemattomat aineet, jos niitä on, suodatetaan pois ja sitten liuotin tislataan pois suodoksesta alennetussa paineessa, jolloin saadaan haluttu yhdiste. Vaihtoehtoisesti liuotin tislataan pois alennetussa paineessa, jäännös laimennetaan vedellä ja uutetaan veteensekoittumattomalla orgaanisella liuottimella, kuten
- 15 etyyliasetaatilla, uute kuivataan kuivatusaineen avulla, joka esimerkiksi on vedetön magnesiumsulfaatti ja lopulta liuotin tislataan pois. Tuloksena saatu jäännös voidaan tarvittaessa puhdistaa lisää tavanomaisin keinoin, esimerkiksi jälleenkiteyttämällä tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon kolonnikromatografia.

20 Vaihe A2:

Vaihe A2 on valinnainen ja siihen voi kuulua yksi tai useampi seuraavista reaktioista:

- 25 Reaktio (a): hydroksia suojaavan ryhmän eliminointi, joka on ryhmistä R^a , R^{4a} tai R^{5a} ; ja

Reaktio (c): syanoryhmän muuttaminen karbamoyyliryhmäksi.

Nämä reaktiot voidaan suorittaa missä vain halutussa järjestyksessä.

Reaktio (a):

Reaktiossa (a) hydroksia suojaava ryhmä, joka on ryhmässä R^{1a} , R^{4a} tai R^{5a} , eliminoidaan. Tämän reaktion laatu riippuu tietysti suojaryhmän laadusta, mutta
5 kyseenomaiset reaktiot ovat hyvin tunnettuja orgaanisen synteetikemian alalla.

Esimerkiksi, kun hydroksia suojaava ryhmä on aralkyyli- tai aralkyylioksikarbonyyli-ryhmä, eliminointi voidaan suorittaa antamalla suojatun yhdisteen reagoida vedyn kanssa (normaalisti paineessa 1—10 atmosfääriä, edullisemmin 1—3 atmosfääriä).

10

Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista
15 ovat: alkoholit, kuten metanoli, etanoli tai isopropanoli; eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; aromaattiset hiilivedyt, kuten tolueni, bentseeni tai ksyleeni; alifaattiset hiilivedyt, kuten heksaani tai sykloheksaani; esterit, kuten etyyliasetaatti tai butyyliasetaatti; ja rasvahapot, kuten etikkahappo. Minkä vain yhtä useampaa näiden orgaanisten liuottimien seosta veden kanssa voidaan myös käyttää.

20

Reaktio suoritetaan katalysaattorin läsnäollessa katalyyttiseen pelkistykseen, joka edullisesti on palladium-puuhiilellä, Raney-nikkeli, platinaoksidi, platinamusta, rodium-aliiminilla, trifenyylifosfiinirodiumkloridi tai palladium-batriumsulfaatilla.

25 Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 0—100 °C, edullisemmin 20—80 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytetyn liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin
30 suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 30 minuuttia - 48 tuntia, edullisemmin 1—24 tuntia, tavallisesti riittää.

Reaktion ohella mahdollinen kaksoissidos ryhmässä A' pelkistyy.

5 Kun hydroksia suojaava ryhmä on alkoksialkyyliryhmä, kuten metoksimetyyli- tai metoksimetoksimetyyliryhmä tai heterosyklinen ryhmä, kuten tetrahydropyranyyli-ryhmä, poisto voidaan suorittaa antamalla suojatun yhdisteen reagoida hapon kanssa (esimerkiksi: epäorgaaninen happo, kuten kloorivety, typpihappo, kloorivetyhappo tai rikkihappo; orgaaninen happo, kuten etikkahappo, trifluorietikkahappo, metaanisulfonihappo tai p-tolueenisulfonihappo; Lewis-happo, kuten booritrifluoridi; tai vahvasti hapan kationinvaihtohartsit, kuten Dowex 50W (tavaramerkki). Näistä edullisia ovat epäorgaaniset ja orgaaniset hapot, edullisemmin kloorivetyhappo, rikkihappo tai trifluorietikkahappo.

15 Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: hiilivedyt, kuten heksaani tai bentseeni; halogenisoidut hiilivedyt, edullisesti halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten metyleenikloridi tai kloroformi; esterit, kuten etyyliasetaatti; ketonit, kuten asetoni tai metyylietyyliketoni; alkoholit, kuten metanoli tai etanoli; eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; ja 20 minkä vain yhden tai usemman näiden orgaanisten liuottimien seokset veden kanssa. Näistä edullisia ovat esterit, eetterit ja halogenisoidut hiilivedyt.

25 Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa $-10 - 100\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisemmin $-5 - 50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytetyn liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 5 minuuttia - 48 tuntia, 30 edullisemmin 30 minuuttia - 10 tuntia, tavallisesti riittää.

- Reaktion mentyä loppuun haluttu tuote voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi reaktioseos neutralisoidaan, liukenemattomat aineet, jos niitä on, suodatetaan pois, suodos laimennetaan veteensekoittumattomalla orgaanisella liuottimella, kuten etyyliasetaatilla, uute pestään vedellä ja sitten liuotin tislataan pois. Haluttu yhdiste voidaan tarvittaessa vielä puhdistaa tavanomaisin keinoin, esimerkiksi jälleenkiteyttämällä, jälleensaostamalla tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon kolonnikromatografia.

Reaktio (c):

10

- Reaktiossa (c) syanoryhmä muutetaan karbamoyyliryhmäksi, esimerkiksi antamalla syanoyhdisteen reagoida emäksen kanssa. Käytetyn emäksen laatua ei erityisemmin rajoiteta ja mitä vain emästä, jota käytetään tämän tyyppisissä reaktioissa, voidaan yhtä hyvin käyttää tässä, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reagenssien molekyylin mihinkään osaan. Esimerkkejä edullisista emäksistä ovat: alkalimetallihydroksidit, kuten natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi; ja alkalimetallikarbonaatit, kuten natriumkarbonaatti tai kaliumkarbonaatti, joista edullisia ovat alkalimetallihydroksidit.

- 20 Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: vesi; vesipitoiset alkoholit, kuten vesipitoinen metanoli tai vesipitoinen etanoli; ja vesipitoiset eetterit, kuten vesipitoinen dietyylieetteri, vesipitoinen tetrahydrofuraani tai vesipitoinen dioksaani, joista vesipitoiset alkoholit ovat edullisia.

- Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 10—200 °C, edullisemmin 50—150 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytetyn liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin

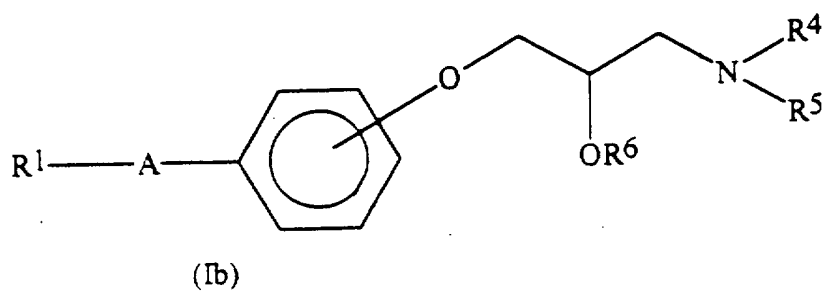
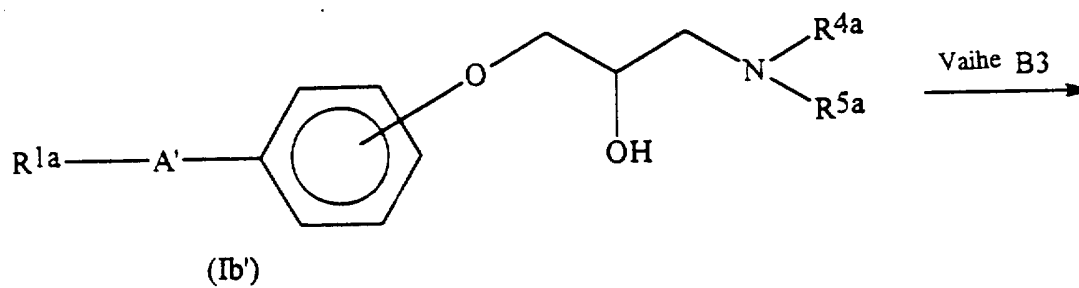
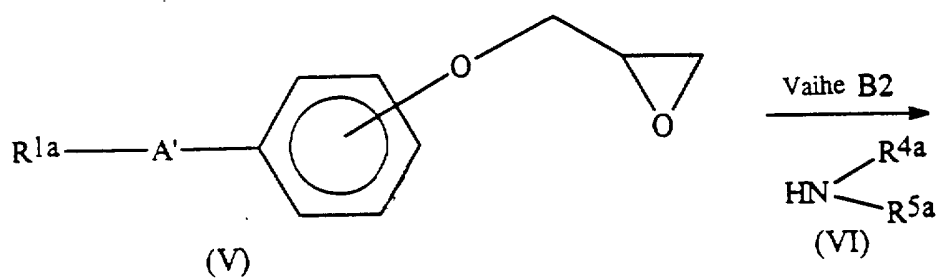
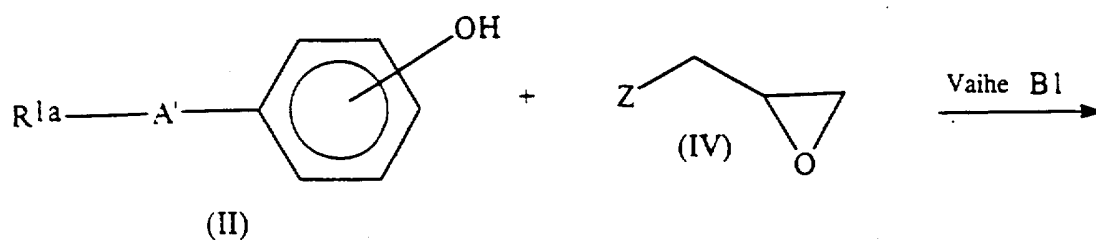
suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 30 minuuttia - 48 tuntia, edullisemmin 1—20 tuntia, tavallisesti riittää.

- 5 Reaktion mentyä loppuun haluttu yhdiste voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi reaktioseos neutralisoidaan tai liukenemattomat aineet, jos niitä on, suodatetaan pois, veteensekoittumaton orgaaninen liuotin, kuten etyyliasetaatti, lisätään siihen, uute pestään vedellä ja sitten liuotin tislataan pois. Näin saatu haluttu yhdiste voidaan haluttaessa vielä puhdistaa tavanomaisin keinoin, esimerkiksi jälleenkiteyttämällä, jälleensaostamalla tai erilaisilla kromatografiatekni-
- 10 koilla, joista huomattakoon kolonnikromatografia.

Reaktiokaavio B:

Reaktiokaaviossa B kaavan (Ib) mukainen yhdiste valmistetaan.

Reaktiokaavio B:



Vaihe B1:

- Vaiheessa B1 kaavan (V) mukainen yhdiste valmistetaan antamalla kaavan (II) mukaisen yhdisteen reagoida kaavan (IV) mukaisen yhdisteen kanssa. Tämä reaktio on olennaisesti sama kuin se, joka kuvattiin edellä menetelmän A vaiheessa A1 ja voidaan suorittaa käyttämällä samoja reagensseja ja reaktio-olosuhteissa.

Vaihe B2:

- Vaiheessa B2 kaavan (Ib') mukainen yhdiste valmistetaan antamalla kaavan (V) mukaisen yhdisteen reagoida kaavan (VI) mukaisen aminoyhdisteen kanssa.

- Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: hiilivedyt, kuten heksaani, bentseeni tai tolueeni; halogenisoidut hiilivedyt, edullisesti halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, kloroformi tai 1,2-dikloorietaani; eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; ketonit, kuten asetoni tai metyylietyyliketoni; nitrilit, kuten asetnitrili; amidit, kuten dimetyyliasetamidi, dimetyyliformamidi, N-metyyli-2-pyrrolidinoni tai heksametyyli-fosforitriamidi; sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi; ja vesi. Haluttaessa yhtä näistä liuottimista tai mitä vain kahta tai useampaa näiden seosta voidaan käyttää. Näistä pidämme edullisina eettereitä, ketoneja, amideja, sulfoksideja ja vettä tai mitä vain yhtä tai kahta näiden liuottimien seosta.

- Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle, vaikkakin edullinen lämpötila voi vaihdella riippuen lähtöaineiden (V) ja (VI) laadusta kuten myös liuottimen ja emäksen laadusta. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 0—100 °C, edullisemmin 20—80 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytetyn liuotti-

men laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 30 minuuttia - 48 tuntia, edullisemmin 1—24 tuntia, tavallisesti riittää.

- 5 Reaktion mentyä loppuun haluttu kaavan (Ib') mukainen yhdiste voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi eräässä sopivassa talteenotto-menetelmässä liuotin yksinkertaisesti tislataan pois alennetussa paineessa. Vaihtoehtoisesti liuotin tislataan pois alennetussa paineessa, jäännös sekoitetaan veden kanssa ja uutetaan veteensekoittumattomalla orgaanisella liuottimella ja sitten uute kuivataan
- 10 kuivaavan aineen avulla, kuten vedetön magnesiumsulfaatti, jonka jälkeen liuotin tislataan pois halutun tuotteen saamiseksi. Tuote voidaan tarvittaessa vielä puhdistaa tavanomaisin keinoin esimerkiksi jälleenkiteyttämällä tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon kolonnikromatografia.

15 **Vaihe B3:**

Vaihe B3 on valinnainen ja se voi muodostua yhdestä tai useammasta seuraavasta reaktioista:

- 20 Reaktio (a): vaiheessa B2 tuotetun hydroksiryhmän asylointi;

Reaktio (b): ryhmiin R^{1a} , R^{4a} ja/tai R^{5a} sisältyvän hydroksia suojaavan ryhmän eliminointi; ja

- 25 Reaktio (d): syanoryhmän konversio karbamoyyliryhmäksi.

Nämä reaktiot voidaan suorittaa missä vain halutussa järjestyksessä.

Reaktio (a):

Reaktiossa (a) hydroksiryhmän asylointi voidaan suorittaa orgaanisella synteesikemian alalla hyvin tunnetuilla menetelmillä. Asylointi voidaan esimerkiksi suorittaa
5 antamalla lähtöyhdisteen reagoida C_2 - C_5 -alkanoyylihalidin kanssa, joka esimerkiksi on asetyylikloridi, propionyylikloridi, butyryylikloridi, butyryylibromidi, valeryylikloridi tai pivaloyylikloridi; C_3 - C_{10} alifaattisen kaboksyylihapon anhydridi, kuten muurahaishapon ja etikkahapon seosanhidridi, etikkahapon anhydridi, propaanihapon anhydridi, valeriinihapon anhydridi tai pivaloyylihapon anhydridi; tai syklisen hapon
10 anhydridi, kuten sukkiinihapon anhydridi, glutarimiinihapon anhydridi tai adipiinihapon anhydridi.

Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole
15 haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni tai tolueni; halogenisoidut hiilivedyt, edullisesti halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten metyleenikloridi tai kloroformi; esterit, kuten etyyliasetaatti; eetterit, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani; ketonit,
20 kuten asetoni tai metyylietyyliketoni; ja amidit, kuten dimetyyliasetamidi.

∴ Reaktio voidaan suorittaa emäksen, joka on edullisesti orgaaninen tertiaarinen amiini, kuten trietyyliamiini, pyridiini, dietyyli-isopropyliamiini tai 4-dimetyyliaminopyridiini, läsnäollessa tai poissaollessa.

25

Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa $0-120\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisemmin $0-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja
30 reagenssien ja käytetyn liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 1–24 tuntia, edullisemmin 1–16 tuntia, tavallisesti riittää.

Reaktion mentyä loppuun reaktiotuote voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi talteenotto voidaan suorittaa samanlaisella tavalla kuin se, joka kuvattiin menetelmän A vaiheessa A1.

5 Reaktio (b):

- Reaktiossa (b) hydroksia suojaava ryhmä eliminoidaan. Tämä reaktio on olennaisesti sama kuin se, joka kuvattiin edellä menetelmän A vaiheen A2 reaktiossa (a) ja voidaan suorittaa käyttämällä samoja reagensseja ja reaktio-olosuhteita. Valitsemalla 10 suojaryhmän tyyppi ja olosuhteet, joita käytetään sen eliminoimiseen, suoja, joka on ryhmässä R^a , R^{4a} ja/tai R^{5a} voidaan eliminoida selektiivisesti.

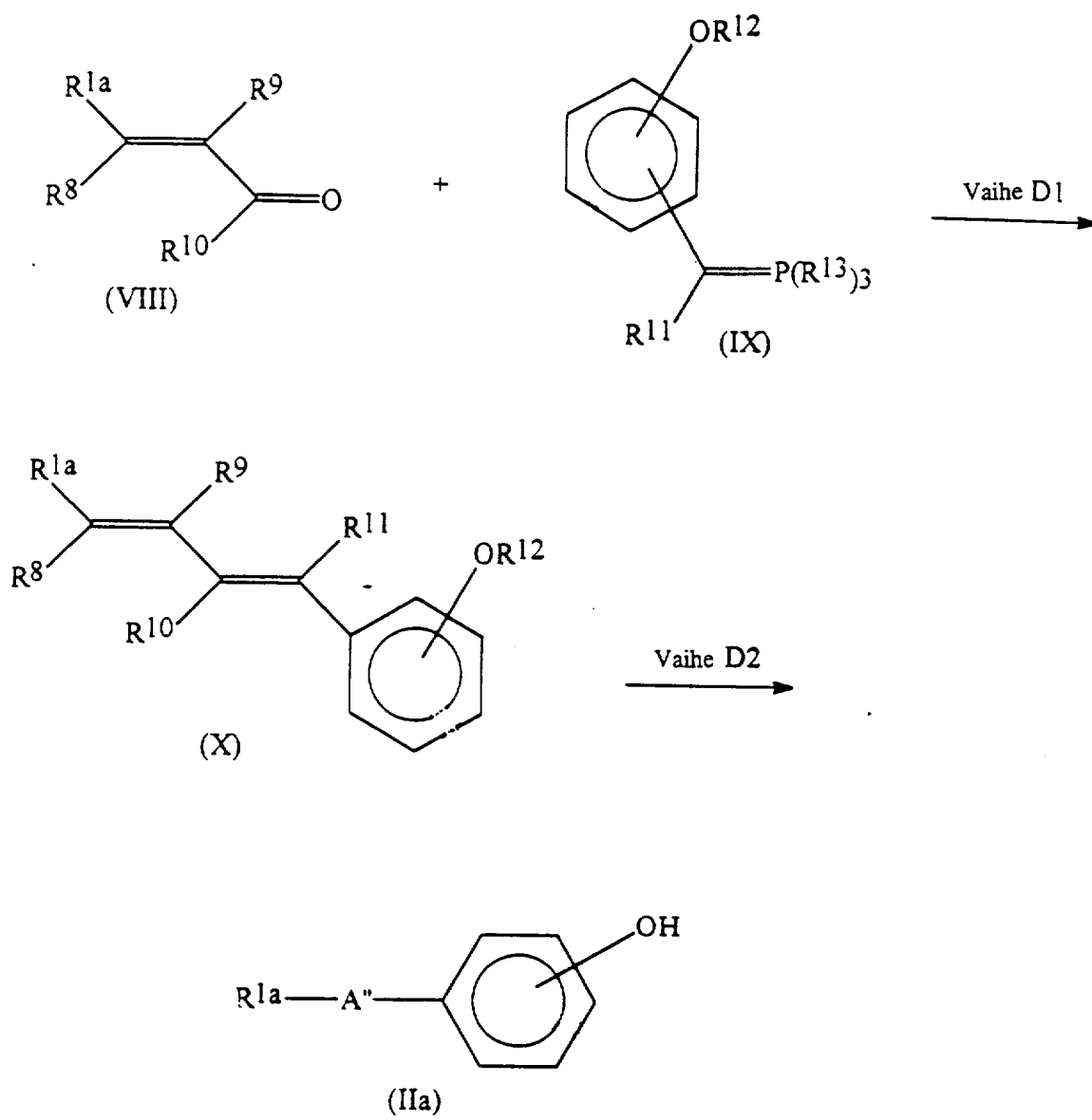
Reaktio (d):

- 15 Reaktiossa (d) suoritetaan syanoryhmän muuttaminen karbamoyyliryhmäksi. Tämä reaktio on olennaisesti sama kuin se, joka kuvattiin edellä menetelmän A vaiheen A2 reaktiossa (c), voidaan suorittaa käyttämällä samoja reagensseja ja reaktio-olosuhteita.
- 20 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan muutta farmaseuttisesti hyväksyttäviksi suoloiksi käsittelemällä happoa tavanomaisella tavalla. Suolat voidaan esimerkiksi valmistaa antamalla emäksen reagoida vastaavan hapon kanssa. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta 25 reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; alkoholit, kuten metanoli tai etanoli; ja halogenisoidut hiilivedyt, edullisesti halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten metyleenikloridi tai kloroformi. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja 30 täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa noin huoneen lämpötila. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon

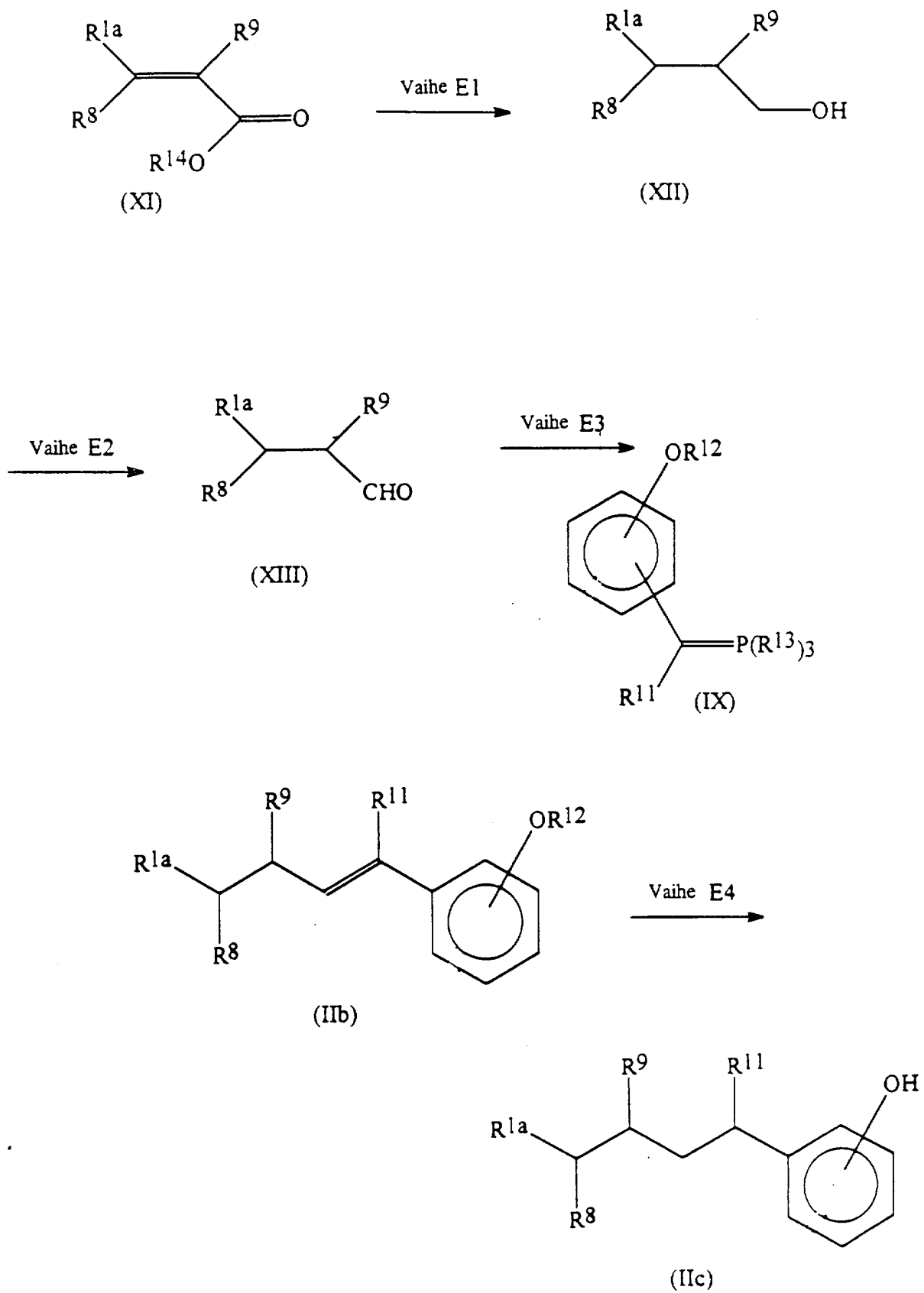
reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytetyn liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 5 minuuttia - 1 tunti tavallisesti riittää. Liuotin voidaan sitten poistaa tislamalla alennetussa paineessa. Vaihtoehtoisesti kaavan (I) mukainen yhdiste tai sen happoadditiosuola
5 absorboidaan kolonniin, joka on pakattu happamalla hartsilla (esimerkiksi CM Sephadex C-25 — tavamarkki) ja adsorbaatti eluoidaan laimealla kloorivetyhapolla hydrokloridin tuottamiseksi.

Lähtöyhdisteet, joita käytetään menetelmissä A-B, ovat tunnettuja ja voidaan
10 valmistaa tunnetuilla menetelmillä (esimerkiksi, kuten japanilaisessa patenttihakemuksessa Kokai nro Sho 55-20740, nro Hei 2-304022 ja vastaava). Jotkut kaavan (II) mukaiset yhdisteet voidaan myös valmistaa menetelmällä, josta on yhteenveto seuraavissa reaktiokaavioissa D ja E:

Reaktiokaavio D:



Reaktiokaavio E:



Edellä olevissa kaavoissa:

R^{1a} on kuten määriteltiin edellä;

- 5 A'' on tetrametyleeniryhmä, joka on substituoimaton tai on substituoitu alkyyliryhmällä, jossa on 1—4 hiiliatomia;

R^8 , R^9 , R^{10} ja R^{11} ovat samanlaisia tai erilaisia ja jokainen on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia;

10

R^{12} on hydroksia suojaava ryhmä;

R^{13} on C_6 - C_{10} -aryyliryhmä; ja

- 15 R^{14} on alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia.

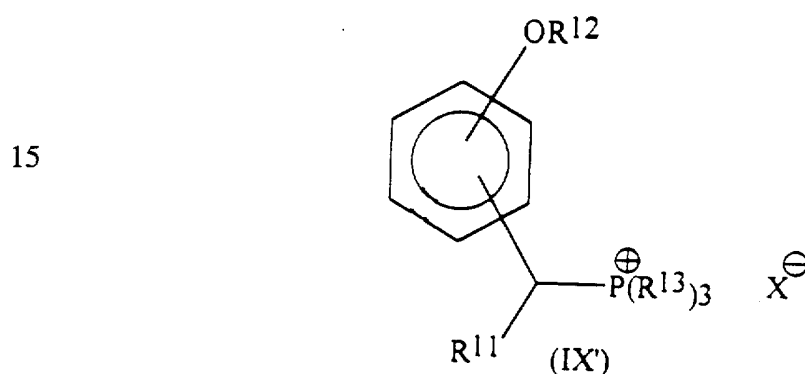
Reaktiokaavio D:

- 20 Reaktiokaaviossa D valmistetaan kaavan (IIA) mukainen yhdiste, joka on kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa A' on kaavan A'' mukainen ryhmä, jossa A'' on määritelty kuten edellä.

Vaihe D1:

- 25 Vaiheessa D1 kaavan (X) mukainen yhdiste valmistetaan antamalla kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen reagoida kaavan (IX) mukaisen yhdisteen kanssa. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 0—200 °C, edullisemmin 20—150 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti
- 30 riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytetyn liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 30 minuuttia - 24 tuntia, edullisemmin 1—10

tuntia, tavallisesti riittää. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: nitrilit, kuten asetnitrili; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, 5 tolueeni tai ksyleeni; amidit, kuten dimetyyliasetamidi, N-metyyli-2-pyrrolidinoni tai heksametyylifosforitriamidi; ja eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani. Kaavan (IX) mukainen yhdiste valmistetaan helposti synteettisesti ylidin kautta, joka on hyvin tunnettu orgaanisen kemian alalla. Se voidaan esimerkiksi 10 syntetisoida antamalla kaavan (IX') mukaisen yhdisteen:



20 (jossa R^2 , R^{11} , R^{12} ja R^{13} on määritelty kuten edellä ja X on halogeeniatomi) reagoida emäksen kanssa, joka esimerkiksi on amiini, kuten 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-eeni tai 1,5-diatsabisyklo[4,3,0]non-5-eeni; alkalimetallihydroksidi, kuten natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi; alkalimetallihydridi, kuten 25 litiumhydridi, natriumhydridi tai kaliumhydridi; alkalimetalliamidi, kuten natriumamidi tai kaliumamidi; tai alkalimetallialkoksidi, kuten natriummetoksidi, natriumetoksidi tai kalium-t-butoksidi. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 0–100 °C, edullisemmin 10–60 °C. 30 Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytetyn liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuh-

teissa, 10 minuuttia - 10 tuntia, edullisemmin 30 minuuttia - 5 tuntia, tavallisesti riittää. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee

5 liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: nitriilit, kuten asetnitrili; hiilivedyt, kuten heksaani, bentseeni tai tolueeni; amidit, kuten dimetyyliasetamidi, N-metyyli-2-pyrrolidinoni tai heksametyylifosforitriamidi; eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; alkoholit, kuten metanoli, etanoli, propanoli tai isopropanoli; halogenisoidut hiilivedyt,

10 edullisesti halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, kloroformi tai diklorietaani; vesi; tai yhden tai useamman orgaanisten liuottimien seos veden kanssa.

Vaihe D2:

15

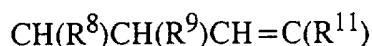
Vaiheessa D2 kaavan (IIa) mukainen yhdiste valmistetaan kaavan (X) mukaisesta yhdisteestä pelkistämällä kaksoissidos ja sen jälkeen eliminoimalla hydroksia suojaava ryhmä R^{12} . Tämä reaktio on olennaisesti sama kuin se, joka kuvattiin edellä mentelmän A vaiheessa A2 ja voidaan suorittaa käyttämällä samoja reagensse-

20 ja ja reaktio-olosuhteita.

Reaktiokaavio E:

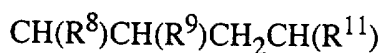
Reaktiokaaviossa E valmistetaan kaavan (IIb) mukainen yhdiste, joka on kaavan (II)

25 mukainen yhdiste, jossa A' on seuraavan kaavan mukainen ryhmä:



(jossa R^8 , R^9 ja R^{11} ovat kuten määriteltiin edellä) tai kaavan (IIc) mukainen

30 yhdiste, joka on kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa A' on seuraavan kaavan mukainen ryhmä:



(jossa R^8 , R^9 ja R^{11} ovat kuten määriteltiin edellä).

5 Vaihe E1:

Vaiheessa E1 kaavan (XII) mukainen yhdiste valmistetaan kaavan (XI) mukaisesta yhdisteestä pelkistämällä kaksoissidos ja alkoksikarbonyyliryhmä. Tämä reaktio on olennaisesti sama kuin se, joka kuvattiin edellä menetelmän A vaiheen A2 reaktiossa (b) ja voidaan suorittaa käyttämällä samoja reagensseja ja reaktio-olosuhteita.

Vaihe E2:

Vaiheessa E2 kaavan (XIII) mukainen yhdiste valmistetaan antamalla kaavan (XII) mukaisen yhdisteen reagoida hapetusaineen kanssa (esimerkiksi oksalyylikloridi-dimetyylisulfoksidi-trietyyliamiini, rikkiatrioksidi-pyridiinikompleksi, pyridiinikloroformaatti, pyridiinidikromaatti tai aktivoitu mangaanidioksidi). Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa $\pm 100^\circ\text{C}$, edullisesti $10\text{--}60^\circ\text{C}$. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytetyn liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 10 minuuttia - 10 tuntia, edullisemmin 20 minuuttia - 3 tuntia, tavallisesti riittää. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: halogenisoidut hiilivedyt, edullisesti halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten metyleenikloridi tai kloroformi; eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; ja esterit, kuten etyyliasetaatti.

Vaihe E3:

Vaiheessa E3 kaavan (IIb) mukainen yhdiste valmistetaan antamalla kaavan (XIII) mukaisen yhdisteen reagoida kaavan (IX) mukaisen yhdisteen kanssa. Tämä reaktio on olennaisesti sama kuin se, joka kuvattiin edellä menetelmän D vaiheessa D1 ja voidaan suorittaa käyttämällä samoja reagensseja ja reaktio-olosuhteita.

Vaihe E4:

Vaiheessa E4 kaavan (IIc) mukainen yhdiste valmistetaan pelkistämällä kaavan (IIb) mukainen yhdiste ja sen jälkeen eliminoimalla hydroksia suojaava ryhmä R^{12} . Tämä reaktio on olennaisesti sama kuin se, joka kuvattiin edellä menetelmän A vaiheessa A2 ja voidaan suorittaa käyttämällä samoja reagensseja ja reaktio-olosuhteita.

BIOLOGINEN VAIKUTUS**Testiesimerkki 1****Verisuonten kuroumakoe**

20

Kuroumia rotan häntäverisuonissa tutkittiin mentelmällä, jonka on kuvannut Van Neuten *et al.* (J. Oharmacol. Exp. Ther., 218, 217-230, 1981).

Sprague-Dawley -urosoittia, jokaisen painaessa noin 500 g, tapettiin nopeasti pusertamalla veri pois. Häntävaltimot leikattiin vapaaksi ympäröivästä kudoksesta ja leikattiin spiraalimaisiksi liuskoiksi (2 x 20 mm). Tuloksena saadut valmisteet asennettiin elinhauteisiin, jokaisen sisältäessä 10 ml Tyrodi-liuosta, joka pidettiin lämpötilassa 37 °C ja sitten kaasutettiin seoksella, joka sisälsi 95 til-% O_2 ja 5 % CO_2 . Valmisteiden annettiin asettua tasapainoon 1 tunti ennen kuin niitä käytettiin kokeeseen.

30

- Valmisteisiin asetettiin optimaalinen alkulepojännitys 0,5 g ja isometriset supistukset tallennettiin pakkosyrjäytysmuuntimilla. Testiyhdisteiden rentouttavat vaikutukset määriteltiin valmisteilla, jotka oli esi-supistettu 5-HT:llä (5-hydroksitryptamiini) ($3 \times 10^{-6}\text{M}$), joka on 5-HT₂ -reseptoreiden agonisti tai fenyylliefriinillä (10^{-6}M), joka on adrenaliini- α_1 -reseptoreiden agonisti. Kun supistusvastaus 5-HT:lle tai fenyylliefriinille oli saavuttanut vakiotilan testiyhdistettä lisättiin kerääntyvästi haudeväliaineeseen. Kokeiden lopussa papaveriinia (10^{-4}M) lisättiin maksimaalisen rentoutusvaikutuksen tuottamiseksi.
- 5
- 10 Rentoutus, joka aikaansaatii jokaisella testiyhdisteellä, laskettiin prosentuaalisena osuutena maksimaalisesta rentoutuksesta, jonka 10^{-4}M papaveriinia tuotti. Konsentraatiot, jotka aiheuttivat puolet maksimaalisesta rentoutuksesta (IC_{50}), laskettiin pienemmän neliömenetelmän avulla. Tulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4

5	Kokeen nro yhdiste	5-HT ₂	IC ₅₀ (nM) adrenaliini- α_1
	1	6,0	6800
	2	4,7	3600
	14	6,9	5600
	MCI-9042	72,0	50000
10			

Testiesimerkki 2

Reseptoria sitova koe

15

Aivomembraanifraktioita valmistettiin mentelmällä, jonka on kuvannut Leyson *et al.* (Mol. Pharmacol., 21, 301-314, 1982). Wistar-urosoittia, jokaisen painaessa 280–320 g, käytettiin koe-eläiminä.

20 Rotat tapettiin katkaisemalla kaula ja sitten aivot poistettiin välittömästi kalloista. kuori ja aivojuovio erotettiin, jäädytettiin ja sitten varastoitettiin lämpötilassa -80 °C, kunnes niitä tarvittiin.

Jäädytetyt aivokudokset asetettiin 50 mM:seen Tris-HCl -puskuriliuokseen (pH 7,7) ja homogenisoitiin käyttämällä Polytron PT-20; ne sentrifugoitiin sitten 49 000 g:ssä 10 minuuttia. [Tris on tris(hydroksimetyyli)aminometaani]. Tuloksena saatu pelletti suspensioitiin taas samaan Tris-puskuriliuokseen ja sentrifugointi toistettiin. Lopuksi tuloksena saatu pelletti suspensioitiin taas samaan Tris-puskuriliuokseen säätämällä proteiinisäältö arvoon 0,57 mg proteiinia per ml ja suspensio varastoitettiin lämpötilassa -80 °C.

30

Reseptorin sitomisanalyysi aloitettiin lisäämällä 440 μ l membraanisuspensiota putkeen, joka sisälsi 50 μ l ³H-ligandia ja 10 μ l testiyhdistettä (liuotettu simetyylisulf-

- oksidiin). Seos haudottiin yhden tunnin lämpötilassa 30 °C ja sitten reaktio pysäytettiin suodattamalla vakuuissa Whatman GF/B -lasin läpi. Suodatin huuhdeltiin kaksi kertaa kummallakin kerralla 4 ml:lla jääkylmää Tris-puskuriliuosta ja sitten ACS-II:ta lisättiin ja radioaktiivisuus suodattimella mitattiin käyttämällä nestemäistä sykelaskinta.

Ei-spesifinen sitominen analysoitiin ylimääräisen määrän 20 μ M atropiinin läsnäolossa.

- 10 Testiyhdisteen sidonnan inhibointi analysoitiin IC_{50} -arvon arvioimiseksi (se testiyhdisteen konsentraatio, joka aiheuttaa 50 prosenttisen sidonnan inhiboinnin) käyttämällä pienintä neliömenetelmää. Tulokset on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5

15

	Kokeen nro yhdiste	IC_{50} (ng/ml)	
		serotoniini-2	dopamiini-2
20	1	8,9	118
	2	4,0	6,2
	14	1,7	87,1
	20	54	8
	90	5,5	168

25

Kuten taulukon 4 tulokset selvästi kuvaavat, esillä olevan keksinnön yhdisteet sitoutuvat vahvasti ja selektiivisesti serotoniini-2 -reseptoriin.

- 30 Tästä voidaan vetää se johtopäätös, että esillä olevan keksinnön yhdisteet voimakkaasti ja selektiivisesti estävät serotoniini-2 -reseptorin, jota on verisuonten endoteelisoluisissa ja hiukkasissa. Tämän tuloksena ne ovat äärimmäisen käyttökelpoisia verisuonten kurouman ja verihiukasten agglutoinnin estämisessä serotoniini-2

- reseptoreiden kautta. Siksi nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia verenkiertoelimen tautien käsittelyssä ja uudestaan syntymisen ehkäisemisessä esimerkiksi sellaiset verettömyystaudit kuin sydänten rytmihäiriö, angina pectoris ja sydänlihassinfrakti, aivoverisuonten taudit, kuten verisuonen kouristus lukinkalvonalaisen verenvuodon jälkeen ja perifeeriset kiertohäiriöt, kuten Raynard-tauti ja Buerger-tauti.

Kuten taulukon 5 tulokset selvästi kuvaavat, esillä olevan keksinnön yhdisteet sitoutuvat vahvasti serotoniini-2- -reseptoreihin ja dopamiini-2- -reseptoreihin.

- 10 Johtopäätöksenä todetaan, että esillä olevan keksinnön yhdisteet vahvasti estävät serotiini-2 -reseptoreita ja dopamiini-2 -reseptoreita ja ne ovat siten äärimmäisen käyttökelpoisia psyykkisten tautien ehkäisyyn ja käsittelyyn, kuten psykoosi ilman ylimääräistä pyramidimaista oireyhtymää.
- 15 Näihin tarkoituksiin esillä olevan keksinnön yhdisteitä voidaan annostella suun kautta tai missä vain sopivassa muodossa esimerkiksi tabletteina, kapseleina, rakeina, pulvereina tai siirappeina tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti ruiskuttamalla, puikkoina tai vastaavina. Näitä farmaseuttisia valmisteita voidaan valmistaa sekoittamalla esillä olevan keksinnön yhdiste yhteen tai useampaan apuaineeseen, kuten
- 20 täyteaineeseen (esim. orgaaniset täyteaineet, joihin kuuluu sokerin johdannaiset, kuten laktoosi, sakkaroosi, glukoosi, mannitoli tai sorbitoli; tärkkelyksen johdannaiset, kuten maissitärkkelys, perunatarkkelys, α -tärkkelys, dekstriini tai karboksimeytylitärkkelys; selluloosan johdannaiset, kuten kiteinen selluloosa, alempi hydroksi-propyyli-substituoitu selluloosa, hydroksipropyylimetyyliselluloosa, karboksimeyty-
- 25 liselluloosa, karboksimeytyyliselluloosakalsium tai sisäisesti silloittunut karboksimeytyyliselluloosanatrium; arabikumi; dekstraani; ja Pullulaani; epäorgaaniset täyteaineet, joihin kuuluu silikaatit, kuten kevyt piihappoanhydridi (kolloidinen piidioksidi), synteettinen alumiinisilikaatti tai magnesiummetapiihappoaluminaatti; fosfaatit, kuten kalsiumfosfaatti; karbonaatit, kuten kalsiumkarbonaatti; ja sulfaatit, kuten kalsiumsul-
- 30 faatti); voiteluaineet (esim. metallistearaatit, kuten steariinihappo, kalsiumstearaatti tai magnesiumstearaatti; talkki; kolloidinen silika; vahat, kuten mehiläiskumi tai valaanpäänöljy; boorihappo; adipiinihappo; sulfaatit, kuten natriumsulfaatti; glykoli;

- fumariinihappo; natriumbentsoaatti; DL-leukiini; alifaattisten happojen natriumsuolat; lauryylisulfaatit, kuten natriumlauryylisulfaatti tai magnesiumlauryylisulfaatti; silikaatit, kuten piihappoanhydridi tai piihapon hydraatti; ja edelliset tärkkelyksen johdannaiset); sideaineet [esim. polyvinyylipyrrolidoni, Macrogol (glykolin polymeeri); ja samantyyppiset yhdisteet kuin edellä kuvatut täyteaineet]; hajoamisaineet (esim. samantapaiset yhdisteet kuin edellä olevat täyteaineet; ja kemiallisesti modifioitunut tärkkelysselluloosat, kuten ristosilloitettu karmeloosinatrium (ristosilloitettu natriumkarboksimeetyyliselluloosa), natriumkarboksimeetyylitärkkelys tai silloitettu polyvinyylipyrrolidoni); stabilointiaineet (esim. p-hydroksibentsoaatit, kuten metyyli-
10 parabeeni tai propyyliparabeeni; alkoholit, kuten klooributanoli, bentsyylialkoholi tai fenyylitietyylialkoholi; bentsalkoniumkloridi; fenolit, kuten fenoli tai kresoli; time-
rosali; dehydroetikkahappo; ja sorbiinihappo); korjausaine (esim. makeutusaineet, viinietikka tai parfyymit, joita tavanomaisesti käytetään); laimentimet ja vastaavat.
- 15 Annos vaihtelee riippuen potilaan tilasta ja iästä ja annostelun reitistä, mutta esimerkiksi esillä olevan keksinnön yhdisteitä voidaan annostella päivittäisenä annoksena 1—1000 mg (edullisesti 10—500 mg), kun kyseessä on suun kautta tapahtuva annostelu tai päivittäisenä annoksena 0,1—500 mg (edullisesti 1—300 mg), kun
20 kyseessä on suonensisäinen ruisku aikuiselle ihmispotilaalle, joka voidaan annostella yhtenä ainoana annoksena tai jaettuina annoksina.
- Keksintöä kuvataan lisäksi seuraavien ei-rajoittavien esimerkkien avulla, jotka kuvaavat esillä olevan keksinnön yhdisteiden valmistusta ja sen jälkeisillä valmistusesimerkeillä, jotka esittävät näissä esimerkeissä käytettyjen lähtöaineiden valmis-
25 tusta.

ESIMERKKI 1

3-Dimetyyliamino-1-[2-(4-fenyylibutyli)fenoksi]-2-propanolin hydrokloridi**5 1(a) 2-[2-(4-Fenyylibutyli)fenoksimetyyli]oksiraani**

7,84 g kalium-t-butoksidia lisättiin huoneen lämpötilassa liuokseen, joka sisälsi 15,81 g 2-(4-fenyylibutyli)fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3) 350 ml:ssa dimetyyliasetamidia ja tuloksena saatua seosta sekoitetaan samassa lämpötilassa 20 minuuttia, jonka jälkeen 11,46 ml epibromihydriiniä lisättiin siihen. Seosta sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa yön yli, jonka jälkeen reaktioseos jaettiin vesiosaan ja etyyliasetaattiosaan. Orgaaninen kerros pestiin sitten natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin avulla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 7:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 19,68 g (saanti 99,8 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 20 1,5—1,8 (4H, multipletti);
2,6—2,9 (6H, multipletti);
3,2—3,4 (1H, multipletti);
3,97 (1H, dublettien dubletti, $J = 5$ & 11 Hz);
4,19 (1H, dublettien dubletti, $J = 3$ & 11 Hz);
25 6,8—6,9 (2H, multipletti);
7,1—7,35 (7H, multipletti).

1(b) 3-Dimetyyliamino-1-[2-(4-fenyylibutyli)fenoksi]-2-propanoli

- 30 30 ml 50 tilavuusprosenttista vesipitoista dimetyyliamiinia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 19,68 g 2-[2-(4-fenyylibutyli)fenoksimetyyli]oksiraania [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 300 ml:ssa tetrahydrofuraania ja tuloksena saatua

seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Tämän jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja vaaleankeltainen öljyinen jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä metyleenikloridin ja metanolin välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 20,6 g (saanti 90,4 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,5—1,8 (4H, multipletti);
- 2,34 (6H, singletti);
- 10 2,3—2,8 (6H, multipletti);
- 3,9—4,2 (3H, multipletti);
- 6,8—7,3 (9H, multipletti).

1(c) 3-Dimetyyliamino-1-[2-(4-fenyylibutyli)fenoksi]-2-propanolin hydrokloridi

15

23,5 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 20,5 g 3-dimetyyliamino-1-[2-(4-fenyylibutyli)fenoksi]-2-propanolia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] 200 ml:ssa dioksaania ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 10 minuuttia. Tämän jälkeen se väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Näin saatu öljyinen jäännös liuotettiin 20 50 ml:aan etyyliasetaattia ja liuoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa. Kiteet, jotka saostuivat, kerättiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 22,1 g (saanti 97 %) otsikkoyhdistettä värittöminä neuloina, joiden sulamispiste oli 120—122 °C.

25 Ydinmagneettinen resonanssispektri ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$, 270 MHz), δ ppm:

- 1,5—1,8 (4H, multipletti);
- 2,5—2,7 (4H, multipletti);
- 2,89 (6H, singletti);
- 3,1—3,4 (2H, multipletti);
- 30 3,8—4,2 (2H, multipletti);
- 4,4—4,6 (1H, multipletti);
- 6,83 (1H, dubletti, $J = 8,3$ Hz);

6,91 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);

7,1—7,3 (7H, multiplletti).

Infrapuna-absorptiospektri (CHCl_3), ν_{max} cm^{-1} :

5 1600, 1585, 1493, 1474, 1450, 1225.

ESIMERKKI 2

N,N-Dimetyyli-3-[2-(4-fenyylibutyyli)fenoksi]propyyliamiinin hydrokloridi

10

2(a) N,N-Dimetyyli-3-[2-(4-fenyylibutyyli)fenoksi]propyyliamiini

96 mg natriumhydriä (55 prosenttisena p/p dispersiona mineraaliöljyssä) lisättiin samalla jäähdyttäen jäällä ja sekoitettiin liuokseen, joka sisälsi 226 mg 2-(4-fenyylibutyyli)fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3) 10 ml:ssa dimetyyliasetamidia ja tuloksena saatua liuosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Tämän jälkeen 174 mg 3-dimetyyliaminipropyylikloridin hydrokloridia lisättiin ja reaktioseosta sekoitettiin lämpötilassa 70°C 14 tuntia. Sitten se kaadettiin jääveteen ja vesipitoinen seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella vedettömän natriumsulfaatin avulla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Öljyinen jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä metyleenikloridin ja metanolin välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 210 mg (saanti 67 %) otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

25

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,5—1,8 (4H, multiplletti);

1,9—2,1 (2H, multiplletti);

2,29 (6H, singletti);

30 2,51 (2H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);

2,55—2,7 (4H, multiplletti);

4,00 (2H, tripletti, $J = 5,9$ Hz);

6,8—6,95 (2H, multiplatti);

7,1—7,3 (7H, multiplatti).

5 **2(b) N,N-Dimetyyli-3-[2-(4-fenyylibutyli)fenoksi]propyyliamiinin hydrokloridi**

0,18 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 210 mg N,N-dimetyyli-3-[2-(4-fenyylibutyli)fenoksi]propyyliamiinia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 5 ml:ssa etyyliasetaattia ja tuloksena saatu seos väkevöitiin tislamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös liuotettiin pieneen määrään etyyliasetaattia ja tuloksena saadun liuoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa. Kiteet, jotka saostuivat, kerättiin suodattamalla, jolloin saatiin 210 mg (saanti 89 %) otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 104—106 °C.

15

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,55—1,8 (4H, multiplatti);

2,3—2,45 (2H, multiplatti);

2,55—2,8 (4H, multiplatti);

20 2,76 (6H, singletti);

3,1—3,2 (2H, multiplatti);

4,06 (2H, tripletti, $J = 5,6$ Hz);

6,80 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz);

6,91 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);

25 7,1—7,3 (7H, multiplatti).

Infrapuna-absorptiospektri (KBr), ν_{max} cm^{-1} :

1600, 1586, 1494, 1472, 1452, 1241.

30

ESIMERKKI 3

N,N-Dimetyyli-2-[2-(4-fenyylibutyli)fenoksi]etyyliamiinin hydrokloridi**5 3(a) N,N-Dimetyyli-2-[2-(4-fenyylibutyli)fenoksi]etyyliamiini**

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 2, 226 mg 2-(4-fenyylibutyli)fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3), 96 mg natriumhydridiä (55 prosenttisena p/p dispersiona mineraaliöljyssä) ja 173 mg
10 dimetyyliaminoetyylikloridin hydrokloridia annettiin reagoida dimetyyliasetamidissa. Uutettu raakatuote puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä metyleenikloridin ja metanolin välistä 20:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 230 mg (saanti 77 %) otsikkoyhdistettä öljynä.

15 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,5—1,8 (4H, multipletti);

2,35 (6H, singletti);

2,55—2,7 (4H, multipletti);

2,74 (2H, tripletti, $J = 5,9$ Hz);

20 4,07 (2H, tripletti, $J = 5,9$ Hz);

6,8—6,95 (2H, multipletti);

7,1—7,3 (7H, multipletti).

3(b) N,N-Dimetyyli-2-[2-(4-fenyylibutyli)fenoksi]etyyliamiinin hydrokloridi

25

0,39 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 230 mg N,N-dimetyyli-2-[2-(4-fenyylibutyli)fenoksi]etyyliamiinia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 5 ml:ssa etyyliasetaatia ja tuloksena saadun seoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa. Kiteet, jotka saostuivat, kerättiin suodattamalla, pestiin etyyliasetaatilla ja kuivattiin in vacuo, jolloin saatiin 241 mg (saanti 93 %) otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 170—173 °C.

30

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,5—1,8 (4H, multipletti);
2,55—2,8 (4H, multipletti);
2,83 (6H, singletti);
5 3,37 (2H, tripletti, $J = 4,4$ Hz);
4,46 (2H, tripletti, $J = 4,4$ Hz);
6,83 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz);
6,94 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
7,1—7,3 (7H, multipletti).

10

Infrapuna-absorptiospektri (KBr), ν_{max} cm^{-1} :

1602, 1588, 1497, 1473, 1454, 1244.

ESIMERKKI 4

15

N,N-Dimetyyli-2-[2-(4-fenyylibutyyli)fenoksi]etyyliamiinin hydrokloridi

4(a) N,N-Dietyyli-2-[2-(4-fenyylibutyyli)fenoksi]etyyliamiini

- 20 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 2, 340 mg 2-(4-fenyylibutyyli)fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3), 140 mg natriumhydridiä (55 prosenttinen p/p dispersio mineraaliöljyssä) ja 310 mg 2-dietyyliaminoetyylikloridin hydrokloridia annettiin ragoida 20 ml:ssa dimetyyliasetamidia. Raakatuote, uutettuna, jota seurasi esimerkin 2 menetelmä,
25 puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä metyleenikloridin ja metanolin välistä 30:1 tilavuusseosta eluentina, jolloin saatiin 480 g (saanti 98 %) otsikkoyhdistettä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 30 1,08 (6H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
1,55—1,8 (4H, multipletti);
2,6—2,75 (8H, multipletti);

2,89 (2H, tripletti, $J = 6,3$ Hz);
4,04 (2H, tripletti, $J = 6,3$ Hz);
6,8—6,95 (2H, multipletti);
7,1—7,35 (7H, multipletti).

5

4(b) N,N-Dietyyli-2-[2-(4-fenyylibutyli)fenoksi]etyyliamiinin hydrokloridi

0,59 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 490 mg N,N-dietyyli-2-[2-(4-fenyylibutyli)fenoksi]etyyliamiinia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 5 ml:ssa etyyliasetaattia ja kiteet, jotka saostuivat, kerättiin suodattamalla, pestiin etyyliasetaatilla ja kuivattiin in vacuo, jolloin saatiin 216 mg (saanti 40 %) otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 135—138 °C.

15 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,42 (6H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
1,5—1,8 (4H, multipletti);
2,5—2,7 (4H, multipletti);
3,05—3,35 (4H, multipletti);
20 3,35—3,5 (2H, multipletti);
4,45—4,55 (2H, multipletti);
6,86 (1H, dubletti, $J = 8,3$ Hz);
6,94 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
7,1—7,3 (7H, multipletti).

25

Infrapuna-absorptiospektri (KBr), ν_{max} cm^{-1} :
1602, 1588, 1497, 1456, 1246.

ESIMERKKI 6

4-{2-[2-(4-Fenyylibutylyli)fenoksi]etyyli}morfoliinin hydrokloridi**5 6(a) 4-{2-[2-(4-Fenyylibutylyli)fenoksi]etyyli}morfoliini**

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 2, 340 mg 2-(4-fenyylibutylyli)fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3), 330 mg 4-(2-kloorietyyli)morfoliinin hydrokloridia ja 140 mg natriumhydridiä (55
10 prosenttisena p/p dispersiona mineraaliöljyssä) annettiin reagoida 20 ml:ssa dimetyyliasetamidia. Raaka jäännös, joka uutettiin esimerkissä 2 kuvatulla tavalla, puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatia ja heksaanin välistä 3:2 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 390 mg (saanti 76 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

15

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,55—1,8 (4H, multiplatti);

2,55—2,7 (8H, multiplatti);

2,79 (2H, triplatti, $J = 5,9$ Hz);

20 3,72 (4H, triplatti, $J = 4,6$ Hz);

4,10 (2H, triplatti, $J = 5,9$ Hz);

6,81 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);

6,87 (1H, triplatti, $J = 7,3$ Hz);

7,05—7,3 (7H, multiplatti).

25

6(b) 4-{2-[2-(4-Fenyylibutylyli)fenoksi]etyyli}morfoliinin hydrokloridi

0,57 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 390 mg 4-{2-[2-(4-fenyylibutylyli)fenoksi]etyyli}morfoliinia [valmistettu kuten kuvattiin
30 vaiheessa (a) edellä] 5 ml:ssa etyyliasetaatia ja tuloksena saatu seos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Öljyinen jäännös liuotettiin etyyliasetaatilla ja tuloksena saadun liuoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa. Kiteet, jotka

saostuivat, kerättiin suodattamalla ja kuivattiin in vacuo, jolloin saatiin 400 mg (saanti 92 %) otsikkoyhdistettä värittöminä neuloina, joiden sulamispiste oli 129–131 °C.

- 5 Ydinmagneettinen resonanssispektri ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$, 270 MHz), δ ppm:
- 1,5–1,8 (4H, multipletti);
 - 2,55–2,7 (4H, multipletti);
 - 2,8–3,7 (4H, multipletti);
 - 3,33 (2H, tripletti, $J = 4,4$ Hz);
 - 10 3,8–4,3 (4H, multipletti);
 - 4,51 (2H, tripletti, $J = 4,4$ Hz);
 - 6,84 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz);
 - 6,94 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
 - 7,1–7,3 (7H, multipletti).

15

Infrapuna-absorptiospektri (KBr), ν_{max} cm^{-1} :

1602, 1587, 1496, 1471, 1452, 1241.

ESIMERKKI 9

20

1-{2-[4-(2-Syanofenyyli)butyyli]fenoksi}-3-dimetyyliamino-2-propanolin hydrokloridi

9(a) 2-{2-[4-(2-Syanofenyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraani

25

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(a), 634 mg 2-[4-(2-syanofenyyli)butyyli]fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 11), 283 mg kalium-t-butoksidia ja 345 mg epibromihydriiniä annettiin reagoida 6 ml:ssa dimetyyliasetamidia. Raaka tuote, joka uutettiin kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 1, puhdistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 690 mg (saanti 89 %) otsikkoyhdistettä öljynä.

30

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,5—2,0 (4H, multipletti);
- 2,5—3,1 (6H, multipletti);
- 3,1—3,4 (1H, multipletti);
- 5 3,7—4,3 (2H, multipletti);
- 6,6—7,6 (8H, multipletti).

9(b) 1-{2-[4-(2-Syanofenyyli)butyyli]fenoksi}-3-dimetyyliamino-2-propanoli

- 10 2 ml 50 tilavuusprosentista vesipitoista dimetyyliamiinia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 319 mg 2-{2-[4-(2-syanofenyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraania [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 10 ml:ssa tetrahydrofuraania ja tuloksena saadun seoksen annettiin reagoida ja työstettiin samanlaisisella tavalla kuin kuvattiin esimerkissä 1(b). Tuloksena saatu raakatuote puhdistettiin sitten kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä metyleenikloridin ja metanolin välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 267 mg (saanti 73 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 20 1,6—1,8 (4H, multipletti);
- 2,35 (6H, singletti);
- 2,46 (1H, dublettien dubletti, $J = 3,6 \text{ \& } 11,9 \text{ Hz}$);
- 2,59 (1H, dublettien dubletti, $J = 9,2 \text{ \& } 11,9 \text{ Hz}$);
- 2,68 (2H, tripletti, $J = 7,2 \text{ Hz}$);
- 25 2,88 (2H, tripletti, $J = 7,2 \text{ Hz}$);
- 3,9—4,15 (3H, multipletti);
- 6,8—6,95 (2H, multipletti);
- 7,1—7,35 (4H, multipletti);
- 7,49 (1H, tripletti, $J = 8,6 \text{ Hz}$);
- 30 7,59 (1H, dubletti, $J = 9,2 \text{ Hz}$).

**9(c) 1-{2-[4-(2-Syanofenyyli)butyyli]fenoksi}-3-dimetyyliamino-2-propanolin
hydrokloridi**

- 5 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(c), liuosta, joka sisälsi 267 mg 1-{2-[4-(2-syanofenyyli)butyyli]fenoksi}-3-dimetyyliamino-2-propanolia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] sopivassa määrässä etyyliasettaattia käsiteltiin 0,5 ml:lla kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa. Liuotin poistettiin sitten tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös kuivattiin in vacuo, jolloin saatiin 294 mg otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,6—1,8 (4H, multipletti);
2,64 (2H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
2,85 (2H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
15 2,9—3,1 (6H, multipletti);
3,3—3,55 (2H, multipletti);
3,96 (1H, tripletti, $J = 9,2$ Hz);
4,18 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,6$ & $9,2$ Hz);
4,55—4,7 (1H, multipletti);
20 6,84 (1H, dubletti, $J = 8,6$ Hz);
6,91 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
7,1—7,3 (4H, multipletti);
7,53 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
7,60 (1H, dubletti, $J = 7,3$ Hz).

25

Infrapuna-absorptiospektri (nestekalvo), ν_{max} cm^{-1} :

2225, 1595, 1585, 1490, 1450, 1240.

ESIMERKKI 10

2-{4-[2-(3-Dimetyyliamino-2-hydroksipropoksi)fenyyli]butyyli}bentsamidi

- 5 2 ml vesiliuosta, joka sisälsi 1 g natriumhydroksidia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 430 mg 1-{2-[4-(2-syanofenyyli)butyyli]fenoksi}-3-dimetyyliamino-2-propanolia [valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä 9(b)] 5 ml:ssa etanolia ja tuloksena saatu seos kuumennettiin palautuksessa 15 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos neutralisoitiin lisäämällä vesipitoista kloorivetyhappoa, jonka jälkeen se väkevöitiin haihduttamalla
- 10 alennetussa paineessa. Tuloksena saatu liuos sekoitettiin etanolin kanssa ja liu-
kenemattomat aineet suodatettiin pois. Suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa
paineessa ja jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämäl-
lä metyleenikloridin ja metanolin välistä 3:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin
väritön öljyinen aine, joka liuotettiin pieneen määrään metyleenikloridia ja annettiin
- 15 sitten seistä huoneen lämpötilassa. Kiteet, jotka saostuivat, kerättiin suodattamalla ja
kuivattiin *in vacuo*, jolloin saatiin 238 mg (saanti 62 %) otsikkoyhdistettä värittöminä
kiteinä, joiden sulamispiste oli 149—151 °C.

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi + D₂O,
- 20 270 MHz), δ ppm:
- ... 1,5—1,7 (4H, multipletti);
2,60 (2H, tripletti, $J = 6,6$ Hz);
2,7—2,85 (2H, multipletti);
2,77 (6H, singletti);
- 25 3,0—3,3 (2H, multipletti);
3,9—4,05 (2H, multipletti);
.. 4,2—4,05 (1H, multipletti);
6,8—7,0 (2H, multipletti);
7,1—7,4 (6H, multipletti).

30

Infrapuna-absorptiospektri (KBr), $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

1652, 1615, 1492, 1451, 1373, 1243.

ESIMERKKI 11

**1-{2-[4-(3,5-Dimetoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-3-dimetyyliamino-2-propanolin
hydrokloridi**

5

11(a) 2-{2-[4-(3,5-Dimetoksifenyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraani

10 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(a), 1,9 g 2-[4-(3,5-dimetoksifenyyli)butyyli]fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 9), 0,75 g kalium-t-butoksidia ja 0,91 g epikloorihydriiniä annettiin reagoida 20 ml:ssa dimetyyliasetamidia. Raakajäännös, joka uutettiin esimerkissä 1(a) kuvatulla tavalla, puhdistettiin, jolloin saatiin 1,81 g (saanti 80 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

15 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 60 MHz), δ ppm:

1,5—1,9 (4H, multipletti);

2,4—3,0 (6H, multipletti);

3,1—3,6 (1H, multipletti);

3,76 (6H, singletti);

20 3,8—4,6 (2H, multipletti);

6,34 (3H, leveä singletti);

6,7—7,4 (4H, multipletti).

25 **11(b) 1-{2-[4-(3,5-Dimetoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-3-dimetyyliamino-2-propanoli**

30 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(b), liuosta, joka sisälsi 0,42 g 2-{2-[4-(3,5-dimetoksifenyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraania [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 10 ml:ssa tetrahydrofuraania, käsiteltiin 2 ml:lla 50 tilavuusprosenttisella vesipitoisella dimetyyliamiinilla. Puhdistamisen jälkeen saatiin 0,29 g (saanti 62 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,6—1,7 (4H, multiplletti);
- 2,33 (6H, singletti);
- 2,44 (1H, dublettien dubletti, $J = 3,3$ & $11,9$ Hz);
- 5 2,5—2,7 (5H, multiplletti);
- 3,77 (6H, singletti);
- 3,9—4,15 (3H, multiplletti);
- 6,25—6,4 (3H, multiplletti);
- 6,8—6,95 (2H, multiplletti);
- 10 7,1—7,2 (2H, multiplletti).

11(c) 1-{2-[4-(3,5-Dimetoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-3-dimetyyliamino-2-propanolin hydrokloridi

- 15 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(c), 2 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 0,29 g 1-{2-[4-(3,5-dimetoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-3-dimetyyliamino-2-propanolia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] etyyliasetaatissa. Sitten liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös kuivattiin in vacuo,
- 20 jolloin saatiin 320 mg otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,55—1,7 (4H, multiplletti);
- 2,5—2,7 (4H, multiplletti);
- 25 2,88 (6H, singletti);
- 3,1—3,3 (2H, multiplletti);
- 3,77 (6H, singletti);
- 3,85—4,0 (1H, multiplletti);
- 4,1—4,2 (1H, multiplletti);
- 30 4,45—4,65 (1H, multiplletti);
- 6,30 (3H, singletti);
- 6,82 (1H, dubletti, $J = 8,6$ Hz);

6,91 (1H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);

7,1—7,2 (2H, multipletti).

Infrapuna-absorptiospektri (nestekalvo), $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

5 1596, 1494, 1463, 1429, 1242, 1204, 1150.

ESIMERKKI 12

10 3-[N,N-Bis(2-hydroksietyyli)amino]-1-{2-[4-(3,5-dimetoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin hydrokloridi

12(a) 3-[N,N-Bis(2-hydroksietyyli)amino]-1-{2-[4-(3,5-dimetoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanoli

15 530 mg dietanoliamiinia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 345 mg 2-{2-[4-(3,5-dimetoksifenyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraania [valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä 11(a)] 10 ml:ssa tetrahydrofuraania ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin lämpötilassa $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 24 tuntia. Tämän jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin
20 läpi käyttämällä metyleenikloridin ja metanolin välistä 7:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 333 mg otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,55—1,7 (4H, multipletti);

25 2,5—2,9 (10H, multipletti);

3,55—3,8 (4H, multipletti);

3,76 (6H, singletti);

3,9—4,05 (2H, multipletti);

4,05—4,2 (1H, multipletti);

30 6,25—6,35 (3H, multipletti);

6,81 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);

6,88 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);

7,1—7,2 (2H, multiplatti).

12(b) 3-[N,N-Bis(2-hydroksietyyli)amino]-1-{2-[4-(3,5-dimetoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin hydrokloridi

5

0,37 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 333 mg 3-[N,N-bis(2-hydroksietyyli)amino]-1-{2-[4-(3,5-dimetoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 5 ml:ssa etyyliasetaattia ja tuloksena saatu seos väkevöitiin tislaamalla alennetussa paineessa. Näin saatu 10 öljyinen jäännös liuotettiin sitten pieneen määrään etyyliasetaattia ja liuoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa. Kiteet, jotka saostuivat, kerättiin ja kuivattiin in vacuo, jolloin saatiin 270 mg (saanti 75 %) otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 78—80 °C.

15 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,5—1,7 (4H, multiplatti);

2,5—2,7 (4H, multiplatti);

3,2—3,7 (6H, multiplatti);

3,74 (6H, singletti);

20 3,9—4,2 (6H, multiplatti);

4,5—4,65 (1H, multiplatti);

6,26 (1H, singletti);

6,29 (2H, singletti);

6,80 (1H, dubletti, $J = 8,6$ Hz);

25 6,87 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);

7,05—7,2 (2H, multiplatti).

Infrapuna-absorptiospektri (KBr), ν_{max} cm^{-1} :

1596, 1495, 1460, 1428, 1246, 1205, 1150.

30

ESIMERKKI 13

1{2-[4-(3,5-Dimetoksifenyli)butyyli]fenoksi}-3-(4-hydroksipiperidino)-2-propanolin hydrokloridi

5

13(a) 1-{2-[4-(3,5-Dimetoksifenyli)butyyli]fenoksi}-3-(4-hydroksipiperidino)-2-propanoli

561 mg kalium-t-butoksidia lisättiin samalla jäähdyttäen jäällä liuokseen, joka sisälsi
10 688 mg 4-hydroksipiperidiinin hydrokloridia metanolissa ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Tämän jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa, jäännös sekoitettiin tetrahydrofuraanin kanssa ja liukenemattomat aineet suodatettiin pois. Suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin väritön öljy, joka liuotettiin 20 ml:aan tetrahydrofuraania. 1,02 g 2-{2-[4-(3,5-dimetoksifenyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraania
15 [valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä 11(a)] ja seosta sekoitettiin lämpötilassa 60 °C viisi tuntia. Tämän jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös jaettiin etyliasetaattiosaan ja vesiosaan. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin avulla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa
20 paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä metyleenikloridin ja metanolin välistä 5:1 tilavuusseosta eluentina, jolloin saatiin 1,26 g (saanti 95 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

25 1,55—1,75 (6H, multipletti);
1,8—2,0 (2H, multipletti);
2,2—2,35 (1H, multipletti);
2,45—2,7 (7H, multipletti);
2,7—2,85 (1H, multipletti);
30 2,9—3,0 (1H, multipletti);
3,7—3,85 (1H, multipletti);
3,77 (6H, singletti);

3,9—4,2 (3H, multiplletti);
6,25—6,4 (3H, multiplletti);
6,8—6,95 (2H, multiplletti);
7,1—7,2 (2H, multiplletti).

5

13(b) 1-{2-[4-(3,5-Dimetoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-3-(4-hydroksipiperidino)-2-propanolin hydrokloridi

10 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 11(c), liuosta, joka sisälsi 810 mg 1-{2-[4-(3,5-dimetoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-3-(4-hydroksipiperidino)-2-propanolia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] etyyliasetaatissa, käsiteltiin 1,4 ml:lla kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa. Liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös kuivattiin *in vacuo*, jolloin saatiin 876 mg otsikkoyhdistettä värittömänä amorfisena kiinteänä aineena.

15

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,55—1,7 (4H, multiplletti);
1,8—2,0 (2H, multiplletti);
2,4—2,7 (6H, multiplletti);
20 3,0—3,6 (6H, multiplletti);
3,77 (6H, singletti);
3,87 (1H, tripletti, $J = 8,2$ Hz);
4,05—4,3 (2H, multiplletti);
4,5—4,7 (1H, multiplletti);
25 6,31 (3H, singletti);
6,80 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
6,91 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
7,1—7,25 (2H, multiplletti).

30 Infrapuna-absorptiospektri (molten kalvo), ν_{max} cm^{-1} :

1596, 1495, 1455, 1429, 1242, 1205, 1151, 1053.

ESIMERKKI 14

**3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(3-metoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin
hydrokloridi**

5

14(a) 2-{2-[4-(3-Metoksifenyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraani

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(a),
3,40 g 2-[4-(3-metoksifenyyli)butyyli]fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmis-
tusesimerkissä 7), 1,5 g kalium-t-butoksidia ja 3,63 g epibromihydriiniä annettiin
10 reagoita 70 ml:ssa dimetyyliasetamia. Raakajäännös, joka uutettiin esimerkissä
1(a) kuvatulla tavalla, puhdistettiin, kuten kuvattiin esimerkissä 1(a), jolloin saatiin
3,73 g (saanti 90 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

15 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,6—1,8 (4H, multipletti);

2,55—2,7 (4H, multipletti);

2,74 (1H, dublettien dubletti, $J = 2,6$ & $4,6$ Hz);

2,88 (1H, tripletti, $J = 4,6$ Hz);

20 3,25—3,4 (1H, multipletti);

3,79 (3H, singletti);

3,98 (1H, dublettien dubletti, $J = 5,3$ & $11,2$ Hz);

4,20 (1H, dublettien dubletti, $J = 3,3$ & $11,2$ Hz);

6,7—6,95 (5H, multipletti);

25 7,1—7,2 (3H, multipletti).

14(b) 3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(3-metoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanoli

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(b), liuosta,
30 joka sisälsi 300 mg 2-{2-[4-(3-metoksifenyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraania
[valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] tetrahydrofuraanissa, käsiteltiin 50
tilavuusprosenttisella vesipitoisella dimetyyliamiinilla. Puhdistamisen jälkeen, kuten

kuvattiin esimerkissä 1(b), saatiin 335 mg (saanti 97 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 5 1,55—1,75 (4H, multipletti);
2,34 (6H, singletti);
2,45 (1H, dublettien dubletti, $J = 4$ & 12,5 Hz);
2,5—2,7 (5H, multipletti);
3,79 (3H, singletti);
10 3,9—4,15 (3H, multipletti);
6,7—6,95 (3H, multipletti).

**14(c) 3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(3-metoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin
hydrokloridi**

15

- 0,71 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 335 mg 3-dimetyyliamino-1-{2-[4-(3-metoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 5 ml:ssa etyyliasetaattia ja tuloksena saatu seos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu öljyinen
20 jäännös liuotettiin pieneen määrään etyyliasetaattia ja liuoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa. Kiteet, jotka saostuivat, kerättiin suodattamalla ja kuivattiin in vacuo, jolloin saatiin 295 mg (saanti 80 %) otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 102—104 °C.

25 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,55—1,75 (4H, multipletti);
2,55—2,7 (4H, multipletti);
2,87 (6H, singletti);
3,1—3,3 (2H, multipletti);
30 3,89 (3H, singletti);
3,92 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,6$ & 9,9 Hz);
4,14 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,6$ & 9,9 Hz);

4,45—4,6 (1H, multipletti);
6,7—7,0 (5H, multipletti);
7,1—7,25 (3H, multipletti).

- 5 Infrapuna-absorptiospektri (KBr), $\nu_{\max}$ cm⁻¹:
1611, 1602, 1584, 1492, 1478, 1456, 1281, 1259, 1239.

ESIMERKKI 15

- 10 **3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(2-metoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin
hydrokloridi**

15(a) 2-{2-[4-(2-Metoksifenyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraani

- 15 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(a), 230 mg
2-[4-(2-metoksifenyyli)butyyli]fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimer-
kissä 4), 101 mg kalium-t-butoksidia ja 246 mg epibromihydriiniä annettiin reagoida
15 ml:ssa dimetyyliasetamidia. Raakajäännös, joka uutettiin esimerkissä 1(a)
kuvatulla tavalla, puhdistettiin, kuten kuvattiin esimerkissä 1(a), jolloin saatiin 260
20 mg (saanti (93 %) otsikkoyhdistettä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

- 1,55—1,75 (4H, multipletti);
2,55—2,75 (4H, multipletti);
25 2,76 (1H, dublettien dubletti, J = 2,6 & 5,3 Hz);
2,85—2,95 (1H, multipletti);
3,3—3,4 (1H, multipletti);
3,81 (3H, singletti);
4,00 (1H, dublettien dubletti, J = 5,3 & 11,2 Hz);
30 4,19 (1H, dublettien dubletti, J = 2,6 & 11,2 Hz);
6,7—6,95 (4H, multipletti);
7,0—7,2 (4H, multipletti).

15(b) 3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(2-metoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanoli

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(b), liuosta, joka sisälsi 260 mg 2-{2-[4-(2-metoksifenyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraania
5 [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 10 ml:ssa tetrahydrofuraania, käsiteltiin 2 ml:lla 50 tilavuusprosenttista vesipitoista dimetyyliamiinia ja työstiin sitten. Tuloksena saatu raakatuote puhdistettiin sitten kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä metyleenikloridin ja metanolin välistä 10:1 tilavuusseosta eluentina, jolloin saatiin 250 mg (saanti 84 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,6—1,7 (4H, multipletti);

2,35 (6H, singletti);

2,48 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,0$ & $12,5$ Hz);

15 2,55—2,7 (5H, multipletti);

3,81 (3H, singletti);

3,94 (1H, dublettien dubletti, $J = 5,3$ & $9,2$ Hz);

4,0—4,3 (2H, multipletti);

6,8—6,95 (4H, multipletti);

20 7,1—7,25 (4H, multipletti).

15(c) 3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(2-metoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin hydrokloridi

25 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(c), liuosta, joka sisälsi 250 mg 3-dimetyyliamino-1-{2-[4-(2-metoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] 5 ml:ssa etyyliasetaattia, käsiteltiin 0,35 ml:lla kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa. Liuotin poistettiin sitten tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös kuivattiin *in vacuo*, jolloin saatiin
30 275 mg (kvantitatiivinen saanti) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$, 270 MHz), δ ppm:

- 1,55—1,75 (4H, multipletti);
- 2,55—2,7 (4H, multipletti);
- 2,89 (6H, singletti);
- 5 3,15—3,4 (2H, multipletti);
- 3,80 (3H, singletti);
- 3,93 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,8$ & $9,8$ Hz);
- 4,15 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,4$ & $9,8$ Hz);
- 4,5—4,6 (1H, multipletti);
- 10 6,8—7,0 (4H, multipletti);
- 7,1—7,25 (4H, multipletti).

Infrapuna-absorptiospektri (CHCl_3), ν_{max} cm^{-1} :

1600, 1585, 1490, 1465, 1450, 1240.

15

ESIMERKKI 16

3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(4-isopropyylifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin hydrokloridi

20

16(a) 2-{2-[4-(4-Isopropyylifenyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraani

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(a), 3,04 g 1-[4-(4-isopropyylifenyyli)butyyli]fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 8), 1,27 g kalium-t-butoksidia ja 3,11 g epibromihydriiniä annettiin reagoidea 60 ml:ssa dimetyyliasetamia. Raakatuote, joka uutettiin esimerkissä 1(a) kuvatulla tavalla, puhdistettiin, kuten kuvattiin esimerkissä 1(a), jolloin saatiin 3,23 g (saanti 88 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

30 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,23 (6H, dubletti, $J = 6,6$ Hz);
- 1,6—1,75 (4H, multipletti);

- 2,55—3,0 (7H, multipletti);
 3,3—3,4 (1H, multipletti);
 3,98 (1H, dublettien dubletti, $J = 5,3$ & $10,6$ Hz);
 4,19 (1H, dublettien dubletti, $J = 3,3$ & $10,6$ Hz);
 5 6,81 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
 6,89 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
 7,05—7,2 (6H, multipletti).

10 **16(b) 3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(4-isopropyylifenylyli)butyyli]fenoksi}-2-propanoli**

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(b), liuosta, joka sisälsi 648 mg 2-{2-[4-(4-isopropyylifenylyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraania [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 13 ml:ssa tetrahydrofuraania,
 15 käsiteltiin 2,6 ml:lla 50 tilavuusprosenttista vesipitoista dimetyyliamiinia. Reaktioseos työstettiin ja puhdistettiin, kuten kuvattiin esimerkissä 1(b), jolloin saatiin 703 mg (saanti 95 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 20 1,23 (6H, dubletti, $J = 7,3$ Hz);
 1,6—1,75 (4H, multipletti);
 2,33 (6H, singletti);
 2,44 (1H, dublettien dubletti, $J = 4$ & $11,9$ Hz);
 2,5—2,7 (5H, multipletti);
 25 2,8—3,0 (1H, multipletti);
 3,9—4,15 (3H, multipletti);
 6,8—6,95 (2H, multipletti);
 7,1—7,2 (6H, multipletti).

16(c) 3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(4-isopropyylifenylyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin hydrokloridi

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(c), 1 ml
5 kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 703 mg 3-dimetyyliamino-1-{2-[4-(4-isopropyylifenylyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] 7 ml:ssa etyyliasetaattia. Tuloksena saatu seos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu öljyinen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja annettiin seistä. Kiteet, jotka saostuivat,
10 kerättiin suodattamalla ja kuivattiin *in vacuo*, jolloin saatiin 665 mg (saanti 82 %) otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 76–77 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,23 (6H, dubletti, $J = 7,3$ Hz);
15 1,55–1,7 (4H, multiplletti);
2,55–2,7 (4H, multiplletti);
2,88 (6H, singletti);
2,8–3,0 (1H, multiplletti);
3,15–3,35 (2H, multiplletti);
20 3,93 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,9$ & $9,2$ Hz);
4,16 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,6$ & $9,2$ Hz);
4,5–4,65 (1H, multiplletti);
6,83 (1H, dubletti, $J = 8,6$ Hz);
6,91 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
25 7,05–7,2 (6H, multiplletti).

Infrapuna-absorptiospektri (KBr), ν_{max} cm^{-1} :

1602, 1588, 1496, 1464, 1454, 1247.

ESIMERKKI 17

**3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(3-metyylifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin
hydrokloridi**

5

17(a) 2-{2-[4-(3-Metyylifenyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraani

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(a), 1,90 g 2-[4-(3-metyylifenyyli)butyyli]fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 10), 0,89 g kalium-t-butoksidia ja 1,08 g epibromihydriiniä annettiin reagoida 20 ml:ssa dimetyyliasetamidia. Raakatuote, joka uutettiin esimerkissä 1(a) kuvatulla tavalla, puhdistettiin, kuten kuvattiin esimerkissä 1(a), jolloin saatiin 1,83 g (saanti 78 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

15 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,6—1,75 (4H, multiplatti);

2,32 (3H, singletti);

2,5—2,7 (4H, multiplatti);

2,74 (1H, dublettien dubletti, $J = 2,6$ & $5,3$ Hz);

20 2,88 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,0$ & $5,3$ Hz);

3,25—3,4 (1H, multiplatti);

3,98 (1H, dublettien dubletti, $J = 5,3$ & $11,2$ Hz);

4,20 (1H, dublettien dubletti, $J = 3,3$ & $11,2$ Hz);

6,8—7,2 (8H, multiplatti).

25

17(b) 3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(3-metyylifenyyli)butyyli]fenoksi}2-propanoli

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(b), 1,83 g 2-{2-[4-(3-metyylifenyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraania [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] liuotettuna 20 ml:aan tetrahydrofuraania, käsiteltiin

30

4 ml:lla 50 tilavuusprosenttista vesipitoista dimetyyliamiinia. Näin saatu raakatuote puhdistettiin, kuten kuvattiin esimerkissä 1(b), jolloin saatiin 1,25 g (saanti 59 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

- 5 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
1,55—1,7 (4H, multipletti);
2,32 (9H, singletti);
2,4—2,8 (6H, multipletti);
3,8—4,1 (3H, multipletti);
10 6,7—7,2 (8H, multipletti).

17(c) 3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(3-metyylifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin hydrokloridi

- 15 1,25 g 3-dimetyyliamino-1-{2-[4-(3-metyylifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] adsorboitiin kolonnissa, joka oli pakattu CM Sephadex (tavaramerkki) C-25 (H^+ tyyppi), käyttämällä metanolia liuottimena ja sitten absorbaatti eluoiitiin kloorivedyn 0,1 N liuoksella metanolissa. Eluaatti väkevöitiin haihduuttamalla alennetussa paineessa ja kuivattiin *in vacuo*,
20 jolloin saatiin 0,93 g (saanti 67 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
1,6—1,75 (4H, multipletti);
2,32 (3H, singletti);
25 2,55—2,7 (4H, multipletti);
2,85 (6H, singletti);
3,1—3,3 (2H, multipletti);
3,92 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,3$ & $9,2$ Hz);
4,14 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,6$ & $9,2$ Hz);
30 4,5—4,65 (1H, multipletti);
6,82 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
6,85—7,05 (4H, multipletti);

7,1—7,25 (3H, multipletti).

Infrapuna-absorptiospektri (nestekalvo), $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

1601, 1588, 1494, 1453, 1243.

5

ESIMERKKI 18

**1-[2-(4-Fenyylibutyyli)fenoksi]-3-(4-fenyylipiperatsin-1-yyli)-2-propanolin
hydrokloridi**

10

18(a) 1-[2-(4-Fenyylibutyyli)-3-(4-fenyylipiperatsin-1-yyli)-2-propanoli

3,89 g N-fenyylipiperatsiinia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 1,69 g 2-[2-(4-fenyylibutyyli)fenoksimetyyli]oksiraania [valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä 1(a)]

15 30 ml:ssa asetnitiiliä ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin lämpötilassa 50 °C kolme tuntia. Tämän jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 2:3 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 920 mg (saanti 34 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

20

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,5—1,8 (4H, multipletti);

2,5—2,7 (8H, multipletti);

2,75—2,9 (2H, multipletti);

25 3,15—3,3 (4H, multipletti);

3,9—4,2 (3H, multipletti);

6,8—7,4 (14H, multipletti).

18(b) 1-[2-(4-Fenyylibutylyli)fenoksi]-3-(4-fenyylipiperatsin-1-yyli)-2-propanolin hydrokloridi

1,55 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 920 mg
5 1-[2-(4-fenyylibutylyli)fenoksi]-3-(4-fenyylipiperatsin-1-yyli)-2-propanolia [valmis-
tettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 20 ml:ssa etyyliasetaattia ja tuloksena
saadun seoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa yhden tunnin ajan. Kiteet, jotka
saostuivat, kerättiin suodattamalla ja kuivattiin *in vacuo*, jolloin saatiin 990 mg
(saanti 92 %) otsikkoyhdistettä värittömänä pulverina, jonka sulamispiste oli 102—
10 104 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,55—1,8 (4H, multipletti);
2,55—2,7 (4H, multipletti);
15 3,3—4,8 (13H, multipletti);
6,81 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz);
6,92 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
7,1—7,3 (7H, multipletti);
7,4—7,6 (3H, multipletti);
20 7,82 (2H, dubletti, $J = 7,3$ Hz).

Infrapuna-absorptiospektri (KBr), ν_{max} cm^{-1} :

1599, 1587, 1493, 1453, 1442, 1245.

25

ESIMERKKI 19

3-(Imidatsol-1-yyli)-1-[2-(4-fenyylibutylyli)fenoksi]-2-propanolin hydrokloridi

19(a) 3-(Imidatsol-1-yyli)-1-[2-(4-fenyylibutylyli)fenoksi]-2-propanoli

30

940 mg imidatsolia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 780 mg 2-[2-(4-fenyylibutyly-
li)fenoksimetyyli]oksiraania [valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä 1(a)] 25 ml:ssa

asetnitriliä ja tuloksena saatua seosta kuumennettiin palautuksessa 24 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos vapautettiin liuottimesta tislamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä metyleenikloridin ja metanolin välistä 20:1 tilavuusseosta eluenttina,
 5 jolloin saatiin 798 mg (saanti 82 %) otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,55—1,8 (4H, multipletti);
- 2,6—2,75 (4H, multipletti);
- 10 3,8—4,3 (5H, multipletti);
- 6,78 (1H, dubletti, $J = 8,6$ Hz);
- 6,9—6,95 (2H, multipletti);
- 7,01 (1H, singletti);
- 7,1—7,3 (7H, multipletti);
- 15 7,46 (1H, singletti).

19(b) 3-(Imidatsol-1-yyli)-1-[2-(4-fenyylibutyyli)fenoksi]-2-propanolin hydrokloridi

- 20 1,7 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 790 mg 3-(imidatsol-1-yyli)-1-[2-(4-fenyylibutyyli)fenoksi]-2-propanolia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] etyyliasetaatissa ja tuloksena saadun seoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa kolme tuntia. Kiteet, jotka saostuivat, kerättiin suodattamalla ja kuivattiin in vacuo, jolloin saatiin 810 mg (saanti 92 %) otsikkoyhdistettä
 25 värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 128—130 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,65—1,8 (4H, multipletti);
- 2,6—2,7 (4H, multipletti);
- 30 3,72 (1H, tripletti, $J = 8,8$ Hz);
- 4,12 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,4$ & 9,5 Hz);
- 4,3—4,45 (2H, multipletti);

- 4,55 (1H, dubletti, $J = 12,5$ Hz);
 6,80 (1H, dubletti, $J = 8,1$ Hz);
 6,91 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
 6,95 (1H, singletti);
 5 7,1—7,3 (8H, multipletti);
 9,26 (1H, singletti).

Infrapuna-absorptiospektri (KBr), $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

1601, 1574, 1494, 1476, 1452, 1240.

10

ESIMERKKI 20

N,N-Dimetyyli-3-{2-[4-(2-metoksifenyyli)butyyli]fenoksi}propyyliamiininhydrokloridi

15

20(a) N,N-Dimetyyli-3-{2-[4-(2-metoksifenyyli)butyyli]fenoksi}propyyliamiini

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 2(a), 200 mg 2-[4-(2-metoksifenyyli)butyyli]fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 4), 75 mg natriumhydridiä (55 prosenttisena p/p dispersiona mineraaliöljyssä) ja 0,14 mg 3-dimetyyliaminopropyylikloridin hydrokloridia annettiin reagoida 20 ml:ssa dimetyyliasetamidia. Raakatuote, joka uutettiin esimerkissä 2(a) kuvatulla tavalla, puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä metyleenikloridin ja metanolin välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 227 mg 25 (saanti 85 %) otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,6—1,75 (4H, multipletti);
 1,9—2,1 (2H, multipletti);
 30 2,32 (6H, singletti);
 2,57 2H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);
 2,6—2,7 (4H, multipletti);

3,81 (3H, singletti);
4,01 (2H, tripletti, $J = 5,9$ Hz);
6,75—6,95 (4H, multipletti);
7,1—7,3 (4H, multipletti).

5

**20(b) N,N-Dimetyyli-3-{2-[4-(2-metoksifenyyli)butyyli]fenoksi}propyyliamiinin
hydrokloridi**

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(c),
10 0,24 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 227 mg
N,N-dimetyyli-3-{2-[4-(2-metoksifenyyli)butyyli]fenoksi}propyyliamiinia [valmis-
tettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 5 ml:ssa etyyliasetaattia. Kiteet, jotka
saostuivat, kerättiin suodattamalla ja kuivattiin *in vacuo*, jolloin saatiin 120 mg
(saanti 48 %) otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli
15 130—133 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,55—1,75 (4H, multipletti);
2,3—2,5 (2H, multipletti);
20 2,6—2,7 (4H, multipletti);
2,77 (6H, singletti);
3,17 (2H, tripletti, $J = 8$ Hz);
3,80 (3H, singletti);
4,01 (2H, tripletti, $J = 5,4$ Hz);
25 6,75—6,95 (4H, multipletti);
7,05—7,25 (4H, multipletti).

Infrapuna-absorptiospektri (KBr), ν_{max} cm^{-1} :

1600, 1588, 1497, 1472, 1242.

30

ESIMERKKI 21

**3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(4-metyylifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin
hydrokloridi**

5

21(a) 1-{2-[4-(4-Metyylifenyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraani

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(a),
0,70 g 2-[4-(4-metyylifenyyli)butyyli]fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmis-
10 tusesimerkissä 6), 0,33 g kalium-t-butoksidia ja 0,8 g epibromihydriiniä annettiin
reagoida 40 ml:ssa dimetyyliasetamia. Raakatuote, joka uutettiin esimerkissä 1(a)
kuvatulla tavalla, puhdistettiin, kuten kuvattiin esimerkissä 1(a), jolloin saatiin
0,63 g (saanti 73 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

15 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,55—1,75 (4H, multipletti);

2,31 (3H, singletti);

2,55—2,7 (4H, multipletti);

2,74 (1H, dublettien dubletti, $J = 2,6$ & $5,3$ Hz);

20 2,85—2,95 (1H, multipletti);

3,3—3,4 (1H, multipletti);

3,98 (1H, dublettien dubletti, $J = 5,3$ & $11,2$ Hz);

4,19 (1H, dublettien dubletti, $J = 3,3$ & $11,2$ Hz);

6,81 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);

25 6,89 (1H, tripletti, $J = 6,9$ Hz);

7,07 (4H, singletti);

7,1—7,2 (2H, multipletti).

21(b) 3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(4-metyylifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanoli

30

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(b), liuosta,
joka sisälsi 0,63 g 2-{2-[4-(4-metyylifenyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraania

- [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 10 ml:ssa tetrahydrofuraania, käsiteltiin 2 ml:lla 50 tilavuusprosenttista vesipitoista dimetyyliamiinia. Näin saatu raakatuote puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä metyleenikloridin ja metanolin välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin
- 5 0,65 g (saanti 89 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,65—1,8 (4H, multipletti);
2,31 (3H, singletti);
10 2,33 (6H, singletti);
2,35—2,7 (6H, multipletti);
3,9—4,15 (3H, multipletti);
6,8—6,9 (2H, multipletti);
7,0—7,2 (2H, multipletti);
15 7,07 (4H, singletti).

21(c) 3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(4-metyylifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin hydrokloridi

- 20 0,95 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 640 mg 3-dimetyyliamino-1-{2-[4-(4-metyylifenyyli)butyyli]denoksi}-2-propanolia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (c) edellä] sopivassa määrässä etyyliasetaattia ja tuloksena saatu liuos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös kuivattiin sitten *in vacuo*, jolloin saatiin 708 mg (kvantitatiivinen
- 25 saanti) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,55—1,7 (4H, multipletti);
2,31 (3H, singletti);
30 2,5—2,7 (4H, multipletti);
2,87 (6H, singletti);
3,1—3,4 (2H, multipletti);

- 3,92 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,8 \text{ \& } 9,3 \text{ Hz}$);
 4,15 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,6 \text{ \& } 9,3 \text{ Hz}$);
 4,5—4,65 (1H, dubletti, $J = 8,3 \text{ Hz}$);
 6,91 (1H, tripletti, $J = 7,1 \text{ Hz}$);
 5 7,0—7,2 (6H, multipletti).

Infrapuna-absorptiospektri (CHCl_3), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

1600, 1585, 1525, 1495, 1475, 1455, 1235.

10

ESIMERKKI 22

**3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(2-hydroksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin
hydrokloridi**

- 15 **22(a) 2-{2-[4-(2-Bentsyylioksifenyyli)-1-buten-1-yyli]fenoksimetyyli}oksiraani**

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(a), 330 g 2-[4-(2-bentsyylioksifenyyli)-1-buten-1-yyli]fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 14), 124 mg kalium-t-butoksidia ja 151 mg epibromihydriniä
 20 annettiin reagoida 10 ml:ssa dimetyyliasetamidia. Raakatuote, joka uutettiin esimerkissä 1(a) kuvatulla tavalla, puhdistettiin, kuten kuvattiin esimerkissä 1(a), jolloin saatiin 328 mg (saanti 85 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), $\delta \text{ ppm}$:

- 25 2,5—2,95 (6H, multipletti);
 3,3—3,4 (1H, multipletti);
 3,9—4,05 (1H, multipletti);
 4,15—4,25 (1H, multipletti);
 5,10 & 5,11 (yhdessä 2H, kumpikin singletti);
 30 5,7—7,5 (15H, multipletti).

22(b) 3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(2-hydroksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanoli

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(b), liuosta, joka sisälsi 328 mg 2-{2-[4-(2-bentsyylioksifenyyli)-1-buten-1-yyli]fenoksi-
 5 metyyli}oksiraania [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] liuotettuna 5 ml:aan tetrahydrofuraania, käsiteltiin 3 ml:lla 50 tilvauusprosenttista vesipitoista dimetyyliamiinia. Raakatuote puhdistettiin, kuten kuvattiin esimerkissä 1(b), jolloin saatiin 3-dimetyyliamino-1-{2-[4-(2-bentsyylioksifenyyli)-1-buten-1-yyli]fenoksi}-2-propanolia värittömänä öljynä.

10

Koko tämä väritön öljy liuotettiin 20 ml:aan etanolia. Tuloksena saatua seosta sekoitettiin lämpötilassa 50 °C 1,5 tuntia vetyatmosfäärissä ilmakehän paineessa ja 20 mg 5 prosenttista p/p palladium-kivihiilen läsnäollessa. Tämän jälkeen katalysaattori poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa
 15 paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä metyleenikloridin ja metanolin välistä 9:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 281 mg (saanti 96 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 20 1,6—1,8 (4H, multipletti);
 2,35 (6H, singletti);
 2,42 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,0$ & $12,5$ Hz);
 2,55—2,8 (5H, multipletti);
 3,9—4,2 (3H, multipletti);
 25 6,7—7,2 (8H, multipletti).

22(c) 3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(2-hydroksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin hydrokloridi

30 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(c), 0,5 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 281 mg 3-dimetyyliamino-1-{2-[4-(2-hydroksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolia [valmis-

tettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] etyyliasetaatissa. Reaktioseos väkevöitiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu öljyinen jäännös liuotettiin etyyliasetaatilla; sitten liuotin jäähdytettiin. Kiteet, jotka saostuivat, kerättiin suodattamalla ja kuivattiin *in vacuo*, jolloin saatiin 156 mg (saanti 50 %) 5 otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 122—124 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi + D₂O, 270 MHz), δ ppm:

- 1,5—1,65 (4H, multipletti);
- 10 2,5—2,7 (4H, multipletti);
- 2,83 (6H, singletti);
- 3,15—3,4 (2H, multipletti);
- 3,85—4,05 (2H, multipletti);
- 4,2—4,4 (1H, multipletti);
- 15 6,65—7,2 (8H, multipletti);
- 9,21 (1H, singletti).

Infrapuna-absorptiospektri (KBr), $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

1604, 1591, 1494, 1454, 1243.

20

ESIMERKKI 23

3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(3-hydroksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin hydrokloridi

25

23(a) 2-{2-[4-(3-Metoksimetoksifenyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraani

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(a), 2,87 g 2-[4-(3-metoksimetoksifenyyli)butyyli]fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 5), 1,18 g kalium-t-butoksidia ja 1,67 g epibromihydriiniä 30 annettiin reagoida 30 ml:ssa dimetyyliasetamidia. Raaakatuote, joka uutettiin

esimerkissä 1(a) kuvatulla tavalla, puhdistettiin, kuten kuvattiin esimerkissä 1(a), jolloin saatiin 2,05 g (saanti 60 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 60 MHz), δ ppm:

- 5 1,5—1,9 (4H, multipletti);
- 2,4—3,0 (6H, multipletti);
- 3,1—3,6 (1H, multipletti);
- 3,47 (3H, singletti);
- 3,8—4,6 (2H, multipletti);
- 10 5,14 (2H, singletti);
- 6,7—7,4 (8H, multipletti).

23(b) 3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(3-metoksimetoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanoli

15

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(b), 1,40g2-{2-[4-(3-metoksimetoksifenyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraania[valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] liuotettuna 14 ml:aan tetrahydrofuraania, käsiteltiin 2,8 ml:lla 50 tilavuusprosenttista vesipitoista dimetyyliamiinia. Raakatuote

20 puhdistettiin, kuten kuvattiin esimerkissä 1(b), jolloin saatiin 1,51 g (saanti 95 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 60 MHz), δ ppm:

- 1,5—1,9 (4H, multipletti);
- 25 2,30 (6H, singletti);
- 2,3—3,0 (6H, multipletti);
- 3,46 (3H, singletti);
- 3,8—4,3 (3H, multipletti);
- 5,15 (2H, singletti);
- 30 6,7—7,3 (8H, multipletti).

**23(c) 3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(3-hydroksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin
hydrokloridi**

- 5 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 1,00 g 3-
5 dimetyyliamino-1-{2-[4-(3-metoksimetoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolia
[valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (c) edellä] 10 ml:ssa metyleenikloridia ja tulok-
sena saadun seoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa 15 minuuttia. Tämän
jälkeen reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa ja tuloksena
saatu jäännös liuotettiin etyyliasetaatilla ja annettiin sitten seistä. Kiteet, jotka
10 saostuivat, kerättiin suodattamalla ja kuivattiin *in vacuo*, jolloin saatiin 0,87 g (saanti
89 %) otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 124—125 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi + D₂O,
270 MHz), δ ppm:

- 15 1,45—1,7 (4H, multipletti);
2,4—2,65 (4H, multipletti);
2,84 (6H, singletti);
3,1—3,3 (2H, multipletti);
3,9—4,1 (2H, multipletti);
20 4,2—4,4 (1H, multipletti);
6,5—6,65 (3H, multipletti);
6,8—7,2 (5H, multipletti);
9,19 (1H, singletti).

- 25 Infrapuna-absorptiospektri (KBr), $\nu_{\max}$ cm⁻¹:
1600, 1586, 1494, 1484, 1475, 1453, 1242.

ESIMERKKI 24

1-{2-[4-(2-Kloorifenylyli)butyyli]fenoksi}-3-dimetyyliamino-2-propanolin hydrokloridi

5

24(a) 2-{2-[4-(2-Kloorifenylyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraani

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(a), 800 mg 2-[4-(2-kloorifenylyli)butyyli]fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 10 18), 344 mg kalium-t-butoksidia ja 835 mg epibromihydriiniä annettiin reagoida 20 ml:ssa dimetyyliasetamidia. Raakatuote, joka uutettiin esimerkissä 1(a) kuvatulla tavalla, puhdistettiin, kuten kuvattiin esimerkissä 1(a), jolloin saatiin 860 mg (saanti 88 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

15 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,6—1,8 (4H, multipletti);

2,68 (2H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);

2,7—2,85 (3H, multipletti);

2,89 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,0$ & $5,0$ Hz);

20 3,3—3,4 (1H, multipletti);

3,99 (1H, dublettien dubletti, $J = 5,3$ & $11,2$ Hz);

4,20 (1H, dublettien dubletti, $J = 3,3$ & $11,2$ Hz);

6,82 (1H, dubletti, $J = 8,6$ Hz);

6,90 (1H, tripletti, $J = 7,9$ Hz);

25 7,05—7,4 (6H, multipletti).

24(b) 1-{2-[4-(2-Kloorifenylyli)butyyli]fenoksi}-3-dimetyyliamino-2-propanoli

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(b), 860 mg 30 2-{2-[4-(2-kloorifenylyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraania[valmistettukutenkuvattiin vaiheessa (a) edellä] liuotettuna 20 ml:aan tetrahydrofuraania käsiteltiin 4 ml:ssa 50 tilavuusprosenttista vesipitoista dimetyyliamiinia. Näin saatu raakatuote puhdistettiin,

kuten kuvattiin esimerkissä 1(b), jolloin saatiin 790 mg (saanti 80 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 5 1,6—1,8 (4H, multipletti);
- 2,33 (6H, singletti);
- 2,44 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,0$ & $11,9$ Hz);
- 2,5—2,8 (5H, multipletti);
- 3,9—4,15 (3H, multipletti);
- 10 6,8—6,95 (2H, multipletti);
- 7,1—7,4 (6H, multipletti).

24(c) 1-{2-[4-(2-Kloorifenyyli)butyyli]fenoksi}-3-dimetyyliamino-2-propanolin hydrokloridia

15

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 17(c), 500 mg 1-{2-[4-(2-kloorifenyyli)butyyli]fenoksi}-3-dimetyyliamino-2-propanolia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] muunnettiin hydrokloridiksi antamalla sen kulkea kolonnin läpi, joka oli pakattu CM Sephadex C-25 (H^+ tyyppi).

- 20 Raakatuote puhdistettiin, kuten kuvattiin esimerkissä 17(c), jolloin saatiin 398 mg (saanti 72 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,55—1,75 (4H, multipletti);
- 25 2,62 (2H, tripletti, $J = 6,6$ Hz);
- 2,75 (2H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
- 2,85—3,0 (6H, multipletti);
- 3,2—3,35 (2H, multipletti);
- 3,93 (1H, dublettien dubletti, $J = 8,0$ & $9,2$ Hz);
- 30 4,16 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,0$ & $9,2$ Hz);
- 4,5—4,65 (1H, multipletti);
- 6,82 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);

6,91 (1H, tripletti, $J = 7,9$ Hz);

7,1—7,4 (6H, multipletti).

Infrapuna-absorptiospektri (nestekalvo), $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

5 1601, 1588, 1494, 1475, 1453, 1243.

ESIMERKKI 25

10 1-{2-[4-(3-Kloorifenyli)butyyli]fenoksi}-3-dimetyyliamino-2-propanolin hydro-
kloridi

25(a) 2-{2-[4-(3-Kloorifenyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraani

15 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(a), 800 mg
2-[4-(3-kloorifenyli)butyyli]fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä
17), 344 mg kalium-t-butoksidia ja 835 mg epibromihydriiniä annettiin reagoida
20 ml:ssa dimetyyliasetamidia. Raakatuote, joka uutettiin esimerkissä 1(a) kuvatulla
tavalla, puhdistettiin, kuten kuvattiin esimerkissä 1(a), jolloin saatiin 840 mg (saanti
86 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

20

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,55—1,75 (4H, multipletti);

2,55—1,75 (4H, multipletti);

2,74 (1H, dublettien dubletti, $J = 2,6$ & $5,3$ Hz);

25 2,89 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,0$ & $5,3$ Hz);

3,25—3,4 (1H, multipletti);

3,97 (1H, dublettien dubletti, $J = 5,3$ & $11,2$ Hz);

4,21 (1H, dublettien dubletti, $J = 2,6$ & $11,2$ Hz);

6,82 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);

30 6,90 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);

7,0—7,25 (6H, multipletti).

25(b) 1-{2-[4-(3-Kloorifenylyli)butyyli]fenoksi}-3-dimetyyliamino-2-propanoli

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(b), 840 mg 2-{2-[4-(3-kloorifenylyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraania [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] liuotettuna 20 ml:aan tetrahydrofuraania käsiteltiin 4 ml:lla 50 tilavuusprosenttista vesipitoista dietyyliamiinia. Raakatuote puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä metyleenikloridin ja metanolin välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 789 mg (saanti 82 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,55—1,75 (4H, multiplletti);

2,33 (6H, singletti);

2,42 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,0$ & $12,5$ Hz);

15 2,5—2,7 (5H, multiplletti);

3,9—4,15 (3H, multiplletti);

6,8—6,95 (2H, multiplletti);

7,0—7,25 (6H, multiplletti).

20 **25(c) 1-{2-[4-(3-Kloorifenylyli)butyyli]fenoksi}-3-dimetyyliamino-2-propanolin hydrokloridi**

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 17(c), 760 mg 1-{2-[4-(3-kloorifenylyli)butyyli]fenoksi}-3-dimetyyliamino-2-propanolia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] muunnettiin hydrokloridiksi antamalla sen kulkea kolonnin läpi, joka oli pakattu CM Sephadex C-25 (H^+ tyyppi) ja jälleenkiteyttämällä se etyyliasetaatista, jolloin saatiin 571 mg (saanti 68 %) otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli $83\text{--}85^\circ\text{C}$.

30 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,5—1,8 (4H, multiplletti);

2,12 (4H, tripletti, $J = 6,6$ Hz);

- 2,90 (6H, singletti);
3,15—3,35 (2H, multiplletti);
3,94 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,9 \text{ \& } 9,2 \text{ Hz}$);
4,15 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,6 \text{ \& } 9,2 \text{ Hz}$);
5 4,5—4,7 (1H, multiplletti);
6,84 (1H, dubletti, $J = 7,9 \text{ Hz}$);
6,94 (1H, triplletti, $J = 7,6 \text{ Hz}$);
7,04 (1H, dubletti, $J = 6,6 \text{ Hz}$);
7,1—7,3 (5H, multiplletti).

10

Infrapuna-absorptiospektri (KBr), $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

1598, 1459, 1477, 1455, 1251.

ESIMERKKI 26

15

**3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(4-metoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin
hydrokloridi**

26(a) 2-{2-[4-(4-Metoksifenyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraani

20

- Liuos, joka sisälsi 1,53 g dietyyliatsodikarboksylaattia 2 ml:ssa metyleenikloridia
lisättiin pisara kerrallaan samalla jäädyttäen jäällä ja sekoittaen, liuokseen, joka
sisälsi 1,5 g 2-[4-(4-metoksifenyyli)butyyli]fenolia (valmistettu kuten kuvataan
valmistusesimerkissä 12), 0,65 g glysidolia ja 2,3 g trifenyylifosfiinia 25 ml:ssa
25 metyleenikloridia ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,5
tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos sekoitettiin veteen ja metyleenikloridikerros, joka
erottui, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla ja väkevöitiin sitten haihdutta-
malla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromato-
grafiaalla silikageelin läpi käyttämällä hekseenin ja etyyliasetaatin välistä 4:1 tilavuus-
30 seosta eluenttina, jolloin saatiin 0,54 g (saanti 29 %) otsikkoyhdistettä värittömänä
öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,55—1,75 (4H, multipletti);
- 2,55—2,7 (4H, multipletti);
- 2,74 (1H, dublettien dubletti, $J = 2,6 \text{ \& } 5,3 \text{ Hz}$);
- 5 2,88 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,0 \text{ \& } 5,3 \text{ Hz}$);
- 3,3—3,4 (1H, multipletti);
- 3,78 (3H, singletti);
- 3,97 (1H, dublettien dubletti, $J = 5,3 \text{ \& } 11,2 \text{ Hz}$);
- 4,20 (1H, dublettien dubletti, $J = 3,3 \text{ \& } 11,2 \text{ Hz}$);
- 10 6,75—6,95 (4H, multipletti);
- 7,05—7,2 (4H, multipletti).

26(b) 3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(4-metoksifenylyli)butyyli]fenoksi}-2-propanoli

- 15 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(b), 208 mg 2-{2-[4-(4-metoksifenylyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraania [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] liuottuna 5 ml:aan tetrahydrofuraania käsiteltiin 1 ml:lla 50 tilavuusprosenttista vesipitoista dimetyyliamiinia. Raakatuote puhdistettiin, kuten kuvattiin esimerkissä 1(b), jolloin saatiin 223 mg (saanti 93 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.
- 20

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,55—1,75 (4H, multipletti);
- 2,33 (6H, singletti);
- 25 2,43 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,0 \text{ \& } 12,5 \text{ Hz}$);
- 2,5—2,75 (5H, multipletti);
- 3,78 (3H, singletti);
- 3,9—4,15 (3H, multipletti);
- 6,8—6,95 (4H, multipletti);
- 30 7,05—7,2 (4H, multipletti).

**26(c) 3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(4-metoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin
hydrokloridi**

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(c),
- 5 0,23 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 216 mg 3-dimetyyliamino-1-{2-[4-(4-metoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] 10 ml:ssa etyyliasetaattia. Reaktioseos väkevöitiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös laimennettiin 10 ml:ssa etyyliasetaattia ja annettiin sitten seistä. Kiteet, jotka saos-
- 10 tuivat, kerättiin suodattamalla, jolloin saatiin 191 mg (saanti 80 %) otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 97–98 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,5–1,7 (4H, multipletti);
- 15 2,5–2,65 (4H, multipletti);
- 2,87 (6H, singletti);
- 3,1–3,35 (2H, multipletti);
- 3,78 (3H, singletti);
- 3,93 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,9$ & $9,2$ Hz);
- 20 4,14 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,6$ & $9,2$ Hz);
- 4,5–4,6 (1H, multipletti);
- 6,8–7,0 (4H, multipletti);
- 7,05–7,2 (4H, multipletti).
- 25 Infrapuna-absorptiospektri (KBr), ν_{max} cm^{-1} :
- 1610, 1584, 1513, 1496, 1473, 1465, 1452, 1243.

ESIMERKKI 27

**2-Dimetyyliamino-1-[2-(4-fenyylibutyyli)fenoksimetyyli]etyylivetysukkinaatin
hydrokloridi**

5

0,57 g sukkiinin anhydridiä lisättiin liuokseen, joka sisälsi 1,79 g 3-dimetyyliamino-1-[2-(4-fenyylibutyyli)fenoksi]-2-propanolia [valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä 1(b)] 50 ml:ssa asetonia ja tuloksena saatua seosta kuumennettiin palautuksessa kaksi tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos jäähdytettiin ja 1,5 ml kloorivedyn 4 N liuosta
10 dioksaanissa lisättiin ja seoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa. Kiteet, jotka saostuivat, kerättiin suodattamalla ja kuivattiin *in vacuo*, jolloin saatiin 2,20 g (saanti 93 %) otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 123–125 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 15 1,55—1,75 (4H, multiplatti);
2,5—2,9 (8H, multiplatti);
2,85 (6H, singletti);
3,3—3,55 (2H, multiplatti);
4,10 (1H, dublettien dubletti, $J = 5,3$ & $10,6$ Hz);
20 4,20 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,0$ & $10,6$ Hz);
5,6—5,8 (1H, multiplatti);
6,80 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
6,92 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
7,1—7,35 (7H, multiplatti).

25

Infrapuna-absorptiospektri (KBr), ν_{max} cm^{-1} :

1736, 1718, 1599, 1493, 1461, 1452, 1402, 1379, 1249, 1209, 1166.

ESIMERKKI 28

3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(2-naftyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin hydrokloridi

5

28(a) 2-{2-[4-(2-Naftyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraani

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(a), 300 mg 2-[4-(2-naftyyli)butyyli]fenolia [valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 15),
10 122 mg kalium-t-butoksidia ja 301 mg epibromihydriiniä annettiin reagoida 15 ml:ssa dimetyyliasetamidia. Raakatuote, joka uutettiin esimerkissä 1(a) kuvatulla tavalla, puhdistettiin, kuten kuvattiin esimerkissä 1(a), jolloin saatiin 303 mg (saanti 84 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

15 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,6—1,9 (4H, multipletti);

2,6—2,9 (6H, multipletti);

3,2—3,3 (1H, multipletti);

3,94 (1H, dublettien dubletti, $J = 5,9$ & $11,2$ Hz);

20 4,17 (1H, dublettien dubletti, $J = 3,3$ & $11,2$ Hz);

6,7—7,9 (11H, multipletti).

28(b) 3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(2-naftyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanoli

25 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(b), 291 mg 2-{2-[4-(2-naftyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraania [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 5 ml:ssa tetrahydrofuraania käsiteltiin 1 ml:lla 50 tilavuusprosenttista vesipitoista dimetyyliamiinia. Näin saatu raakajäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä metyleenikloridin ja metanolin
30 välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 279 mg (saanti 84 %) otsikkoyhdistettä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,6—1,85 (4H, multipletti);
- 2,29 (6H, singletti);
- 2,35—2,6 (2H, multipletti);
- 5 2,67 (2H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
- 2,80 (2H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
- 3,9—4,1 (3H, multipletti);
- 6,8—7,9 (11H, multipletti).

10 **28(c) 3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(2-naftyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin hydrokloridi**

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 17(c),
279 mg 3-dimetyyliamino-1-{2-[4-(2-naftyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolia [valmis-
15 tettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] muunnettiin hydrokloridiksi antamalla sen
kulkea kolonnin läpi, joka oli pakattu CM Sephadex C-25 (H^+ -tyyppi), jolloin
saatiin 270 mg (saanti 88 %) otsikkoyhdistettä värittömänä pulverina.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 20 1,55—1,8 (4H, multipletti);
- 2,55—2,7 (2H, multipletti);
- 2,62 (3H, singletti);
- 2,63 (3H, singletti);
- 2,79 (2H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
- 25 2,9—3,2 (2H, multipletti);
- 3,88 (1H, tripletti, $J = 8,6$ Hz);
- 4,0—4,15 (1H, multipletti);
- 4,4—4,55 (1H, multipletti);
- 6,81 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
- 30 6,91 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
- 7,1—7,5 (5H, multipletti);
- 7,57 (1H, singletti);

7,7—7,85 (3H, multiplatti).

ESIMERKKI 29

5 **3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(1-naftyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin hydroklo-
ridi**

29(a) 2-{2-[4-(1-Naftyyli)butyyli]fenoksimetyyli]oksiraani

- 10 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(a), 329 mg 2-[4-(1-naftyyli)butyyli]fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 16), 134 mg kalium-t-butoksidia ja 334 mg epibromihydriiniä annettiin reagoida 15 ml:ssa dimetyyliasetamidia. Raakatuote, joka uutettiin esimerkissä 1(a) kuvatulla tavalla, puhdistettiin, kuten kuvattiin esimerkissä 1(a), jolloin saatiin 316 mg (saanti 80 %) 15 otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,65—1,9 (4H, multiplatti);
2,65—2,8 (3H, multiplatti);
20 2,83 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,0$ & $5,3$ Hz);
3,11 (2H, triplatti, $J = 7,3$ Hz);
3,25—3,35 (1H, multiplatti);
3,97 (1H, dublettien dubletti, $J = 5,3$ & $11,2$ Hz);
4,19 (1H, dublettien dubletti, $J = 3,3$ & $11,2$ Hz);
25 6,81 (1H, dubletti, $J = 8,6$ Hz);
6,89 (1H, triplatti, $J = 7,3$ Hz);
7,1—7,55 (6H, multiplatti);
7,69 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
7,84 (1H, dubletti, $J = 7,3$ Hz);
30 8,03 (1H, dubletti, $J = 7,3$ Hz).

29(b) 3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(1-naftyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanoli

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(b), 300 mg 2-{2-[4-(1-naftyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksiraania [valmistettu kuten kuvattiin
5 vaiheessa (a) edellä] liuotettuna 6 ml:aan tetrahydrofuraania käsiteltiin 1,2 ml:lla 50 tilavuusprosenttista vesipitoista dimetyyliamiinia. Raakatuote puhdistettiin, kuten kuvattiin esimerkissä 1(b), jolloin saatiin 265 mg (saanti 77 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

10 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,7-1,9 (4H, multipletti);

2,29 (6H, singletti);

2,41 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,0$ & $12,5$ Hz);

2,56 (1H, dublettien dubletti, $J = 9,5$ & $12,5$ Hz);

15 2,69 (2H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);

3,10 (2H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);

3,9-4,1 (3H, multipletti);

6,8-8,1 (11H, multipletti).

20 **29(c) 3-Dimetyyliamino-1-{2-[4-(1-naftyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolin
hydrokloridi**

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 17(c),
265 mg 3-dimetyyliamino-1-{2-[4-(1-naftyyli)butyyli]fenoksi}-2-propanolia [valmis-
25 tettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] muunnettiin hydrokloridiksi antamalla sen kulkea kolonnin läpi, joka on pakattu CM Sephadex:lla C-25 (H^+ -tyyppi), jolloin saatiin 200 mg (saanti 60 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

30 1,65—1,9 (4H, multipletti);

2,5—2,7 (2H, multipletti);

2,62 (3H, singletti);

- 2,66 (3H, singletti);
 2,9—3,2 (4H, multipletti);
 3,8—3,95 (1H, multipletti);
 4,0—4,2 (1H, multipletti);
 5 4,4—4,6 (1H, multipletti);
 6,81 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
 6,92 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
 7,1—7,5 (6H, multipletti);
 7,71 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
 10 7,85 (1H, dubletti, $J = 9,2$ Hz);
 8,01 (1H, dubletti, $J = 8,6$ Hz).

Infrapuna-absorptiospektri (KBr), $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

1598, 1588, 1494, 1453, 1242.

15

ESIMERKKI 30

3-Dimetyyliamino-1-[2-(3-metyyli-4-fenyylibutyyli)fenoksi]-2-propanolin hydro-
kloridi

20

30(a) 2-[2-(3-Metyyli-4-fenyylibutyyli)fenoksimetyyli]oksiraani

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(a), 0,98 g 2-(3-metyyli-4-fenyylibutyyli)fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimer-
- 25 kissä 13), 0,46 g kalium-t-butoksidia ja 0,56 g epibromihydriiniä annettiin reagoida 10 ml:ssa dimetyyliasetamidia. Raakatuote, joka uutettiin esimerkissä 1(a) kuvatulla tavalla, puhdistettiin, kuten kuvattiin esimerkissä 1(a), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

30 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 0,94 (3H, dubletti, $J = 6,8$ Hz);
 1,4—1,9 (3H, multipletti);

- 2,42 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,9 \text{ \& } 13,9 \text{ Hz}$);
 2,5—3,0 (5H, multipletti);
 3,25—3,35 (1H, multipletti);
 3,9—4,0 (1H, multipletti);
 5 4,1—4,25 (1H, multipletti);
 6,7—7,3 (9H, multipletti).

30(b) 3-Dimetyyliamino-1-[2-(3-metyyli-4-fenyylibutyli)fenoksi]-2-propanoli

- 10 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(b), 1,0 g
 2-[2-(3-metyyli-4-fenyylibutyli)fenoksimetyyli]oksiraania [valmistettu kuten kuvattiin
 vaiheessa (a) edellä] liuotettuna 20 ml:aan tetrahydrofuraania käsiteltiin 4 ml:lla
 50 tilavuusprosenttista vesipitoista dimetyyliamiinia. Raakatuote puhdistettiin, kuten
 kuvattiin esimerkissä 1(b), jolloin saatiin 0,99 g (saanti 86 %) otsikkoyhdistettä
 15 värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 0,93 (3H, dubletti, $J = 5,9 \text{ Hz}$);
 1,4—1,9 (3H, multipletti);
 20 2,33 (6H, singletti);
 2,4—2,8 (6H, multipletti);
 3,8—4,15 (3H, multipletti);
 6,8—6,95 (2H, multipletti);
 7,1—7,35 (7H, multipletti).

25

**30(c) 3-Dimetyyliamino-1-[2-(3-metyyli-4-fenyylibutyli)fenoksi]-2-propanolin
 hydrokloridi**

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1(c), 987 mg
 30 3-dimetyyliamino-1-[2-(3-metyyli-4-fenyylibutyli)fenoksi]-2-propanolia [valmistettu
 kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] liuotettuna 20 ml:aan etyyliasetaattia muun-
 nettiin hydrokloridiksi käsittelemällä sitä 0,9 ml:lla kloorivedyn 4 N liuosta diok-

saanissa. Liuotin poistettiin sitten tislaamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös kuivattiin in vacuo, jolloin saatiin 1,09 g (kvantitatiivinen saanti) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

- 5 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 0,94 (3H, dubletti, $J = 5,9$ Hz);
- 1,3—1,9 (3H, multipletti);
- 2,4—2,8 (4H, multipletti);
- 2,85 (3H, singletti);
- 10 2,87 (3H, singletti);
- 3,15—3,3 (2H, multipletti);
- 3,85—4,0 (1H, multipletti);
- 4,1—4,2 (1H, multipletti);
- 4,45—4,6 (1H, multipletti);
- 15 6,82 (1H, dubletti, $J = 8,6$ Hz);
- 6,90 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
- 7,1—7,35 (7H, multipletti).

Infrapuna-absorptiospektri (nestekalvo), ν_{max} cm^{-1} :

- 20 1601, 1588, 1494, 1453, 1243.

ESIMERKKI 33

- 25 1-{2-[4-(4-Metoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-3-(4-fenyyli)peratsin-1-yyli)-2-propanolin dihydrokloridi

33(a) 1-{2-[4-(4-Metoksifenyyli)butyyli]fenoksi}-3-(4-fenyyli)peratsin-1-yyli)-2-propanoli

- 30 Liuos, joka sisälsi 185 mg 2-{2-[4-(4-metoksifenyyli)butyyli]fenoksimetyyli}oksirania [valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä 26(a)] ja 96 mg 1-fenyyli)peratsiinia

5 ml:ssa tetrahydrofuraania sekoitettiin lämpötilassa 60 °C 24 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Näin saatu öljyinen jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä metyleenikloridin ja metanolin välistä 20:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 296 mg
5 (saanti 96 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,5—1,75 (4H, multipletti);
 - 2,5—2,9 (10H, multipletti);
 - 10 3,1—3,3 (4H, multipletti);
 - 3,77 (3H, singletti);
 - 3,9—4,2 (3H, multipletti);
 - 6,7—7,3 (13H, multipletti).
- 15 **33(b) 1-{2-[4-(4-Metoksifenyli)butyyli]fenoksi}-3-(4-piperatsin-1-yyli)-2-propanolin dihydrokloridi**

0,23 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 286 mg 1-{2-[4-(4-metoksifenyli)butyyli]fenoksi}-3-(4-fenyylipiperatsin-1-yyli)-2-propanolia
20 [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 5 ml:ssa dioksaania ja tuloksena saatu liuos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu öljyinen jäännös liuotettiin etyyliasetaatilla ja annettiin sitten seistä. Kiteet, jotka saostuivat, kerättiin suodattamalla ja kuivattiin in vacuo, jolloin saatiin 223 mg (saanti 72 %) otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 147—149 °C.

25

Ydinmagneettinen resonanssispektri ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$, 270 MHz), δ ppm:

- 1,5—1,7 (4H, multipletti);
- 2,5—2,7 (4H, multipletti);
- 3,1—3,8 (10H, multipletti);
- 30 3,74 (3H, singletti);
- 3,93 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,6$ & $9,5$ Hz);
- 4,14 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,6$ & $9,5$ Hz);

4,6—4,8 (1H, multipletti);
6,75—7,4 (13H, multipletti).

Infrapuna-absorptiospektri (KBr), $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

5 1610, 1599, 1587, 1511, 1495, 1453, 1253, 1238.

ESIMERKKI 86

N,N-Dimetyyli-3-[2-(3-fenyylipropyyli)fenoksi]propyyliamiinin hydrokloridi

10

86(a) N,N-Dimetyyli-3-[2-(3-fenyylipropyyli)fenoksi]propyyliamiini

134 mg 3-(N,N-dimetyyliamino)propanolia ja 342 mg trifenyylifosfiinia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 230 mg 2-(3-fenyylipropyyli)fenolia (valmistettu kuten
15 kuvataan valmistusesimerkissä 29) 10 ml:ssa metyleenikloridia ja seos jäädytettiin jäällä ja sekoitettiin. 227 mg dietyyliatsodikarboksylaattia lisättiin sitten pisara kerrallaan liuokseen ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa viisi tuntia. Tämän jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja etyyliasetaattia ja vettä lisättiin jäännökseen ja ravistettiin. Etyyliasetaattikerros erotettiin ja kuivattiin
20 vedettömän magnesiumsulfaatin avulla. Liuotin poistettiin sitten tislamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä metyleenikloridin ja metanolin välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 115 mg (saanti 36 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

25 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,6—3,0 (10H, multipletti);
2,23 (6H, singletti);
4,00 (2H, tripletti);
6,7—7,4 (9H, multipletti).

30

**86(B) N,N-Dimetyyli-3-[2-(3-fenyylipropyyli)fenoksi]propyyliamiinin
hydrokloridi**

- 100 mg N,N-dimetyyli-3-[2-(3-fenyylipropyyli)fenoksi]propyyliamiinia liuotettiin
 5 2 ml:aan dioksaania ja 0,1 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuok-
 seen. Seos väkevöitiin sitten tislaamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu öljy
 liuotettiin pieneen määrään etyyliasetaattia ja annettiin seistä huoneen lämpötilassa.
 Kiteet, jotka saostuivat, kerättiin suodattamalla ja kuivattiin in vacuo, jolloin saatiin
 53,9 mg (saanti 48 %) otsikkoyhdistettä neuloina, joiden sulamispiste oli 147—
 10 149 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,8—2,0 (2H, multiplatti);
 2,3—2,45 (2H, multiplatti);
 15 2,6—2,8 (4H, multiplatti);
 2,76 (6H, singletti);
 3,0—3,2 (2H, multiplatti);
 4,06 (2H, tripletti, $J = 5,6$ Hz);
 6,80 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
 20 6,92 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
 7,1—7,35 (7H, multiplatti).

ESIMERKKI 87

- 25 **3-(N,N-Dimetyyliamino)-1-[2-(3-fenyylipropyyli)fenoksi]-2-propanolin hydroklori-
di**

87(a) 2-[2-(3-Fenyylipropyyli)fenoksimetyyli]oksiraani

- 30 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 26(a), paitsi
 että heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 10:1 tilavuusseosta käytettiin eluenttina,
 saatiin 0,450 g (saanti 34 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä käyttämällä

1,05 g 2-(3-fenyylipropyyli)fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 29), 0,44 g glysidolia, 1,56 g trifenyylifosfiinia, 20 ml metyleenikloridia ja 1,03 g dietyyliatsodikarboksylaattia.

- 5 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
 1,85—2,05 (2H, multiplletti);
 2,6—3,0 (6H, multiplletti);
 3,3—3,45 (1H, multiplletti);
 3,98 (1H, dublettien dubletti, $J = 5,3$ & $11,2$ Hz);
- 10 4,15—4,3 (1H, multiplletti);
 6,82 (1H, dubletti, $J = 8,6$ Hz);
 6,90 (1H, triplletti, $J = 7,3$ Hz);
 7,1—7,3 (7H, multiplletti).
- 15 **87(b) 3-(N,N-Dimetyyliamino)-1-[2-(3-fenyylipropyyli)fenoksi]-2-propanoli**
- 3 ml 50 tilavuusprosenttista vesipitoista dimetyyliamiinia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 0,45 g 2-[2-(3-fenyylipropyyli)fenoksimetyyli]oksiraania [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 10 ml:ssa tetrahydrofuraania ja seosta sekoitettiin
- 20 huoneen lämpötilassa yhden päivän ajan. Tämän jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä metyleenikloridin ja metanolin välistä 20:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 0,31 g (saanti 59 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.
- 25 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
 1,85—2,0 (2H, multiplletti);
 2,32 (6H, singletti);
 2,41 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,0$ & $12,5$ Hz);
 2,54 (1H, dublettien dubletti, $J = 9,2$ & $12,5$ Hz);
- 30 2,67 (4H, triplletti, $J = 7,6$ Hz);
 3,9—4,1 (3H, multiplletti);
 6,8—6,95 (2H, multiplletti);

7,1—7,35 (7H, multipletti).

87(c) 3-(N,N-Dimetyyliamino)-1-[2-(3-fenyylipropyyli)fenoksi]-2-propanolin hydrokloridi

5

0,30 g 3-(N,N-dimetyyliamino)-1-[2-(3-fenyylipropyyli)fenoksi]-2-propanolia (valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] liuotettiin pieneen määrään etyyliasettaattia ja 0,48 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen, joka väkevöitiin sitten tislaamalla alennetussa paineessa. Pentaania lisättiin tuloksena
10 saatuun konsentraattiin ja seosta ravistettiin ja väkevöitiin sitten tislaamalla alennetussa paineessa. Tämä operaatio toistettiin kaksi kertaa ja tuloksena saatu öljy kuivattiin sitten in vacuo, jolloin saatiin 0,41 g (kvantitatiivinen saanti) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

15 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,8—2,0 (2H, multipletti);

2,55—2,75 (4H, multipletti);

2,86 (6H, singletti);

3,1—3,3 (2H, multipletti);

20 3,92 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,8$ & $9,3$ Hz);

4,14 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,4$ & $9,3$ Hz);

4,45—4,6 (1H, multipletti);

6,82 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz);

6,93 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);

25 7,1—7,35 (5H, multipletti).

Infrapuna-absorptiospektri (CHCl_3), ν_{max} cm^{-1} :

1660, 1585, 1495, 1470, 1450, 1235, 1050.

30

ESIMERKKI 88

3-(N,N-Dimetyyliamino)-1-[2-(5-fenyylipentyyli)fenoksi]-2-propanolin hydrokloridi

5

88(a) 2-[2-(5-Fenyylipentyyli)fenoksimetyyli]oksiraani

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 26(a), paitsi että heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 5:1 tilavuusseosta käytettiin eluenttina, saatiin
10 0,484 g (saanti 49 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä käyttämällä 0,800 g 2-(5-fenyylipentyyli)fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 31),
0,370 g glysidolia, 1,31 g trifenyylifosfiinia, 12 ml metyleenikloridia ja 0,874 g dietyyliatsodikarboksylaattia.

15 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,3—1,8 (6H, multipletti);

2,55—2,7 (4H, multipletti);

2,76 (1H, dublettien dubletti, $J = 2,6$ & $5,3$ Hz);

2,88 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,0$ & $5,3$ Hz);

20 3,3—3,4 (1H, multipletti);

3,98 (1H, dublettien dubletti, $J = 5,3$ & $11,2$ Hz);

4,21 (1H, dublettien dubletti, $J = 2,6$ & $11,2$ Hz);

6,81 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);

6,90 (1H, tripletti, $J = 7,9$ Hz);

25 7,1—7,35 (7H, multipletti).

88(b) 3-(N,N-Dimetyyliamino)-1-[2-(5-fenyylipentyyli)fenoksi]-2-propanoli

0,7 ml 50 tilavuusprosenttista vesipitoista dimetyyliamiinia lisättiin liuokseen, joka
30 sisälsi 0,208 g 2-[2-(5-fenyylipentyyli)fenoksimetyyli]oksiraania [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 9 ml:ssa tetrahydrofuraania ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yhden päivän ajan. Tämän jälkeen liuotin poistettiin tislaamalla

alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä metyleenikloridin ja metanolin välistä 20:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 0,230 g (saanti 96 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

5 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,35—1,5 (2H, multipletti);

1,55 —1,75 (4H, multipletti);

2,31 (6H, singletti);

2,43 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,0$ & $12,6$ Hz);

10 2,5—2,7 (5H, multipletti);

3,9—4,15 (3H, multipletti);

6,8—6,95 (2H, multipletti);

7,1—7,4 (7H, multipletti).

15 **88(c) 3-(N,N-Dimetyyliamino)-1-[2-(5-fenyylipentyyli)fenoksi]-2-propanolin hydrokloridi**

0,225 g 3-(N,N-dimetyyliamino)-1-[2-(5-fenyylipentyyli)fenoksi]-2-propanolia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] liuotettiin pieneen määrään etyyliasetaatia ja 0,25 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen. Seos väkevöitiin sitten tislaamalla alannetussa paineessa. Pentaania lisättiin tuloksena saatuun konsentraattiin ja seosta ravistettiin ja sitten ylempi pentaanikerros poistettiin. Operaatio toistettiin kaksi kertaa ja tuloksena saatu öljy kuivattiin in vacuo, jolloin saatiin 0,235 g (saanti 94 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

25

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,3—1,5 (2H, multipletti);

1,5—1,7 (4H, multipletti);

2,5—2,65 (4H, multipletti);

30 2,89 (6H, singletti);

3,15—3,4 (2H, multipletti);

3,92 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,9$ & $9,2$ Hz);

- 4,16 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,6$ & $9,2$ Hz);
 4,5—4,65 (1H, multipletti);
 6,82 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
 6,90 (1H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);
 5 7,1—7,4 (7H, multipletti).

Infrapuna-absorptiospektri (CHCl_3), ν_{max} cm^{-1} :
 1600, 1585, 1490, 1470, 1450, 1235, 1110, 1040.

10

ESIMERKKI 89

**3-(N,N-Dimetyyliamino)-1-[2-(6-fenyylieksyyli)fenoksi]-2-propanolin hydro-
 kloridi**

- 15 **89(a) 2-[2-(6-Fenyylieksyyli)fenoksimetyyli]oksiraani**

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 26(a), paitsi
 että heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 5:1 tilavuusseosta käytettiin eluentina, saatiin
 1,58 g (saanti 43 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä käyttämällä 3,00 g 2-(6-
 20 penyylieksyyli)fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 32),
 1,31 g glysidolia, 4,64 g trifenyylifosfiinia, 30 ml metyleenikloridia ja 4,65 g
 22 dietyyliatsodikarboksylaattia.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 25 1,3—1,7 (8H, multipletti);
 2,5—2,7 (4H, multipletti);
 2,7—2,8 (1H, multipletti);
 2,85—2,95 (1H, multipletti);
 3,3—3,4 (1H, multipletti);
 30 3,98 (1H, dublettien dubletti, $J = 5,3$ & $11,2$ Hz);
 4,21 (1H, dublettien dubletti, $J = 3,3$ & $11,2$ Hz);
 6,81 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);

6,90 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);

7,1—7,3 (7H, multipletti).

89(b) 3-(N,N-Dimetyyliamino)-1-[2-(6-fenyyliheksyyli)fenoksi]-2-propanoli

5

0,7 ml 50 tilavuusprosenttista vesipitoista dietyyliamiinia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 0,200 g 2-[2-(6-fenyyliheksyyli)fenoksimetyyli]oksiraania [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 7 ml:ssa tetrahydrofuraania ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yhden päivän ajan. Tämän jälkeen liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä metyleenikloridin ja metanolin välistä 15:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 0,227 g (saanti 99 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

15 1,2—1,7 (8H, multipletti);

2,32 (6H, singletti);

2,44 (1H, dublettien dubletti, $J = 3,6$ & $12,2$ Hz);

2,5—2,7 (5H, multipletti);

3,9—4,15 (3H, multipletti);

20 6,8—6,95 (2H, multipletti);

7,14,34 7,35 (7H, multipletti).

89(c) 3-(N,N-Dimetyyliamino)-1-[2-(6-fenyyliheksyyli)fenoksi]-2-propanolin hydrokloridi

25

0,226 g 3-(N,N-dimetyyliamino)-1-[2-(6-fenyyliheksyyli)fenoksi]-2-propanolia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] liuotettiin pieneen määrään etyyliasettaattia ja 0,25 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen. Tuloksena saatu seos väkevöitiin sitten tislaamalla alennetussa paineessa. Pentaania lisättiin tuloksena saatuun konsentraattiin ja seosta ravistettiin ja väkevöitiin sitten tislaamalla alennetussa paineessa. Tämä operaatio toistettiin kaksi kertaa ja tuloksena

saatu öljy kuivattiin in vacuo, jolloin saatiin 0,237 g (kvantitatiivinen saanti) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$, 270 MHz), δ ppm:

- 5 1,3—1,7 (8H, multipletti);
 2,5—2,65 (4H, multipletti);
 2,90 (6H, singletti);
 3,15—3,4 (2H, multipletti);
 3,94 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,8$ & $9,3$ Hz);
10 4,15 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,4$ & $9,3$ Hz);
 4,5—4,65 (1H, multipletti);
 6,82 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz);
 6,90 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
 7,1—7,4 (7H, multipletti).

15

Infrapuna-absorptiospektri (nestekalvo), ν_{max} cm^{-1} :

1600, 1580, 1490, 1445, 1285, 1240, 1175, 1110, 1045.

ESIMERKKI 90

20

3-(N,N-Dimetyyliamino)-1-[2-(7-fenyyliheptyyli)fenoksi]-2-propanolin hydrokloridi

90(a) 2-[2-(7-Fenyyliheptyyli)fenoksimetyyli]oksiraani

25

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 26(a), paitsi että heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 5:1 tilavuusseosta käytettiin eluenttina, saatiin 0,41 g raakayhdistettä, joka sisälsi otsikkoyhdistettä, öljynä käyttämällä 0,400 g 2-(7-fenyyliheptyyli)fenolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 30), 30 0,330 g glysidolia, 1,17 g trifenyylifosfiinia, 15 ml metyleenikloridia ja 0,779 g dietyyliatsodikarboksylaattia. Yhdistettä käytettiin seuraavassa vaiheessa ilman lisäpuhdistusta.

90(b) 3-(N,N-Dimetyyliamino)-1-[2-(7-fenyyliheptyyli)fenoksi]-2-propanoli

1,0 ml 50 tilavuusprosenttista vesipitoista dimetyyliamiinia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 0,41 g raakayhdistettä, joka sisälsi 2-[2-(7-fenyyliheptyyli)fenoksimetyyli]oksi-
5 raania [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 6 ml:ssa tetrahydrofuraania ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yhden päivän ajan. Tämän jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä metyleenikoridin ja metanolin välistä 19:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 0,32 g (saanti 69 %) otsikkoyh-
10 distettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,2—1,4 (6H, multiplatti);
1,5—1,7 (4H, multiplatti);
15 2,34 (6H, singletti);
2,46 (1H, dublettien dubletti, $J = 3,6 \text{ \& } 12,2 \text{ Hz}$);
2,5—2,7 (5H, multiplatti);
3,9—4,2 (3H, multiplatti);
6,8—6,95 (2H, multiplatti);
20 7,1—7,35 (7H, multiplatti).

90(c) 3-(N,N-Dimetyyliamino)-1-[2-(7-fenyyliheptyyli)fenoksi]-2-propanolin hydrokloridi

25 0,31 g 3-(N,N-dimetyyliamino)-1-[2-(7-fenyyliheptyyli)fenoksi]-2-propanolia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] 10 ml:ssa etyyliasetaattia ja 0,33 ml kloorivedyn 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin liuokseen samalla jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen. Tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa muutamia minuutteja, jonka jälkeen se väkevöitiin tislamalla alennetussa paineessa. Pentaania
30 lisättiin tuloksena saatuun konsentraattiin ja seosta ravistettiin ja väkevöitiin sitten tislamalla alennetussa paineessa. Tämä operaatio toistettiin kaksi kertaa ja sitten

tuloksena saatu öljy kuivattiin in vacuo, jolloin saatiin 0,34 g (kvantitatiivinen saanti) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 5 1,2—1,4 (6H, multipletti);
 1,45—1,7 (4H, multipletti);
 2,45—2,65 (4H, multipletti);
 2,93 (6H, singletti);
 3,2—3,4 (2H, multipletti);
- 10 3,93 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,9$ & $9,2$ Hz);
 4,16 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,0$ & $9,2$ Hz);
 4,45—4,7 (1H, multipletti);
 6,82 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
 6,91 (1H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);
- 15 7,1—7,35 (7H, multipletti).

Infrapuna-absorptiospektri (KBr), ν_{max} cm^{-1} :

1600, 1585, 1490, 1450, 1285, 1240, 1180, 1115, 1045.

20

VALMISTUSESIMERKKI 1

2-Bentsyylioksibentsyyli-trifenyylifosfonikloridi

- 151 g kalium-t-butoksidia lisättiin samalla jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen liuokseen,
 25 joka sisälsi 152 g salisyylialkoholia 600 ml:ssa dimetyyli-formamidia ja tuloksena
 saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia; 160 ml bentsyylibromi-
 dia lisättiin sitten pisara kerrallaan seokseen. Reaktioseosta sekoitettiin sitten
 lämpötilassa 30—40 °C kaksi tuntia, jonka jälkeen se jaettiin etyyliasetaattiosaan ja
 vesiosaan. Orgaaninen kerros pestiin kaksi kertaa, kummallakin keraalla natriumklo-
 30 ridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin avulla ja
 väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Näin saatu öljyinen jäännös ajettiin
 kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin

välistä 5:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 228,5 g (saanti 87 %) 2-bentsyylioksibentsyylialkoholia värittömänä öljynä.

5 Koko tämä 2-bentsyylioksibentsyylialkoholi, joka näin saatiin, liuotettiin 500 ml:aan tetrahydrofuraania ja 85 ml tionyylikloridia lisättiin pisara kerrallaan samalla jäähdyttäen jäällä tuloksena saatuun liuokseen. Reaktioseoksen annettiin sitten seistä yön yli huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen se väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin tummanvärinen öljy. Tämä tuote liuotettiin tolueeniin ja liuoksesta poistettiin väri käsittelemällä sitä silikageelillä kromatografiaa varten ja
10 sen jälkeen suodattamalla. Suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin 2-bentsyylioksibentsyylikloridia keltaisena öljynä, jota käytettiin seuraavassa reaktiossa ilman lisäpuhdistusta.

Koko tämä keltainen öljy liuotettiin 500 ml:aan tolueenia ja 420 g trifenyylifosfiinia
15 lisättiin tuloksena saatuun liuokseen. Seosta kuumennettiin sitten palautuksessa kolme tuntia. Kuumennuksen aikana valkoisia liukenemattomia aineita ilmestyi vähitellen reaktioseokseen. Sen jälkeen kun seos oli jäähdytetty, sakkautuneet aineet kerättiin suodattamalla ja kuivattiin *in vacuo*, jolloin saatiin 539,9 g (saanti 96 %) otsikkoyhdistettä värittömänä kiinteänä aineena.

20

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 60 MHz), δ ppm:

4,46 (2H, singletti);

5,28 (2H, dubletti, $J = 14,0$ Hz);

6,5—8,0 (24H, multipletti).

25

VALMISTUSESIMERKKI 2

2-Metoksimetoksibentsyyltrifenyylifosfonikloridi

5 2(a) 2-Metoksimetoksibentsyylikloridi

16,4 ml hiilitetrakloridia ja sen jälkeen 44,5 g trifenyylifosfiinia lisättiin samalla jäähdyttäen jäällä liuokseen, joka sisälsi 23,8 g 2-metoksimetoksibentsyylialkoholia 240 ml:ssa tetrahydrofuraania ja tuloksena saatua seosta kuumennettiin palautuksessa 10 5 tuntia. Tämän jälkeen seos jäähdytettiin, liukenemattomat aineet suodatettiin pois ja suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä hekseenin ja etyyliasetaatin välistä 9:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 15,5 g (saanti 57 %) otsikkoyhdistettä värittömänä nesteenä.

15

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

3,51 (3H, singletti);

4,68 (2H, singletti);

5,26 (2H, singletti);

20 6,9—7,4 (4H, multiplletti).

2(b) 2-Metoksimetoksibentsyyltrifenyylifosfonikloridi

32 g trifenyylifosfiinia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 15,0 g 2-metoksimetoksibentsyylikloridia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 150 ml:ssa tolueenia ja tuloksena saatua seosta kuumennettiin palautuksessa 14 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos jäähdytettiin ja tuloksena saadut saostumat kerättiin suodattamalla, pestiin tolueenilla ja kuivattiin in vacuo, jolloin saatiin 21,3 g (saanti 59 %) otsikkoyhdistettä värittömänä kiinteänä aineena.

30

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi + D_2O , 270 MHz), δ ppm:

- 3,12 (3H, singletti);
4,65 (2H, singletti);
4,98 (2H, dubletti, $J = 15,2$ Hz);
6,84 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
5 6,9—7,1 (2H, multipletti);
7,2—7,35 (1H, multipletti);
7,7—8,0 (15H, multipletti).

VALMISTUSESIMERKKI 3

10

2-(4-Fenyylibutyli)fenoli

- 5,28 g cinnamaldehydiä ja 19,8 g 2-bentsyylioksibentsyyli-
(valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 1) liuotettiin kuumentuen
15 200 ml:aan asetnitriliä ja sitten 6 g 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-eeniä lisättiin
pisara kerrallaan liuokseen. Tuloksena saatua seosta kuumennettiin sitten palautukses-
sa kolme tuntia. Tämän jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa
ja tulkosena saatu jäännös jaettiin etyyliasetaattiosaan ja vesiosaan. Orgaaninen
kerros kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin avulla ja väkevöitiin haihduttamalla
20 alennetussa paineessa. Näin saatu öljyinen jäännös liuotettiin jälleen 200 ml:aan
etyyliasetaattia kuumentuen ja 50 ml heksaania lisättiin liuokseen, jonka jälkeen
sakkautuneet liukenemattomat aineet suodatettiin pois. Suodos väkevöitiin haihdutta-
malla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromato-
grafialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 9:1 tilavuus-
25 seosta eluenttina, jolloin saatiin 12,2 g (saanti 97,7 %) 1-(2-bentsyylioksifenyyli)-4-
fenyylibutadieenia värittömänä öljynä.

- Koko tämä 1-(2-bentsyylioksifenyyli)-4-fenyylibutadieeni sekoitettiin 300 ml:aan
etanolia ja seosta sekoitettiin lämpötilassa $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ viisi tuntia vetyatmosfäärissä 1 g 5
30 prosenttisen p/p palladium-puuhien läsnäollessa. Tämän jälkeen katalysaattori
poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa.
Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi

käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 8:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 8,34 g (saanti 94,4 %) otsikkoyhdistettä värittömänä kiinteänä aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 60 MHz), δ ppm:

- 5 1,—1,9 (4H, multipletti);
 2,4—2,9 (4H, multipletti);
 4,64 (1H, singletti);
 6,5—7,5 (9H, multipletti).

10

VALMISTUSESIMERKKI 4

2-[4-(2-Metoksifenyyl)butyyli]fenoli

- 15 Liuos, joka sisälsi 980 mg 2-metoksisinnamaattia 15 ml:ssa tetrahydrofuraania lisättiin dispersioon, joka sisälsi 290 mg litiumaluminiumhydridiä ja 10 ml tetrahydrofuraania samalla jäähdyttäen jäällä. Sen jälkeen kun lisäys oli täydellinen, reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia ja sitten riittävä määrä natriumsulfaattidekahydraattia lisättiin hitaasti samalla jäähdyttäen jäällä seokseen mahdollisen hydridin ylimäärän hajottamiseksi. Liukenemattomat aineet suodatettiin pois ja
- 20 suodos väkevöitiin tislaamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 3:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 640 mg 3-(2-metoksifenyyl)propanolia värittömänä öljynä.
- 25 Sillä välin liuos, joka sisälsi 760 mg dimetyylisulfoksidia 2 ml:ssa metyleenikloridia lisättiin pisara kerrallaan liuokseen, joka sisälsi 740 mg oksalyylidikloridia 12 ml:ssa metyleenikloridia lämpötilassa -60°C sekoittaen ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 10 minuuttia. Tämän jälkeen liuos, joka sisälsi 640 mg 3-(2-metoksifenyyl)propanolia (valmistettu kuten kuvattiin edellä) 3 ml:ssa metyleenikloridia
- 30 lisättiin pisara kerrallaan seokseen ja seosta sekoitettiin vielä 10 minuuttia. 1,96 g trietyyliamiinia lisättiin sitten hitaasti pisara kerrallaan seokseen samassa lämpötilassa. Jäähdyttävä haude poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa

30 minuuttia ja sitten sekoitettiin veden kanssa. Metyleenikloridikerros erotettiin, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin avulla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Näin saatu öljyinen jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 5:1 tilavuus-
5 osta eluenttina, jolloin saatiin 540 mg 3-(2-metoksifenyyli)propanaalia värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 2,72 (2H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
10 2,95 (2H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
3,82 (3H, singletti);
6,8—6,95 (2H, multiplletti);
7,1—7,3 (2H, multiplletti);
9,80 (1H, singletti).

15

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 3 ensimmäisessä osassa, koko 3-(2-metoksifenyyli)propanoli valmistettiin, kuten kuvattiin edellä, 1,65 g 2-bentsyylioksibentsyyli-1,1,1-trifenyylifosfonikloridia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 1) ja 1,01 g 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-
20 eeniä annettiin reagoida 30 ml:ssa asetnitriliä. Raakatuote, joka uutettiin kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 3, puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 9:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 0,98 g bentsyyli-2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-butenyyli]fenyylietteriä värittömänä öljynä.

25

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 3 jälkimmäisessä osassa, koko bentsyyli-2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-butenyyli]fenyylietteri, valmistettu kuten kuvattiin edellä, liuotettiin 50 ml:aan etanolia ja hydrattiin lämpötilassa 50°C vetyatmosfäärissä ilmakehän paineessa ja 100 mg 5 prosentista
30 p/p palladium-puuhiilen läsnäollessa 6 tuntia. Näin saatu raakatuote puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin

välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 0,44 g otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 5 1,6—1,75 (4H, multiplatti);
 2,55—2,7 (4H, multiplatti);
 3,80 (3H, singletti);
 4,75 (1H, singletti);
10 6,7—7,3 (8H, multiplatti).

VALMISTUSESIMERKKI 5

2-[4-(3-Metoksimetoksifenyyli)butyyli]fenoli

- 15 11,2 g kalium-t-butoksidia lisättiin samalla jäädyttäen jäällä ja sekoittaen liuokseen, joka sisälsi 12,0 g 3-hydroksibentsaldehydiä 100 ml:ssa dimetyyliasetamidia ja noin kymmenen minuuttia myöhemmin 8,05 g metoksimetyylikloridia lisättiin pisara kerrallaan tuloksena saatuun seokseen. Reaktioseosta sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa yhden tunnin ajan, jonka jälkeen se jaettiin etyyliasetaattiosaan ja
- 20 vesiosaan. Orgaaninen kerros väkevöitiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 5:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 11,1 g (saanti 68 %) 3-metoksimetoksibentsaldehydiä värittömänä öljynä. 10 g tätä väritöntä öljyä liuotettiin 100 ml:aan asetnitriliä ja 18,3 g (trifenyylifosforanyylideeni)asetaldehydiä
- 25 lisättiin liuokseen. Tuloksena saatua seosta kuumennettiin sitten palautuksessa viisi tuntia. Tämän jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös sekoitettiin etyyliasetaatin ja heksaanin seokseen mittasuhteessa noin 2:1 tilavuutta. Seosta sekoitettiin ja tuloksena saadut sakkautumat suodatettiin pois. Suodos väkevöitiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla
- 30 silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 3:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 7,16 g (saanti 62 %) 3-(3-metoksimetoksifenyyli)-2-propenaalia värittömänä öljynä.

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 3 ensimmäisessä osassa, 7,00 g 3-(3-metoksimetoksifenyyli)-2-propenaalia ja 18 g 2-bentsyylioksibentsyyli trifenyylifosfonikloridia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 1) liuotettiin 200 ml:aan asetnitriliä kuumentaen ja 5,54 g 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-eeniä lisättiin seokseen ja annettiin reagoida. Raakatuote, uutettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 3, puhdistettiin, kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 3, jolloin saatiin 12,0 g 1-(2-bentsyylioksifenyyli)4-(3-metoksimetoksifenyyli)butadieeniä värittömänä öljynä.
- 10 Koko tämä väritön öljy liuotettiin 250 ml:aan etanolia ja tuloksena saatua liuosta sekoitettiin 5 tuntia lämpötilassa 50 °C vetyatmosfäärissä ilmakehän paineessa ja 500 mg 5 prosentista p/p palladium-puuhiilen läsnäollessa. Tämän jälkeen katalysaattori poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 3:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 8,46 g (saanti 91 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,6—1,75 (4H, multipletti);
- 20 2,55—2,7 (4H, multipletti);
- 3,49 (3H, singletti);
- 4,73 (1H, singletti);
- 5,17 (2H, singletti);
- 6,74 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
- 25 6,8—6,95 (4H, multipletti);
- 7,05—7,25 (3H, multipletti).

VALMISTUSESIMERKIT 6-12

- 30 Seuraavat fenolijohdannaiset syntetisoitiin samanlaisella tavalla kuin ne, jotka kuvattiin valmistusesimerkeissä 3 ja 4.

VALMISTUSESIMERKKI 6

2-[4-(4-Metyylifenyyli)butyyli]fenoli

- 5 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 1,6—1,8 (4H, multiplatti);
- 2,31 (3H, singletti);
- 2,55—2,7 (4H, multiplatti);
- 4,64 (1H, singletti);
- 10 6,74 (1H, dubletti, $J = 7,3$ Hz);
- 6,85 (1H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);
- 7,05—7,11 (6H, multiplatti).

VALMISTUSESIMERKKI 7

15

2-[4-(3-Metoksifenyyli)butyyli]fenoli

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 1,6—1,8 (4H, multiplatti);
- 20 2,63 (4H, tripletti, $J = 6,9$ Hz);
- 3,79 (3H, singletti);
- 4,72 (1H, singletti);
- 6,65—6,8 (4H, multiplatti);
- 6,85 (1H, tripletti, $J = 7,9$ Hz);
- 25 7,0—7,25 (3H, multiplatti).

VALMISTUSESIMERKKI 8

2-[4-(3-Isopropyylifenylyli)butyyli]fenoli

- 5 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 1,4 (6H, dubletti, $J = 7,3$ Hz);
 - 1,65—1,8 (4H, multipletti);
 - 2,55—2,7 (4H, multipletti);
 - 2,8—3,0 (1H, multipletti);
- 10 4,65 (1H, singletti);
- 6,74 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
 - 6,85 (1H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);
 - 7,0—7,2 (6H, multipletti).

15

VALMISTUSESIMERKKI 9

2-[4-(3-Dimetoksifenyyli)butyyli]fenoli

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 60 MHz), δ ppm:
- 20 1,6—1,9 (4H, multipletti);
- 2,4—2,8 (4H, multipletti);
 - 3,77 (6H, singletti);
 - 4,70 (1H, singletti);
 - 6,33 (3H, singletti);
- 25 6,6—7,3 (4H, multipletti).

VALMISTUSESIMERKKI 10

2-[4-(3-Metyylifenyyli)butyyli]fenoli

- 5 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
1,6—1,8 (4H, multiplatti);
2,32 (3H, singletti);
2,5—2,7 (4H, multiplatti);
4,60 (1H, singletti);
10 6,74 (1H, dubletti, $J = 6,6$ Hz);
6,86 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
6,9—7,4 (6H, multiplatti).

VALMISTUSESIMERKKI 11

15

2-[4-(3-Syanofenyyli)butyyli]fenoli

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 60 MHz), δ ppm:
1,5—2,0 (4H, multiplatti);
20 2,4—3,0 (4H, multiplatti);
5,20 (1H, leveä singletti);
6,5—7,7 (8H, multiplatti).

VALMISTUSESIMERKKI 12

25

2-[4-(4-Metoksifenyyli)butyyli]fenoli

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
1,55—1,75 (4H, multiplatti);
30 2,5—2,7 (4H, multiplatti);
3,78 (3H, singletti);
4,73 (1H, singletti);

6,7—6,9 (4H, multipletti);

7,0—7,2 (4H, multipletti).

VALMISTUSESIMERKKI 13

5

2-(3-Metyyli-4-fenyylibutyyli)fenoli

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 3 ensimmäisessä osassa, 1,32 g α -metyylikinnaaldehydiä, 4,47 g 2-bentsyylioksibentsyyli-1,1-difenyylifosfonikloridia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 1) ja 1,37 g 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]-undek-7-eeniä annettiin reagoida asetnitrilissä. Näin saatu raakatuote puhdistettiin kolonnikromatografialla, kuten kuvattiin valmistusesimerkin 3 ensimmäisessä osassa, jolloin saatiin 2,66 g (saanti 90 %) 1-(2-bentsyylioksifenyyli)-3-metyyli-4-fenyylibutadieeniä värittömänä öljynä.

15

Sen jälkeen seurasi sitten samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 3 jälkimmäisessä osassa, koko tämä 1-(2-bentsyylioksifenyyli)-3-metyyli-4-fenyylibutadieeni hydrogenoitiin, jolloin saatiin 1,87 g (saanti 95 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

20

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

0,94 (3H, dubletti, $J = 6,6$ Hz);

1,4—1,9 (3H, multipletti);

2,43 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,9$ & 13,2 Hz);

25 2,5—2,8 (3H, multipletti);

4,57 (1H, singletti);

6,74 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);

6,86 (1H, tripletti, $J = 7,9$ Hz);

7,05—7,35 (7H, multipletti).

30

VALMISTUSESIMERKKI 14

2-[4-(2-Bentsyylioksifenyyli)-1-buteeni-1-yyli]fenoli

- 5 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 3 ensimmäisessä osassa, 2,51 g 3-(2-bentsyylioksifenyyli)propanaalia, 5,6 g metoksi-
metoksibentsyylifosfonikloridia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 2)
ja 1,91 g 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]-undek-7-eeniä annettiin reagoida 50 ml:ssa
asetnitriliä. Raakatuote, uutettu kuten kuvattiin valmistusesimerkin 3 ensimmäisessä
10 osassa, puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin
ja etyyliasetaatin välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 2,52 g (saanti
64 %) 1-(2-metoksimetoksifenyyli)-4-(2-bentsyylioksifenyyli)1-buteenia värittömänä
öljynä.
- 15 Koko tämä väritön öljy liuotettiin 20 ml:aan metyleenikloridia. 5 ml kloorivedyn
4 N liuosta dioksaanissa lisättiin sitten liuokseen ja tuloksena saadun liuoksen
annettiin seistä huoneen lämpötilassa 30 minuuttia, jonka jälkeen se väkevöitiin
tislaamalla alennetussa paineessa. Näin saatu öljyinen jäännös puhdistettiin kolonni-
kromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 5:1
20 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 1,60 g (saanti 72 %) otsikkoyhdistettä
värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz; cis-trans -seos), δ ppm:

- 2,5—2,9 (4H, multipletti);
25 4,82 & 4,91 (yhdessä 1 H, kumpikin singletti);
5,00 & 5,10 (yhdessä 2H, kumpikin singletti);
5,9—7,5 (15H, multipletti).

VALMISTUSESIMERKKI 15

2-[4-(2-Naftyyli)butyyli]fenoli

5 Liuosta, joka sisälsi 3,00 g 2-naftaldehydiä ja 6,69 g etoksikarbonyylimetyleenitri-fenyylifosforaania 100 ml:ssa asetnitriliä kuumennettiin palautuksessa yhden tunnin ajan, jonka jälkeen reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 4:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin
10 saatiin 4,32 g (saanti 99 %) etyyli-3-(2-naftyyli)-2-propenoaattia värittömänä kiinteänä aineena.

4,29 g tätä etyyli-3(2-naftyyli)-2-propenoaattia liuotettiin 60 ml:aan etanolia. Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kolme tuntia vetyatmosfäärissä ilmakehän paineessa
15 ja 500 mg 5 prosentista p/p palladium-puuhiilen läsnäollessa. Tämän jälkeen katalysaattori poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin tislamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 5:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 4,04 g (saanti 93 %) otsikkoyhdistettä 3-(2-naftyyli)propionaattia
20 värittömänä öljynä.

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 4 ensimmäisessä osassa, koko tämän etyyli-3-(2-naftyyli)propionaatin annettiin reagoida 668 mg:lla litiumaluminiumhydriä tetrahydrfuraanissa huoneen lämpötilassa 1,5
25 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos työstettiin ja puhdistettiin, kuten kuvattiin valmistusesimerkin 4 ensimmäisessä osassa, jolloin saatiin 3,29 g 3-(2-naftyyli)propanolia värittömänä öljynä.

Sitten suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin
30 4 toisessa osassa, koko tämän 3-(2-naftyyli)propanolin annettiin reagoida 2,06 g:lla dimetyylisulfoksidia, 3,35 g:lla oksalyylikloridia ja 7,34 ml:lla trietyyliamiinia

45 ml:ssa metyleenikloridia. Reaktioseos työstettiin ja puhdistettiin, kuten kuvattiin valmistusesimerkin 4 toisessa osassa, jolloin saatiin 1,74 g (saanti 53 %) 3-(2-naftyyli)propanaalia värittömänä ölynä.

5 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,86 (2H, tripletti, $J = 7,9$ Hz);

3,12 (2H, tripletti, $J = 7,9$ Hz);

7,2–7,9 (7H, multiplletti);

9,85 (1H, singletti).

10

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 3 ensimmäisessä osassa, 1,73 g 3-(2-naftyyli)propanaalia, valmistettu kuten kuvattiin edellä, 4,65 g 2-bentsyylioksibentsyyltrifenyylifosfonikloridia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 1) ja 2,15 g 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-eeniä
15 annettiin reagoida 200 ml:ssa asetnitiiliä. Reaktioseos työstettiin ja puhdistettiin, kuten kuvattiin valmistusesimerkin 3 ensimmäisessä osassa, jolloin saatiin 2,83 g (saanti 82 %) 4-(2-naftyyli)-1-(2-bentsyylioksifenyyli)-1-buteenia värittömänä öljynä.

Koko tämä 4-(2-naftyyli)-1-(2-bentsyylioksifenyyli)-1-buteeni pelkistettiin katalyyttisesti samanlaisella tavalla kuin se, joka kuvattiin tämän valmistusesimerkin toisessa
20 osassa, jolloin saatiin 2,60 g 4-(2-naftyyli)-1-(2-bentsyylioksifenyyli)butaania värittömänä öljynä.

Koko tämä 4-(2-naftyyli)-1-(2-bentsyylioksifenyyli)butaani liuotettiin 20 ml:aan
25 metyleenikloridia ja 9,5 ml booritribromidin 1 M liuosta metyleenikloridissa lisättiin samalla jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen liuokseen. Tuloksena saatua seosta sekoitettiin sitten samassa lämpötilassa yhden tunnin ajan. Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin metyleenikloridilla, pestiin vedellä, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 4:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 1,56 g (saanti 78 %) otsikko-
30 yhdistettä värittömänä kiinteänä aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,6—1,9 (4H, multipletti);
2,65 (2H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);
2,81 (2H, tripletti, $J = 6,9$ Hz);
5 4,64 (1H, singletti);
6,73 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
6,85 (1H, tripletti, $J = 7,9$ Hz);
7,0—7,9 (9H, multipletti).

10

VALMISTUSESIMERKKI 16**2-[4-(1-Naftyyli)butyyli]fenoli**

- 15 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 15, mutta käyttämällä 3,0 g 1-naftaldehydiä ja 6,69 g karboetoksimetyleenitrifenyylifosforaania, saatiin 0,88 g otsikkoyhdistettä värittömänä kiinteänä aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,7—1,9 (4H, multipletti);
20 2,68 (2H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
3,12 (2H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
4,73 (1H, singletti);
6,76 (1H, dubletti, $J = 6,6$ Hz);
6,87 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
25 7,04—7,6 (6H, multipletti);
7,71 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
7,8—7,95 (1H, multipletti);
8,0—8,1 (1H, multipletti).

30

VALMISTUSESIMERKKI 17

2-[4-(3-Kloorifenylyl)butyyli]fenoli

- 5 Liuosta, joka sisälsi 3,00 g 3-klooribentsaldehydiä ja 6,49 g (trifenyylifosforanylideeni)asetaldehydiä 100 ml:ssa asetnitriliä kuumennettiin palautuksessa viisi tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 4:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin
10 saatiin 2,11 g (saanti 59 %) 3-(3-kloorifenylyl)2-propenaalia kiinteänä aineena.

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 3 ensimmäisessä osassa, koko tämän 3-(3-kloorifenylyl)-2-propenaalin annettiin reagoida 6,9 g:lla 2-bentsyylioksibentsyyli-trifenyylifosfonikloridin (valmistettu kuten
15 kuvattiin valmistusesimerkissä 1) kanssa ja 2,89 g:n 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-teenin kanssa 100 ml:ssa asetnitriliä. Raakatuote, uutettu kuten kuvattiin valmistusesimerkin 3 ensimmäisessä osassa, puhdistettiin, kuten kuvattiin valmistusesimerkin 3 ensimmäisessä osassa, jolloin saatiin 4,13 g (saanti 94 %) 1-(2-bentsyylioksifenyyli)-4-(3-kloorifenylyl)butadieenia öljynä.

20

- 3,50 g tätä 1-(2-bentsyylioksifenyyli)-4-(3-kloorifenylyl)butadieenia liuotettiin 125 ml:aan tetrahydrofuraanin ja etanolin välistä 4:1 tilavuusseosta. Tuloksena saatua liuosta sekoitettiin neljä tuntia vetyatmosfäärissä ilmakehän paineessa ja 100 mg 5 prosentista p/p palladium-puuhiilen läsnäollessa samalla jäähdyttäen jäällä. Tämän
25 jälkeen katalysaattori poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin sitten kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 4:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 3,06 g (saanti 86 %) 1-(2-bentsyylioksifenyyli)-4-(3-kloorifenylyl)butaania värittömänä öljynä.

30

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 15 viimeisessä osassa, liuosta, joka sisälsi 3,04 g tätä 1-(2-bentsyylioksifenyyli)-4-(3-

kloorifenyyli)butaania 18 ml:ssa metyleenikloridia, käsiteltiin 8,67 ml:lla booritribromidin 1 M liuosta metyleenikloridissa bentsyyli-ryhmän eliminoimiseksi. Tuloksena saatu raakatuote puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä hekseenin ja etyyliasetaatin välistä 4:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin
 5 saatiin 1,82 g (saanti 80 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,55—1,8 (4H, multipletti);
 2,55—2,75 (4H, multipletti);
 10 4,64 (1H, singletti);
 6,74 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
 6,86 (1H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);
 7,0—7,3 (6H, multipletti).

15 VALMISTUSESIMERKKI 18

2-[4-(2-Kloorifenyyli)butyyli]fenoli

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 17
 20 ensimmäisessä osassa, 3,00 g 2-klooribentsaldehydiä ja 7,5 g (trifenyylifosforanyli-
 deeni)asetaldehydiä annettiin reagoida 100 ml:ssa asetnitriliä. Näin saatu raakatuote
 puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä hekseenin ja
 etyyliasetaatin välistä 4:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 2,44 g (saanti
 68 %) 3-(2-kloorifenyyli)2-propenaalia kiinteänä aineena.

25 Sitten, suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimer-
 kin 3 ensimmäisessä osassa, koko tämän 3-(2-kloorifenyyli)-2-propenaalin annettiin
 reagoida 7,97 g:n 2-bentsyylioksibentsyyli-trifenyylifosfonikloridin (valmistettu kuten
 kuvattiin valmistusesimerkissä 1) ja 3,35 g:n 1,8-diatsabisyklo[5,40]undek-7-eenin
 30 kanssa. Tuloksena saatu raakatuote puhdistettiin, kuten kuvattiin valmistusesimerkin
 3 ensimmäisessä osassa, jolloin saatiin 4,57 g (saanti 90 %) 1-(2-bentsyylioksi-
 fenyyli)-4-(2-kloorifenyyli)butadieenia öljynä.

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 3 jälkimmäisessä osassa, 4,53 g tätä 1-(2-bentsyylioksifenyyli)-4-(2-kloorifenyyli)butadieenia liuotettiin tetrahydrofuraanin ja etanolin välistä 4:1 tilavuusseosta ja hydrogenoitiin samalla jäähdyttäen jäällä. Reaktioseos työstettiin sitten, kuten kuvattiin valmistusesimerkin 3 jälkimmäisessä osassa, jolloin saatiin 2,86 g (saanti 62 %) 1-(2-bentsyylioksifenyyli)-4-(2-kloorifenyyli)butaania.

Lopuksi suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 15 viimeisessä osassa, koko tämä 1-(2-bentsyylioksifenyyli)-4-(2-kloorifenyyli)butaani liuotettiin 18 ml:aan metyleenikloridia ja debentsyloitiin 8,15 ml:lla booritribromidin 1 M liuosta metyleenikloridissa. Näin saatu raakatuote puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 4:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 2,0 g (saanti 94 %) otsikkoyhdistettä värittömänä kiinteänä aineena.

15

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,55—1,8 (4H, multipletti);

2,5—2,9 (4H, multipletti);

4,66 (1H, singletti);

20 6,75 (1H, singletti);

6,75 (1H, dubletti, $J = 8,6$ Hz);

6,86 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);

7,0—7,4 (6H, multipletti).

25

VALMISTUSESIMERKKI 19

2-(2-Fenyylietyyli)fenoli

5,09 g bentsaldehydiä ja 26,1 g 2-bentsyylioksibentsyyltrifenyylifosfonikloridia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 1) liuotettiin 100 ml:aan asetnitriliä kuumentaen. 8,04 g 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-eeniä lisättiin sitten pisara kerrallaan liuokseen lämpötilassa 80 °C samalla sekoittaen ja tuloksena saatua seosta

- sekoitettiin samassa lämpötilassa 40 minuuttia. Tämän jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös jaettiin etyyliasetaattiosaan ja vesiosaan. Orgaaninen kerros väkevöitiin tislamalla alennetussa paineessa ja 100 ml heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 2:1 tilavuusseosta lisättiin tuloksena saatuun jäännökseen ja seos agitoitiin. Liukenemattomat aineet suodatettiin pois ja suodos väkevöitiin tislamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 10,4 g (saanti 76 %) 2-bentsyylioksisstilbeeniä.
- 10 Koko tämä 2-bentsyylioksisstilbeeni liuotettiin 300 ml:aan etanolia ja tuloksena saatu liuosta sekoitettiin lämpötilassa 60 °C 3,5 tuntia 1,00 g 5 prosentista p/p palladiumpuuhiilen läsnäollessa. Katalysaattori poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin tislamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin sitten
- 15 kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 4:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 6,41 g (saanti 89 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 20 2,92 (4H, singletti);
 4,64 (1H, singletti);
 6,74 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
 6,86 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
 7,0—7,4 (7H, multipletti).

25

VALMISTUSESIMERKIT 20-28

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 19, seuraavat fenolijohdannaiset syntetisoitiin käyttämällä vastaavaa aldehydiä ja 2-bentsyylioksisibentsyyliitrifenyylifosfonikloridia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 1).
- 30

VALMISTUSESIMERKKI 20

2-[2-(3-Metoksifenyyli)etyyli]fenoli

- 5 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
2,91 (4H, singletti);
3,79 (3H, singletti);
4,65 (1H, singletti);
6,7—6,95 (5H, multipletti);
10 7,05—7,3 (3H, multipletti).

VALMISTUSESIMERKKI 21

2-[2-(3-Metoksimetoksifenyyli)etyyli]fenoli

- 15 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
2,90 (4H, singletti);
3,47 (3H, singletti);
4,78 (1H, singletti);
20 5,15 (2H, singletti);
6,73 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
6,8—6,95 (4H, multipletti);
7,0—7,3 (3H, multipletti).

25 VALMISTUSESIMERKKI 22

2-[2-(3,4-Dimetoksifenyyli)etyyli]fenoli

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
30 2,8—3,0 (4H, multipletti);
3,81 (3H, singletti);
3,86 (3H, singletti);

4,71 (1H, singletti);
6,6—6,9 (5H, multipletti);
7,05—7,15 (2H, multipletti).

5

VALMISTUSESIMERKKI 23**2-[2-(2-Metoksifenyyli)etyyli]fenoli**

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

10 2,7—2,9 (4H, multipletti);
3,94 (3H, singletti);
6,25 (1H, singletti);
6,7—7,0 (4H, multipletti);
7,05—7,3 (4H, multipletti).

15

VALMISTUSESIMERKKI 24**2-[2-(2-Metoksifenyyli)etyyli]fenoli**

20 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,31 (3H, singletti);
2,8—3,0 (4H, multipletti);
4,70 (1H, singletti);
6,74 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
25 6,87 (1H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);
7,0—7,2 (6H, multipletti).

VALMISTUSESIMERKKI 25

2-[2-(3-Metyylifenyyli)etyyli]fenoli

- 5 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
2,33 (3H, singletti);
2,89 (4H, singletti);
4,63 (1H, singletti);
6,75 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
10 6,87 (1H, tripletti, $J = 7,9$ Hz);
7,0—7,25 (6H, multipletti).

VALMISTUSESIMERKKI 26

15 2-[2-(4-Etyylifenyyli)etyyli]fenoli

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
1,23 (3H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);
2,63 (2H, kvartetti, $J = 7,6$ Hz);
20 2,89 (4H, singletti);
4,64 (1H, singletti);
6,75 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
6,87 (1H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);
7,05—7,2 (6H, multipletti).

25

VALMISTUSESIMERKKI 27

2-[2-(3,5-Dimetoksifenyyli)etyyli]fenoli

- 30 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
2,8—3,0 (4H, multipletti);
3,75 (6H, singletti);

- 4,78 (1H, singletti);
6,3—6,4 (3H, multipletti);
6,74 (1H, dubletti, $J = 8,6$ Hz);
6,86 (1H, tripletti, $J = 8,6$ Hz);
5 7,05—7,2 (2H, multipletti).

VALMISTUSESIMERKKI 28

2-[2-(3,4,5-Trimetoksifenyyli)etyyli]fenoli

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 2,8—3,0 (4H, multipletti);
3,81 (6H, singletti);
3,83 (3H, singletti);
15 4,76 (1H, singletti);
6,38 (2H, singletti);
6,75 (1H, dubletti, $J = 9,9$ Hz);
6,86 (1H, tripletti, $J = 6,9$ Hz);
7,05—7,15 (2H, multipletti).

20

VALMISTUSESIMERKKI 29

2-(3-Fenyylipropyyli)fenoli

- 25 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 3 ensimmäisessä osassa, paitsi että heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 8:1 tilavuusseosta käytettiin eluenttina, saatiin 0,390 g bentsyyli-2-(3-fenyyli-1-propenyyli)fenyyli-eetteriä käyttämällä 0,480 g tenyyliasetaldehydiä, 1,98 g 2-bentsyylioksibentsyyli-tri-fenyylifosfonikloridia, 20 ml asetnitriliä ja 0,609 g 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-
30 eeniä.

Koko tätä bentsyyli-2-(3-fenyyli-1-propenyyli)fenyylietteriä käsiteltiin vedyllä 100 mg:n 5 prosenttisen p/p palladium-puuhiilen läsnäollessa 40 ml:ssa etanolia huoneen lämpötilassa kolme tuntia. Tämän jälkeen liukenemattomat aineet poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin tislaamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin
5 0,230 g (saanti 83 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 60 MHz), δ ppm:

- 1,6—2,2 (2H, multipletti);
2,4—3,0 (4H, multipletti);
10 4,3—5,2 (1H, leveä);
6,6—7,4 (9H, multipletti).

VALMISTUSESIMERKKI 30

15 2-(7-Fenyyliheptyyli)fenoli

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 3 ensimmäisessä osassa, saatiin 1,92 g 1-bentsyylioksi-6-fenyyli-3,5-heksadieenia värittömänä öljynä käyttämällä 1,32 g kinnamialdehydiä, 4,91 g bentsyylioksi-propyyli-
20 litrifenyylifosfonibromidia, 25 ml asetniriiliä ja 1,6 g 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-
7-eeniä.

Koko tätä 1-bentsyylioksi-6-fenyyli-3,5-heksadieenia käsiteltiin sitten vedyllä 250 mg:n 5 prosenttisen p/p palladium-puuhiilen läsnäollessa 40 ml:ssa etanolia
25 huoneen lämpötilassa 15 tuntia, katalysaattori poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin tislaamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 2:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 1,14 g (saanti 88 %) 6-fenyyli-dek-
sanolia öljynä.

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 4 toisessa vaiheessa, toistettiin, paitsi että heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 5:1 tilavuusseosta käytettiin eluenttina, saatiin 1,08 g 6-fenyyliheksanaalia öljynä 1,15 g:sta 6-fenyyliheksanolia (valmistettu kuten kuvattiin edellä), 0,895 g:sta oksalyylikloridia, 1,10 g:sta dimetyylisulfoksidia, 3,24 g:sta trietyyliamiinia ja 18 ml:sta metyleenikloridia.

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 3 ensimmäisessä vaiheessa, saatiin 2,00 g bentsyyli-2-(7-fenyyli-1-heptenyyli)fenyyliä käyttämällä 1,08 g 6-fenyyliheksanaalia (valmistettu kuten kuvattiin edellä), 3,34 g 2-bentsyylioksibentsyyli-trifenyylifosfonikloridia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 1), 30 ml asetniriiliä ja 1,03 g 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-eeniä.

Koko tätä bentsyyli-2-(7-fenyyli-1-heptenyyli)fenyyli-etteriä käsiteltiin sitten vedyllä 200 mg 5 prosentista p/p palladium-puuhiilen läsnäollessa 250 ml:ssa etanolia lämpötilassa 50 °C viisi tuntia ilmakehän paineessa. Tämän jälkeen liukenemattomat aineet poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin tislamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 5:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 1,03 g (saanti 69 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 60 MHz), δ ppm:

- 1,2—2,0 (10H, multipletti);
- 2,3—2,9 (4H, multipletti);
- 4,56 (1H, singletti);
- 6,5—7,4 (9H, multipletti).

VALMISTUSESIMERKKI 31**2-(5-Fenyylipentyyli)fenoli**

- 5 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 4 toisessa vaiheessa, valmistettiin 4-fenyylibutanaalia 62 %:n saannilla 4-fenyylibutanolista.

- 10 Toistettiin sitten samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 3 ensimmäisessä vaiheessa, paitsi että koko tätä 4-fenyylibutanaalia käsiteltiin, jolloin saatiin bentsyyli-2-(5-fenyyli-1-pentenyyli)fenyylicetteriä 67 %:n saantina ja tämä hydrattiin, kuten kuvattiin valmistusesimerkin 31 viimeisessä vaiheessa, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä 70 %:n saannilla.

- 15 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
1,35—1,5 (2H, multiplatti);
1,5—1,75 (4H, multiplatti);
2,55—2,7 (4H, multiplatti);
4,73 (1H, singletti);
20 6,75 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
6,86 (1H, tripletti, $J = 6,9$ Hz);
7,05—7,35 (7H, multiplatti).

VALMISTUSESIMERKKI 32

25

2-(6-Fenyyliheksyyli)fenoli

- 30 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 4 toisessa vaiheessa, valmistettiin 5-fenyylipentanaalia 77 %:n saannilla 5-fenyylipentanolista.

Toistettiin samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkin 3 ensimmäisessä vaiheessa, paitsi että 5-fenyylipentanaalia käsiteltiin, jolloin saatiin bentsyyli-2-(6-fenyyli-1-heksenyyli)fenyylietteriä 67 %:n saannilla ja tämä hydrattiin sitten, kuten kuvattiin valmistusesimerkin 31 viimeisessä vaiheessa, jolloin saatiin 5 otsikkoyhdistettä 80 %:n saannilla.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,3—1,5 (4H, multipletti);
- 1,5—1,7 (4H, multipletti);
- 10 2,5—2,7 (4H, multipletti);
- 4,66 (1H, singletti);
- 6,74 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
- 6,86 (1H, tripletti, $J = 6,9$ Hz);
- 6,05—7,4 (7H, multipletti).

15

VALMISTUSESIMERKIT 33-43

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 19, valmistettiin seuraavat fenolit vastaavasta aldehydistä ja 2-bentsyylioksibentsyyli-
20 fenyylifosfonikloridista.

VALMISTUSESIMERKKI 33

2-[2-(3-Etoksifenyyli)etyyli]fenoli

25

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,39 (3H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
- 2,89 (4H, singletti);
- 4,00 (2H, kvartetti, $J = 7,3$ Hz);
- 30 4,65 (1H, singletti);
- 6,7—6,9 (5H, multipletti);
- 7,05—7,25 (3H, multipletti).

VALMISTUSESIMERKKI 34

2-[2-(2-Etoksifenyyli)etyyli]fenoli

- 5 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
1,52 (3H, tripletti, $J = 6,9$ Hz);
2,82 (4H, singletti);
4,18 (2H, kvartetti, $J = 6,9$ Hz);
5,90 (1H, singletti);
- 10 6,8—7,0 (4H, multipletti);
7,1—7,3 (4H, multipletti).

VALMISTUSESIMERKKI 35

15 2-[2-(4-Etoksifenyyli)etyyli]fenoli

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
1,40 (3H, tripletti, $J = 7,2$ Hz);
2,87 (4H, singletti);
- 20 4,01 (2H, kvartetti, $J = 7,2$ Hz);
4,57 (1H, singletti);
6,7—6,9 (4H, multipletti);
7,05—7,15 (4H, multipletti).

25 VALMISTUSESIMERKKI 36

2-[2-(4-Metoksifenyyli)etyyli]fenoli

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 30 2,87 (4H, singletti);
3,79 (3H, singletti);
4,58 (1H, singletti);

6,75 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);

6,8—6,9 (3H, multipletti);

7,05—7,15 (4H, multipletti).

5

VALMISTUSESIMERKKI 37**2-[2-(4-Metyylifenyyli)etyyli]fenoli**

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

10 2,32 (3H, singletti);

2,88 (4H, singletti);

4,57 (1H, singletti);

6,75 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);

6,86 (1H, tripletti, $J = 6,9$ Hz);

15 7,0—7,2 (6H, multipletti).

VALMISTUSESIMERKKI 38**2-[2-(2-Metoksimetoksifenyyli)etyyli]fenoli**

20

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,75—2,95 (4H, multipletti);

3,53 (3H, singletti);

5,30 (2H, singletti);

25 5,95 (1H, singletti);

6,8—7,05 (3H, multipletti);

7,1—7,3 (4H, multipletti).

VALMISTUSESIMERKKI 39

2-[2-(4-Metoksimetoksifenyyli)etyyli]fenoli

- 5 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 2,87 (4H, singletti);
- 3,48 (3H, multipletti);
- 4,68 (1H, singletti);
- 5,15 (2H, singletti);
- 10 6,74 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
- 6,85 (1H, tripletti, $J = 6,9$ Hz);
- 6,9—7,0 (2H, multipletti);
- 7,05—7,15 (4H, multipletti).

15

VALMISTUSESIMERKKI 40

2-[2-(2-Syanofenyyli)etyyli]fenoli

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 20 2,9—3,2 (4H, multipletti);
- 4,99 (1H, singletti);
- 6,76 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
- 6,83 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
- 7,04 (1H, dubletti, $J = 7,3$ Hz);
- 25 7,10 (1H, tripletti, $J = 7,9$ Hz);
- 7,2—7,35 (2H, multipletti);
- 7,49 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
- 7,61 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz).

30

VALMISTUSESIMERKKI 41

2-[2-(3-Syanofenyyli)etyyli]fenoli

- 5 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
2,75—3,1 (4H, multipletti);
4,87 (1H, singletti);
6,74 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
6,84 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
10 7,01 (1H, dubletti, $J = 7,3$ Hz);
7,09 (1H, tripletti, $J = 7,9$ Hz);
7,3—7,55 (4H, multipletti).

VALMISTUSESIMERKKI 42

15

2-[2-(4-Syanofenyyli)etyyli]fenoli

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
2,85—3,1 (4H, multipletti);
20 4,81 (1H, singletti);
6,74 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
6,84 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
7,01 (1H, dubletti, $J = 7,3$ Hz);
7,09 (1H, tripletti, $J = 7,9$ Hz);
25 7,27 (2H, dubletti, $J = 8,6$ Hz);
7,55 (2H, dubletti, $J = 8,6$ Hz).

VALMISTUSESIMERKKI 43

2-[2-(3-Difluorimetoksifenyyli)etyyli]fenoli

- 5 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
2,91 (4H, singletti);
4,90 (1H, singletti);
6,44 (1H, tripletti, $J = 74,6$ Hz);
6,7–7,2 (6H, multipletti);
10 7,25 (1H, tripletti, $J = 7,6$ Hz).

VALMISTUSESIMERKKI 44

2-[2-(3-Kloorifenyyli)etyyli]fenoli

15

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 19, paitsi että heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 9:1 tilavuusseosta käytettiin eluenttina, saatiin 28,8 g (saanti 90 %) 2-bentsyloksi-3'-klooristilbeeniä käyttämällä 14,0 g 3-klooribentsaldehydiä, 59,4 g 2-bentsyylioksibentsyyli-*trifenyylifosfonikloridia*, 300 ml asetnitriliä ja 18,0 g 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-eeniä.
- 20

- 5,4 g tätä 2-bentsyylioksi-3'-klooristilbeeniä käsiteltiin vedyllä 300 mg:n tris(*trifenyylifosfiini*)rodium(I)kloridin läsnäollessa seoksessa, joka sisälsi 60 ml bentseeniä ja 40 ml etanolia, huoneen lämpötilassa yhden päivän ajan. Tämän jälkeen vesipitoi-
- 25 nen natriumvetysulfiitti, joka sisälsi pienen määrän natriummetabisulfiittia lisättiin reaktioseokseen ja annettiin reagoida. Liukenemattomat aineet poistettiin suodattamalla. Etyyliasetaattia lisättiin suodokseen ja seos pestiin yhden kerran vedellä ja kaksi kertaa natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella. Sitten se kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tu-
- 30 loksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 20:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 5,35 g (saanti 98 %) bentsyyli-2-[2-(3-kloorifenyyli)etyyli]fenyylietteriä.

- Koko tämä bentsyyli-2-[2-(3-kloorifenylyli)etyyli]fenyylietteri liuotettiin 50 ml:aan metyleenikloridia ja 17 ml booritribromidin 1 M liuosta metyleenikloridissa lisättiin liuokseen samalla jäähdyttäen jäällä. Seoksen annettiin sitten seistä huoneen lämpötilassa kaksi tuntia. Tämän jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alennetussa
5 paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 3,80 g (saanti 99 %) otsikkoyhdistettä kiinteänä aineena.

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 10 2,89 (4H, singletti);
4,5—4,9 (1H, leveä);
6,74 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
6,86 (1H, tripletti, $J = 7,9$ Hz);
7,0—7,3 (6H, multiplletti).

15

VALMISTUSESIMERKIT 45-50

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 44, valmistettiin seuraavat fenolit vastaavasta aldehydistä ja 2-bentsyylioksisibentsyyli-
20 fenyylifosfonikloridista.

VALMISTUSESIMERKKI 45

2-[2-(2-Kloorifenylyli)etyyli]fenoli

25

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 2,85—3,1 (4H, multiplletti);
4,77 (1H, singletti);
6,78 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
30 6,87 (1H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);
7,1—7,3 (5H, multiplletti);
7,3—7,4 (1H, multiplletti).

VALMISTUSESIMERKKI 46

2-[2-(4-Kloorifenyyli)etyyli]fenoli

- 5 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
2,89 (4H, singletti);
4,61 (1H, singletti);
6,74 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
6,85 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
10 7,0—7,15 (4H, multipletti);
7,2—7,3 (2H, multipletti).

VALMISTUSESIMERKKI 47

15 2-[2-(2-Fluorifenyyli)etyyli]fenoli

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
2,85—3,05 (4H, multipletti);
4,72 (1H, singletti);
20 6,77 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
6,86 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
7,0—7,25 (6H, multipletti).

VALMISTUSESIMERKKI 48

25

2-[2-(3-Fluorifenyyli)etyyli]fenoli

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
2,91 (4H, singletti);
30 4,65 (1H, singletti);
6,7—7,3 (8H, multipletti).

VALMISTUSESIMERKKI 49

2-[2-(4-Fluorifenyyli)etyyli]fenoli

- 5 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
2,89 (4H, singletti);
4,61 (1H, singletti);
6,74 (1H, dubletti, $J = 8,6$ Hz);
6,8—7,3 (7H, multipletti).

10

VALMISTUSESIMERKKI 50

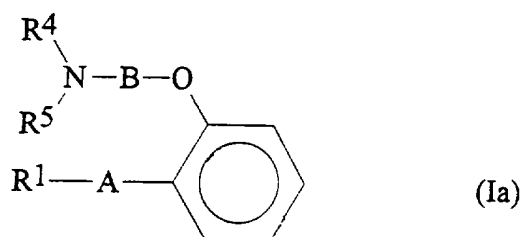
2-[2-(2-Bromifenyyli)etyyli]fenoli

- 15 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
2,89 (4H, singletti);
4,67 (1H, singletti);
6,74 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
6,86 (1H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
20 7,0—7,2 (4H, multipletti);
7,3—7,4 (2H, multipletti).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä lääkeaineena käyttökelpoisen α -[(2-aminoalkoksi)fenyyli]- ω -aryyli-alkaaniyhdisteen valmistamiseksi, mainitulla yhdisteellä on yleinen kaava (Ia):

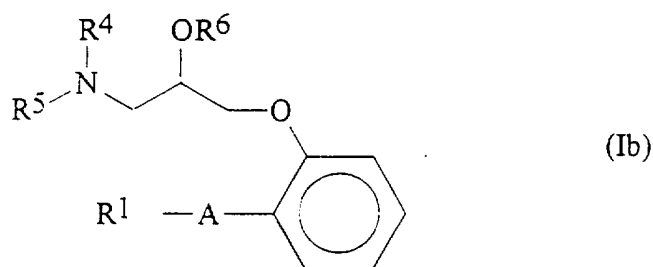
5



10

tai yleisen kaavan (Ib)

15



20 missä:

R^1 on substituoimaton naftyyli- tai fenyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka on valittu seuraavasta joukosta: alkyyli-ryhmät, joissa on 1–6 hiiliatomia, hydroksiryhmät, alkoksiryhmät, joissa on 25 1–6 hiiliatomia, halogeeniatomit, syanoryhmät, karbamoyyli-ryhmät ja difluorimetoksiryhmät;

R^4 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta substituoimattomia alkyyli-ryhmiä, joissa on 1–6 hiiliatomia tai alkyyli-ryhmiä, joissa on 1–6 hiiliatomia, jotka on substituoitu 30 hydroksiryhmällä; tai

R^4 ja R^5 yhdessä typpiatomin kanssa, mihin ne ovat sitoutuneet, muodostavat morfoliini-, piperidiini-, piperatsiini- tai imidatsoliinirenkaan, joka on valinnaisesti substituoitu alkyyyliryhmällä, jossa on 1—6 hiiliatomia, fenyyyliryhmällä tai hydroksiryhmällä;

5

A on alkyleeniryhmä, jossa on 4—8 hiiliatomia;

kun yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, B on alkyleeniryhmä, jossa on 2—6 hiiliatomia;

10

kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, R^6 on vetyatomi tai alkanoyyliryhmä, jossa on 2—5 hiiliatomia, joka on substituoitu vähintään yhdellä karboksiryhmällä;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi; ja

15

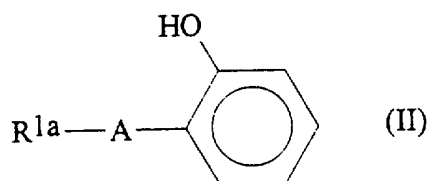
kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, farmaseuttisesti hyväksyttävien estereiden valmistamiseksi;

tunnettu siitä, että:

20

kun yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, menetelmässä annetaan kaavan (II) mukaisen yhdisteen

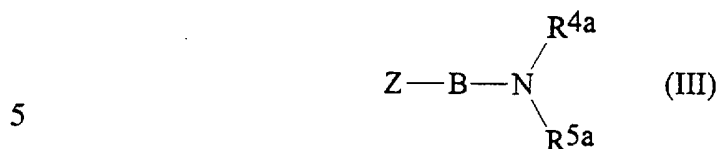
25



missä A on määritelty kuten yllä, ja R^{1a} on mikä tahansa R^1 :n mukainen ryhmä, paitsi että hydroksiryhmät (mikäli niitä on) on suojattu;

30

reagoida kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa:



missä

B on määritelty kuten yllä;

10

R^{4a} ja R^{5a} ovat vetyatomeja, mitä tahansa R^4 :n ja R^5 :n mukaisia ryhmiä vastaavasti ja sellaisia ryhmiä, missä hydroksiryhmät (mikäli niitä on) on suojattu tai substituoi-
tu; ja

15 Z on hydroksiryhmä tai ryhmä tai atomi, joka kykenee poistumaan nukleofiilisena tähteenä;

ja mikäli tarpeen, poistetaan suojaavat ryhmät;

20 ja mikäli tarpeen, toteutetaan yksi tai useampi seuraavista vaiheista (i) - (iii):

(i) kun tuote on kaavan (Ia) mukainen yhdiste, missä R^1 on fenyyliryhmä, joka on substituoitu syanoryhmällä, mainitun tuotteen annetaan reagoida emäksen kanssa, jolloin saadaan kaavan (Ia) mukainen yhdiste, missä R^1 on fenyyliryhmä, joka on
25 substituoitu karbamoyyliryhmällä;

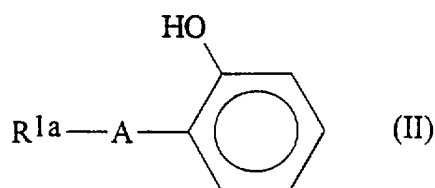
(ii) kun R^{4a} ja/tai R^{5a} on/ovat vetyatomi/vetyatomeja, alkyloidaan mainittu yhdiste, jolloin saadaan yhdiste, missä R^4 ja R^5 ovat alkyyliryhmiä;

30 (iii) muodostetaan tuotteen suola, jolloin saadaan kaavan (Ia) mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola;

ja että:

kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, menetelmässä annetaan kaavan (II) mukaisen yhdisteen

5



10

missä A on määritelty kuten edellä, ja R^{1a} on mikä tahansa R^1 :n mukainen ryhmä, paitsi että hydroksiryhmät (mikäli niitä on) on suojattu;

15

reagoida kaavan (IV) mukaisen yhdisteen kanssa:

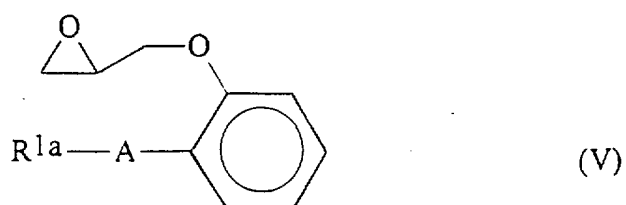


20

missä Z on hydroksiryhmä tai ryhmä tai atomi, joka kykenee poistumaan nukleofiilisena tähteenä;

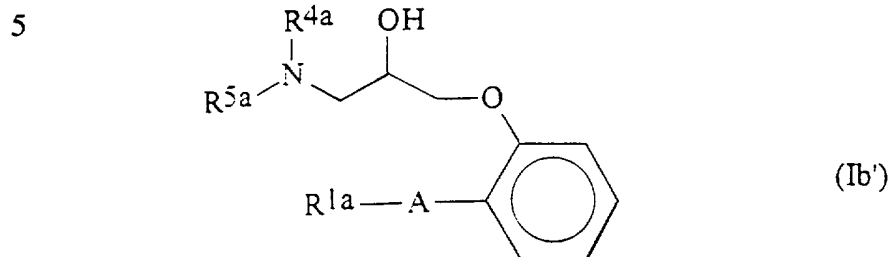
jolloin saadaan kaavan (V) mukaista yhdistettä:

25



30

jonka jälkeen annetaan mainitun kaavan (V) mukaisen yhdisteen reagoida kaavan $R^{4a}R^{5a}NH$ mukaisen ryhmän kanssa, missä R^{4a} ja R^{5a} ovat määriteltä kuten edellä, jolloin saadaan kaavan (Ib') mukainen yhdiste:

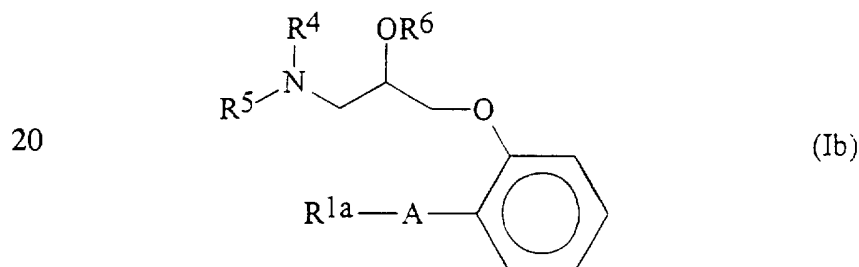


10

missä R^{1a} , R^{4a} , R^{5a} ja A on määriteltä kuten yllä;

ja mikäli tarpeen, poistetaan suojaavat ryhmät;

15 ja valinnaisesti asyloidaan mainittu kaavan (Ib') mukainen yhdiste, jolloin saadaan kaavan (Ib) mukainen yhdiste:



missä R^6 on alkanoyyliryhmä, jossa on 2–5 hiiliatomia, joka on substituoitu vähintään yhdellä karboksiryhmällä;

25

ja mikäli tarpeen, toteutetaan mikä tahansa tai useampi seuraavista vaihteista (i) - (iii):

30 (i) kun tuote on kaavan (Ib) mukainen yhdiste, missä R^1 on fenyyliryhmä, joka on substituoitu syanoryhmällä, annetaan mainitun tuotteen reagoida emäksen kanssa,

jolloin saadaan kaavan (Ib) mukainen yhdiste, missä R^1 on fenyyyliryhmä, joka on substituoitu karbamoyyliryhmällä;

(ii) kun R^{4a} ja/tai R^{5a} on/ovat vetyatomi/vetyatomeja, alkyloidaan mainittu yhdiste,
5 jolloin saadaan yhdiste, missä R^4 ja R^5 ovat alkyyliryhmiä; ja

(iii) muodostetaan tuotteen suola tai esteri, jolloin saadaan kaavan (Ib) mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola tai esteri.

10 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että tuotetaan kaavan (Ia) tai (Ib) mukaista yhdistettä, missä:

R^4 ja R^5 toisistaan riippumatta ovat substituoimattomia alkyyliryhmiä, joissa on 1—4
15 hiiliatomeja tai alkyyliryhmiä, joissa on 2—4 hiiliatomeja, jotka on substituoitu hydroksiryhmällä; tai

R^4 ja R^5 , yhdessä tyypiatomin kanssa, mihin ne ovat sitoutuneet, muodostavat heterosyklisen ryhmän, joka on valittu 1-piperidyyli-, 4-morfolinyyli-, 1-piperat-
20 sinyyli- ja 1-imidatsolyyliryhmien joukosta, ja mikä tahansa näistä voi olla substituoitu tai substituoimaton, mainitut substituoituvat heterosykliset ryhmät ovat substituoituja vähintään yhdestä hiiliatomistaan substituentilla, joka on valittu alkyyliryhmien, joissa on 1—4 hiiliatomeja, hydroksiryhmien ja fenyyyliryhmien joukosta; ja

25 kun yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, B on alkyleeniryhmä, jossa on 2—4 hiiliatomeja; ja

kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, R^6 on vetyatomi tai alkanoyyliryhmä, jossa on 3 tai 4 hiiliatomeja, joka on substituoitu karboksiryhmällä.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että tuotetaan kaavan (Ia) tai (Ib) mukaista yhdistettä, missä A on alkyleeniryhmä, jossa on 4—7 hiiliatomia.

- 5 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että tuotetaan kaavan (Ia) tai (Ib) mukaista yhdistettä, missä:

10 R^1 on substituoimaton naftyyli- tai fenyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka on valittu seuraavasta joukosta:

alkyyli-ryhmät, joissa on 1—4 hiiliatomia,
hydroksiryhmät,
alkoksiryhmät, joissa on 1—4 hiiliatomia,
15 halogeeniatomit,
syanoryhmät,
karbamoyyli-ryhmät ja
difluorimetoksy-ryhmät;

- 20 R^4 ja R^5 toisistaan riippumatta ovat substituoimattomia alkyyli-ryhmiä, joissa on 1—4 hiiliatomia tai alkyyli-ryhmiä, joissa on 2—4 hiiliatomia, jotka on substituoitu hydroksiryhmällä; tai

25 R^4 ja R^5 , yhdessä typpi-atomin kanssa, mihin ne ovat sitoutuneet, muodostavat heterosyklisen ryhmän, joka on valittu 1-piperidyyli-, 4-morfolinyyli-, 1-piperatsinyyli- ja 1-imidatsolyyli-ryhmien joukosta, ja mikä tahansa näistä on substituoitu tai substituoimaton, ja mainitut substituoituvat heterosykliset ryhmät on substituoitu vähintään yhdestä hiiliatomistaan substituentilla, joka on valittu alkyyli-ryhmien, joissa on 1—4 hiiliatomia, hydroksiryhmien ja fenyyli-ryhmien joukosta;

30

A on alkyleeniryhmä, jossa on 4—7 hiiliatomia;

kun yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, B on alkyleeniryhmä, jossa on 2—4 hiiliatomia; ja

5 kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, R⁶ on vetyatomi tai alkanoyyliryhmä, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia, joka on substituoitu karboksiryhmällä.

5. Patenttivaatimuksen 1 tai 4 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että tuotetaan kaavan (Ia) tai (Ib) mukaista yhdistettä, missä:

10

R¹ on fenyyliiryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka on valittu metyyliiryhmien, etyyliiryhmien, difluorimetoksiryhmien, hydroksiryhmien, metoksiryhmien, etoksiryhmien, fluoriatomien, klooriatomien, bromiatomien ja syanoryhmien joukosta;

15

R⁴ ja R⁵ toisistaan riippumatta ovat alkyyliryhmiä, joissa on 1—4 hiiliatomia, 2-hydroksietyyliiryhmiä ja 3-hydroksipropyyliryhmiä; tai

20

R⁴ ja R⁵, yhdessä typpiätomien kanssa, mihin ne ovat sitoutuneet, muodostavat 1-piperidyyliiryhmän, 4-hydroksi-1-piperidyyliiryhmän, 4-morfolinyyliiryhmän, 4-fenyyli-1-piperatsinyyliiryhmän tai 1-imidatsolyyliiryhmän;

A on alkyleeniryhmä, jossa on 4 tai 5 hiiliatomia;

25

kun yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, B on alkyleeniryhmä, jossa on 2 tai 3 hiiliatomia; ja

kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, R⁶ on vetyatomi tai alkanoyyliryhmä, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia, joka on substituoitu karboksiryhmällä.

30

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1, 4 tai 5 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että tuotetaan kaavan (Ia) tai (Ib) mukaista yhdistettä, missä:

5 R^1 on fenyyliryhmä, joka on substituimaton tai substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka on valittu metyyliryhmien, etyyliryhmien, difluorimetoksiryhmien, hydroksiryhmien, metoksiryhmien, etoksiryhmien, fluoriatomien, klooriatomien, bromiatomien ja syanoryhmien joukosta;

10 R^4 ja R^5 toisistaan riippumatta ovat metyyliryhmiä, etyyliryhmiä ja 2-hydroksietyyliryhmiä; tai

R^4 ja R^5 , yhdessä typpiätomien kanssa, mihin ne ovat sitoutuneet, muodostavat 1-piperidyyli-ryhmän, 4-hydroksi-1-piperidyyli-ryhmän, 4-morfolinyyli-ryhmän, 4-
15 fenyyli-1-piperatsinyyli-ryhmän tai 1-imidatsolyyli-ryhmän;

A on alkyleeniryhmä, jossa on 4 hiiliatomia;

kun yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, B on alkyleeniryhmä, jossa on 2 tai 3 hiiliato-
20 mia; ja

...
kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, R^6 on vetyatomi tai sukkinyyli-ryhmä.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1, 4, 5 tai 6 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että
25 reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että tuotetaan kaavan (Ia) tai (Ib) mukaista yhdistettä, missä:

...
 R^1 on fenyyliryhmä, joka on substituimaton tai substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka on valittu metyyliryhmien, hydroksiryhmien, metoksiryhmien,
30 etoksiryhmien, difluorimetoksiryhmien, fluoriatomien, klooriatomien, bromiatomien ja syanoryhmien joukosta;

R^4 ja R^5 toisistaan riippumatta ovat metyyliiryhmiä, etyyliiryhmiä ja 2-hydroksietyyli-ryhmiä; tai

5 R^4 ja R^5 yhdessä typpiätomien kanssa, mihin ne ovat sitoutuneet, muodostavat 1-piperidyyliiryhmän, 4-hydroksi-1-piperidyyliiryhmän tai 4-morfolinyyliiryhmän;

A on tetrametyleeniryhmä;

10 kun yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, B on alkyleeniryhmä, jossa on 2 tai 3 hiiliatomia; ja

kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, R^6 on vetyatomi tai sukkinyyliiryhmä.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että reagenssit ja
15 reaktio-olosuhteet valitaan siten, että tuotetaan kaavan (Ia) tai (Ib) mukaista yhdistettä, missä:

R^1 on fenyyliryhmä, joka on substituoinaton tai substituoitu vähintään yhdellä
20 substituentilla, joka on valittu metyyliiryhmien, etyyliiryhmien, hydroksiryhmien, metoksiryhmien, etoksiryhmien, difluorimetoksiryhmien, fluoriatomien, klooriatomien, bromiatomien ja syanoryhmien joukosta;

R^4 ja R^5 toisistaan riippumatta ovat alkyyliryhmiä, joissa on 1—4 hiiliatomia, 2-
25 hydroksietyyliiryhmiä ja 3-hydroksipropyyliryhmiä; tai

R^4 ja R^5 yhdessä typpiätomien kanssa, mihin ne ovat sitoutuneet, muodostavat 1-
piperidyyliiryhmän, 4-hydroksi-1-piperidyyliiryhmän, 4-morfolinyyliiryhmän, 4-fenyyl-1-piperatsinyyliiryhmän tai 1-imidatsolyyliiryhmän;

30 A on alkyleeniryhmä, jossa on 4—7 hiiliatomia;

kun yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, B on alkyleeniryhmä, jossa on 2 tai 3 hiiliatomia;

5 kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, R^6 on vetyatomi tai alkanoyyliryhmä, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia, joka on substituoitu karboksiryhmällä.

9. Patenttivaatimuksen 1 tai 8 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että tuotetaan kaavan (Ia) tai (Ib) mukaista yhdistettä, missä:

10

R^1 on fenyyliiryhmä, joka on substituimaton tai substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka on valittu metyyliiryhmien, etyyliiryhmien, hydroksiryhmien, metoksyryhmien, etoksyryhmien, difluorimetoksyryhmien, fluoriatomien, klooriatomien, bromiatomien ja syanoryhmien joukosta;

15

R^4 ja R^5 toisistaan riippumatta ovat metyyliiryhmiä, etyyliiryhmiä ja 2-hydroksietyyliiryhmiä; tai

20

R^4 ja R^5 yhdessä typpiätomien kanssa, mihin ne ovat sitoutuneet, muodostavat 1-piperidyyliiryhmän, 4-morfolinyyliiryhmän, 4-hydroksi-1-piperidyyliiryhmän, 4-fenyyli-1-piperatsinyyliiryhmän tai 1-imidatsolyyliiryhmän;

A on alkyleeniryhmä, jossa on 4—5 hiiliatomia;

25 kun yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, B on alkyleeniryhmä, jossa on 2 tai 3 hiiliatomia; ja

kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, R^6 on vetyatomi tai sukkinyyliiryhmä.

30

10. Jonkin patenttivaatimuksen 1, 8 tai 9 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että tuotetaan kaavan (Ia) tai (Ib) mukaista yhdistettä, missä:

R^1 on fenyyliryhmä, joka on substituoinaton tai substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka on valittu metyyliryhmien, etyyliryhmien, hydroksiryhmien, metoksyryhmien, etoksyryhmien, difluorimetoksyryhmien, fluoriatomien, klooriatomien, bromiatomien ja syanoryhmien joukosta;

5

R^4 ja R^5 toisistaan riippumatta ovat metyyliryhmiä, etyyliryhmiä ja 2-hydroksietyyli-ryhmiä; tai

R^4 ja R^5 yhdessä typpiätomien kanssa, mihin ne ovat sitoutuneet, muodostavat 1-
10 piperidyyli-ryhmän, 4-hydroksi-1-piperidyyli-ryhmän tai 4-morfolinyyli-ryhmän;

A on alkyleeniryhmä, jossa 4 tai 5 hiiliatomia;

kun yhdiste on kaavan (Ia) mukainen, B on alkyleeniryhmä, jossa 2 tai 3 hiiliatomia;
15 ja

kun yhdiste on kaavan (Ib) mukainen, R^6 on vetyatomi tai sukkinyyli-ryhmä.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä lääkeaineena käyttökelpoisen α -[(2-
20 aminoalkoksi)fenyyli]- ω -aryylialkaaniyhdisteen valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että annetaan kaavan (II) mukaisen yhdisteen reagoida kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin saadaan kaavan (Ia) mukainen yhdiste N,N-dimetyyli-3-[2-(4-fenyylibutyyli)fenoksi]propyyliamiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

25

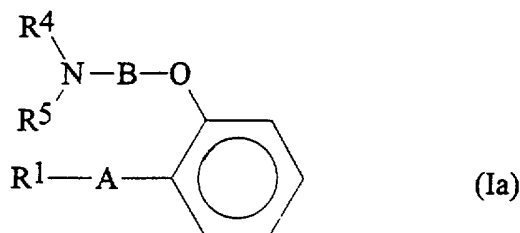
12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä lääkeaineena käyttökelpoisen α -[(2-
aminoalkoksi)fenyyli]- ω -aryylialkaaniyhdisteen valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että annetaan kaavan (II) mukaisen yhdisteen reagoida kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin saadaan kaavan (Ia) mukainen yhdiste N,N-dimetyyli-3-{2-[4-(3-
30 metoksifenyyli)butyyli]fenoksi}propyyliamiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä lääkeaineena käyttökelpoisen α -[(2-aminoalkoksi)fenyyli]- ω -aryylialkaaniyhdisteen valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että annetaan kaavan (II) mukaisen yhdisteen reagoida kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin saadaan kaavan (Ia) mukainen yhdiste N,N-dimetyyli-3-{2-[4-(2-
5 metoksifenyyli)butyyli]fenoksi}propyyliamiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.
14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä lääkeaineena käyttökelpoisen α -[(2-aminoalkoksi)fenyyli]- ω -aryylialkaaniyhdisteen valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että
10 annetaan kaavan (II) mukaisen yhdisteen reagoida kaavan (IV) mukaisen yhdisteen kanssa ja tuloksena saadun yhdisteen (V) annetaan reagoida kaavan $R^{4a}R^{5a}NH$ mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin saadaan kaavan (Ib) mukainen yhdiste 3-dimetyyliamino-1-[2-(4-fenyylibutyyli)fenoksi]-2-propanoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av som läkemedel användbar α -[(2-aminoalkoxi)-fenyl]- ω -arylalkanförening med en allmän formel (Ia):

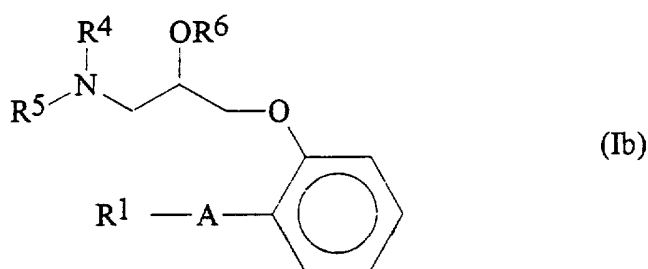
5



10

eller en allmän formel (Ib):

15



20

där:

R^1 avser en icke-substituerad naftylgrupp eller en fenylgrupp som är icke-substituerad eller substituerad med åtminstone en substituent vald från följande grupper:
 25 alkylgrupper med 1—6 kolatomer, hydroxigrupper, alkoxigrupper med 1—6 kolatomer, halogenatomer, cyanogrupper, karbamoylgrupper och difluormetoxigrupper;

R^4 och R^5 avser oberoende av varandra icke-substituerade alkylgrupper med 1—6 kolatomer eller alkylgrupper med 1—6 kolatomer som är substituerade med en
 30 hydroxigrupp; eller

R^4 och R^5 , tillsammans med en kväveatom till vilken de är anslutna, avser en morfolin-, piperidin-, piperazin- eller imidazolinring som är valbart substituerad med en alkylgrupp med 1—6 kolatomer, med en fenylgrupp eller med en hydroxigrupp;

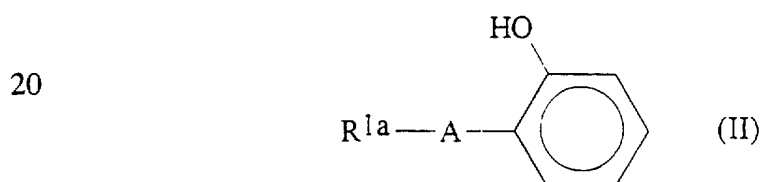
5 A avser en alkylengrupp med 4—8 kolatomer;

då föreningen är enligt formeln (Ia), avser B en alkylengrupp med 2—6 kolatomer;

då föreningen är enligt formeln (Ib), avser R^6 en väteatom eller en alkanoylgrupp
10 med 2—5 kolatomer, som är substituerad åtminstone med en karboxigrupp

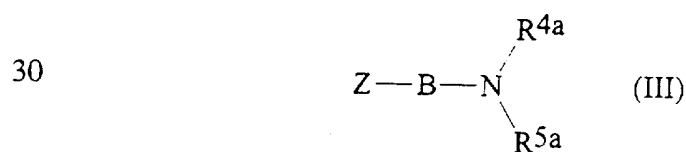
och för framställning av farmaceutiskt acceptabla syreadditionssalter därav; och då föreningen är enligt formeln (Ib), farmaceutiskt acceptabla estrar därav;

15 **kännetecknat** därav, att då föreningen är enligt formeln (Ia), låter man i förfarandet en förening med formeln (II),



där A är definierad som ovan, och R^{1a} avser vilken som helst grupp enligt R^1 med
25 förutsättningen att hydroxigrupper (om det finns sådana) är skyddade;

reagera med föreningen med formeln (III):



där

B är som definierad ovan;

5 R^{4a} och R^{5a} avser väteatomer, vilka som helst av grupper enligt R^4 och R^5 , på motsvarande sätt, och sådana grupper där hydroxigrupper (om det finns sådana) är skyddade eller substituerade; och

Z avser en hydroxigrupp eller en grupp eller en atom som kan avgå som en nukleofil rest;

10 och vid behov avlägsnas skyddande grupper;

och vid behov, en eller flera av följande steg (i)–(iii) förverkligas:

15 (i) då produkten avser en förening enligt formeln (Ia), där R^1 avser en fenylgrupp som är substituerad med en cyanogrupp, låter man nämnda produkt reagera med en bas, varvid erhåller man en förening enligt formeln (Ia) där R^1 avser en fenylgrupp som är substituerad med en karbamoylgrupp;

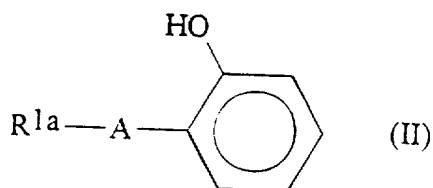
20 (ii) då R^{4a} och/eller R^{5a} avser en väteatom/väteatomer, alkyleras nämnda förening, varvid erhålls en förening där R^4 och R^5 avser alkygrupper;

(iii) bildas ett salt av produkten, varvid erhålls ett farmaceutiskt acceptabelt salt av en förening enligt formeln (Ia);

25 och att:

då föreningen är enligt formeln (Ib), låter man i förfarandet en förening enligt formeln (II)

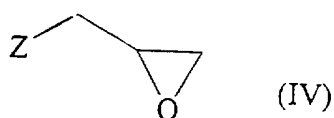
30



där A är definierad som ovan, och R^{1a} avser vilket som helst grupp enligt R^1 med förutsättningen att hydroxigrupper (om det finns sådana) är skyddade;

reagera med en förening enligt formeln (IV):

5

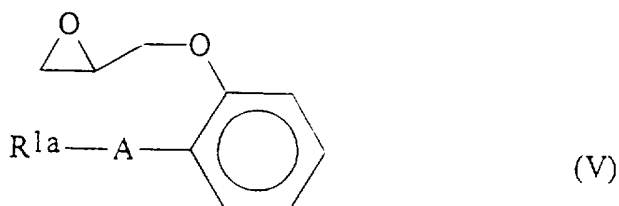


där Z avser en hydroxigrupp eller en grupp eller en atom som kan avgå som en nukleofil rest;

10

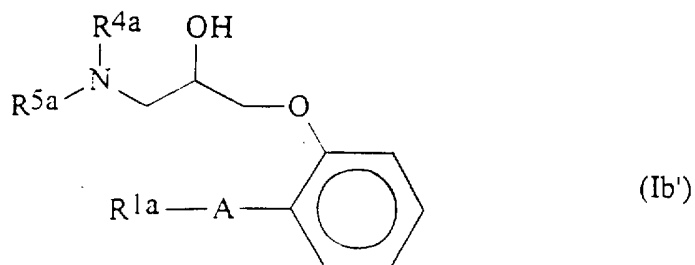
varvid erhålls en förening enligt formeln (V):

15



20 efter vilken man låter nämnda förening enligt formeln (V) reagera med en grupp enligt formeln $R^{4a}R^{5a}NH$, där R^{4a} och R^{5a} är definierade som ovan, varvid erhålls en föreningen enligt formeln (Ib'):

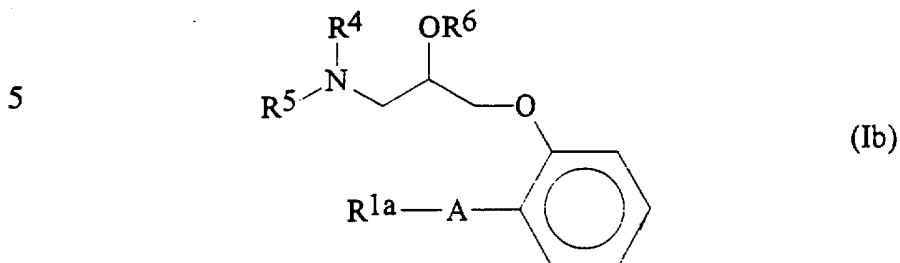
25



30 där R^{1a} , R^{4a} , R^{5a} och A är definierade som ovan;

och vid behov, avlägsnas skyddande grupper;

och valbart asyleras nämnda förening enligt formeln (Ib'), varvid erhålls en förening enligt formeln (Ib):



- 10 där R⁶ avser en alkanoylgrupp med 2—5 kolatomer som är substituerad åtminstone med en karboxigrupp;

och vid behov, en eller flera av följande steg (i)—(iii) förverkligas:

- 15 (i) då produkten avser en förening enligt formeln (Ib), där R¹ avser en fenylgrupp som är substituerad med en cyanogrupp, låter man nämnda produkt reagera med en bas, varvid erhålls en förening enligt formeln (Ib), där R¹ avser en fenylgrupp som är substituerad med en karbamoylgrupp;

- 20 (ii) då R^{4a} och/eller R^{5a} avser en väteatom/väteatomer, alkyleras nämnda förening, varvid erhålls en förening, där R⁴ och R⁵ avser alkylgrupper; och

(iii) ett salt eller en ester bildas av produkten, varvid erhålls ett farmaceutiskt acceptabelt syreaddition salt eller ester av en förening enligt formeln (Ib).

25

2. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** därav, att man väljer reagensser och reaktionsförhållanden så att föreningen enligt formeln (Ia) eller (Ib) tillverkas, där:

- 30 R⁴ och R⁵, oberoende av varandra är icke-substituerade alkylgrupper med 1—4 kolatomer eller alkylgrupper med 2—4 kolatomer som är substituerade med en hydroxigrupp; eller

R^4 och R^5 tillsammans med kväveatomen till vilken de är anslutna, avser en heterocyklisk grupp vald från 1-piperidyl-, 4-morfolinyl-, 1-piperazinyl- och 1-imidazolgrupper, vilken som helst av dessa kan vara substituerad eller icke-substituerad, nämnda substituerade heterocykliska grupper är substituerade åtminstone från en av
5 sina kolatomer med en substituent vald från alkylgrupper med 1—4 kolatomer, hydroxigrupper och fenylgrupper; och

då föreningen är enligt formeln (Ia), avser B en alkylengrupp med 2—4 kolatomer; och

10

då föreningen är enligt formeln (Ib), avser R^6 en väteatom eller en alkanoylgrupp med 3 eller 4 kolatomer, som är substituerad med en karboxigrupp.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, **kännetecknat** därav, att man väljer reagensser och reaktionsförhållanden så att en förening enligt formeln (Ia) eller (Ib)
15 tillverkas, där A avser en alkylengrupp med 4—7 kolatomer.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** därav, att man väljer reagensser och reaktionsförhållanden så att en förening enligt formeln (Ia) eller (Ib) tillverkas,
20 där:

R^1 avser en icke-substituerad naftylgrupp eller en fenylgrupp som är icke-substituerad eller substituerad åtminstone med en substituent vald från följande grupp:

25 alkylgrupper med 1—4 kolatomer,
hydroxigrupper,
alkoxigrupper med 1—4 kolatomer,
halogenatomer,
cyanogrupper,
30 karbamoylgrupper och
difluormetoxigrupper;

R^4 och R^5 oberoende av varandra är icke-substituerade alkygrupper med 1—4 kolatomer eller alkylgrupper med 2—4 kolatomer som är substituerade med en hydroxigrupp; eller

- 5 R^4 och R^5 , tillsammans med en kväveatom, till vilken de är anslutna, avser en heterocyklisk grupp vald från 1-piperidyl-, 4-morfolinyl-, 1-piperazinyl- och 1-imidazolylgrupper, vilken som helst av dessa är substituerad eller icke-substituerad, och nämnda substituerade heterocykliska grupper är substituerade åtminstone från en av sina kolatomer med en substituent vald från alkylgrupper med 1—4 kolatomer,
10 hydroxigrupper och fenylogrupper;

A avser en alkylengrupp med 4—7 kolatomer;

- då föreningen är enligt formeln (Ia), avser B en alkylengrupp med 2—4 kolatomer;
15 och

då föreningen är enligt formeln (Ib), avser R^6 en väteatom eller en alkanoylgrupp med 3 eller 4 kolatomer som är substituerade med en karboxigrupp.

- 20 5. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 4, **kännetecknat** därav, att man väljer reagenser och reaktionsförhållanden så att en förening enligt formeln (Ia) eller (Ib) tillverkas, där:

- R^1 avser en fenylogrupp som är icke-substituerad eller substituerad åtminstone med
25 en substituent vald från metylgrupper, etylgrupper, difluormetoxigrupper, hydroxigrupper, metoxigrupper, etoxigrupper, fluoratomer, kloratomer, bromatomer och cyanogrupper;

- R^4 och R^5 oberoende av varandra avser alkylgrupper med 1—4 kolatomer, 2-
30 hydroxietylgrupper och 3-hydroxietylgrupper; eller

R^4 och R^5 , tillsammans med kväveatomen, till vilken de är anslutna, avser en 1-piperidyl-, en 4-hydroxi-1-piperidylgrupp, en 4-morfolinylgrupp, en 4-fenyl-1-piperazinylgrupp eller en 1-imidazolylgrupp;

5 A avser en alkylengrupp med 4 eller 5 kolatomer;

då föreningen är enligt formeln (Ia), avser B en alkylengrupp med 2 eller 3 kolatomer; och

10 då föreningen är enligt formeln (Ib), avser R^6 en väteatom eller en alkanoylgrupp med 3 eller 4 kolatomer, som är substituerade med en karboxigrupp.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1, 4 eller 5, **kännetecknat** därav, att man väljer reagensser och reaktionsförhållanden så att en förening enligt formeln (Ia)

15 eller (Ib) tillverkas, där:

R^1 avser en fenylgrupp som är icke-substituerad eller substituerad åtminstone med en substituent vald från metylgrupper, etylgrupper, difluormetoxigrupper, hydroxigrupper, metoxigrupper, etoxigrupper, fluoratomer, kloratomer, bromatomer och
20 cyanogrupper;

R^4 och R^5 oberoende av varandra avser metylgrupper, etylgrupper och 2-hydroxi-etylgrupper; eller

25 R^4 och R^5 , tillsammans med kväveatomen, till vilken de är anslutna, avser en 1-piperidylgrupp, en 4-hydroxi-1-piperidylgrupp, en 4-morfolinylgrupp, en 4-fenyl-1-piperazinylgrupp eller en 1-imidazolylgrupp;

A avser en alkylengrupp med 4 kolatomer;

30

då föreningen är enligt formeln (Ia), avser B en alkylengrupp med 2 eller 3 kolatomer; och

då föreningen är enligt formeln (Ib), avser R^6 en väteatom eller en sukkinylgrupp.

7. Förfarande enligt något av patentkraven 1, 4, 5 eller 6, kännetecknat därav, att man väljer reagensser och reaktionsförhållanden så att en förening enligt formeln (Ia) eller (Ib) tillverkas, där:

R^1 avser en fenylgrupp som är icke-substituerad eller substituerad åtminstone med en substituent vald från metylgrupper, hydroxigrupper, metoxigrupper, etoxigrupper, difluormetoxigrupper, fluoratomer, kloratomer, bromatomer och cyanogrupper;

10

R^4 och R^5 , oberoende av varandra avser metylgrupper, etylgrupper och 2-hydroxyetylgrupper; eller

R^4 och R^5 tillsammans med kväveatomen, till vilken de är anslutna, avser en 1-piperidylgrupp, en 4-hydroxi-1-piperidylgrupp eller en 4-morfolinylgrupp;

15

A avser en tetrametylengrupp;

då föreningen är enligt formeln (Ia), avser B en alkylengrupp med 2 eller 3 kolatomer; och

20

då föreningen är enligt formeln (Ib), avser R^6 en väteatom eller en sukkinylgrupp.

8. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat därav, att man väljer reagensser och reaktionsförhållanden så att en förening enligt formeln (Ia) eller (Ib) tillverkas, där:

25

R^1 avser en fenylgrupp som är icke-substituerad eller substituerad åtminstone med en substituent vald från metylgrupper, etylgrupper, hydroxigrupper, metoxigrupper, etoxigrupper, difluormetoxigrupper, fluoratomer, kloratomer, bromatomer och cyanogrupper;

30

R^4 och R^5 , oberoende av varandra avser alkylgrupper med 1—4 kolatomer, 2-hydroxietylgrupper och 3-hydroxietylgrupper; eller

- 5 R^4 och R^5 , tillsammans med kväveatomen till vilken de är anslutna, avser en 1-piperidylgrupp, en 4-hydroxi-1-piperidylgrupp, en 4-morfolinylgrupp, en 4-fenyl-1-piperazinylgrupp eller en 1-imidazolylgrupp;

A avser en alkylengrupp med 4—7 kolatomer;

- 10 då föreningen är enligt formeln (Ia), avser B en alkylengrupp med 2 eller 3 kolatomer;

då föreningen är enligt formeln (Ib), avser R^6 en väteatom eller en alkanoylgrupp med 3 eller 4 kolatomer som är substituerade med en karboxigrupp.

15

9. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 8, **kännetecknat** därav, att man väljer reagensser och reaktionsförhållanden så att en förening enligt formeln (Ia) eller (Ib) tillverkas, där:

- 20 R^1 avser en fenylgrupp som är icke-substituerad eller substituerad åtminstone med en substituent vald från metylgrupper, etylgrupper, hydroxigrupper, metoxigrupper, etoxigrupper, difluormetoxigrupper, fluoratomer, kloratomer, bromatomer och cyanogrupper;

- 25 R^4 och R^5 oberoende av varandra avser metylgrupper, etylgrupper och 2-hydroxietylgrupper; eller

- 30 R^4 och R^5 tillsammans med kväveatomen till vilken de är anslutna, avser en 1-piperidylgrupp, en 4-morfolinylgrupp, en 4-hydroxi-1-piperidylgrupp, en 4-fenyl-1-piperazinylgrupp eller en 1-imidazolylgrupp;

A avser en alkylengrupp med 4—5 kolatomer;

då föreningen är enligt formeln (Ia), avser B en alkylengrupp med 2 eller 3 kolatomer; och

då föreningen är enligt formeln (Ib), avser R^6 en väteatom eller en sukkinyldgrupp.

5

10. Förfarande enligt något av patentkraven 1, 8 eller 9, **kännetecknat** därav, att man väljer reagensser och reaktionsförhållanden så att en förening enligt formeln (Ia) eller (Ib) tillverkas, där:

10 R^1 avser en fenylgrupp som är icke-substituerad eller substituerad åtminstone med en substituent vald från metylgrupper, etylgrupper, hydroxigrupper, metoxigrupper, etoxigrupper, difluormetoxigrupper, fluoratomer, kloratomer, bromatomer och cyanogrupper;

15 R^4 och R^5 oberoende av varandra avser metylgrupper, etylgrupper och 2-hydroxyetylgrupper; eller

R^4 och R^5 tillsammans med kväveatomen till vilken de är anslutna, avser en 1-piperidylgrupp, en 4-hydroxi-1-piperidylgrupp eller en 4-morfolinylgrupp;

20

A avser en alkylengrupp med 4 eller 5 kolatomer;

då föreningen är enligt formeln (Ia), avser B en alkylengrupp med 2 eller 3 kolatomer; och

25

då föreningen är enligt formeln (Ib), avser R^6 en väteatom eller en sukkinyldgrupp.

11. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av en som läkemedel användbar α -[(2-aminoalkoxi)fenyl]- ω -arylalkanförening, **kännetecknat** därav, att man låter en
30 förening enligt formeln (II) reagera med en förening enligt formeln (III), varvid erhålls en förening enligt formeln (Ia), vilken är N,N-dimetyl-3-[2-(4-fenylbutyl)-fenoxi]propylamin eller ett farmaceutiskt acceptabelt syreadditionssalt av denna.

12. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av en som läkemedel användbar α -[(2-aminoalkoxi)fenyl]- ω -arylalkanförening, **kännetecknat** därav, att man låter en förening enligt formeln (II) reagera med en förening enligt formeln (III), varvid erhålls en förening enligt formeln (Ia), vilken är N,N-dimetyl-3-{2-[4-(3-metoxifenyl)butyl]fenoxi}propylamin eller ett farmaceutiskt acceptabelt syreadditionssalt av denna.
13. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av en som läkemedel användbar α -[(2-aminoalkoxi)fenyl]- ω -arylalkanförening, **kännetecknat** därav, att man låter en förening enligt formeln (II) reagera med en förening enligt formeln (III), varvid erhålls en förening enligt formeln (Ia), vilken är N,N-dimetyl-3-{2-[4-(2-metoxifenyl)butyl]fenoxi}propylamin eller ett farmaceutiskt acceptabelt syreadditionssalt av denna.
14. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av en som läkemedel användbar α -[(2-aminoalkoxi)fenyl]- ω -arylalkanförening, **kännetecknat** därav, att man låter en förening enligt formeln (II) reagera med en förening enligt formeln (IV) och man låter som resultat erhållna föreningen (V) reagera med en förening enligt formeln $R^{4a}R^{5a}NH$, varvid erhålls en förening enligt formeln (Ib), vilken är 3-dimetylamino-1-[2-(4-fenylbutyl)fenoxi]-2-propanol eller ett farmaceutiskt acceptabelt syreadditionssalt av denna.