

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 821160 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 821160

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **02.04.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **02.04.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **04.10.1982**

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

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

03.04.1981 US 246,334 03.04.1981 US 246_335

16.12.1981 US 331_045

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Eli Lilly and Company, 307 East McCarty Street, Indianapolis, Ind. 46206, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Jones, Charles David, Indianapolis, IN 46227, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Goettel, Mary Elizabeth, 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

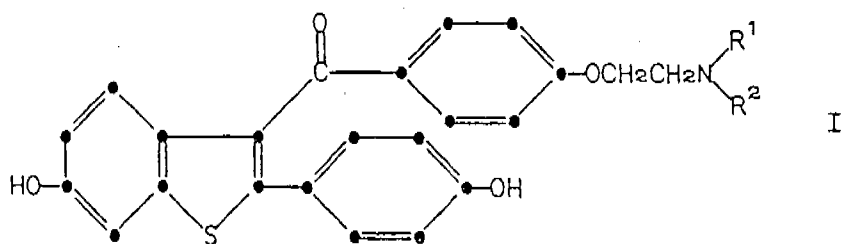
Menetelmä 3-(4- aminoetoksibentsoyli)bentso/b/tiofeenien valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av 3-(4- amino- etoxibensoyl)benso/b/tiofener.

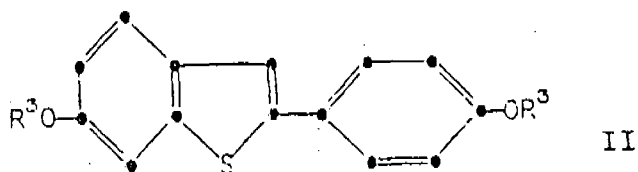
Menetelmä 3-(4-aminoetoksibentsoylyl)bentso/b/tiofeenien valmistamiseksi

Tämä keksintö kuuluu farmaseuttisen kemian alueeseen ja sillä on aikaansaatu edullinen menetelmä 6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-aminoetoksi)-bentsoylyl/bentso/b/tiofeenien ryhmän valmistamiseksi. Menetelmässä käytetään tiettyjä erikoisen edullisia suojarahmiä hydroksiryhmiä varten ja tällöin saadaan halutut yhdisteet erinomaisella saannolla.

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

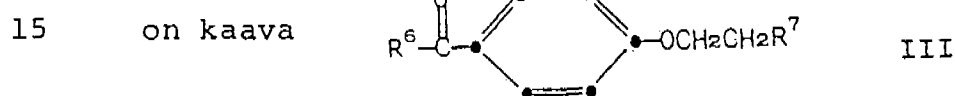


tai sen fysiologisesti hyväksyttävän eetterin tai eetterin, tai dihydroksiyhdisteen tai sen esterin tai esterin fysiologisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi, jossa kaavassa R^1 ja R^2 ovat riippumatta toisistaan C_1 - C_4 -alkyyli tai ne yhdessä muodostavat C_4 - C_6 -polymetyleenin, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$, tai $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, tunnettu siitä, että asyloidaan yhdiste, jolla on kaava



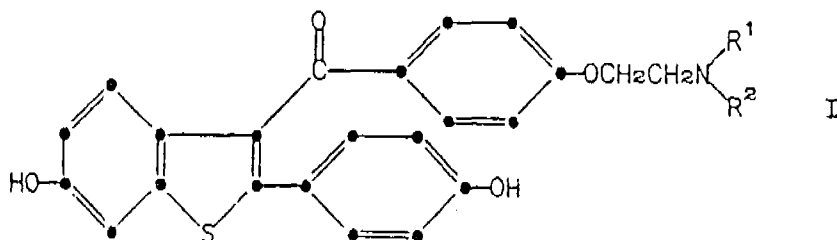
5 jossa R^3 on $-COR^5$ tai $-SO_2R^5$, ja R^5 on C_1-C_4 -primääri-
nen tai sekundäärinen alkyyli, trifluorimetyyli, tri-
kloorimetyyli, fenyyli, p-tolyyli, p-anisyyli tai mono-
tai di(halo tai nitro)fenyyli, Friedel-Crafts olosuh-
teissa asyloimisaineella, jolla on kaava

10 jossa R^7 on X tai $-N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$, X on kloori, bromi tai
- SO_2R^5 , ja R^6 on kloori, bromi, jodi tai aktivoiva
esteriryhmä; silloin kun R^7 on X korvataan X-ryhmä amii-
nilla jolla

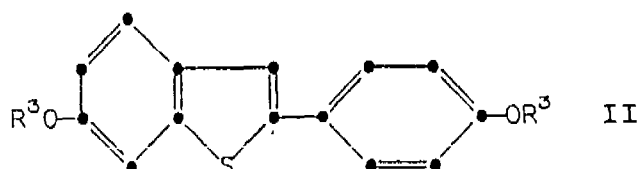


20 silloin kun R^3 on $-SO_2R^5$ lohkaistaan R^3 -ryhmät ryhmän
- SO_2R^5 korvaamiseksi vedyllä; ja että
silloin kun R^3 on $-COR^5$ mahdollisesti lohkaistaan toi-
nen tai molemmat R^3 -ryhmät ryhmän $-COR^5$ korvaamiseksi
vedyllä.

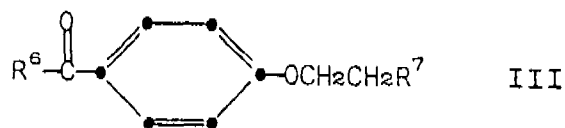
Erikoisesti keksintö koskee menetelmää yhdis-
teen valmistamiseksi, jolla on kaava



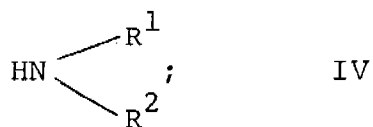
jossa kaavassa R^1 ja R^2 ovat riippumatta toisistaan C_1 - C_4 -alkyyli tai ne yhdessä muodostavat C_4 - C_6 -polymetyleenin tai $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$, t u n n e t t u siitä, että asyloidaan yhdiste, jolla on kaava



jossa R^3 on $-COR^5$ tai $-SO_2R^5$, ja R^5 on C_1 - C_4 -primäärinen tai sekundäärinen alkyyli, trifluorimetyyli, trikloorimetyyli, fenyyli, p-tolyyli, p-anisyli tai mono- tai di(halo tai nitro)fenyyli, Friedel-Crafts olosuhteissa asyloimisaineella, jolla on kaava



jossa R^7 on X tai $-N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$, X on kloori, bromi tai $-SO_2R^5$, ja R^6 on kloori, bromi, jodi tai aktivoiva esteriryhmä; silloin kun R^7 on X korvataan X-ryhmä amiinilla, jolla on kaava



ja lohkaistaan R^3 -ryhmät.

Edellä esitetyissä yleisissä kaavoissa yleiset termit tarkoittavat niiden tavanomaisia merkityksiä. Esim. termi C_1 - C_4 -primäärinen tai sekundäärinen alkyyli tarkoittaa sellaisia ryhmiä kuin metyyli, etyyli, propyyli, s-butyyl, i-butyyl ja sen kaltaisia. Termi C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa edellä mainittuja ryhmiä ja käsittää myös t-butyylin. Termi C_4 - C_6 -polymetyyleeni

tarkoittaa tetrametyyleeniä, pentametyyleeniä ja heksametyyleeniä.

Useimmat yhdisteistä, jotka valmistetaan keksinnön mukaisella menetelmällä, on jo kuvattu US-patentissa 4 133 814 (Jones ja Suarez), jossa patentissa on esitetty joukko menetelmiä niiden valmistamiseksi. Patentissa on kuvattu fenasyyli-, halofenasyyli- ja alkyyli-suojaryhmien käyttö. Keksinnön mukaisen menetelmän on todettu olevan paljon edullisemman kuin mainitussa patentissa esitetyt menetelmät.

Erilaisia suojaryhmiä on ehdotettu ja käytetty hydroksiryhmiä varten. Käsikirjassa Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, New York, 1973, J.F.W. McOmie, Ed., luvut 3 ja 4 on omistettu tälle kohteelle. Useita lajeja suojaryhmiä on ehdotettu mukaanluettuna alkyyliryhmät, bentsyyli-ryhmät, triaryylimetyyli-ryhmät, trimetyylisilyyli-ryhmät, erilaiset asetaalit, ketaalit ja esterit, substituoidut esterit kuten haloasetaatit ja fenoksiasetaatit, karbonaatit, sulfonaatit, bentsylideeniasetaalit, bentsoaatit ja substituoidut bentsoaatit.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettujen edustavien tuotteiden seuraava ryhmä esitetään menetelmän ymmärtämistä varten.

6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-dimetyyliaminoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni

3-/4-(2-etyylimetyyliaminoetoksi)bentsoyyli/-6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)bentso/b/tiofeeni

3-/4-(2-etyyli-isopropyliaminoetoksi)bentsoyyli/-6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)bentso/b/tiofeeni

3-/4-(2-dibutyliaminoetoksi)bentsoyyli/-6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)bentso/b/tiofeeni

6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-/2-(1-metyylipropyli)metyyliaminoetoksi/bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni

6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-/2-di-(2-metyylipropyli)aminoetoksi/bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni

5 6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-pyrrolidinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni

6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-piperidinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni

6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-morfolinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni

10 6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-heksametyleeniminoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni.

Keksinnön mukaista menetelmää käytetään edullisesti edellä kuvatun kaavan mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa R^1 ja R^2 yhdessä muodostavat tetrametyleenin tai pentametyleenin.

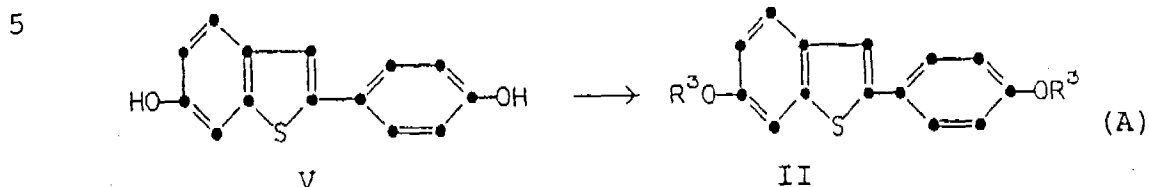
Menetelmän asyloimisvaihe on keksinnön edullinen suoritustuoto.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä valmistetaan asyloimalla lähtöaineena käytetty suojattu dihydroksibentsotiofeeni edellä kuvatulla asyloimisaineella ja poistamalla suojaryhmät. Tapa, jolla suojatut lähtöyhdisteet saadaan, selostetaan ensinnä ja sen jälkeen asyloimismenetelmä, asyloimisaineet ja menetelmä suojauksen poistamiseksi esitetään yksityiskohtaisesti.

25 Varsinainen lähtöaineyhdiste on 6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)bentso/b/tiofeeni. Sen synteesi kuvataan seuraavassa valmistuksessa.

Suojaus

Alkuvaiheena synteesissä on suojata hydroksiryhmät siten kuin seuraavassa on esitetty.



10 $-\text{COR}^5$ ja $-\text{SO}_2\text{R}^5$ -ryhmät liitetään dihydroksi-yhdisteeseen sinänsä tunnetulla tavalla. Esim. silloin kun halutaan $-\text{COR}^5$ ryhmä dihydroksi-yhdisteen annetaan reagoi-

15 da sellaisen aineen kuin asyylikloridin, -bromidin, -syanidin tai atsidin kanssa tai sopivan anhydridin tai seka-anhydridin kanssa. Reaktiot suoritetaan sopi-

20 vasti emäksisessä liuottimessa kuten pyridiinissä, lutidiinissa, kinoliinissa tai isokinoliinissa tai tertiäärisessä amiini-liuottimessa, kuten trietyyliamiinissa, tributyyliamiinissa, metyyli-piperidiinissä tai sen kal-

25 taisessa. Reaktio voidaan myös suorittaa inertissä liuottimessa kuten etyyliasetaatissa, dimetyyli-formamidissa, dimetyylisulfoksidissa, dioksaanissa, dimetoksietaanissa, asetonitrilissä, asetonissa, metyyli-etyyli-

30 ketonissa tai senkaltaisessa, johon on lisätty ainakin yksi ekvivalentti happoa sitovaa ainetta, kuten tertiääristä amiinia. Haluttaessa voidaan käyttää asyloimis-

35 katalyyttejä kuten 4-dimetyyliaminopyridiiniä tai 4-pyrrolidinopyridiiniä. Katso esim. Haslam, Tetrahedron 36, 2409-33 (1980). Asyloimisreaktiot, joilla aikaansaad-

 daan $-\text{COR}^5$ -ryhmiä, suoritetaan kohtuullisessa lämpötilassa alueella -25 - 100°C . Hydroksiryhmien sellaiset asy-

 loimiset voidaan myös suorittaa sopivien karboksyylihappojen hapolla katalysoiduilla reaktioilla inerteissä orgaanisissa liuottimissa tai ilman liuottimia. Hap-

 pokatalyytteinä käytetään rikkihappoa, polyfosforihappoa,

metaanisulfonihappoa ja senkaltaisia.

-COR⁵-ryhmiä voidaan myös aikaansaada muodostamalla sopivan hapon aktiivinen esteri, kuten esterit, jotka muodostetaan sellaisilla tunnetuilla reagensseilla kuin sykloheksyylikarbodi-imidi, asyyli-imidatsolit, nitrofenolit, pentakloorifenoli, N-hydroksisukkinimidi ja l-hydroksibentsotriatsoli. Katso esim. Bul. Chem. Soc. Japan 38, 1979 (1965), ja Chem. Ber., 788 ja 2024 (1970).

10 Muut tekniikat ovat myös tunnettuja, kuten fosfori-yhdisteiden seka-anhydridien käyttö, Shioiri ja Hamada, J. Org. Chem. 43, 3631-32 (1979); 2-haloheterosyklisten yhdisteiden kuten 2-klooripyridiinin käyttö, Narasaka et al., Chem. Let., 763-66 (1977); ja
15 tioliesterien käyttö.

Kaikki edellä mainitut tekniikat, joilla aikaansaadaan -COR⁵-ryhmiä, suoritetaan edellä kuvatuissa liuottimissa. Sellaiset tekniikat, joissa ei muodostu happo-tuotetta reaktion kuluessa, eivät luonnollisesti
20 vaadi happoa sitovaa ainetta reaktioseokseen.

Vielä muut menetelmät ovat käyttökelpoisia, kuten R⁵-substituoidun keteenin käyttö inertissä liuottimessa, kuten edellä on kuvattu, alhaisessa lämpötilassa alueella -30-25°C. Edelleen dihydroksi-yhdiste voidaan ensin-
25 nä muuttaa sen dianioniksi käsittelemällä hyvin voimakkaalla emäksellä kuten natriumhydroksidilla, natriummetoksidilla, kaliumhydridillä, natriumhydridillä, n-butyylilitiumilla tai sen kaltaisella täydellisemmän reaktion aikaansaamiseksi edellä kuvattujen reagenssien
30 kanssa. Dianioni-tekniikan suojaus suoritetaan inertissä liuottimessa edellä kuvatulla tavalla lisäämättä emästä tai katalyyttiä. Reaktioiden lämpötila dianionitekniikan mukaan on -30 - +50°C.

Haluttaessa -SO₂R⁵-suojaattu yhdiste annetaan
35 dihydroksi-lähtöyhdisteen reagoida esim. sopivan sulfonihapon johdannaisen, kuten sulfonyylikloridin, -bromi-

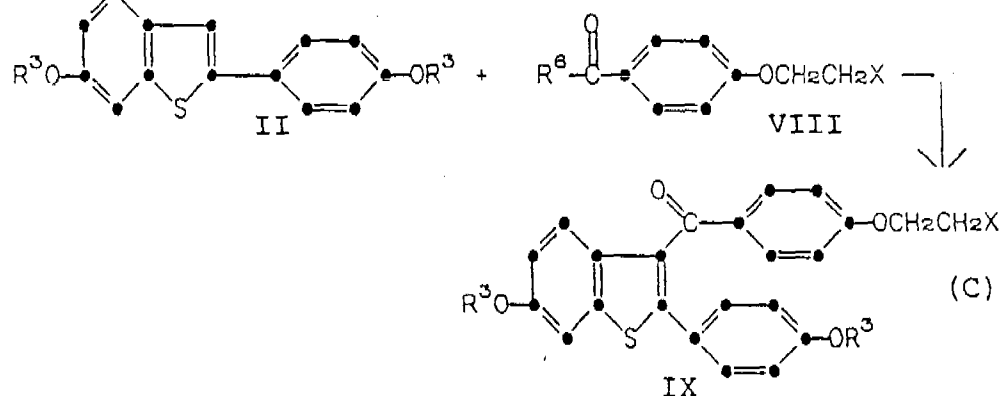
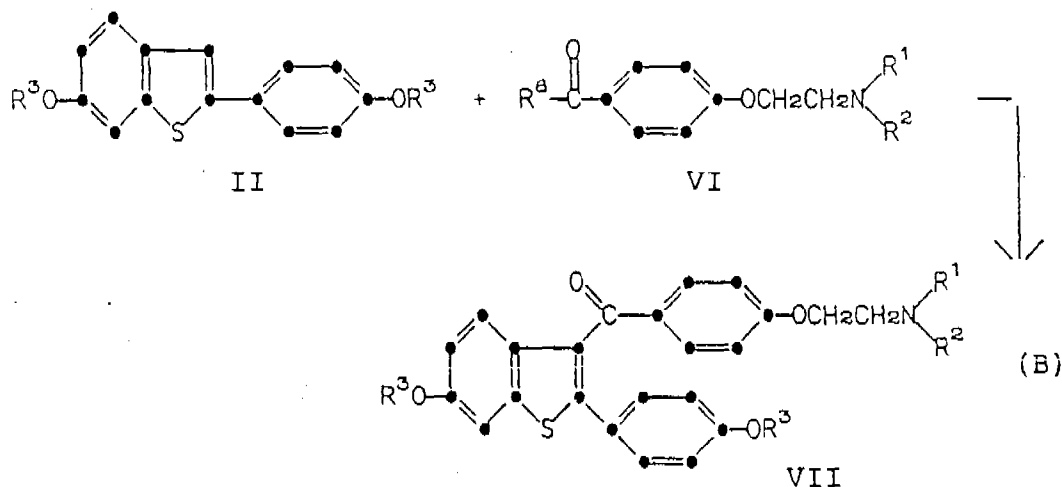
din tai sulfonyyli-ammoniumsuolan kanssa siten kuin on kuvattu julkaisussa King ja Manoir: J. Am. Chem. Soc. 97, 2566-67 (1975). Dihydroksi-yhdisteen voidaan antaa myös reagoida sopivan sulfonihappo-anhydridin kanssa. Sellaiset reaktiot suoritetaan samoissa olosuhteissa kuin mitä edellä on kuvattu reaktioissa asyyli-halogenidien ja senkaltaisten kanssa.

$-SO_2R^5$ -ryhmiä voidaan myös aikaansaada antamalla dihydroksi-yhdisteen reagoida sopivasti substituoidun sulfeenin kanssa samoissa olosuhteissa kuin mitä edellä on kuvattu substituoitujen keteenien yhteydessä. Lisäksi mikä tahansa sulfonaattia muodostava reaktio voidaan suorittaa käyttäen dihydroksi-yhdistettä dianioni-muodossa kuten edellä on kuvattu.

Edulliset suojatut lähtöyhdisteet ovat sellaisia, joissa suojaryhmä, R^3 , on metaanisulfonyyli, p-tolueenisulfonyyli, asetyyli, bentsoyyli, p-anisoyyli ja bentseenisulfonyyli. Muita edullisia suojaryhmiä ovat sellaiset, joissa R^3 on CO_2R^5 ; jossa R on $-SO_3R^5$; jossa R^5 on C_1-C_4 -primaarinen tai sekundaarinen alkyyli; ja jossa R^5 on fenyyli, p-tolyyli, p-anisyyli tai mono- tai di(halo tai nitro)fenyyli.

Asyloiminen

Suojatun lähtöyhdisteen asylointi voidaan tehdä joko asyloimisaineella, joka sisältää halutun tuotteen aminoetoksi-ryhmän, tai sen prekursorilla kuten seuraavassa esitetty.



20 Asyloimisaineet kuvataan yksityiskohtaisesti myöhemmin.

Reaktioiden B ja C asyloiminen on Friedel-Crafts asyloiminen ja se suoritetaan tavanomaisella tavalla. Joko Lewis-happoa tai protoni-happoa voidaan käyttää Friedel-Crafts katalyyttinä; Erinomainen kuvaus sellaisista katalyyteistä on julkaisussa Olah: Friedel-Crafts and Related Reactions, Interscience Publ., New York, London and Sidney, 1963, vol. I, luvut III ja IV.

Kuten Olah on esittänyt niin klassilliset Friedel-Crafts katalyytit olivat Lewis-happoja. Sellaiset metallihalogenidit kuten aluminiumkloridi, aluminiumbromidi, sinkkikloridi, booritrifluoridi, booritrikloridi, booritribromidi, titaanitetrakloridi, titaanitetrabromi-

30

di, stannikloridi, stannibromidi, vismuttitrikloridi ja ferrikloridi ovat hyvin tunnettuja katalyyttejä ja käyttökelpoisia tässä asyloimisessa, erikoisesti asyloimisessa reaktiota B varten. Protonihappokatalyytit ovat
 5 myöskin käyttökelpoisia tätä asyloimista varten, erikoisesti reaktion C asylointia varten ja ne ovat sellaisia aineita kuin fosforihappo, polyfosforihappo, perkloorihappo, kloorisulfonihappo, alkyylisulfonihapot kuten metaanisulfonihappo ja etaanisulfonihappo, tolu-
 10 eenisulfoni- ja bentseenisulfonihapot, rikkihappo, kloorietikkahappo ja trifluorietikkahappo. On edullista suorittaa asyloiminen aluminiumkloridilla tai trifluorimetaanisulfonihapolla.

Asyloiminen suoritetaan tavallisesti liuottimes-
 15 sa ja mitä tahansa inerttiä orgaanista liuotinta, joka ei merkittävästi vaikuta olosuhteisiin, voidaan käyttää. Esim. halogenoituja liuottimia kuten dikloorimetaania, 1,2-dikloorietaania, kloroformia ja sen kaltaisia voidaan käyttää samoin kuin aromaattisia liuottimia kuten
 20 bentseeniä, klooribentseeniä ja sen kaltaisia, alkaaneja kuten petrolieetteriä, heksaania ja senkaltaisia ja nitrohiilivetyjä kuten nitrobentseeniä ja nitroalkaaneja.

On todettu että tolueeni helposti asyloituu
 25 Friedel-Crafts asyloimisvaiheessa käytetyissä olosuhteissa ja siten on tärkeätä silloin kun tolueenia käytetään menetelmän aikaisemmassa vaiheessa poistaa se niin täydellisesti kuin mahdollista suojatusta lähtöyhdisteestä asyloimisaineen häviön välttämiseksi.

Asyloimiset voidaan suorittaa lämpötiloissa vaihdellen suunnilleen huoneen lämpötilasta noin 100°C:seen, edullisesti reaktioseoksen paluujäähdytyslämpötilassa silloin kun menetelmiä katalysoidaan protoni-happokatalyytillä, trifluorimetaanisulfonihapolla, ja edullisesti suunnilleen huoneen lämpötilassa silloin kun mene-
 35 telmiä katalysoidaan Lewis-hapolla.

Asyloimisaine on sopivan bentseenihapon aktiivinen muoto, jossa R^6 on yksi "aktiivisista ryhmistä", kuten klooriatomi, bromiatomi tai aktivoiva esteri. Sopivia aktivoivia estereitä muodostetaan hydroksibent-

5 sotriatsolin, asyyli-imidatsolien, nitrofenolien, pentakloorifenolin, N-hydroksisukkinimidin, disykloheksyylikarbodiimidin ja senkaltaisten kanssa. Ryhmä R^6 voi myös merkitä anhydridiä, erikoisesti seka-anhydridiä, joka muodostetaan pienten karboksyylihappojen kuten etik-

10 kahapon, muurahaishapon ja erikoisesti sulfonihappojen kanssa.

Edulliset asyloimisaineet ovat sellaisia, joissa R^6 on kloori tai bromi. Siten kaikkein edullisimmat yksittäiset asyloimisaineet ovat 4-(2-piperidinoetoksi)-

15 bentsoyylikloridi, 4-(2-piperidinoetoksi)bentsoyylibromidi, 4-(2-pyrrolidinoetoksi)bentsoyylikloridi, 4-(2-pyrrolidinoetoksi)bentsoyylibromidi, 4-/2-(3-metyylipyrrolidino)etoksi/bentsoyylibromidi ja 4-/2-(3-metyylipyrrolidino)etoksi/bentsoyylibromidi.

20 On edullista silloin kun emäksinen sivuketju liitetään edellä kuvatun reaktion B mukaisesti käyttää asyloimisaineena pientä ylimäärää (1,05-1,5 molaarinen) itse bentsoyylihalogenidia ja käyttää Friedel-Crafts katalyyttinä pientä molaarista ylimäärää trifluorimeta-

25 nisulfonihappoa, tai vaihtoehtoisesti fluorisulfonihappoa, p-tolueenisulfonihappoa, dihalofosforihappoa tai väkevää rikkihappoa. Vaihtoehtoisesti reaktio myös suoritetaan edullisella tavalla käyttämällä olennaista ylimäärää (1,5 - 3,5 molaarinen) bentsoyylihalogenidia kun

30 läsnä on suuri ylimäärä (2-12 molaarinen) aluminiumkloridia; muita Lewis-happokatalyyttejä kuten aluminiumbromidia ja senkaltaisia voidaan myös käyttää.

Suoritettaessa asyloiminen edellä kuvatun reaktion C mukaisesti on edullista suorittaa se kun läsnä

35 on sellaista voimakasta happoa, joka on juuri edellä

kuvattu. Tässä reaktiossa täysi ekvivalentti happoa ei ole välttämätön; katalyyttinen määrä happoa riittää. On edullista suorittaa asyloimisvaihe inertissä halogenoidussa liuottimessa kuten kloroformissa, dikloorime-
 5 taanissa, bentseenissä, 1,2-dikloorietaanissa ja sen kaltaisessa. Sellaiset asyloimisreaktiot on yleisesti kuvattu julkaisussa Effenberger: Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, 151-230, erikoisesti 163-65 (1980).

Korvausreaktio

10 Kun lähtöaine asyloidaan edellä kuvatun reaktion C mukaisesti tuotteen aminoryhmä sen jälkeen saatetaan paikoilleen korvaamalla X-ryhmä sopivalla sekundäärisellä amiinilla. X-ryhmät ovat poistuvia ryhmiä, edullisesti kloori tai bromi, jotka helposti korvataan
 15 amiinilla tunnettujen menetelmien mukaan.

Esim. korvausreaktio suoritetaan inertissä liuottimessa kuten ketoneissa kuten asetonissa tai metyyli-
 etyyli-ke-tonissa, estereissä kuten etyyliasetaatissa ja propyyliformaattissa, alkoholeissa kuten metanolissa
 20 tai etanolissa, nitriileissä kuten asetonitriilissä tai amideissa kuten dimetyyliasetamidissa ja dimetyyli-formamidissa, tai sellaisissa inerteissä liuottimissa kuten heksametyylifosforamidissa, ja kun läsnä on happoa sitovaa ainetta kuten alkalimetallikarbonaattia tai
 25 -bikarbonaattia tai sen kaltaista. Tarvitaan ainakin ekvimolaarinen määrä happoa sitovaa ainetta ja edullisesti kohtuullinen määrä. Korvausreaktio suoritetaan ympäristön lämpötilassa tai se voidaan suorittaa kohtuullisesti korotetussa lämpötilassa suunnilleen huoneen
 30 lämpötilasta reaktioseoksen paluujäähdytyslämpötilaan.

Edullisemmin korvausreaktio suoritetaan kun läsnä on myös katalyyttinen määrä jodidi-onia, joka toimii katalyyttinä reaktiota varten. Käytettäessä jodidia
 seoksessa lämpötila-alue on alempi, noin 0°C:sta edul-
 35 lisesti huoneen lämpötilaan, vaikkakin korotetut lämpötilat ovat mahdollisia tietyissä tapauksissa.

Lisäksi amiinin anioni voidaan muodostaa ennen kuin reaktio suoritetaan saattamalla kosketukseen hyvin voimakkaan emäksen kuten natriumhydridin tai alkyylililium-yhdisteen kanssa. Anionin käyttö ei muulla tavalla
 5 muuta tapaa, jolla korvausreaktio suoritetaan, lukuunottamatta sitä ettei tarvita happoa sitovaa ainetta.

Suojauksen poisto

Dihydroksi-yhdiste saadaan keksinnön mukaisesti lohkaisemalla suojaryhmät, R^3 , asyloiduista yhdisteistä.
 10 Sekä $-COR^5$ - että $-SOR^5$ -suojatuista yhdisteistä poistetaan suojaryhmät yksinkertaisesti hydrolysoimalla voimakkailla tai kohtuullisesti voimakkailla emäksillä. Esim. sellaisia emäksiä kuin alkalimetallihydroksideja voidaan käyttää hydrolyysiä varten lämpötilassa noin
 15 ympäristön lämpötilasta noin $100^{\circ}C$:seen saakka. Luonnollisesti tarvitaan ainakin kaksi ekvivalenttia emästä. Sellaiset hydrolyysit suoritetaan sopivasti hydroksyyli-liuottimissa, erikoisesti vesipitoisissa alkanoleissa. Reaktiot voidaan kuitenkin myös suorittaa missä tahansa
 20 sopivassa liuottimessa, joita käytetään hydrolyysireaktioissa, kuten polyoleissa esim. etyyliglykolissa, eettereissä kuten tetrahydrofuraanissa ja senkaltaisessa, ketoneissa, kuten asetonissa ja metyyli-etyyli-ketonissa ja muissa polaarissa veden kanssa sekoittuvissa liuot-
 25 timissa kuten dimetyylisulfoksidissa. Edellinen liuotinjärjestelmä on metanolin ja tetrahydrofuraanin seos huoneen lämpötilassa. Lohkaiseminen voidaan myös suorittaa käyttämällä muita emäksiä, kuten esim. natriummetoksidia, kalium-t-butoksidia, hydratsiinia, hydrok-
 30 syyliamiinia, ammoniakkia, alkalimetalliamideita ja sekundäärisiä amiineita kuten dietyyliamiineita ja senkaltaisia. Tietyissä tapauksissa käytettäessä erittäin voimakkaita emäksiä reaktiolämpötilat alueella suunnit-
 35 leen $0^{\circ}C$:sta ympäristön lämpötilaan antavat riittävän nopeita reaktionopeuksia.

Hydrolyysivaihe soveltuu hyvin reaktion emäksen

5 kanssa 2-faasi-järjestelmässä käyttämällä faasi-siirto-
katalyyttiä. Sellaiset katalyytit ovat hyvin tunnettuja
ja niihin kuuluvat muun muassa tetra-alkyyli-ammonium-
halogenidit ja kruunu-eetterien joukosta disykloheksyyli-
18-kruunu-6-eetteri.

10 Koskien yhdisteitä, jotka on suojattu $-COR^5-$
ryhmillä, hydrolyysi suoritetaan myös helposti happo-
katalyyteillä, kuten metaanisulfonihapolla, kloorivedyl-
lä, bromivedyllä, rikkihapolla, bromivedyn ja etikkahapon
seoksella tai happamilla ioni-vaihtohartseilla. Sellaiset
15 hapolla kataloidut hydrolyysit suoritetaan hydroksyyli-
liuottimissa, kuten vedessä, alkanoleissa, vesipitoisis-
sa alkanoleissa tai tetrahydrofuraanin ja metanolin
seoksessa. On edullista suorittaa sellaiset hydrolyysit
15 suunnilleen seoksen paluujäähdytyslämpötilassa, mutta
käytettäessä erikoisen voimakkaita happoja lämpötilat
niinkin alhaiset kuin huoneen lämpötila ovat tehokkaita.

20 Kun lähtöyhdiste asyloidaan edellä kuvatun
reaktion C:n mukaisesti voi korvausreaktio haluttaessa
tapahtua ennen suojauksen poistamista tai sen jälkeen.

25 Kaikki edellä kuvatut reaktiovaiheet antavat
hyväksyttäviä saantoja silloin kun käytetään stökiomet-
risiä määriä reaktiokomponentteja lukuunottamatta tiet-
tyjä spesifisiä tapauksia, joista edellä on huomautettu
30 tietyissä spesifisissä vaiheissa. Kuten on normaalia
orgaanisessa kemaissa saadaan parantuneita saantoja
käytettäessä ylimäärää jotakin reaktiokomponenttia ja
on käytännöllistä käyttää ylimäärää halpaa tai helposti
saatavaa reaktiokomponenttia. Esimerkiksi muodostetta-
30 essa suojattuja lähtöyhdisteitä on käytännöllistä ja
taloudellista käyttää ylimäärää asyloimis- tai sulfonoi-
misainetta kalliimman dihydroksi-lähtöyhdisteen täydellisen
reaktion varmistamiseksi. Ylimääriä alueella
noin 1 - 25 % käytetään tavallisesti silloin kun halu-
35 taan ylimäärää yhtä reaktiokomponenttia.

Yhdisteitä annostellaan hyvin usein happoadditio-suoloina. Suolat muodostetaan kuten on tavallista orgaanisessa kemiassa antamalla keksinnön mukaisesti valmistetun yhdisteen reagoida sopivan hapon kanssa. Suoloja
 5 muodostuu nopeasti suurella saannolla kohtuullisissa lämpötiloissa ja ne usein valmistetaan pelkästään eristämällä yhdiste sopivasta happamesta pesunesteestä synteesin viimeisenä vaiheena. Esim. suoloja voidaan muodostaa epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kuten bromivetyhapon, jodivetyhapon, sulfonihappojen kuten naftaleenisulfonihapon, metaanisulfonihapon ja tolueenisulfonihapon, rikkihapon, typpihapon, fosforihapon, viinihapon, pyrorikkihapon, metafosforihapon, meripihkahapon, muurahaishapon, ftaalihapon, maitohapon ja sen kaltai-
 10 sen kanssa, kaikkein edullisimmin kloorivetyhapon, sitruunahapon, bentsoehapon, maleiinihapon, etikkahapon tai propionihapon kanssa. Suolaa muodostava happo liuotetaan sopivan orgaaniseen liuottimeen tai vesipitoiseen orgaaniseen liuottimeen, kuten alkanoliin, ketoniin tai esteriin. Tätä tarkoitusta varten edullinen tekniikka hydrokloridien valmistamiseksi on liuottaa vapaa
 20 emäs sopivaan liuottimeen ja antaa kloorivedyn kuplia sen lävitse.

Yhdisteet ovat käyttökelpoisia estrogeenisessä, antiestrogeenisessä ja antiandrogeenisessä terapiassa.
 25 Siten ne ovat käyttökelpoisia hoidettaessa umpierityselinten patologisia tiloja, jotka ovat riippuvaisia tai osittain riippuvaisia estrogeenista tai antrogeenista. Sellaisiin tiloihin kuuluvat nisäsyöpä, nisä-sidekudossolusairaus, eturauhasen syöpä ja eturauhasen hyvälä-
 30 tuinen liikakasvu.

US-patentissa 4 133 814 on esitetty että tietyt yhdisteet on myös käyttökelpoisia syöpää estävinä ja hedelmöittymistä estävinä lääkkeinä. Keksinnön mukaisesti valmistetun edullisen yhdisteen 6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-piperidinoetoksi)bentsoyyli/-
 35

bentso/b/tiefeenin antiestrogeninen ja antiandrogeeninen tehokkuus on esitetty yksityiskohtaisesti Charles D. Jones'in hakemuksessa koskien antiestrogenista ja antiandrogeenista bentsotiofeeniä, joka hakemus on jätetty samana päivänä kuin esillä oleva hakemus.

Ihmiselle annettavan yhdisteen annos vaihtelee laajalti. On todettava että voi olla tarpeellista säätää yhdisteen annosta silloin kun sitä annostellaan suolana, kuten lauraattina, jonka suolaa muodostavalla osalla on huomattava molekyyllipaino. Yhdisteiden tehokkaiden annostelumäärien yleinen alue on noin 0,05 mg - 50 mg/kg/päivä. Edullinen annosalue on noin 0,1 - 10 mg/kg/päivä ja kaikkein edullisin alue on noin 0,1 - 5 mg/kg/päivä. Tietenkin on usein käytännöllistä annostella yhdisteen päivittäinen annos osina päivän kuluessa.

Yhdisteiden annostelutapa ei ole kriittinen. Yhdisteet tunnetusti absorboituvat ruuansulatuskanavasta ja siten on tavallisesti edullista annostella yhdiste suun kautta yksinkertaisuuden vuoksi. Kuitenkin yhdisteet ovat yhtä tehokkaita annosteltuna ihonalaisesti tai peräpuikkoina mikäli näin halutaan tietyissä tapauksissa.

Yhdisteet annostellaan tavallisesti farmaseuttisina koostumuksina. Tavallisia annostelumuotoja kuten tabletteja, kapseleita, liuoksia, parenteraalisia liuoksia, lääkenappeja, peräpuikkoja ja suspensioita voidaan käyttää. Koostumukset formuloidaan siten että ne sisältävät päivittäisen annoksen tai osan päivittäisestä annoksesta annosyksikkönä, joka voi olla yksi tabletti tai kapseli tai nesteen tietty tilavuus. Yleensä koostumukset sisältävät noin 0,000006 - 60 % yhdistettä riippuen halutusta annoksesta ja käytettävästä koostumuksesta.

Yhdisteiden aktiviteetti ei riipu koostumuksesta, jossa sitä annostellaan tai koostumuksen väkevyydestä. Niinpä koostumukset valitaan ja formuloidaan yksinomaan sopivuuden ja taloudellisuuden perusteella.

Seuraavat valmisteet ja esimerkit kuvaavat keksinnön mukaista menetelmää. Useat tuotteista on identifioitu ydinmagneettisella resonanssi(mnr)-analyysillä. Sellaiset analyysit suoritettiin arvolla 100 mHz

5 deuterokloroformissa ellei toisin ole ilmoitettu. Ensimmäinen valmistus osoittaa dihydroksi-lähtöyhdisteen synteesin.

Tässä hakemuksessa kaikki lämpötilat on ilmoitettu Celsius-asteina. Kaikki määrät, suhteet, väkevyydet, osuudet ja sen kaltaiset on ilmoitettu liuottimien suhteina, jotka ovat tilavuusyksikköinä.

Valmistus 1

6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)bentso/b/tiofeeni
100 g 3-metoksibentseenitiolia ja 39,1 g kalium-
15 hydroksidia liuotetaan 300 ml:aan vettä ja lisätään 750 ml:aan denaturoitua etanolia ja pullo pannaan jäädytyslauteelle. Sen jälkeen lisätään kaikkiaan 164 g α -bromi-4-metoksiasetofenonia pienissä erissä ja seosta sekoitetaan 10 minuuttia jäädytyslauteella sen jälkeen
20 kun lisäys on päättynyt ja sitten vielä 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutetaan tyhjöissä ja lisätään 200 ml vettä. Seos uutetaan etyyliasetaatilla ja orgaaninen kerros pestään kahdesti vedellä, kahdesti natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja kahdesti natrium-
25 kloridin vesiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjöissä, jolloin saadaan 202 g raakaa α -(3-metoksifenyyli)-4-metoksiasetofenonia, joka kiteytetään metanolista ja pestään heksaanilla, jolloin saadaan 158 g
30 puhdistettua tuotetta, sp. 53°.

124 g edellä mainittua välituotetta lisätään pienissä erissä 930 g:aan polyfosforihappoa 85°:ssa. Lämpötila nousee 95°:seen lisäyksen aikana ja seosta sekoitetaan 90°:ssa 30 minuuttia lisäyksen päätyttyä ja
35 sen jälkeen sekoitetaan vielä 45 minuuttia samalla kun se jäähtyy ilman ulkopuolista kuumentamista. Sen jälkeen

seokseen lisätään 1 litra murskattua jäätä ja käytetään ulkoista jäähaudetta lämpötilan kontrolloimiseksi samalla kun jää sulaa ja laimentaa hapon. Lisätään vielä 500 ml vettä ja vaaleanpunainen sakka suodatetaan ja pestään, ensinnä vedellä ja sitten etanolilla. Kiinteät aineet kuivataan tyhjössä 40^o:ssa, jolloin saadaan 119 g raakaa 6-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-bentso/b/tiofeenia. Raakatuote lietetään kuumaan metanoliin, suodatetaan ja pestään kylmällä metanolilla ja kiinteä aine kiteytetään uudelleen 4 litrasta etyyliasettaattia, suodatetaan, pestään heksaanilla ja kuivataan, jolloin saadaan 68 g puhdistettua välituotetta, sp. 187 - 190,5^o.

90 g pyridiinihydrokloridia lisätään pulloon, joka on varustettu tislauispäällä, jäähdyttäjällä ja talteenottopullolla, ja sitä kuumennetaan samalla sekoittaen siihen saakka kunnes lämpötila tislauispäässä on 220^o. Tislauslaite poistetaan, pullo jäähdytetään 210^o:seen ja lisätään 30 g edellä valmistettu dimetoksi-välituotetta. Seos sekoitetaan 210^o:ssa 30 minuuttia ja sen jälkeen kaadetaan 250 ml:aan jäävettä. Sakka uuteaan 500 ml:aan etyyliasettaattia ja orgaaninen kerros pestään 150 ml:lla kyllästettyä vesipitoista natriumbikarbonaattia ja sen jälkeen 150 ml:lla kyllästettyä vesipitoista natriumkloridia. Orgaaninen kerros kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin tyhjössä, jolloin saadaan 25,5 g haluttua välituotetta, sp. >260^o.

Seuraava ryhmä valmistuksia kuvaa suojattujen lähtöyhdisteiden synteesiä, joissa on erilaisia R-ryhmiä.

Valmistus 2

6-ateksi-2-(4-asetoksifenyyli)bentso/b/tiofeeni
 40 g 6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-bentso/b/-
 tiofeenia liuotetaan 800 ml:aan vedetöntä pyridiiniä
 5 ja lisätään 41,6 g etikkahappoanhydridiä ja 100 mg
 4-dimetyyliaminopyridiiniä. Seoksen annetaan seistä
 yli yön huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen haihdute-
 taan öljymäiseksi jäännökseksi tyhjössä. Jäännös liete-
 10 tään 3 litralla vettä samalla voimakkaasti sekoittaen
 ja saostuneet kiteet otetaan talteen suodattamalla
 ja pestään hyvin vedellä. Kiinteä aine kuivataan 80^o:ssa
 tyhjössä, jolloin saadaan 52,5 g asetyyli-suojattua vä-
 lituotetta, sp. 208-210^o.

Valmistus 3

15 6-bentsoyylioksi-2-(4-bentsoyylioksifenyyli)-
 bentso/b/tiofeeni
 Synteesi suoritetaan tarkalleen valmistuksessa 2
 kuvatus menetelmän mukaan lukuunottamatta sitä että
 käytetään 51,1 g bentsoyylikloridia etikkahappoanhydri-
 20 din asemesta. Tuotteena saadaan 73,7 g haluttua bentso-
 yyli-suojattua välituotetta valkoisina kiteinä, sp. 216-
 218^o.

Valmistus 4

25 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyyli-
 oksifenyyli)bentso/b/tiofeeni
 20 g 6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-bentso/b/-
 tiofeenia liuotetaan 400 ml:aan pyridiiniä yhdessä 23,4
 g:n kanssa metaanisulfonyylikloridia ja 50 mg:n kanssa
 4-dimetyyliaminopyridiiniä. Seosta sekoitetaan typpi-
 30 atmosfäärissä yli yön huoneen lämpötilassa ja sen jäl-
 keen kaadetaan 2 litraa vettä ja sekoitetaan voimakkaas-
 ti. Kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla ja pes-
 tään peräkkäin vedellä, metanolilla ja dietyylieette-
 rillä. Pesty aine kuivataan sen jälkeen tyhjössä 60^o:ssa,
 35 jolloin saadaan 32,5 g haluttua välituotetta, sp. 195-197^o.

Valmistus 5

6-bentseenisulfonyylioksi-2-(4-bentseenisulfonyylioksifenyyli)bentso/b/tiofeeni

Synteesi suoritetaan olennaisesti valmistuksen 2 mukaisesti lukuunottamatta sitä että käytetään 64,1 g bentseenisulfonyylikloridia etikkahappoanhydridin asemesta. Tuotetta käsitellään edelleen siten kuin valmistuksessa 2 on kuvattu, jolloin saadaan 85 g raakatuotetta, sp. 138-139^o, joka kiteytetään kahdesti metanoli/etyyliasetaatista 1/4, jolloin saadaan puhdistettu väli-
tuote, sp. 146-148^o.

Seuraava ryhmä esimerkkejä kuvaa keksinnön mukaisen menetelmän asylointivaihetta.

Esimerkki 1

6-asetoksi-2-(4-asetoksifenyyli)-3-/4-(2-pyrrolidinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni-
hydrokloridi

25 g 4-(2-pyrrolidinoetoksi)bentsoehappo-hydrokloridia muutetaan happokloridiksi liuottamalla se 200 ml:aan 1,2-dikloorietaania ja lisäämällä 1 pisara dimetyyliformamidia ja 36,5 g tionyylikloridia. Seosta sekoitetaan paluujäähdyttäen typpiatmosfäärissä 2 tuntia ja sen jälkeen haihdutetaan tyhjöissä, jolloin saadaan nahanvalkoinen happokloridi.

Happokloridiin lisätään 1 litra 1,2-dikloorietaania, 20 g 6-asetoksi-2-(4-asetoksifenyyli)bentso/b/tiofeenia ja 73,4 g aluminiumkloridia, jolloin viimeksi-
mainittu lisätään noin 3 minuutin aikana samalla voimakkaasti sekoittaen. Sen jälkeen seosta sekoitetaan 1 tunti ja kaadetaan 1 litraan jäävettä. Kerrokset erotetaan ja vesipitoinen kerros uutetaan kolmasti 200 ml:n erillä lämmintä kloroformia. Orgaaniset kerrokset yhdistetään, kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjöissä, jolloin saadaan keltainen öljy, jota ei puhdisteta edelleen.

Esimerkki 2

6-bentsoyylioksi-2-(4-bentsoyylioksifenyyli)-3-
/4-(2-pyrrolidinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/-
tiofeenihydrokloridi

- 5 Happokloridi muodostetaan 18,1 g:sta 4-(2-pyrrolidinoetoksi)bentsoehappo-hydrokloridia esimerkin 1 mukaisesti. Happokloridilla asyloidaan 20 g 6-bentsoyylioksi-2-(4-bentsoyylioksifenyyli)-bentso/b/tiofeenia esimerkissä 1 kuvatulla tavalla käyttäen 53,2 g aluminiumkloridia.
- 10 Näyte epäpuhdasta tuotetta, ruskeanvärinen vaahto, kiteytetään uudelleen denaturoidusta etanolista, jolloin saadaan analyyttinen näyte, sp. 218-222⁰.

Esimerkki 3

- 15 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonylioksifenyyli)-3-/4-(2-pyrrolidinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni-hydrokloridi

- Happokloridi käsittäen 20,4 g 4-(2-pyrrolidinoetoksi)bentsoehappo-hydrokloridia valmistetaan esimerkissä 1 kuvatulla tavalla ja käytetään asyloimaan 20 g 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonylioksifenyyli)-bentso/b/tiofeenia esimerkissä 1 kuvatulla tavalla lu-
20 kuunottamatta sitä että aluminiumkloridin määrä on 60 g, josta 30 g lisätään aluksi ja loput lisätään 10 g:n erissä 15 minuutin välein. Reaktioseosta sekoitetaan 16 tun-
25 tia ja käsitellään edelleen esimerkissä 1 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan öljy, joka kiteytetään denaturoidusta etanolista, jolloin saadaan 27,5 g puhdistettua tuotetta, sp. 196-199⁰C. 4 g:n näyte puhdistetaan edelleen kromatografoimalla, jolloin saadaan analyyttinen näy-
30 te, sp. 207-207,5⁰.

Esimerkki 4

- 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonylioksifenyyli)-3-/4-(2-dimetyyliaminoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni-hydrokloridi
- 35 Happokloridi valmistetaan 8,8 g:sta 4-(2-dimetyyliaminoetoksi)bentsoehappo-hydrokloridia esimerkissä 1

kuvatulla tavalla ja happokloridiin lisätään 4 g 6-metaa-
 nisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)-
 bentso/b/tiofeenia, 150 ml 1,2-dikloorietaania ja 14,4 g
 aluminiumkloridia, josta 4,8 g lisätään aluksi ja 3,2 g
 5 lisätään annoksittain 15 minuutin välein. Reaktioseos
 kaadetaan jäähän 45 minuutin kuluttua sen jälkeen kun
 aluminiumkloridin viimeinen lisäys on päättynyt. Vesi-halo-
 geenihili-seoksessa muodostunut sakka otetaan talteen
 suodattamalla ja kuivataan ilmassa, jolloin saadaan 6,2 g
 10 epäpuhdasta tuotetta, joka kiteytetään 90 ml:sta metano-
 lia, jolloin saadaan 5,4 g puhdasta tuotetta, sp. 204-
 206°.

Esimerkki 5

6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyyli-
 15 oksifenyyli)-3-/4-(2-heksametyyleeni-iminoetoksi)-
 bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni-hydrokloridi

Valmistetaan happokloridi 5,6 g:sta 4-(2-heksame-
 tyyleeni-iminoetoksi)bentsoehappo-hydrokloridia esimerkis-
 sä 1 kuvatulla tavalla lukuunottamatta sitä että liuot-
 20 timena käytetään 50 ml tolueenia. Happokloridiin lisä-
 tään 150 ml 1,2-dikloorietaania, 13,4 g aluminiumklori-
 dia ja 5,0 g 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfo-
 nyylioksifenyyli)bentso/b/tiofeenia. Seosta sekoite-
 taan 30 minuuttia ja lisätään vielä 1,7 g aluminiumklori-
 25 dia. Sen jälkeen kun on vielä sekoitettu 15 minuuttia
 reaktioseos kaadetaan jäälle. Kerrokset erotetaan ja ve-
 sipitoinen kerros pestään kahdesti 50 ml:n erillä kloro-
 formia. Orgaaniset kerrokset yhdistetään ja pestään
 25 ml:lla natriumkloridin vesiliuosta. Orgaaninen liuos
 30 kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdute-
 taan kuiviin, jolloin saadaan 9,5 g öljyä, jota ei puh-
 disteta edelleen.

Esimerkki 6

3-/4-(2-dietyyliaminoetoksi)bentsoyyli/-6-me-
 35 taanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyylioksi-
 fenyyli)bentso/b/tiofeeni-hydrokloridi

5,2 g 4-(2-dietyyliaminoetoksi)-bentsoehappo-
 hydrokloridia muutetaan happokloridiksi ja käytetään
 asyloimaan 5 g 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisul-
 fonyylioksifenyyli)bentso/b/tiofeenia esimerkin 5 mu-
 5 kaisesti. Aluminiumkloridin määrä on 15,1 g ja reaktio-
 seosta sekoitetaan 1,5 tuntia lisäyksen jälkeen. Seosta
 käsitellään siten kun on kuvattu esimerkissä 5, jolloin
 saadaan keltainen vaahto, joka alkaa kiteytyä seistes-
 sään useita päiviä. Se sekoitetaan denaturoidun etanolin
 10 kanssa ja kiteytetään denaturoidusta etanolista, jolloin
 saadaan 6,5 g puhdasta kiteistä tuotetta, sp. 172-174^o.

Esimerkki 7

3-/4-(2-di-isopropyyliaminoetoksi)bentsoyyli/-6-
 metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyylioksi-
 15 fenyyli)bentso/b/tiofeeni-hydrokloridi
 7,6 g 4-(2-di-isopropyyliaminoetoksi)bentsoe-
 happoa-hydrokloridia muutetaan happokloridiksi esimer-
 kissä 1 kuvatulla tavalla ja käytetään asyloimaan 5 g
 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyylioksife-
 20 nyyli)bentso/b/tiofeenia kun läsnä on 20 g aluminiumklo-
 ridia. Käsiteltäessä edelleen esimerkissä 4 kuvatulla
 tavalla saadaan 7,4 g kiteistä tuotetta sen jälkeen kun
 eristetty öljy on sekoitettu denaturoidun etanolin kanssa.
 Tuote kiteytetään denaturoidusta etanolista, jolloin
 25 saadaan 6,5 g puhdistettua tuotetta, ja 1,5 g:n määrä
 puhdistetaan edelleen kromatografoimalla käyttäen sili-
 kageeliä ja eluoimalla metanoli/kloroformilla 1:3, jol-
 loin saadaan 1,15 g analyttistä näytettä, sp. 198-201^o.

Esimerkki 8

30 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyyli-
 oksifenyyli)-3-/4-(2-morfolinoetoksi)bentsoyyli/-
 bentso/b/tiofeeni-hydrokloridi

Esimerkin 7 mukaista menetelmää käytetään otsikoi-
 dun tuotteen valmistamiseksi käyttämällä 7,2 g 4-(2-
 35 morfolinoetoksi)bentsoehappo-hydrokloridia ja 5 g 6-me-
 taanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)-

bentso/b/tiofeenia. Saadaan 4,25 g uudelleenkiteytettyä tuotetta, josta 1,25 g puhdistetaan kromatograafisesti siten kun esimerkissä 7 on kuvattu, jolloin saadaan 0,9 g erittäin puhdasta tuotetta, sp. 197-200°.

5

Esimerkki 9

6-asetoksi-2-(4-asetoksifenyyli)-3-/4-(2-piperidinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni-hydrokloridi

Valmistetaan asyloimisaine happokloridin muodossa yhdistämällä 26,3 g 4-(2-piperidinoetoksi)bentsoehappo-hydrokloridia, 36,5 g tionyylikloridia ja 1 pisara dimetyyliformamidia 200 ml:ssa 1,2-dikloorietaania ja seosta sekoitetaan paluujäähdyttään 2 tuntia typpi-atmosfäärissä. Sen jälkeen seos haihdutetaan tyhjössä 15 kuiviin halutun 4-(2-piperidinoetoksi)bentsoyylikloridi-hydrokloridin saamiseksi, joka liuotetaan 1 litraan 1,2-dikloorietaania. Liuokseen lisätään 20 g 6-asetoksi-2-(4-asetoksifenyyli)bentso/b/tiofeenia ja seosta sekoitetaan voimakkaasti. Sen jälkeen siihen lisätään 3 minuutin aikana 20 73,4 g aluminiumkloridia. Lisäyksen aikana reaktioseos muuttui tummanruskeaksi ja vapautuu kloorivetyä. Seosta sekoitetaan 1 tunti ja kaadetaan 1 litraan jäävettä. Kerrokset erotetaan ja vesipitoinen kerros uutetaan kolmasti 200 ml:n erillä lämmintä kloroformia. 25 Orgaaniset kerrokset yhdistetään ja kuivataan magnesiumsulfaatilla ja sen jälkeen suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan ruskeankeltaista öljyä, jota ei puhdisteta. Halutun tuotteen läsnäolo vahvistetaan ohutkerros-kromatografiolla (TLC) käyttäen silikageeliä ja eluoiden kloroformi/metanolilla 9/1, mikä osoittaa 30 että pääosa ainesosasta juoksi samalla R_f -arvolla kuin autenttinen 6-asetoksi-2-(4-asetoksifenyyli)-3-/4-(2-piperidinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni.

35

Esimerkki 10

6-bentsoyylioksi-2-(4-bentsoyylioksifenyyli)-3-
/4-(2-piperidinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tio-
feeni-hydrokloridi

- 5 Tämän esimerkin mukainen menetelmä suoritetaan samalla tavalla kuin esimerkin 9 mukainen menetelmä lähtemällä happokloridista, joka muodostetaan 18,9 g:sta 4-(2-piperidinoetoksi)bentsoehappo-hydrokloridia ja 20 g:sta 6-bentsoyylioksi-2-(4-bentsoyylioksifenyyli)bentso-
10 /b/tiofeenia. Reaktioseosta sekoitetaan 1,5 tuntia ja sen jälkeen käsitellään edelleen esimerkissä 9 kuvatulla tavalla halutun tuotteen saamiseksi öljynä. Pieni määrä raakatuotetta kiteytetään denaturoidusta etanolista, jolloin saadaan analyttinen näyte, sp. 230-233^o, jonka
15 identiteetti vahvistetaan nmr-analyysillä.
- δ 1,30-2,50 (6H, m, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$); 2,50-3,75 (6H, m, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ja $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4,56 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 6,77 (2H, d, J = 9Hz, aromaattinen ryhmä O-asemassa OCH_2 :n suhteen); 7,10 (2H, d, J = 9Hz, aromaattinen ryhmä O-asemassa OC :n suhteen); 7,10-7,90 (17H, m, aro-
20 maattinen); 8,00-8,27 (6H, m, aromaattinen ryhmä O-asemassa C :n suhteen); 12,30-12,80 (1H, leveä s, NH).

Esimerkki 11

- 25 6-bentseenisulfonyylioksi-2-(4-bentseenisulfonyylioksifenyyli)-3-/4-(2-piperidinoetoksi)-bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni-hydrokloridi

- Happokloridi muodostetaan 8,21 g:sta 4-(2-piperidinoetoksi)bentsoehappo-hydrokloridia esimerkissä 9 kuvatulla tavalla ja yhdistetään 10 g:n kanssa 6-bentseenisulfonyylioksi-2-(4-bentseenisulfonyylioksifenyyli)-
30 bentso/b/tiofeenia 500 ml:ssa 1,2-dikloorietaania ja käsitellään 22,9 g:lla aluminiumkloridia. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa yli yön ja käsitellään edelleen esimerkissä 9 kuvatulla tavalla. Saadaan 15 g ruskeata vaahtoa, joka ei kiteydy. 1 g:n näyte raakatuotetta puhdistetaan kolonnikromatografialla käyttäen

4 x 20 cm silikageeli-kolonnia ja eluoiden ensinnä kloroformilla ja sitten kloroformilla, jossa on 25 % metanolia. Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistetään, käsitellään kloorivetyhapolla hydrokloridisuolan muodostamiseksi ja haihdutetaan kuiviin tyhjöissä, jolloin saadaan tuote öljynä, jonka identiteetti vahvistetaan absorptiomaksimilla kohdassa 1645 cm^{-1} infrapunaspektrissä, joka osoittaa halutun tuotteen -CO-ryhmän. Sen identiteetti vahvistetaan lisäksi muuttamalla se 6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-piperidinoetoksi)-bentsoyyli/bentso/b/tiofeeniksi esimerkissä 28.

Esimerkki 12

6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)-3-/4-(2-piperidinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni-hydrokloridi

Happokloridi muodostetaan 2,0 g:sta 4-(2-piperidinoetoksi)bentsoehappo-hydrokloridia esimerkissä 9 kuvatulla tavalla ja yhdistetään 2 g:n kanssa 6-metaanisulfonyylioksi-2-/4-metaanisulfonyylioksifenyyli)-bentso/b/tiofeenia 50 ml:ssa dikloorimetaania. 2,4 g trifluorimetaanisulfonihappoa lisätään ja seostetaan yli yön paluujäähdyttären. Sitten reaktioseos kaadetaan jäähän ja natriumbikarbonaattiliuokseen ja orgaaninen kerros kuivataan magnesiumsulfaatilla ja suodatetaan. Suodos haihdutetaan tyhjöissä keltaiseksi vaahdoksi, jota käsitellään ylimäärällä 3 %:sta kloorivetyä vedettömässä metanolissa. Seos haihdutetaan kuiviin tyhjöissä, jolloin saadaan valkoista vaahtoa, joka liuotetaan 18 ml:aan kiehuvaan metanolia. Liuos jäähdytetään, jolloin saadaan 3,1 g haluttua tuotetta, sp. $128-130^{\circ}$, mikä identifioidaan nmr-analyysillä $\delta 1,50-2,00$ (6H, m, $\text{N}-(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$); $2,57-3,75$ (6H, m, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ja $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); $3,36$ (3H, s, CH_3SO_2); $3,46$ (3H, s, CH_3SO_2); $4,45$ (2H, leveä t, $\text{J} = 6\text{ Hz}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); $6,97$ (2H, d, $\text{J} = 9\text{ Hz}$, aromaattinen ryhmä 0-asemassa OCH_2 :n suhteen);

7,25-7,80 (8H, m, aromaattinen); 8,25 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$, aromaattinen ryhmä O-asemassa O:n ja S:n suhteen); 10,70-11,00 (1H, leveä s, NH). Infrapuna-absorptio KBr:ssä ketonille C=O on kohdassa 1640 cm^{-1} .

- 5 Ultraviolettia-absorption-maksimit: λ_{maks} (ε) etanolis-
sa: 273 nm. (sh 26,000), 290 (29,500).

Esimerkki 13

- 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyyli-
oksifenyyli)-3-/4-(2-piperidinoetoksi)bentsoyyli/-
10 bentso/b/tiofeeni-hydrokloridi

- Happokloridi valmistetaan 19,7 g:sta 4-(2-pipe-
ridinoetoksi)bentsoehappo-hydrokloridia 200 ml:ssa to-
lueenia ja 44,9 g:sta tionyylikloridia ja happokloridia
käytetään asyloimaan 20 g 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-
15 metaanisulfonyylioksifenyyli)bentso/b/tiofeenia kun
läsnä on 59,6 g aluminiumkloridia. Aluminiumkloridia
lisätään annoksittain 30 minuutin aikana ja reaktioseos-
ta sekoitetaan 16 tuntia. Se kaadetaan 2 litraan jää-
vettä ja tuote uutetaan vesipitoisesta kerroksesta kah-
20 della 200 ml:n erällä lämmintä kloroformia. Orgaaniset
aineet yhdistetään, kuivataan ja haihdutetaan öljyn
saamiseksi, joka kiteytetään 350 ml:sta metanolia, jol-
loin saadaan 28 g raakatuotetta, sp. $133-135^{\circ}$.

- Esimerkkien seuraavat ryhmät kuvaa synteesiä,
25 jossa suojaryhmät lohkaistaan asyloiduista yhdisteistä.

Esimerkki 14

- 6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-pyrroli-
dinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni
6-asetoksi-2-(4-asetoksifenyyli)-3-/4-(2-pyrroli-
30 dinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni, joka on valmis-
tettu asyloimalla 10 g 6-asetoksi-2-(4-asetoksifenyyli)-
bentso/b/-tiofeenia happokloridilla, joka on muodos-
tettu 25 g:sta 4-(2-pyrrolidinoetoksi)bentsoehappo-hydro-
kloridia, lisätään 275 ml:aan metanolia ja sen jälkeen
35 lisätään 55 ml 5N natriumhydroksidia. Seosta sekoitetaan

paluujäähdyttäen 45 minuuttia ja liuotin poistetaan
 tyhjössä. Jäännös liuotetaan 300 ml:aan metanolia ja
 uutetaan kahdesti dietyylieetterillä. Eetterikerrokset
 yhdistetään ja pestään 1N natriumhydroksidilla. Vesipi-
 5 toiset kerrokset yhdistetään ja tehdään happameksi
 pH-arvoon 2-3 ja sen jälkeen tehdään emäksiseksi pH-ar-
 voon 8. Emäksinen liuos uutetaan useita kertoja etyyli-
 asetaatilla ja orgaaniset kerrokset yhdistetään, kuiva-
 taan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan
 10 kiinteäksi aineeksi tyhjössä. Tyhjökuivaamisen jälkeen
 ympäristön lämpötilassa useiden tuntien ajan painaa
 kiinteä aine 10,4 g. Analyysi käyttäen nmr-spektro-
 sekopiaa osoittaa että tuote on haluttu 6-hydroksi-2-
 (4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-pyrrolidinoetoksi)bentso-
 15 yyli/bentso/b/tiofeeni, mutta että suunnilleen ekvimo-
 laarinen määrä etyyliasetaattia on myös läsnä. Paljon
 raakatuotetta käytetään kokeilussa kiteyttämällä ja
 puhdistamalla ja siten ei määrätä mitään tarkkaa koko-
 naissaantoa puhdistettua tuotetta. 1,02 g:n näyte kro-
 20 matografoidaan käyttäen 8,0 g silikageeliä ja eluoiden
 etyyliasetaatti/metanolilla 9/1. Kolonnin koko on
 3 x 27 cm ja otetaan talteen 50 ml:n fraktiot. Fraktiot
 #13-27 antavat keltaista öljyä, joka liuotetaan 30 ml:aan
 1N natriumhydroksidia ja sekoitetaan 15 minuuttia huoneen
 25 lämpötilassa. Sen jälkeen kun on tehty happameksi 32 ml:
 lla 1N kloorivetyhappoa ja tehty emäksiseksi ylimääräl-
 lä kiinteää natriumbikarbonaattia otetaan talteen keltai-
 nen kiinteä aine, joka tyhjökuivauksen jälkeen yli yön
 painaa 0,57 g. Tämä aine on olennaisesti puhdasta tuo-
 30 tetta määrätyn nmr- ja ultravioletti-spektri-arvoilla
 samoin kuin alkuaineanalyysillä.

1,0 g edellä kuvattua raakatuotetta kromatogra-
 foidaan 3 x 30 cm:n silikageeli-kolonnissa eluoimalla
 metanoli/kloroformilla 1/9. Otetaan talteen 50 ml:n
 35 näytteitä ja fraktiot 13-30 yhdistetään ja haihdutetaan
 kuiviin, jolloin saadaan keltaista öljyä, joka liuote-

- taan 30 ml:aan 1N natriumhydroksidia. Typen annetaan kuplia liuoksen lävitse 15 minuuttia ja lisätään jättä ja 32 ml 1N kloorivetyhappoa. Sen jälkeen lisätään 8 ml natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja seosta sekoitetaan 1 tunti ja suodatetaan. Kiinteä aine pestään vedellä ja tyhjökuivataan ja näyte analysoidaan käyttäen 100 MHz nmr dms_o-d₆:ssa
- 5 1,72 (4H, m, N(CH₂CH₂)₂); 2,68 (4H, m, N(CH₂CH₂)₂);
 10 2,94 (2H, t, J = 6Hz, OCH₂CH₂N); 4,15 (2H, t, J = 6Hz, OCH₂CH₂N); 6,68 (2H, d, J = 9Hz, aromaattinen ryhmä o-asemassa OH:n suhteen); 6,85 (1H, q, J_{H4-H5} = 9Hz, J_{H5-H7} = 2 Hz, H5 bentsotiofeeni-renkaassa); 6,93 (2H, d, J = 9Hz, aromaattinen ryhmä o-asemassa OCH₂CH₂N:n suhteen); 7,18 (2H, d, J = 9Hz, aromaattinen m OH:n suhteen); 7,25 (1H, d, J = 9Hz, H4 bentsotiofeeni-renkaassa); 7,67 (2H, d, J = 9Hz, aromaattinen ryhmä o-asemassa CO:n suhteen); 9,75 (2H, leveä s, OH).

Esimerkki 15

- 6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-pyrrolidinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni
- 20 Esimerkissä 1 saatu keltainen öljy liuotetaan 700 ml:aan metanolia ja lisätään 100 ml 5N natriumhydroksidia. Seosta sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen liuotin poistetaan tyhjössä.
- 25 Jäännös liuotetaan 500 ml:aan vettä ja pestään kahdella 500 ml:n erällä dietyylieetteriä. Vesikerros tehdään happameksi pH-arvoon 2 kylmällä metaanisulfonihapolla, laimennetaan noin 3 litraksi ja pestään uudelleen kahdella 1 litran erällä dietyylieetteriä. Vesipitoinen kerros erotetaan, saatetaan tyhjööseen ja tehdään emäksiseksi li-
- 30 säämällä varovaisesti natriumbikarbonaattia. Muodostunut sakka otetaan talteen suodattamalla ja pestään vedellä. Kiinteä aine kuivataan tyhjössä 70°C:ssa, jolloin saadaan 13 g epäpuhdasta tuotetta, joka liuotetaan 500 ml:
- 35 aan kuumaa asetonia, suodatetaan ja haihdutetaan tilavuus-

teen noin 100 ml. Liuos jäähdytetään ja hierretään, jolloin saadaan 11,3 g tuotetta, joka identifioidaan käyttäen nmr, infrapuna (IR) ja ultraviolettia (UV) ja todetaan olennaisesti identtiseksi esimerkkien 14 ja 18 mukaisten tuotteiden kanssa.

Esimerkki 16

6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-pyrrolidinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni

Esimerkin 2 mukaiseen raakatuotteeseen lisätään 400 ml etanolia, 400 ml vettä ja 55 ml metaanisulfonihappoa. Seosta kuumennetaan höyryhauteella 72 tuntia ja haihtuvat ainesosat haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös laimennetaan noin 4 litraksi vedellä ja liuos pestään kahdella 1 litran erällä puhdasta dietyylieetteriä. Saadut vesipitoiset kerrokset yhdistetään, kaasu poistetaan tyhjöissä ja jäähdytetään noin 20^o:seen lisäämällä jäätä. Sen jälkeen pH säädetään arvoon 8,4 lisäämällä vesipitoista ammoniakkia. Saostuu keltaista ainetta, joka otetaan talteen suodattamalla ja pestään kylmällä vedellä. Kiinteä aine kuivataan 60^o:ssa vakiopainoon 18,8 g ja kiteytetään uudelleen asetonista, jolloin saadaan 16,3 g puhdasta tuotetta, joka identifioituina nmr-, IR- ja UV-spektreillä on olennaisesti identtinen esimerkin 14 ja 18 mukaisten tuotteiden kanssa.

Esimerkki 17

6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-pyrrolidinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni

5 g 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)-3-/4-(2-pyrrolidinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni-hydrokloridia liuotetaan 125 ml:aan denaturoitua etanolia ja 15 ml:aan 5N natriumhydroksidia ja seosta sekoittaen paluujäähdyttäen 1 tunti. Etanoli poistetaan tyhjöissä ja jäännös liuotetaan veteen. Sen jälkeen seos tehdään happameksi 1N kloorivetyhapolla ja sitten emäksiseksi natriumbikarbonaatilla. Emäksinen liuos uutetaan kolmasti 100 ml:n erillä etyyliasetaatia,

kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 3,6 g öljyä tyhjössä. Ohutkerros-kromatografian mukaan öljy sisältää haluttua tuotetta vertailemalla autenttisiin näytteisiin. Se puhdistetaan edelleen kromatografoimalla silikageelillä ja eluoimalla 6 %:lla metanolilla kloroformissa. Kolonnin koko on 3,5 x 2,5 cm ja otetaan talteen 20 ml:n fraktioita. Fraktiot 31-150 sisältävät 2,4 g osittain puhdasta tuotetta, joka identifioidaan ohutkerros-kromatografialla vertailemalla autenttisen näytteen kanssa halutuksi tuotteeksi.

Esimerkki 18

6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-pyrrolidinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni

23,8 g esimerkin 3 mukaista tuotetta lisätään 600 ml:aan tetrahydrofuraania, 240 ml:aan metanolia ja 40 ml:aan 5N natriumhydroksidia. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 60 tuntia ja sen jälkeen haihdutetaan tyhjössä. Jäännös laimennetaan vedellä 400 ml:ksi ja liuos uutetaan varovaisesti dietyylieetterillä 8 tuntia. Vesipitoinen faasi suodatetaan, jäähdytetään alle 10° ja tehdään happameksi pH-arvoon 2 metaanisulfonihapolla. Sen jälkeen se laimennetaan vedellä noin 7 litraksi ja uutetaan dietyylieetterillä. Vesipitoisesta kerroksesta poistetaan kaasu tyhjössä ja tehdään emäkseksi natriumbikarbonaatilla. Saostunut kiinteä aine otetaan talteen ja kuivataan tyhjössä ja puhdistetaan kolonni-kromatografoimalla käyttäen 4,5 x 60 cm:n silikageelikolonnia ja käyttämällä eluanttina gradienttia, joka koostuu 2 litrasta 1 %:sta metanolia kloroformissa päätyen 2 litraan 25 %:sta metanolia kloroformissa. Otetaan talteen 20 ml:n fraktioita ja fraktiot 33-150 antavat 12,5 g tuotetta, sp. 146-147° kiteyttämisen jälkeen asetonista. Sen UV-spektri osoittaa absorptiomaksimia kohdassa 290 nm (32,500). IR-spektri osoittaa maksimia kohdassa 1607 cm⁻¹ johtuen konjugoidusta eenioni-järjestelmästä.

Esimerkki 19

3-/4-(2-dimetyyliaminoetoksi)bentsoyyli/-6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)bentso/b/tiofeeni

- 2 g esimerkin 4 mukaista tuotetta liuotetaan 100 ml:aan denaturoitua etanolia ja 5 ml:aan 5N natriumhydroksidia ja liuosta sekoitetaan paluujäähdyttären typiatmosfäärissä 1,5 tuntia. Sen jälkeen seos haihdutetaan tyhjössä metanolin pääosan poistamiseksi ja jäännös liuotetaan 200 ml:aan vettä ja pestään 300 ml:lla dietyylieetteriä. Vesipitoisesta kerroksesta poistetaan kaasua ja typen annetaan kuplia sen lävitse eetterin kaikkien jälkien poistamiseksi. Sitten seos tehdään happamaksi 1N kloorivetyhapolla ja sen jälkeen emäksiseksi ylimäärällä natriumbikarbonaattia. Keltainen kiinteä aine otetaan talteen, pestään kylmällä vedellä ja kuivataan, jolloin saadaan 1,21 g raakatuotetta. Valmistetaan 2 x 30 cm:n silikageeli-kolonni ja raakatuote puhdistetaan siinä eluoimalla metanoli/kloroformilla 1:9. Tuote eluoidaan epäpuhtauksien jälkeen ja otetaan talteen haihduttamalla tuotetta sisältävät fraktiot keltaisena öljynä. Kiteyttämällä asetonista ja uudelleen kiteyttämällä asetonista saadaan 0,64 g haluttua tuotetta, sp. 141-144^o, joka identifioidaan edelleen nmr-spektrin avulla: (otettu dmso-d₆:ssa arvolla 100 MHz)
- 8,17 (6H, s, NCH₃); 2,57 (2H, t, J = 6Hz, NCH₂); 4,05 (2H, t, J = 6Hz; OCH₂); 6,66 (2H, d, J = 9Hz, aromaattinen ryhmä o-asemassa OH:n suhteen); 6,85 (1H, q, J_{H4-H5} = 9Hz, J_{H5-H7} = 2Hz, H5 bentsotiofeeni-renkaassa); 6,90 (2H, d, J = 9Hz, aromaattinen ryhmä o-asemassa OCH₂:n suhteen); 7,18 (2H, d, J = 9Hz, aromaattinen, m OH:n suhteen); 7,26 (1H, d, J = 9Hz, H4 bentsotiofeeni-renkaassa); 7,34 (1H, d, J = 2Hz, H7 bentsotiofeeni-renkaassa); 7,65 (2H, d, J = 9Hz, aromaattinen o - C0:n suhteen); 9,73 (2H, leveä s, OH). Ultra-
- violetti-spektri λ_{maks} (ξ) etanolissa: 290 nm (32,500);

infrapuna-absorptio KBr:ssä kohdassa 1608 cm^{-1} johtuen eenioni-järjestelmästä ja molekulaarinen ioni elektronii-isku-massa-spektrissä arvolla $m/e\ 433$ (laskettu yhdisteelle $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$: 433).

5

Esimerkki 20

3-/4-(2-heksametyyleeni-iminoetoksi)bentsoyyli/-6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)bentso/b/tiofeeni

Esimerkin 19 mukaista menetelmää käytetään uudelleen esimerkin 5 mukaisen tuotteen (9,0 g) hydrolysoimiseksi. Raakatuotteena saadaan 5,2 g keltaista kiinteää ainetta, joka puhdistetaan kromatografoimalla esimerkissä 19 kuvatulla tavalla lukuunottamatta sitä, että gradientti-liuotin koostuu 1,5 litroista 5 %:sta metanolia kloroformissa päätyen 1,5 litroihiin 10 %:sta metanolia kloroformissa. Otetaan talteen 20 ml:n fraktioita ja fraktiot 78-100 antavat 2,45 g keltaista vaahtoa, joka identifioidaan odotetuksi tuotteeksi nmr-spektrin avulla (otettu $\text{dms}\text{-}d_6$:ssa arvosta 100 mHz):

81,53 (8H, s, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 2,65 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$);
 20 2,81 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4,04 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 6,68 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$, aromaattinen ryhmä o-asemassa OH:n suhteen); 6,85 (1H, q, $J_{\text{H4-H5}} = 9\text{Hz}$, $J_{\text{H5-H7}} = 2\text{Hz}$, H5 bentso-tiofeeni-renkaassa); 6,90 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$, aromaattinen ryhmä o-asemassa OCH_2 :n suhteen); 7,18 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$, aromaattinen m OH:n suhteen); 7,26 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$, H4 bentso-tiofeeni-renkaassa); 7,34 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$, H7 bentso-tiofeeni-renkaassa); 7,66 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$, aromaattinen ryhmä o-asemassa CO:n suhteen); 9,71 (2H, leveä 3, OH). Suurteho-resoluutio-massa-spektri: laskettu yhdisteelle $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$ 487,18172, löydetty 487,18070. Ultravioletti-spektri $\lambda_{\text{maks.}}$ (E) etanolissa 290 nm (32,500); infrapuna-absorptio KBr:ssä kohdassa 1608 cm^{-1} johtuen eenioni-järjestelmästä.

35

Esimerkki 21

3-/4-(2-dietyyliaminoetoksi)bentsoyyli/-6-hydroksi-
2-(4-hydroksifenyyli)bentso/b/tiofeeni

4 g esimerkin 6 mukaista tuotetta lisätään

- 5 noin 100 ml:aan tetrahydrofuraania, 40 ml metanolia ja
10 10 ml 5N natriumhydroksidia ja seosta sekoitetaan huoneen
lämpötilassa 24 tuntia. Haihtuvat aineet haihdutetaan
tyhjössä ja tuotetta käsitellään edelleen esimerkis-
sä 19 kuvatulla tavalla. Saatu keltainen kiinteä aine
10 kuivataan ja puhdistetaan kromatografoimalla esimerkis-
sä 20 kuvatulla tavalla. Menetelmässä saadaan 2,0 g kel-
taista vaahtoa, joka identifioidaan odotetuksi tuotteek-
si nmr-spektrin avulla (dmso-d₆:ssa arvolla 100 mHz):
8,93 (6H, t, J = 7Hz, CH₂CH₃); 2,50 (4H, g,
15 J = 7Hz, CH₂CH₃); 2,72 (2H, t, J = 6Hz, NCH₂); 4,01
(2H, t, J = 6Hz, OCH₂CH₂N); 6,67 (2H, d, J = 9Hz,
aromaattinen ryhmä o-asemassa OH:n suhteen); 6,85
(1H, q, J_{H4-H5} = 9Hz, J_{H5-H7} = 2Hz, H5 bentsotiofeeni-
renkaassa); 6,88 (2H, d, J = 9Hz, aromaattinen ryhmä
20 o-asemassa OCH₂:n suhteen); 7,18 (2H, d, J = 9Hz,
aromaattinen m - OH:n suhteen); 7,27 (1H, d, J = 9Hz,
H4 bentsotiofeeni-renkaassa); 7,34 (1H, d, J = 2Hz,
H7 bentsotiofeeni-renkaassa); 7,66 (2H, d, J = 9Hz,
aromaattinen ryhmä o-asemassa CO:n suhteen); 9,72
25 (2H, leveä s, OH). Suurteho-resoluutio-massa-spektri:
laskettu yhdisteelle C₂₇H₂₇N₀S: 461,16607, löydet-
ty 461,16551; Ultravioletti-spektri λ_{maks.} (ε) otettu
etanolissa: 290 nm (34,000); infrapuna-absorptio KBr:ssä
kohdassa 1608 cm⁻¹ johtuen eenioni-järjestelmästä.

30

Esimerkki 22

3-/4-(2-di-isopropyliaminoetoksi)bentsoyyli/-6-
hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)bentso/b/tiofeeni

- 5 g esimerkin 7 mukaista tuotetta hydrolysoidaan
esimerkissä 21 kuvatulla tavalla ja sen jälkeen kun
35 haihtuvat aineet on haihdutettu saatu jäännös liuote-
taan 300 ml:aan vettä. Liuos pestään 150 ml:lla dietyyli-

eetteri/etyyliasettaattia 15:1 ja tehdään happameksi
 metaanisulfonihapolla. Sitten liuos pestään 200 ml:lla
 dietyylieetteriä ja kaasua poistetaan tyhjöissä ja teh-
 dään emäksiseksi natriumbikarbonaatilla. Kiinteä aine
 5 otetaan talteen, pestään ja kuivataan tyhjöissä, jolloin
 saadaan 3,2 g raakatuotetta. Raakatuote kromatografoi-
 daan käyttäen 2,5 x 6,1 senttimetrin silikageeli-kolon-
 nia ja eluoiden gradientilla, joka koostuu 2 litrois-
 ta 2 %:sta metanolia kloroformissa päätyen 2 litroihi-
 10 20 %:sta metanolia kloroformissa. Tuotetta sisältävät
 fraktiot yhdistetään ja haihdutetaan kuiviin, jolloin
 saadaan 2,5 g puhdistettua tuotetta, joka karakterisoi-
 daan nmr-spektrin avulla (otettu dms_o-d₆:ssa arvol-
 la 100 MHz): δ 0,96 (12H, d, J = 7Hz, (CH(CH₃)₂)₂);
 15 2,72 (2H, t, J = 6Hz, NCH₂), 2,96 (2H, m, J = 7Hz,
 (CH(CH₃)₂)₂); 3,88 (2H, t, NCH₂); 2,96 (2H, m,
 J = 7Hz, (CH(CH₃)₂)₂); 3,88 (2H, t, J = 6Hz, OCH₂);
 6,65 (2H, d, J = 9Hz, aromaattinen o OH:n suhteen);
 6,83 (1H, q, J_{H4-H5} = 9Hz, J_{H5-H7} = 2Hz, H5 bentso-
 20 tiofeeni-renkaassa); 6,87 (2H, d, J = 9Hz, aromaatti-
 nen o OCH₂:n suhteen); 7,15 (2H, d, J = 9Hz, aromaat-
 tinen m OH:n suhteen); 7,26 (1H, d, J = 9Hz, H4 bentso-
 tiofeeni-renkaassa); 7,32 (1H, d, J = 2Hz, H7 bentso-
 tiofeeni-renkaassa); 7,64 (2H, d, J = 9Hz, aromaattinen
 25 o C0:n suhteen); 9,70 (2H, leveä s, OH). Suurteho-
 resoluutio-massa-spektri: laskettu yhdisteelle
 C₂₉H₃₁N₄O₄S: 489,199, löydetty 489,199; ultravioletti-
 spektri λ_{maks.} (ξ) otettu etanolissa: 290 nm (32,000);
 infrapuna-absorptio KBr:ssä kohdassa 1605 cm⁻¹ johtuen
 30 eenioni-järjestelmästä.

Esimerkki 23

6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-morfo-
 linoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni
 3 g esimerkin 8 mukaista tuotetta hydrolysoidaan,
 35 käsitellään edelleen ja kromatografoidaan esimerkissä 22

kuvatulla tavalla, jolloin saadaan 1,95 g keltaista vaah-
toa, joka ei kiteyty, mutta se identifioidaan odotetuk-
si tuotteeksi nmr-spektrin avulla (otettu dmso- d_6 :ssa
aravolla 100 MHz): δ 2,42 (4H, m, $N(CH_2CH_2)_2O$); 2,64
5 (2H, t, $J = 6\text{ Hz}$, NCH_2CH_2OAr); 3,54 (4H, m, $N(CH_2CH_2)_2O$);
4,08 (2H, t, $J = 6\text{ Hz}$, NCH_2CH_2OAr); 6,64 (2H, d, $J = 9\text{ Hz}$,
aromaattinen ryhmä o-asemassa OH:n suhteen); 6,82 (1H,
q, $J_{H4-H5} = 9\text{ Hz}$, $J_{H5-H7} = 2\text{ Hz}$, H5 bentsotiofeeni-
renkaassa); 6,89 (2H, d, $J = 9\text{ Hz}$, aromaattinen ryhmä
10 o-asemassa OCH_2 :n suhteen); 7,15 (2H, d, $J = 9\text{ Hz}$, aro-
maattinen m OH:n suhteen); 7,23 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$, H4
bentsotiofeeni-renkaassa); 7,31 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$, H7
bentsotiofeeni-renkaassa); 7,63 (2H, d, $J = 9\text{ Hz}$, aro-
maattinen ryhmä o-asemassa CO:n suhteen); 9,68 (1H, s,
15 OH); 9,72 (1H, s, OH). Suurteho-resoluutio-massa-
spektri: $C_{27}H_{25}NO_5S$: 475,14533, löydetty 475,14561.

Esimerkki 24

6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-piperi-
dinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni
20 4 g 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfo-
nyylioksifenyyli)-3-/4-(2-piperidinoetoksi)bentsoyyli/-
bentso/b/tiofeeni-hydrokloridia yhdistetään 100 ml:n
kanssa denaturoitua alkoholia ja 10 ml:n kanssa 5N nat-
riumhydroksidi ja sekoitetaan paluujäähdyttään 1,5 tun-
25 tia typpi-atmosfäärissä. Reaktioseos haihdutetaan sen
jälkeen kuiviin tyhjöissä ja jäännös liuotetaan 200 ml:aan
vettä ja pestään 300 ml:lla dietyylieetteriä. Vesiker-
ros vapautetaan kaasusta tyhjöissä ja sen jälkeen typen
annetaan kuplia sen lävitse eetterin kaikkien jälkien
30 poistamiseksi. Seos tehdään happameksi 1N kloorivetyha-
polla ja sen jälkeen emäksiseksi ylimäärällä natrium-
bikarbonaattia. Sakka otetaan talteen suodattamalla ja
pestään kylmällä vedellä, jolloin saadaan 2,4 g raakatu-
tetta. Se puhdistetaan 2 x 30 cm:n silikageeli-kolonnis-
35 sa eluoimalla ensinnä 700 ml:lla 5 %:sta metanolia kloro-
formissa ja sen jälkeen 1 litralla 10 %:sta metanolia

kloroformissa. Epäpuhtaudet eluoituvat ensinnä ja tuotetta sisältävät fraktiot yhdistetään ja haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan 1,78 g keltaista öljyä. Öljy liuotetaan 6 ml:aan asetonia, kide-ympätään ja jäähdytetään jäähdyttimessä, jolloin saadaan 1,2 g puhdistettua tuotetta, sp. 143-147^o. Tuotteen identtiteetti vahvistetaan seuraavasti: nmr-spektri (100 mHz dmso-d₆:ssa) δ 1,20-1,65 (6H, m, N(CH₂CH₂)₂CH₂); 2,30-2,45 (4H, m, N(CH₂CH₂)₂CH₂); 2,60 (2H, t, J = 6Hz, OCH₂CH₂N); 4,06 (2H, t, J = 6Hz, OCH₂CH₂N); 6,68 (2H, d, J = 9Hz, aromaattinen ryhmä o-asemassa OH:n suhteen); 6,85 (1H, q, J_{H4-H5} = 9Hz, J_{H5-H7} = 2Hz, H5 bentsotiofeeni-renkaassa); 6,90 (2H, d, J = 9Hz, aromaattinen ryhmä o-asemassa OCH₂CH₂N:n suhteen); 7,18 (2H, d, J = 9Hz, aromaattinen, m OH:n suhteen); 7,25 (1H, d, J = 9Hz, H4 bentsotiofeeni-renkaassa); 7,66 (2H, d, J = 9Hz, aromaattinen ryhmä o-asemassa CO:n suhteen); 9,72 (2H, leveä s, OH). Ultravioletti-spektri etanolissa: $\lambda_{\text{maks.}}$ (ε): 290 nm. (34,000). Elektroni-isku-massaspektri M⁺ arvolla m/e 473.

Esimerkki 25

6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-piperidinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni
 3,6 g 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)-3-/4-(2-piperidinoetoksi)bentsoyyli/-bentso/b/tiofeenia liuotetaan 100 ml:aan tetrahydrofuraania ja 40 ml:aan metanolia ja lisätään 10 ml 5N natriumhydroksidia. Seosta sekoitetaan 16 tuntia huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen käsitellään esimerkissä 24 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan 3,5 g keltaista kiinteätä ainetta. Epäpuhdas tuote puhdistetaan kolonni-kromatografoimalla silikageelillä ja eluoimalla gradienttiliuottimella lähtien 5 %:sesta metanolista kloroformissa ja päätyen 30 %:seen metanoliin kloroformissa. Tuotetta sisältävät fraktiot haihdutetaan, jolloin saadaan 1,85 öljy-

mäistä tuotetta, joka kiteytetään asetonista, jolloin saadaan 1,25 g puhdasta tuotetta, sp. 141-144°.

Esimerkki 26

5 6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-piperidinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni

Esimerkin 9 mukainen öljymäinen tuote, 6-asetoksi-2-(4-asetoksifenyyli)-3-/4-(2-piperidinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni-hydrokloridi liuotetaan 700 ml:aan metanolia ja 100 ml:aan 5N natriumhydroksidia. Seosta
10 sekoitetaan huoneen lämpötilassa 2 tuntia ja sitten haihdutetaan öljyksi tyhjössä lämpötilassa alle 40°. Jäännös liuotetaan 500 ml:aan vettä ja pestään kahdesti 500 ml:n erillä dietyylieetteriä. Vesipitoinen kerros tehdään
15 happameksi pH-arvoon 2 kylmällä 50 %:sella vesipitoisella metaanisulfonihapolla, laimennetaan noin 3 litraksi ja pestään kahdesti 1 litran erillä dietyylieetteriä. Vesipitoinen kerros erotetaan, kaasu poistetaan hyvin tyhjössä ja tehdään emäksiseksi vesipitoisella ammoniakilla. Saatu kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla ja
20 kuivataan tyhjössä 40°:ssa, jolloin saadaan 14,2 g raakatuotetta, joka kromatografoidaan 5 x 5 cm:n kolonnissa, joka sisältää silikageeliä aktiviteetti I, ja eluoidaan 15 %:lla metanolilla kloroformissa. Tuotetta sisältävät fraktiot haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan
25 keltaista vaahtoa, joka kiteytetään asetonista, jolloin saadaan 11,9 g tuotetta, joka on olennaisesti identtinen esimerkin 24 mukaisen tuotteen kanssa nmr-, ultravioletti- ja infrapuna-analyysin mukaan.

Esimerkki 27

30 6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-piperidinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni

Esimerkin 10 mukainen raakatuote, 6-bentsoyylioksi-2-(4-bentsoyylioksifenyyli)-3-/4-(2-piperidinoetoksi)-bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni-hydrokloridi yhdistetään
35 400 ml:n kanssa etanolia, 400 ml:n kanssa vettä ja 55 ml:n

kanssa sulfonihappoa. Seosta sekoitetaan höyryhauteel-
 la 72 tuntia ja sen jälkeen haihdutetaan öljyksi, joka
 laimennetaan noin 6 litraksi vedellä. Vesipitoinen liuos
 pestään kahdesti 1 litran erillä dietyylieetteriä ja
 5 sen jälkeen kaasu poistetaan hyvin tyhjössä, jäädyte-
 tään noin 20^o:seen ja tehdään emäksiseksi vesipitoi-
 sella ammoniakilla pH-arvoon 8,4. Saostunut tuote ote-
 taan talteen suodattamalla ja kuivataan tyhjössä ja ki-
 teytetään sitten noin 80 ml:sta asetonia. Tuote kuiva-
 10 taan tyhjössä 40^o:ssa, jolloin saadaan 18,1 g kiteitä,
 jotka nmr-, massa-spektri-, infrapuna- ja ultravioletti-
 analyysin mukaan ovat olennaisesti identtisiä esi-
 merkin 24 mukaisen tuotteen kanssa.

Esimerkki 28

15 6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-piperi-
 dinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni
 Öljymäinen 6-bentseenisulfonyylioksi-2-(4-bent-
 seenisulfonyylioksifenyyli)-3-/4-(2-piperidinoetoksi)-
 bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni-hydrokloridi, joka on val-
 20 mistettu esimerkin 11 mukaisesti, lisätään 300 ml:aan
 denaturoitua etanolia ja 30 ml:aan 5N natriumhydroksi-
 dia typpiatmosfäärissä ja sekoitetaan paluujäähdyttäen
 2 tuntia. Sen jälkeen seos haihdutetaan tyhjössä ja jään-
 nös liuotetaan 600 ml:aan vettä, joka pestään 800 ml:lla
 25 dietyylieetteriä. Vesipitoinen kerros tehdään happamek-
 si pH-arvoon 2,0 metaanisulfonihapolla, laimennetaan 6
 litraksi lisäämällä vettä ja pestään kahdesti 2 litran
 erillä dietyylieetteriä. Vesipitoisesta kerroksesta
 poistetaan kaasu tyhjössä ja tehdään emäksiseksi pH-
 30 arvoon 8,4 vesipitoisella ammoniakilla. Saadut keltai-
 senruskeat kiteet otetaan talteen, pestään vedellä ja
 kuivataan tyhjössä 40^o:ssa, jolloin saadaan 7,4 g odo-
 tettua tuotetta. Tuotteen lopullinen kiteyttäminen ase-
 tonista antaa vaaleanruskeita kiteitä, jotka nmr-,
 35 infrapuna- ja ultravioletti-spektrien mukaan ovat olen-

naisesti identtisiä esimerkissä 24 valmistetun halutun tuotteen kanssa.

Seuraava ryhmä esimerkkejä kuvaa keksinnön mukaisen menetelmän muunnoksia, joissa suojattu dihydroksilähtöyhdiste asyloidaan asyloimisaineella, jossa on poistuva ryhmä X, joka sitten korvataan amiinilla emäksisen sivuketjun aikaansaamiseksi.

Esimerkki 29

6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)-3-/4-(2-kloorietoksi)bentsoyyli/-bentso/b/tiofeeni

Happokloridi valmistetaan 1,1 g:sta 4-(2-kloorietoksi)-bentsoehappoa esimerkissä 9 kuvatulla tavalla ja happokloridi yhdistetään 1,2 g:n kanssa 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)bentso/b/tiofeenia 25 ml:ssa 1,2-dikloorietaania kun läsnä on 0,5 ml trifluorimetaanisulfonihappoa. Seosta sekoitetaan paluujäähdyttään 2 tuntia sen jälkeen kaadetaan jääveteen. Orgaaninen kerros erotetaan, uutetaan natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjössä, jolloin saadaan 1,9 g epäpuhdasta tuotetta. Kromatografoimalla 4 x 8 cm:n silikageeli-kolonissa ja eluoimalla tolueeni/etyyliasetaatilla 9:1 saadaan 1,2 g epäpuhdasta välituotetta, joka kiteytetään metanolista, jolloin saadaan valkoisia kiteitä, sp. 123-124⁰. Absorptiomaksimi C=O-ryhmälle on kohdassa 1650 cm⁻¹ kloroformissa otetussa infrapuna-spektrissä.

Esimerkki 30

6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)-3-/4-(2-bromietoksi)bentsoyyli/-bentso/b/tiofeeni

1 g 4-(2-bromietoksi)bentsoehappoa muutetaan happokloridiksi ja yhdistetään 1,2 g:n kanssa 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)bentso/b/tiofeenia, 20 ml:n kanssa dikloorimetaania ja 0,5 ml:n kanssa trifluorimetaanisulfonihappoa. Seosta sekoitetaan

paluujäähdyttään yli yön ja sitten kaadetaan jääveteen. Orgaaninen kerros erotetaan, pestään natriumkarbonaattiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan tyhjöissä, jolloin saadaan 2,1 g ruskeata öljyä. Öljy kromatografoidaan 4 x 8 cm:n silikageeli-kolonnissa eluoimalla tolueeni/etyyliasetaatilla 9/1 ja tuotetta sisältävät fraktiot yhdistetään ja haihdutetaan tyhjöissä, jolloin saadaan 1,8 g puhdasta tuotetta öljynä. Tuote identifioidaan MH^+ -molekyyli-ionilla, m/e 626, kenttä-desorptio-massaspektrissä ja absorptiomaksimilla infrapuna-spektrissä kloroformissa kohdassa 1645 cm^{-1} , mikä johtuu CO-ryhmästä. Pieni näyte kiteytetään uudelleen metanolista, jolloin saadaan valkoisia kiteitä, sp. $105-107^{\circ}$.

Esimerkki 31

6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)-3-/4-(2-piperidinoetoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni-hydrokloridi
1,5 g 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)-3-/4-(2-bromietoksi)bentsoyyli/bentso-/b/tiofenyyliä yhdistetään 5 ml:n kanssa piperidiiniä, 25 ml:n kanssa vedetöntä dimetyyliformamidia ja 150 mg:n kanssa kaliumjodidia. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 2 tuntia ja sen jälkeen haihdutetaan kuiviin tyhjöissä. Jäännökseen lisätään 25 ml kyllästettyä vesipitoista natriumbikarbonaattia ja seos uutetaan kahdella 25 ml:n erällä etyyliasetaattia. Orgaaniset kerrokset yhdistetään ja pestään viidesti 20 ml:n erillään vesipitoista natriumkloridia, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin ruskeaksi öljyksi.
Öljyyn lisätään 50 ml 3 %:sta vetykloridia metanolissa ja seos haihdutetaan kuiviin uudelleen. Siihen lisätään 10 ml metanolia ja seosta lämmitetään ja haihdutetaan tiilavuuteen noin 8 ml. Sen jälkeen se jäähdytetään, jolloin puhdas välituote, sp. $128-130^{\circ}$, saostuu. Saadaan noin 1,6 g puhdasta välituotetta.

Esimerkki 32

6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyyli-
oksifenyyli)-3-/4-(2-piperidinoetoksi)bentso-
yyli/bentso/b/tiofeeni-hydrokloridi

- 5 0,58 g 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisul-
fonyylioksifenyyli)-3-/4-(2-kloorietoksi)bentsoyyli/-
bentso/b/tiofeeni yhdistetään 20 ml:n kanssa dimetyyli-
formamidia, 4,8 ml:n kanssa piperidiinia ja 100 mg:n
kanssa kaliumjodidia ja seosta sekoitetaan yli yön 40^o:ssa
10 ja sitten 50^o:ssa 2 tuntia. Seos haihdutetaan ruskeaksi
öljyksi tyhjössä ja öljyä käsitellään edelleen kaatamal-
la se 50 ml:aan natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesi-
liuosta ja seos uutetaan kahdesti 40 ml:n erillä etyyli-
asetaattia. Orgaaniset kerrokset yhdistetään, pestään
15 kahdesti 100 ml:n erillä natriumkloridin kyllästettyä
vesiliuosta ja väkevöidään tyhjössä öljyksi. Öljymäi-
seen jäännökseen lisätään 50 ml 3 %:sta kloorivetyä
metanolissa ja hapan seos väkevöidään uudelleen öljyk-
si, joka liuotetaan kuumaan denaturoituun etanoliin ja
20 kiteytetään. Ensimmäinen saanto puhdistettuja kiteitä
on 0,4 g ja sen sulamispiste ja infrapuna- ja ultravio-
letti-spektrit ovat identtiset esimerkkien 12 ja 31 tuot-
teiden spektrien kanssa.

Esimerkki 33

- 25 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyyli-
oksifenyyli)-3-/4-(2-pyrrolidinoetoksi)bentso-
yyli/bentso/b/tiofeeni-hydrokloridi
1,19 g esimerkin 30 mukaista tuotetta, 20 ml
vedetöntä dimetyyliformamidia ja 3,4 g juuri tislattua
30 pyrrolidiinia lisätään pulloon 25^o:seen ja sen jälkeen
lisätään 100 mg jauhettua kaliumjodidia ja seosta sekoit-
etaan ympäristön lämpötilassa 1 tunti. Sen jälkeen seos
haihdutetaan tyhjössä, lisätään 25 ml natriumbikarbonaa-
tin kyllästettyä vesiliuosta ja seos uutetaan kahdesti
35 25 ml:n erillä etyyliasetaattia. Uute pestään viides-

- ti 20 ml:n erillä vesipitoista natriumkloridia ja kuiva-
taan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan ruskeaksi öljyksi. Öljy liuotetaan 25 ml:aan kloorivetyhappoa metanolissa, joka on valmistettu lisäämällä 10 ml asetyylikloridia 100 ml:aan metanolia typpiatmosfäärissä 0^o:ssa.
5 Seos haihdutetaan kuiviin tyhjössä ja saatu vaahto kiteytetään denaturoidusta etanolista, jolloin saadaan 1,07 g kiteitä, sp. 206-207^o.

Esimerkki 34

- 10 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyyli-
oksifenyyli)-3-/4-(2-/3-metyylipyrrolidino/etoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni-hydrokloridi
4,92 g 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)-3-/4-(2-bromietoksi)-bentsoyyli/
15 bentso/b/tiofeeni yhdistetään 3 ml:n kanssa 3-metyylipyrrolidiinia, 60 ml:n kanssa vedetöntä dimetyyliformamidia ja 200 mg:n kanssa kaliumjodidia. Seosta sekoitetaan 70^o:ssa 3 tuntia ja sen jälkeen haihdutetaan öljyksi tyhjössä. Jäännös liuotetaan 80 ml:aan etyyliasetaattia ja liuos pestään 100 ml:lla vettä, 100 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattia ja 100 ml:lla kyllästettyä natriumkloridia. Sen jälkeen se haihdutetaan tyhjössä ruskeaksi jäännökseksi. Siihen lisätään 100 ml 3 %:ista kloorivetyä metanolissa ja seos haihdutetaan uudelleen
20 kuiviin. Jäännös kiteytetään denaturoidusta etanolista, jolloin saadaan 3,6 g puhdistettua välituotetta, sp. 124-127^o.

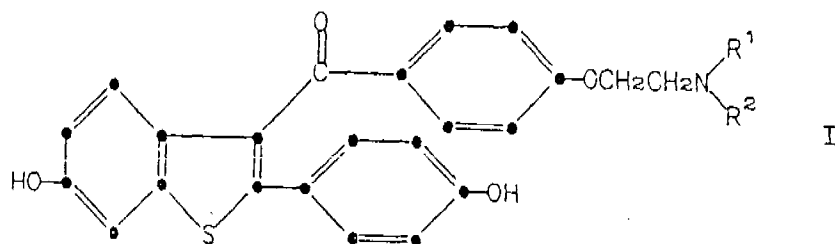
Esimerkki 35

- 30 6-hydroksi-2-(4-hydroksifenyyli)-3-/4-(2-/3-metyylipyrrolidino/etoksi)bentsoyyli/bentso/b/tiofeeni
3 g 6-metaanisulfonyylioksi-2-(4-metaanisulfonyylioksifenyyli)-3-/4-(2-/3-metyylipyrrolidino/etoksi)-bentsoyyli/bentso/b/tiofeenia liuotetaan 200 ml:aan tetrahydrofuraania ja 80 ml:aan metanolia ja lisätään 25 ml
35

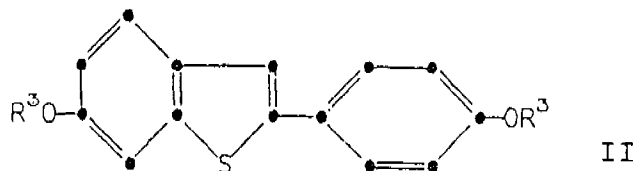
5N natriumhydroksidia. Seosta sekoitetaan 15 tuntia huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen haihdutetaan punaiseksi öljyksi tyhjössä. Öljy otetaan 600 ml:aan vettä, uutetaan 400 ml:lla dietyylieetteriä ja tehdään happameksi pH-arvoon 2 kylmällä metaanisulfonihapolla. Vesipitoinen kerros uutetaan 400 ml:lla dietyylieetteriä, vapautetaan kaasusta tyhjössä ja tehdään emäksiseksi pH-arvoon 8,4 kylmällä 33 %:lla ammoniumhydroksidilla. Muodostunut sakka otetaan talteen suodattamalla, kuivataan ja puhdistetaan kromatografoimalla silikageelillä. Kolonnin koko on 7 x 10 cm ja tuote eluoidaan kloroformi/metanolilla 95:5, jolloin saadaan 1,6 g haluttua tuotetta. Se identifioidaan molekulaarisella ionilla suurteho-resoluutio-massaspektroskopiolla, jonka molekulaarisen ionin todettiin olevan 473,16608; teoreettinen arvo on 473,16401.

Patenttivaatimukset.

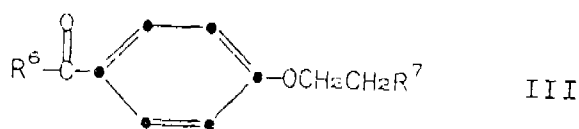
1. Menetelmä dihydroksiyhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



tai sen fysiologisesti hyväksyttävän eetterin tai esterin, tai dihydroksiyhdisteen tai sen eetterin tai esterin fysiologisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi, jossa kaavassa R^1 ja R^2 ovat riippumatta toisistaan C_1 - C_4 -alkyyli tai ne yhdessä muodostavat C_4 - C_6 -polymetyleenin, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$, tai $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, t u n n e t t u siitä, että asyloidaan yhdiste, jolla on kaava

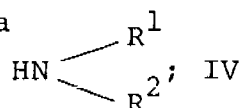


jossa R^3 on $-COR^5$ tai $-SO_2R^5$, ja R^5 on C_1 - C_4 -primäärinen tai sekundäärinen alkyyli, trifluorimetyyli, trikloorimetyyli, fenyyl, p-tolyyl, p-anisyyli tai mono- tai di(halo tai nitro)fenyyl, Friedel-Crafts olosuhteissa asyloimisaineella, jolla on kaava



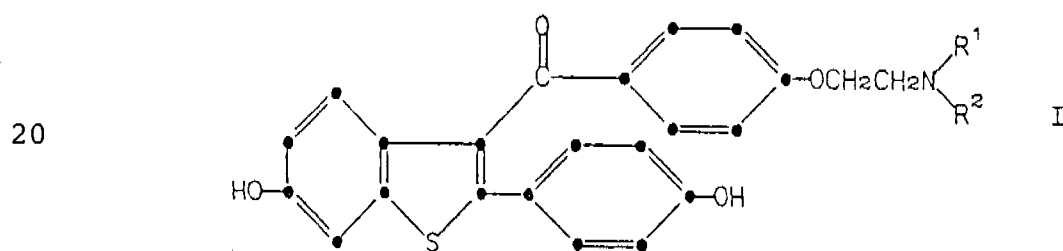
jossa R^7 on X tai $-N \begin{matrix} \nearrow R^1 \\ \searrow R^2 \end{matrix}$,

X on kloori, bromi tai $-SO_2R^5$, ja R^6 on kloori, bromi,
 5 jodi tai aktivoiva esteriryhmä;
 silloin kun R^7 on X korvataan X-ryhmä amiinilla, jolla
 on kaava

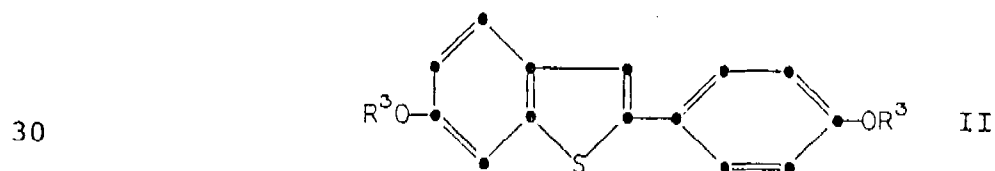


10 silloin kun R^3 on $-SO_2R^5$ lohkaistaan R^5 -ryhmät ryhmän
 $-SO_2R^5$ korvaamiseksi vedyllä; ja että
 silloin kun R^3 on $-COR^5$ mahdollisesti lohkaistaan
 ei ensinkään tai toinen tai molemmat R^3 -ryhmät ryhmän
 $-COR^5$ korvaamiseksi vedyllä.

15 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä
 yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



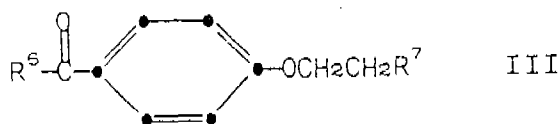
jossa kaavassa R^1 ja R^2 ovat riippumatta toisistaan
 C_1 - C_4 -alkyyli tai ne yhdessä muodostavat C_4 - C_6 -poly-
 25 metyleenin tai $-(CH_2)_{20}(CH_2)_2-$, t u n n e t t u siitä,
 että asyloidaan yhdiste, jolla on kaava



jossa R^3 on $-COR^5$ tai $-SO_2R^5$, ja R^5 on C_1 - C_4 -primääri-
 nen tai sekundäärinen alkyyli, trifluorimetyyli, tri-
 kloorimetyyli, fenyli, p-tolyli, p-anisyyli tai mono-
 35 tai di(halo tai nitro)fenyli, Friedel-Crafts olosuhteis-

sa asyloimisaineella, jolla on kaava

5



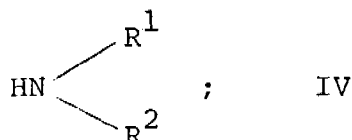
jossa R^7 on X tai $-N \begin{matrix} \nearrow R^1 \\ \searrow R^2 \end{matrix}$, X on kloori, bromi tai

10

$-SO_2R^5$, ja R^6 on kloori, bromi, jodi tai aktivoiva esteriryhmä;

silloin kun R^7 on X korvataan X-ryhmä amiinilla, jolla on kaava

15



ja lohkaistaan R^3 -ryhmät.

20

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R^7 on X.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että asyloimisvaihe suoritetaan trifluorimetaanisulfonihapon läsnäollessa.

25

5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R^6 on Cl tai Br.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 3-5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan IV mukainen amiini on 3-metyylipyrrolidiini.

30

7. Jonkin patenttivaatimuksen 3-5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan IV mukainen amiini on piperidiini.

8. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että korvausvaihe suoritetaan jodidi-ionin katalyyttisen määrän läsnäollessa.

35

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,

t u n n e t t u siitä, että R^7 on 3-metyylipyrrolidino.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^7 on piperidino.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
5 t u n n e t t u siitä, että asyloimisvaihe suoritetaan
aluminiumkloridin läsnäollessa.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että asyloimisvaihe suoritetaan
trifluorimetaanisulfonihapon läsnäollessa.

10 13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^6 on Cl tai Br.

14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^5 on metyyli.

15 15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^5 on fenyyli.

16. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^5 on p-anisyyli.

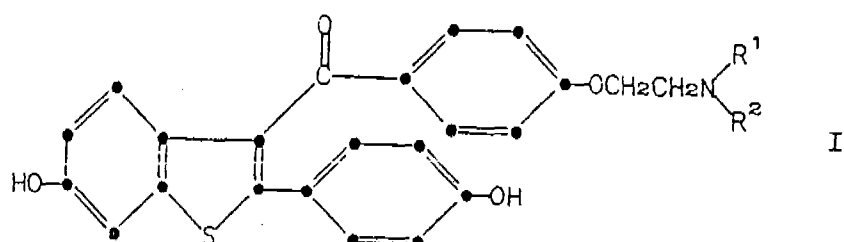
17. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^5 on p-tolyyli.

20 18. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^3 -ryhmien lohkaiseminen
suoritetaan hydrolysoimalla voimakkaalla tai kohtuulli-
sen voimakkaalla emäksellä.

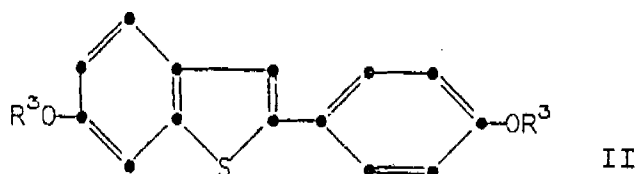
25 19. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^3 -ryhmät ovat $CO R^5$ -ryh-
miä ja lohkaiseminen suoritetaan happo-katalysoidulla
hydrolyysillä.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en dihydroxi-förening med formeln

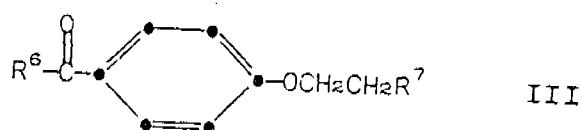


eller en fysiologiskt godtagbar eter eller ester därav,
 eller ett fysiologiskt godtagbart syraadditionssalt av
 dihydroxiföreningen eller av etern eller estern därav;
 15 varivid R^1 och R^2 oberoende av varandra är C_1 - C_4 -alkyl
 eller tillsammans bildar C_4 - C_6 -polymetylen, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$
 eller $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, k ä n n e t e c k n a t därav,
 att man acylerar en förening med formeln



25 vari R^3 är $-COR^5$ eller $-SO_2R^5$ och R^5 är primär eller se-
 kundär C_1 - C_h -alkyl, trifluormetyl, triklormetyl, fenyl,
 p-tolyl, panisyl eller mono- eller di(halo eller nitro)-
 fenyl;

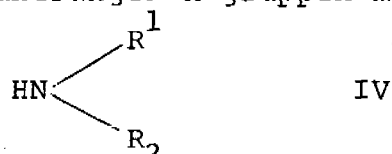
under Friedel-Craft-förhållanden med ett acyleringsmedel
 30 med formeln



vari R^7 är X eller $-N \begin{smallmatrix} R^1 \\ R^2 \end{smallmatrix}$;

X är klor, brom eller $-XO_2R^5$;

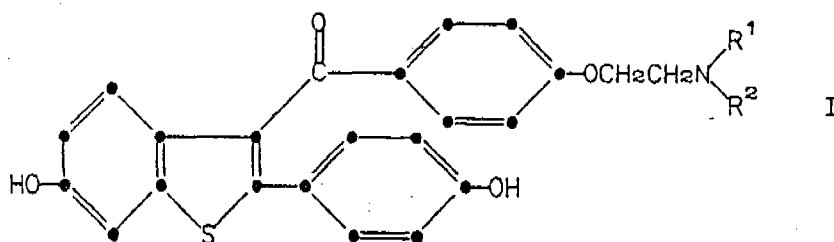
5 och R^6 är klor, brom, jod eller en aktiverande estergrupp;
då R^7 är X, undantränger X-gruppen med en amin med formeln



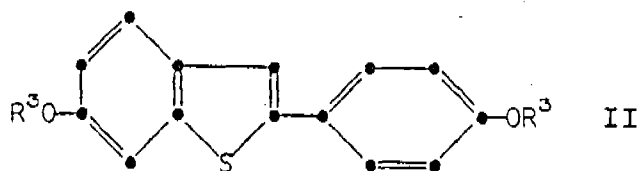
10 då R^3 är $-\text{SO}_2R^5$, spjälker R^3 -grupperna för ersättande av
 $-\text{SO}_2R^5$ med väte; och

då R^3 är $-\text{COR}^5$, spjälker ingen, en eller bägge R^3 -grupperna
för ersättande av $-\text{COR}^5$ med väte.

15 2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställ-
ning av en förening med formeln

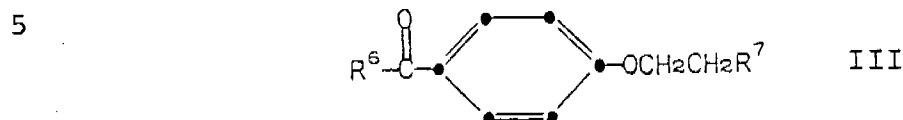


20 vari R^1 och R^2 oberoende av varandra är C_1 - C_4 -alkyl eller
25 tillsammans bildar C_4 - C_6 -polymetylen eller $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$;
k ä n n e t e c k n a t därav, att man acylerar en förening
med fomeln



30 vari R^3 är $-\text{COR}^5$ eller $-\text{SO}_2R^5$ och R^5 är primär eller sekundär
 C_1 - C_4 -alkyl, trifluormetyl, triklormetyl, fenyl, p-tolyl,
35 panisyl eller mono- eller di(halo eller nitro)fenyl;

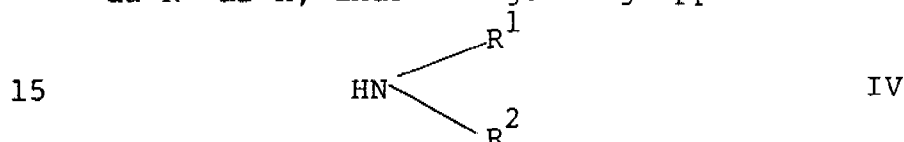
under Friedel-Craft-förhållanden med ett acyleringsmedel med formeln



10
vari R^7 är X eller $-N \begin{matrix} \nearrow R^1 \\ \searrow R^2 \end{matrix}$;

X är klor, brom eller $-SO_2R^5$;

och R^6 är klor, brom, jod eller en aktiverande estergrupp;
då R^7 är X, undantränger X-gruppen med en amin med formeln



och spjälker R^3 -grupperna.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R^7 är X.

20 4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att acyleringssteget utföres i när-
varo av trifluormetansulfonsyra.

5. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R^6 är Cl eller Br.

25 6. Förfarande enligt något av patentkraven 3-5,
k ä n n e t e c k n a t därav, att aminen med formeln IC
är 3-metylpyrrolidin.

30 7. Förfarande enligt något av patentkraven 3-5,
k ä n n e t e c k n a t därav, att aminen med formeln IV
är piperidin.

8. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att undanträngningssteget utföres i
närvaro av en katalytisk mängd av jodidjoner.

35 9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R^7 är 3-metylpyrrolidino.

10. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R^7 är piperidino.
11. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att acyleringssteget utföres i när-
5 varo av aluminiumklorid.
12. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att acyleringssteget utföres i när-
varo av trifluormetansulfonsyra.
13. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
10 t e c k n a t därav, att R^6 är Cl eller Br.
14. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R^5 är metyl.
15. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R^5 är fenyl.
16. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
15 t e c k n a t därav, att R^5 är p-anisyl.
17. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R^5 är p-tolyl.
18. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
20 t e c k n a t därav, att spjälkningen av R^3 -grupperna om-
fattar hydrolys med en stark eller medelstark bas.
19. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R^3 -grupperna är $-COR^5$ och att
spjälkningssteget omfattar syrakatalyserad hydrolys.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

J. F. W. McOmie: Protective
Groups in Organic Chemistry,
London and New York 1973
Sivut 95 - 182

27/9-85 Pekka Sahunen

Allekirjoitus