



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2528896 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 211/46 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.12.22
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.08.27
(86)	Europeisk søknadsnr	11706939.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.01.28
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.12.05
(30)	Prioritet	2010.01.29, JP, 2010019289
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, JP-Japan
(72)	Oppfinner	YAMAMOTO, Akihiro, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.1-7-1 DoshomachiChuo-ku, Osaka-shiOsaka 541-0045, JP-Japan SHINHAMA, Koichi, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.1-7-1 DoshomachiChuo-ku, Osaka-shiOsaka 541-0045, JP-Japan FUJITA, Nobuhisa, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.1-7-1 DoshomachiChuo-ku, Osaka-shiOsaka 541-0045, JP-Japan AKI, Shinji, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.1-7-1 DoshomachiChuo-ku, Osaka-shiOsaka 541-0045, JP-Japan OGASAWARA, Shin, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.1-7-1 DoshomachiChuo-ku, Osaka-shiOsaka 541-0045, JP-Japan UTSUMI, Naoto, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.1-7-1 DoshomachiChuo-ku, Osaka-shiOsaka 541-0045, JP-Japan
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

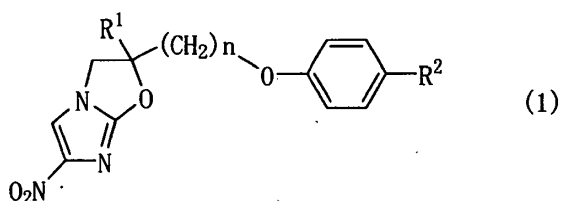
(54)	Benevnelse	Syntetisk mellomprodukt av oksazolforbindelse og fremgangsmåte for fremstilling derav
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2008/140090 JP-A- 2009 269 859

Beskrivelse**Teknisk område**

- 5 **[0001]** Foreliggende oppfinnelse angår et syntetisk mellomprodukt av oksazol forbindelsen og en metode for produksjon derav.

Kjent teknikk

- 10 **[0002]** En 2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oksazol forbindelse representert ved Formel (1) nedenfor eller et salt derav er anvendelig som et antituberkulært middel (Patent Literaturene 1, 2 og 3).

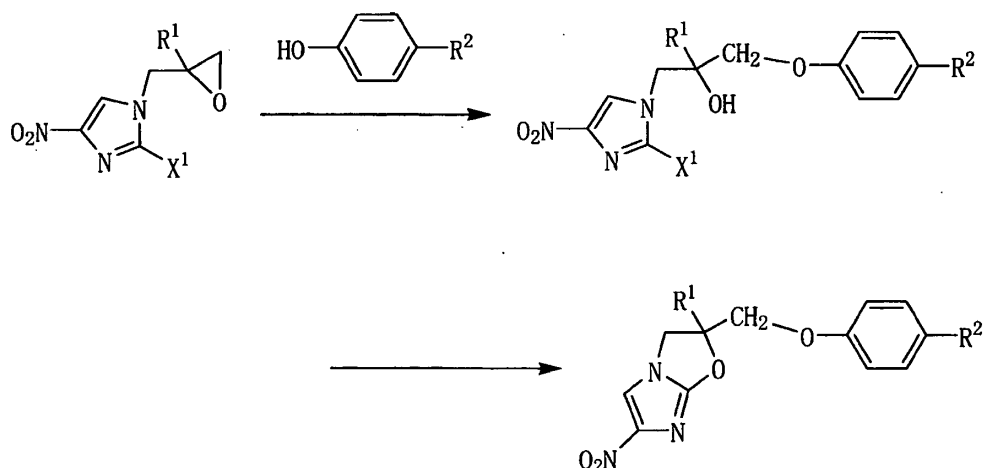


- 15 **[0003]** I Formel (1), er R^1 et hydrogenatom eller lavere-alkylgruppe;
 R^2 er en 1-piperidylgruppe substituert i 4-stilling med en substituent valgt fra
 (A1a) en fenoksygruppe substituert på fenylgruppen med én eller flere halogen-
 substituerte lavere-alkoksygrupper,
 (A1b) en fenoksy-substituert lavere-alkylgruppe substituert på fenylgruppen med én
 20 eller flere halogen-substituerte lavere-alkylgrupper,
 (A1c) en fenyl-substituert lavere-alkoksy lavere-alkylgruppe substituert på
 fenylgruppen med halogen,
 (A1d) en fenyl-substituert lavere-alkylgruppe substituert på fenylgruppen med én eller
 flere halogen-substituerte lavere-alkoksygrupper,
 25 (A1e) en aminogruppe substituert med en fenylgruppe substituert med én eller flere
 halogen-substituerte lavere-alkoksygrupper og en lavere-alkylgruppe og
 (A1f) en fenyl-substituert lavere-alkoksygruppe substituert på fenylgruppen med én
 eller flere halogen-substituerte lavere-alkoksygrupper; og
 n er et helt tall fra 1 til 6.

30

- [0004]** Disse patent literaturene beskriver Reaksjonsskjemaene A og B nedenfor som prosessene for å produsere ovennevnte 2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oksazol forbindelse.

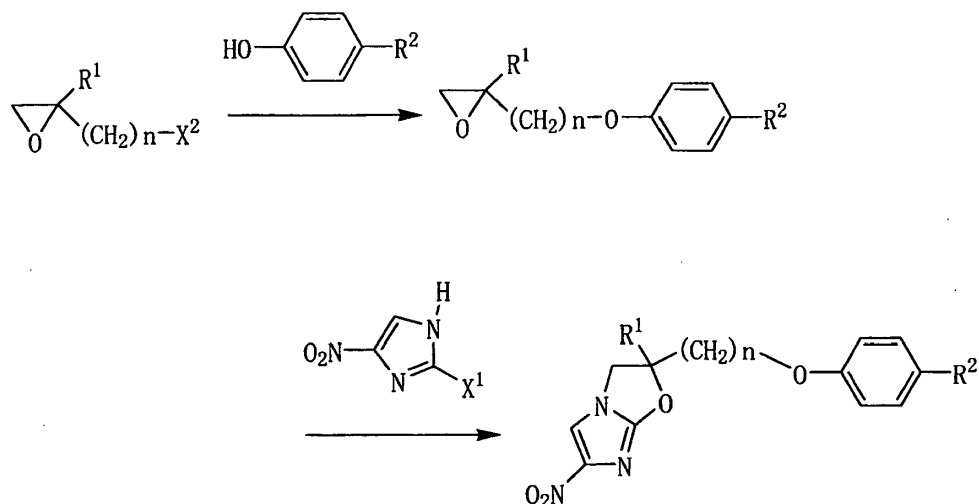
Reaksjonsskjema A:



hvor R^1 er et hydrogenatom eller lavere-alkylgruppe; R^2 er en substituert piperidylgruppe eller en substituert piperazinyllgruppe; og X^1 er et halogenatom eller en nitrogruppe.

5

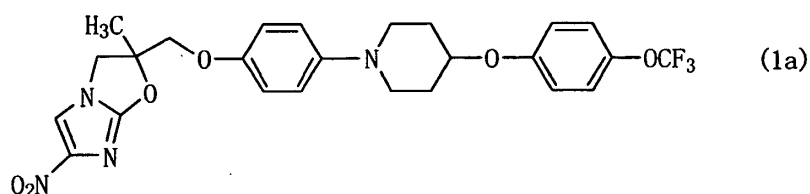
Reaksjonsskjema B:



hvor X^2 er et halogen eller en gruppe som forårsaker en substitusjonsreaksjon lignende den til et halogen; n er et helt tall fra 1 til 6; og R^1 , R^2 og X^1 er like som i Reaksjonsskjema A.

10

[0005] En oksazol forbindelse representert ved Formel (1a):

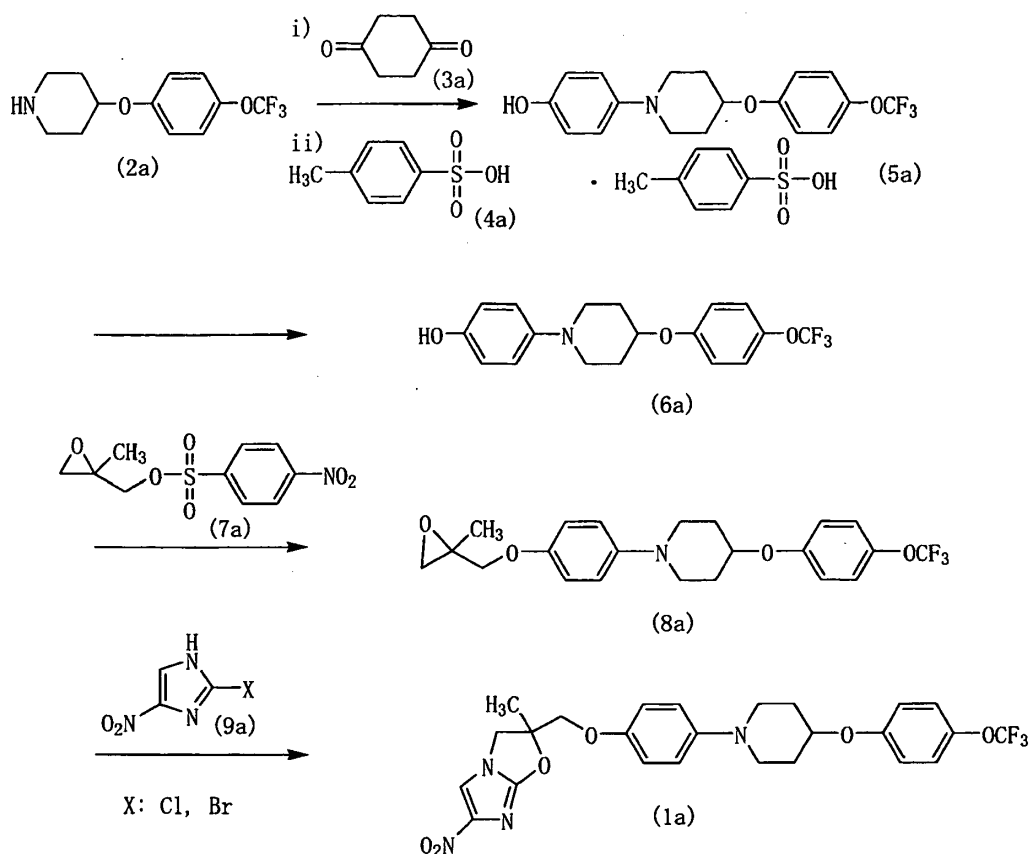


15

, dvs. 2-metyl-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluormetoksyfenoksy)piperidin-1-

- yl]fenoksymetyl}-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oksazol (nedenfor kan denne forbindelsen enkelt bli referert til som "Forbindelse 1a") blir produsert, for eksempel ved metoden vist i reaksjonsskjema C nedenfor (Patent Litteratur 3). I denne beskrivelsen, betyr betegnelsen "oksazolforbindelse" et oksazolderivat som omfatter forbindelser som inneholder en oksazol-ring eller en oksazolinring (dihydrooksazol-ring) i molekylet.

Reaksjonsskjema C:



- [0006] Imidlertid, er ovennevnte metoder utilfredsstillende når det gjelder utbyttet av den objektive forbindelse. For eksempel tillater metoden ifølge Reaksjonsskjema C at den objektive oksazol forbindelse (1a) oppnås fra Forbindelse (2a) i et utbytte så lavt som 35,9%. Derfor, alternative metoder for å produsere forbindelsen i en industrielt fordelaktig måte er ønsket.

15 Siteringslist

Patent Litteratur

20 [0007]

PTL 1: WO2004/033463

PTL 2: WO2004/035547

PTL 3: WO2008/140090

Oppsummering av Oppfinnelsen

5

Teknisk Problem

[0008] Et formål med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe et nytt syntetisk mellomprodukt som er anvendelig for å produsere en oksazolforbindelse representert ved Formel (1) omfattende Forbindelse (1a) i et høyt utbytte og høy renhet (spesielt, en høy optisk renhet) og en metode for å produsere syntetisk mellomprodukt.

10

Løsning av Problemet

[0009] Foreliggende oppfinnere har utført omfattende forskning for å oppnå den ovenfor angitte hensikten og funnet at den objektive oksazol forbindelsen representert ved Formel (1) kan produseres i et høyt utbytte og høy renhet ved anvendelse av forbindelsen beskrevet nedenfor som et syntetisk mellomprodukt og en produksjonsmetode ved anvendelse av det syntetiske mellomproduktet. Foreliggende oppfinnelse blir fullført i henhold til disse funn.

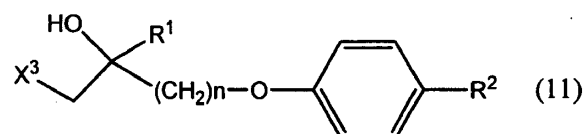
20

[0010] Mer spesifikt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse de følgende aspekter og lignende.

Gjenstand 1.

En forbindelse representert ved Formel (11):

25



hvor R^1 er et hydrogenatom eller lavere-alkylgruppe;

R^2 er en 1-piperidylgruppe substituert i 4-stilling med en substituent valgt fra (A1a) en fenoksygruppe substituert på fenylgruppen med én eller flere halogen-substituerte lavere-alkoksygrupper,

30

(A1b) en fenoksy-substituert lavere-alkylgruppe substituert på fenylgruppen med én eller flere halogen-substituerte lavere-alkylgrupper,

(A1c) en fenyl-substituert lavere-alkoksy lavere-alkylgruppe substituert på fenylgruppen med halogen,

35

(A1d) en fenyl-substituert lavere-alkylgruppe substituert på fenylgruppen med én eller

flere halogen-substituerte lavere-alkoksygrupper,

(A1e) en aminogruppe substituert med en fenylgruppe substituert med én eller flere halogen-substituerte lavere-alkoksygrupper og en lavere-alkylgruppe og

(A1f) en fenyl-substituert lavere-alkoksygruppe substituert på fenylgruppen med én

5 eller flere halogen-substituerte lavere-alkoksygrupper;

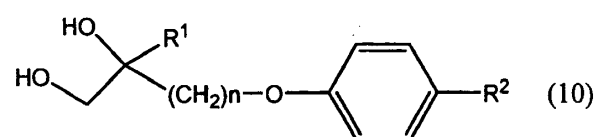
n er et helt tall fra 1 til 6; og

X³ er en organisk sulfonyloksygruppe.

Gjenstand 2.

En metode for å produsere forbindelsen i Gjenstand 1,

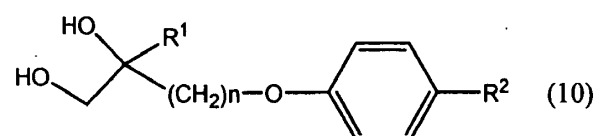
10 idet metoden omfatter omsetning av en forbindelse representert ved Formel (10):



hvor R¹, R² og n er like som i Gjenstand 1, med en organisk sulfonsyre.

Gjenstand 3.

En forbindelse representert ved Formel (10):



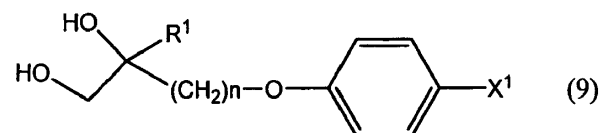
15

hvor R¹, R² og n er like som i Gjenstand 1.

Gjenstand 4.

En metode for å produsere forbindelsen ifølge Gjenstand 3,

idet metoden omfatter omsetning av en forbindelse representert ved Formel (9):



20

hvor X¹ er en utgående gruppe og R¹ og n er like som i Gjenstand 1,

med en forbindelse representert ved Formel (2):



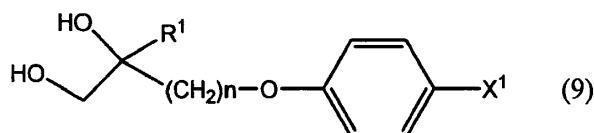
25

hvor R² er like som i Gjenstand 1.

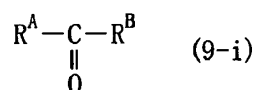
Gjenstand 5.

En metode for å produsere forbindelsen ifølge Gjenstand 3,

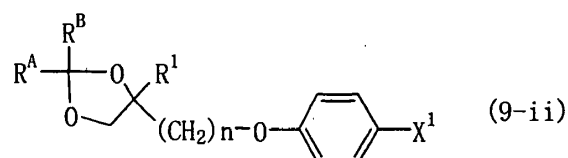
idet metoden omfatter omsetning av en forbindelse representert ved Formel (9) :



hvor X^1 er en utgående gruppe og R^1 og n er like som definert i Gjenstand 1, med en forbindelse representert ved Formel (9-i):



- 5 hvor R^A er en lavere-alkylgruppe eller en fenyylgruppe som kan ha en substituent eller substituenten; og R^B er et hydrogenatom eller en lavere-alkylgruppe, R^A og R^B kan danne en cykloalkylring sammen med karbonatomet som de er bundet til, for å oppnå en forbindelse representert ved Formel (9-ii):

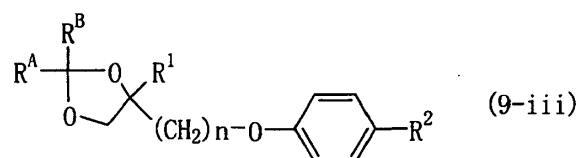


- 10 hvor R^1 , X^1 , n , R^A og R^B er like som ovenfor, forbindelsen representert ved Formel (9-ii) blir omsatt med en forbindelse representert ved Formel (2):



15

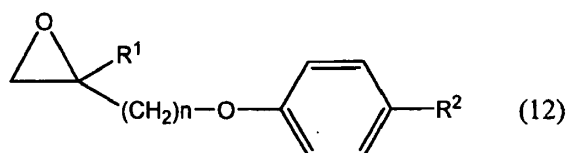
hvor R^2 er like som definert i Gjenstand 1, for å oppnå en forbindelse representert ved Formel (9-iii):



- 20 hvor R^1 , R^2 , n , R^A og R^B er like som ovenfor og gjeldende forbindelsen representert ved Formel (9-iii) til avbeskyttelse.

Gjenstand 6.

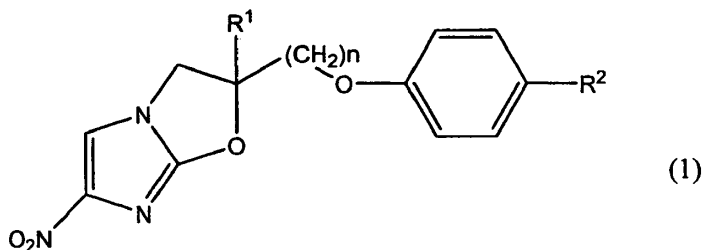
En metode for å produsere en forbindelse representert ved Formel (12):



- 25 hvor R^1 , R^2 og n er like som i Gjenstand 1, idet metoden omfatter utsette forbindelsen ifølge Gjenstand 1 for en epoksideringsreaksjon.

Gjenstand 7.

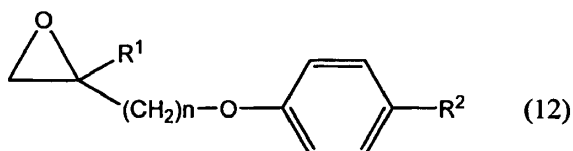
En metode for å produsere en forbindelse representert ved Formel (1):



hvor R^1 , R^2 og n er like som i Gjenstand 1,

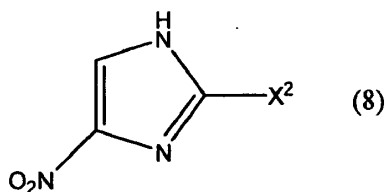
5 idet metoden omfatter trinnene (a) til (c):

1. (a) utsette forbindelsen ifølge Gjenstand 1 for en epoksideringsreaksjon for å fremstille en forbindelse representert ved Formel (12):

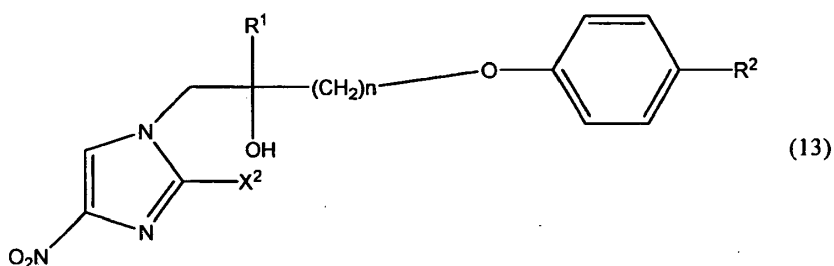


hvor R^1 , R^2 og n er like som i Gjenstand 1;

- 10 2. (b) omsetning av en forbindelse representert ved Formel (12) med en forbindelse representert ved Formel (8):



hvor X^2 er et halogenatom, for å fremstille en forbindelse representert ved Formel (13):

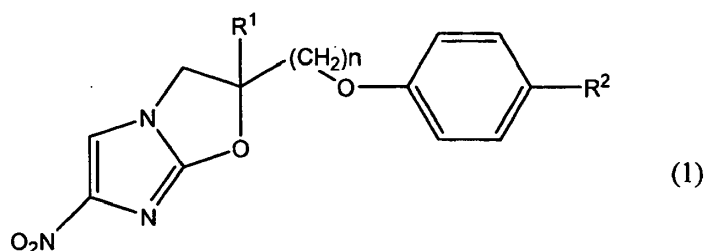


15 hvor R^1 , R^2 , X^2 og n er like som beskrevet ovenfor; og

3. (c) utsette forbindelsen representert ved Formel (13) for en ringlukningsreaksjon for å fremstille forbindelsen representert ved Formel (1).

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også den følgende metoden.

Gjenstand 7. En metode for å produsere en forbindelse representert ved Formel (1) :



hvor R^1 er et hydrogenatom eller lavere-alkylgruppe;

R^2 er en 1-piperidylgruppe substituert i 4-stilling med en substituent valgt fra

(A1a) en fenoksygruppe substituert på fenylgruppen med én eller flere halogen-substituert lavere-alkoksygrupper,

(A1b) en fenoksy-substituert lavere-alkylgruppe substituert på fenylgruppen med én eller flere halogen-substituert lavere-alkylgrupper,

(A1c) en fenyl-substituert lavere-alkoksy lavere-alkylgruppe substituert på fenylgruppen med halogen,

(A1d) en fenyl-substituert lavere-alkylgruppe substituert på fenylgruppen med én eller flere halogen-substituert lavere-alkoksygrupper,

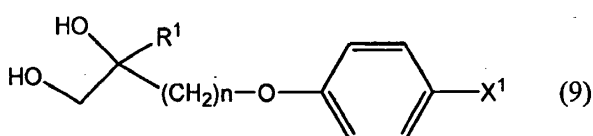
(A1e) en aminogruppe substituert med en fenylgruppe substituert med én eller flere halogen-substituert lavere-alkoksygrupper og en lavere-alkylgruppe og

(A1f) en fenyl-substituert lavere-alkoksygruppe substituert på fenylgruppen med én eller flere halogen-substituerte lavere-alkoksygrupper; og

n er et helt tall fra 1 til 6;

idet metoden omfatter trinnene

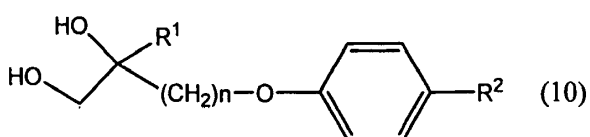
1. (a) omsetning av en forbindelse representert ved Formel (9):



hvor X^1 er en utgående gruppe og R^1 og n er like som i Gjenstand 1, med en forbindelse representert ved Formel (2):

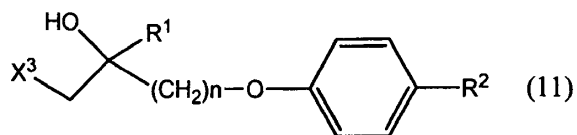


hvor R^2 er like som i Gjenstand 1, for å fremstille en forbindelse representert ved Formel (10):



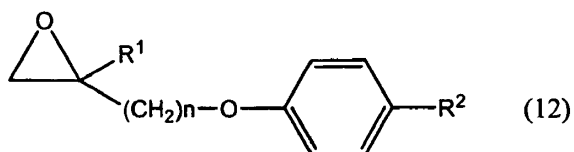
hvor R^1 , R^2 og n er like som ovenfor;

2. (b) omsetning av forbindelsen representert ved Formel (10) med en organisk sulfonsyre for å fremstille en forbindelse representert ved Formel (11):



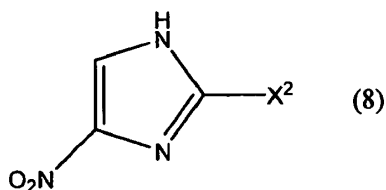
hvor X^3 er en organisk sulfonyloksygruppe og R^1 , R^2 og n er like som ovenfor;

- 5 3. (c) utsette forbindelsen representert ved Formel (11) for en epoksidierungsreaksjon for å fremstille en forbindelse representert ved Formel (12):

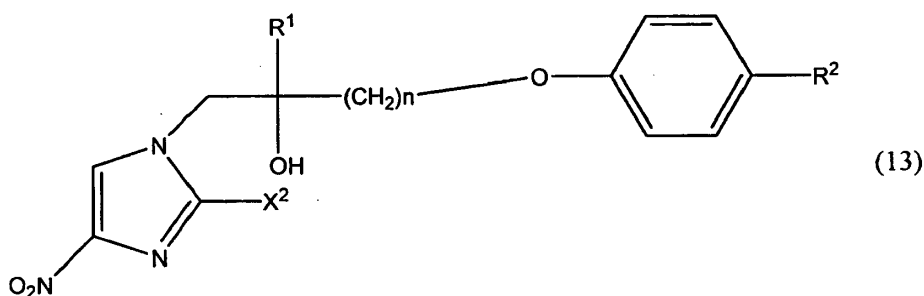


hvor R^1 , R^2 og n er like som ovenfor;

- 10 4. (d) omsetning av forbindelsen representert ved Formel (12) med en forbindelse representert ved Formel (8):



hvor X^2 er et halogenatom, for å fremstille en forbindelse representert ved Formel (13):

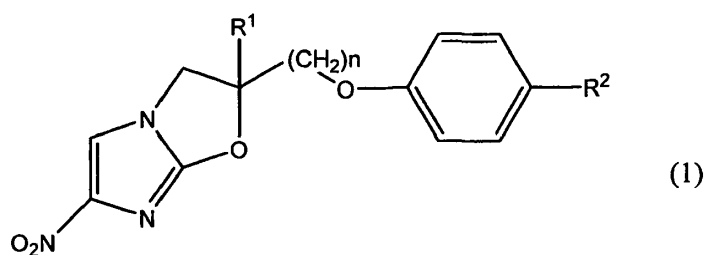


15

hvor R^1 , R^2 , X^2 og n er like som ovenfor; og

5. (e) utsette forbindelsen representert ved Formel (13) for en ringlukningsreaksjon for å fremstille en forbindelse representert ved Formel (1):

10

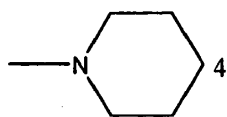


hvor R^1 , R^2 og n er like som de ovenfor.

5 **[0011]** Hver term beskrevet i foreliggende spesifikasjon er spesifikt som følger.

[0012] I denne beskrivelsen, betyr betegnelsen "romtemperatur" en temperatur, for eksempel innen området fra 10°C til 35°C.

10 **[0013]** Betegnelsen "i 4-stilling" av 1-piperidylgruppen betyr stillingen vist ved numerisk karakter 4 nedenfor som generelt forstått av de som har vanlige kunnskaper innenfor området.



15 **[0014]** Hver gruppe beskrevet i foreliggende spesifikasjon er spesifikt som følger.

[0015] Halogenatomene (eller halogen) omfatter et fluoratom, kloratom, bromatom og jodatom.

20 **[0016]** De lavere-alkoksygrupper omfatter for eksempel lineære eller forgrenete alkoksygrupper som har 1 til 6 karbonatomer (fortrinnsvis 1 til 4 karbonatomer). Mer spesifikt, de omfatter metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, isobutoksy, tert-butoksy, sek-butoksy, n-pentyloksy, 1-etylpropoksy, isopentyloksy, neopentyloksy, n-heksyloksy, 1,2,2-trimetylpropoksy, 3,3-dimetylbutoksy, 2-
25 etylbutoksy, isoheksyloksy og 3-metylpentyloksygrupper.

[0017] De halogen-substituerte lavere-alkoksygrupper omfatter lavere-alkoksygrupper som nevnt ovenfor substituert med 1 til 7, fortrinnsvis 1 til 3, halogenatomer. Mer spesifikt, omfatter de fluormetoksy, difluormetoksy,
30 trifluormetoksy, klormetoksy, diklormetoksy, triklormetoksy, brommetoksy, dibrommetoksy, diklorfluormetoksy, 2,2,2-trifluoretoksy, pentafluoretoksy, 2-

5 kloretoxy, 3,3,3-trifluorpropoksy, heptafluorpropoksy, heptafluorisopropoksy, 3-klorpropoksy, 2-klorpropoksy, 3-brompropoksy, 4,4,4-trifluorbutoksy, 4,4,4,3,3-pentafluorbutoksy, 4-klorbutoksy, 4-brombutoksy, 2-klorbutoksy, 5,5,5-trifluorpentyloksy, 5-klorpentyloksy, 6,6,6-trifluorheksyloksy og 6-klorheksyloksygrupper.

10 **[0018]** Fenoksygrupper substituert på fenylgruppen med én eller flere halogen-substituerte lavere-alkoksygrupper omfatter for eksempel fenoksygrupper substituert på fenylgruppen med én eller flere 1 til 3 (fortrinnsvis 1) halogen-substituerte lavere-alkoksygrupper som nevnt ovenfor.

15 **[0019]** De lavere-alkylgrupper omfatter lineære eller forgrenede alkylgrupper som har 1 til 6 karbonatomer (fortrinnsvis 1 til 4 karbonatomer). Mer spesifikt, omfatter de metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, sek-butyl, n-pentyl, 1-etylpropyl, isopentyl, neopentyl, n-heksyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 3,3-dimetylbutyl, 2-etylbutyl, isoheksyl og 3-metylpenylgrupper.

20 **[0020]** De halogen-substituerte lavere-alkylgrupper omfatter lavere-alkylgrupper som nevnt ovenfor substituert med 1 til 7, fortrinnsvis 1 til 3, halogenatomer. Mer spesifikt, omfatter de fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, klormetyl, diklormetyl, triklormetyl, brommetyl, dibrommetyl, diklorfluormetyl, 2,2-difluoretyl, 2,2,2-trifluoretyl, pentafluoretyl, 2-fluoretyl, 2-kloretyl, 3,3,3-trifluorpropyl, heptafluorpropyl, 2,2,3,3,3-pentafluorpropyl, heptafluorisopropyl, 3-klorpropyl, 2-klorpropyl, 3-brompropyl, 4,4,4-trifluorbutyl, 4,4,4,3,3-pentafluorbutyl, 4-klorbutyl, 4-brombutyl, 2-klorbutyl, 5,5,5-trifluorpentyl, 5-klorpentyl, 6,6,6-trifluorheksyl og 6-klorheksylgrupper.

30 **[0021]** De fenoksy-substituerte lavere-alkylgrupper er eksemplifisert ved lavere-alkylgrupper som nevnt ovenfor substituert med én fenoksygruppe. Mer spesifikt, omfatter de fenoksymetyl, 2-fenoksyetyl, 1-fenoksyetyl, 2-fenoksyetyl, 2-fenoksy-1-metyletyl, 2-fenoksy-1-etyletyl, 3-fenoksypropyl og 4-fenoksybutylgrupper.

35 **[0022]** De fenoksy-substituerte lavere-alkylgrupper substituert på fenylgruppen med én eller flere halogen-substituerte lavere-alkylgrupper omfatter for eksempel fenoksy-substituerte lavere-alkylgrupper som nevnt ovenfor substituert med 1 til 3 (fortrinnsvis 1) halogen-substituerte lavere-alkylgrupper som nevnt ovenfor.

[0023] De lavere-alkoksy lavere-alkylgrupper er eksemplifisert ved lavere-alkylgrupper som nevnt ovenfor substituert med én lavere-alkoksygruppe som nevnt ovenfor. Mer spesifikt, omfatter de metoksymetyl, 2-metoksyetyl, 1-etoksyetyl, 2-etoksyetyl, 2-isobutoksyetyl, 2,2-dimetoksyetyl, 2-metoksy-1-metyleetyl, 2-metoksy-1-etyetyl, 3-metoksypropyl, 3-etoksypropyl, 3-isobutoksypropyl, 3-n-butoksypropyl, 4-n-propoksybutyl, 1-metyl-3-isobutoksypropyl, 1,1-dimetyl-2-n-pentyloksyetyl, 5-n-heksyloksyypentyl, 6-metoksyheksyl, 1-etoksyisopropyl og 2-metyl-3-metoksypropylgrupper.

10

[0024] De fenyl-substituerte lavere-alkoksy lavere-alkylgrupper er eksemplifisert ved lavere-alkoksy lavere-alkylgrupper som nevnt ovenfor substituert med én fenylgruppe på en lavere-alkoksygruppe. Mer spesifikt, omfatter de benzyloksymetyl, (2-fenyletoksy)metyl, (1-fenyletoksy)metyl, 3-(3-fenylpropoksy)propyl, 4-(4-fenylbutoksy)butyl, 5-(5-fenylpentyloksy)pentyl, 6-(6-fenylheksyloksy)heksyl, 1,1-dimetyl-(2-fenyletoksy)etyl, 2-metyl-3-(3-fenylpropoksy)propyl, 2-benzyloksyetyl, 1-benzyloksyetyl, 3-benzyloksypropyl, 4-benzyloksybutyl, 5-benzyloksypentyl og 6-benzyloksyheksylgrupper.

20

[0025] Fenyl-substituerte lavere-alkoksy lavere-alkylgrupper substituert på fenylgruppen med halogen omfatter for eksempel fenyl-substituerte lavere-alkoksy lavere-alkylgrupper som nevnt ovenfor som har 1 til 7, mer foretrukket 1 til 3 halogenatomer.

25

[0026] Fenyl-substituerte lavere-alkylgrupper er eksemplifisert ved lavere-alkylgrupper som nevnt ovenfor substituert med én fenylgruppe. Mer spesifikt, omfatter de benzyl, 1-fenyleetyl, 2-fenyleetyl, 1-metyl-1-fenyleetyl, 1,1-dimetyl-2-fenyleetyl, 1,1-dimetyl-3-fenylpropyl, 3-fenylpropyl og 4-fenylbutylgrupper.

30

[0027] Fenyl-substituerte lavere-alkylgrupper substituert på fenylgruppen med én eller flere halogen-substituerte lavere-alkoksygrupper omfatter for eksempel fenyl-substituert lavere-alkylgrupper som nevnt ovenfor substituert med 1 til 3 (fortrinnsvis 1) halogen-substituert lavere-alkoksygrupper som nevnt ovenfor.

35

[0028] Fenylgruppene substituert med én eller flere halogen-substituerte lavere-alkoksygrupper omfatter for eksempel fenylgrupper substituert med 1 til 3 (fortrinnsvis 1) halogen-substituerte lavere-alkoksygrupper som nevnt ovenfor.

Fenylgruppene substituert med én eller flere halogen-substituert lavere-alkoksygrupper omfatter for eksempel fenylgrupper substituert med 1 til 3 (fortrinnsvis 1) halogen-substituert lavere-alkoksygrupper.

5 **[0029]** Aminogruppene substituert med en fenylgruppe substituert med én eller flere halogen-substituerte lavere-alkoksygrupper og en lavere-alkylgruppe omfatter for eksempel aminogru-
per substituert med én fenylgruppe substituert med én eller flere halogen-substituerte lavere-alkoksygrupper som nevnt ovenfor og én lavere-alkylgruppe som nevnt ovenfor.

10

[0030] Fenyl-substituerte lavere-alkoksygrupper er eksemplifisert ved lavere-alkylgrupper som nevnt ovenfor substituert med én fenylgruppe. Mer spesifikt, omfatter de benzyloksy, 1-fenyletoksy, 2-fenyletoksy, 1-metyl-1-fenyletoksy, 1,1-dimetyl-2-fenyletoksy, 1,1-dimetyl-3-fenylpropoksy, 3-fenylpropoksy og 4-fenylbutoksygrupper.

15

[0031] Fenyl-substituert lavere-alkoksygrupper substituert på fenylgruppen med én eller flere halogen-substituerte lavere-alkoksygrupper omfatter for eksempel fenyl-substituert lavere-alkoksygrupper som nevnt ovenfor substituert med 1 til 3 (fortrinnsvis 1) halogen-substituerte lavere-alkoksygrupper som nevnt ovenfor.

20

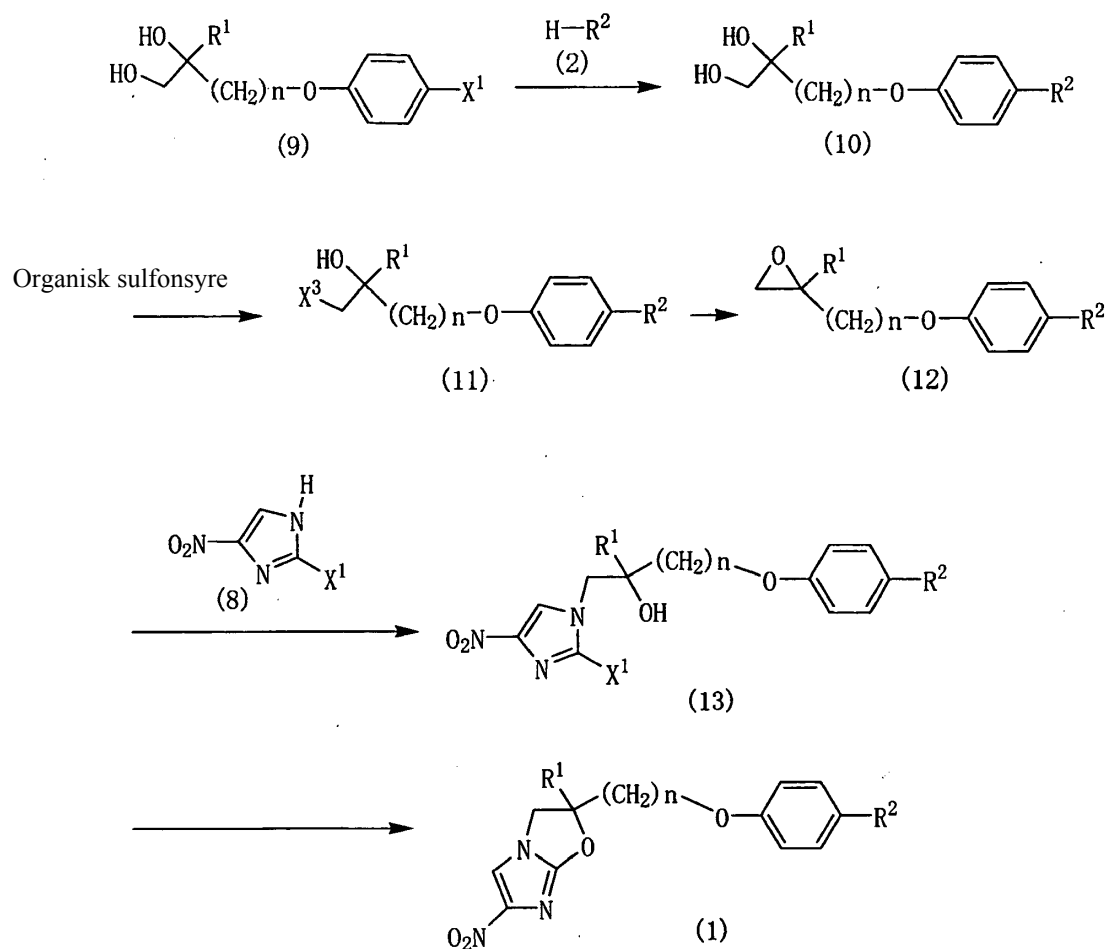
[0032] En metode for å produsere en oksazolforbindelse representert ved Formel (1), som er ett aspekt av foreliggende oppfinnelse, er forklart nedenfor. Andre aspekter kan også bli forstått fra denne forklaringen.

25

[0033] Metoden for å produsere oksazolforbindelsen representert ved Formel (1) ifølge foreliggende oppfinnelse er skjematisk illustrert i det følgende Reaksjonsskjema D.

Reaksjonsskjema D:

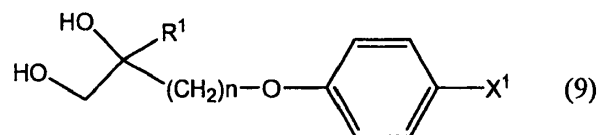
30



I Reaksjonsskjema D, er R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , X^3 og n som ovenfor.

[0034] Ett aspekt av metoden for å produsere oksazolforbindelsen representert ved Formel (1) omfatter Trinn 1 til 5 beskrevet nedenfor.

Trinn 1: Omsetning av en forbindelse representert ved Formel (9):



hvor R^1 er et hydrogenatom eller lavere-alkylgruppe, n er et helt tall fra 1 til 6 og X^1 er en utgående gruppe, med en forbindelse representert ved Formel (2):



hvor R^2 er en 1-piperidylgruppe substituert i 4-stilling med en substituent valgt fra (A1a) en fenoksygruppe substituert på fenylgruppen med én eller flere halogen-substituert lavere-alkoksygrupper,

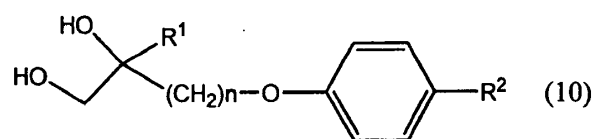
(A1b) en fenoksy-substituert lavere-alkylgruppe substituert på fenylgruppen med én eller flere halogen-substituert lavere-alkylgrupper,

(A1c) en fenyl-substituert lavere-alkoksy lavere-alkylgruppe substituert på fenylgruppen med halogen,

(A1d) en fenyl-substituert lavere-alkylgruppe substituert på fenylgruppen med én eller flere halogen-substituert lavere-alkoksygrupper,

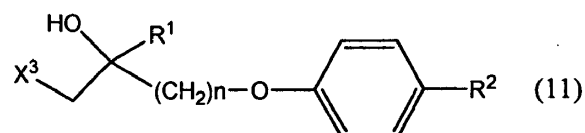
5 (A1e) en aminogruppe substituert med en fenylgruppe substituert med én eller flere halogen-substituert lavere-alkoksygrupper og en lavere-alkylgruppe og

(A1f) en fenyl-substituert lavere-alkoksygruppe substituert på fenylgruppen med én eller flere halogen-substituert lavere-alkoksygrupper, for å fremstille en forbindelse representert ved Formel (10):



hvor R^1 , R^2 og n er like som ovenfor.

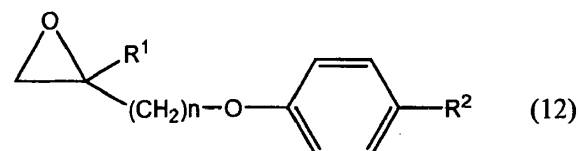
Trinn 2: Omsetning av forbindelsen representert ved Formel (10) med en organisk sulfonsyre for å fremstille en forbindelse representert ved Formel (11):



hvor X^3 er en organisk sulfonyloksygruppe og R^1 , R^2 og n er like som ovenfor.

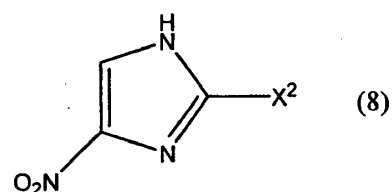
Trinn 3: Utsette forbindelsen representert ved Formel (11) for en

epoksideringsreaksjon for å fremstille en forbindelse representert ved Formel (12):



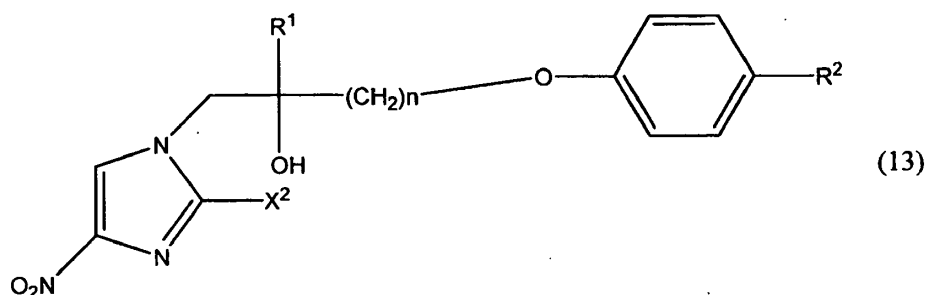
hvor R^1 , R^2 og n er like som ovenfor.

Trinn 4: Omsetning av forbindelsen representert ved Formel (12) med en forbindelse representert ved Formel (8):



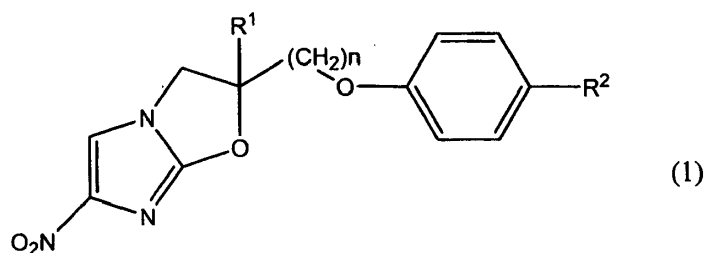
hvor X^2 er et halogenatom, for å fremstille en forbindelse representert ved Formel (13):

16



hvor R^1 , R^2 , X^2 og n er like som ovenfor.

Trinn 5: Utsette forbindelsen representert ved Formel (13) for en ringlukningsreaksjon for å fremstille en forbindelse representert ved Formel (1):



hvor R^1 , R^2 og n er like som ovenfor.

[0035] Hvert trinn er forklart i detalj nedenfor.

<Trinn 1>

[0036] Forbindelsen representert ved Formel (10) blir fremstilt ved omsetning av forbindelsen representert ved Formel (9) med forbindelsen representert ved Formel (2).

[0037] Eksempler på den utgående gruppe representert ved X^1 i Formel (9) omfatter et halogenatom, en halogen-substituert eller usubstituert lavere alkansulfonyloksygruppe, substituert eller usubstituert arylsulfonyloksygruppe og lignende. Blant disse, er halogenatomer foretrukne. De halogen-substituerte eller usubstituert lavere alkansulfonyloksygrupper er spesifikt eksemplifisert ved lineære eller forgrenete alkansulfonyloksygrupper som har 1 til 6 karbonatomer, så som metansulfonyloksy, etansulfonyloksy, n-propansulfonyloksy, isopropansulfonyloksy, n-butansulfonyloksy, tert-butansulfonyloksy, n-pentansulfonyloksy, n-heksanesulfonyloksy, trifluormetansulfonyloksy og 2,2,2-trifluoretansulfonyloksygrupper.

[0038] De substituerte eller usubstituert arylsulfonyloksygrupper omfatter for

eksempel fenylsulfonyloksy og naftylsulfonyloksygrupper som hver kan ha, på benzenringen, 1 til 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av lineære eller forgrenede alkylgrupper som har 1 til 6 karbonatomer, lineære eller forgrenete alkoksygrupper som har 1 til 6 karbonatomer, nitrogrupper og halogenatomer.

5 Fenylsulfonyloksygrupper som kan ha substituenten eller substituenten er spesifikt eksemplifisert ved fenylsulfonyloksy, 4-metylfenylsulfonyloksy, 2-metylfenylsulfonyloksy, 4-nitrofenylsulfonyloksy, 4-metoksyfenylsulfonyloksy, 2-nitrofenylsulfonyloksy og 3-klorfenylsulfonyloksygrupper. Naftylsulfonyloksygrupper er spesifikt eksemplifisert ved α -naftylsulfonyloksy og β -naftylsulfonyloksygrupper.

10

[0039] Reaksjonen av en forbindelse representert ved Formel (2) med en forbindelse representert ved Formel (9) blir utført uten et løsningsmiddel eller i et inert løsningsmiddel, under tilstedeværelsen av en overgangsmetallforbindelse og en ligand og under tilstedeværelsen av en basisk forbindelse eller fravær derav.

15

[0040] I dette trinnet, er anvendelse av et overgangsmetall og en ligand essensielt. De samles og tilsettes som en katalysator til reaksjonssystemet. Som for tilsetningsmetoden, kan overgangsmetallet og liganden tilsettes til reaksjonssystemet separat eller et kompleks derav kan tilsettes til systemet.

20

[0041] Eksempler på overgangsmetallforbindelser omfatter forbindelser omfattende 8 til 11 gruppeelementer. Foretrukne eksempler omfatter nikkelforbindelser, palladiumforbindelser og kobberforbindelser. Blant disse, er palladiumforbindelser de mest foretrukne. Palladiumforbindelser er ikke spesielt begrenset og eksempler omfatter tetravalente palladiumforbindelser, så som natriumheksaklorpalladium (IV) syre tetrahydrat og kalium heksaklorpalladium (IV) syre; divalente palladium forbindelser, så som palladium (II) klorid, palladium (II) bromid, palladium (II) acetat, palladium (II) acetylacetonat, diklorbis(benzonitril)palladium (II), diklorbis(trifenylfosfin)palladium (II) og diklor(cyklookta-1,5-dien)palladium (II); zerovalent palladium forbindelser, så som tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0), kloroform kompleks av tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0); og lignende. Blant disse, er tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) og kloroformkompleks av tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) foretrukne.

35

[0042] Eksempler på ligander omfatter fosfiner, N-heterocykliske karbener og lignende. Fosfiner er ikke spesielt begrenset og eksempler omfatter monodentat

fosfiner, så som triisopropylfosfin, tri-*tert*-butylfosfin, trifenylfosfin, tri-*o*-tolylfosfin, 2-(di-*tert*-butylfosfino)bifenyl, 2-di-*tert*-butylfosfino-2'-(N,N-dimetylamino)bifenyl, 2-di-*tert*-butylfosfino-2'-metylbifenyl, 2-di-*tert*-butylfosfino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl, 2-(dicykloheksylfosfino)bifenyl, 2-di-*tert*-butylfosfino-1,1'-binaftyl, 2'-
 5 dicykloheksylfosfino-2,6-dimetoksy-3-sulfonato-1,1'-bifenyl hydrat natriumsalt, 2-(dicykloheksylfosfino)-2'-(N,N-dimetylamino)bifenyl, 2-dicykloheksylfosfino-2',6'-di-*i*-propoksy-1,1'-bifenyl, 2-dicykloheksylfosfino-2'-metylbifenyl, 2-(dicykloheksylfosfino)-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl, 2-difenylfosfino-2'-(N,N-dimetylamino)bifenyl, 5-(di-*tert*-butylfosfino)-1',3',5'-trifenyl-1'H-[1,4']-bipyrazol, 2-(di-*tert*-butylfosfino)-1-fenyl-
 10 1H-pyrrol og 2-(di-*tert*-butylfosfino)-1-fenyl-1H-indol; bidentat fosfiner, så som 1,2-bis(difenylfosfino)benzen, 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl, 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylxanthen, 1,2-bis(difenylfosfino)etan, 1,3-bis(difenylfosfino)propan og 1,1-(difenylfosfino)ferrocen. Blant disse, mer foretrukne er 2-di-*tert*-butylfosfino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl, 5-(di-*tert*-butylfosfino)-1',3',5'-trifenyl-1'H-[1,4']-bipyrazol,
 15 2-di-*tert*-butylfosfino-2'-(N,N-dimetylamino)bifenyl, 2-(dicykloheksylfosfino)bifenyl og 2-(di-*tert*-butylfosfino)-1-fenyl-1H-pyrrol og mest foretrukne er 2-di-*tert*-butylfosfino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl.

[0043] N-heterocykliske karbener er ikke spesielt begrenset og eksempler omfatter
 20 1,3-(bis(2,6-diisopropylfenyl)imidazoliniumklorid, 1,3-(bis(2,6-diisopropylfenyl)imidazoliumklorid, 1,3-(bis(2,4,6-trimetylfenyl)imidazoliniumklorid, 1,3-(bis(2,4,6-trimetylfenyl)imidazoliumklorid og lignende.

[0044] Eksempler på komplekser av overgangsmetallforbindelser og ligander
 25 omfatter palladiumkomplekser. Palladiumkomplekser er ikke spesielt begrenset og eksempler omfatter naftokinon-[1,3-bis(diisopropylfenyl)imidazol-2-yliden]palladium (0), naftokinon-[1,3-bis(mesityl)imidazol-2-yliden]palladium (0), allylklor-[1,3-bis(diisopropylfenyl)imidazol-2-yliden]palladium (II), allylklor-[1,3-bis(diisopropylfenyl)imidazol-2-yliden]palladium (II), allylklor-[1,3-bis(mesityl)imidazol-2-yliden]palladium (II), allylklor-[1,3-bis(diisopropylfenyl)-2-imidazolidinyliden]palladium (II), fenylallylklor-[1,3-bis(diisopropylfenyl)imidazol-2-yliden]palladium (II), fenylallylklor-[1,3-bis(diisopropylfenyl)-2-imidazolidinyliden]palladium (II), diklor-[1,3-bis(diisopropylfenyl)imidazol-2-yliden]palladium (II) dimer, diklor-(1,2-bis(difenylfosfino)ferrocenyl)palladium (II),
 35 diklorbis(tricykloheksylfosfin)palladium (II), diklor-(1,5-cyklooktadien)-palladium (II) og lignende.

[0045] De inerte løsningsmidler omfatter enkle eller blandete løsningsmidler, for eksempel vann; eterløsningsmidler så som dioksan, tetrahydrofuran, dietyleter, dietylenglykol dimetyleter og etylenglykol dimetyleter; alifatiske

5 hydrokarbonløsningsmidler så som heksan og heptan; aromatiske hydrokarbonløsningsmidler så som benzen, toluen og xylen; lavere alkohol løsningsmidler så som metanol, etanol, isopropanol og tert-butanol; keton løsningsmidler så som aceton og metyletylketon; og polare løsningsmidler så som N,N-dimetylformamid (DMF), dimetylsulfoksid (DMSO), heksametylfosforsyre triamid

10 og acetonitril. Aromatiske hydrokarbonløsningsmidler er foretrukne.

[0046] Som de basiske forbindelser, kan en rekke kjente anvendes, som omfatter for eksempel alkalimetallhydroksider så som natriumhydroksid, kaliumhydroksid, cesiumhydroksid og litiumhydroksid; alkalimetallkarbonater så som natriumkarbonat,

15 kaliumkarbonat, cesiumkarbonat og litiumkarbonat; alkalimetall hydrogenkarbonater så som litiumhydrogenkarbonat, natriumhydrogenkarbonat og kalium hydrogenkarbonat; alkalimetaller så som natrium og kalium; uorganiske baser så som natriumamid, natriumhydrid og kaliumhydrid; alkalimetallalkoksider så som natriummetoksid, natriumetoksid, kalium metoksid og kalium etoksid, litium tert-

20 butoksid, natrium tert-butoksid, kalium-tert-butoksid; og organiske baser så som trietylamin, tripropylamin, pyridin, kinolin, piperidin, imidazol, N-etyldiisopropylamin, dimetylaminopyridin, trimetylamin, dimetylanilin, N-metylmorfolin, 1,5-diazabicyklo[4,3,0]nonen-5 (DBN), 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undecen-7 (DBU) og 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan (DABCO).

25 **[0047]** Disse basiske forbindelser blir anvendt enkeltvis eller som en blanding av to eller flere.

[0048] Mer foretrukne eksempler er alkalimetallalkoksider så som natriummetoksid, natriumetoksid, kalium metoksid, kalium etoksid, litium tert-butoksid, natrium tert-

30 butoksid og kalium-tert-butoksid; og alkalimetallhydroksider så som natriumhydroksid og kaliumhydroksid eller en blandet base av tributylamin og kaliumhydroksid.

[0049] Mengden av overgangsmetallforbindelse anvendt er vanligvis 0,0001 til 1

35 mol, fortrinnsvis 0,001 til 0,1 mol pr. mol av en forbindelse representert ved Formel (2).

5 **[0050]** Mengden av ligand anvendt er vanligvis 0,00005 til 10 mol, fortrinnsvis 0,001 til 0,4 mol pr. mol av en forbindelse representert ved Formel (2). I tillegg, er mengden av ligand anvendt vanligvis 0,5 til 10 mol, fortrinnsvis 1 til 4 mol pr. mol av en overgangsmetallforbindelse.

[0051] Mengden av basisk forbindelse anvendt er vanligvis 0,5 til 10 mol, fortrinnsvis 0,5 til 6 mol pr. mol av en forbindelse representert ved Formel (2).

10 **[0052]** Reaksjonen ovenfor kan utføres ved normalt trykk; i en inert gass atmosfære så som nitrogen eller argon; eller under trykk.

15 **[0053]** En forbindelse representert ved Formel (9) blir anvendt i en mengde på minst 0,5 mol, fortrinnsvis ca. 0,5 til 5 mol pr. mol av en forbindelse representert ved Formel (2).

[0054] Reaksjonstemperaturen på reaksjonen ovenfor er vanligvis romtemperatur til 200°C, fortrinnsvis romtemperatur til 150°C. Reaksjonstiden er vanligvis ca. 1 til 30 timer.

20 **<Trinn 2>**

[0055] En forbindelse representert ved Formel (11) blir fremstilt ved omsetning av en forbindelse representert ved Formel (1) med en organisk sulfonsyre.

25

[0056] Reaksjonen av en forbindelse representert ved Formel (10) med en organisk sulfonsyre blir utført uten et løsningsmiddel eller i et inert løsningsmiddel; og i nærvær av en basisk forbindelse eller i fravær derav.

30 **[0057]** Eksempler på organiske sulfonsyrer omfatter metansulfonsyre, paratoluen sulfonsyre, trifluormetansulfonsyre, nitrobenzen sulfonsyre (orto-, meta-, para-), 2,4,6-trimetylbenzen sulfonsyre og 2,4,6-triisopropylbenzen sulfonsyre. De organiske sulfonsyrene blir fortrinnsvis anvendt i form av et syrehalogenid (mer foretrukket, klorid).

35

[0058] En organisk sulfonyloksygruppe representert ved X^3 er en gruppe avledet fra en organisk sulfonsyre. Eksempler på organiske sulfonyloksygrupper omfatter

metansulfonyloksy (mesyloksy), paratoluensulfonyloksy (tosyloksy), trifluormetansulfonyloksy, nitrobenzensulfonyloksy (orto-, meta-, para-), 2,4,6-trimetylbenzensulfonyloksy og 2,4,6-triisopropylbenzensulfonyloksy.

5 **[0059]** De inerte løsningsmidler omfatter enkle eller blandete løsningsmidler, for eksempel vann; eterløsningsmidler så som dioksan, tetrahydrofuran, cyklopentyl metyleter, dietyleter, dietylenglykol dimetyleter og etylenglykol dimetyleter; ester løsningsmidler så som metylacetat, etylacetat, isopropylacetat og t-butylacetat; alifatiske hydrokarbonløsningsmidler så som heksan og heptan; aromatiske
10 hydrokarbonløsningsmidler så som benzen, toluen og xylene; lavere alkohol løsningsmidler så som metanol, etanol, isopropanol og tert-butanol; keton løsningsmidler så som aceton og metyletylketon; og polare løsningsmidler så som N,N-dimetylformamid (DMF), dimetylsulfoksid (DMSO), heksametylfosforsyre triamid og acetonitril. Cyklopentylmetyleter, etylacetat og N,N-dimetylformamid (DMF) er
15 foretrukne.

[0060] Som de basiske forbindelser, kan en rekke kjente anvendes, som omfatter for eksempel alkalimetallhydroksider så som natriumhydroksid, kaliumhydroksid, cesiumhydroksid og litiumhydroksid; alkalimetallkarbonater så som natriumkarbonat, cesiumkarbonat, litiumkarbonat og kaliumkarbonat; alkalimetall hydrogenkarbonater så som litium hydrogenkarbonat, natriumhydrogenkarbonat og kalium hydrogenkarbonat; alkalimetaller så som natrium og kalium; uorganiske baser så som natriumamid, natriumhydrid og kaliumhydrid; alkalimetallalkoksider så som natriummetoksid, natriumetoksid, kalium metoksid, kalium etoksid, litium tert-butoksid, natrium tert-butoksid, kalium-tert-butoksid; og organiske baser så som trietylamin, tripropylamin, pyridin, kinolin, piperidin, imidazol, N-etyldiisopropylamin, dimetylaminopyridin, trimetylamin, dimetylanilin, N-metylmorfolin, 1,5-diazabicyklo[4,3,0]nonen-5 (DBN), 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undecen-7 (DBU) og 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan (DABCO).
25
30

[0061] Disse basiske forbindelser blir anvendt enkeltvis eller som en blanding av to eller flere.

[0062] En basisk forbindelse blir vanligvis anvendt i en mengde på 0,5 til 10 mol, fortrinnsvis 0,5 til 6 mol pr. mol av en forbindelse representert ved Formel (10).
35

[0063] En sulfonsyre blir vanligvis anvendt i en mengde på minst 0,5 mol, fortrinnsvis ca. 0,5 til 5 mol pr. mol av en forbindelse representert ved Formel (10).

5 **[0064]** Reaksjonstemperaturen på reaksjonen ovenfor er vanligvis -20°C til 100°C, fortrinnsvis -10°C til romtemperatur. Reaksjonstiden er vanligvis ca. 15 minutter til 30 timer.

<Trinn 3>

10

[0065] En forbindelse representert ved Formel (12) blir fremstilt ved å underkaste en forbindelse representert ved Formel (11) for en epoksideringsreaksjon.

15

[0066] Epoksideringsreaksjonen blir utført uten et løsningsmiddel eller i et inert løsningsmiddel; og i nærvær av en basisk forbindelse eller i fravær derav.

20

[0067] De inerte løsningsmidler omfatter enkle eller blandete løsningsmidler, for eksempel vann; eter løsningsmidler så som dioksan, tetrahydrofuran, Cyklopentyl metyleter, dietyleter, dietylenglykol dimetyleter og etylenglykol dimetyleter; ester løsningsmidler så som metylacetat, etylacetat, isopropylacetat og t-butylacetat; alifatisk hydrokarbon løsningsmidler så som heksan og heptan; aromatiske hydrokarbonløsningsmidler så som benzen, toluen og xylene; lavere alkohol løsningsmidler så som metanol, etanol, isopropanol og tert-butanol; keton løsningsmidler så som aceton og metyletylketon; og polare løsningsmidler så som

25

N,N-dimetylformamid (DMF), dimetylsulfoksid (DMSO), heksametylfosforsyre triamid og acetonitril. Cyklopentyl metyleter, metanol og N,N-dimetylformamid (DMF) er foretrukne.

30

[0068] Som de basiske forbindelser, kan en rekke kjente anvendes, som omfatter for eksempel alkalimetallhydroksider så som natriumhydroksid, kaliumhydroksid, cesiumhydroksid og litiumhydroksid; alkalimetallkarbonater så som natriumkarbonat, kaliumkarbonat, cesiumkarbonat og litiumkarbonat; alkalimetall hydrogenkarbonater så som litium hydrogenkarbonat, natriumhydrogenkarbonat og kalium hydrogenkarbonat; alkalimetaller så som natrium og kalium; uorganiske baser så som

35

natriumamid, natriumhydrid og kaliumhydrid; alkalimetallalkoksider så som natriummetoksid, natriumetoksid, kalium metoksid, kalium etoksid, litium tert-butoksid, natrium tert-butoksid, kalium-tert-butoksid; og organiske baser så som

trietylamin, tripropylamin, pyridin, kinolin, piperidin, imidazol, N-etyldiisopropylamin, dimetylaminopyridin, trimetylamin, dimetylanilin, N-metylmorfolin, 1,5-diazabicyklo[4,3,0]nonen-5 (DBN), 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undecen-7 (DBU) og 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan (DABCO).

5

[0069] Disse basiske forbindelser blir anvendt enkeltvis eller som en blanding av to eller flere.

10

[0070] Mengden av basisk forbindelse anvendt er vanligvis 0,5 til 10 mol, fortrinnsvis 0,5 til 6 mol pr. mol av en forbindelse representert ved Formel (11).

15

[0071] Reaksjonstemperaturen på reaksjonen ovenfor er vanligvis -20°C til 100°C, fortrinnsvis 0°C til romtemperatur. Reaksjonstiden er vanligvis ca. 15 minutter til 30 timer.

20

[0072] Reaksjonen ovenfor kan utføres i nærvær av en fase-overføringskatalysator. Anvendelige fase-overføringskatalysatorer omfatter kvaternære ammoniumsalter substituert med en substituent eller substituenten valgt fra gruppen bestående av lineære eller forgrenede alkylgrupper som har 1 til 18 karbonatomer, fenyl lavere-alkylgrupper og fenylgrupper, så som tetrabutylammoniumklorid, tetrabutylammoniumbromid, tetrabutylammonium fluorid, tetrabutylammoniumjodid, tetrabutylammoniumhydroksid, tetrabutylammonium hydrogensulfat, tributylmetylammmoniumklorid, tributylbenzylammoniumklorid, tetrapentylammoniumklorid, tetrapentylammoniumbromid, tetraheksylammoniumklorid, benzyldimetyloktylammoniumklorid, metyltriheksylammoniumklorid, benzyldimetyloktadecanylammoniumklorid, metyltridecanylammoniumklorid, benzyltripropylammoniumklorid, benzyltrietylammmoniumklorid, fenyltrietylammmoniumklorid, tetraetylammmoniumklorid og tetrametylammmoniumklorid; fosfoniumsalter substituert med en lineær eller forgrenede alkylgrupper som har 1 til 18 karbonatomer, så som tetrabutylfosfoniumklorid; og pyridiniumsalter substituert med en lineær eller forgrenede alkylgrupper som har 1 til 18 karbonatomer, så som 1-dodecanylpiridiniumklorid.

30

35

[0073] I dette tilfellet, blir reaksjonen fortrinnsvis utført i vann eller i en blandet løsning av vann og et organisk løsningsmiddel ublandbart med vann (benzen, toluen, xylen, metylenklorid, 1,2-dikloretan, etc.).

[0074] Fase-overføringskatalysatoren blir vanligvis anvendt i en mengde på 0,01 til 0,5 mol, fortrinnsvis 0,2 til 0,3 mol pr. mol av en forbindelse representert ved Formel (11).

5 **<Trinn 4>**

[0075] En forbindelse representert ved Formel (13) blir fremstilt ved omsetning av en epoksyforbindelse representert ved Formel (12) med en 4-nitroimidazol forbindelse representert ved Formel (8).

10

[0076] En forbindelse representert ved Formel (12) blir vanligvis anvendt i en mengde på 0,5 til 5 mol, fortrinnsvis 0,5 til 3 mol pr. mol av en forbindelse representert ved Formel (8).

15

[0077] Som de basiske forbindelser, kan en rekke kjente anvendes, som omfatter for eksempel uorganiske baser så som metallhydrider, alkalimetall lavere alkoksider, hydroksider, karbonater og hydrogenkarbonater og organiske baser så som acetater.

20 **[0078]** Metallhydrideter er spesifikt eksemplifisert ved natriumhydrid og kaliumhydrid.

[0079] Alkalimetall lavere alkoksider er spesifikt eksemplifisert ved natriummetoksid, natriumetoksid og kalium-tert-butoksid.

25

[0080] Hydroksider er spesifikt eksemplifisert ved natriumhydroksid og kaliumhydroksid. Karbonater er spesifikt eksemplifisert ved natriumkarbonat og kaliumkarbonat.

30 **[0081]** Hydrogenkarbonater er spesifikt eksemplifisert ved natriumhydrogenkarbonat og kalium hydrogenkarbonat.

[0082] Uorganiske baser omfatter også natriumamider i tillegg til de ovenfor.

35 **[0083]** Acetatene er spesifikt eksemplifisert ved natriumacetat og kaliumacetat. De organiske salter i tillegg til de ovenfor er spesifikt eksemplifisert ved trietylamin, trimetylamin, diisopropyletylamin, pyridin, dimetylanilin, 1-metylpyrrolidin, N-

metylmorfolin, 1,5-diazabicyklo[4,3,0]nonen-5 (DBN), 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undecen-7 (DBU) og 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan (DABCO).

5 **[0084]** Den basiske forbindelsen blir anvendt vanligvis i 0,1 til 2 mol, fortrinnsvis 0,1 til 1 mol, mer foretrukket 0,1 til 0,5 mol pr. mol av en forbindelse representert ved Formel (8).

[0085] Reaksjonen av en forbindelse representert ved Formel (12) og en forbindelse representert ved Formel (8) blir vanligvis utført i et egnet løsningsmiddel .

10

[0086] Som løsningsmidlene, kan en rekke kjente anvendes. Løsningsmidler som ikke hemmer reaksjonen er foretrukne. Eksempler på slike løsningsmidler omfatter aprotiske polare løsningsmidler så som dimetylformamid (DMF), dimetylsulfoksid (DMSO) og acetonitril; ketonløsningsmidler så som aceton og metyletylketon; 15 hydrokarbon løsningsmidler så som benzen, toluen, xylen, tetralin og flytende paraffin; alkoholiske løsningsmidler så som metanol, etanol, isopropanol, n-butanol og tert-butanol; eter løsningsmidler så som tetrahydrofuran (THF), syklopentyl metyleter, dioksan, diisopropyleter, dietyleter og diglym; esterløsningsmidler så som metylacetat, etylacetat, isopropylacetat og t-butylacetat; og blandinger derav. Disse 20 løsningsmidler kan inneholde vann.

[0087] Reaksjonen av en forbindelse representert ved Formel (12) med en forbindelse representert ved Formel (8) blir for eksempel utført ved oppløsning av forbindelsen representert ved Formel (8) med et reaksjonsløsningsmiddel, tilsetning 25 av en basisk forbindelse til løsningen ved en is-avkjølingstemperatur eller romtemperatur (f.eks. 30°C) under omrøring, omrøring av blandingen ved romtemperatur til 80°C i 30 minutter til 1 time, deretter tilsetning av forbindelsen representert ved Formel (12) og fortsettelse av omrøring av blandingen normalt ved romtemperatur til 100°C, fortrinnsvis ved 50°C til 100°C i 30 minutter til 60 timer, 30 fortrinnsvis i 1 til 50 timer.

[0088] Forbindelsen representert ved Formel (8) er en kjent forbindelse eller en forbindelse som lett kan fremstilles i henhold til en kjent metode.

<Trinn 5>

35

[0089] En forbindelse representert ved Formel (1) blir fremstilt ved å underkaste en forbindelse representert ved Formel (13) for en ringlukningsreaksjon.

5 **[0090]** Ringenlukningsreaksjon blir utført ved oppløsning av forbindelsen representert ved Formel (13), som blir oppnådd i Trinn 4, med et reaksjonsløsningsmiddel og tilsetning av en basisk forbindelse dertil og omrøring av blandingen.

10 **[0091]** Som reaksjonsløsningsmidler og de basiske forbindelser, kan de samme reaksjonsløsningsmidler og basiske forbindelser som de anvendt i Trinn 4 anvendes.

[0092] Den basiske forbindelsen blir vanligvis anvendt i en mengde på 1 til en for høy mengde, fortrinnsvis 1 til 5 mol, mer foretrukket 1 til 2 mol pr. mol av en
15 forbindelse representert ved Formel (13).

[0093] Reaksjonstemperaturen på ringenlukningsreaksjonen er vanligvis 0°C til 150°C, fortrinnsvis 0°C til romtemperatur. Reaksjonstiden er vanligvis 30 minutter til 48 timer, fortrinnsvis 1 til 24 timer, mer foretrukket 1 til 12 timer.

20

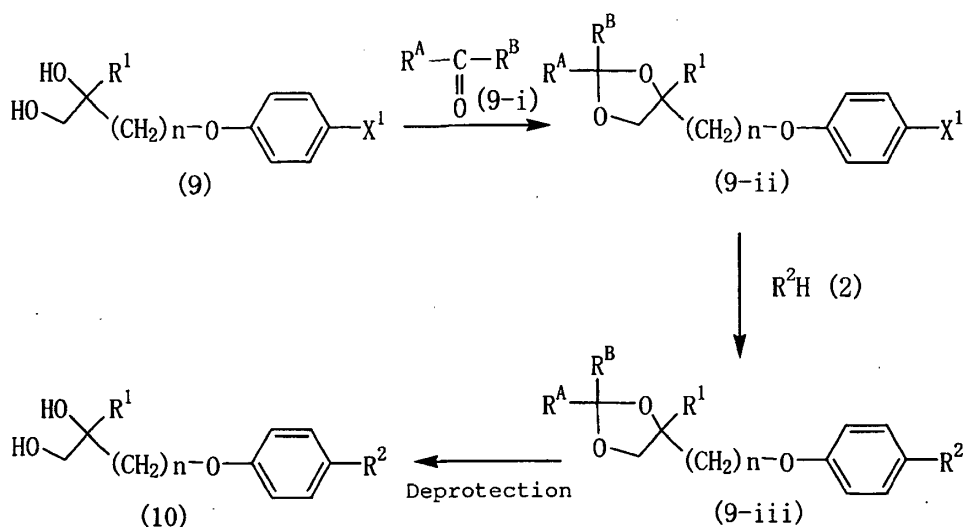
[0094] Reaksjonsblanding kan anvendes i den påfølgende ringlukningsreaksjonen uten isolering av forbindelsen representert ved Formel (13), som blir produsert i Trinn (4). En målforbindelse representert ved Formel (1) kan også fremstilles, for eksempel ved omsetning av en forbindelse representert ved Formel (12) med en forbindelse
25 representert ved Formel (8) ved romtemperatur til 100°C, deretter tilsetning av en basisk forbindelse til reaksjonsblanding og ytterligere omrøring av blandingen ved 0°C til 100°C eller ved omsetning av en forbindelse representert ved Formel (12) med en forbindelse representert ved Formel (8) ved romtemperatur til 100°C, deretter kondensering av reaksjonsblanding, oppløsning av residuet i et løsningsmiddel med
30 høyt kokepunkt, tilsetning av en basisk forbindelse til den oppnådde løsning og ytterligere omrøring av løsningen ved 0°C til 100°C.

[0095] Målforbindelsen representert ved Formel (1) kan også fremstilles ved anvendelse av 0,9 til 2 mol av en basisk forbindelse pr. mol av en forbindelse
35 representert ved Formel (8) i reaksjonen av en forbindelse representert ved Formel (12) og forbindelsen representert ved Formel (8); og omrøring av reaksjonsblanding ved 50°C til 100°C for å utføre, i en enkel prosess, en reaksjon mellom forbindelsen

representert ved Formel (12) og forbindelsen representert ved Formel (8), så vel som en ringlukningsreaksjon av en forbindelse representert ved Formel (13) produsert av reaksjonen ovenfor.

- 5 **[0096]** Forbindelsen representert ved Formel (10) i Reaksjonsskjema D ovenfor kan produseres fra forbindelsen representert ved Formel (9) ved anvendelse av fremgangsmåten vist i Reaksjonsskjema E nedenfor.

Reaksjonsskjema E:



10

[0097] I formlene ovenfor, er R^1 , R^2 , X^1 og n like som de ovenfor; R^A er en lavere-alkylgruppe eller en fenyylgruppe som kan ha en substituent eller substituer; og R^B er et hydrogenatom eller en lavere-alkylgruppe. R^A og R^B kan danne en cykloalkylring sammen med karbonatomet som de er bundet til.

15

[0098] I Reaksjonsskjema E, blir en forbindelse representert ved Formel (9) omsatt med en forbindelse representert ved Formel (9-i) for å oppnå en forbindelse representert ved Formel (9-ii). Deretter, blir forbindelsen representert ved Formel (9-ii) omsatt med en forbindelse representert ved Formel (2) for å oppnå en forbindelse representert ved Formel (9-iii). Deretter, blir forbindelsen representert ved Formel (9-iii) underkastet avbeskyttelse for å oppnå en forbindelse representert ved Formel (10).

20

[0099] Eksempler på lavere-alkylgrupper representert ved R^A og R^B omfatter ovennevnte lavere-alkylgrupper. Eksempler på substituer i fenyylgruppen som kan ha en substituent eller substituer representert ved R^A omfatter ovennevnte lavere-alkoksygrupper. Fortrinnsvis, er 1 til 3 slike substituer til stede på fenyylringen.

25

[0100] Eksempler på cykloalkylringer som kan dannes ved R^A og R^B sammen med karbonatomet som de er bundet til omfatter cyklopentanring, cykloheksanring, cykloheptanring og lignende.

5

[0101] Eksempler på forbindelser representert ved Formel (9-i) omfatter aceton, benzaldehyd, *p*-metoksybenzaldehyd, 2,4-dimetoksybenzaldehyd, cyklopentanon, cykloheksanon, cykloheptanon og lignende.

10 **[0102]** I reaksjonen av forbindelsen representert ved Formel (9) med forbindelsen representert ved Formel (9-i), forbindelsen representert ved Formel (9-i) blir generelt anvendt i en mengde på 1 til 200 mol og fortrinnsvis 1 til 100 mol pr. mol av forbindelsen representert ved Formel (9).

15 **[0103]** Reaksjonen av forbindelsen representert ved Formel (9) med forbindelsen representert ved Formel (9-i) blir utført i et egnet løsningsmiddel og i nærvær av en egnet syrekatalysator.

20 **[0104]** Som løsningsmidlene, kan en rekke kjente anvendes og de som ikke hemmer reaksjonen blir fortrinnsvis anvendt. Eksempler på løsningsmidler omfatter aprotiske polare løsningsmidler så som dimetylformamid (DMF), dimetylsulfoksid (DMSO) og acetonitril; hydrokarbonløsningsmidler så som benzen, toluen, xylene, tetralin, heksan, pentan og flytende paraffin; eterløsningsmidler så som tetrahydrofuran (THF), dioksan, diisopropyleter, dietyleter og diglym; esterløsningsmidler så som
25 metylacetat, etylacetat, isopropylacetat og *t*-butylacetat; halogenerte hydrokarbon løsningsmidler så som diklormetan og 1,2-dikloreten; og blandinger derav. Keton løsningsmidler så som aceton, metyletylketon og cykloheksanon er også anvendelig.

30 **[0105]** Eksempler på katalysatorer omfatter uorganiske syrer så som saltsyre, bromhydrogensyre og svovelsyre; organiske syrer så som benzensulfonsyre, *p*-toluensulfonsyre, kamfersulfonsyre og eddiksyrer; ammoniumsalter så som ammoniumklorid, pyridinium heksafluorantimonat; og Lewis-syrer så som $BF_3 \cdot (OC_2H_5)_2$, titantetraklorid og scandiumtriflat. Disse syrekatalysatorer kan anvendes i en vanlig katalytisk mengde. Spesifikt, blir katalysatoren generelt anvendt i en
35 mengde på 0,01 til 1 mol og fortrinnsvis 0,01 til 2 mol pr. mol av forbindelsen representert ved Formel (9).

[0106] Reaksjonen blir generelt utført ved 0 til 200°C og fortrinnsvis ved romtemperatur til 150°C; og generelt fullført i ca. 30 minutter til ca. 72 timer.

5 **[0107]** To hydroksygrupper av forbindelsen representert ved Formel (9) er beskyttet med reaksjonen beskrevet ovenfor.

[0108] Den påfølgende reaksjonen av forbindelsen representert ved Formel (9-ii) med forbindelsen representert ved Formel (2) blir utført under samme betingelser som
10 de for reaksjonen av forbindelsen representert ved Formel (9) med forbindelsen representert ved Formel (2) beskrevet ovenfor.

[0109] Ved avbeskyttelsen av forbindelsen representert ved Formel (9-iii) således oppnådd, kan forskjellige kjente reaksjonsbetingelser for fjerning av en
15 beskyttelsesgruppe fra en beskyttet hydroksygruppe anvendes. For eksempel avbeskyttelsen av forbindelsen representert ved Formel (9-iii) blir fortrinnsvis utført i et egnet løsningsmiddel og i nærvær av en syre.

[0110] Eksempler på løsningsmidler anvendt i denne avbeskyttelsen omfatter de
20 anvendt i reaksjonen av forbindelsen representert ved Formel (9) med forbindelsen representert ved Formel (9-i) beskrevet ovenfor.

[0111] Eksempler på syrer omfatter uorganiske syrer så som saltsyre, bromhydrogensyre og svovelsyre; organiske syrer så som benzensulfonsyre, p-
25 toluensulfonsyre, kamfersulfonsyre og eddiksyre; og ammoniumsalter så som ammoniumklorid og pyridinium heksafluorantimonat.

[0112] Syren blir generelt anvendt i en mengde på 0,01 til 1 mol og fortrinnsvis 0,01 til 0,2 mol pr. mol av forbindelsen representert ved Formel (9-iii).
30

[0113] Reaksjonen blir generelt utført ved 0 til 200°C og fortrinnsvis ved romtemperatur til 150°C; og generelt fullført i ca. 30 minutter til 24 timer.

[0114] Råmaterialforbindelser og mente forbindelser i hver av reaksjonen i ovenfor
35 formel, som omfatter forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, kan være i form av frie forbindelser eller salter. Eksempler på slike salter omfatter farmakologiske

akseptable salter avledet fra uorganiske baser, organiske baser, uorganiske syrer og organiske syrer.

[0115] Saltene av uorganiske baser omfatter for eksempel metallsalter så som
 5 alkalimetallsalter (f.eks. litiumsalter, natriumsalter og kaliumsalter) og
 jordalkalimetallsalter (f.eks. kalsiumsalter og magnesiumsalter), ammoniumsalter,
 salter av alkalimetallkarbonater (f.eks. litiumkarbonat, kaliumkarbonat,
 natriumkarbonat og cesiumkarbonat), salter av alkalimetall hydrogenkarbonater
 (f.eks. litiumhydrogenkarbonat, natriumhydrogenkarbonat og kalium
 10 hydrogenkarbonat) og salter av alkalimetallhydroksider (f.eks. litiumhydroksid,
 natriumhydroksid, kaliumhydroksid og cesiumhydroksid).

[0116] Saltene av organiske baser omfatter for eksempel salter av
 tri(lavere)alkylamin (f.eks. trimetylamin, trietylamin og N-etyldiisopropylamin),
 15 pyridin, kinolin, piperidin, imidazol, pikolin, dimetylaminopyridin, dimetylanilin, N-
 (lavere)alkylmorfolin (f.eks. N-metylmorfolin), 1,5-diazabicyklo[4,3,0]nonen-5 (DBN),
 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undecen-7 (DBU) og 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan (DABCO).

[0117] Saltene av uorganiske syrer omfatter for eksempel hydroklorider,
 20 hydrobromider, hydrojodider, sulfater, nitrater og fosfater.

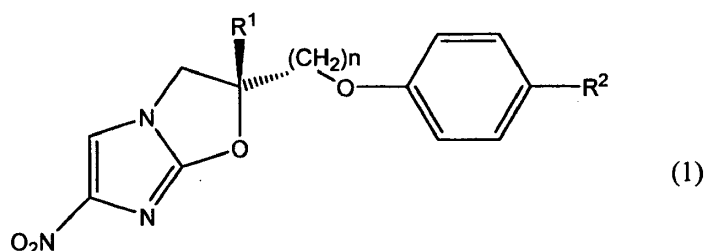
[0118] Saltene av organiske syrer omfatter for eksempel formiater, acetater,
 propionater, oksalater, malonater, succinater, fumarater, maleater, laktater, malater,
 citrater, tartrater, karbonater, picrater, metansulfonater, etansulfonater, p-
 25 toluensulfonater og glutamater.

[0119] Videre kan råmaterialforbindelser og mente forbindelser vist i hver av
 reaksjonen i ovenfor formel, som omfatter forbindelsene ifølge foreliggende
 oppfinnelse, være i form av solvater (f.eks. hydrater og etanolater). Foretrukne
 30 solvater omfatter hydrater.

[0120] Hver målforbindelse oppnådd i hver av de ovenfor trinnene kan isoleres og
 renses fra en reaksjonsblanding, for eksempel ved å separere et rått reaksjonsprodukt
 gjennom isoleringsoperasjoner så som filtrering, kondensering og ekstraksjon etter at
 35 en reaksjonsblanding blir avkjølt og utsette det separerte reaksjonsproduktet for
 vanlige rensningsoperasjoner så som kolonnekromatografi og omkrystallisering.
 Omvendt, kan forbindelsene oppnådd i hvert trinn også anvendes som råmaterialene i

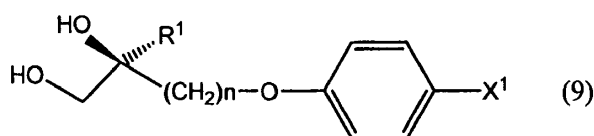
de følgende trinn i form av reaksjonsblandinger som de er, uten å utsette dem for isolering.

- 5 **[0121]** Råmaterialforbindelser anvendt i hvert trinn beskrevet ovenfor og de objektive forbindelser kan være racemiske eller optiske aktive isomerer, hvis ikke på annen måte spesifisert. Imidlertid, for å oppnå en optisk aktiv isomer av forbindelsen representert ved Formel (1) :



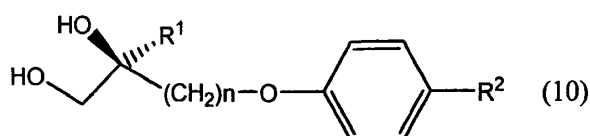
- 10 hvor R^1 , R^2 og n er like som de ovenfor, blir optisk aktive isomerer av forbindelsene vist nedenfor fortrinnsvis anvendt.

- [0122]** En forbindelse representert ved Formel (9):



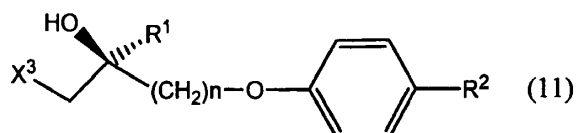
- 15 hvor R^1 , X^1 og n er like som de ovenfor.

- [0123]** En forbindelse representert ved Formel (10):



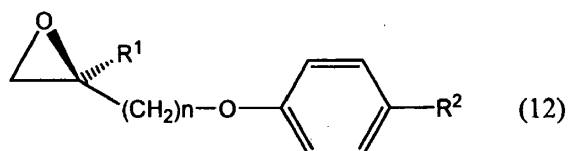
- hvor R^1 , R^2 og n er lik som de ovenfor.

- 20 **[0124]** En forbindelse representert ved Formel (11):



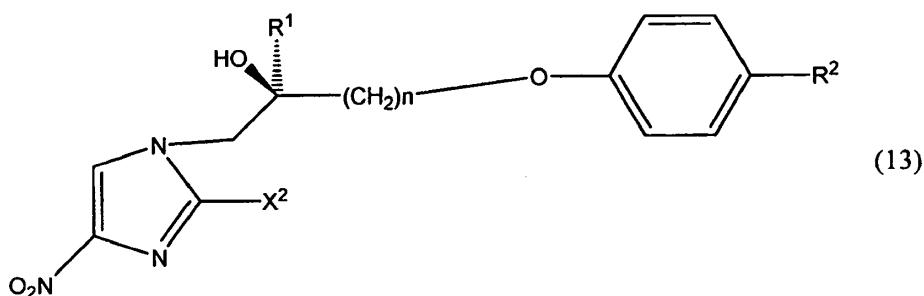
- hvor R^1 , R^2 , X^3 og n er lik som de ovenfor.

- [0125]** En forbindelse representert ved Formel (12):



hvor R^1 , R^2 og n er lik som de ovenfor.

[0126] En forbindelse representert ved Formel (13):



hvor R^1 , R^2 , X^2 og n er lik som de ovenfor.

[0127] Anvendelse av forbindelsen representert ved Formel (9) i Trinn 1 muliggjør at de optisk aktive isomerer av forbindelsene representert ved Formler (1) og (10)-(13) opprettholder deres konfigurasjoner i hvert trinn, for oppnåelse av den objektive (objective, eng.) forbindelse med en høy optisk renhet.

Fordelaktige effekter av Oppfinnelsen

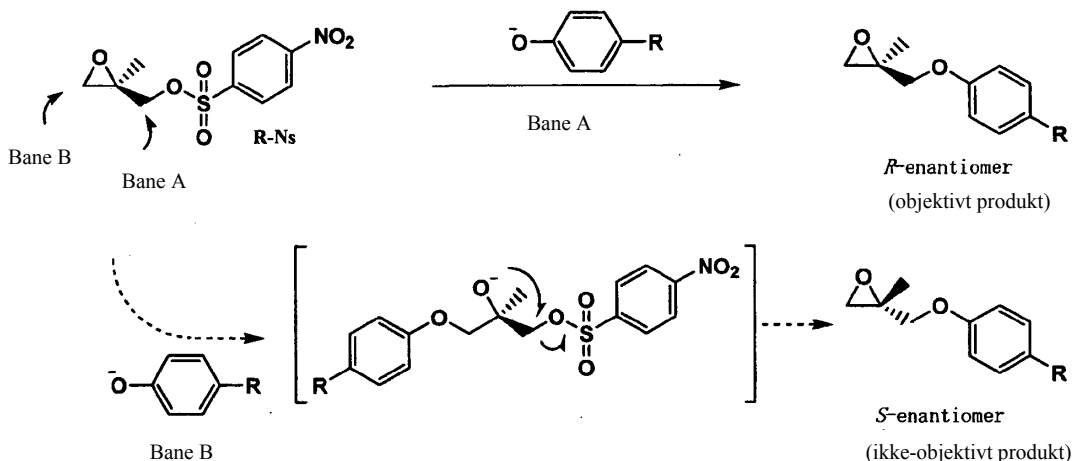
[0128] Foreliggende oppfinnelse tillater en forbindelse representert ved Formel (1) i å bli produsert fra en forbindelse representert ved Formel (2) i et høyt utbytte.

[0129] Ifølge foreliggende oppfinnelse, når en optisk aktiv isomer blir anvendt som råmaterial-forbindelse, en optisk aktiv isomer av forbindelsen representert ved Formel (1) kan produseres med høy optisk renhet.

[0130] I henhold til forskningen utført ved foreliggende oppfinnere, er dette sannsynligvis på grunn av grunnene beskrevet nedenfor; imidlertid er omfanget av foreliggende oppfinnelse ikke begrenset derved.

[0131] Tidligere kjente metoder omfatter trinnet hvor en R-Ns fenoksid forbindelse starter et nukleofilt angrep, som vist i reaksjonsformelen nedenfor. I dette trinnet, angriper fenoksid sete vist ved pilen i bane A i R-Ns forbindelsene for å oppnå gjeldende R-enantiomer. Imidlertid, angriper fenoksid også sete vist ved pilen i bane

B, som forårsaker fremstilling av S-enantiomer som et biprodukt. Dette reduserer den optiske renheten av det resulterende produktet. I motsetning til dette omfatter, metoden ifølge foreliggende oppfinnelse ikke trinnet som forårsaker reduksjon av optisk renhet; derfor er metoden ifølge foreliggende oppfinnelse bedre enn de kjente metoder i dette henseende.



Beskrivelse av Utførelsesformer

[0132] Nedenfor er foreliggende oppfinnelse forklart i detalj med referanse til Eksempler.

[0133] Forkortelsene anvendt her har betydningene vanligvis forstått av fagpersoner på området, hvis ikke på annen måte spesifisert. For eksempel har forkortelsene vist nedenfor de følgende betydninger.

s: singlett, d: dublett, t: triplett, q: kvartett, m: multippelt, dd: dobbel dublett, dt: dobbel triplett, br: bred (vid)
vandig: vandig løsning
MeOH: Metanol

Referanse Eksempel 1

Produksjon av 2-[(4-bromfenoksy)metyl]-2-metyloxiran

[0134] 4-bromfenol (80 g, 462 mmol), 2-(klormetyl)-2-metyloxiran (400 ml) og kaliumkarbonat (95,86 g, 693 mmol) ble blandet og fikk reagere ved 100°C i 4 timer. Etter at reaksjonen ble fullført, ble blandingen konsentrert under redusert trykk. Etylacetat (200 ml) og vann (400 ml) ble tilsatt, fulgt av ekstraksjon. Vannlaget ble ekstrahert med etylacetat (200 ml). Det organiske laget ble vasket med vann (200 ml) to ganger. Det organiske laget ble deretter konsentrert under redusert trykk for å

fjerne etylacetat. Deretter, ble toluen tilsatt og den resulterende blandingen ble konsentrert under redusert trykk, for oppnåelse av 120 g råprodukt.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δppm: 1,47 (3H, s), 2,73 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 2,86 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 3,90 (1H, d, *J* = 10,7 Hz), 4,02 (1H, d, *J* = 10,7 Hz), 6,80 (2H, dd, *J* = 6,9, 2,3 Hz), 7,37 (2H, dd, *J* = 6,9, 2,3 Hz).

Eksempel 1

Produksjon av (R)-3-(4-bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol

[0135] En blanding av β-methallylalkohol (90,0 g, 1,25 mol), D-(-)-diisopropyl tartrat (17,53 g, 75,0 mmol), molekylsikter (MS-4A, 45,0 g) og dehydratisert toluen (900 ml) ble omrørt ved -18°C. Titan tetraisopropoksid (17,7 g, 62,4 mmol) ble satt til blandingen, fulgt av omrøring ved -16 til -18°C i 0,5 time. Deretter, ble 80% kumen hydroperoksid (404 g (total mengde), 2,12 mol) tilsatt dertil dråpevis ved -16 til -18°C over en periode på 2 timer, fulgt av omrøring ved -10°C i 5 timer. Dimetylsulfoksid (95,7 g, 1,225 mmol) ble tilsatt dertil ved 11 til 13°C over en periode på 0,7 time. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 6 timer og fikk stå natten over. Etter tilsetning av Celite (18,0 g) og utførelse av omrøring i 0,5 time, ble reaksjonsblandingens underkastet filtrering, for oppnåelse av en toluenløsning av (S)-2-metylglycidylalkohol.

[0136] 4-bromfenol (108 g, 624 mmol) og en 25% natriumhydroksid vandig løsning (110 g) ble satt til toluenløsningen således oppnådd, fulgt av omrøring ved 40°C i 9 timer. Etter avkjøling av reaksjonsblandingens til romtemperatur, ble aktivert karbon (9,0 g) og Celite (45,0 g) tilsatt dertil. Reaksjonsblandingens ble deretter omrørt i 0,5 time og underkastet filtrering. Toluenslaget ble vasket med vann og deretter ble toluen og cumylalkohol avdestillert under redusert trykk. Toluen (162 ml) ble satt til det konsentrerte residuet, fulgt av oppvarmning til 70°C for å oppløse det konsentrerte residuet. Den resulterende løsningen ble avkjølt til romtemperatur over en periode på 5 timer. Heksan (162 ml) ble satt til løsningen, fulgt av omrøring i 5 timer. De utfelte hvite krystaller ble oppsamlet ved filtrering og deretter vasket med et blandet løsningsmiddel (90 ml) av heksan og toluen (heksan/toluen blandet i forholdet 3/1). Krystallene ble tørket med en blåser ved 50°C, for oppnåelse av 123,8 g av det objektive produkt (utbytte: 76,1% basert på 4-bromfenol).

Smeltepunkt: 90°C

Optisk renhet: 92,2%ee

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,30 (s, 3H), 2,08 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,62 (s, 1H), 3,58 (dd, $J = 11,2$ Hz, $JJ = 6,1$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,90 (q, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,81 (dt, $J = 9,1$ Hz, $JJ = 2,3$ Hz, 2H), 7,39 (dt, $J = 9,1$ Hz, $JJ = 2,2$ Hz, 2H).

Eksempel 2

5

Produksjon av 3-(4-bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol

[0137] En blanding av β -methallylalkohol (10 g, 139 mmol) og natrium tungstat dihydrat (92 mg, 0,28 mmol) ble omrørt ved romtemperatur og en 35% hydrogenperoksidløsning (17,3 g, 153 mmol) ble tilsatt dertil dråpevis over en periode på 5 minutter. Blandingen ble oppvarmet til 40°C og omrørt i 7 timer. Kaliumkarbonat (9,6 g, 69 mmol) og 4-bromfenol (7,9 g, 46 mmol) ble satt til en halv mengde av den resulterende reaksjonsblanding (70 mmol, basert på β -methallylalkohol), fulgt av omrøring ved 60°C i 2,5 timer. Etter tilsetning av toluen (30 ml), ble blandingen oppvarmet, vasket med vann ved en temperatur på ca. 60°C og deretter avkjølt med is. De utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering, vasket med toluen (5 ml) og deretter tørket under redusert trykk, for oppnåelse av 9,8 g 3-(4-bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol (utbytte: 82% (basert på 4-bromfenol)).

20

Eksempel 3

Produksjon av 3-(4-bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol

[0138] 2-[(4-bromfenoksy)metyl]-2-metyloxiran (72,9 g, 300 mmol), aceton (360 ml), vann (180 ml) og svovelsyre (7,3 ml) ble blandet og omrørt ved 60°C i 1 time. Etter avkjøling ble blandingen konsentrert under redusert trykk. Etylacetat (360 ml) og en mettet natriumbikarbonat-løsning ble satt til det konsentrerte residuet, fulgt av ekstraksjon. Deretter, ble etylacetatlaget tørket over vannfritt natriumsulfat. Etylacetat (102 ml) ble satt til det resulterende råprodukt og oppvarmet for å oppløse råproduktet. Den resulterende løsningen ble avkjølt til romtemperatur og deretter ble heksan (204 ml) tilsatt dertil, fulgt av omrøring ved en temperatur på 10°C eller mindre i 1 time. De utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering og deretter vasket med en blanding av etylacetat (24 ml) og heksan (48 ml). De resulterende krystaller ble tørket under redusert trykk, for oppnåelse av 44,0 g av det objektive produkt (utbytte: 56%).

35

Eksempel 4

Produksjon av (R)-1-[4-(2,3-epoksy-2-metylpropoksy)fenyl]-4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin

5 **[0139]** (R)-3-(4-bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol (87,96 g, 336,9 mmol, optisk renhet av 92,2%ee), 4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin (80 g, 306,2 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (Pd_2dba_3 , 701 mg, 0,77 mmol), 2-di-tert-butylfosfino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl (780 mg, 1,84 mmol), natrium *tert*-butoksid (33,85 g, 352,2 mmol) og toluen (240 ml) ble blandet, fulgt av omrøring
10 under en argonatmosfære ved 70°C i 6 timer. Etter avkjøling ble en ammoniumklorid vandig løsning satt til reaksjonsblandingen, fulgt av ekstraksjon med toluen. Deretter, ble det organiske laget avdestillert under redusert trykk, for oppnåelse av et råprodukt av (R)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,28 (3H, s), 1,88-2,03 (2H, m), 2,03-2,19 (2H, m), 2,22 (1H, br. s), 2,75 (1H, br. s), 2,92-3,05 (2H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,57 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 3,73 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 3,86 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,93 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,36-4,48 (1H, m), 6,78-6,98 (6H, m), 7,13 (2H, d, $J = 9,3$ Hz).

20 **[0140]** Etylacetat (810 ml) og trietylamin (62 g, 612 mmol) ble satt til det resulterende råprodukt. Metansulfonylklorid (40,3 g, 351,8 mmol) ble tilsatt dertil mens avkjøling med is inntil utgangsmaterialene var udetekterbar, fulgt av omrøring i 20 minutter. Etter at reaksjonen ble fullført, ble vann satt til den blandete løsning, fulgt av ekstraksjon med etylacetat. Etylacetatlaget ble vasket med vann og deretter
25 avdestillert under redusert trykk, for oppnåelse av et råprodukt av (S)-2-hydroksey-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin-1-yl}fenoksy)propylmetansulfonat.

30 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,37 (3H, s), 1,98-2,05 (2H, m), 2,05-2,19 (2H, m), 2,63 (1H, s), 2,93-3,07 (2H, m), 3,03 (3H, s), 3,32-3,43 (2H, m), 3,85 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 3,90 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 4,27 (2H, s), 4,38-4,47 (1H, m), 6,81-6,97 (6H, m), 7,14 (2H, d, $J = 10,0$ Hz).

[0141] Metanol (954 ml) og kaliumkarbonat (84,7 g, 612 mmol) ble satt til råproduktet. Den resulterende blandingen ble omrørt i 30 minutter ved en temperatur
35 på fra 0°C til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble avdestillert under redusert trykk og deretter ble toluen og vann tilsatt dertil. Toluenlaget ble vasket med vann og avdestillert under redusert trykk. Isopropanol (520 ml) og vann (130 ml) ble satt til

det resulterende residuet og oppvarmet for å oppløse residuet. Den resulterende løsningen ble avkjølt for å oppnå utfelte krystaller. De utfelte krystaller således oppnådd ble oppsamlet ved filtrering og tørket, for oppnåelse av 98,5 g (*R*)-1-{4-[(2,3-epoksy-2-metylpropoksy)fenyl]-4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin (utbytte: 76,2 %).

Optisk renhet: 94,32%ee

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δppm: 1,48 (3H, s), 1,9-2,1 (4H, m), 2,72 (1H, d, *J* = 5 Hz), 2,86 (1H, d, *J* = 5 Hz), 2,9-3,1 (2H, m), 3,3-3,5 (2H, m), 3,91 (1H, d, *J* = 10 Hz), 3,98 (1H, d, *J* = 10 Hz), 4,3-4,5 (1H, m), 6,8-7,0 (6H, m), 7,14 (2H, d, *J* = 9 Hz).

Eksempel 5

Produksjon av 4-[(4-bromfenoksy)metyl]-2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan

[0142] 3-(4-bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol (261 mg, 1,00 mmol), aceton (77 mg, 1,3 mmol), tetrahydrofuran (5 ml) og et bortrifluorid dietyleter kompleks (3 dråper) ble blandet. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 67 timer og aceton (102 mg, 1,76 mmol) ble tilsatt dertil, fulgt av omrøring i 2 timer. Natriumkarbonat, etylacetat og vann ble satt til reaksjonsblandingen for å utføre ekstraksjonen. Det organiske laget ble vasket med en saltløsning to ganger. En rest ble oppnådd ved konsentrering av det organiske laget under redusert trykk og residuet ble underkastet kromatografi raffinering (metylenklorid) ved anvendelse av silikagel, for oppnåelse av 121 mg objektive forbindelse (utbytte: 40%).

Egenskap: fargeløs oljeaktig produkt

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1,43 (9H, s), 3,74 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 3,78 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 3,84 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 4,11 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,78 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,36 (2H, d, *J* = 9,0 Hz).

Eksempel 6

Produksjon av 4-[(4-bromfenoksy)metyl]-2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan

[0143] 3-(4-bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol (261 mg, 1,00 mmol), aceton (10 ml) og et bortrifluorid dietyleter kompleks (3 dråper) ble blandet. Blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 14 timer. En rest ble oppnådd ved konsentrering av blandingen under redusert trykk og etylacetat og vann ble tilsatt dertil, fulgt av

ekstraksjon. Det organiske laget ble vasket med en saltløsning to ganger. En rest ble oppnådd ved konsentrering av det organiske laget under redusert trykk og det resulterende residuet ble deretter underkastet kromatografi raffinering (metylenklorid) ved anvendelse av silikagel, for oppnåelse av 183 mg objektive forbindelse (utbytte: 61%).

Egenskap: fargeløs oljeaktig produkt

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,43 (9H, s), 3,75 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 3,78 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 3,85 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,11 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,79 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,37 (2H, d, $J = 9,1$ Hz).

Eksempel 7

Produksjon av 4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]-1-{4-[(2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)metoksy]fenyl}piperidin

[0144] 4-[(4-bromfenoksy)metyl]-2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan (156 mg, 0,518 mmol), 4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin (135 mg, 0,517 mmol), palladiumacetat (1,2 mg, 0,0053 mmol), tri-*tert*-butylfosfin tetrafenylborat (2,7 mg, 0,0052 mmol), natrium *tert*-butoksid (55 mg, 0,57 mmol) og toluen (2 ml) ble blandet og omrørt under tilbaketilbake i 2 timer. Etylacetat og vann ble satt til reaksjonsblandingen, fulgt av ekstraksjon. Det organiske laget ble vasket med vann to ganger. En rest ble oppnådd ved konsentrering av det organiske laget under redusert trykk og det resulterende residuet ble deretter underkastet kromatografi raffinering (metylenklorid) ved anvendelse av silikagel, for oppnåelse av 232 mg objektive forbindelse (utbytte: 93%).

Egenskap: blekgult oljeaktig produkt

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,43 (9H, s), 1,9-2,0 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,3-3,4 (2H, m), 3,75 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 3,78 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 3,84 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,13 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,4-4,5 (1H, m), 6,84 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,9-7,0 (4H, m), 7,14 (2H, d, $J = 9,2$ Hz).

Eksempel 8

Produksjon av 2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol

[0145] 4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]-1-{4-[(2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-

yl)metoksy]fenyl}piperidin (223 mg, 0,463 mmol), etanol (10 ml) og konsentrert saltsyre (2 ml) ble blandet og omrørt ved romtemperatur i 14 timer. Vann ble satt til reaksjonsblandingen, fulgt av nøytralisering med natriumkarbonat. Etylacetat ble satt til blandingen for å utføre ekstraksjon. Det organiske laget ble vasket med vann tre
 5 ganger. Det organiske laget ble konsentrert under redusert trykk, for oppnåelse av 196 mg (utbytte: 96%) av den objektive forbindelse.

Egenskap: Hvitt krystall

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1,27 (3H, s), 1,9-2,0 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 2,4 (1H, br. s), 2,8 (1H, br. s), 2,9-3,1 (2H, m), 3,3-3,4 (2H, m), 3,56 (1H, d, *J* = 11,2 Hz), 3,71
 10 (1H, d, *J* = 11,2 Hz), 3,85 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 3,91 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 4,4-4,5 (1H, m), 6,85 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 6,9-7,0 (4H, m), 7,13 (2H, d, *J* = 9,2 Hz).

Eksempel 9

Produksjon av (R)-2-metyl-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluormetoksyfenoksy)piperidin-1-yl]fenoksymetyl}-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oksazol

[0146] (R)-1-[4-(2,3-epoksy-2-metylpropoksy)fenyl]-4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin (10,0 g, 23,6 mmol, optisk renhet av 94,3%ee), 2-klor-4-nitroimidazol (4,0 g, 27,2 mmol), natriumacetat (0,4 g, 4,9 mmol) og t-butylacetat (10 ml) ble blandet og omrørt ved 100°C i 3,5 timer. Metanol (70 ml) ble satt til reaksjonsblandingen og deretter ble en 25% natriumhydroksid vandig løsning (6,3 g, 39,4 mmol) tilsatt dertil dråpevis mens avkjøling med is. Den resulterende
 25 blandingen ble omrørt ved 0°C i 1,5 timer og videre omrørt ved omtrent romtemperatur i 40 minutter. Vann (15 ml) og etylacetat (5 ml) ble tilsatt dertil og blandingen ble omrørt ved 45 til 55°C i 1 time. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering. De utfelte krystaller ble deretter vasket med metanol (30 ml) og vann (40 ml). Metanol (100 ml) ble satt
 30 til de resulterende krystaller, fulgt av omrøring under tilbakeløp i 30 minutter. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur. Krystallene ble deretter oppsamlet ved filtrering og vasket med metanol (30 ml). De resulterende krystaller ble tørket under redusert trykk, for oppnåelse av 9,3 g av det objektive produkt (utbytte: 73%).
 Optisk renhet: 99,4%ee.

Eksempel 10

Produksjon av 3-(4-klorfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol

[0147] En blanding av β -methallylalkohol (50 g, 693 mmol) og natrium tungstat dihydrat (460 mg, 1,4 mmol) ble omrørt ved romtemperatur. En 30% hydrogenperoksidløsning (86,5 g, 763 mmol) ble tilsatt dertil dråpevis over en periode på 5 minutter. Blandingen ble oppvarmet til 40°C og omrørt i 9 timer. Kaliumkarbonat (79,7 g, 576 mmol) og 4-klorfenol (52,4 g, 407 mmol) ble satt til den resulterende reaksjonsblanding, fulgt av omrøring ved 70°C i 1 time. Etter tilsetning av toluen (390 ml), ble blandingen oppvarmet og deretter vasket med vann ved en temperatur på ca. 60°C. Reaksjonsblandingen ble avkjølt med is og deretter ble de utfelte krystaller oppsamlet ved filtrering. De resulterende krystaller ble tørket under redusert trykk, for oppnåelse av 60,0 g 3-(4-klorfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol (utbytte: 68% (basert på 4-klorfenol)).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,29 (3H, s), 2,29 (1H, br.t, $J = 5,9$ Hz), 2,74 (1H, s), 3,57 (1H, dd, $J = 11,1, 5,9$ Hz), 6,79-6,90 (2H, m), 7,19-7,30 (2H, m).

Eksempel 11

Produksjon av 2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol

[0148] 3-(4-klorfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol (190,7 mg, 0,88 mmol), 4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin (208,9 mg, 0,8 mmol), Pd_2dba_3 (1,8 mg, 0,002 mmol), 2-di-tert-butylfosfino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl (3,4 mg, 0,008 mmol), natrium tert-butoksid (76,9 mg, 0,8 mmol) og toluen (0,6 ml) ble blandet. Blandingen ble omrørt under en argonatmosfære ved 110°C i 3 timer. Den ble bekreftet ved 2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol produsert med en inversjonsrate på 91% ved anvendelse av UPLC.

Analysebetingelser (UPLC):

Detektor: Ultrafiolett absorpsjonsdetektor (målingsbølgelengde: 220 nm)

Kolonne: ACKITY UPLC BEH C18 (2,1 mm (inne i diameter) $\times$ 50 mm, 1,7 μm),

fremstilt av WATERS

Kolonnetemperatur: 50°C

Mobil fase: 0,1 M HCOONH_4 vandig/MeOH

Gradient betingelser: Forholdet av 0,1 M HCOONH_4 vandig/MeOH ble lineært endret fra 70/30 til 20/80 i 3 minutter.

Eksempel 12

Produksjon av (R)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy] piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol p-toluensulfonsyresalt

5 **[0149]** (R)-3-(4-bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol (20,0 kg, 76,6 mol), 4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin (22,0 kg, 84,3 mol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (175 g, 0,19 mol), 2-di-*tert*-butylfosfino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl (195 g, 0,46 mol), natrium tert-butoksid (8,46 kg, 88,0 mol) og toluen (240 ml) ble blandet, fulgt av omrøring under en argonatmosfære
10 ved 70°C i 3 timer. Etter avkjøling ble en ammoniumklorid vandig løsning satt til reaksjonsblandingen; fulgt av ekstraksjon med toluen. Isopropanol ble strømmet deri og p-toluensulfonsyre monohydrat (16,0 kg, 84,1 mol) ble tilsatt dertil, fulgt av omrøring. De utfelte krystaller således oppnådd ble oppsamlet ved filtrering og tørket, for oppnåelse av 40,3 kg av (R)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol p-
15 toluensulfonsyresalt (utbytte: 85,7%).

Eksempel 13

Produksjon av (R)-1-[4-(2,3-epoksy-2-metylpropoksy)fenyl]-4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin

20 **[0150]** (R)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol p-toluensulfonsyresalt (9 kg, 14,7 mol), cyklopentyl metyleter (9 L) og trietylamin (4,2 kg, 41,1 mol) ble blandet. Deretter, ble metansulfonylklorid (1,9 kg, 16,8 mol) tilsatt dertil dråpevis ved en temperatur på 5°C eller mindre. Etter at reaksjonen ble fullført, ble en 25% natriumhydroksid vandig
25 løsning (9 L) satt til blandingen, fulgt av omrøring ved en temperatur på ca. 40°C i 90 minutter. Toluen og vann ble satt til reaksjonsblandingen. Toluenlaget ble vasket med vann og deretter avdestillert under redusert trykk. 70% isopropanol (63 L) ble satt til
30 det resulterende residuet, fulgt av oppvarmning for å oppløse residuet. Etter avkjøling ble utfelte krystaller oppsamlet ved filtrering og tørket, for oppnåelse av 5,4 kg av (R)-1-[4-(2,3-epoksy-2-metylpropoksy)fenyl]-4-[4-(trifluormetoksyfenoksy]piperidin (utbytte: 86,7 %).

35 **Eksempel 14**

Produksjon av (R)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy] piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol

5 **[0151]** (R)-3-(4-bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol (2,0 g, 7,7 mmol), 4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin (2,0 g, 7,7 mmol),
 tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0,141 g, 0,15 mmol), 2-di-tert-butylfosfino-
 2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl (0,157 g, 0,37 mmol), kaliumhydroksid (0,864 g, 15,4
 mmol), tributylamin (5 ml) og xylen (46 ml) ble blandet, fulgt av omrøring under en
 10 nitrogen-atmosfære ved 80°C i 6 timer. Ved anvendelse av HPLC, ble det bekreftet at
 (R)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-
diol ble produsert med en inversjonsrate på 96%.

Eksempel 15

15 **Produksjon av (R)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy] piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol**

[0152] (R)-3-(4-bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol (2,0 g, 7,7 mmol), 4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin (2,0 g, 7,7 mmol),
 20 tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0,141 g, 0,15 mmol), 2-di-tert-butylfosfino-
 2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl (0,157 g, 0,37 mmol), kaliumfosfat (1,88 g, 8,86
 mmol) og toluen (46 ml) ble blandet, fulgt av omrøring under en nitrogen-atmosfære
 ved 80°C i 21 timer. Ved anvendelse av HPLC, ble det bekreftet at (R)-2-metyl-3-(4-
 25 {4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol ble produsert
 med en inversjonsrate på 52%.

Eksempel 16

Produksjon av (R)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy] piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol

[0153] (R)-3-(4-bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol (2,0 g, 7,7 mmol), 4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin (2,0 g, 7,7 mmol),
 35 tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0,141 g, 0,15 mmol), 2-di-tert-butylfosfino-
 2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl (0,157 g, 0,37 mmol), natriumhydroksid (0,354 g,
 8,86 mmol) og toluen (46 ml) ble blandet, fulgt av omrøring under en nitrogen-

atmosfære ved 80°C i 14 timer. Ved anvendelse av HPLC, ble det bekreftet at (R)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol ble produsert med en inversjonsrate på 93%.

Eksempel 17

5

Produksjon av (R)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy] piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol

10 **[0154]** (R)-3-(4-bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol (2,0 g, 7,7 mmol), 4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin (2,0 g, 7,7 mmol),
tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0,141 g, 0,15 mmol), 2-di-tert-butylfosfino-
2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl (0,637 g, 0,15 mmol), cesiumkarbonat (2,885 g, 8,86
mmol) og toluen (46 ml) ble blandet, fulgt av omrøring under en nitrogen-atmosfære
15 ved 80°C eller 14 timer. Ved anvendelse av HPLC, ble det bekreftet at (R)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol ble
produsert med en inversjonsrate på 79%.

Eksempel 18

20 **Produksjon av (R)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy] piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol**

25 **[0155]** (R)-3-(4-bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol (2,0 g, 7,7 mmol), 4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin (2,0 g, 7,7 mmol),
tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0,141 g, 0,15 mmol), 2-di-tert-butylfosfino-
2'-(N,N-dimetylaminobifenyl (0,126 g, 0,37 mmol), kaliumhydroksid (0,864 g, 15,4
mmol), tributylamin (5 ml) og xylen (46 ml) ble blandet, fulgt av omrøring under en
nitrogen-atmosfære ved 80°C i 21 timer. Ved anvendelse av HPLC, ble det bekreftet
30 at (R)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin-1-yl}fenoksy)propan-
1,2-diol ble produsert med en inversjonsrate på 99%.

Eksempel 19

35 **Produksjon av (R)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy] piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol**

[0156] (*R*)-3-(4-bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol (2,0 g, 7,7 mmol), 4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin (2,0 g, 7,7 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0,141 g, 0,15 mmol), 2-di-*tert*-butylfosfino-2'-(*N,N*-dimetylamino)bifenyl (0,126 g, 0,37 mmol), natriumhydroksid (0,354 g, 8,86 mmol) og toluen (46 ml) ble blandet, fulgt av omrøring under en nitrogen-atmosfære ved 80°C i 14 timer. Ved anvendelse av HPLC, ble det bekreftet at (*R*)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol ble produsert med en inversjonsrate på 85%.

Eksempel 20

Produksjon av (*R*)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy] piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol

[0157] (*R*)-3-(4-bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol (275 mg, 1,05 mmol), 4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin (250 mg, 0,96 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (4,4 mg, 0,0048 mmol), 5-(di-*tert*-butylfosfino)-1',3',5'-trifenyl-1'H-[1,4']-bipyrazol (5,8 mg, 0,011 mmol), natrium tert-butoksid (106 g, 1,10 mmol) og toluen (0,75 ml) ble blandet, fulgt av omrøring under en nitrogen-atmosfære ved 100°C i 2 timer. Ved anvendelse av HPLC, ble det bekreftet at (*R*)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol ble produsert med en inversjonsrate på 99%.

Eksempel 21

Produksjon av (*R*)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy] piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol

[0158] (*R*)-3-(4-bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol (275 mg, 1,05 mmol), 4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin (250 mg, 0,96 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (4,4 mg, 0,0048 mmol), 2-(di-*tert*-butylfosfino)-1-fenyl-1*H*-pyrrol (3,3 mg, 0,011 mmol), natrium tert-butoksid (106 g, 1,10 mmol) og toluen (0,75 ml) ble blandet, fulgt av omrøring under en nitrogen-atmosfære ved 100°C i 2 timer. Ved anvendelse av HPLC, ble det bekreftet at (*R*)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy] piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol ble produsert med en inversjonsrate på 93%.

Eksempel 22

Produksjon av (R)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy] piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol

5 **[0159]** (R)-3-(4-bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol (275 mg, 1,05 mmol), 4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin (250 mg, 0,96 mmol),
 tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (4,4 mg, 0,0048 mmol), 2-(di-*tert*-butylfosfino)-1-fenyl-1*H*-indol (3,9 mg, 0,011 mmol), natrium tert-butoksid (106 g, 1,10 mmol) og toluen (0,75 ml) ble blandet, fulgt av omrøring under en nitrogen-
 10 atmosfære ved 100°C i 2 timer. Ved anvendelse av HPLC, ble det bekreftet at (R)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy] piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol ble produsert med en inversjonsrate på 89%.

Eksempel 23

15 **Produksjon av (R)-2-metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy] piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol**

[0160] (R)-3-(4-bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol (275 mg, 1,05 mmol), 4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin (250 mg, 0,96 mmol),
 20 tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (4,4 mg, 0,0048 mmol), 2-(di-*tert*-butylfosfino)-1,1'-binaftyl (4,6 mg, 0,011 mmol), natrium tert-butoksid (106 g, 1,10 mmol) og toluen (0,75 ml) ble blandet, fulgt av omrøring under en nitrogen-
 atmosfære ved 100°C i 2 timer. Ved anvendelse av HPLC, ble det bekreftet at (R)-2-
 25 metyl-3-(4-{4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin-1-yl}fenoksy)propan-1,2-diol ble produsert med en inversjonsrate på 96%.

Eksempel 24

Produksjon av (S)-4-(4-bromfenoksy)metyl-2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan

30

[0161] (R)-3-(4-bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol (25 g, 0,1 mol) og *p*-toluensulfonsyre (0,91 g, 4,8 mmol) ble oppløst i aceton (300 g), fulgt av omrøring under tilbakeløp i 5,5 timer. Utviklingen av reaksjonen ble overvåket ved TLC. Dannet
 35 vann ble fjernet ved azeotrop destillering med 300 g løsningsmiddel under atmosfærisk trykk og 300 g aceton ble tilsatt under reaksjonen. Etter at reaksjonen var fullført, ble løsningsmidlet fjernet under et redusert trykk og den resulterende

konsentrert resten ble oppløst i isopropylacetat (250 ml). Det organiske laget således oppnådd ble vasket med en 1 M natriumhydroksid vandig løsning (100 ml). Deretter, ble det organiske laget konsentrert og tørket, for oppnåelse av 25 g (S)-4-(4-bromfenoksy)metyl-2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan (utbytte: 82%).

5 **Eksempel 25**

Produksjon av (S)-4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]-1-{4-[(2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)metoksy]fenyl}piperidin

10

[0162] (S)-4-(4-bromfenoksy)metyl-2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan (2,32 g, 7,7 mmol), 4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin (2,0 g, 7,7 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0,141 g, 0,15 mmol), 2-dicykloheksylfosfino-2'-(N,N-dimetylamino)bifenyl (0,145 g, 0,37 mmol), kaliumhydroksid (0,864 g, 15,4 mmol), tributylamin (5 ml) og xylen (46 ml) ble blandet, fulgt av omrøring under en nitrogen-atmosfære ved 80°C i 8 timer. Ved anvendelse av HPLC, ble det bekreftet at (S)-4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]-1-{4-[(2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)metoksy]fenyl}piperidin ble produsert med en inversjonsrate på 99%.

20

Eksempel 26

Produksjon av (S)-4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]-1-{4-[(2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)metoksy]fenyl}piperidin

25

[0163] (S)-4-((4-bromfenoksy)metyl)-2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan (2,32 g, 7,7 mmol), 4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin (2,0 g, 7,7 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0,141 g, 0,15 mmol), 2-dicykloheksylfosfino-1,1'-bifenyl (0,130 g, 0,37 mmol), kaliumhydroksid (0,864 g, 15,4 mmol), tributylamin (5 ml) og xylen (46 ml) ble blandet, fulgt av omrøring under en nitrogen-atmosfære ved 80°C i 8 timer. Ved anvendelse av HPLC, ble det bekreftet at (S)-4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]-1-{4-[(2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)metoksy]fenyl}piperidin ble produsert med en inversjonsrate på 99%.

35

Eksempel 27

Produksjon av (S)-4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]-1-{4-[(2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)metoksy]fenyl}piperidin

[0164] (S)-4-((4-bromfenoksy)metyl)-2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan (287 mg, 1 mmol), 4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]piperidin (261 mg, 1 mmol), palladiumacetat (II) (2,2 mg, 0,01 mmol), 2-dicykloheksylfosfino-2',6'-dimetoksy-1,1'-bifenyl (12,3 mg, 0,03 mmol), natrium *tert*-butoksid (106 mg, 1,1 mmol) og toluen (1,3 ml) ble blandet, fulgt av omrøring under tilbakeløp under en nitrogen-atmosfære i 8 timer. Ved anvendelse av NMR, ble det bekreftet at (S)-4-[4-(trifluormetoksy)fenoksy]-1-{4-[(2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)metoksy]fenyl}piperidin ble produsert med en inversjonsrate på 99% eller mer.

Eksempel 28

Produksjon av (R)-3-(4-bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol

[0165] En blanding av β -methallylalkohol (90,0 g, 1,25 mol), D-(-)-diisopropyl tartrat (17,5 g, 74,8 mmol), molekylsikter 4A (45,0 g) og dehydratisert toluen (450 ml) ble omrørt under en nitrogen-atmosfære ved -20°C. Titan tetraisopropoksid (17,7 g, 62,4 mmol) ble tilsatt dertil over en periode på 5 minutter, fulgt av omrøring i 0,5 time. Deretter, ble 80% kumen hydroperoksid (309 g, 1,62 mol) tilsatt dertil dråpevis ved -20 til -15°C over en periode på 2 timer, fulgt av omrøring ved -10°C i 3 timer. Dimetylsulfoksid (59,2 g, 748 mmol) ble tilsatt dertil dråpevis ved 20 til 35°C over en periode på 0,5 time. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 30 til 40°C i 3 timer. Blandingene fikk avkjøles og deretter latt stå natten over. Etter tilsetning av Celite (18 g), ble blandingen underkastet filtrering, for oppnåelse av en toluenløsning av (S)-2-metylglycidylalkohol.

[0166] 4-bromfenol (127 g, 734 mmol) og en 10% natriumhydroksid vandig løsning (176 g, 440 mmol) ble satt til toluenløsningen således oppnådd, fulgt av omrøring ved 55°C i 5 timer. Blandingene fikk avkjøles og deretter latt stå natten over. Etter avkjøling av blandingen til 12°C, ble 10% fortynnet svovelsyre (2,17 N, 423 ml) tilsatt dertil, fulgt av omrøring i 0,2 time. Toluene laget ble separert og deretter vasket med en 5% natriumhydroksid vandig løsning (178 ml), en 5% saltløsning (128 ml, 3 ganger) og vann (128 ml, to ganger). Deretter, ble toluen og cumylalkohol (cumylalkohol: Bp 60 til 65°C/2 mmHg) fjernet fra det organiske laget ved destillasjon under redusert trykk. Residuet ble avkjølt til 70°C og toluen (191 ml) ble tilsatt dertil. Den resulterende blandingen ble avkjølt til 5°C. De utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering og deretter vasket med avkjølt toluen (95 ml). De således oppnådde krystallene ble tørket med en blåseinnetning, for oppnåelse av 154,0 g (R)-3-(4-

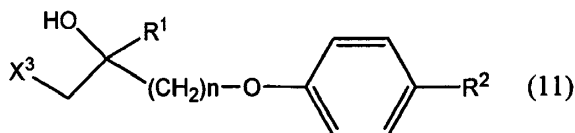
bromfenoksy)-2-metylpropan-1,2-diol (utbytte: 80,3%, basert på 4-bromfenol).

Optisk renhet: 88,6%ee.

Smeltepunkt: 87-89°C.

Patentkrav

1. En forbindelse representert ved Formel (11):



hvor R^1 er et hydrogenatom eller en C_{1-6} -alkylgruppe;

R^2 er en 1-piperidylgruppe substituert i 4-stilling med en substituent valgt fra (A1a) en fenoksygruppe substituert på fenylgruppen med én eller flere halogen-substituert C_{1-6} -alkoksygrupper,

(A1b) en fenoksy-substituert C_{1-6} -alkylgruppe substituert på fenylgruppen med én eller flere halogen-substituerte C_{1-6} -alkylgrupper,

(A1c) en fenyl-substituert C_{1-6} -alkoksy C_{1-6} -alkylgruppe substituert på fenylgruppen med halogen,

(A1d) en fenyl-substituert C_{1-6} -alkylgruppe substituert på fenylgruppen med én eller flere halogen-substituerte C_{1-6} -alkoksygrupper,

(A1e) en aminogruppe substituert med en fenylgruppe substituert med én eller flere halogen-substituerte C_{1-6} -alkoksygrupper og en C_{1-6} -alkylgruppe og

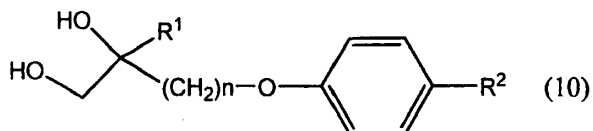
(A1f) en fenyl-substituert C_{1-6} -alkoksygruppe substituert på fenylgruppen med én eller flere halogen-substituerte C_{1-6} -alkoksygrupper;

n er et helt tall fra 1 til 6; og

X^3 er en organisk sulfonyloksygruppe.

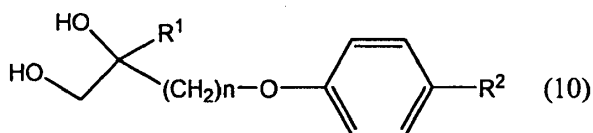
2. En metode for å produsere forbindelse ifølge krav 1,

idet metoden omfatter omsetning av en forbindelse representert ved Formel (10):



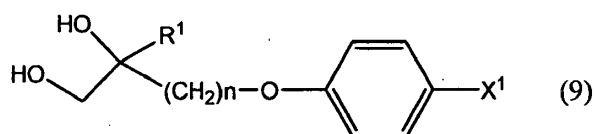
hvor R^1 , R^2 og n er som definert i krav 1, med en organisk sulfonsyre.

3. En forbindelse representert ved Formel (10):



hvor R^1 , R^2 og n er som definert i krav 1.

4. En metode for å produsere forbindelse ifølge krav 3, idet metoden omfatter omsetning av en forbindelse representert ved Formel (9):

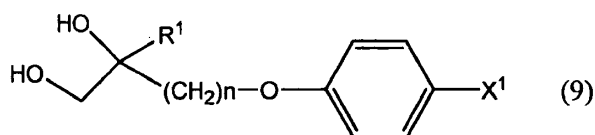


hvor X^1 er en utgående gruppe og R^1 og n er som definert i krav 1, med en forbindelse representert ved Formel (2):

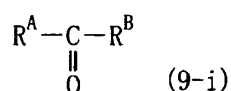


hvor R^2 er som definert i krav 1.

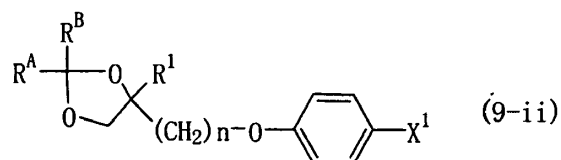
5. En metode for å produsere forbindelsen ifølge krav 3, idet metoden omfatter omsetning av en forbindelse representert ved Formel (9):



hvor X^1 er en utgående gruppe og R^1 og n er som definert i krav 1, med en forbindelse representert ved Formel (9-i):



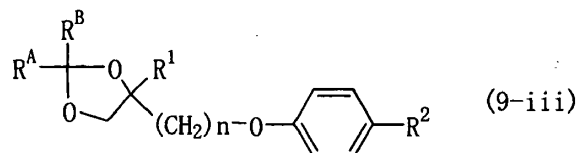
hvor R^A er en C_{1-6} -alkylgruppe eller en fenyylgruppe som kan ha en substituent eller substituent; og R^B er et hydrogenatom eller en C_{1-6} -alkylgruppe, R^A og R^B kan danne en cykloalkylring sammen med karbonatomet som de er bundet til, for å oppnå en forbindelse representert ved Formel (9-ii):



hvor R^1 , X^1 , n , R^A og R^B er lik som de ovenfor, forbindelsen representert ved Formel (9-ii) blir omsatt med en forbindelse representert ved Formel (2):

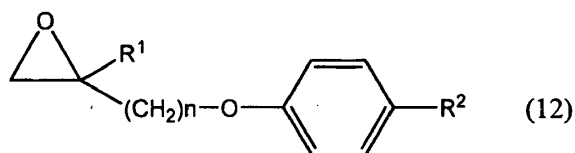


hvor R^2 er som definert i krav 1,
for å oppnå en forbindelse representert ved Formel (9-iii):



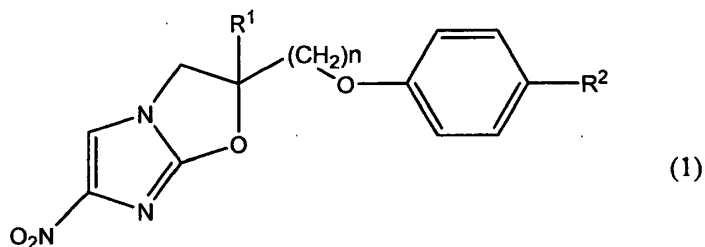
- 5 hvor R^1 , R^2 , n , R^A og R^B er lik som de ovenfor og utsette forbindelsen representert ved Formel (9-iii) for avbeskyttelse.

6. En metode for å produsere en forbindelse representert ved Formel (12):

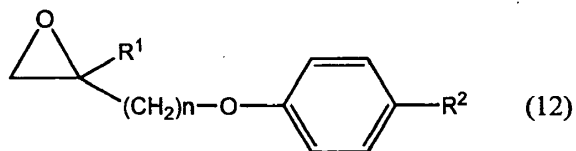


- 10 hvor R^1 , R^2 og n er som definert i krav 1,
idet metoden omfatter utsette forbindelsen ifølge krav 1 for en epoksideringsreaksjon.

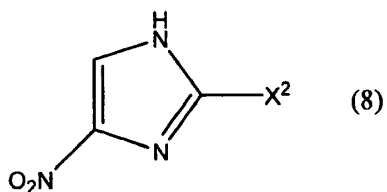
7. En metode for å produsere en forbindelse representert ved Formel (1):



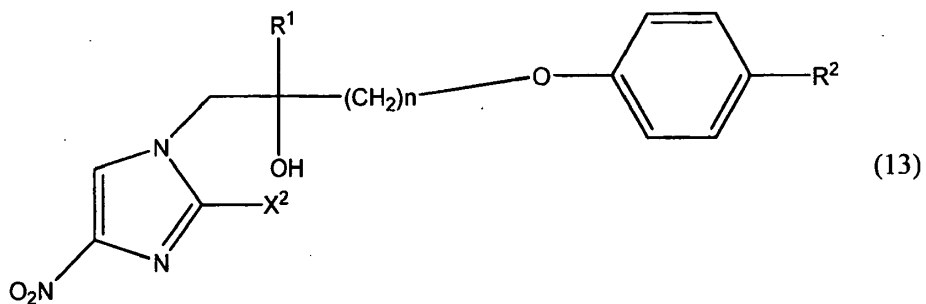
- 15 hvor R^1 , R^2 og n er som definert i krav 1,
idet metoden omfatter trinnene (a) til (c):
(a) utsette forbindelse ifølge krav 1 for en epoksideringsreaksjon for å fremstille en forbindelse representert ved Formel (12):



- 20 hvor R^1 , R^2 og n er som definert i krav 1;
(b) omsetning av en forbindelse representert ved Formel (12) med en forbindelse representert ved Formel (8):



hvor X^2 er et halogenatom, for å fremstille en forbindelse representert ved Formel (13):



- 5 hvor R^1 , R^2 , X^2 og n er lik som de ovenfor; og
 (c) utsette forbindelsen representert ved Formel (13) for en ringlukningsreaksjon for å fremstille forbindelsen representert ved Formel (1).