

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 831190 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 831190

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C 59/90
C07C 69/738

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 08.04.1983

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 08.04.1983

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 10.10.1983

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

09.04.1982 US 366896 24.01.1983 US 460719

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F. Hoffmann-La Roche & Co., Grenzachersstrasse 124-184, 4002 basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Carson, Matthew, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • LeMahieu, Ronald Andrew, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Nason, William Chester, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

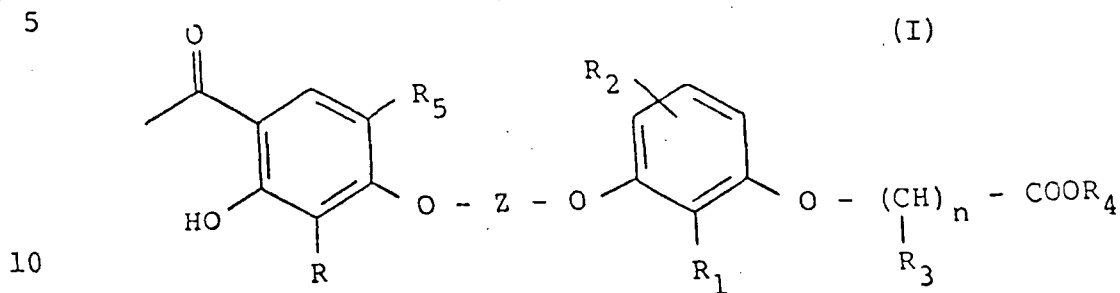
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Fenoksialkyylikarboksyylilihappojohdan- naisia.

Fenoxialkylkarboxylsydraderivat.

Fenoksialkyylikarboksyylihappojohdannaisia

Keksinnön kohteena ovat yhdisteet, joilla on yleinen kaava:



jossa R on vety tai alempi alkyyli, R_1 on vety tai alempi alkyyli, R_2 on alempi alkanoyyli, R_3 on vety tai metyyli, R_4 on vety tai alempi alkyyli, R_5 on vety, halogeeni, alempi alkyyli tai alempi alkanoyyli, Z on alempi alkyleeni, 2-hydroksipropyleeni tai ryhmä $-(CH_2)_s-\text{O}-(CH_2)_t-$, jossa se on luku 2, 3 tai 4, t on luku 1, 2 tai 3 ja n on kokonaisluku 1-7, ja kun R_4 on vety, niiden suoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen kanssa.

20 Kaavan I yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia ja ne ovat erityisesti käyttökelpoisia aineina allergisten sairauksien hoitoon.

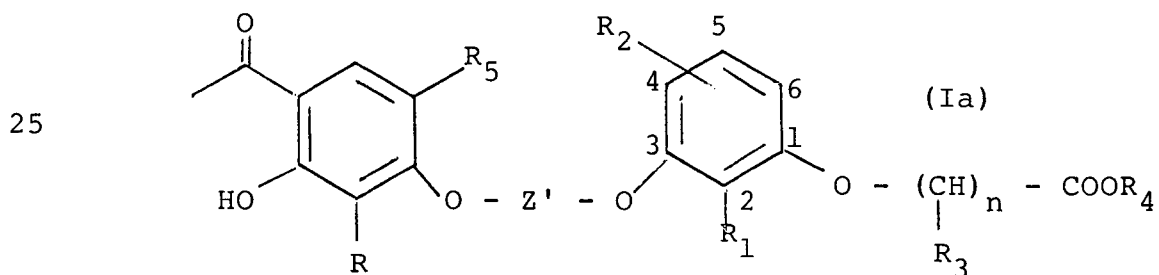
Tämän keksinnön kohteena ovat kaavan I yhdisteet, ja kun R_4 on vety, niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat emästen kanssa sellaisinaan ja farmaseuttisena vaikutusaineena; menetelmä näiden tuotteiden valmistamiseksi ja välituotteita niiden valmistamiseksi; lääkkeitä, jotka sisältävät näitä tuotteita ja menetelmä näiden lääkeaineiden valmistamiseksi; sekä näiden tuotteiden käyttö sairauksien torjunnassa tai ehkäisyssä.

30 Käsite "alempi alkyyli" tarkoittaa suoraketjuisia tai haarautuneita, tyydytettyjä hiilivetytähteitä, joissa on 1-7 hiiliatomia, esim. metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, t-butyliä, neopentyyliä, pentyyliä, heptyyliä jne. Käsite "alempi alkyleeni" tarkoittaa hiilivetytähteitä, jotka sisältävät 2-5, edullisesti 3-5 hiiliatomia kuten etyleeniä, propyleeniä, butyleeniä ja pentyleeniä.

niä. Käsite "alempi alkanoyyli" tarkoittaa 1-7 hiiliatomia sisältävistä alifaattisista karboksyylihapoista johdettuja alkanoyyli-tähteitä, esim. formyylia, asetyyliä, propionyyliä, butyryyliä jne. Käsite "halogeeni" tarkoittaa halogeeneja bromi, kloori, fluori ja jodi.

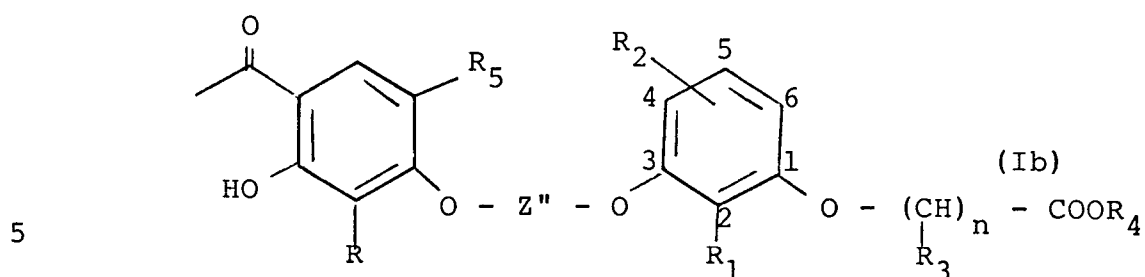
Eurooppa-patenttihakemuksessa 28063 esitetään suuri joukko fenoksialkoksifenyylijohdannaisia, jotka sopivat käytettäväksi haitallisten hengitystiesairauksien, kuten astman ja heinänuhan, sekä ihosairauksien hoitoon. Muutamat keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet sisältyvät sanotussa EP-patenttihakemuksessa esitetyn erittäin laajan yhdistejoukon piiriin, mutta niitä ei ole julkaisussa erityisesti kuvattu eikä valaistu sovellutusesimerkein. Kuten jäljempänä koetuloksin osoitetaan, ovat keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet marsun keuhkoputkenähtaumatestissä tehokkaampia ja niillä on myös pitempi vaikutusaika kuin tunnetuilla yhdisteillä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden kiinnostavan ryhmän muodostavat ne kaavan I yhdisteet, joissa Z on alempi alkyleeni tai 2-hydroksipropyleeni, nimittäin yhdisteet, joilla on yleinen kaava:



30 jossa Z' on alempi alkyleeni tai 2-hydroksipropyleeni ja R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, ja kun R₄ on vety, niiden suolat farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen kanssa.

35 Keksinnön mukaisten yhdisteiden toisen kiinnostavan ryhmän muodostavat kaavan I yhdisteet, joissa Z on ryhmä $-(CH_2)_s-\text{O}-(CH_2)_t-$ ja s ja t tarkoittavat samaa kuin edellä, nimittäin yhdisteet, joilla on yleinen kaava:



jossa Z'' on ryhmä $-(CH_2)_s-\overline{O}(CH_2)_t-$, s on luku 2, 3 tai 4 ja t on luku 1, 2 tai 3, ja $R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$ ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja kun R_4 on vety, niiden suolat farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen kanssa.

Edullisia kaavan I yhdisteitä ovat sellaiset, joissa R on alempi alkyyli, erityisesti propyyli, R_1 on edullisesti alempi alkyyli, erityisesti propyyli, R_2 on edullisesti 4-asemassa ja tarkoittaa edullisesti asetyyliä. Edullinen merkitysmahdollisuus on vety. R_5 on edullisesti vety. Symboli n on edullisesti luku 1 tai 3.

Edullisimmat kaavan I yhdisteet ovat:

- {4-asetyyli-3- $\overline{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)-propoksi $\overline{1}$ -2-propyylifenoksi}etikkahappo;
- 20 raseeminen {4-asetyyli-3- $\overline{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)-2-hydroksipropoksi $\overline{1}$ -2-propyylifenoksi}etikkahappo;
- 4-{4-asetyyli-3- $\overline{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)-propoksi $\overline{1}$ -2-propyylifenoksi}vaihappo;
- 4-{4-asetyyli-3- $\overline{3}$ - $\overline{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)propoksi $\overline{1}$ propoksi $\overline{1}$ -2-propyylifenoksi}vaihappo;
- 25 {4-asetyyli-3- $\overline{2}$ - $\overline{2}$ - $\overline{2}$ - $\overline{2}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)etoksi $\overline{1}$ etoksi $\overline{1}$ etoksi $\overline{1}$ etoksi $\overline{1}$ -2-propyylifenoksi}etikkahappo;
- {4-asetyyli-3- $\overline{2}$ - $\overline{2}$ - $\overline{2}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)etoksi $\overline{1}$ etoksi $\overline{1}$ etoksi $\overline{1}$ -2-propyylifenoksi}etikkahappo;
- 30 {4-asetyyli-3- $\overline{2}$ - $\overline{2}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)etoksi $\overline{1}$ etoksi $\overline{1}$ -2-propyylifenoksi}etikkahappo;
- 4-{4-asetyyli-3- $\overline{5}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)-pentyylioksi $\overline{1}$ -2-propyylifenoksi}vaihappo; ja
- {4-asetyyli-3- $\overline{5}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)-pentyylioksi $\overline{1}$ -2-propyylifenoksi}etikkahappo.
- 35

Esimerkkejä kaavan I muista yhdisteistä ovat:

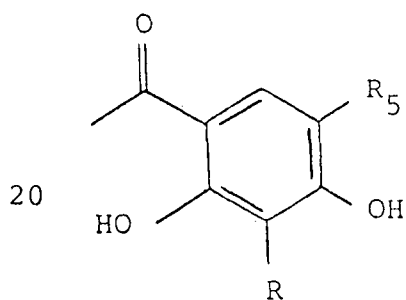
- $\{4\text{-asetyyli-3-}\sqrt{5}\text{-}(4\text{-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi})\text{pentyylioksi}\sqrt{7}\text{-2-propyyli-fenoksi}\}$ etikkahappo;
 $\{4\text{-asetyyli-3-}\sqrt{3}\text{-}(4\text{-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi})\text{-}$
 5 $\text{propoksi}\sqrt{7}\text{fenoksi}\}$ etikkahappo;
 $\{6\text{-asetyyli-3-}\sqrt{3}\text{-}(4\text{-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi})\text{-}$
 $\text{propoksi}\sqrt{7}\text{-2-propyyli-fenoksi}\}$ etikkahappo;
 raseeminen $\{4\text{-asetyyli-3-}\sqrt{3}\text{-}(4\text{-asetyyli-3-hydroksi-2-prop-}$
 $\text{yyli-fenoksi})\text{propoksi}\sqrt{7}\text{-2-propyyli-fenoksi}\}$ metyylietikkahappo;
 10 ja
 $\{4\text{-asetyyli-3-}\sqrt{2}\text{-}\sqrt{2}\text{-}(4\text{-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenok-}$
 $\text{si})\text{etoksi}\sqrt{7}\text{etoksi}\sqrt{7}\text{-2-propyyli-fenoksi}\}$ etikkahappo;
 $\{4\text{-asetyyli-3-}\sqrt{3}\text{-}(4\text{-asetyyli-3-hydroksi-6-jodi-2-propyyli-}$
 $\text{fenoksi})\text{propoksi}\sqrt{7}\text{-2-propyyli-fenoksi}\}$ etikkahappo;
 15 $\{4\text{-asetyyli-3-}\sqrt{3}\text{-}(4,6\text{-diasetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenok-}$
 $\text{si})\text{propoksi}\sqrt{7}\text{-2-metyyli-fenoksi}\}$ etikkahappo;
 $\{4\text{-asetyyli-3-}\sqrt{3}\text{-}(4\text{-asetyyli-3-hydroksi-2-metyyli-fenoksi})\text{-}$
 $\text{propoksi}\sqrt{7}\text{-2-metyyli-fenoksi}\}$ etikkahappo;
 $\{4\text{-asetyyli-3-}\sqrt{3}\text{-}(4\text{-asetyyli-6-kloori-3-hydroksi-2-propyy-}$
 20 $\text{lifenoksi})\text{propoksi}\sqrt{7}\text{-2-propyyli-fenoksi}\}$ etikkahappo;
 $\{4\text{-asetyyli-3-}\sqrt{3}\text{-}(4\text{-asetyyli-2,6-dipropyyli-3-hydroksifen-}$
 $\text{oksi})\text{propoksi}\sqrt{7}\text{-2-propyyli-fenoksi}\}$ etikkahappo;
 $\{4\text{-asetyyli-3-}\sqrt{3}\text{-}(4\text{-asetyyli-3-hydroksi-2-metyyli-fenoksi})\text{-}$
 $\text{propoksi}\sqrt{7}\text{-2-propyyli-fenoksi}\}$ etikkahappo; ja
 25 $4\text{-}\{4\text{-asetyyli-3-}\sqrt{3}\text{-}(4\text{-asetyyli-6-kloori-3-hydroksi-2-prop-}$
 $\text{yyli-fenoksi})\text{propoksi}\sqrt{7}\text{-2-propyyli-fenoksi}\}$ voihappo;
 $4\text{-}\{4\text{-asetyyli-3-}\sqrt{3}\text{-}(4,6\text{-diasetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-}$
 $\text{fenoksi})\text{propoksi}\sqrt{7}\text{-2-propyyli-fenoksi}\}$ voihappo;
 $4\text{-}\{4\text{-asetyyli-3-}\sqrt{3}\text{-}(4\text{-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi})\text{-}$
 30 $2\text{-hydroksi}\text{propoksi}\sqrt{7}\text{-3-propyyli-fenoksi}\}$ voihappo;
 $3\text{-}\{4\text{-asetyyli-3-}\sqrt{3}\text{-}\sqrt{3}\text{-}(4\text{-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi})\text{-}$
 $\text{propoksi}\sqrt{7}\text{propoksi}\sqrt{7}\text{-2-propyyli-fenoksi}\}$ propionihappo;
 $5\text{-}\{4\text{-asetyyli-3-}\sqrt{3}\text{-}\sqrt{3}\text{-}(4\text{-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fen-}$
 $\text{oksi})\text{propoksi}\sqrt{7}\text{propoksi}\sqrt{7}\text{-2-propyyli-fenoksi}\}$ valeriaanahappo;
 35 $3\text{-}\{4\text{-asetyyli-3-}\sqrt{2}\text{-}\sqrt{2}\text{-}\sqrt{2}\text{-}(4\text{-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-}$
 $\text{fenoksi})\text{etoksi}\sqrt{7}\text{etoksi}\sqrt{7}\text{etoksi}\sqrt{7}\text{-2-propyyli-fenoksi}\}$ propionihappo;

5- $\{4\text{-asetyyli-3-}\sqrt{2}\text{-}\sqrt{2}\text{-}\sqrt{2}\text{-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-prop-}$
 $\text{pylifenoksi)etoksi}\sqrt{7}\text{etoksi}\sqrt{7}\text{etoksi}\sqrt{7}\text{-2-propyyli fenoksi}\}$ vale-
 riaanahappo; ja

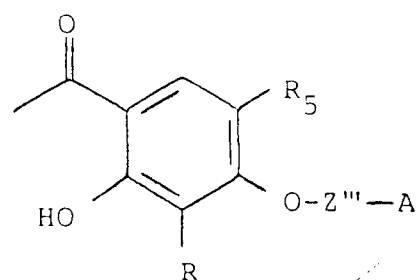
3- $\{4\text{-asetyyli-3-}\sqrt{2}\text{-}\sqrt{2}\text{-}\sqrt{2}\text{-}\sqrt{2}\text{-}(4\text{-asetyyli-3-hydroksi-2-prop-}$
 5 $\text{yylifenoksi})\text{etoksi}\}$ etoksi $\}$ etoksi $\}$ etoksi $\}$ 2-propyyylifenok-
 si $\}$ propionihappo.

Kaavan I keksinnön mukaisia yhdisteitä, ja kun R_4 on vety, niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja emästen kanssa, voidaan keksinnön mukaisesti valmistaa siten, että

a) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava I, jossa R_4 on alempi alkyyli ja Z on alempi alkyleeni tai ryhmä $-(CH_2)_s-\text{O}-(CH_2)_s-$ ja $R, R_1, R_2, R_3, R_5, n, s$ ja t tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava:

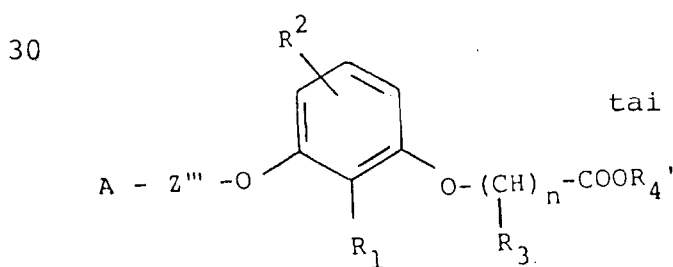


II (a)

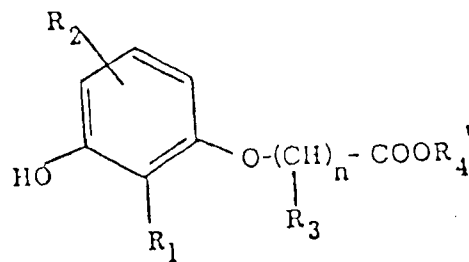


II (b)

25 jossa Z'' on alempi alkyleeni tai ryhmä $-(CH_2)_s - \text{O} (CH_2)_s -$ ja A on halogeeni tai metyyllisulfonyylioksi ja R, R₅, s ja t tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava:



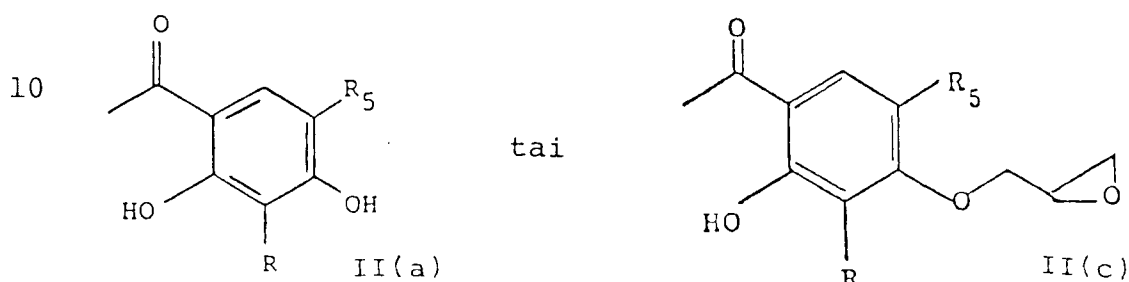
III (a)



III (C)

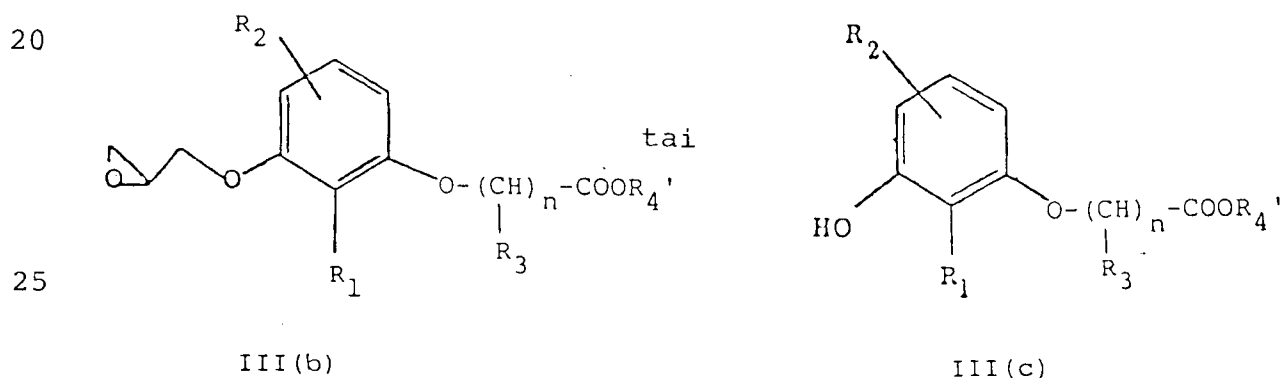
jossa R_4' on alempi alkyyli ja Z'' , A, R_1 , R_2 , R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

b) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava I, jossa R_4 on alempi alkyyli ja Z on 2-hydroksipropyleeni, ja R , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, 5 saatetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava:



15

jossa R ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava:



25

jossa R_4' on alempi alkyyli ja R_1 , R_2 , R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, tai 30

c) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava I, jossa R_4 on vety, ja R, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , Z ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, hydrolysoidaan vastaava yhdiste, jolla on kaava I, jossa R_4 on alempi alkyyli, ja jos halutaan

d) muutetaan menetelmämuunnoksen c) mukaisesti saatu yhdiste emäksellä farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Menetelmämuunnoksen a) mukaisesti voidaan kaavan I, jossa R_4 on alempi alkyyli ja Z on alempi alkyleeni tai ryhmä $-(CH_2)_s - \text{O}(\text{OH}_2)_s -$, yhdisteet valmistaa siten, että saatetaan kaavan II(a) tai II(b) yhdiste reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava III(a) tai III(c). Tämä reaktio voidaan saattaa tapahtumaan vedettömissä olosuhteissa inertissä liuottimessa, esim. asetonissa, metyylietyyliketonissa, dietyyliketonissa, dimetyyliformamidissa tms, reaktioseoksen palautuslämpötilassa (dimetyyliformamidissa edullisesti lämpötilassa väliltä 70-100°C) ja happoa sitovan aineen, esim. kaliumkarbonaatin tai vastaavan läsnäollessa. Asetonin ja dimetyyliformamidin seos on edullinen liuotin. Kaavan II(b) tai III(a) yhdisteessä tarkoittaa A edullisesti bromia. Reaktio voidaan saattaa tapahtumaan katalyytin, esim. kaliumjodidin tms. läsnäollessa. Saatu kaavan I yhdiste voidaan eristää perinnäisin menetelmin, esim. kiteyttämällä, kromatografisesti jne.

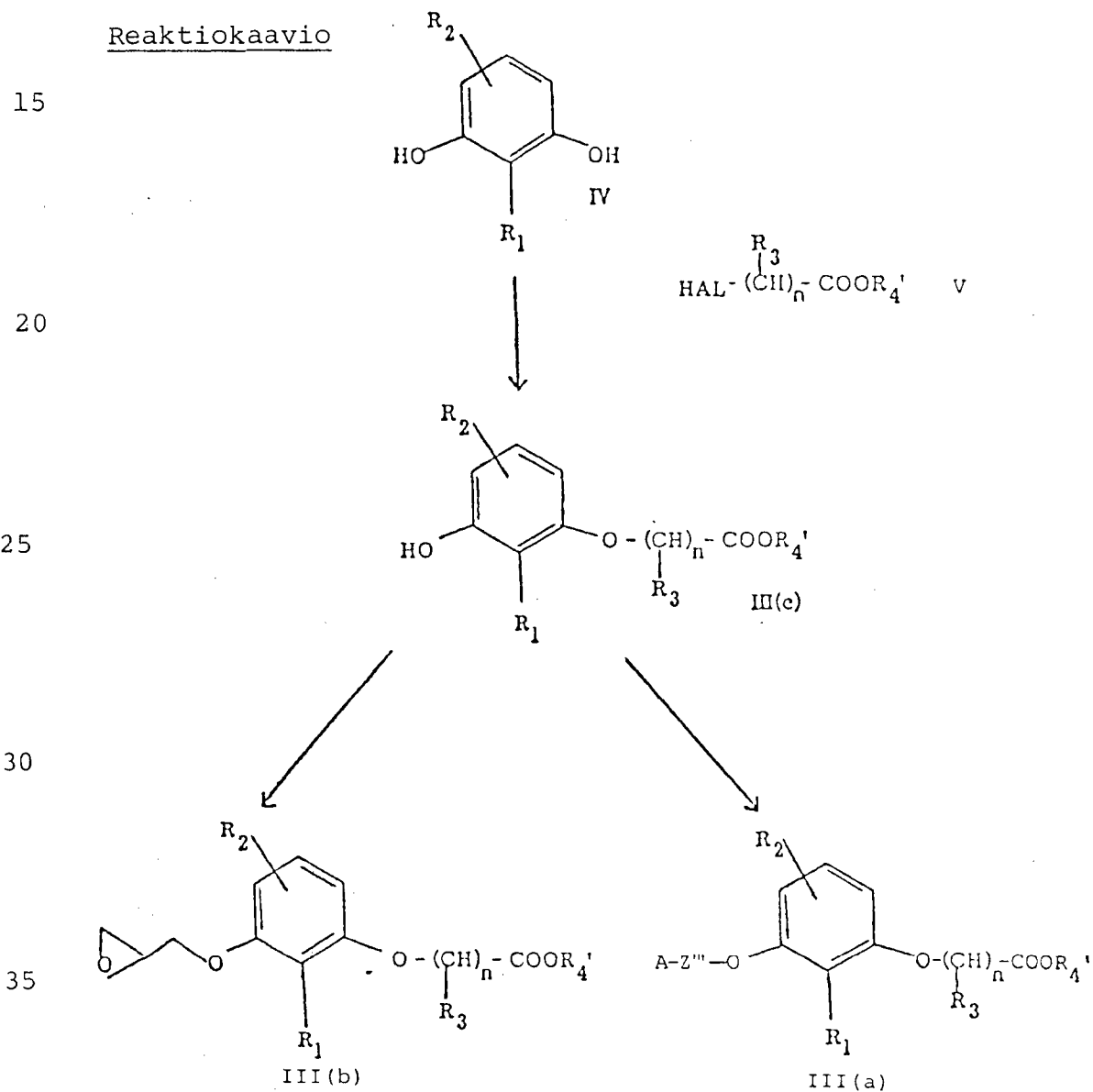
Menetelmämuunnoksen b) mukaisesti voidaan valmistaa yhdiste, jolla on kaava I, jossa R_4 on alempi alkyyli ja Z on 2-hydroksipropyleeni, saattamalla kaavan II(a) tai II(c) yhdiste reagoimaan kaavan III(b) tai III(c) yhdisteen kanssa. Tämä reaktio voidaan saattaa tapahtumaan korotetussa lämpötilassa, tavallisesti reaktioseoksen palautuslämpötilassa, inertissä liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, dioksaanissa tms, ja sopivan katalyytin, esim. bentsyylitrimetyyliammoniumhydroksidin tai vastaavan läsnäollessa. Reaktio voidaan saattaa tapahtumaan myös kiehuvaassa t-amyylialkoholissa natrium-t-amylaatin läsnäollessa. Saatu kaavan I yhdiste voidaan eristää perinnäisin menetelmin, esim. kiteyttämällä, kromatografisesti jne.

Menetelmämuunnoksen c) mukaisesti voidaan saatu kaavan I, jossa R_4 on alempi alkyyli, yhdiste hydrolyysillä

muuttaa kaavan I, jossa R_4 on vety, yhdisteeksi. Tämä hydrolyysi voidaan toteuttaa käyttäen alkalimetallihydrokloridia, esim. natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia tms, veden ja veden kanssa sekoittuvan alkonolin, esim. metanolin, etanolin tms seoksessa lämpötilassa noin huoneen lämpötilasta kiehumalämpötilaan. Saatu kaavan I yhdiste voidaan eristää perinnäisin menetelmin, esim. kiteyttämällä, kromatografisesti jne.

Lähtöaineina käytetyt kaavojen III(a), III(b) ja III(c) yhdisteet ovat uusia ja samoin tämän keksinnön kohteena. Niitä voidaan valmistaa reaktiokaavion I mukaisesti ja kuten seuraavassa selostetaan.

Reaktiokaavio



jossa R_1 , R_2 , R_3 , A ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, Z'' on alempi alkyleeni tai ryhmä $-(CH_2)_s \text{---} O(CH_2)_t$, s on luku 2, 3 tai 4, t on luku 1, 2 tai 3, R_4' on alempi alkyyli ja HAL on halogeeni.

5 Yleisen kaavan IV yhdisteen reaktio yleisen kaavan V yhdisteen kanssa kaavan III(c) yhdisteeksi voidaan saattaa tapahtumaan reaktioseoksen palautuslämpötilassa inertissä liuottimessa, esim. asetonissa, metyylietyyliketonissa, dietyliketonissa tms., happoa sitovan aineen esim. kaliumkarbonaatin, natriumkarbonaatin jne läsnäollessa. Tämä
10 reaktio voidaan saattaa tapahtumaan myös käyttäen emästä, esim. natriumhydridiä tms, vedettömissä olosuhteissa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa tms, lämpötilassa väliltä noin 25-70°C. Saatu
15 kaavan III(c) yhdiste eristetään perinnäisin menetelmin, esim. kiteyttämällä, kromatografisesti jne.

Kaavan III(c) yhdisteen muuttaminen kaavan III(b) yhdisteeksi toteutetaan tarkoituksenmukaisesti siten, että kaavan III(c) yhdiste saatetaan reagoimaan epibromihydriinin liuottimessa, esim. asetonissa, metyylietyyliketonissa,
20 dimetyyliformamidissa tms, lämpötilassa väliltä noin 55-80°C ja katalyyttisen määrän kaliumjodidia tai vastaavaa läsnäollessa. Saatu kaavan III(b) yhdiste voidaan perinnäisin menetelmin eristää kiteyttämällä, kromatografisesti jne.

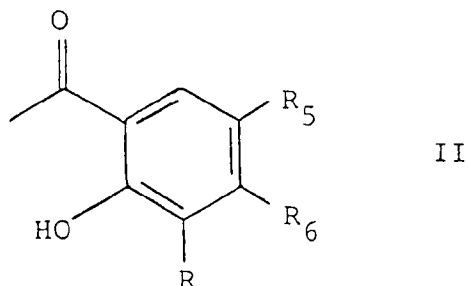
25 Kaavan III(c) yhdisteen muuttaminen kaavan III(a) yhdisteeksi voidaan tarkoituksenmukaisesti toteuttaa siten, että kaavan III(c) yhdiste saatetaan reagoimaan dihaloalkaanin, esim. dibromialkaanin kuten 1,3-dibromipropaanin, dimesyilaatin, kuten dietyleeniglykolidimesyilaatin, tai dibromieetterin, kuten 1,11-dibromi-3,6,9-trioksaundekaanin
30 kanssa kaliumkarbonaatin, natriumkarbonaatin tms. läsnäollessa liuottimessa, esim. asetonissa, metyylietyyliketonissa tai niiden seoksissa dimetyyliformamidin kanssa tms. Reaktio voidaan saattaa tapahtumaan reaktioseoksen palautuslämpötilassa. Saatu kaavan III(a) yhdiste voidaan eris-
35

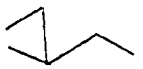
tää perinnäisin menetelmin, esim. kiteyttämällä, kromatografisesti jne.

Kaavojen II(a), II(b) ja II(c) lähtöaineina käytetyt yhdisteet, jotka voidaan esittää yleisellä kaavalla:

5

10



- jossa R_6 on hydroksi tai ryhmä $A-Z'''-O-$ tai O  $O-$ ja A, Z''' , R ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä, ovat
- 15 tunnettuja aineita tai niitä voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin. Esimerkkejä tällaisista yhdisteistä ovat:
- 1-(2,4-dihydroksi-3-propyylifenyyl)etanoni;
 1-(2,4-dihydroksi-3-metyylifenyyli)etanoni;
 1-(2,4-dihydroksi-3-etyylifenyyli)etanoni;
 20 1-(2,4-dihydroksi-3,5-dipropyylifenyyl)etanoni;
 1-(5-kloori-2,4-dihydroksi-3-propyylifenyyl)etanoni;
 1-(5-asetyyli-2,4-dihydroksi-3-propyylifenyyl)etanoni;
 1-4-(3-bromipropoksi)-2-hydroksi-3-propyylifenyyl)etanoni;
 1-4-(5-bromipentyylioksi)-2-hydroksi-3-propyylifenyyl)-
 25 etanoni;
 1-4-(3-bromipropoksi)-2-hydroksi-3-metyylifenyyli)etanoni;
 1-4-(3-bromipropoksi)-2-hydroksi-3-etyylifenyyli)etanoni;
 1-4-(3-bromipropoksi)-3,5-dipropyyli-2-hydroksifenyyli)-
 etanoni;
 30 1-4-(3-bromipropoksi)-5-kloori-2-hydroksi-3-propyylifenyyl)-
 li)etanoni;
 1-5-asetyyli-4-(3-bromipropoksi)-2-hydroksi-3-propyyli-
 fenyyli)etanoni;
 1-2-hydroksi-4-(oksiranyylimetoksi)-3-propyylifenyyl)-
 35 etanoni;
 1-2-hydroksi-4-(oksiranyylimetoksi-3-metyylifenyyli)etanoni;

1- $\overline{2}$ -hydroksi-5-jodi-4-(oksiranyylimetoksi)-3-propyyli-fenyyli $\overline{7}$ etanoni;

1- $\overline{5}$ -asetyyli-2-hydroksi-4-(oksiranyylimetoksi)-3-propyyli-fenyyli $\overline{7}$ etanoni;

5 1- $\{4-\overline{2}-(2\text{-bromietoksi})\text{etoksi}\overline{7}2\text{-hydroksi-3-propyylifenylyli}\}$ etanoni;

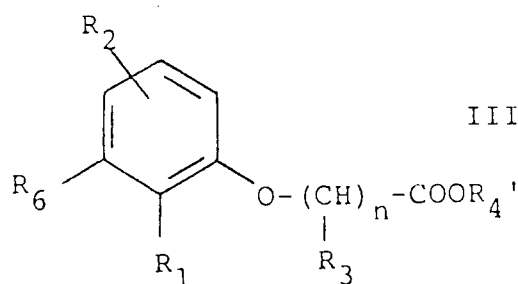
1- $\{4-\overline{2}/\overline{2}-(2\text{-bromietoksi})\text{etoksi}/\text{etoksi}/2\text{-hydroksi-3-propyylifenylyli}\}$ etanoni;

10 1- $\{4-\overline{2}-\overline{2}-\overline{2}-(2\text{-bromietoksi})\text{etoksi}\overline{7}\text{etoksi}\overline{7}\text{etoksi}\overline{7}2\text{-hydroksi-3-propyylifenylyli}\}$ etanoni;

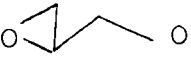
1- $\{4-\overline{3}-(3\text{-bromipropoksi})\text{propoksi}\overline{7}2\text{-hydroksi-3-propyyli-fenylyli}\}$ etanoni jne.

Kaavojen III(a), III(b) ja III(c) lähtöaineet voidaan esittää yleisellä kaavalla:

15



20

jossa R_6 on hydroksi tai ryhmä $A-Z''-O-$ tai  O

25 ja A, Z'' , R_1 , R_2 , R_3 , R_4' ja n tarkoittavat samaa kuin edellä. Esimerkkejä tällaisista yhdisteistä ovat:

(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)etikkahappoetyyli-
liesteri;

(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)etikkahappometyyli-
esteri;

30 $\overline{4}$ -asetyyli-3-(3-bromipropoksi)-2-propyylifenoksi $\overline{7}$ etikka-
happoetyyliesteri;

$\overline{4}$ -asetyyli-3-(3-bromipropoksi)-2-propyylifenoksi $\overline{7}$ etikka-
happometyyliesteri;

35 $\overline{4}$ -asetyyli-3-(oksiranyylimetoksi)-2-propyylifenoksi $\overline{7}$ etikka-
happoetyyliesteri;

$\overline{4}$ -asetyyli-3-(oksiranyylimetoksi)-2-propyylifenoksi $\overline{7}$ etikka-
happometyyliesteri;

- $\angle 6$ -asetyyli-3-(3-bromipropoksi)-2-propyylifenoksi} etikka-
 happoetyyliesteri;
 $\angle 6$ -asetyyli-3-(oksiranyylimetoksi)-2-propyylifenoksi}-
 etikkahappoetyyliesteri;
 5 $\angle 4$ -asetyyli-3-(5-bromipentyylioksi)-2-propyylifenoksi}-
 etikkahappoetyyliesteri;
 (4-asetyyli-3-hydroksifenoksi) etikkahappoetyyliesteri;
 $\angle 4$ -asetyyli-3-(3-bromipropoksi) fenoksi} etikkahappoetyyli-
 esteri;
 10 4-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi) voi happoetyyli-
 esteri;
 4- $\angle 4$ -asetyyli-3-(3-bromipropoksi)-2-propyylifenoksi}-
 voi happoetyyliesteri;
 raseeminen (4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)-alfa-
 15 metyylietikkahappoetyyliesteri;
 raseeminen $\angle 4$ -asetyyli-3-(3-bromipropoksi)-2-propyylifenok-
 si}-alfa-metyylietikkahappoetyyliesteri;
 $\{4$ -asetyyli-3- $\angle 2$ -(2-kloorietoksi)etoksi}-2-propyylifenok-
 si} etikkahappoetyyliesteri;
 20 (4-asetyyli-3-hydroksi-2-metyylifenoksi) etikkahappometyyli-
 esteri;
 $\angle 4$ -asetyyli-3-(3-bromipropoksi)-2-metyylifenoksi} etikka-
 happometyyliesteri;
 $\angle 4$ -asetyyli-3-(oksiranyylimetoksi)-2-metyylifenoksi} etikka-
 25 happometyyliesteri;
 $\{4$ -asetyyli-3- $\angle 2$ - $\angle 2$ - $\angle 2$ -(metyyliisulfonyyli)oksi}etoksi}-
 etoksi}etoksi}-2-propyylifenoksi} etikkahappoetyyliesteri;
 $\{4$ -asetyyli-3- $\angle 2$ - $\angle 2$ - $\angle 2$ -(2-bromietoksi)etoksi}etoksi}etoksi}-
 2-propyylifenoksi} etikkahappoetyyliesteri;
 30 4- $\{4$ -asetyyli-3- $\angle 3$ -(3-bromipropoksi)propoksi}-2-propyyli-
 fenoksi} voi happoetyyliesteri; jne.

Kuten jo edellä mainittiin, koskee tämä keksintö
 myös kaavan I, jossa R_4 on vety, fenoksikarboksyylihappo-
 johdannaisten farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja. Näi-
 35 tä suoloja voidaan valmistaa siten, että kaavan I happo

saatetaan reagoimaan emäksen kanssa, jossa on ei-myrkyllinen, farmakologisesti ja farmaseuttisesti hyväksyttävä kationi. Aivan yleisesti tämä keksintö käsittää suoloja kaikkien emästen kanssa, jotka edellä esitettyjen karb-
 5 oksyylihappon kanssa muodostavat suolan ja joiden farmakologiset ominaisuudet eivät johda haitallisiin fysiologisiin vaikutuksiin, kun niitä annetaan lämminveriselle. Sopivia emäksiä ovat esimerkiksi alkalimetalli- ja maa-
 10 alkalimetallihydroksidit ja -karbonaatit, esim. natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, kalsiumhydroksidi, kaliumkarbonaatti jne, ammoniakki, primaariset, sekundaariset ja tertiaariset amiinit, kuten monoalkyyliamiinit, dialkyyliamiinit, trialkyyliamiinit, typpipitoiset heterosykli-
 15 set amiinit, esim. piperidiini, aminohapot, kuten lysini jne. Näin saadut farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat toiminnallisesti samanarvoisia vastaavien kaavan I fenoksikarboksyylihappon kanssa. Ammattimiehelle ei terapeuttisesti käyttökelpoisten, keksinnön mukaisten suolojen tunteminen tuota vaikeuksia, koska tämän keksinnön
 20 käsittämien suolojen runsautta rajoittavat ainoastaan ne arvosteluperusteet, että näiden suolojen valmistukseen käytetyt emäket ovat ei-myrkyllisiä ja fysiologisesti hyväksyttäviä.

Keksinnön mukaiset kaavan I yhdisteet ovat hyödyllisiä hoidettaessa sairauksia, joissa vapautuu SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis, hitaasti reagoiva her-
 25 kistämisaine). Tämän mukaisesti voidaan kaavan I yhdisteitä käyttää hoidettaessa allergisia sairauksia kuten ihotauteja, heinänuhaa, pitkällistä keuhkoputken tulehdusta, hengitysteitä tukkeavia sairauksia, kuten astmaa, silmän allergisia sairauksia ja ruoansulatuskanavan allergisia sairauksia, kuten elintarvikeallergioita.
 30

Kaavan I yhdisteiden hyödylliset allergian vastaiset ominaisuudet voidaan määrittää standarditesteillä
 35 in vitro ja lämminverisillä. Esimerkkejä tällaisista testeistä ovat:

a) Marsun sykkyräsuolitestin (in vitro):

Marsuilla sykkyräsuoli-testin ovat selostaneet Orange ja Austen julkaisussa Adv.Immunol. 10, 105-144 (1969). 1,4 cm:n suuruinen jaoke 300-400 g painavasta marsusta ripustetaan elinkylpyyn, joka sisältää 10 ml Tyrodes-liuosta, 10^{-6} M atropiinisulfaattia ja 10^{-6} M pyrilamiinimaleaattia. Kylpyä pidetään 37°C :ssa ja ilmastetaan seoksella, jossa on 95 % happea ja 5 % hiilidioksidia. Tässä kokeessa käytetty SRS-A saadaan siten, että aktiiviseksi herkistettyjen marsujen hienonnettuja keuhkon kappaleita kiihotetaan in vitro muna-albumiinilla. Sitten laaditaan annos-vaikutus-käyrä SRS-A:n vaikutukselle sykkyräsuoleen. Muita kokeita varten käytetään SRS-A:n sitä annosta, joka saa aikaan 50 % supistuksen maksimi lukumäärästä (EC_{50}). Sitten määritetään testiyhdisteen annos, joka vähentää 50 %:lla SRS-A:lla aiheutettuja marsun sykkyräsuolen supistuksia. Tässä testissä on standardi-SRS-A-antagonistilla 7-/3-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyliifenoksi)-2-hydroksipropoksi/-4-okso-8-propyyli-4H-1-bentsopyraani-2-karboksyylihappo $\text{IC}_{50} = 3,5 \times 10^{-8}$ M.

b) Marsu-keuhkoputken ahtauma-testi (in vivo):

300-450 g:n painoisia, urospuolisia marsuja nukutetaan vatsaontelon sisäisesti 2 g:lla uretaania/kg ja vietään polyeteenikanyyli Vena jugularikseen, jonka kanyylin läpi vaikutusaineita voidaan antaa laskimonsisäisesti. Henkitorveen viedyn kanyylin avulla, joka on yhdistetty Stat-ham-paine-transduktoriin, merkitään henkitorven paine muistiin. Hengitys lamautetaan 1,2 mg:lla sukkinyylikoliinia/kg (laskimonsisäisesti) ja eläimet saatetaan hengittämään mekaanisesti Howard-Rodent-hengityskojeella 40 hengenvedolla/minuutti ja hengitystilavuudella $2,5 \text{ cm}^3$. Kaksi minuuttia myöhemmin annetaan 0,1 mg/kg (laskimonsisäisesti) propanolia. Viisi minuuttia myöhemmin koe-eläimiä esikäsitellään 30 sekunnin ajan 10 mg:lla/kg testattavaa yhdistettä tai vertailuväliainetta. Tämän jälkeen koe-eläimiä käsitellään

maksimaalisesti kuristavalla annoksella Leukotrien E_4 (LTE_4) ja tällöin samoin laskimonsisäisesti. Luettu erotus (cm:ssa H_2O) esi- ja huippuilmavaihtopaineen välillä määritetään ja tällöin kolmella arvolla vertailueläimillä ja viidellä arvolla eläimillä, joita oli käsitelty testiaineella. Esto-prosentti lasketaan seuraavan kaavan avulla:

$$\frac{\text{vertailuarvo} - \text{testiainearvo}}{\text{vertailuarvo}} \times 100.$$

10

Aktiivisuuden määrittämiseksi suun kautta annettaessa esikäsitellään itsestään hengittäviä koe-eläimiä kahden tunnin aikana 100 mg:lla/kg testiyhdistettä suun kautta, ennenkuin niitä käsitellään Leukotrien E_4 :llä. 7- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)-2-hydroksipropoksi-7-4-okso-8-propyyli-4H-1-bentsopyraani-2-karboksyylihappo aikaansaa 98-%:sen estymisen 10 mg:lla/kg laskimonsisäisesti, mutta on tässä testissä suun kautta annettaessa kuitenkin inaktiivinen.

20

c) Marsu-keuhkoputkenahahtaus-testi (in vivo, aerosoli):

Urospuolisia, 300-500 g painavia marsuja nukutetaan vatsaontelon sisäisesti 2 g:lla uretaania/kg ja Vena jugularikseen viedään polyeteenikanyyli, jonka läpi vaikutusaineet annetaan. Henkitorveen viedyllä kanyylillä, joka on yhdistetty Statham-paine-transduktoriin, merkitään henkitorven paine muistiin. Koe-eläinten kirurgisen valmistelun jälkeen odotetaan tietty aika, niin että keuhkotoinnot voivat vakiintua. Testattavaa yhdistettä annetaan tämän jälkeen seuraavan pöytäkirjan mukaan. Koe-eläimille, jotka hengittävät itsestään, annetaan 0,1 mg/kg propanololia laskimonsisäisesti. Viisi minuuttia myöhemmin koe-eläimet altistetaan viiden minuutin ajaksi testattavan yhdisteen 1-%:selle aerosoli-liuokselle (paino/tilav.) (asetettu emäkseen pH:hon, mikäli on tarpeen vaikutusaineen liuottamiseksi) tai tislatusvedelle, jolla on sopiva pH (ver-

35

tailutarkoituksia varten). Kaikille testiyhdisteille, jotka annetaan sisäänhengittämällä, käytetään Monaghan-ultraääni-suihkelaite (Modell 750). Suihkelaiteen ultraäänitaajuus asetetaan niin, että tuotettujen osasten läpimitta on 1-8 μ , keskimäärin 3 μ . Valmistetaan tuoreita vesiliuoksia ja viedään ne suihkelaiteen kammioon. Syntynyt suihkesumu annetaan koe-eläimille johtamalla aerosolin vinoon suunnattu suihku henkitorvikanyyliin yhdistetyn Y-putken kautta. Käsittelyajan umpeuduttua koe-eläimet lamautetaan 1,2 mg:lla sukkinyylikoliinia/kg (laskimonsisäisesti) ja saatetaan hengittämään Harvard-Rodent-hengityskojeella 40 hengenvedolla/minuutti ja hengitystilavuudella 2,5 cm³ mekaanisesti. 30 sekuntia sukkinyylikoliinin antamisen jälkeen koe-eläimiä käsitellään maksimaalisesti kuristavalla annoksella Leukotrien E₄ laskimonsisäisesti.

Luettu erotus (cm:ssa H₂O) esi- ja huippuilmanvaihtopaineen välillä määritetään ja tällöin 3 arvolla vertailueläimillä ja 5 arvolla koe-eläimillä, joita on käsitelty testiaineella. Esto-prosentti lasketaan seuraavan kaavan avulla:

$$\frac{\text{vertailuarvo} - \text{testiainearvo}}{\text{vertailuarvo}} \times 100.$$

Jos tutkitaan eri vaikutusainepitoisuuksia, niin merkitään estoprocentti muistiin jokaiselle väkevyydelle ja pitoisuuden logaritmi merkitään abskissalle estoprocenttia vastaan ordinaatalla. IC₅₀ määritetään sitten lineraarisella regerssioanalyysillä.

Vaikutuskeston määrittämiseksi käsitellään koe-eläimiä kuten edellä selostettiin, sillä erolla, että aikaa aerosoli-käsittelyn ja LTE₄-käsittelyn välillä vaihdellaan. Kaikkia testiyhdisteitä annetaan 1 %:n pitoisuudessa. Vaikutuksen kesto aika lasketaan merkitsemällä graafisesti aika (abskissa) estoprocenttia vastaan (ordinaatta). Vaikutuksen kesto aika määritellään ajaksi, jonka jälkeen estoprocentti on laskenut alle 40 %:n.

Kun seuraavassa taulukossa I esitettyjä kaavan I yhdisteitä käytetään testiyhdisteinä, niin saadaan taulukkoon I kootut tulokset:

Taulukko I

Testiyhdiste	Marsun sykkymä- räsuolitesti (in vitro) IC ₅₀ M:ssä	Marsupneuhkoputken ahtauma- testi (in vivo)		Marsu-keuhko- putkenahtauma- testi (in vivo, kesto aerosoli) IC ₅₀ %:ssa	Aerosolin vaikutus- kesto (min)	DL ₅₀
		10 mg/kg iv	100 mg/kg po			
{4-asetyyli-3- β - asetyyli-3-hydroksi- 2-propyyli- propoksi-2-propyyli- fenoksi}etikkahappo	2×10^{-6}	95	52	0,07 (a)	90	500 mg/kg po 90 mg/kg ip
4-{4-asetyyli-3- β - (asetyyli-3-hydrok- si-2-propyyli- si)propoksi-2-propyy- li- fenoksi}etikkahappo	2×10^{-7}	97	81	0,44 (a)		770 mg/kg po 650 mg/kg ip
Raseeminen {4-asetyy- li-3- β - 3-hydroksi-2-propyyli- fenoksi}-2-hydroksi- propoksi-2-propyyli- fenoksi}etikkahappo	1×10^{-6}	89	29	0,1 (b)	72	

a) IC₅₀ määritettiin käyttäen prosentuaalisia estoarvoja, jotka saatiin 30 sekunnin jälkeen käsittelystä testiyhdisteellä

b) IC₅₀-arvo määritettiin käyttäen prosentuaalisia estoarvoja, jotka saatiin 15 sekunnin jälkeen käsittelystä testiyhdisteellä

Taulukko I (jatkoa)

Testiyhdiste	Marsun sykky- räsuolitesti (in vitro) IC ₅₀ M:ssa	Marsun keuhkoputken ahtauma- testi (in vivo) Esto %:ssa annoksella 10 mg/kg iv 100 mg/kg po	Marsun keuhko- putken ahtauma- testi (in vivo, aerosoli) IC ₅₀ %:ssa	Aerosolin vaikutus- kesto (min)	DL ₅₀
4- $\{$ 4-asetyyli-3- $\{$ 5- 4-asetyyli-3-hydroksi- 2-propyyliifenoksi)pen- tyyli $\}$ oksi $\}$ -2-propyy- lifenoksi $\}$ voihappo	1 x 10 ⁻⁶	92	84	0,01	46
$\{$ 4-asetyyli-3- $\{$ 5-(4- asetyyli-3-hydroksi- 2-propyyliifenoksi)- pentylioksi $\}$ -2-pro- pyyliifenoksi $\}$ etikka- happo	1 x 10 ⁻⁷	91	51	0,02	55
2- $\{$ 3- $\{$ 3-(4-asetyyli- 3-hydroksi-2-propyy- lifenoksi)propoksi $\}$ - fenoksi $\}$ etikkahappo*	5 x 10 ⁻⁷	64	-	0,07	15
2- $\{$ 4- $\{$ 3-(4-asetyyli- 3-hydroksi-2-propyy- lifenoksi)propoksi $\}$ - fenoksi $\}$ etikkahappo	8 x 10 ⁻⁷	2	63	aiheuttaa liman- muodostusta	-

* Tunnettu EP-patenttihakemuksesta 28063

Kaavan I yhdisteitä tai kun R_4 on vety, niiden suoloja tai farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät terapeuttisesti vaikuttavan määrän kaavan I yhdistettä, tai kun R_4 on vety, sen suolaa, voidaan antaa sinänsä tun-

5 netuin menetelmin. Kaavan I yhdisteitä tai, kun R_4 on vety, niiden suoloja, voidaan antaa yksittäisaineina tai yhdessä muiden vaikutusaineiden, esim. histamiininvastaisten aineiden, vapautuneiden välitysaineiden estoaineiden, metyyli-

10 ksantiinin, B_2 -agonistien tai antiastmaattisten steroidien kuten Prednison'in ja Prednisolon'in kanssa. Näitä aineita voidaan antaa suun kautta, ruoansulatuskanavan ulkopuoli-

sesti, peräsuolen kautta tai sisäänhengittämällä, esim. aerosolin, mikrohienonnetun jauheen tai sumutetun liuoksen muodossa. Suun kautta antamiseen sopivat tabletit, kapselit,

15 esim. sekoitettuina talkin, tärkkelyksen, maitosokerin ja muiden inerttien apuaineiden, ts. farmaseuttisesti hyväksyttävien kantimien kanssa, tai vesipitoiset liuokset, suspensiot, eliksiirit tai vesipitoiset alkoholipitoiset liuokset, esim. seoksissa sokerin tai muiden makeutusaineiden,

20 aromiaineiden, väriaineiden, sakeuttimien ja muiden perinnäisten farmaseuttisten apuaineiden kanssa. Antamista varten ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti sopivat liuokset tai suspensiot, esim. vesipitoiset liuokset tai maapähkinäöljyliuokset tai -suspensiot ja tavallisten apuaineiden ja kanto-

25 aineiden käyttö. Antamista varten aerosolien muodossa voidaan näitä aineita liuottaa sopivaan farmaseuttiseen hyväksyttävään liuottimeen esim. etanoliin tai veteen tai sekoituvien liuottimien yhdistelmiin, ja sekoittaa farmaseuttisesti hyväksyttävän ponnekaasun kanssa. Tällaiset aerosolit täy-

30 tetään sopiviin painepulloihin, jotka on varustettu tällaisiin tarkoituksiin sopivalla venttiilillä. Tällainen venttiili on edullisesti annostusventtiili, ts. venttiili, joka käytettäessä vapauttaa ennalta määrätyn määrän aerosolin vaikuttavaa annosta.

Annettavan, kaavan I yhdisteen tai, jos R_4 on vety, sen suolan annostus ja antotiheys riippuvat tämän vaikutuksesta ja vaikutuksen kestoajasta, antotavasta, sekä hoidettavan sairauden kovuudesta, käsiteltävän nisäkkään iästä jne. Yleensä saisi kaavan I yhdisteen tai, kun R_4 on vety, sen suolan päivittäinen annos olla väliltä noin 25 - noin 1000 mg, edullisesti väliltä 25 - noin 250 mg, jolloin antaminen voi tapahtua yhtenä ainoana annoksena tai useampana annoksena.

10 Seuraavat esimerkit valaisevat tätä keksintöä. Kaikki lämpötilat on annettu Celsius-asteina, ellei toisin ole esitetty.

Esimerkki 1

Seosta, jossa on 3,88 g 1-(2,4-dihydroksi-3-propyyli-
15 fenyyli)etanonia, 2,4 ml etyylibromiasetaattia ja 4,0 g vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttäen kuumentaan 50 ml:ssa vedetöntä asetonia 6 tunnin ajan. Reaktioseos suodatetaan ja haihdutetaan tyhjässä öljyksi, joka puhdistetaan kromatografisesti piihappogeelillä. Eluoimalla
20 20 %:sella etikkaesteri-tolueenilla saadaan 4,13 g (73 %) (4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)etikkahappoetyyli-
esteriä, jonka sulamispiste on 51-52°.

Esimerkki 2

Seosta, jossa on 4,13 g (4-asetyyli-3-hydroksi-2-prop-
25 yyliifenoksi)etikkahappoetyyliesteriä, 7,6 ml 1,3-dibromipropaa-
nia ja 3,0 g vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttäen kuumentaan 100 ml:ssa vedetöntä asetonia 73 tuntia. Sitten lisätään ylimääräinen 1,0 g:n annos vedetöntä kaliumkarbonaattia, kuumennetaan 19 tuntia palautusjäähdyttäen ja lisätään sitten 1,0 g kaliumkarbonaattia. Vielä
30 16 tunnin palauttaen kuumentamisen jälkeen reaktioseos suodatetaan ja suodos haihdutetaan tyhjässä. Raakatuote kromatografoidaan 200 g:lla piihappogeeliä eluoiden 15 %:lla etikka-
esteri-tolueenilla, jolloin saadaan 4,82 g 4-asetyyli-3-(3-
35 bromipropoksi)-2-propyylifenoksi7etikkahappoetyyliesteriä.

Esimerkki 3

Seosta, jossa on 1,17 g 1-(2,4-dihydroksi-3-propyylifenyli)etanonia, 2,41 g 1-asetyyli-3-(3-bromipropoksi)-2-propyylifenoksi-etikkahappoetyyliesteriä, 1,66 g
 5 vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 0,1 g kaliumjodidia, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentamalla 15 ml:ssa vedetöntä asetonia ja 15 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia 18 tuntia. Liuotin poistetaan tyhjiössä, jäännökseen lisätään 50 ml 0,1N kloorivetyhappoa ja tuote uutetaan metyleenikloridilla.
 10 Natriumsulfaattilla kuivattu uute haihdutetaan tyhjiössä ja raakatuote kiteytetään metanolista. Saadaan 2,1 g (68 %) {4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)-propoksi $\sqrt{2}$ -propyylifenoksi} etikkahappoetyyliesteriä, jonka sp. on 45-46°.

15 Esimerkki 4

Suspensiota, jossa on 1,94 g {4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)propoksi $\sqrt{2}$ -propyylifenoksi} etikkahappoetyyliesteriä 5 ml:ssa etanolia ja 20 ml:ssa 1,0N NaOH kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 1 tunti.
 20 Jäähdyttämisen jälkeen sekoitetaan jääveden kanssa ja tehdään seos happameksi. Sakka uutetaan metyleenikloridilla. Magnesiumsulfaattilla kuivattu uute haihdutetaan tyhjiössä öljyksi. Kiteyttämällä eetteri/heksaanista saadaan 1,29 g (71 %) {4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-
 25 fenoksi)propoksi $\sqrt{2}$ -propyylifenoksi} etikkahappoa, jonka sp. on 124-125°.

Esimerkki 5

Seosta, jossa on 7,75 g (4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)etikkahappometyyliesteriä, 7,5 ml epibromi-
 30 hydriiniä, 4,3 g kaliumjodidia ja 6,0 g vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentamalla 80 ml:ssa vedetöntä asetonia ja 40 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia 50 tuntia. Reaktioseos suodatetaan ja suodos haihdutetaan tyhjiössä öljyksi, joka puhdistetaan suurpaine-
 35 neste-kromatografialla (HPLC) eluoiden 10 %:sella etikka-esteri-heksaanilla. Saadaan 6,16 g $\sqrt{4}$ -asetyyli-3-(oksira-

nyylimetoksi)-2-propyyllifenoksi}etikkahappometyyliesteriä.

Esimerkki 6

Liuosta, jossa on 5,00 g 4-asetyyli-3-(oksiranyyli-
metoksi)-2-propyyllifenoksi}etikkahappometyyliesteriä,
5 2,70 g 1-(2,4-dihydroksi-3-propyyllifenyyli)etanonia ja
2 pisaraa Triton B 30 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia,
sekoitetaan palautusjäähdyttäen kuumentaan 6 tuntia. Liuo-
tin poistetaan tyhjössä ja saatu öljy puhdistetaan suurpaine-
neste-kromatografiolla eluoiden 50 %:sella etikkaesteri/hek-
10 saanilla. Saadaan 2,38 g raseemista {4-asetyyli-3-3-(4-ase-
tyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)-2-hydroksipropoksi}2-
propyyllifenoksi}etikkahappometyyliesteriä, jonka sp. on 124-
126°.

Esimerkki 7

15 Liuosta, jossa on 2,28 g raseemista {4-asetyyli-3-3-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)-2-hydroksipropok-
si}2-propyyllifenoksi}etikkahappometyyliesteriä 40 ml:ssa
metanolia ja 22 ml:ssa 1,0N NaOH, sekoitetaan palautus-
jäähdyttäen kuumentaan 90 minuuttia. Metanoli poistetaan
20 tyhjössä ja jäännökseen lisätään 6N kloorivetyhappoa pH:n
asettamiseksi arvoon 2,0. Saatu kiintoaine suodatetaan
eroon ja kiteytetään uudelleen etikkaesteri/heksaanista.
Saadaan 1,90 g raseemista {4-asetyyli-3-3-(4-asetyyli-3-
hydroksi-2-propyyllifenoksi)-2-hydroksipropoksi}2-propyyli-
25 fenoksi}etikkahappoa, joka kiteytyy 0,25 moolin kanssa vettä
ja sulaa 131-134°:ssa.

Esimerkki 8

Seosta, jossa on 6,0 g (4-asetyyli-3-hydroksi-2-prop-
yyllifenoksi)etikkahappometyyliesteriä, 29 ml 1,5-dibromi-
30 pentaania ja 2,2 g vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan
palautusjäähdyttäen kuumentaan 150 ml:ssa vedetöntä aseto-
nia. Ylimääräisiä 2,2 g:n annoksia kaliumkarbonaattia lisä-
tään seokseen 5, 21, 29 ja 38 tunnin kuluttua. Yhteensä kuu-
mennetaan palautusjäähdyttäen 69 tuntia. Reaktioseos suoda-
35 tetaan ja suodos haihdutetaan tyhjössä keltaiseksi öljyksi,

joka puhdistetaan kromatografisesti 100 g:lla piihappo-geeliä. Eluoimalla 25 %:sella etikkaesteri/heksaanilla saadaan 9,2 g (100 %) {4-asetyyli-3-/(5-bromipentyyli)-oksi/2-propyyllifenoksi}etikkahappoetyyliesteriä öljynä.

5 Esimerkki 9

Seosta, jossa on 3,0 g 1-(2,4-dihydroksi-3-propyyllifenyyli)etanonia, 6,65 g {4-asetyyli-3-/(5-bromipentyyli)-oksi/2-propyyllifenoksi}etikkahappoetyyliesteriä ja 4,3 g vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttäen kuumentaen 100 ml:ssa vedetöntä asetonia ja 50 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia 24 tuntia. Reaktioseos haihdutetaan tyhjössä punaiseksi öljyksi, joka suurpaine-neste-kromatografiolla ja käyttäen 25 %:sta etikkaesteri/heksaania eluomisaineena puhdistetaan. Saadaan 4,95 g (59 %) {4-asetyyli-3-/(5-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)pentyylioksi/2-propyyllifenoksi}etikkahappoetyyliesteriä keltaisena öljynä.

Esimerkki 10

20 Livuosta, jossa on 4,8 g {4-asetyyli-3-/(5-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)pentyylioksi/2-propyyllifenoksi}etikkahappoetyyliesteriä 100 ml:ssa metanolia ja 44 ml:ssa 1N NaOH, sekoitetaan palautusjäähdyttäen kuumentaen 2 tuntia. Metanoli poistetaan tyhjössä ja jäännöksen pH asetetaan arvoon 2,0. Tuote suodatetaan ja kiteytetään uudelleen eetteri/heksaanista. Saadaan 4,00 g (88 %) {4-asetyyli-3-/(5-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)pentyylioksi/2-propyyllifenoksi}etikkahappoa.

Esimerkki 11

30 Seosta, jossa on 10,0 g 1-(2,4-dihydroksifenyyli)etanonia, 6,2 ml metyylibromiasetaattia ja 13,6 g vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttäen kuumentaen 125 ml:ssa vedetöntä asetonia 3 tuntia. Reaktioseos suodatetaan ja suodos haihdutetaan tyhjössä, minkä jälkeen saatu kiintoaine kiteytetään uudelleen metyleenikloridi/eetteristä. Saadaan 9,45 g (64 %) (4-asetyyli-3-hydroksifenoksi)etikkahappometyyliesteriä, jonka sp. on 101-103°.

Esimerkki 12

Seosta, jossa on 9,3 g (4-asetyyli-3-hydroksi-fenoksi)etikkahappometyyliesteriä, 21 ml 1,3-dibromipropaania ja 8,6 g vedetöntä kaliumkarbonaattia, se-
 5 koitetaan palautusjäähdyttären kuumentaa 500 ml:ssa vedetöntä asetonia 23 tuntia. Sitten lisätään ylimääräinen 21 ml:n annos 1,3-dibromipropaania ja 8,6 g kaliumkarbonaattia ja kuumennetaan palautusjäähdyttären vielä 22 tuntia. Reaktioseos suodatetaan ja suodos haihdutetaan tyhjössä öljyksi, joka puhdistetaan suurpaine-neste-kromatografialla eluoiden 10 %:sella etikkaesteri/tolueneilla. Saadaan 12,5 g (87 %) 4-asetyyli-3-(3-bromipropoksi)fenoksi/etikkahappometyyliesteriä, jonka sp. on 67-70°.

15 Esimerkki 13

Seosta, jossa on 3,88 g 1-(2,4-dihydroksi-3-propyyllifenyyli)etanonia, 6,90 g 4-asetyyli-3-(3-bromipropoksi)fenoksi/etikkahappometyyliesteriä, 5,5 g vedetöntä kaliumkarbonaattia sekoitetaan palautusjäähdyttären kuumentaa 100 ml:ssa vedetöntä asetonia ja 50 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia 20 tuntia. Liuotin poistetaan tyhjössä ja saatu tumma kiintoaine kromatografoidaan 100 g:lla piihappogeeliä. Eluoimalla 30 %:sella etikkaesteri/tolueneilla saadaan, uudelleenkiteyttämisen jälkeen metyleenikloridi/eetteristä, 4,85 g (53 %) 4-asetyyli-3-(3-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)propoksi/fenoksi)etikkahappometyyliesteriä, jonka sp. on 103-106°.

Esimerkki 14

Liuosta, jossa on 4,74 g 4-asetyyli-3-(3-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)propoksi)fenoksi/etikkahappometyyliesteriä 150 ml:ssa metanolia ja 52 ml:ssa 1N NaOH, sekoitetaan palautusjäähdyttären kuumentaa 75 minuuttia. Metanoli poistetaan tyhjössä ja jäännöksen pH asetetaan 6N kloorivetyhapolla arvoon 2,0. Kiintoaine imusodatetaan ja kuivataan. Saadaan 4,39 g (95 %) 4-asetyyli-

3- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)propoksi $\sqrt{7}$ -
fenoksi}etikkahappoa, jonka sp. on 151-155°.

Esimerkki 15

Seosta, jossa on 5,0 g 1- $\sqrt{4}$ -(3-bromipropoksi)-2-
5 hydroksi-3-propyylifenyylisetanonia, 3,0 ml metyylibromi-
asetaatia ja 3,3 g vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan
palautusjäähdyttämällä kuumentamalla 75 ml:ssa vedetöntä
asetonia 4 tuntia. Sitten lisätään ylimääräinen 2,0 g:n
annos kaliumkarbonaattia ja kuumennetaan vielä 13 tuntia
10 palautusjäähdyttämällä. Reaktioseos suodatetaan ja suodotus haih-
dutetaan tyhjiössä öljyksi, joka puhdistetaan suurpaine-nes-
te-kromatografiolla käyttäen eluoimisaineena 5 %:sta etik-
kaesteri/tolueenia. Saadaan 3,5 g (58 %) $\sqrt{6}$ -asetyyli-3-(3-
bromipropoksi)-2-propyylifenoksi $\sqrt{7}$ -etikkahappometyylieste-
15 riä öljynä.

Esimerkki 16

Seosta, jossa on 1,72 g 1-(2,4-dihydroksi-3-propyy-
lifenyylisetanonia, 3,43 g $\sqrt{6}$ -asetyyli-3-(3-bromipropoksi)-
2-propyylifenoksi $\sqrt{7}$ -etikkahappometyyliesteriä, 2,44 g vede-
20 töntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä
kuumentamalla 50 ml:ssa vedetöntä asetonia ja 25 ml:ssa vede-
töntä dimetyyliformamidia 18 tuntia. Reaktioseos haihdu-
tetaan tyhjiössä, minkä jälkeen jäännös puhdistetaan suur-
paine-neste-kromatografiolla. Saadaan 1,45 g (33 %) 6-aset-
25 yyli-3- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)propoksi $\sqrt{7}$ -
2-propyylifenoksi etikkahappometyyliesteriä öljynä.

Esimerkki 17

Liuosta, jossa on 1,41 g {6-asetyyli-3-/3-(4-asetyy-
li-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)propoksi/-2-propyylifenoksi}
30 etikkahappometyyliesteriä 50 ml:ssa metanolia ja 14 ml:ssa
1N NaOH, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentamalla 22 tun-
tia. Metanoli poistetaan tyhjiössä, jäännöksen pH asetetaan
6N kloorivetyhapolla arvoon 2,0, kumimainen tuote uutetaan
eetterillä ja puhdistetaan raaka uute kromatografoimalla
35 60 g:lla piihappogeeliä. Eluoidaan liuotin seoksella, jossa

on tolueenia, etikkaesteriä ja etikkahappoa (65:25:10), ja kiteytetään sitten uudelleen metyleenikloridi/eetteristä. Saadaan 0,51 g (38 %) {6-asetyyli-3- $\bar{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)propoksi $\bar{7}$ -2-propyyllifenoksi} etikkahappoa, jonka sp. on 151-155°.

Esimerkki 18

Seosta, jossa on 15,0 g 1-(2,4-dihydroksi-3-propyyllifenyli)etanonia, 15,0 g etyyli-4-bromibutyraattia, 16,0 g vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan 200 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia kuumentaen 75°:ssa 24 tuntia. Liuotin poistetaan tyhjössä ja jäännös puhdistetaan suurpaine-neste-kromatografialla käyttäen eluoimisaineena 2,5 %:sta etikkaesteri/tolueenia. Saadaan 7,62 g 4-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)-vohappoetyyliesteriä öljynä.

Esimerkki 19

Seosta, jossa on 7,6 g 4-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)vohappoetyyliesteriä, 25 ml 1,3-dibromipropaania ja 2,0 g vedetöntä kaliumkarbonaattia 200 ml:ssa vedetöntä asetonia, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentaen. Ylimääräisiä 2,0 g:n annoksia kaliumkarbonaattia lisätään 3, 7, 21, 47 ja 55 tunnin kuluttua. Yhteensä 78 tunnin palauttamisen jälkeen reaktioseos suodattetaan ja suodos haihdutetaan tyhjössä. Saadaan 4- $\bar{4}$ -asetyyli-3-(3-bromipropoksi)-2-propyyllifenoksi $\bar{7}$ vohappoetyyliesteriä lievästi epäpuhtauksia sisältävänä öljynä.

Esimerkki 20

Seosta, jossa on 3,00 g 1-(2,4-dihydroksi-3-propyyllifenyli)etanonia, 6,65 g 4- $\bar{4}$ -asetyyli-3-(3-bromipropoksi)-2-propyyllifenoksi $\bar{7}$ vohappoetyyliesteriä ja 4,30 g vedetöntä kaliumkarbonaattia sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentaen 100 ml:ssa vedetöntä asetonia ja 50 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia 19 tuntia. Liuotin poistetaan tyhjössä, minkä jälkeen saatu punainen öljy puhdistetaan suurpaine-neste-kromatografialla. Saadaan 6,42 g (76 %) 4-{4-asetyyli-3- $\bar{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)-propoksi $\bar{7}$ -2-propyyllifenoksi}vohappoetyyliesteriä öljynä.

Esimerkki 21

Liuosta, jossa on 6,22 g 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(4-
 asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)propoksi}-2-propyyli-
 fenoksi}vohappoetyyliesteriä 100 ml:ssa metanolia ja 57 ml:
 5 ssa 1N NaOH, sekoitetaan palautusjäähdyttäen kuumentaen 2
 tuntia. Liuotin poistetaan tyhjössä ja jäännökseen pH ase-
 tetaan 6N kloorivetyhapolla arvoon 2,0. Saatu kiintoaine
 suodatetaan erilleen ja kuivataan. Saadaan 5,16 g (87 %)
 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)-
 10 propoksi}-2-propyylifenoksi}vohappoa, jonka sp. on 96-99°C.

Esimerkki 22

Seosta, jossa on 10,0 g 1-(2,4-dihydroksi-3-propyyli-
 lifenyyli)etanonia, 8,4 ml etyyli-2-bromipropionaattia ja
 10,7 g vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautus-
 15 jäähdyttäen kuumentaen 125 ml:ssa vedetöntä asetonia 42 tun-
 tia. Reaktioseos suodatetaan ja suodos haihdutetaan öljyk-
 si. Tämä puhdistetaan suurpaine-neste-kromatografialla käyt-
 täen 2 %:sta etikkaesteri/tolueenia. Saadaan 11,4 g (73 %)
 raseemista (4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)-alfa-
 20 metyylietikkahappoetyyliesteriä öljynä.

Esimerkki 23

Seosta, jossa on 6,4 g raseemista (4-asetyyli-3-hydr-
 oksi-2-propyylifenoksi)-alfa-metyylietikkahappoetyylieste-
 riä, 22 ml 1,3-dibromipropaania ja 4,5 g vedetöntä kalium-
 25 karbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttäen kuumentaen
 175 ml:ssa vedetöntä asetonia 52 tuntia. Reaktioseos suo-
 datetaan ja suodos haihdutetaan tyhjössä. Saadaan 9,0 g
 raseemista $\sqrt{4}$ -asetyyli-3-(3-bromipropoksi)-2-propyyli-
 fenoksi}metyylietikkahappoetyyliesteriä keltaisena öljynä.

Esimerkki 24

30 Seosta, jossa on 3,0 g 1-(2,4-dihydroksi-3-propyyli-
 fenyyli)etanonia, 6,4 g raseemista $\sqrt{4}$ -asetyyli-3-(3-bromi-
 propoksi)-2-propyylifenoksi}metyylietikkahappoetyyliesteriä
 ja 4,3 g vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palau-
 35 tusjäähdyttäen kuumentaen 100 ml:ssa vedetöntä asetonia ja

50 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia 20 tuntia. Reaktioseos suodatetaan ja suodos haihdutetaan tyhjössä punaiseksi öljyksi, joka puhdistetaan suurpaine-neste-kromatografian avulla käyttäen 25 %:sta etikkaesteri/heksaania.

- 5 Saadaan 5,6 g (69 %) raseemista {4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)propoksi $\sqrt{7}$ -2-propyyllifenoksi} metyylietikkahappoetyyliesteriä keltaisena öljynä.

Esimerkki 25

- Seosta, jossa on 5,4 g raseemista {4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)propoksi $\sqrt{7}$ -2-propyyllifenoksi} metyylietikkahappoetyyliesteriä, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentamalla 100 ml:ssa metanolia ja 50 ml:ssa 1N NaOH 2 tuntia. Metanoli poistetaan tyhjössä ja jäännöksen pH asetetaan 6N kloorivetyhapolla arvoon 2,0. Kumi-
- 15 mainen tuote uutetaan metyleenikloridilla, uute kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjössä öljyksi. Raaka happo kootaan 50 ml:aan metanolia ja lisätään 10 ml 1,0N NaOH. Metanoli poistetaan tyhjössä, lisätään 25 ml vettä ja raseemisen {4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-
- 20 propyyllifenoksi)propoksi $\sqrt{7}$ -2-propyyllifenoksi} metyylietikkahapon saostunut natriumsuola (0,33-moolinen hydraatti) suodatetaan erilleen, joka suola kuivaamisen jälkeen painaa 4,2 g (78 %) ja jonka sp. on 92-95°. Natriumsuola muutetaan 1N kloorivetyhapolla hapoksi, joka heksaanin lisäämisen jäl-
- 25 keen kiteytyy. Suodattamalla saadaan raseeminen {4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)propoksi $\sqrt{7}$ -2-propyyllifenoksi} metyylietikkahappoa, sp. 123-126°.

Esimerkki 26

- Seosta, jossa on 6,0 g (4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)etikkahappoetyyliesteriä, 25 ml bis(2-kloori-
- 30 etyyli)eetteriä ja 2,2 g vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentamalla 150 ml:ssa vedetöntä asetonia. 24 tunnin kuluttua siihen lisätään 2 g kaliumjodidia ja 50 ml vedetöntä dimetyyliformamidia; 50 tun-
- 35 nin kuluttua lisätään 2,2 g kaliumkarbonaattia ja 2 g kalium-

jodidia ja 77 tunnin jälkeen lisätään 2,0 g kaliumkarbonaattia. Kuumennetaan palautusjäähdyttären yhteensä 108 tuntia, reaktioseos haihdutetaan tyhjössä ja jäännös puhdistetaan suurpaine-neste-kromatografian avulla käyttäen
 5 25 %:sta etikkaesteri/heksaania eluoimisaineena. Saadaan 5,96 g (72 %) {4-asetyyli-3- β -(2-kloorietoksi)etoksi}-2-propyyllifenoksi}etikkahappoetyyliesteriä öljynä.

Esimerkki 27

Seosta, jossa on 2,94 g 1-(2,4-dihydroksi-3-propyyllifenyyli)etanonia, 5,85 g {4-asetyyli-3- β -(2-kloorietoksi)etoksi}-2-propyyllifenoksi}etikkahappoetyyliesteriä, 4,2 g vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 2,25 g kaliumjodidia, sekoitetaan palautusjäähdyttären kuumentaa 100 ml:ssa vedetöntä asetonia ja 50 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia.
 15 Ylimääräisiä 2,0 g:n annoksia kaliumkarbonaattia lisätään 19, 26 ja 51 tunnin kuluttua. Kuumennetaan palautusjäähdyttären yhteensä 8 päivän ajan ja reaktioseos haihdutetaan sitten tyhjössä. Raakatuote puhdistetaan nestekromatografian avulla käyttäen 35 %:sta etikkaesteri/heksaania eluoimisaineena. Saadaan 5,8 g (70 %) {4-asetyyli-3- β - β -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)etoksi}etoksi}-2-propyyllifenoksi}-etikkahappoetyyliesteriä.

Esimerkki 28

Liuosta, jossa on 5,65 g {4-asetyyli-3- β - β -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)etoksi}etoksi}-2-propyyllifenoksi}etikkahappoetyyliesteriä 100 ml:ssa metanolia ja 50 ml:ssa 1N NaOH, sekoitetaan palautusjäähdyttären kuumentaa 2 tuntia. Reaktioseos haihdutetaan tyhjössä metanolin poistamiseksi ja jäännöksen pH asetetaan sitten 6N kloorivetyhapolla arvoon 2,0. Saostunut tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään uudelleen eetteri/heksaanista. Saadaan 4,3 g (80 %) {4-asetyyli-3- β - β -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)etoksi}etoksi}-2-propyyllifenoksi}etikkahappoa, jonka sp. on 96-99°.

Esimerkki 29

Seosta, jossa on 5,0 g 1-(2,4-dihydroksi-3-propyyli-

fenyyli)etanonia, 5,4 g metyyli-6-bromiheksanoaattia ja 5,4 g vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan 50 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia kuumentaan 75^o:ssa 10 tuntia. Liuotin poistetaan tyhjössä ja jäännös puhdistetaan pylväskromatografialla 125 g:lla piihappogeeliä. Eluoimalla 25 %:sella etikkaesteri-heksaanilla saadaan 7,5 g (90 %) 6-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)-kapronihappometyyliesteriä öljynä.

Esimerkki 30

10 Seosta, jossa on 6,0 g 6-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)kapronihappometyyliesteriä, 19 ml 1,3-dibromipropaania ja 2,0 g vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentaan 175 ml:ssa vedetöntä asetonia 52 tuntia. Reaktioseoksen haihduttamisen jälkeen tyhjössä saadaan 8,1 g (98 %) 6- $\sqrt[4]{4}$ -asetyyli-3-(3-bromipropoksi)-2-propyylifenoksi $\sqrt[7]{}$ kapronihappometyyliesteriä öljynä.

Esimerkki 31

20 Seosta, jossa on 2,62 g 1-(2,4-dihydroksi-3-propyylifenyli)etanonia, 6,00 g 6- $\sqrt[4]{4}$ -asetyyli-3-(3-bromipropoksi)-2-propyylifenoksi $\sqrt[7]{}$ kapronihappometyyliesteriä ja 3,7 g vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentaan 100 ml:ssa vedetöntä asetonia ja 50 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia 20 tuntia. Reaktioseos haihdutetaan tyhjössä ja jäännös puhdistetaan nestekromatografian avulla käyttäen eluenttina 30 %:sta etikkaesteri/heksaania. Saadaan 5,10 g (68 %) 6- $\{4$ -asetyyli-3- $\sqrt[3]{}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)propoksi $\sqrt[7]{}$ -2-propyylifenoksi $\}$ kapronihappometyyliesteriä öljynä.

Esimerkki 32

30 Liuosta, jossa on 4,95 g 6- $\{4$ -asetyyli-3- $\sqrt[3]{}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)propoksi $\sqrt[7]{}$ -2-propyylifenoksi $\}$ kapronihappometyyliesteriä ja 45 ml 1N NaOH 100 ml:ssa metanolia, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentaan 2 tuntia. Metanoli poistetaan sitten suurimmaksi osak-

si tyhjössä ja jäännöksen pH asetetaan arvoon 2,0. Saostunut tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään uudelleen metyleenikloridi/heksaanista. Saadaan 4,30 g (89 %) 6- $\{4$ -asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)-propoksi $\sqrt{7}$ -2-propyylifenoksi $\}$ kapronihappoa, jonka sp. on 105-108°.

Esimerkki 33

Kylmään suspensioon (7°), jossa on 5 g (0,026 moolia) 1-(2,4-dihydroksi-3-propyylifenylyli)etanonia 150 ml:ssa kloroformia, lisätään tiputtaen 27 ml (0,027 moolia) bromin 1M liuosta kloroformissa. Seosta sekoitetaan 45 minuuttia 5°:ssa ja liuotin poistetaan sitten tyhjössä. Jäännöstä uutetaan kuumalla heksaanilla, minkä jälkeen kiehuva heksaani-uute haihdutetaan 50 ml:ksi ja annetaan sen seistä kiteytymistä varten. Suodattamisen jälkeen saadaan 5,2 g (74 %) 1-(5-bromi-2,4-dihydroksi-3-propyylifenylyli)etanonia, jonka sp. on 67°.

Esimerkki 34

Seosta, jossa on 2 g (0,0073 moolia) 1-(5-bromi-2,4-dihydroksi-3-propyylifenylyli)-etanonia, 2,84 g (0,0073 moolia) $\sqrt{4}$ -asetyyli-3-(3-bromipropoksi)-2-propyylifenoksi $\sqrt{7}$ -etikkahappometyyliesteriä ja 1,52 g (0,011 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentaen 150 ml:ssa vedetöntä asetonia 20 tuntia. Lisätään ylimääräinen 1 g:n annos kaliumkarbonaattia ja kuumennetaan palautusjäähdyttämällä yhteensä 35 tuntia. Kuuma reaktioseos suodatetaan ja suodos haihdutetaan tyhjössä öljyksi, joka kootaan etikkaesteriin. Pestään 1N NaOH:lla ja keittosuolaliuoksella. Raakatuote puhdistetaan HPLC:lla eluoiden 25 % etikkaesteriä sisältävällä heksaanilla. Saadaan 2,33 g (55 %) $\{4$ -asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-6-bromi-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)propoksi $\sqrt{7}$ -2-propyylifenoksi $\}$ etikkahappometyyliesteriä heikosti keltaisena öljynä.

Esimerkki 35

Liuokseen, jossa on 2,1 g (0,0037 moolia) $\{4$ -asetyyli-

3- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-6-bromi-3-hydroksi-2-propyyli-
propoksi)-2-propyyli-
fenoksi} etikkahappometyyli-
5 50 ml:ssa metanolia, lisätään 50 ml (0,05 moolia) 1N
NaOH-liuosta. Seosta sekoitetaan 16 tuntia 25^o:ssa ja
tehdään happameksi pH-arvoon 4. Kumimainen sakka liuo-
tetaan etikkaesteriin, minkä jälkeen pestään keittosuola-
liuksella. Kumimainen kiinteä aine, joka saadaan etikka-
esteri-liuoksen haihduttamisen jälkeen, puhdistetaan C₁₈-
kääntöfaasi-pylväskromatografialla eluoiden 60-75 % meta-
10 nolia sisältävällä vedellä. Saadaan 1,0 g (48 %) {4-ase-
tyyli-3- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-6-bromi-3-hydroksi-2-propyyli-
fenoksi)-2-propyyli-
fenoksi} etikkahappoa, jonka
sp. on 129-130^o.

Esimerkki 36

15 Liuokseen, jossa on 5,0 g (0,026 moolia) 1-(2,4-dihydroksi-3-propyylifenylyyli)-etanonia 125 ml:ssa kloroformia, lisätään 25^o:ssa tiputtaen 32,3 ml (0,030 moolia) kloorin 0,94M liuosta kloroformissa. Seosta sekoitetaan 2,5 tuntia 25^o:ssa, liuotin poistetaan sitten tyhjässä ja
20 jäännös uutetaan kuumalla heksaanilla. Kiehuva heksaanuute haihdutetaan 100 ml:ksi ja annetaan seistä kiteyttämistä varten. Suodattamisen jälkeen saadaan 3,0 g (51 %) 1-(5-kloori-2,4-dihydroksi-3-propyylifenylyyli)etanonia, jonka sp. on 96^o.

25 Esimerkki 37

Seosta, jossa on 2 g (0,0088 moolia) 1-(5-kloori-2,4-dihydroksi-3-propyyylifenyyli)etanonia, 3,39 g (0,0088 moolia) 4-asetyyli-3-(3-bromipropoksi)-2-propyyylifenoksi-
etikkahappometyyliesteriä ja 1,8 g (0,013 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentaen 150 ml:ssa vedetöntä asetonia 20 tuntia. Lisätään ylimääräinen 1,0 g:n annos kaliumkarbonaattia ja kuumennetaan palautusjäähdyttämällä yhteensä 35 tuntia. Kuuma reaktioseos suodatetaan ja suodos haihdutetaan tyhjässä öljyksi, joka kootaan etikkaesteriin. Pestään peräkkäin 1N NaOH:lla

ja keittosuolaliuoksella ja puhdistetaan raaka öljy, joka saadaan etikkaesteri-liuoksen haihduttamisen jälkeen, HPLC:lla eluoiden 30 %:sella etikkaesterillä heksaanissa. Saadaan 2,7 g (58 %) {4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-6-kloori-3-hydroksi-2-propyylylifenoksi)propoksi-7-2-propyylylifenoksi}etikkahappometyyliesteriä heikosti keltaisena öljynä.

Esimerkki 38

Liukseen, jossa on 1,94 g (0,0036 moolia) {4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-6-kloori-3-hydroksi-2-propyylylifenoksi)propoksi-7-2-propyylylifenoksi}etikkahappometyyliesteriä 60 ml:ssa metanolia, lisätään 60 ml 1N NaOH-liuosta (0,06 moolia). Seosta sekoitetaan 20 tuntia 25^o:ssa, suurin osa metanolista poistetaan tyhjössä ja vesipitoi-

nen liuos tehdään happameksi pH 4:ään. Kumimainen sakka kootaan etikkaesteriin ja pestään keittosuolaliuoksella. Öljy, joka saadaan etikkaesteri-uutteen haihduttamisen jälkeen, puhdistetaan C₁₈-käänteisfaasi-pylväskromatografialla eluoiden 60-80 % metanolia sisältävällä vedellä. Saadaan heikosti keltainen öljy, joka jähmettyy. Kiteyttämällä uudelleen sykloheksaani/eetteristä saadaan 790 mg (42 %) {4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-6-kloori-3-hydroksi-2-propyylylifenoksi)propoksi-7-2-propyylylifenoksi}etikkahappoa, jonka sp. on 119-121^o.

Esimerkki 39

Seosta, jossa on 4 g (0,013 moolia) 4-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylylifenoksi)-vohappometyyliesteriä, 17 g (0,065 moolia) dietyleeniglykolidimetylaattia ja 3,6 g (0,026 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentaen 80 ml:ssa vedetöntä asetonia ja 40 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia 20 tuntia. Sitten lisätään ylimääräinen 1,8 g:n annos kaliumkarbonaattia ja kuumennetaan palautusjäähdyttämällä yhteensä 44 tuntia. Reaktioseos suodatetaan, minkä jälkeen suodos haihdutetaan tyhjössä ja saatu oranssinvärinen öljy jaetaan

etikkaesterin ja keittosuolaliuoksen kesken. Haihduttamalla etikkaesteriliuos saadaan keltainen öljy, joka puhdistetaan HPLC:lla eluoiden 15 %:sella etikkaesteri/tolu-eenilla. Saadaan 4,1 g (67 %) 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(met-
 5 yylisulfonyyli)oksi}etoksi}etoksi-2-propyyli-fenoksi}voihappoetyyli-esteriä keltaisena öljynä.

Esimerkki 40

Seosta, jossa on 0,512 g (0,00224 moolia) 1-(5-kloori-2,4-dihydroksi-3-propyyli-fenyyli)etanonia, 1,000 g (0,00224
 10 (0,00224 moolia) {4-asetyyli-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(metyyli-sulfonyyli)-oksi}etoksi}etoksi-2-propyyli-fenoksi}etikkahappoetyyli-esteriä ja 0,620 g (0,00448 moolia) vedetöntä kalium-karbonaattia, sekoitetaan palautusjähdyttämällä kuumentamalla 20 ml:ssa vedetöntä asetonia ja 10 ml:ssa vedetöntä dime-
 15 tyyliformamidia 24 tuntia. Reaktioseos suodatetaan ja suodos haihdutetaan tyhjiössä, minkä jälkeen saatu öljy jaetaan etikkaesterin ja keittosuolaliuoksen kesken. Raaka öljy, joka saadaan etikkaesteri-liuoksen haihduttamisen jälkeen, puhdistetaan pylväskromatografiaa käyttäen eluoi-
 20 den 20-30 %:sella etikkaesteri/heksaanilla. Saadaan 0,400 g (31 %) {4-asetyyli-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(4-asetyyli-6-kloori-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)etoksi}etoksi-2-propyyli-fenoksi}etikkahappoetyyli-esteriä heikosti keltaisena öljynä.

Esimerkki 41

25 Liuoksen, jossa on 0,400 g (0,00069 moolia) {4-asetyyli-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(4-asetyyli-6-kloori-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)etoksi}etoksi-2-propyyli-fenoksi}etikkahappoetyyli-esteriä 15 ml:ssa metanolia, lisätään 15 ml (0,015 moolia) 1N NaOH-liuosta. Seosta sekoitetaan 5 tuntia 25^o:ssa, me-
 30 tanoli poistetaan tyhjiössä, vesipitoinen liuos tehdään happameksi pH 4:ään, kumimainen sakka kootaan etikkaesteriin ja pestään keittosuolaliuoksella. Etikkaesteri-liuoksen haihduttamisen jälkeen saadaan öljy, joka kiteytetään sykloheksaanista. Saadaan 0,32 g (84 %) {4-asetyyli-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(4-asetyyli-6-kloori-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)etoksi}
 35 etoksi-2-propyyli-fenoksi}etikkahappoa, jonka sp. on 89-91^o.

Esimerkki 42

Seosta, jossa on 1 g (0,0052 moolia) 1-(2,4-di-
 hydroksi-3-propyylifenyli)etanonia, 2,45 g (0,0052
 moolia) 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(metyyllisulfonyyli)-
 5 oksi}etoksi}etoksi-2-propyylifenoksi}vaihappoetyylieste-
 riä ja 2,6 g (0,019 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia,
 sekoitetaan palautusjähdyttämällä kuumentamalla 100 ml:ssa ve-
 detöntä asetonia ja 50 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformami-
 dia 19 tuntia. Reaktioseos suodatetaan, suodos haihdute-
 10 taan tyhjiössä öljyksi ja tämä jaetaan etikkaesterin ja
 keittosuolaliuoksen kesken. Orgaaninen faasi pestään 1N
 NaOH-liuoksella ja keittosuolaliuoksella, etikkaesteriliuos
 haihdutetaan ja saatu keltainen öljy puhdistetaan pylväs-
 kromatografian avulla eluoiden 5 %:sella etikkaesteri/tolu-
 15 eenilla. Saadaan 0,526 g (18 %) 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(4-
 asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)etoksi}etoksi-2-
 propyylifenoksi}vaihappoetyyliesteriä heikosti keltaisena
 öljynä.

Esimerkki 43

20 Liuokseen, jossa on 0,526 g (0,0009 moolia) 4-{4-
 asetyyli-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)-
 etoksi}etoksi-2-propyylifenoksi}vaihappoetyyliesteriä 23 ml:
 ssa metanolia, lisätään 23 ml (0,023 moolia) 1N NaOH-liuosta.
 Seosta sekoitetaan 6 tuntia 25^o:ssa ja metanoli poistetaan
 25 tyhjiössä. Vesipitoinen liuos tehdään happameksi pH 3:een,
 minkä jälkeen saatu sakka kootaan etikkaesteriin ja pestään
 keittosuolaliuoksella. Etikkaesteri-liuoksen haihduttami-
 sen jälkeen saatu öljy puhdistetaan pylväskromatografises-
 ti eluoiden 50 %:sella etikkaesteri/heksaanilla ja etikka-
 30 esterillä. Saadaan 0,5 g (80 %) 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(4-
 asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)etoksi}etoksi-2-prop-
 yylifenoksi vaihappoa heikon keltaisena öljynä, joka jäh-
 mettyy ja jonka sulamispiste sitten on 52-58^o.

Esimerkki 44

35 Seosta, jossa on 3,3 g (0,012 moolia) (4-asetyyli-3-
 hydroksi-2-propyylifenoksi)etikkahappoetyyliesteriä, 18,0 g

(0,059 moolia) trietyleeniglykolidimesylaattia ja 3,3 g (0,024 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentaen 100 ml:ssa vedetöntä asetonia ja 45 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia 26 tuntia. Reaktioseos haihdutetaan sitten tyhjössä, minkä jälkeen saatu öljy kootaan 60 %:seen etikkaesteri/tolueeniin ja suodatetaan pylvään läpi, joka sisältää 60 g piihappogeeliä. Eluaatti haihdutetaan tyhjössä, minkä jälkeen saatu aines puhdistetaan HPLC:lla käyttäen 35 %:sta etikkaesteri/tolueenia eluoimisaineena. Saadaan 3,06 g (53 %) {4-asetyyli-3- $\bar{2}$ - $\bar{2}$ - $\bar{2}$ -(metyylisulfonyyli)oksi}etoksi- $\bar{2}$ -propyylifenoksi}etikkahappoetyyliesteriä öljynä.

Esimerkki 45

Seosta, jossa on 1,16 g (0,006 moolia) 1-(2,4-dihydroksi-3-propyylifenyyl)etanonia, 2,93 g (0,006 moolia) {4-asetyyli-3- $\bar{2}$ - $\bar{2}$ - $\bar{2}$ -(metyylisulfonyyli)oksi}etoksi- $\bar{2}$ -propyylifenoksi}etikkahappoetyyliesteriä ja 1,65 g (0,012 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentaen 50 ml:ssa vedetöntä asetonia ja 25 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia 21 tuntia. Liuotin poistetaan tyhjössä ja jäännös puhdistetaan HPLC:lla käyttäen 40 %:sta etikkaesteri/heksaania eluoimisaineena. Saadaan 2,45 g (70 %) {4-asetyyli-3- $\bar{2}$ - $\bar{2}$ - $\bar{2}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)etoksi}etoksi- $\bar{2}$ -propyylifenoksi}etikkahappoetyyliesteriä öljynä.

Esimerkki 46

Liuosta, jossa on 2,35 g (0,004 moolia) {4-asetyyli-3- $\bar{2}$, $\bar{2}$, $\bar{2}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)etoksi}etoksi- $\bar{2}$ -propyylifenoksi}etikkahappoetyyliesteriä 50 ml:ssa metanolia ja 20 ml:ssa (0,02 moolia) 1,0N NaOH-liuosta, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentaen 90 minuuttia. Liuotin poistetaan suurimmaksi osaksi tyhjössä ja jäännöksen pH asetetaan 6N kloorivetyhapolla arvoon 2,0. Saatu kumimainen tuote uutetaan metyleenikloridilla. Magne-

siumsulfaatilla kuivattu uute haihdutetaan tyhjössä, minkä jälkeen jäännös kiteytetään metyleenikloridi/-heksaanista. Saadaan 2,06 g (92 %) 6-{4-asetyyli-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)etoksi}etoksi-2-propyyli-fenoksi}etikkahappoa, jonka sp. on 74-77°.

Esimerkki 47

Seosta, jossa on 4,0 g (0,012 moolia) 6-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)kapronihappometyyli-
 16,2 g (0,062 moolia) dietyleeniglykolidimesylaattia ja
 3,4 g (0,024 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentamalla 90 ml:ssa vedetöntä
 asetonia ja 40 ml:ssa vedetöntä dimetyyli-formamidia 22 tun-
 tia. Liuotin poistetaan tyhjössä ja jäännöstä käsitellään
 100 ml:lla 50 %:sta etikka-esteri/heksaania. Osa lähtö-dime-
 15 sylaattista on liukenematonta ja poistetaan suodattamalla.
 Suodos haihdutetaan tyhjössä ja jäljellejäänyt öljy puhdis-
 tetaan HPLC:lla. Saadaan 4,8 g (80 %) 6-{4-asetyyli-3- $\sqrt{2}$ -
 $\sqrt{2}$ -(metyylisulfonyyli)oksi}etoksi}etoksi-2-propyyli-
 fenoksi}kapronihappometyyli-esteriä öljynä.

Esimerkki 48

Seosta, jossa on 1,14 g (0,0059 moolia) 1-(2,4-di-
 hydroksi-3-propyyli-fenyyli)etanonia, 2,87 g (0,0059 moolia)
 6-{4-asetyyli-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(metyylisulfonyyli)oksi}etoksi}etoksi-
 2-propyyli-fenoksi}kapronihappometyyli-esteriä ja 1,62 g
 (0,012 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan
 25 palautusjäähdyttämällä kuumentamalla 50 ml:ssa vedetöntä aseto-
 nia ja 25 ml:ssa vedetöntä dimetyyli-formamidia 17 tuntia.
 Liuotin poistetaan tyhjössä ja jäännös puhdistetaan HPLC:
 lla käyttäen 35 %:sta etikka-esteri/heksaania eluoimisaineena.
 30 Saadaan 2,65 g (77 %) 6-{4-asetyyli-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(4-asetyyli-3-
 hydroksi-2-propyyli-fenoksi)etoksi}etoksi-2-propyyli-fenoksi}
 kapronihappometyyli-esteriä.

Esimerkki 49

Liuosta, jossa on 2,55 g (0,0044 moolia) 6-{4-asetyy-
 35 li-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)etoksi}-

etoksi7-2-propyyliifenoksi}kapronihappometyyliesteriä
 50 ml:ssa metanolia ja 22 ml:ssa (0,022 moolia) 10N NaOH-
 liuosta, sekoitetaan palautusjäähdyttäen kuumentaen 90 mi-
 nuuttia. Liuotin poistetaan suurimmaksi osaksi tyhjässä,
 5 minkä jälkeen jäännöksen pH asetetaan 6N kloorivetyhapol-
 la arvoon 2,0. Kumimainen tuote uutetaan etikkaesterillä,
 uute kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan tyh-
 jössä öljyksi, joka kiteytyy hitaasti. Käsittelemällä hek-
 saanilla ja suodattamalla saadaan 2,14 g ainesta, joka
 10 puhdistetaan kromatografisesti 50 g:lla piihappogeeliä.
 Eluoimalla 60 %:sella etikkaesteri/heksaanilla saadaan
 puhdas tuote, jota käsitellään heksaanilla ja suodate-
 taan sitten. Saadaan 1,52 g (61 %) 6-{4-asetyyli-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -
 (4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyliifenoksi)etoksi7etoksi7-2-
 15 propyyliifenoksi}kapronihappoa, jonka sp. on 55-57°.

Esimerkki 50

Seosta, jossa on 2,8 g (0,01 moolia) (4-asetyyli-3-
 hydroksi-2-propyyliifenoksi)-etikkahappometyyliesteriä, 11,0 g
 (0,034 moolia) 1,11-dibromi-3,6,9-trioksaundekaania ja 2,8 g
 20 (0,02 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan pa-
 lautusjäähdyttäen kuumentaen 60 ml:ssa vedetöntä asetonia
 ja 30 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia 16 tuntia. Lisä-
 tään ylimääräinen 1,4 g:n annos kaliumkarbonaattia ja kuu-
 mennetaan vielä 24 tuntia palautusjäähdyttäen. Liuottimen
 25 poistamisen jälkeen tyhjässä jäännös kromatografoidaan
 200 g:lla piihappogeeliä eluoiden 10 %:sella etikkaesteri-
 tolueenilla. Saadaan 3,2 g (62 %) {4-asetyyli-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(2-
 bromietoksi)etoksi7etoksi7etoksi7-2-propyyliifenoksi}etik-
 kahappometyyliesteriä öljynä.

Esimerkki 51

Seosta, jossa on 2,55 g (0,005 moolia) {4-asetyyli-3-
 $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(2-bromietoksi)etoksi7etoksi7etoksi7-2-propyyli-
 fenoksi}etikkahappometyyliesteriä, 0,97 g (0,005 moolia)
 1-(2,4-dihydroksi-3-propyylifenyyli)etanonia ja 1,00 g
 35 (0,0062 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan

palautusjäähdyttäen kuumentaan 60 ml:ssa vedetöntä asetonia 15 tuntia. Lisätään ylimääräinen 0,5 g:n annos kaliumkarbonaattia ja kuumennetaan vielä palautusjäähdyttäen 15 tuntia. Liuottimen poistamisen jälkeen tyhjöissä jäännös

5 kromatografoidaan 300 g:lla piihappogeeliä eluoiden 30 %: sella etikkaesteri/tolueenilla. Saadaan 1,25 g (40 %) {4-asetyyli-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-
lifenoksi)etoksi/etoksi/etoksi/etoksi/2-propyyli-
lifenoksi} etikkahappoetyyliesteriä öljynä.

10 Esimerkki 52

Liuosta, jossa on 1,25 g (0,002 moolia) {4-asetyyli-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-
lifenoksi)etoksi/etoksi/etoksi/2-propyyli-
lifenoksi} etikkahappoetyyli-
15 esterä 30 ml:ssa metanolia ja 10 ml:ssa (0,01 moolia) 10N NaOH-liuosta, sekoitetaan palautusjäähdyttäen kuumentaan 5 tuntia. Suurin osa liuottimesta poistetaan tyhjöissä, jäännöksen pH asetetaan 6N kloorivetyhapolla arvoon 2,0, tuote uutetaan metyyliasetaatilla, kuivataan uute magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjöissä öljyksi. Saatu aines kroma-
20 tografoidaan eluoiden tolueeni/etikkaesteri/etikkahapolla (65:25:10) 75 g:lla piihappogeeliä ja saadaan 0,79 g (66 %) {4-asetyyli-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-
lifenoksi)etoksi/etoksi/etoksi/etoksi/2-propyyli-
lifenoksi} etikkahappo öljynä.

25 Esimerkki 53

Seosta, jossa on 3,5 g (0,011 moolia) 4-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-
lifenoksi)voihappoetyyliesteriä, 15,4 ml (0,11 moolia) 1,5-dibromipentaania ja 1,2 g (0,0087 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyt-
30 täen kuumentaan 60 ml:ssa vedetöntä asetonia 77 tuntia. Tänä aikana lisätään 4, 21, 28 ja 45 tunnin jälkeen kulloinkin 1,4 g:n ylimääräisiä annoksia kaliumkarbonaattia. Liuotin poistetaan tyhjöissä ja jäännös puhdistetaan HPLC:lla käyt-
tään 17 %:sta etikkaesteri/heksaania eluoimisaineena. Saa-
35 daan 4,35 g (84 %) 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{2}$ -(5-bromipentyyli)oksi/2-propyyli-
lifenoksi}voihappoetyyliesteriä öljynä.

Esimerkki 54

Seosta, jossa on 0,96 g (0,005 moolia) 1-(2,4-di-
 hydroksi-3-propyylifenyyl)etanonia, 2,26 g (0,005 moolia)
 4-{4-asetyyli-3- $\int$ (5-bromipentyyli)oksi}-2-propyylifenoksi}-
 5 voihappoetyyliesteriä ja 1,36 g (0,01 moolia) vedetöntä
 kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttären kuu-
 mentaen 40 ml:ssa vedetöntä asetonia ja 20 ml:ssa vedetön-
 tä dimetyyliformamidia 17 tuntia. Liuotin poistetaan tyh-
 jössä ja jäännös puhdistetaan HPLC:lla käyttären 25 %:sta
 10 etikkaesteri/heksaania eluoimisaineena. Saadaan 2,36 g
 (84 %) 4-{4-asetyyli-3- $\int$ 5-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-prop-
 yylifenoksi)-pentyyli}oksi}-2-propyylifenoksi}-voihappo-
 etyyliesteriä öljynä.

Esimerkki 55

15 Liuosta, jossa on 2,26 g (0,004 moolia) 4-{4-asetyy-
 li-3- $\int$ 5-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)pentyyli}-
 oksi}-2-propyylifenoksi}-voihappoetyyliesteriä 50 ml:ssa
 metanolia ja 20 ml:ssa (0,02 moolia) 10N NaOH-liuosta,
 sekoitetaan palautusjäähdyttären kuumentaen 3 tuntia. Suu-
 20 rin osa liuottimesta poistetaan tyhjössä ja jäännöksen pH
 asetetaan 6N kloorivetyhapolla 2,0:aan. Tuote uutetaan me-
 tyleenikloridilla, uute kuivataan magnesiumsulfaatilla ja
 haihdutetaan tyhjössä. Kiteyttämällä jäännös metyleeniklo-
 ridi/heksaanista saadaan 1,87 g (87 %) 4-{4-asetyyli-3-
 25 $\int$ 4-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)pentyyli}-
 oksi}-2-propyylifenoksi}-voinappoa, jonka sp. on 61-66°.

Esimerkki 56

Seosta, jossa on 2,5 g (0,0089 moolia) (4-asetyyli-3-
 hydroksi-2-propyylifenoksi)etikkahappoetyyliesteriä, 11,6 g
 30 (0,045 moolia) 3,3'-dibromidipropyylietteriä, 1,0 g (0,0072
 moolia) kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttären
 kuumentaen 50 ml:ssa vedetöntä asetonia ja 25 ml:ssa vede-
 töntä dimetyyliformamidia 66 tuntia. 6, 18, 26 ja 42 tun-
 nin jälkeen lisätään kulloinkin 1,0 g:n ylimääräinen annos
 35 kaliumkarbonaattia. Reaktioseos suodatetaan ja suodos hain-
 dutetaan tyhjössä, jolloin saadaan öljy, joka kromatogra-

foidaan 125 g:lla piihappogeeliä. Eluoimalla 10-%:sella etikkaesteri/tolueenilla saadaan 1,9 g (47 %) {4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(3-bromipropoksi)propoksi}-2-propyyliifenoksi}-etikkahappoetyyliesteriä öljynä.

5 Esimerkki 57

Seosta, jossa on 1,89 g (0,004 moolia) {4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(3-bromipropoksi)propoksi}-2-propyyliifenoksi}-etikkahappoetyyliesteriä, 0,80 g (0,004 moolia) 1-(2,4-dihydroksi-3-propyyliifenyyli)etanonia ja 1,14 g (0,0082 moolia) kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttäen kuumentaan 10 40 ml:ssa vedetöntä asetonia ja 20 ml:ssa vedetöntä dime-tyyliformamidia 20 tuntia. Liuotin poistetaan tyhjässä ja jäännös puhdistetaan HPLC:lla käyttäen 35 %:sta etikkaesteri/heksaania. Saadaan 1,69 g (72 %) {4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ - $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyliifenoksi)propoksi}-2-propyyliifenoksi}-etikkahappoetyyliesteriä öljynä.

15 Esimerkki 58

Liuosta, jossa on 1,65 g (0,0029 moolia) {4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ - $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyliifenoksi)propoksi}-2-propyyliifenoksi}-etikkahappoetyyliesteriä 50 ml:ssa metanolia ja 14,4 ml:ssa (0,014 moolia) 1,0N NaOH-liuosta, sekoitetaan palautusjäähdyttäen kuumentaan 20 2 tuntia. Suurin osa liuottimesta poistetaan tyhjässä ja jäännöksen pH asetetaan 2,0:aan. Tuote uutetaan metyleenikloridilla, uute kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjässä öljyksi, joka kiteytyy eetteri/neksaanista. Saadaan 1,28 g (81 %) {4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ - $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyliifenoksi)propoksi}-2-propyyli-25 fenoksi}-etikkahappoa, jonka sp. on 86-90°.

30 Esimerkki 59

Seosta, jossa on 2,5 g (0,008 moolia) 4- $\sqrt{4}$ -asetyyli-3-hydroksi-2-propyyliifenoksi}-voihappoetyyliesteriä, 10,6 g (0,041 moolia) 3,3'-dibromidipropyyliieetteriä ja 1,0 g (0,0072 moolia) kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautus-35 jäähdyttäen kuumentaan 50 ml:ssa vedetöntä asetonia ja

25 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia 66 tuntia.
6, 18, 26 ja 42 tunnin kuluttua lisätään kulloinkin ylimääräinen 1,0 g:n annos kaliumkarbonaattia. Reaktioseos suodatetaan, suodos haihdutetaan tyhjössä ja saatu öljy
5 kromatografoidaan 150 g:lla piihappogeeliä. Eluoimalla 7 %:sella etikkaesteri/tolueenilla saadaan 2,16 g (55 %) 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(3-bromipropoksi)propoksi}-2-propyylifenoksi}vaihappoetyyliesteriä öljynä.

Esimerkki 60

10 Seosta, jossa on 2,13 g (0,0044 moolia) 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(3-bromipropoksi)propoksi}-2-propyylifenoksi}vaihappoetyyliesteriä, 0,85 g (0,0044 moolia) 1-(2,4-dihydroksi-3-propyylifenyli)etanonia ja 1,2 g (0,0087 moolia) kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä
15 kuumentaan 40 ml:ssa vedetöntä asetonia ja 20 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia 20 tuntia. Liuotin poistetaan tyhjössä, jäännös puhdistetaan HPLC:lla käyttäen 35 %:sta etikkaesteri/heksaania ja saadaan 2,15 g (82 %) {4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ - $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)propoksi}/propoksi}-2-propyylifenoksi}vaihappoetyyliesteriä
20 öljynä.

Esimerkki 61

Liuosta, jossa on 2,06 g (0,0034 moolia) 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ - $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)propoksi}/propoksi}-2-propyylifenoksi}vaihappoetyyliesteriä
25 50 ml:ssa metanolia ja 17 ml:ssa (0,017 moolia) 10N NaOH-liuosta, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentaan 2 tuntia. Suurin osa liuottimesta poistetaan ja asetetaan jäännöksen pH 2,0:aan. Tuote uutetaan metyleenikloridilla. Uute
30 pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjössä. Saadaan 1,81 g (92 %) 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ - $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)propoksi}-propoksi}-2-propyylifenoksi}vaihappo öljynä.

Esimerkki 62

35 Seosta, jossa on 2,5 g (0,0089 moolia) (4-asetyyli-

3-hydroksi-2-propyylifenoksi)-etikkahappoetyyliesteriä, 17,0 g (0,0446 moolia) 4,4'-dijodidibutyylieetteriä ja 1,0 g (0,0072 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttären kuumentaa 75 ml:ssa vedetöntä asetonia 65 tuntia. 4, 20, 28 ja 44 tunnin kuluttua lisätään kulloinkin ylimääräinen 1,0 g:n annos kaliumkarbonaattia. Reaktioseos suodatetaan, suodos haihdutetaan tyhjössä ja jäännös puhdistetaan HPLC:lla käyttäen 5 %:sta etikkaesteri-tolueenia. Saadaan 2,87 g (61 %) {4-asetyyli-4- $\sqrt{4}$ -(4-jodibutoksi)butoksi $\sqrt{7}$ -2-propyylifenoksi}etikkahappoetyyliesteriä öljynä.

Esimerkki 63

Seosta, jossa on 1,00 g (0,0052 moolia) 1-(2,4-dihydroksi-3-propyylifenyyl)etanonia, 2,78 g (0,0052 moolia) {4-asetyyli-3- $\sqrt{4}$ -(4-jodibutoksi)butoksi $\sqrt{7}$ -2-propyylifenoksi}-etikkahappoetyyliesteriä ja 1,44 g (0,01 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttären kuumentaa 75 ml:ssa vedetöntä asetonia 18 tuntia. Reaktioseos suodatetaan, suodos haihdutetaan tyhjössä ja jäännös puhdistetaan HPLC:lla käyttäen 35 %:sta etikkaesteri/heksaania. Saadaan 2,72 g (87 %) {4-asetyyli-3- $\sqrt{4}$ - $\sqrt{4}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)butoksi $\sqrt{7}$ butoksi $\sqrt{7}$ -2-propyylifenoksi}etikkahappoetyyliesteriä öljynä.

Esimerkki 64

Liuosta, jossa on 2,617 g (0,0044 moolia) {4-asetyyli-3- $\sqrt{4}$ - $\sqrt{4}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)butoksi $\sqrt{7}$ -butoksi $\sqrt{7}$ -2-propyylifenoksi}etikkahappoetyyliesteriä 50 ml:ssa metanolia ja 21,8 ml:ssa 1,0N NaOH-liuosta, sekoitetaan palautusjäähdyttären kuumentaa 2 tuntia. Suurin osa liuotimesta poistetaan tyhjössä ja jäännöksen pH asetetaan 2,0:aan. Tuote uutetaan metyleenikloridilla, uute kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös kiteytetään eetteri/heksaanista ja saadaan 2,05 g (82 %) {4-asetyyli-3- $\sqrt{4}$ - $\sqrt{4}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)butoksi $\sqrt{7}$ butoksi $\sqrt{7}$ -2-propyylifenoksi}etikkahappo, jonka sp. on 68-71°.

Esimerkki 65

Seosta, jossa on 1,10 g (0,0049 moolia) 1-(5-kloori-2,4-dihydroksi-3-propyylifenyli)etanonia, 2,08 g (0,0049 moolia) {4-asetyyli-3-[(5-bromipentyyli)oksi]-3-propyylifenoksi} etikkahappoetyyliesteriä ja 1,33 g (0,0097 moolia) kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttäen kuumentuen 40 ml:ssa vedetöntä asetonia ja 20 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia 22 tuntia. Reaktio-

10 lla käyttäen 25 %:sta etikkaesteri/heksaania. Saadaan 0,96 g (34 %) {4-asetyyli-3-[(5-(4-asetyyli-6-kloori-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)pentyylioksi]-2-propyylifenoksi} etikkahappoetyyliesteriä öljynä.

Esimerkki 66

15 Liuosta, jossa on 0,945 g (0,0016 moolia) {4-asetyyli-3-[(5-(4-asetyyli-6-kloori-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)pentyylioksi]-2-propyylifenoksi} etikkahappoetyyliesteriä 50 ml:ssa metanolia ja 8,2 ml:ssa (0,0082 moolia) 1,0N NaOH-liuosta, sekoitetaan palautusjäähdyttäen kuumentuen 2

20 untia. Suurin osa liuottimesta poistetaan tyhjöissä ja jäännöksen pH asetetaan 2,0:aan. Tuote uutetaan metyleeniklorilla, uute kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjöissä. Jäännöksen kiteyttämisen jälkeen eetteri/heksaanista saadaan 0,710 g (79 %) {4-asetyyli-3-[(4-asetyyli-6-kloori-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)pentyylioksi]-2-propyylienoksi} etikkahappoa, jonka sp. on 77-80°.

25

Esimerkki 67

Seosta, jossa on 0,990 g (0,0043 moolia) 1-(5-kloori-2,4-dihydroksi-3-propyylifenyli)etanonia, 1,980 g (0,0043 moolia) 4-{4-asetyyli-3-[(5-bromipentyyli)oksi]-3-propyylifenoksi} voi-

30 happoetyyliesteriä ja 1,2 g (0,0087 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttäen kuumentuen 40 ml:ssa vedetöntä asetonia ja 20 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia 22 tuntia. Reak-

35 tioseos haihdutetaan tyhjöissä ja jäännös puhdistetaan

HOLC:lla käyttäen 25 %:sta etikkaesteri/heksaania.
 Saadaan 1,008 g (38 %) 4-{4-asetyyli-3- $\bar{5}$ -(4-asetyyli-6-kloori-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)pentyylioksi $\bar{7}$ -2-propyyli-fenoksi}vohappoetyyli-esteriä öljynä.

5 Esimerkki 68

 Liuosta, jossa on 0,978 g (0,0016 moolia) 4-{4-asetyyli-3- $\bar{5}$ -(4-asetyyli-6-kloori-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)pentyylioksi $\bar{7}$ -2-propyyli-fenoksi}vohappoetyyli-esteriä 50 ml:ssa metanolia ja 8,1 ml:ssa (0,0081 moolia) 1-0N NaOH-liuosta, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentaen 2 tuntia. Suurin osa liuottimesta poistetaan tyhjössä ja jäännöksen pH asetetaan arvoon 2,0. Tuote uutetaan metyleenikloridilla, uute kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan tyhjössä. Saadaan 0,850 g (91 %) 4-{4-asetyyli-3- $\bar{5}$ -(4-asetyyli-6-kloori-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)pentyylioksi $\bar{7}$ -2-propyyli-fenoksi}vohappoa öljynä.

Esimerkki 69

 Seosta, jossa on 4,0 g 4-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)vohappoetyyli-esteriä, 19,9 g trietyleeniglykolidimesylaattia ja 3,6 g vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentaen 8 ml:ssa vedetöntä asetonia ja 40 ml:ssa vedetöntä dimetyyli-formamidia 23 tuntia. Reaktioseos suodatetaan, suodos haihdutetaan tyhjössä ja saatu öljy puhdistetaan suurpaine-neste-kromatografian avulla käyttäen 30 %:sta etikkaesteri/tolu-
 20 eenia. Saadaan 3,0 g (45 %) 4-{4-asetyyli-3- $\bar{2}$ - $\bar{2}$ - $\bar{2}$ - $\bar{2}$ -(metyylisulfonyyli)oksi $\bar{7}$ etoksi $\bar{7}$ etoksi $\bar{7}$ etoksi $\bar{7}$ -2-propyyli-fenoksi}vohappoetyyli-esteriä öljynä.

30 Esimerkki 70

 Seosta, jossa on 1,100 g 1-(2,4-dihydroksi-3-propyyli-fenyyli)etanonia, 2,939 g 4-{4-asetyyli-3- $\bar{2}$ - $\bar{2}$ - $\bar{2}$ - $\bar{2}$ -(metyylisulfonyyli)oksi $\bar{7}$ etoksi $\bar{7}$ etoksi $\bar{7}$ etoksi $\bar{7}$ -2-propyyli-fenoksi}vohappoetyyli-esteriä ja 1,56 g vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentaen 80 ml:

ssa vedetöntä asetonia ja 40 ml:ssa vedetöntä dimetyyli-
formamidia 20 tuntia. Reaktioseos suodatetaan, suodos
haihdutetaan tyhjössä ja saatu tumma öljy puhdistetaan
suurpaine-neste-kromatografian avulla käyttäen 40 %:sta
5 etikkaesteri/heksaania. Saadaan 2,413 g (69 %) 4-{4-aset-
yyli-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-
fenoksi)etoksi}etoksi-2-propyyli-
fenoksi}vaihappoetyyli-
esteriä öljynä.

Esimerkki 71

10 Liuosta, jossa on 2,313 g 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -
(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-
fenoksi)etoksi}etoksi-
etoksi-2-propyyli-
fenoksi}vaihappoetyyli-
15 ta poistetaan tyhjössä ja jäännös tehdään happameksi. Tuo-
te uutetaan metyleenikloridilla, uute kuivataan magnesium-
sulfaatilla ja haihdutetaan tyhjössä. Saadaan 2,058 g (93 %)
4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-
fenoksi)etoksi}etoksi-2-propyyli-
20 viskoosisena öljynä.

Esimerkki 72

Seosta, jossa on 0,850 g 1-(5-kloori-2,4-dihydroksi-
3-propyyli-
fenyyli)etanonia, 1,811 g 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(3-
bromipropoksi)propoksi-2-propyyli-
25 esteriä ja 1,0 g vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan
palautusjäähdyttämällä kuumentamalla 65 ml:ssa vedetöntä asetonia
neljä päivää. 21 ja 30 tunnin jälkeen lisätään kulloinkin
ylimääräinen 1,0 g:n annos kaliumkarbonaattia. Reaktioseos
suodatetaan, suodos haihdutetaan tyhjössä ja saatu ruskea
30 öljy puhdistetaan suurpaine-neste-kromatografialla käyt-
tämällä 20 %:sta etikkaesteri/heksaania. Saadaan 0,516 g
(22 %) 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ - $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-6-kloori-3-hydroksi-
2-propyyli-
fenoksi)propoksi}propoksi-2-propyyli-
vaihappoetyyli-
35 esteriä keltaisena öljynä.

Esimerkki 73

Liuosta, jossa on 0,506 g 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ - $\sqrt{3}$ -(4-

asetyyli-6-kloori-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)propoksi-
 propoksi-2-propyylifenoksi}voihappoetyyliesteriä 4,0 ml:
 ssa 1,0N NaOH-liuosta ja 20 ml:ssa metanolia, sekoitetaan
 palautusjäähdyttären kuumentaren 2 tuntia. Metanoli pois-
 5 tetaan tyhjössä ja jäänös tehdään happameksi. Tuote
 uutetaan etikkaesterillä, uute kuivataan magnesiumsulfaa-
 tilla ja haihdutetaan tyhjössä. Saadaan 0,461 g (95 %)
 4-{4-asetyyli-3- $\bar{3}$ - $\bar{3}$ -(4-asetyyli-6-kloori-3-hydroksi-2-
 propyylifenoksi)propoksi}propoksi-2-propyylifenoksi}voi-
 10 happoa öljynä.

Esimerkki 74

Seosta, jossa on 3,08 g 4-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-
 propyylifenoksi)voihappoetyyliesteriä, 16,0 g 1,11-dibromi-
 3,6,9-trioksaundekaania ja 2,8 g vedetöntä kaliumkarbo-
 15 naattia, sekoitetaan palautusjäähdyttären kuumentaren 75 ml:
 ssa vedetöntä asetonia 5 päivää. 18 tunnin ja 25 tunnin
 jälkeen lisätään kulloinkin ylimääräinen 1,0 g:n annos
 kaliumkarbonaattia. Reaktioseos suodatetaan, suodos haih-
 dutetaan tyhjössä ja kromatografoidaan saatu öljy (20 g)
 20 200 g:lla pihappogeeliä käyttären 10 %:sta etikkaesteri/-
 tolueenia. Saadaan 3,24 g (59 %) 4-{4-asetyyli-3- $\bar{2}$ - $\bar{2}$ - $\bar{2}$ -
 (2-bromietoksi)etoksi}etoksi-2-propyylifenoksi}voi-
 happoetyyliesteriä öljynä.

Esimerkki 75

25 Seosta, jossa on 0,9500 g 1-(2,4-dihydroksi-3-propyy-
 lifenyyli)etanonia, 2,677 g 4-{4-asetyyli-3- $\bar{2}$ - $\bar{2}$ - $\bar{2}$ -(2-
 bromietoksi)etoksi}etoksi-2-propyylifenoksi}voi-
 happoetyyliesteriä ja 1,0 g vedetöntä kaliumkarbonaattia,
 sekoitetaan palautusjäähdyttären kuumentaren 40 ml:ssa vede-
 30 töntä asetonia 17 tuntia. Sitten lisätään ylimääräinen
 1,0 g:n annos kaliumkarbonaattia ja kuumennetaan palautus-
 jäähdyttären vielä 25 tuntia. Reaktioseos suodatetaan, suo-
 dos haihdutetaan tyhjössä ja saatu öljy kromatografoidaan
 200 g:lla pihappogeeliä. Eluoimalla 30 %:sella etikka-
 35 esteri/tolueenilla saadaan 2,3 g (71 %) 4-{4-asetyyli-3-

$\sqrt{2}-\sqrt{2}-\sqrt{2}-\sqrt{2}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)-
etoksi}etoksi}etoksi}etoksi}-2-propyyli-fenoksi}vaihappo-
ettyyliesteriä öljynä.

Esimerkki 76

5 Liuosta, jossa on 2,30 g 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{2}-\sqrt{2}-\sqrt{2}-$
 $\sqrt{2}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)etoksi}etoksi}-
etoksi}etoksi}-2-propyyli-fenoksi}vaihappoettyyliesteriä
17 ml:ssa 1,0N NaOH-liuosta ja 50 ml:ssa metanolia, sekoit-
tetaan palautus jäädyttään kuumentaan 7 tuntia. Metanoli
10 poistetaan tyhjässä ja jäännös tehdään happameksi. Tuote
uutetaan eetterillä, uute kuivataan magnesiumsulfaatilla
ja haihdutetaan tyhjässä öljyksi (2,40 g). Kromatografoi-
malla 150 g:lla piihappogeeliä ja eluoiden liuotinseoksella,
jossa on 5 % etikkahappoa, 70 % tolueenia ja 25 % etikka-
15 esterä, saadaan 1,72 g (78 %) 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{2}-\sqrt{2}-\sqrt{2}-\sqrt{2}$ -
(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)etoksi}etoksi}etok-
si}etoksi}-2-propyyli-fenoksi}vaihappoa viskoosisena öljynä.

Esimerkki 77

20 Seosta, jossa on 3,08 g 4-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-
propyyli-fenoksi)vaihappoettyyliesteriä, 19,0 g 4,4'-dijodi-
dibutyyli-eetteriä ja 2,0 g vedetöntä kaliumkarbonaattia,
sekoitetaan palautusjäädyttään kuumentaan 75 ml:ssa vede-
töntä asetonia 6 päivää. 17, 39 ja 46 tunnin kuluttua lisä-
tään kulloinkin ylimääräinen 1,0 g:n annos kaliumkarbonaat-
25 tia. Reaktioseos suodatetaan, suodos haihdutetaan tyhjässä
ja saatu öljy kromatografoidaan 200 g:lla piihappogeeliä
eluoiden 10-%:sella etikkaesteri/tolueenilla. Saadaan
3,00 g (52 %) 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{4}$ -(4-jodibutoksi)butoksi}-
2-propyyli-fenoksi}vaihappoettyyliesteriä öljynä.

Esimerkki 78

30 Seosta, jossa on 0,871 g 1-(2,4-dihydroksi-3-propyyli-
fenyyli)etanonia, 2,536 g 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{4}$ -(4-jodibutoksi)-
butoksi}-2-propyyli-fenoksi}vaihappoettyyliesteriä ja 0,94 g
vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitetaan palautusjäädyt-
35 täen kuumentaan 40 ml:ssa vedetöntä asetonia 17 tuntia.

Sitten lisätään ylimääräinen 1,0 g:n annos kaliumkarbonaattia ja kuumennetaan palautusjäähdyttämällä vielä 25 tuntia. Reaktioseos suodatetaan, suodos haihduutetaan tyhjiössä ja saatu öljy kromatografoidaan 200 g:lla piihappogeeliä. Eluoimalla 20 %:sella etikkaesteri/tolueenilla
 5 saadaan 2,71 g (96 %) 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{4}$ - $\sqrt{4}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)butoksi $\sqrt{7}$ -2-propyyli-fenoksi $\sqrt{7}$ -voihappoetyyli-esteriä öljynä.

Esimerkki 79

10 Liuosta, jossa on 2,71 g 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{4}$ - $\sqrt{4}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)butoksi $\sqrt{7}$ -2-propyyli-fenoksi $\sqrt{7}$ -voihappoetyyli-esteriä 20 ml:ssa 1,0N NaOH-liuosta ja 90 ml:ssa metanolia, sekoitetaan palautusjäähdyttämällä kuumentamalla 6,5 tuntia. Metanoli poistetaan
 15 tyhjiössä ja jäännös tehdään happameksi. Tuote uutetaan eetterillä, uute kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihduutetaan tyhjiössä öljyksi. Kromatografoimalla 150 g:lla piihappogeeliä ja eluoiden liuotinseoksella, jossa on 5 % etikkahappoa, 70 % tolueenia ja 25 % etikkaesteriä, saa-
 20 daan 2,32 g (90 %) 4-{4-asetyyli-3- $\sqrt{4}$ - $\sqrt{4}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)butoksi $\sqrt{7}$ -2-propyyli-fenoksi $\sqrt{7}$ -voihappoa öljynä.

Esimerkki 80

Kapseleiden valmistus		mg/kapseli			
25	Aineosat				
	{4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)propoksi $\sqrt{7}$ -2-propyyli-fenoksi $\sqrt{7}$ etikkahappo	25	50	100	200
	laktoosi	375	155	200	140
30	tärkkelys	30	30	35	40
	talkki	20	15	15	20
Kapselin täyttöpaino, mg		450	250	350	400

Menetelmä:

35 {4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)propoksi $\sqrt{7}$ -2-propyyli-fenoksi $\sqrt{7}$ etikkahappo, laktoosi

ja tärkkelys sekoitetaan sopivassa sekoittimessa, jauhe-
taan, lisätään talkki, sekoitetaan hyvin ja täytetään
sopivalla laitteella kapsleihin.

Esimerkki 81

5	Tablettien valmistus				
	(Märkärakeistus)				mg/tabletti
	Aineosat:				
	{4-asetyyli-3- β -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-				
10	propoksi-2-propyyli-				
	etikkahappo	25	50	100	200
	Laktoosi	280	153	187	171
	Modifioitu tärkkelys	55	25	35	45
	Esihyytelöity tärkkelys	35	20	25	30
15	Tislattu vesi	-	-	-	-
	Magnesiumstearaatti	5	2	3	4
	Tabletin paino, mg	400	250	350	450

Menetelmä:

{4-asetyyli-3- β -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-
20 fenoksi)propoksi-2-propyyli-
etikkahappo, laktoosi,
modifioitu tärkkelys ja esihyytelöity tärkkelys sekoite-
taan sopivassa sekoittimessa, rakeistetaan riittävän mää-
rän kanssa tislattua vettä, sopivan sakeuden saamiseksi,
jauhetaan, kuivataan sopivassa uunissa, jauhetaan uudel-
25 leen, sekoitetaan 3 minuutin aikana magnesiumstearaatin
kanssa ja puristetaan sopivalla puristimella vastaavan
kokoisiksi tableteiksi.

Esimerkki 82

	Tablettien valmistus (suorapuristaminen)	
30	Aineosat	mg/tabletti
	{4-asetyyli-3- β -(4-asetyyli-3- hydroksi-2-propyyli- propoksi-2-propyyli- happo	25
	Laktoosi	181
35	Avicel	55
	Tärkkelys suoraa puristamista varten	35
	Magnesiumstearaatti	4
	Tabletin paino	300 mg

Menetelmä:

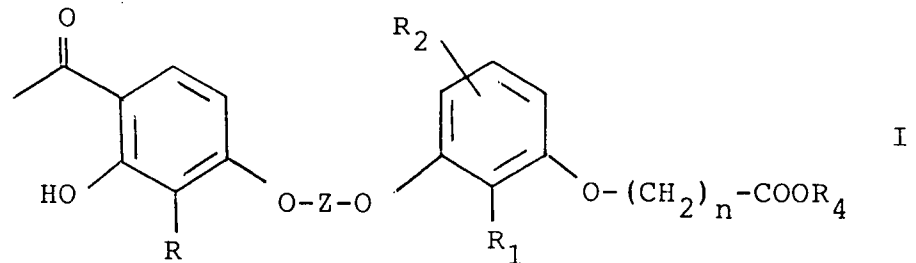
5 {4-asetyyli-3- $\sqrt{3}$ -(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyy-
 lifenoksi)propoksi-2-propyylifenoksi}etikkahappo sekoi-
 tetaan yhtä suuren määrän kanssa laktoosia, sekoitetaan
 hyvin, sekoitetaan Avicel'in ja tärkkelyksen kanssa suo-
 raa puristamista varten ja laktoosin jäljellä olevan
 määrän kanssa, sekoitetaan hyvin, lisätään magnesium-
 stearaatti, sekoitetaan 3 minuuttia ja puristetaan sopi-
 valla puristimella vastaavankokoisiksi tableteiksi.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava

5

10



15

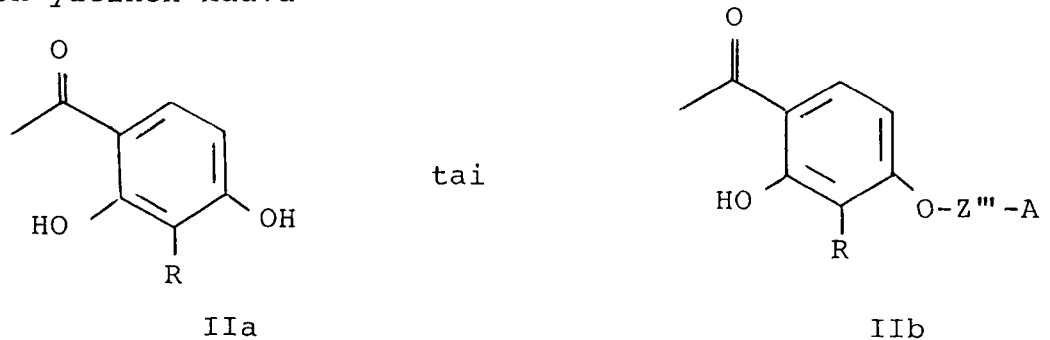
20

jossa R on alempi alkyyli, R_1 on alempi alkyyli, R_2 on alempi alkanoyyli, R_4 on vety tai alempi alkyyli, Z on alempi alkyleeni, 2-hydroksipropyleeni tai ryhmä $-(CH_2)_s-[-O(CH_2)_s-]_t-$, s on luku 2, 3 tai 4, t on luku 1, 2 tai 3 ja n on kokonaisluku väliltä 1 - 7, ja kun R_4 on vety, niiden suolojen valmistamiseksi farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen kanssa, t u n n e t t u s i i t ä, e t t ä

25

a) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava I, jossa R_4 on alempi alkyyli ja Z on alempi alkyleeni tai ryhmä $-(CH_2)_s-[-O(CH_2)_s-]_t-$ ja R, R_1 , R_2 , n, s ja t tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava

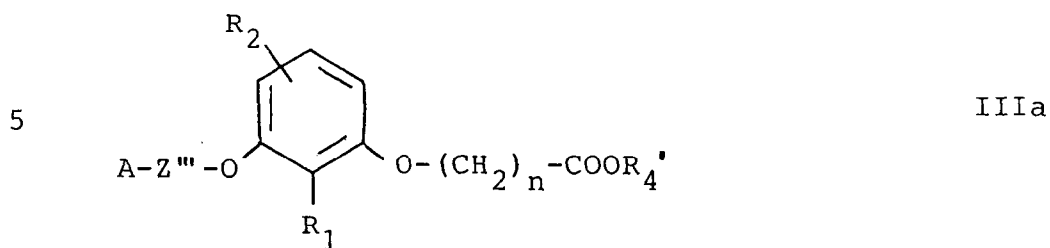
30



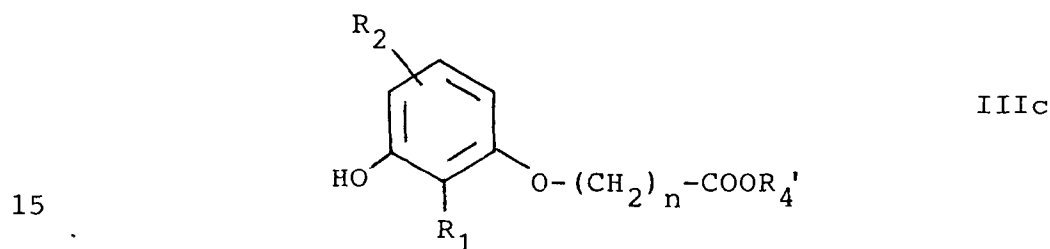
35

joissa Z''' on alempi alkyleeni tai ryhmä $-(CH_2)_s-[-O(CH_2)_s-]_t-$ ja A on halogeeni tai metyyliisulfonyylioksi ja R, s ja t tarkoittavat samaa kuin edellä,

reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava

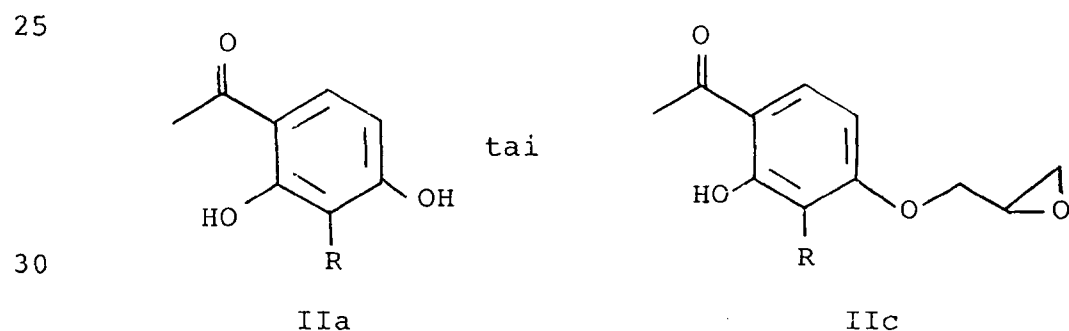


10 tai

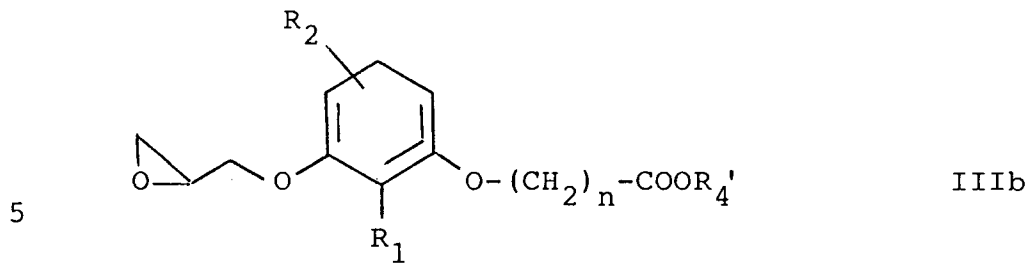


joissa R_4' on alempi alkyyli ja Z''' , A, R_1 , R_2 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

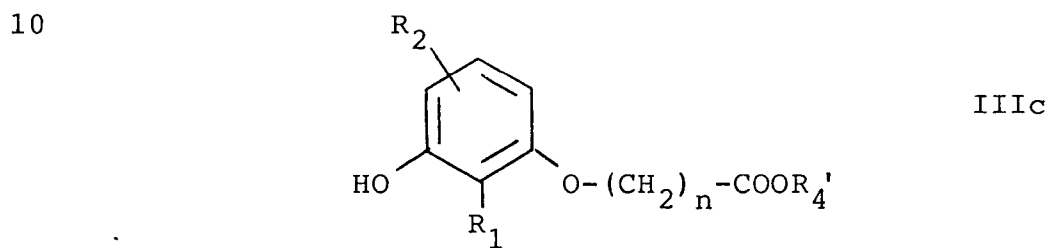
20 b) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava I, jossa R_4 on alempi alkyyli ja Z on 2-hydroksipropyleeni ja R, R_1 , R_2 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, saataan yhdiste, jolla on yleinen kaava



joissa R tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava



tai



joissa R_4' on alempi alkyyli ja R_1 , R_2 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

c) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava I, jossa R_4 on vety ja R , R_1 , R_2 , Z ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, hydrolysoidaan vastaava yhdiste, jolla on kaava I, jossa R_4 on alempi alkyyli, ja jos halutaan,

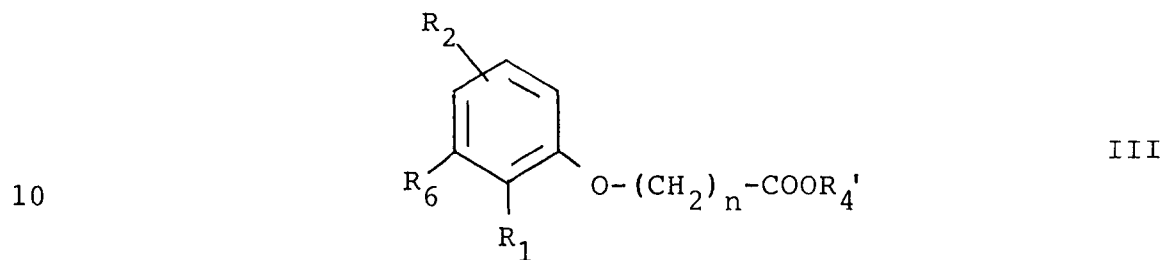
d) muutetaan menetelmävaihtoehdon c) mukaisesti saatu yhdiste emäksellä farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Z on alempi alkyleeni, 2-hydroksipropyleeni tai ryhmä $-(CH_2)_s-O-(CH_2)_s-$ ja s on luku 2, 3 tai 4, t u n n e t t u siitä, että menetelmävaihtoehdossa a) käytetään lähtöaineena vastaavaa yhdistettä, jolla on kaava IIIa tai IIb, joissa A on halogeeni.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 4-{4-asetyyli-3-[3-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyllifenoksi)propoksi]-2-propyyllifenoksi}vohihappo.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 4-{4-asetyyli-
 3-⟨5-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)pentyyli⟩-
 oksi⟩-2-propyylifenoksi}voihappo.

5 6. Yhdisteet, joilla on yleinen kaava



jossa R_1 on alempi alkyyli, R_2 on alempi alkanoyyli, R_4'
 on alempi alkyyli, n on kokonaisluku väliltä 1 - 7, R_6

15 on hydroksi tai ryhmä - tai $A-Z'''-O-$, A on

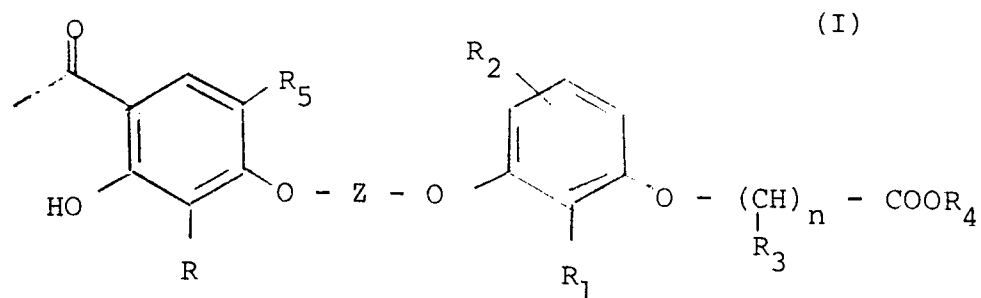
halogeeni tai metyyli-sulfonyylioksi, Z''' on alempi alky-
 leeni tai ryhmä $-(CH_2)_s-\text{O}-(CH_2)_s-$, s on luku 2, 3
 20 tai 4 ja t on luku 1, 2 tai 3.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av föreningar med den allmänna formeln

5

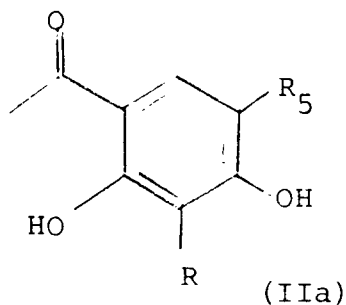
10



vari R betyder väte eller lägre alkyl, R_1 är väte eller
 15 lägre alkyl, R_2 är lägre alkanoyl, R_3 är väte eller metyl,
 R_4 är väte eller lägre alkyl, R_5 är väte, halogen, lägre
 alkyl eller lägre alkanoyl, Z betecknar lägre alkylen,
 2-hydroxipropylen eller gruppen $-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-(\text{CH}_2)_t-$, s är
 talet 2, 3 eller 4, t är talet 1, 2 eller 3 och n ett
 20 heltal 1-7, och då R_4 är väte, deras salt med farmaceu-
 tiskt godtagbara baser, k ä n n e t e c k n a t därav,
 att man

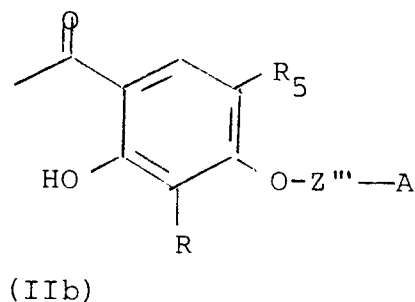
a) för framställning av en förening med formeln
 I, vari R_4 betecknar lägre alkyl och Z är lägre alkylen
 25 eller gruppen $-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-(\text{CH}_2)_t-$, och R, R_1 , R_2 , R_3 ,
 R_5 , n, s och t har ovan angivna betydelse, omsätter en
 förening med den allmänna formeln

30



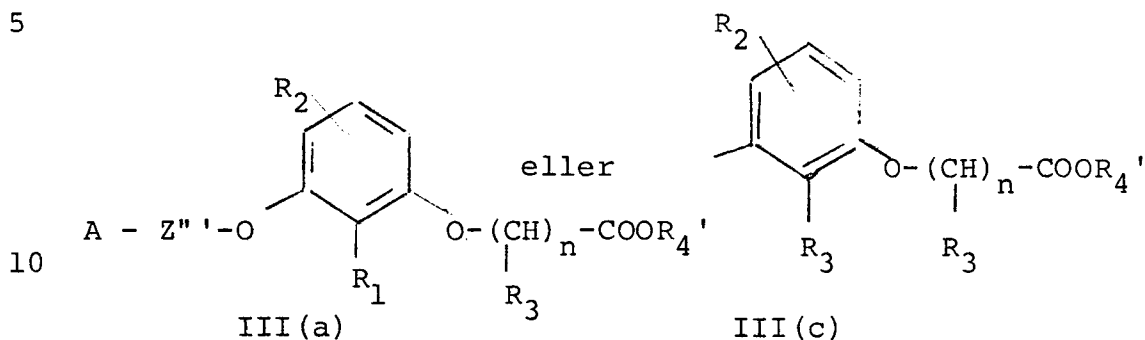
35

eller



vari Z''' betyder lägre alkylen eller gruppen
 $-(CH_2)_s-\overline{Z}-(CH_2)_s-\overline{Z}_t$ och A är halogen eller metylsulfonyl-
 oxi samt R , R_5 , s och t har ovan angivna betydelse, med
 en förening med den allmänna formeln

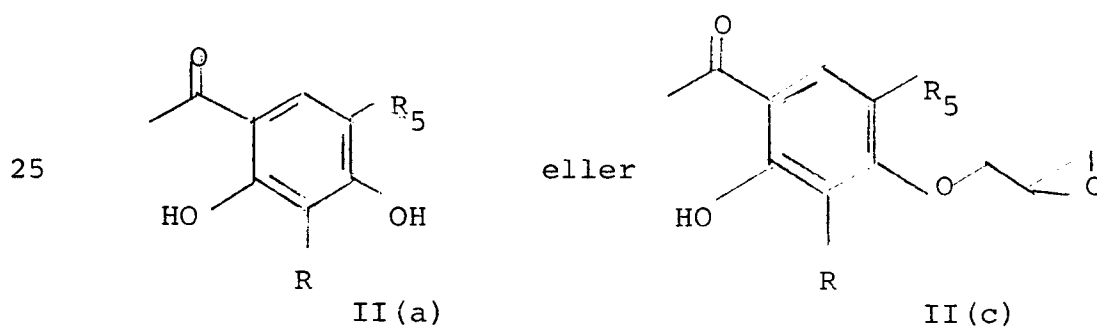
5



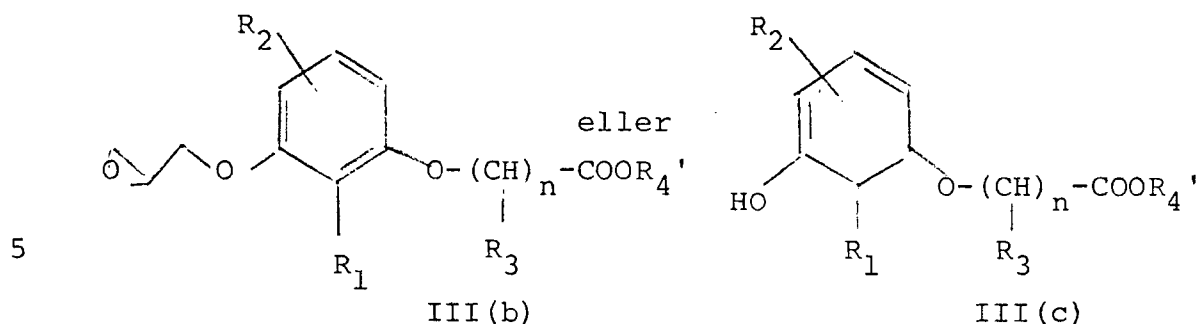
vari R_4' betyder lägre alkyl och Z''' , A, R_1 , R_2 , R_3 och
 n har ovan angivna betydelse, eller

15 b) för framställning av en förening med formeln I,
 vari R_4 betyder lägre alkyl och Z är 2-hydroxipropylen
 och R , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 och n har ovan angivna betydelse,
 omsätter en förening med den allmänna formeln

20



30 vari R och R_5 har ovan angivna betydelse,
 med en förening med den allmänna formeln



vari R_4' betyder lägre alkyl och R_1 , R_2 , R_3 och n har ovan angivna betydelse, eller

10 c) för framställning av en förening med formeln I, vari R_4 betyder väte och R , R_1' , R_3 , R_5 , Z och n har ovan angivna betydelse, hydrolyserar en motsvarande förening med formeln I, vari R_4 betyder lägre alkyl, och, ifall önskvärt,

15 d) överför en gneom steget c) erhållen förening med en bas i ett farmaceutiskt godtagbart salt.

2. Förfarande för framställning av föreningar med formeln I, vari Z betyder lägre alkylen, 2-hydroxipropylen eller gruppen $-(CH_2)_s-O-(CH_2)_s-$ och s betecknar talet 2, 3 eller 4, enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man i steget (a) använder en motsvarande förening med formeln III(a) eller II(b), vari A betyder halogen, som utgångsmaterial.

25 3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att Z betyder lägre alkylen eller 2-hydroxipropylen.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att Z betyder gruppen $-(CH_2)_s-\overline{O}(CH_2)_s-\overline{t}$, s är talet 2, 3 eller 4 och t betecknar talet 1, 2 eller 3.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a d därav, att R betyder lägre alkyl.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1-5, 35 k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 betyder lägre alkyl.

7. Förfarande enligt patentkraven 1-6, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att R_2 befinner sig i 4-ställ-
ning.

8. Förfarande enligt något av patentkraven 1-7,
5 k ä n n e t e c k n a t därav, att R_3 betyder väte.

9. Förfarande enligt något av patentkraven 1-8,
k ä n n e t e c k n a t därav, att R_4 betyder väte.

10. Förfarande enligt något av patentkraven 1-9,
k ä n n e t e c k n a t därav, att R_5 betyder väte.

10 11. Förfarande enligt något av patentkraven
1-10, k ä n n e t e c k n a t därav, att n betyder
talet 1 eller 3.

12. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att man framställer $\underline{4}$ -acetyl-
15 3- $\underline{3}$ -(4-acetyl-3-hydroxi-2-propylfenoxi)propoxi $\underline{7}$ -2-propyl-
fenoxi $\underline{7}$ ättiksyra.

13. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att man framställer racemisk
 $\underline{4}$ -acetyl-3- $\underline{3}$ -(4-acetyl-3-hydroxi-2-propylfenoxi)-2-
20 hydroxipropoxi $\underline{7}$ -2-propylfenoxi $\underline{7}$ ätikksyra.

14. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att man framställer 4- $\underline{4}$ -ace-
tyl-3-hydroxi-2-propylfenoxi)propoxi $\underline{7}$ -2-propylfenoxi $\underline{7}$ -
smörsyra.

25 15. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att man framställer $\underline{4}$ -acetyl-
3- $\underline{5}$ -(4-acetyl-3-hydroxi-2-propylfenoxi)pentyl $\underline{7}$ -2-
propylfenoxi $\underline{7}$ ättiksyra.

16. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n -
30 n e t e c k n a t därav, att man framställer $\underline{4}$ -acetyl-
-3- $\underline{3}$ -(4-acetyl-6-klor-3-hydroxi-2-propylfenoxi)propoxi $\underline{7}$ -
2-propylfenoxi $\underline{7}$ ättiksyra.

17. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att man framställer 4- $\underline{4}$ -ace-
35 tyl-3- $\underline{5}$ -(4-acetyl-3-hydroxi-2-propylfenoxi)pentyl $\underline{7}$ -
oxi $\underline{7}$ -2-propylfenoxi $\underline{7}$ smörsyra.

18. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att man framställer $\underline{4}$ -acetyl-
3- $\underline{2}$ - $\underline{2}$ -(4-acetyl-3-hydroxi-2-propylfenoxi)etoxi $\underline{7}$ -
2-propylfenoxi $\underline{7}$ ättiksyra.

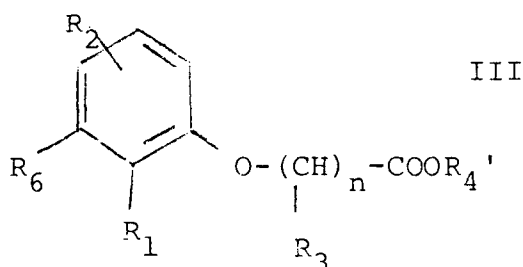
19. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n -
5 n e t e c k n a t därav, att man framställer $\underline{4}$ -acetyl-
3- $\underline{2}$ - $\underline{2}$ - $\underline{2}$ -(4-acetyl-3-hydroxi-2-propylfenoxi)etoxi $\underline{7}$ -
etoxi $\underline{7}$ etoxi $\underline{7}$ 2-propylfenoxi $\underline{7}$ ättiksyra.

20. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att man framställer $\underline{4}$ -acetyl-
10 3- $\underline{2}$ - $\underline{2}$ - $\underline{2}$ - $\underline{2}$ -(4-acetyl-3-hydroxi-2-propylfenoxi)etoxi $\underline{7}$ -
etoxi $\underline{7}$ etoxi $\underline{7}$ etoxi $\underline{7}$ -2-propylfenoxi $\underline{7}$ ättiksyra.

21. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att man framställer 4- $\underline{4}$ -ace-
tyl-3- $\underline{3}$ - $\underline{3}$ -(4-acetyl-3-hydroxi-2-propylfenoxi)propoxi $\underline{7}$ -
15 propoxi $\underline{7}$ -2-propylfenoxi $\underline{7}$ smörsyra.

22. Föreningar med den allmänna formeln

20



25

vari R_1 betyder väte eller lägre alkyl, R_2 är lägre alka-
noyl, R_3 är väte eller metyl, R_4' är lägre alkyl, n är
ett heltal 1-7, R_6 betecknar hydroxi eller gruppen
 $\text{O} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{O}$ - eller $\text{A}-\text{Z}'''-\text{O}-$, vari A är halogen eller me-
 30 tylsulfonyloxi, Z''' är lägre alkylen eller gruppen
 $-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-(\text{CH}_2)_t-$, s är talet 2, 3 eller 4 och t be-
 tecknar talet 1, 2 eller 3.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI 820017 (cont. EIP-76172)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Meinisteriön kanteen mukaan on tällä hetkellä 1000 patenttijulkaisunumeron eteen K ja P.

EP K 280 63, COFC 65/32

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Chemical Abstracts Vol 78, P 136075 W

J. Kelle

Allekirjoitus