(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 913565 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 913565

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07C259/06
C07C275/64
C07D213/40
C07D213/42
C07D317/58
C07D333/20
C07D333/28
C07D333/58

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **25.07.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **25.07.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **27.01.1992**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

26.07.1990 DE 4023742

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Grünenthal GmbH,** Postfach 5190 Stolberg, Germany, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Zimmer, Oswald,** BRD, SAKSA, (DE)
2 • **Vollengerg, Werner,** Germany, SAKSA, (DE)
3 • **Seipp, Ulrich,** BRD, SAKSA, (DE)
4 • **Englberger, Werner,** Germany, SAKSA, (DE)
5 • **Haurand, Michael,** Germany, SAKSA, (DE)
6 • **Bosman, Brigitte Johanna,** Germany, SAKSA, (DE)
7 • **Schneider, Johannes,** Germany, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Substituoidut fenyyliasetyleenit, niitä sisältävät lääkkeet ja menetelmä näiden yhdisteiden ja lääkkeiden valmistamiseksi

Substituerade fenylacetylenföreningar, läkemedel innehållande dem samt ett förfarande för framställning av dessa föreningar och läkemedel

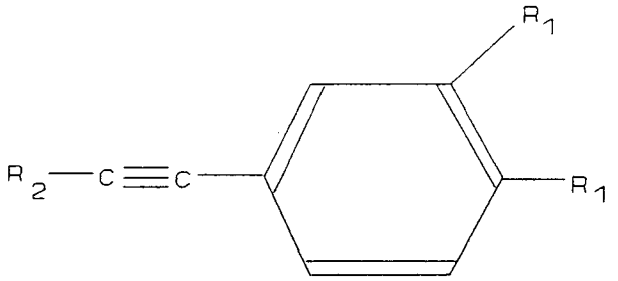
Substituoidut fenyyliasetyleenit, niitä sisältävät lääkkeet ja menetelmä näiden yhdisteiden ja lääkkeiden valmistamiseksi - Substituerade fenylacetylenföreningar, läkemedel innehållande dem samt ett förfarande för framställning av dessa föreningar och läkemedel

Polytyydyttymättömät korkeammat rasvahapot, kuten esimerkiksi arakidonihappo, toimivat ihmisen ja nisäkkäiden aineenvaihdunnassa substraatteina fysiologisesti merkittävien eikosanoidien, kuten esimerkiksi prostaglandiinien ja leukotrieenien, nimellä "Slow reacting Substance of Anaphylaxis" (SRS-A) tunnetun aineluokan entsymaattisesti katalysoidussa muodostuksessa. Tällöin prostaglandiinien muodostusta katalysoi syklo-oksigenaasi (kutsutaan myös nimellä "prostaglandiinisyntetaasi"), ja leukotrieenien muodostusta katalysoivat 5-lipoksigenaasit.

Prostaglandiineilla on organismissa joukko toivottavia vaikutuksia, kun taas leukotrieeneistä tai SRS-A:ista tiedetään, että ne vastaavat allergisten reaktioiden muodostumisesta anafylaktiseen shokkiin, keuhkoputkien supistukseen, tulehduksiin, astmaan ja suureen määrään muita ei-toivottuja vaikutuksia asti. Sen vuoksi olisi toivottavaa saada käyttöön kemiallisesti ja metabolisesti stabiileja yhdisteitä, jotka eivät vaikuta organismissa prostaglandiinin muodostumiseen, mutta estävät samanaikaisesti mahdollisimman selektiivisesti tai spesifisesti 5-lipoksigenaasia ja siten ei-toivottujen leukotrieenien muodostumista.

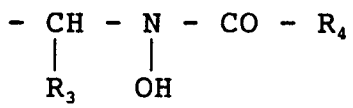
Nyt on keksitty, että määrätyillä substituoiduilla fenyyliasetyleeneillä, jotka ovat kemiallisesti ja metabolisesti (terapeuttisessa käytössä) stabiileja yhdisteitä, on spesifinen estovaikutus 5-lipoksigenaasia kohtaan ja soveltuvat erityisen hyvin käyttöön astman vastaisena aineena, samoin kuin anafylaktisessa shokissa.

Nämä uudet substituoidut fenyyliasetyleenit ovat yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä



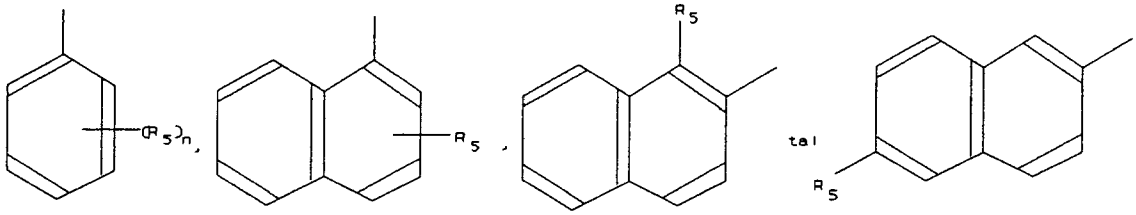
(I)

jossa R_1 on vetyatomi, ryhmä



jossa R_3 on vetyatomi, metyyli- tai etyyliryhmä ja R_4 on metyyliryhmä tai aminoryhmä.

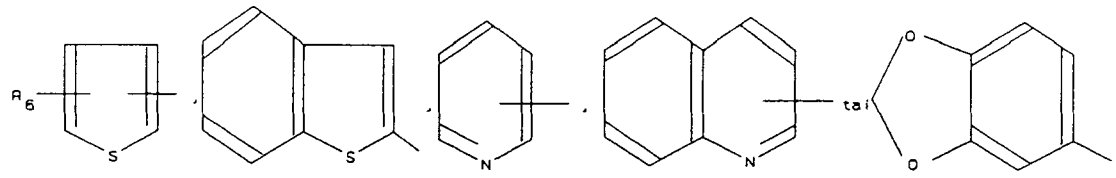
R_2 kaavassa I on
a) on 1- tai 2-ytiminen aromaattinen ryhmä joukosta



jossa R_5 on vetyatomi, bentsyylioksiryhmä, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli-, alkoksi- tai alkyylimerkaptoryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, fluori- tai klooriatomi tai trifluorimetyyliryhmä, ja on n kokonaisluku 1 - 3,

tai

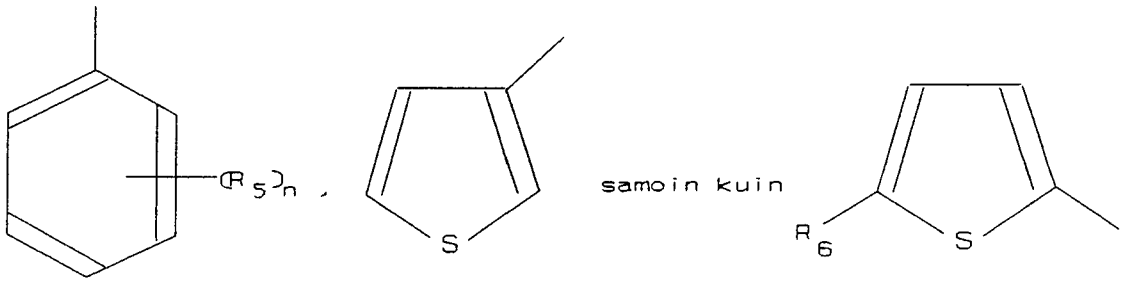
b) 1- tai 2-ytiminen, rikkiä, typpeä tai happea sisältävä heterosyklinen ryhmä joukosta



jossa R_6 on vety- tai klooriatomi tai metyyliryhmä.

Mikäli erityisesti ryhmä R_3 on muu kuin vety, niin tämän ryhmän sisältävässä hiiliatomissa esiintyy asymmetriakeskus. Tällainen keskus voi esiintyä myös siinä tapauksessa (mahdollisesti edellä mainitun lisäksi), että R_5 on 1-metyylipropyyliryhmä (tai sek-butyyliryhmä). Keksintöön kuuluvat näissä tapauksissa niin enantiomeerien seokset kuin myös stereoisomeerit, erityisesti vain yhden asymmetriakeskuksen esiintyessä kaavan I mukaisten yhdisteiden rasemaatit samoin optisesti aktiiviset muodot.

Kaavan I mukaisissa edullisissa yhdisteissä R_2 on joku seuraavasta joukosta:



jossa R_5, R_6 ja n ovat edellä mainitut ja R_5 on erityisesti metoksi.

Tästä kaavan I mukaisten edullisten yhdisteiden ryhmästä ovat jälleen erityisen edullisia sellaiset, joissa R_5 on metoksiryhmä 3- ja/tai 4-asemassa tai fluori- tai klooriatomi 4-asemassa asetyleeniryhmään nähden, n on siis luku 1 tai

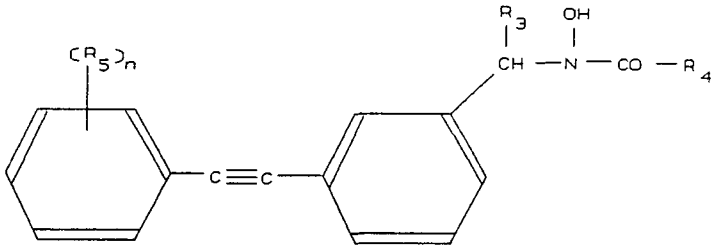
2, tai sellaiset, joissa R_6 on vetyatomi.

Jos R_2 on pyridiini- tai kinoliiniryhmä, niin tässä on asetyleeniryhmä erikoisesti 3-asemassa.

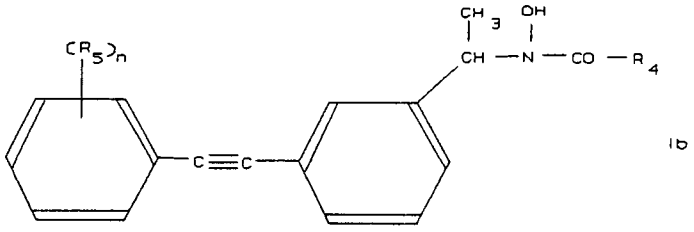
Eräs edullinen ryhmä R_3 on metyyliryhmä.

Fenyylirenkaassa olevan, vedystä poikkeavan ryhmän R_1 edullisen sijainnin suhteen pätee seuraava:

Jos R_2 on joku mahdollisesti määritellyllä tavalla substituoiduista 1- tai 2-ytimisistä ryhmistä, erikoisesti 1 - 3 ryhmällä R_5 substituoitu fenyyliryhmä, niin ryhmä R_1 on erikoisesti kiinnittynyt asetyleeniryhmittymään nähden 3-asemaan. Tällöin tällaiset edulliset yhdisteet vastaavat kaavoja Ia tai Ib.

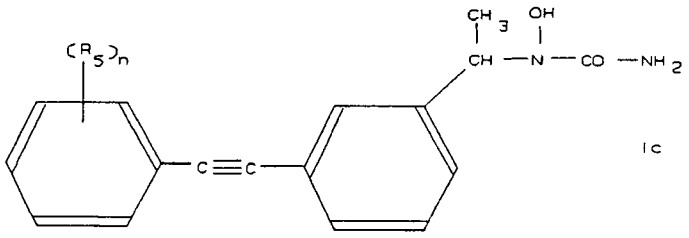


Ia



Ib

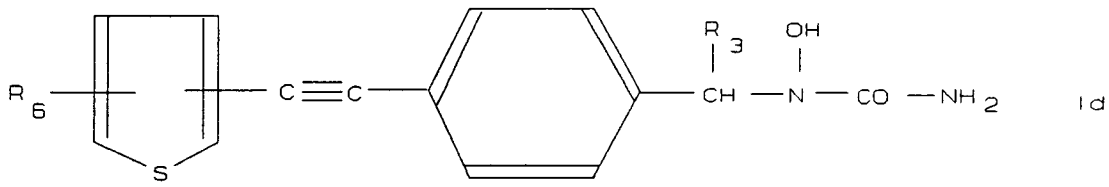
Erityisesti kaavassa Ib R_4 on erikoisesti aminoryhmä:



Ic

Ryhmillä R_3, R_5 ja n on näissä kaavoissa edellä mainitut merkitykset.

Jos ryhmä R_2 sitävastoin on mahdollisesti ryhmällä R_6 substituoitu tienyyliryhmä, niin ryhmä R_1 on erikoisesti 4-asemassa asetyleeniryhmittymään nähden, jolloin R_4 on samanaikaisesti erikoisesti aminoryhmä. Tällöin nämä edulliset yhdisteet ovat kaavan Id mukaisia



Id

jossa R_3 ja R_6 ovat edellä mainitut.

Kuten jo johdatellen on esitetty, kaavan I mukaisilla yhdisteillä on spesifinen estovaikutus 5-lipoksigenaasiin nähden, mikä saatiin selville mm. in vitro-kokeissa.

Rotan basofiilisiä leukemisia valkosoluja (RBL-1-soluja) kasvatettiin 5-lipoksigenaasin eston selville saamiseksi in vitro, sentrifugoitiin pois kasvatusväliaineesta, pestiin puskurilla (kaliumfosfaatti 50 mM, pH 7,4) ja säädettiin lopuksi solulukuun 1 x 10^7 solua/ml. Kulloinkin 1 ml tätä solususpensiota 10 μM indometasiinin, 2 mM $CaCl_2$:n ja testattavan aineen kanssa konsentraatioalueilla 0,1 - 100 μM tai vastaavia kontrolleja liuottimen kanssa esi-inkuboitiin huoneenlämpötilassa 3 min ajan, ja inkuboitiin seuraavaksi 20 μM radioaktiivisesti merkityn arakidonihapon ja 20 μM kalsiumionoforin A 23187 kanssa 10 min ajan. Kun reaktio oli pysäytetty lisäämällä 20 μl jääetikkaa, reaktiotuotteet uutettiin etyyliasetaatilla ja erotettiin lipoksigenaasituotteille sopivalla eluenttiseoksella ohutlevykromatografi-

sesti: Jakschik et al.; Biochem. Biophys. Res. Commun. 102 (1981) 624.

Erilaisten arakidonihappometaboliatuotteiden radioaktiivisuusjakauma mitattiin TLC-Linear-analysaattorin avulla. 5-lipoksigenaasituotteiden (5-HETE, LTB_4-isomeerit) prosentuaalisista muodostumisosuuksista kontrolleissa (testiaineiden puuttuessa) ja kaavan I mukaisten käytettyjen yhdisteiden erilaisilla konsentraatioilla määritettiin graafisesti puolilogaritmisista diagrammeista "IC_{50}-arvot" (ts., konsentraatiot, jotka aikaansaavat 5-lipoksigenaasin 50-% eston). Standardisoimisen vuoksi nämä arvot suhteutettiin samassa testissä standardiaine nordihydroguaiaretiinihapolle saatuihin IC_{50}-arvoihin. Nämä standardisoidut "IC_{50}-arvot (A)" esitetään taulukossa 1.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden vaikutus syklo-oksigenaasiaktiivisuuteen tutkittiin lampaan siemenrakkulan mikrosomeilla puskuriin (kaliumfosfaatti 50 mM, pH 7,0) suspendoituna, inkuboimalla testattavan aineen tai liuottimen (kontrollina) ja radioaktiivisesti merkityn arakidonihapon kanssa. "IC_{50}-arvot (B)" syklo-oksigenaasin estolle määritettiin ohutlevykromatografialla ja TLC-Linear-analysaattorilla.

Niin saatiin esimerkiksi seuraavassa taulukossa mainittujen esimerkkien tuotteille kulloinkin ilmoitetut IC_{50}-arvot, joista laskettiin osamäärä $\frac{IC_{50}\ (B)}{IC50\ (A)}$.

Taulukko 1

esimerkki	5-lipoksigenaasieston IC_{50} [μM] (A)	syklo-oksigenaasieston IC_{50} [μM] (B)	osamäärä
1	0,67	>500	>746
5a	0,29	440	1517
5b	0,28	>500	>1786
5c	0,58	>500	>862
7	0,65	>500	>769
9	0,15	100	667
10b	0,69	>500	>725
10c	0,27	>500	>1852
10d	0,55	500	909
10g	0,32	270	844
10m	0,26	>500	>1923
10n	0,18	>500	>2778
11	0,67	>500	>746
15	0,41	500	1220
16b	0,29	500	1724
16d	0,37	500	1351
16f	0,41	500	1220

Tästä taulukosta 1 ilmenee, että esitetyt syklo-oksigenaasin eston IC_{50}-arvot ovat tavallisesti yli 1000 korkeampia, kuin 5-lipoksigenaasin eston arvot, ts., että testatut aineet aikaansaavat hyvin spesifisesti vain 5-lipoksigenaasiaktiivisuuden eston.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttökelpoisuuden karakterisoimiseksi in vivo (oraalisen annon jälkeen) 5-lipoksigenaasiestäjänä käytettiin testimallia, jonka on kuvannut: Tateson et al.; Brit. J. Pharmacol. 94 (1988) 528. Tätä varten koiraspuolisille rotille (Wistar-kantaa) annettiin oraalisesti kaavan I mukaisia yhdisteitä. Kulloinkin 1 tunti

aineen annon jälkeen eläimiltä otettiin tappavan CO_2-nukutuksen jälkeen kokoverta lisäten koaguloitumisenestoaineeksi hepariinia. Kokoverieriä inkuboitiin vesihauteessa 37 °C:ssa 30 min ajan kalsiumionoforin A 23187 kanssa loppukonsentraatiossa 15 µg/ml. Seuraavaksi inkubointiseokset sentrifugoitiin, ja määritettiin soluttoman plasman tasaerissä immunreaktiivisen LTB_4:n ($iLTB_4$) pitoisuus radioimmuunimäärityksellä "RIA" (^3H-LTB_4-RIA, yhtiö Amersham). Jokaisen näytteen $iLTB_4$-pitoisuus saatiin laskennallisesti laimennetulla rotanplasmalla aikaansaadun LTB_4-standardikonsentraatioiden standardikäyrän avulla ja laskettiin yksikössä ng $iLTB_4$/ml rotanplasmaa. Rinnakkain kaavan I mukaisella koeaineella käsiteltyjen eläinten kanssa käytettiin kulloinkin väliaineliuoksella oraalisesti käsiteltyjä eläimiä kontrolliryhmänä ja tutkittiin niiden veri. Näiden kontrolliryhmien rottaplasman $iLTB_4$-pitoisuuksien keskiarvo toimi normaalin 5-lipoksigenaasiaktiivisuuden 100 %-arvona. Kulloinenkin prosentuaalinen ex vivo-LTB_4-synteesin esto koeaineiden oraalisen annon jälkeen laskettiin seuraavasti: 100 miinus 100-kertainen osamäärä yksikössä ng $iLTB_4$/ml ilmoitetusta $iLTB_4$-pitoisuuksien keskiarvosta koeaineryhmässä ja kulloisenkin kontrolliryhmän yksikössä ng $iLTB_4$/ml ilmoitettujen $iLTB_4$-pitoisuuksien keskiarvosta. Annettaessa annos 21,5 mg/kg peroraalisesti saadaan siten esitetyille kaavan I mukaisille yhdisteille seuraavaan taulukkoon 2 yhdistetyt estoarvot:

Taulukko 2

esimerkki	esto-%	esimerkki	esto-%
2a	76 %	10d	99 %
5a	75 %	10e	81 %
5c	88 %	11	76 %
5e	82 %	12	87 %
7	90 %	15	77 %
8b	99 %	16b	91 %
10b	86 %	16f	97 %

Esimerkin 9 tuote aikaansai tässä testissä annoksella 10 mg/kg jo ex vivo-LTB_4-synteesin eston 86 %.

Testimallina koeaineiden vaikutuksen selville saamiseksi septisessä shokissa voidaan käyttää hiirellä endotoksiini/-galaktosamiini-indusoitua hepatiittia. Tällöin hereillään oleville hiirille indusoidaan injisoimalla laskimonsisäisesti 300 µg/kg endotoksiinia (S. abortus equi:sta olevaa LPS:ää) yhdessä 700 mg/kg galaktosamiinin kanssa hepatiitti, joka osoitetaan 8 tunnin jälkeen endotoksiiniannosta maksaspesifisten entsyymien kohoamisella (glutamaattipyruvaatti-transaminaasi, GPT; sorbitolidehydrogenaasi, SDH). 5-lipoksigenaasi-inhibiittoreiden anto 30 min ennen, samanaikaisesti samoin kuin 2, 4 ja 6 tuntia endotoksiini-injektion jälkeen estää näiden seerumientsyymiaktiivisuuksien hepatiitti-riippuvan kohoamisen. Antamalla 5 kertaa 10 mg/kg kulloinkin kaavan I mukaisia yhdisteitä saatiin seuraavat arvot entsyymien GPT ja SDH kohoamisen estossa (verrattuna kontrolli-eläinten entsyymien kohoamisen arvoon 100 %):

Taulukko 3

esimerkki	GPT:n kohoamisen esto	SDH:n esto
1	47	58
4	87	81
9	94	90

Kaavan I mukaisten yhdisteiden antiastmaattinen vaikutus tutkittiin nukutetuilla, keinohengityslaitteessa olevilla marsuilla. Astmaattisen reaktion laukaisemiseksi eläimet herkistettiin passiivisesti antiovalbumiiniseerumilla (0,3 ml vatsaontelon sisäisesti), ja 48 tuntia myöhemmin astmaattinen reaktio laukaistiin antamalla laskimonsisäisesti 0,2 mg/kg ovalbumiinia. Heti alkanut keuhkoputkien supistuminen

mitattiin Konzett-Rössler-menetelmällä "overflow"-määrän lisääntymisellä 10 min aikana. Vaikutukset, jotka laukaistiin histamiinilla, serotoniinilla ja sympaattisella vastaohjailulla, katkaistiin esikäsittelemällä eläimet laskimonsisäisesti 2,15 mg/kg mepyramiinia, 46,4 mg/kg propranololia, 4,64 mg/kg atropiinia ja 1 mg/kg metysergidiä 5 min ennen ovalbumiinin antoa.

Annettaessa oraalisesti 100 mg/kg saatiin tulokseksi keuhkoputkien supistumisen esto 54 % esimerkin 5a tuotteella ja 67 % esimerkin 9 tuotteella.

Keksinnön mukaisesti valmistettavissa olevilla kaavan I mukaisilla yhdisteillä on myös 5-lipoksigenaasin, ja siten arakidonihappometaboliatuotteiden, kuten 5-hydroksiperoksieikosatetraeenihapon (5-HPETE), 5-hydroksieikosatetraeenihapon (5-HETE) tai SRS-A:n muodostumisen selektiivisestä estosta johtuen lukuisia fysiologisesti arvokkaita ominaisuuksia, kuten esimerkiksi antianafylaktiset, antiastmaattiset, antiallergiset samoin kuin antiflogistiset, verenpainetta laskevat ja veren läpivirtausta edistävät (sepelvaltimon ja aivojen verenkierto) vaikutukset, valkosolujen aggregoitumisen eli valkosoluveritulppien väheneminen ja vastaavat. Koska keksinnön mukaisesti saatavissa olevat kaavan I mukaiset yhdisteet ovat kemiallisesti ja metabolisesti terapeuttiseen käyttöön stabiileja ja varastointikelpoisia, ne soveltuvat käytettäviksi lääkkeinä esimerkiksi allergianvastaisina, antianafylaktisina, antiflogistisina, antiastmaattisina, antihypertensiivisinä, veritulpan vastaisina aineina, aineina verenvähyydestä johtuvan sydäninfarktin, sepelvaltimon ja/tai aivojen valtimoiden häiriöiden ja vastaavien ennaltaestossa ja hoidossa.

Kaavan I mukaisilla uusilla substituoiduilla fenyyliasetyleeneillä on vain vähäinen toksisuus, joka ilmenee vasta terapeuttisesti tai profylaktisesti käytettäviä annoksia paljon suuremmilla annoksilla. Siksi niitä voidaan antaa

sellaisenaan sopivissa farmaseuttisissa valmisteissa ihmiselle tai eläimelle. Tällöin potilaalle annettava lääkeainemäärä vaihtelee riippuen esimerkiksi potilaiden painosta, antoreitistä, hoidon syystä ja sairauden vakavuusasteesta. Nämä tekijät huomioon ottaen lääkeaineen pitoisuus yksittäisannoksessa on ylipäänsä noin 0,01 - 50 mg, ja parenteraaliseen antoon tarkoitetuissa valmistemuodoissa 0,01 - 10 mg, oraaliseen tai rektaaliseen antoon tarkoitetuissa valmisteissa noin 0,1 - 50 mg.

Parenteraaliseen antoon tarkoitetut lääkkeet voivat olla niin liuoksina kuin myös suspensioina, mutta kyseeseen tulevat myös helposti uudelleenmuodostettavat kuivavalmisteet.

Hyvin sopivia antomuotoja ovat myös intranasaaliseen tai oraaliseen antoon tai aineen keuhkoputkille antamiseen tarkoitetut aerosolisuihkeet.

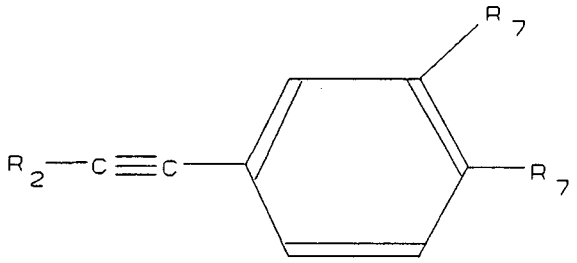
Useisiin ennaltaestäviin tai terapeuttisiin käyttöihin tulevat tarkoituksenmukaisesti kyseeseen myös kaavan I mukaisten yhdisteiden oraalisesti käytettävät valmistemuodot, kuten tabletit, rakeet, kapselit, granulaatit, tipat ja mehut tai siirapit, mutta myös peräpuikot samoin kuin ihon läpi antoon tarkoitetut valmisteet (kuten esimerkiksi laastarit, jotka sisältävät lääkeaineen säiliössä liuenneessa muodossa, mahdollisesti ihon läpisemistä edistävien aineiden lisäyksen kanssa, ja vastaavat). Nämä oraalisesti, rektaalisesti tai ihon kautta annettavat valmistemuodot valmistetaan edullisesti niin, että lääkeaine vapautuu niistä viivästetysti takaamaan potilaalle siten pitemmällä aikavälillä (esimerkiksi 24 tuntia) lääkeaineen samanmuotoisen toimituksen.

Kaikki edellä mainitut farmaseuttiset valmistemuodot ovat sinänsä tunnettuja, ja koska keksinnön mukaisesti saatavissa olevat kaavan I mukaiset yhdisteet ovat kemiallisesti stabiileja, ei niiden muodostamisessa näiksi valmistemuodoiksi ole ammattimiehelle minkäänlaisia ongelmia. Näiden lääkkei-

den valmistuksessa on apuaineita, kuten väliaineita, väriaineita, maunkorjausaineita, sideaineita, tabletinkasteluaineita ja vastaavia valittaessa tietysti toimittava tavallisella huolellisuudella, ja erityisesti parenteraalisesti käytettävien valmistemuotojen valmistuksessa on otettava huomioon myös steriilisyys ja - kun ne ovat nestemäisessä muodossa - isotonisuus.

Keksinnön mukainen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistus tapahtuu siten, että

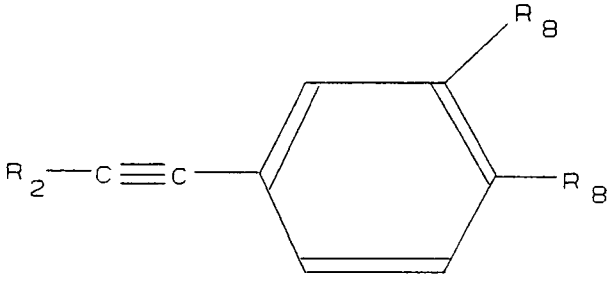
i) kaavan II mukainen yhdiste



II

jossa R_2 on edellä mainittu ja toinen ryhmistä R_7 on vety, ja toinen ryhmistä on ryhmä, jolla on kaava $-CO-R_3$, jossa R_3 on edellä määritelty,

saatetaan reagoimaan hydroksyyliamiinin tai jonkin sen suolan kanssa oksiimiksi, ja tämä pelkistetään kaavan III mukaiseksi yhdisteeksi



III

jossa toinen ryhmistä R_8 on vety, ja toinen on ryhmä, jolla on kaava $-CH((R_3)-NH-OH$.

Tämä reaktio tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi alkoholipohjaisessa - tai vesipohjaisessa alkoholiliuoksessa emästen, esimerkiksi pyridiinin, kaliumkarbonaatin tai natriumasetaatin läsnä ollessa lämpötiloissa esimerkiksi 20 - 60 °C.

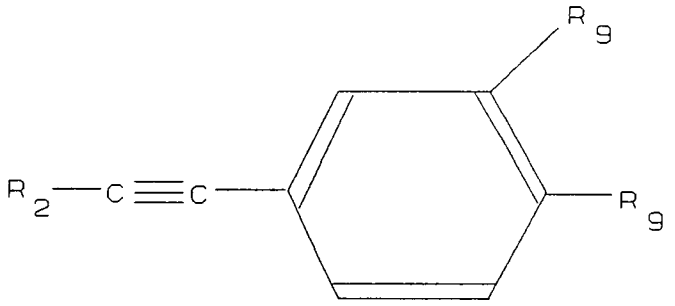
Pelkistys suoritetaan borohydridien, erikoisesti natriumsyanoborohydridin avulla etikkahapossa tai etanolisessa suolahapossa esimerkiksi lämpötiloissa välillä 20 ja 60 °C tai alkoholisessa liuoksessa boraani/amiini-komplekseilla, esimerkiksi boraani/pyridiini-kompleksilla, tai boraani/tetrahydrofuraani-kompleksilla, joskus esimerkiksi 6N suolahapon läsnä ollessa lämpötiloissa välillä noin 0 ja 20 °C (vertaa mm. J. B. Summers et al., J. Med. Chem. 31 (1988) 1960).

Kaavan $-COR_4$ mukaisen asyyliryhmän lisäämisellä saadaan sitten kaavan III mukaisesta hydroksyyliamiiniyhdisteestä toivottu kaavan I mukainen tuote.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_4 = NH_2 (N-hydroksiureat) kaavan III mukainen yhdiste lämmitetään ensin trimetyylisilyyli-isosyanaatin kanssa inerteissä liuottimissa, erikoisesti syklisissä eettereissä, kuten tetrahydrofuraani tai 1,4-dioksaani lämpötiloihin välillä 20 °C ja liuottimen kiehumispiste. Toivottu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 on NH_2, saadaan välituotteena muodostuneen additiotuotteen hydrolyysillä, esimerkiksi kylläisellä ammonium- tai natriumkloridiliuoksella.

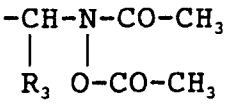
Vaihtoehtoisesti tämä voidaan saada sinänsä tunnetulla tavalla myös kaavan III mukaisen yhdisteen reaktiolla kalium- tai natriumsyanaatin kanssa happamassa liuoksessa tai fosgeenilla tai kloorimuurahaishappo-(alempi alkyyli)- tai -bentsyyliesterillä happoa sitovan aineen, kuten esimerkiksi natrium- tai kaliumkarbonaatin läsnä ollessa, mitä seuraa käsittely ammoniakilla tai esimerkiksi ammoniumkarbonaatilla.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_4 on CH_3 (asetohydroksaamihappojen) kaavan III mukainen yhdiste, mahdollisesti ilman aikaisemmin tapahtuvaa eristystä, saatetaan ensin reagoimaan asetylointireagenssin, erikoisesti asetanhydridin tai asetyylikloridin kanssa happoa sitovien aineiden, kuten pyridiinin tai kinoliinin läsnä ollessa, jolloin saadaan kaavan IV mukainen yhdiste



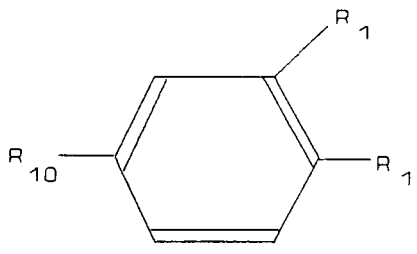
IV

jossa toinen ryhmistä R_9 on vetyatomi, ja toinen on ryhmä, jolla on kaava



josta yhdisteestä lohkaistaan sitten selektiivisellä emäshydrolyysillä liuottimena olevassa metanolissa tai etanolissa lämpötiloissa välillä noin 20 ja 60 °C O-asetyyliryhmä kaavan I mukaisen toivotun yhdisteen muodostuessa. Tässä hydrolyysissä toimivat emäksinä esimerkiksi 0,1 - 1 N kalium-, natrium- tai litiumhydroksidi tai myös natrium- tai kaliumkarbonaatti, joita lisätään kaavan IV mukaisen yhdisteen alkoholiliuokseen mahdollisesti vesiliuoksen muodossa.

ii) Edelleen kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan saada siten, että kaavan V mukainen yhdiste



V

jossa R_1 on edellä määritelty ja R_{10} on bromi- tai jodiatomi, saatetaan reagoimaan kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa

$$R_2 - C \equiv CH \qquad VI$$

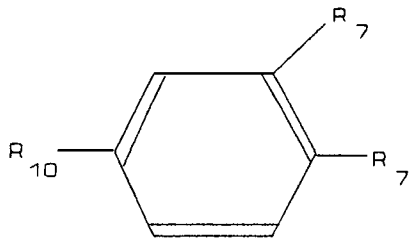
jossa R_2 on edellä määritelty,

sekundäärisen tai tertiäärisen amiinin, erityisesti kulloinkin alkyyliryhmissä 2 tai 3 hiiliatomia sisältävän dialkyyli- tai trialkyyliamiinin, pyrrolidiinin tai piperidiinin läsnä ollessa, joka amiini on noin 0 - 80 °C:ssa nestemäistä, lisäten katalyyttisiä määriä (ts., noin 0,01 - 5 %/mooli käytettyä kaavan VI mukaista yhdistettä) kompleksista palladiumkatalysaattoria, erityisesti bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)kloridia tai -asetaattia tai tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumia ja lisäten mahdollisesti katalyyttisiä määriä kupari(I)jodidia noin 20 - 80 °C:ssa.

Kaavojen II tai V mukaisten lähtöaineiden valmistus tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla.

Niinpä kaavan II mukaiset yhdisteet ovat saatavissa hyvällä saannolla siten, että

kaavan VI mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa



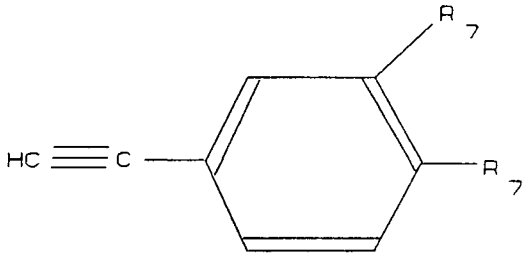
VII

jossa R_7 ja R_{10} ovat edellä määritellyt,

tai kaavan VIII mukainen yhdiste

R_2 - R_{10} VIII

saatetaan reagoimaan kaavojen V ja VI mukaisten yhdisteiden reaktiolle mainituissa olosuhteissa kaavan IX mukaisen yhdisteen kanssa



IX

jossa R_2, R_7 ja R_{10} ovat edellä määritellyt.

Kaavan V mukaisen lähtöaineyhdisteen valmistus voi tapahtua esimerkiksi saattamalla kaavan VII mukainen yhdiste reagoimaan hydroksyyliamiinin tai sen suolan läsnä ollessa, muodostuneen oksiimin seuraavalla pelkistyksellä vastaavaksi hydroksyyliamiiniyhdisteeksi ja lisäämällä ryhmä $-COR_4$ analogisesti edellä kuvatulle kaavan II mukaisen yhdisteen muuttamiselle kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä lähemmin. Esimerkkien suorituksessa ei kiinnitetty lainkaan huomiota maksimaalisten saantojen saavuttamiseen.

kaikki ilmoitetut lämpötilat ovat korjaamattomia.

^{1}H-NMR-spektrit mitattiin 300 MHz:llä yhtiön Bruker AC 300-laitteella.

Spektroskooppisten resonanssiarvojen kemiallinen siirtymä mitattiin yksikössä ppm.

Ellei toisin ole mainittu, on esimerkeissä käytetyn petrolieetterin kohdalla kyseessä petrolieetteri, jonka kiehumis-

alue on 50 - 70 °C, eetteriä käytettäessä on kyseessä dietyylieetteri.

Stationäärisenä faasina pylväskromatografiassa käytettiin - ellei toisin ole mainittu - Kieselgel 60-silikageeliä (0,040-0,063 mm) yhtiöstä E. Merck, Darmstadt.

Ohutlevykromatografiset tutkimukset suoritettiin "HPTLC-valmislevyillä, Kieselgel 60 F 254" yhtiöstä E. Merck, Darmstadt.

Eluentin sekoitussuhde on ilmoitettu kaikille kromatografisille tutkimuksille aina yksikössä tilavuus/tilavuus.

Esimerkki 1

N-[3-naft-2-yylietinyyli)bentsyyli]asetohydroksaamihappo

a) 3-(naft-2-yylietinyyli)bentsaldehydi

Liuokseen, jossa on 15,3 g naft-2-yyliasetyleeniä ja 16,65 g 3-bromibentsaldehydiä 120 ml:ssa absoluuttista trietyyliamiinia, lisätään 50 °C:n haudelämpötilassa sekoittaen ja kuivaa typpeä johtaen 1,05 g bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)kloridia ja 0,07 g kupari(I)jodidia. Sekoitetaan 70 - 80 °C:n haudelämpötilassa ja reaktion kulkua seurataan ohutlevykromatografialla (petrolieetteri/eetteri - 5:1). Reaktion edettyä loppuun liukenematon materiaali suodatetaan pois, pestään etyyliasetaatilla, ja suodos haihdutetaan kuiviin tyhjössä. Jäännös puhdistetaan pulväskromatografialla petrolieetteri/eetterillä (4:1). Näin saadaan 15,1 g (65,5 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä kiteiden muodossa, jotka sulavat 90 - 92 °C:ssa.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7,50-7,61 (m, 4H, aromaattinen); 7,81-7,88 (m, 5H, aromaattinen); 8,08 (s, 2H, aromaattinen); 10,02 (s, 1H, CHO)

b) 3-(naft-2-yylietinyyli)bentsaldehydioksiimi

Liuokseen, jossa on 15 g esimerkissä 1a muodostunutta tuotetta 80 ml:ssa metanolia, lisätään liuos, jossa on 6,08 g

hydroksyyliamiinihydrokloridia ja 5,63 g natriumasetaattia 80 ml:ssa vettä. Seosta sekoitetaan 60 °C:n haudelämpötilassa DC:llä kontrolloiden (petrolieetteri/eetteri 4:1). Reaktion edettyä loppuun metanoli haihdutetaan pois, ja vesipohjainen jäännös uutetaan kahdesti etyyliasetaatilla. Uutteet pestään kerran sekä vedellä että kylläisellä natriumkloridiliuoksella. Natriumsulfaatilla kuivaamisen ja tyhjössä haihduttamisen jälkeen jää jäljelle 15,4 g (97,2 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä hiekanvärisenä jauheena (isomeerien seos). E-isomeeri:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7,34-7,43 (m, 1H, aromaattinen); 7,51-7,61 (m, 5H, aromaattinen); 7,78-7,86 (m, 4H, aromaattinen); 8,07 (s, 1H, aromaattinen); 8,12 (s, 1H, N=CH)

c) N-[3-(naft-2-yylietinyyli)bentsyyli]asetohydroksaamihappo

Liuokseen, jossa on 15,3 g esimerkissä 1b muodostunutta tuotetta 170 ml:ssa jääetikkaa, lisätään 50 - 55 °C:n haudelämpötilassa sekoittaen ja kuivaa typpeä johtaen erissä 4,45 g natriumsyanoborohydridiä. Sekoitetaan vielä 1 tunti, annetaan jäähtyä huoneenlämpötilaan, lisätään 13,4 ml etikkahappoanhydridiä ja sekoitetaan 12 tuntia. Sitten haihdutetaan kuiviin tyhjössä, ja jäännös laimennetaan vedellä. Uutetaan kolmesti etyyliasetaatilla, uutteet pestään kulloinkin kahdesti sekä natriumvetykarbonaatin että natriumkloridin kylläisillä liuoksilla, ja kuivataan natriumsulfaatilla. Haihduttamisen jälkeen jäännöksestä eristetään kromatografialla petrolieetteri/eetterillä (1:1) kaksinkertaisesti asetyloitu välituote. Tämä liuotetaan 100 ml:aan metanolia, liuokseen lisätään 100 ml 10-% natriumkarbonaatin vesiliuosta, ja seosta lämmitetään 2 tuntia sekoittaen 60 °C:n haudelämpötilassa. Sitten haihdutetaan kuiviin tyhjössä, ja jäännös uudelleenkiteytetään etyyliasetaatti/n-heksaanista, jolloin saadaan 11,14 g (62,6 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, jotka sulavat 144-146 °C:ssa.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 2,21 (s, 3H, $NCOCH_3$); 4,81 (s, 2H, NCH_2); 7,34-7,36 (m, 2H, aromaattinen); 7,50-7,58 (m, 5H, aromaat-

tinen); 7,81-7,84 (m, 3H, aromaattinen); 8,05 (s, 1H, aromaattinen)

Esimerkki 2

Käyttämällä esimerkissä 1 kuvattuja reaktiojärjestystä ja -olosuhteita saadaan analogisesti:

a)N-{1-[4-(fenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo

Sulamispiste: 137 - 138 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,45, 1,48 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,03 (s, 3H, $NCOCH_3$); 5,58-5,72 (m, 1H, NCH); 7,32-7,58 (m, 9H, aromaattinen)

b) N-[3-(naft-1-yylietinyyli)bentsyyli]asetohydroksaamihappo

Sulamispiste: 98 - 100 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 2,08 (s, 3H, $NCOCH_3$); 4,75 (s, 2H, NCH_2); 7,32- 7,74 (m, 7H, aromaattinen); 7,83, 7,85 (d, 1H, aromaattinen); 7,95-8,05 (m, 2H, aromaattinen); 8,35, 8,38 (d, 1H, aromaattinen)

c) N-{1-[3-(4-trifluorimetyylifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo

Sulamispiste: 97 - 98 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,47 1,49 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,03 (s, 3H, $NCOCH_3$); 5,58-5,69 (m, 1H, NCH); 7,40-7,53 (m, 4H, aromaattinen); 7,78 (s, 4H, aromaattinen)

d) N-{1-[3-(2,4,6-trimetyylifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo

Sulamispiste: 45 - 47 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,46, 1,49 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,03 (s, 3H, $NCOCH_3$); 2,27 (s, 3H, CH_3); 2,42 (s, 6H, CH_3); 5,57-5,68 (m, 1H, NCH); 6,95 (s, 2H, aromaattinen); 7,32-7,45 (m, 4H, aromaattinen)

Esimerkki 3

N-[3-(fenyylietinyyli)bentsyyli]asetohydroksaamihappo

a) 3-(fenyylietinyyli)bentsaldehydioksiimi

Menetellään analogisesti esimerkille 1b ja saadaan 16,5 g:sta 3-(fenyylietinyyli)bentsaldehydiä (CA 109:P 23557v 1988), 8,3 g:sta hydroksyyliamiinihydrokloridia ja 8,2 g:sta natriumasetaattia 16,8 g (94,8 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä kellertävänä jauheena (isomeerien seos).

b) N-[3-(fenyylietinyyli)bentsyyli]asetohydroksaamihappo

Analogisesti esimerkille 1c 11,95 g esimerkissä 3a saatua tuotetta saatetaan ensin reagoimaan 5,09 g:n kanssa natriumsyanoborohydridiä, ja sitten 12,8 ml:n kanssa etikkahappoanhydridiä. Näin muodostuneesta välituoteyhdisteestä esimerkille 1c analogisesti 9,48 g (66,2 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, jotka sulavat 91 - 93 °C:ssa.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 2,08 (s, 3H, $NCOCH_3$); 4,72 (s, 2H, NCH_2); 7,30-7,37 (m, 1H, aromaattinen); 7,40-7,48 (m, 6H, aromaattinen); 7,54-7,58 (m, 2H, aromaattinen)

Esimerkin 3b tuote voidaan saada myös seuraavalla tavalla:

i) 3-bromibentsyyliasetohydroksaamihappo

4,0 g 3-bromibentsaldehydioksiimia saatettiin esimerkille 1c analogisesti reagoimaan 1,80 g:n kanssa natriumsyanoborohydridiä ja 3,8 ml:n kanssa etikkahappoanhydridiä. Natriumkarbonaatin vesiliuoksella käsittelyn jälkeen muodostuu 3,32 g (67,9 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä lähes värittömänä jauheena (Sulamispiste: 63 - 64 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,18 (s, 3H, $NCOCH_3$); 4,78 (s, 2H, NCH_2); 7,20-7,50 (m, 4H, aromaattinen);

ii) N-[3-(fenyylietinyyli)bentsyyli]asetohydroksaamihappo

Esimerkille 1a analogisella reaktiolla saadaan 2,20 g:sta

esimerkissä 3i muodostunutta tuotetta ja 1,65 ml:sta fenyyliasetyleeniä 30 ml:ssa absoluuttista trietyyliamiinia 0,21 g:n bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)kloridia ja 0,02 g:n kupari(I)jodidia katalyyttisesti vaikuttaessa metanoli/vedellä (4:1) tapahtuvan HPLC-puhdistuksen ja etyyliasetaatti/n-heksaanista tapahtuvan uudelleenkiteyttämisen jälkeen 0,98 g (41,2 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä, jonka fysikaaliset ja spektroskooppiset arvot ovat yhdenmukaiset esimerkin 3b mukaan valmistetun yhdisteen kanssa.

Esimerkki 4

N-[3-(4-metoksifenyylietinyyli)bentsyyli]asetohydroksaamihappo

a) 3-(4-metoksifenyylietinyyli)bentsaldehydi

4-metoksifenyyliasetyleeni saatetaan esimerkille 1a analogisesti reagoimaan 3-bromibentsaldehydin kanssa, jolloin otsikkoyhdiste saadaan valkoisten kiteiden muodossa, jotka sulavat 52 - 53 °C:ssa.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3,84 (s, 3H, OCH_3); 6,88-6,91 (m,2H, aromaattinen); 7,44-7,53 (m, 3H, aromaattinen); 7,73-7,76 (m, 1H, aromaattinen); 7,80-7,83 (m, 1H, aromaattinen); 8,00-8,02 (m, 1H, aromaattinen); 10,02 (s, 1H, CHO)

b) 3-(4-metoksifenyylietinyyli)bentsaldehydioksiimi

Menetellään esimerkille 1b analogisesti, mutta käytetään esimerkissä 4a muodostuneen tuotteen etanoliliuosta, samoin kuin pyridiiniä (natriumasetaatin sijasta) emäksenä ja lisätään sitten hydroksyyliamiinihydrokloridia. Jatkokäsittelyn jälkeen saatu raakatuote puhdistetaan kromatografoimalla petrolieetteri/etyyliasetaatilla (3:1), jolloin muodostuu 10,67 g (93,8 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisina kiteinä, jotka sulavat 90 - 91 °C:ssa.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3,83 (s, 3H, OCH_3); 6,87-6,90 (m, 2H, aromaattinen); 7,33-7,38 (m, 1H, aromaattinen); 7,45-7,55 (m, 4H, aromaattinen); 7,70, 7,71 (d, 1H, aromaattinen); 8,12 (s, 1H, N=CH)

c) N-asetoksi-N-[3-(4-metoksifenyylietinyyli)bentsyyli]asetamidi

Esimerkille 1c analogisesti 10,23 g esimerkissä 4b saatua tuotetta saatetaan reagoimaan 120 ml:ssa jääetikkaa 3,84 g:n kanssa natriumsyanoborohydridiä, lisätään 8,8 ml etikkahappoanhydridiä, ja jatkokäsitellään reaktion edettyä loppuun. Raakatuote puhdistetaan kromatografoimalla etyyliasetaatti/petrolieetterillä (1:1), jolloin saadaan 9,98 g (72,2 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä värittömän öljyn muodossa.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,13 (s, 3H, $NCOCH_3$); 2,20 (s, 3H, $NOCOCH_3$); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 4,86 (s, 2H, NCH_2); 6,85-6,90 (m, 2H, aromaattinen); 7,22-7,34 (m, 2H, aromaattinen); 7,42-7,49 (m, 4H, aromaattinen)

d) N-[3-(4-metoksifenyylietinyyli)bentsyyli]asetohydroksaamihappo

1,0 g esimerkissä 4c saatua tuotetta liuotetaan 10 ml:aan metanolia, ja sekoitetaan 0,205 g:n vedetöntä kaliumkarbonaattia lisäämisen jälkeen huoneenlämpötilassa. Heti, kun reaktio on edennyt loppuun - DC-kontrolli etyyliasetaatti/petrolieetterillä (1:1) - säädetään happamaan pH-arvoon 5-% suolahapolla ja laimennetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi jälkipestään vedellä, ja haihdutetaan sitten kuiviin tyhjössä. Jäljelle jäävä öljy kiteytyy kuivattaessa fosforipentoksidilla eksikkaattorissa. Näin saadaan 0,853 g (97,6 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä valkoisten kiteiden muodossa, jotka sulavat 124 - 126 °C:ssa.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,17 (s, 3H, $NCOCH_3$); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 4,79 (s, 2H, NCH_2); 6,86-6,89 (m, 2H, aromaattinen); 7,24-7,55 (m, 6H, aromaattinen)

Esimerkki 5

Käyttämällä esimerkissä 4 kuvattua menetelmää saadaan analogisesti:

a) N-{1-[3-(4-metoksifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo
väritöntä viskoosia öljyä
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,46, 1,48 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,03 (s, 3H, $NCOCH_3$); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 5,61-5,63 (m, 1H, NCH): 6,95-6,99 (m, 2H, aromaattinen); 7,32-7,52 (m, 6H, aromaattinen)

b) N-{1-[3-(3,4-dimetoksifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo
Sulamispiste: 107 - 108 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,45, 1,48 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,02 (s, 3H, $NCOCH_3$); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 5,53-5,69 (m, 1H, NCH); 6,96-6,99 (m, 1H, aromaattinen); 7,10-7,14 (m, 2H, aromaattinen); 7,31-7,45 (m, 4H, aromaattinen)

c) N-{1-[3-(3-metoksifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo
väritöntä viskoosia öljyä
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,53-1,56 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,15 (s, 3H, $NCOCH_3$); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 4,99-5,18 ja 5,78-5,89 (m, 1H, NCH); 6,88-6,92 (m, 1H, aromaattinen); 7,05-7,14 (m, 2H, aromaattinen); 7,23-7,54 (m, 5H, aromaattinen)

d) N-{1-[4-(3,4-dimetoksifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo
Sulamispiste: 123 - 124 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,45, 1,47 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,03 (s, 3H, $NCOCH_3$); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 5,62-5,64 (m, 1H, NCH); 6,95-6,98 (m, 1H, aromaattinen); 7,07-7,12 (m, 2H, aromaattinen); 7,32-7,35 (m, 2H, aromaattinen); 7,45-7,48 (m, 2H, aromaattinen)

e) N-[3-(4-isopropyylifenyylietinyyli)bentsyyli]asetohydroksaamihappo
Sulamispiste: 120 - 122 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,20-1,23 (d, 6H, $C(CH_3)_2$); 2,07 (s, 3H,

$NCOCH_3$); 2,87-2,96 (m, 1H, $CH(C)_2$); 4,70 (s, 2H, NCH_2); 7,26-7,48 (m, 8H, aromaattinen)

f) N-{1-[3-(4-isopropyylifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo

väritöntä viskoosia öljyä

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,20, 1,22 (d, 6H, $C(CH_3)_2$); 1,46, 1,48 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,02 (s, 3H, $NCOCH_3$); 2,87-2,97 (m, 1H, $CH(C)_2$); 5,55-5,69 (m, 1H, NCH); 7,27-7,49 (m, 8H, aromaattinen)

g) N-{1-[3-(4-metoksinaft-1-yylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo

Sulamisalue: 70 - 75 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,51, 1,53 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,07 (s, 3H, $NCOCH_3$); 4,03 (s, 3H, OCH_3); 5,63-5,76 (m, 1H, NCH); 7,01, 7,04 (d, 1H, aromaattinen); 7,38-7,45 (m, 2H, aromaattinen); 7,55-7,80 (m, 5H, aromaattinen); 8,23-8,35 (m, 2H, aromaattinen)

h) N-{1-[4-(4-metoksinaft-1-yylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo

Sulamispiste: 139 - 142 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,47, 1,49 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,03 (s, 3H, $NCOCH_3$); 4,03 (s, 3H, OCH_3); 5,59-5,72 (m, 1H, NCH); 7,01, 7,04 (d, 1H, aromaattinen); 7,37-7,40 (m, 2H, aromaattinen); 7,59-7,77 (m, 5H, aromaattinen); 8,21, 8,24 (d, 1H, aromaattinen); 8,29, 8,30 (d, 1H, aromaattinen)

i) N-{1-[3-(2-metoksifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo

viskoosia materiaalia

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,46, 1,48 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,03 (s, 3H, $NCOCH_3$); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 5,57-5,70 (m, 1H, NCH); 6,94-6,99 (m, 1H, aromaattinen); 7,06-7,08 (d, 1H, aromaattinen); 7,35-7,49 (m, 6H, aromaattinen)

k) N-{1-[3-(2-metoksinaft-1-yylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo
Sulamispiste: 138 - 140 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,49, 1,51 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,04 (s, 3H, $NCOCH_3$); 4,02 (s, 3H, OCH_3); 5,65-5,67 (m , 1H, NCH); 7,37-7,64 (m, 7H, aromaattinen); 7,91, 7,94 (d, 1H, aromaattinen); 8,00, 8,03 (d, 1H, aromaattinen); 8,21, 8,24 (d, 1H, aromaattinen)

l) N-{1-[3-(3,4,5-trimetoksifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo
Sulamispiste: 145 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,46, 1,48 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,03 (s, 3H, $NCOCH_3$); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 3,82 (s, 6H, OCH_3); 5,58-5,63 (m, 1H, NCH); 6,85 (s, 2H, aromaattinen); 7,35-7,47 (m, 4H, aromaattinen)

m) N-{1-[3-(4-metyylifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo
viskoosia materiaalia
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,45, 1,48 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,02 (s, 3H, $NCOCH_3$); 2,34 (s, 3H, CH_3); 5,61-5,63 (m, 1H, NCH); 7,22-7,25 (m, 2H, aromaattinen); 7,33-7,46 (m, 6H, aromaattinen)

n) N-[3-(2-metoksifenyylietinyyli)bentsyyli]asetohydroksaamihappo
viskoosia öljyä
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 2,19 (s, 3H, $NCOCH_3$); 3,98 (s, 3H, OCH_3); 4,83 (s, 2H, NCH_2); 7,08-7,13, (t, 1H, aromaattinen); 7,20, 7,23 (d, 1H, aromaattinen); 7,41-7,63 (m, 6H, aromaattinen)

o) N-[3-(4-kloorifenyylietinyyli)bentsyyli]asetohydroksaamihappo Sulamispiste: 149 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 2,06 (s, 3H, $NCOCH_3$); 4,70 (s, 2H, NCH_2); 7,31-7,60 (m, 8H, aromaattinen)

Esimerkki 6

N-hydroksi-N-[3-(naft-2-yylietinyyli)bentsyyli]urea

2,07 g esimerkin 1b tuotetta 20 ml:ssa jääetikkaa pelkistettiin esimerkille 1c analogisesti 0,60 g:lla natriumsyanoborohydridiä vastaavaksi hydroksyyliamiiniksi. Tämä liuotetaan 25 ml:aan absoluuttista 1,4-dioksaania, liuokseen lisätään 2,1 ml trimetyylisilyyli-isosyanaattia ja kuumennetaan refluksoitumaan 3 tunniksi. Jäähdyttämisen jälkeen laimennetaan 50 ml:lla etyyliasetaattia, lisätään kylläistä ammoniumkloridiliuosta, ja orgaaninen kerros erotetaan. Tämä pestään kylläisellä ammoniumkloridiliuoksella ja kahdesti kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan sitten kuiviin tyhjössä. Öljymäinen jäännös puhdistetaan kromatografialla etyyliasetaatti/metanolilla (25:1), ja tuote uudelleenkiteytetään etyyliasetaatti/n-heksaanista, jolloin saadaan 1,45 g (61,0 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, jotka sulavat 184 - 186 °C:ssa.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 4,57 (s, 2H, NCH_2); 6,44 (s, 2H, NH2); 7,32-7,44 (m, 2H, aromaattinen); 7,48-7,65 (m, 5H, aromaattinen); 7,95-7,99 (m, 3H, aromaattinen); 8,21 (s, 1H, aromaattinen)

Esimerkki 7

N-hydroksi-N-[3-(naft-1-yylietinyyli)bentsyyli]urea

5,43 g 3-(naft-1-yylietinyyli)bentsaldehydioksiimia saatetaan reagoimaan esimerkissä 1c kuvatulla tavalla 1,96 g:n kanssa natriumsyanoborohydridiä. Näin saatu Näin saatu hydroksyyliamiini liuotetaan 60 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania, liuokseen lisätään 4 ml trimetyylisilyyli-isosyanaattia, ja sekoitetaan 4 tuntia 50 °C:n haudelämpötilassa. Jälkikäsittelyn ja puhdistuksen jälkeen esimerkille 6 analogisesti muodostuu 3,78 g (59,7 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, jotka sulavat 170 - 172 °C:ssa.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 4,59 (s, 2H, NCH_2); 6,44 (s, 2H, NH2); 7,35-7,46 (m, 2H, aromaattinen); 7,55-7,73 (m, 5H, aromaat-

tinen); 7,80-7,84 (m, 1H, aromaattinen); 7,98-8,02 (m, 2H, aromaattinen); 8,35-8,39 (m, 1H, aromaattinen)

Esimerkki 8

Käyttäen esimerkeissä 1 ja 7 kuvattuja menetelmiä tai reaktio-olosuhteita saadaan analogisesti:

a) N-hydroksi-N-{1-[3-(4-metoksi-naft-1-yylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea

Sulamispiste: 162 - 164 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,45, 1,47 (d, 3H, $NCCH_3$); 4,03 (s, 3H, OCH_3); 5,29-5,40 (m, 1H, NCH); 6,37 (s, 2H, NH_2); 7,02, 7,05 (d, 1H, aromaattinen): 7,38-7,40 (m, 2H, aromaattinen); 7,50-7,80 (m, 5H, aromaattinen); 8,22-8,33 (m, 2H, aromaattinen)

b) N-hydroksi-N-{1-[3-(4-fluorifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea

Sulamispiste: 143 - 144 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,42, 1,44 (d, 3H, $NCCH_3$); 5,26-5,36 (m, 1H, NCH); 7,22-7,28 (m, 2H, aromaattinen); 7,32-7,43 (m, 3H, aromaattinen); 7,51 (s, 1H, aromaattinen); 7,59-7,64 (m, 2H, aromaattinen)

c) N-hydroksi-N-{1-[3-(3,4-metyleenidioksifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea

Sulamispiste: 153 - 155 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,42, 1,44 (d, 3H, $NCCH_3$); 5,26-5,35 (m, 1H, NCH); 6,08 (s, 2H, OCH_2O); 6,34 (s, 2H, NH2); 6,93-6,96 (m, 1H, aromaattinen); 7,06-7,10 (m, 2H, aromaattinen); 7,30-7,39 (m, 3H, aromaattinen); 7,48 (s, 1H, aromaattinen)

d) N-hydroksi-N-{1-[3-(4-tert-butyylifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea

Sulamispiste: 74 - 76 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,30 (s, 9H, t-C_4H_9); 1,43, 1,45 (d, 3H,

$NCCH_3$); 5,28-5,36 (m, 1H, NCH); 6,35 (s, 2H, NH_2); 7,31-7,55 (m, 8H, aromaattinen)

e) N-hydroksi-N-{1-[3-(2,4,6-trimetyylifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea

Sulamispiste: 147 - 149 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,43, 1,45 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,26 (s, 3H, CH_3); 2,42 (s, 6H, CH_3); 5,28-5,36 (m, 1H, NCH); 6,35 (s, 2H, NH_2); 6,94 (s, 2H, aromaattinen); 7,31-7,42 (m, 3H, aromaattinen); 7,49 (s, 1H, aromaattinen)

f) N-hydroksi-N-[3-(4-fluorifenyylietinyyli)bentsyyli]urea

Sulamispiste: 166 - 168 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 4,55 (s, 2H, NCH_2); 6,42 (s, 2H, NH_2); 7,22-7,47 (m, 6H, aromaattinen); 7,59-7,64 (m, 2H, aromaattinen)

g) N-hydroksi-N-[13-(4-fluorinaft-1-yylietinyyli)bentsyyli]urea

Sulamispiste: 168 - 170 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6); 4,61 (s, 2H, NCH_2); 6,47 (s, 2H, NH_2); 7,37-7,47 (m, 3H, aromaattinen); 7,58-7,63 (m, 2H, aromaattinen); 7,72-7,86 (m, 3H, aromaattinen); 8,13, 8,16 (d, 1H, aromaattinen); 8,40, 8,43 (d, 1H, aromaattinen)

h) N-hydroksi-N-{1-[3-(3,4-dikloorifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea

Sulamispiste: 151 - 152 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,43, 1,45 (d, 3H, $NCCH_3$), 5,29-5,36 (m, 1H, NCH); 6,35 (s, 2H, NH_2): 7,34-7,45 (m, 3H, aromaattinen); 7,52-7,56 (m, 2H, aromaattinen); 7,65, 7,68 (d, 1H, aromaattinen); 7,83, 7,84 (d, 1H, aromaattinen)

Esimerkki 9

N-hydroksi-N-{1-[3-(4-metoksifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea

Liuos, jossa on 1,0 g 3-(4-metoksifenyylietinyyli)aseto-

fenonioksiimia (valmistettu esimerkille 4a/b analogisesti) pelkistetään 10 ml:ssa jääetikkaa esimerkille 1c analogisesti 0,355 g:lla natriumsyanoborohydridiä. Jatkokäsittelyn jälkeen saatu hydroksyyliamiini otetaan 10 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania, ja lisätään tipoittain 0,82 ml trimetyylisilyyli-isosyanaattia. Reaktion edettyä loppuun laimennetaan etyyliasetaatilla, lisätään kylläistä ammoniumkloridiliuosta, orgaaninen kerros erotetaan ja pestään vedellä. Haihduttamisen jälkeen saatua raakatuotetta sekoitetaan etyyliasetaatin kanssa. Suodatetaan imupullolla, jolloin saadaan 0,851 g (72,8 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä valkoisten kiteiden muodossa, jotka sulavat 141 - 142 °C:ssa.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,41, 1,43 (d, 3H, $NCCH_3$); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 5,27-5,34 (m, 1H, NCH); 6,34 (s, 2H, NH_2); 6,95-6,98 (m, 2H, aromaattinen); 7,29-7,37 (m, 2H, aromaattinen); 7,38-7,39 (m, 2H, aromaattinen); 7,47-7,50 (m, 2H, aromaattinen)

Esimerkki 10

Menetellään esimerkille 9 analogisesti ja saadaan vastaavista lähtöaineista:

a) N-hydroksi-N-[1-[4-(3,4-dimetoksifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea

Sulamispiste: 167 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,40, 1,42 (d, 3H, $NCCH_3$); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 5,28-5,32 (m, 1H, NCH); 6,33 (s, 2H, NH_2); 6,96-6,99 (m, 1H, aromaattinen); 7,07-7,12 (m, 2H, aromaattinen); 7,34-7,37 (m, 2H, aromaattinen); 7,37-7,46 (m, 2H, aromaattinen)

b) N-hydroksi-N-{1-[3-(3,4-dimetoksifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea

Sulamispiste: 144 - 146 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,41, 1,44 (d, 3H, $NCCH_3$); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 5,27-5,32 (m, 1H, NCH); 6,33 (s,

2H, NH_2); 6,96 6,98 (m, 1H, aromaattinen); 7,10-7,14 (m, 2H, aromaattinen); 7,32-7,36 (m, 3H, aromaattinen); 7,48 (s, 1H, aromaattinen)

c) N-hydroksi-N-{1-[3-(3-metoksifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea
Sulamispiste: 128 - 130 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,42, 1,44 (d, 3H, $NCCH_3$); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 5,30-5,34 (m, 1H, NCH); 6,34 (s, 2H, NH_2); 6,96-7,10 (m, 1H, aromaattinen); 7,11-7,13 (m, 2H, aromaattinen); 7,30-7,42 (m, 4H, aromaattinen); 7,51 (s, 1H, aromaattinen)

d) N-hydroksi-N-{1-[3-(4-kloorifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea
Sulamispiste: 148 - 149 °C
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,42, 1,43 (d, 3H, $NCCH_3$); 5,28-5,34 (m, 1H, NCH); 6,34 (s, 2H, NH_2); 7,32-7,59 (m, 8H, aromaattinen)

e) N-hydroksi-N-[3-(4-isopropyylifenyylietinyyli)bentsyyli]urea
Sulamispiste: 148 - 149 °C.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,20, 1,24 (d, 6H, $C(CH_3)_2$); 2,87-2,96 (m, 1H, CH(C)2); 4,55 (s, 2H, NCH_2); 6,39 (s, 2H, NH_2); 7,27-7,48 (m, 8H, aromaattinen)

f) N-hydroksi-N-{1-[3-(6-metoksinaft-2-yylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea
Sulamispiste: 150 - 152 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,43, 1,45 (d, 3H, $NCCH_3$); 3,89 (s, 3H, OCH_3); 5,29-5,36 (m, 1H, NCH); 6,35 (s, 2H, NH_2); 7,19-7,23 (m, 1H, aromaattinen); 7,35-7,57 (m, 6H, aromaattinen); 7,82-7,87 (m, 2H, aromaattinen); 8,10-8,17 (m, 1H, aromaattinen)

g) N-hydroksi-N-{1-[3-(2-metoksifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea
viskoosia materiaalia

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,42, 1,44 (d, 3H, $NCCH_3$); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 5,27-5,34 (m, 1H, NCH); 6,34 (s, 2H, NH_2); 6,94-6,99 (m, 1H, aromaattinen); 7,06-7,09 (m, 1H, aromaattinen); 7,30-7,41 (m, 4H, aromaattinen); 7,46-7,49 (m, 2H, aromaattinen)

h) N-hydroksi-N-{1-[4-(4-metoksi-naft-1-yylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea

Sulamispiste: 153 - 154 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,43, 1,45 (d, 3H, $NCCH_3$); 4,02 (s, 3H, OCH_3); 5,31-5,38 (m, 1H, NCH); 6,35 (s, 2H, NH_2); 7,01, 7,04 (d, 1H, aromaattinen); 7,40-7,43 (m, 2H, aromaattinen); 7,57-7,77 (m, 5H, aromaattinen); 8,21, 8,24 (d, 1H, aromaattinen); 8,29, 8,32 (d, 1H, aromaattinen)

i) N-hydroksi-N-{1-[3-(4-metyylifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea

Sulamispiste: 142 - 143 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,42, 1,44 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,35 (s, 3H, CH_3); 5,26 5,35 (m, 1H, NCH); 6,35 (s, 2H, NH_2); 7,22, 7,25 (d, 2H, aromaattinen); 7,31-7,50 (m, 6H, aromaattinen)

k) N-hydroksi-N-{1-[3-(2-metoksinaft-1-yylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea

viskoosia materiaalia

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,44, 1,46 (d, 3H, $NCCH_3$); 4,02 (s, 3H, OCH_3); 5,30-5,37 (m, 1H, NCH); 6,38 (s, 2H, NH_2); 7,38-7,65 (m, 7H, aromaattinen); 7,92, 7,95 (d, 1H, aromaattinen); 8,00, 8,03 (d, 1H, aromaattinen); 8,21, 8,23 (d, 1H, aromaattinen)

l) N-hydroksi-N-[3-(2-metoksifenyylietinyyli)bentsyyli]urea

Sulamispiste: 122 - 123,5 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 3,86 (s, 3H, OCH_3); 4,54 (s, 2H, CH_2); 6,40 (s, 2H, NH2); 6,94-6,99 (t, 1H, aromaattinen); 7,06, 7,09 (d, 1H, aromaattinen); 7,29-7,49 (m, 6H, aromaattinen)

m) N-hydroksi-N-[3-(4-kloorifenyylietinyyli)bentsyyli]urea
Sulamispiste: 165 - 166 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 4,54 (s, 2H, NCH_2); 6,41 (s, 2H, NH_2); 7,35-7,59 (m, 8H aromaattinen)

n) N-hydroksi-N-[3-(4-metoksifenyylietinyyli)bentsyyli]urea
Sulamispiste: 170 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 3,79 (s, 3H, OCH_3): 4,54 (s, 2H, NCH_2); 6,40 (s, 2H, NH_2); 6,95-6,99 (m, 2H, aromaattinen); 7,28-7,50 (m, 6H, aromaattinen)

o) N-hydroksi-N-{1-[3-(3,4,5-trimetoksifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea
Sulamispiste: 166,5 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,42, 1,44 (d, 3H, $NCCH_3$); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 3,82 (s, 6H, OCH_3); 5,28-5,30 (m, 1H, NCH); 6,33 (s, 2H, NH_2); 6,86 (s, 2H, aromaattinen); 7,31-7,41 (m, 3H, aromaattinen); 7,51 (s, 1H, aromaattinen)

p) N-hydroksi-N-{1-13-(fenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea
Sulamispiste: 136 - 137 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,42, 1,44 (d, 3H, $NCCH_3$); 5,28-5,35 (m, 1H, NCH); 6,34 (s, 2H, NH_2); 7,32-7,57 (m, 9H, aromaattinen)

q) N-hydroksi-N-[4-(2,6-dikloorifenyylietinyyli)bentsyyli]urea Sulamispiste: 157 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 4,57 (s, 2H, NCH_2); 6,41 (s, 2H, NH_2); 7,36-7,45 (m, 3H, aromaattinen); 7,53-7,60 (m, 4H, aromaattinen)

Esimerkki 11
N-hydroksi-N-{1-[3-(4-trifluorimetyylifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea
a) 3-etinyyliasetofenoni
12,53 g 3-bromiasetofenonia ja 11 ml trimetyylisilyyliasetyleeniä saatettiin reagoimaan keskenään esimerkille 1a analogisesti 0,62 g:n bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)klori-

dia ja 0,05 g kupari(I)jodidia läsnä ollessa reaktiolämpötilassa 40 - 50 °C. Pulväskromatografialla petrolieetteri/eetterillä (3:1) eristetty 3-(trimetyylisilyylietinyyli)asetofenoni liuotetaan 100 ml:aan metanolia, liuokseen lisätään jäävedellä jäähdyttäen 65 ml 1N natriumhydroksidiliuosta ja sekoitetaan 1 tunti. Sitten lisätään 250 ml kylläistä ammoniumkloridiliuosta ja uutetaan kolmella 150-ml erällä eetteriä. Uutteet pestään kahdesti kylläisellä natriumkloridiliuoksella ja kuivataan sitten natriumsulfaatilla. Haihduttamisen jälkeen jäljelle jää 8,60 g (96,2 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä heikosti kellertävän kiinteän aineen muodossa, joka sulaa 53 - 54 °C:ssa.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,61 (s, 3H, $COCH_3$); 3,14 (s, 1H, ≡CH); 7,42-7,47 (m, 1H, aromaattinen); 7,66-7,70 (m, 1H, aromaattinen); 7,92-7,96 (m, 1H, aromaattinen); 8,07-8,08 (m, 1H, aromaattinen)

b) 3-(4-trifluorimetyylifenyylietinyyli)asetofenoni

8,60 g esimerkissä 11a saatua tuotetta saatetaan reagoimaan 9,8 ml:n kanssa 4-bromibentsotrifluoridia 0,63 g:n bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)kloridia ja 0,03 g:n kupari(I)jodidia esimerkille 1a analogisesti. Petrolieetteri/eetterillä (2:1) kromatografoimisen jälkeen saadaan 14,81 g (86,2 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä, jotka sulavat 72 - 73 °C:ssa.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,64 (s, 3H, $COCH_3$); 7,46-7,52 (m, 1H, aromaattinen); 7,61-7,67 (m, 4H, aromaattinen); 7,72-7,75 (m, 1H, aromaattinen); 7,94-7,98 (m, 1H, aromaattinen); 8,13-8,14 (m, 1H, aromaattinen)

c) 3-(4-trifluorimetyylifenyylietinyyli)asetofenonioksiimi

Saadaan 12,32 g (96,5 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste on 117 - 119 °C, 12,1 g:sta esimerkin 11b tuotetta reaktiolla 4,90 g:n kanssa hydroksyyliamiinihydrokloridia ja 4,55 g:n kanssa natriumasetaattia esimerkille 1b analogisesti.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 2,19 (s, 3H, N=CCH_3); 7,45-7,50 (m, 1H,

aromaattinen); 7,58-7,62 (m, 1H, aromaattinen); 7,73-7,85 (m, 6H, aromaattinen)

d) N-hydroksi-N-{1-[3-(4-trifluorimetyylifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea

Esimerkille 7 analogisesti 3,52 g esimerkin 11c tuotetta pelkistetään 1,20 g:lla natriumsyanoborohydridiä ja sitten näin saatu hydroksyyliamiini saatetaan reagoimaan 3,2 ml:n kanssa trimetyylisilyyli-isosyanaattia. Tällöin saadaan 2,74 g (67,8 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä valkoisten kiteiden muodossa, jotka sulavat 151 - 152 °C:ssa.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,42, 1,44 (d, 3H, NCCH_3); 5,27-5,37 (m, 1H, NCH); 7,38-7,56 (m, 4H, aromaattinen) 7,78 (s, 4H, aromaattinen)

Esimerkki 12

N-{1-[3-(4-kloorifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo

a) N-asetoksi-N-{1-[3-(4-kloorifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetamidi

1,0 g 3-(4-kloorifenyylietinyyli)asetofenonioksiimia liuotetaan kuumana 20 ml:aan etanolia, jäähdytetään seuraavaksi 0 °C:een, jolloin osa aineesta saostuu jälleen. Nyt lisätään tipoittain 0,82 ml boraani/pyridiini-kompleksia. 10 min kuluttua lisätään hitaasti 1,24 ml suolahappoa (6N). Sekoitetaan 2 tuntia 0 °C:ssa, ja reaktioseokseen lisätään hitaasti vielä 3 ml suolahappoa. Lämpötila korotetaan 2 tunnin sisällä 15 °C:seen, jolloin tapahtuu liukeneminen, ja sitten sekoitetaan vielä 2 tuntia 3 °C:ssa. Lisätään erissä natriumkarbonaattia, kunnes seos saavuttaa pH-arvon noin 8, laimennetaan eetterillä ja pestään kolmesti kylläisellä natriumkloridiliuoksella. Natriumsulfaatilla kuivaamisen ja tyhjössä haihduttamisen jälkeen saadaan jäännöksenä hieman ruskehtavaa öljyä. Tämä liuotetaan 10 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania ja lisätään jäävesihauteessa jäähdyttäen peräjälkeen 1,51 ml pyridiiniä ja 1,32 ml etikkahappokloridia. Reaktion kulkua tarkkaillaan ohutlevukromatografialla

(petrolieetteri/etyyliasetaatti - 1:1). Heti kun reaktio on edennyt loppuun lisätään etyyliasetaattia ja kylläistä natriumvetykarbonaattiliuosta, ja sitten orgaaninen kerros pestään kylläisellä natriumkloridiliuoksella. Natriumsulfaatilla kuivaamisen ja tyhjössä haihduttamisen jälkeen jää jäljelle viskoosia öljyä, joka puhdistetaan kromatografoimalla petrolieetteri/etyyliasetaatilla (1:1), jolloin saadaan 1,039 g (83,5 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä värittömän öljyn muodossa.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,53, 1,56 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,13 (s, 3H, $NOCOCH_3$); 2,16 (s, 3H, $NCOCH_3$); 5,70-5,85 (m, 1H, NCH); 7,15-7,54 (m, 8H, aromaattinen)

b) N-{1-[3-(4-kloorifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo

Menetellään esimerkille 4d analogisesti ja saadaan 1,031 g:sta esimerkistä 12a saatua tuotetta, 0,20 g:sta vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 11 ml:sta metanoli kromatografian jälkeen petrolieetteri/etyyliasetaatilla (1:1) 0,786 g (89,2 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä valkoisten kiteiden muodossa, jotka sulavat 129 °C:ssa.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,46, 1,48 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,02 (s, 3H, $NCOCH_3$); 5,53-5,68 (m, 1H, NCH); 7,27 7,56 (m, 6H, aromaattinen); 7,57-7,59 (m, 2H, aromaattinen)

Esimerkki 13

Esimerkille 12 analogisesti saadaan vastaavista lähtöaineista:

a) N-{1-[4-(4-isopropyylifenyylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo

Värittömiä kiteitä, jotka sulavat 142 - 143 °C:ssa.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,20, 1,22 (d, 6H, $C(CH_3)_2$); 1,45 , 1,47 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,02 (s, 3H, $NCOCH_3$); 2,87-2,96 (m, 1H, CH(C)2); 5,57-5,71 (m, 1H, NCH); 7,20-7,36 (m, 4H, aromaattinen); 7,44-7,50 (m, 4H, aromaattinen)

b) N-[4-(2,6-dikloorifenyylietinyyli)bentsyyli]asetohydroksaamihappo Sulamispiste: 139-139,5 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 2,06 (s, 3H, $NCOCH_3$); 4,73 (s, 2H, NCH_2); 7,34-7,45 (m, 3H, aromaattinen); 7,55-7,60 (m, 4H, aromaattinen)

Esimerkki 14
N-[1-[4-(tien-2-yylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo

a) 4-(tien-2-yylietinyyli)asetofenoni
Esimerkille 1 a analogisesti 4-bromiasetofenoni saatetaan reagoimaan 2-tienyyliasetyleenin kanssa trietyyliamiinissa bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)kloridin ja kupari(I)jodidin läsnä ollessa. Raakatuote kromatografoidaan n-heksaani/etyyliasetaatilla 9:1, jolloin otsikkoyhdiste saadaan kellertävänä öljynä.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,61 (s, 3H, $COCH_3$); 7,05 (dd, 1H, aromaattinen); 7,34 (m, 2H, aromaattinen); 7,59 (m, 2H, aromaattinen); 7,93 (m, 2H, aromaattinen)

b) 4-(tien-2-yylietinyyli)asetofenonioksiimi
4,03 g hydroksyyliamiinihydrokloridia saatetaan reagoimaan 6,57 g:n kanssa 4-(tien-2-yylietinyyli)asetofenonia ja 3,07 g:n kanssa natriumkarbonaattia 150 ml:ssa etanoli/vettä 2:1 huoneenlämpötilassa. Tavallisen jatkokäsittelyn jälkeen raakatuote uudelleenkiteytetään etyyliasetaatista, jolloin saadaan 4,62 g (66,0 % teoreettisesta) väritöntä kiinteää ainetta.
Sp.: 187 - 188 °C.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,25 (s, 3H, $N=CCH_3$); 7,03 (dd, 1H, aromaattinen): 7,31 (m, 2H, aromaattinen); 7,48 (m, 2H, aromaattinen); 7,66 (m, 2H, aromaattinen)

c) N-{1-[4-(tien-2-yylietinyyli)fenyyli]etyyli}hydroksyyliamiini
i) 0,24 g:aan 4-(tien-2-yylietinyyli)asetofenonioksiimia 5 ml:ssa jääetikkaa lisättiin huoneenlämpötilassa 0,252 g

natriumsyanoborohydridiä. Reaktioseosta sekoitetaan 30 min, lisätään vielä 0,126 g natriumsyanoborohydridiä ja sekoitetaan vielä 30 min. Reaktioseoksen käsittely edelleen kuvataan esimerkissä 14d.

ii) 0,24 g:aan 4-(tien-2-yylietinyyli)asetofenonioksiimia ja 0,125 g:aan natriumsyanoborohydridiä 5 ml:ssa etanolia lisätään 3 tippaa kylläistä, etanolista metyylioranssiliuosta. Tähän seokseen lisätään huoneenlämpötilassa sekoittaen hitaasti 1,05 ml 10-% etanolista suolahappoa, kunnes ruusunpunainen väri pysyy 30 s ajan. Reaktioseos lisätään 30 ml:aan kylläistä keittosuolaliuosta ja ravistellaan kolmesti kulloinkin 15 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaniset uutteet pestään 10 ml:lla kylläistä natriumvetykarbonaattiliuosta, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja konsentroidaan tyhjössä. Raakatuote kromatografoidaan n-heksaani/isopropanolilla 9:1, jolloin saadaan 0,088 g (36 % teoreettisesta) kellertävää öljyä.

iii) 0,24 g 4-(tien-2-yylietinyyli)asetofenonioksiimia 5 ml:ssa etanolia lisätään 0 °C:ssa typpeä lisäten 0,2 ml:n kanssa boraani/pyridiini-kompleksin kanssa ja sekoitetaan 15 min. Reaktioseokseen lisätään 1,6 ml 20-% etanolista suolahappoa, sekoitetaan 1 tunti huoneenlämpötilassa, lisätään 30 ml:aan kylläistä keittosuolaliuosta ja säädetään kaliumkarbonaatilla pH-arvoon 9. Seuraavaksi ravistetaan kolmesti kulloinkin 10 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaniset uutteet kuivataan magnesiumsulfaatilla ja konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan 0,25 g (käytännöllisesti katsoen kvantitatiivinen saanto) kellertävää öljyä.

<u>d) N-asetoksi-N-{1-[4-(tien-2-yylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetamidi</u>

i) Reaktioseokseen esimerkistä 14 c)i) lisätään huoneenlämpötilassa 0,5 ml etikkahappoanhydridiä, sekoitetaan 16 tuntia ja lisätään varovasti 7,0 g:aan natriumvetykarbonaattia 100 ml:ssa vettä. Heti, kun hiilidioksidin kehitys on päät-

tynyt, ravistetaan kolmesti kulloinkin 30 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaniset uutteet kuivataan magnesiumsulfaatilla ja konsentroidaan tyhjössä. Raakatuote kromatografoidaan n-heksaani/etyyliasetaatista 4:1, jolloin saatiin 0,16 g (49 % teoreettisesta esimerkin 14c)i perusteella) kellertävää öljyä.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,46 (d, 3H, $NCCH_3$); 1,98 (s, 3H, $NCOCH_3$); 2,18 (s, 3H, $OCOCH_3$); 5,67 (m, 1H, NCH); 7,13 (dd, 1H, aromaattinen); 7,41 (m, 3H, aromaattinen); 7,52 (d, 2H, aromaattinen); 7,65 (m, 1H, aromaattinen)

ii) 0,25 g:aan tuotetta esimerkistä 14 c)iii) 5 ml:ssa tolueenia lisättiin 1 ml etikkahappoanhydridiä ja 0,2 ml pyridiiniä ja sekoitettiin 2 tuntia refluksoitumaan. Jäähdytetty reaktioseos lisätään 25 ml:aan kylläistä keittosuolaliuosta ja 2 ml:aan 1N suolahappoa. Orgaaninen faasi erotetaan, vesifaasi ravistellaan vielä kahdesti kulloinkin 15 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaniset uutteet pestään 5 ml:lla kylläistä keittosuolaliuosta, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja konsentroidaan tyhjössä. Jäljelle jäävä öljy kromatografoidaan n-heksaani/isopropanolilla 9:1, jolloin saadaan 0,20 g (61 % teoreettisesta) kellertävää öljyä.

e) <u>N-{1-[4-(tien-2-yylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo</u>

0,145 g:aan esimerkissä 14 d) saatua tuotetta 2 ml:ssa metanolia lisätään huoneenlämpötilassa 0,57 ml 1M litiumhydroksidin metanoliliuosta. Reaktioseosta sekoitetaan 30 min huoneenlämpötilassa, lisätään 4 ml:aan kylläistä keittosuolaliuosta ja 1 ml:aan kylläistä natriumvetykarbonaattiliuosta ja ravistellaan kolmesti kulloinkin 2 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaniset uutteet pestään 1 ml:lla kylläistä keittosuolaliuosta, kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja konsentroidaan tyhjössä. Raakatuote uudelleenkiteytetään n-heksaani/etyyliasetaatista, jolloin saadaan 0,065 g (52 % teoreettisesta) väritöntä kiinteää ainetta.

Sulamispiste: 128 - 129 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,46 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,03 (s, 3H, $NCOCH_3$); 5,63 (m, 1H, NCH); 7,11 (dd, 1H, aromaattinen); 7,37 (m, 3H, aromaattinen); 7,49 (d,2H, aromaattinen); 7,64 (m, 1H, aromaattinen)

Esimerkki 15

N-hydroksi-N-{1-[4-(tien-2-yylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea

1,37 g esimerkissä 14 c) valmistettua hydroksyyliamiinia 25 ml:ssa tetrahydrofuraania saatetaan reagoimaan 1 ml:n kanssa trimetyylisilyyli-isosyanaattia esimerkille 7 analogisesti ja jatkokäsitellään sitten tavalliseen tapaan. Raakatuote uudelleenkiteytetään n-heksaani/etyyliasetaatista, jolloin saadaan 0,662 g (46,0 % teoreettisesta) väritöntä kiinteää ainetta.

Sulamispiste: 154 - 155 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,53 (d, 3H, $NCCH_3$); 5,48 (q, 1H, NCH); 5,59 (s, 2H, NH2); 7,02 (dd, 1H, aromaattinen); 7,29 (m, 2H, aromaattinen); 7,44 (m, 4H, aromaattinen)

Esimerkki 16

Käyttäen esimerkeissä 14 ja 15 kuvattuja menetelmiä saadaan vastaavista lähtöaineista

a) N-{1-[4-(tien-3-yylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo

Sulamispiste: 130 - 131 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,51 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,09 (s, 3H, $NCOCH_3$); 5,69 (m, 1H, NCH): 7,33 (dd, 1H, aromaattinen) 7,41 (m, 2H, aromaattinen); 7,56 (m, 2H, aromaattinen); 7,70 (dd, 1H, aromaattinen); 7,95 (dd, 1H, aromaattinen)

b) N-hydroksi-N-{1-[4-(tien-3-yylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea

Sulamispiste: 156 - 157 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,42 (d, 3H, $NCCH_3$); 5,32 (q, 1H, NCH); 6,33 (s, 2H, NH2); 7,24 (dd, 1H, aromaattinen); 7,37 (d, 2H,

aromaattinen); 7,45 (d, 2H, aromaattinen); 7,62 (dd, 1H, aromaattinen); 7,84 (dd, 1H, aromaattinen)

c) N-[4-(tien-2-yylietinyyli)bentsyyli]asetohydroksaamihappo
Sulamispiste: 113 - 114 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 2,06 (s, 3H, $NCOCH_3$); 4,71 (s, 2H, NCH_2); 7,12 (dd, 1H, aromaattinen): 7,31 (d, 2H, aromaattinen); 7,40 (dd, 1H, aromaattinen); 7,51 (d, 2H, aromaattinen); 7,64 (dd, 1H, aromaattinen)

d) N-hydroksi-N-[4-(tien-2-yylietinyyli)bentsyyli]urea
Sulamispiste: 177 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 4,57 (s, 2H, NCH_2); 6,44 (s, 2H, NH2); 7,11 (m, 1H, aromaattinen); 7,34 (d, 2H, aromaattinen); 7,40 (d, 1H, aromaattinen); 7,49 (d, 2H, aromaattinen); 7,63 (d, 1H, aromaattinen)

e) N-[4-(tien-3-yylietinyyli)bentsyyli]asetohydroksaamihappo
Sulamispiste: 147 - 152 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 2,06 (s, 3H, $NCOCH_3$); 4,71 (s, 2H, NCH_2); 7,25 (d, 1H, aromaattinen); 7,30 (d, 2H, aromaattinen); 7,49 (d, 2H, aromaattinen); 7,63 (m, 1H, aromaattinen); 7,86 (d, 1H, aromaattinen)

f) N-hydroksi-N-[4-(tien-3-yylietinyyli)bentsyyli]urea
Sulamispiste: 187 - 188 °C (hajoaa)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 4,56 (s, 2H, NCH_2); 6,41 (s, 2H, NH2); 7,25 (d, 1H, aromaattinen); 7,33 (d, 2H, aromaattinen); 7,47 (d, 2H, aromaattinen); 7,62 (m, 1H, aromaattinen); 7,85 (m, 1H, aromaattinen)

g) N-hydroksi-N-{1-[4-(5-klooritien-2-yylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea
Sulamispiste: 151 - 152 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,42 (d, 3H, $NCCH_3$); 5,34 (q, 1H, NCH); 6,36 (s, 2H, NH2); 7,13 (d, 1H, aromaattinen); 7,28 (d, 1H,

aromaattinen); 7,39 (d, 2H, aromaattinen); 7,47 (d, 2H, aromaattinen)

h) N-{1-[4-(5-klooritien-2-yylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo
Sulamispiste: 130 - 131 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,47 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,04 (s, 3H, $NCCCH_3$); 5,64 (m, 1H, NCH); 7,13 (d, 1H, aromaattinen); 7,28 (d, 1H, aromaattinen); 7,37 (d, 2H, aromaattinen); 7,50 (d, 2H, aromaattinen)

i) N-hydroksi-N-{1-[4-(bentsotien-2-yylietinyyli)fenyyli]etyyli}urea
Sulamispiste: 164 - 165 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,44 (d, 3H, $NCCH_3$); 5,35 (m, 1H, NCH); 6,37 (s, 2H, NH2); 7,35-7,96 (m, 9H, aromaattinen)

k) N-{1-[4-(bentsotien-2-yylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo
Sulamispiste: 172 - 173 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,49, (d, 3H, $NCCH_3$); 2,06 (s, 3H, $NCOCH_3$); 5,67 (m, 1H, NCH); 7,39-7,45 (m, 4H, aromaattinen); 7,56 (d, 2H, aromaattinen); 7,74 (s, 1H, aromaattinen): 7,86 (m, 1H, aromaattinen): 7,95 (m, 1H, aromaattinen)

Esimerkki 17
Menetellään kuten esimerkissä 12, mutta lähtien vastaavista (pyridin-3-yylietinyyli)asetofenoni- tai -bentsaldehydioksiimeista ja saadaan:

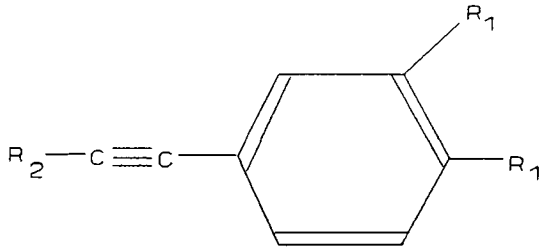
a) N-{1-[4-(pyridin-3-yylietinyyli)fenyyli]etyyli}asetohydroksaamihappo
Sulamispiste: 121 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,45, 1,48 (d, 3H, $NCCH_3$); 2,03 (s, 3H, $NCOCH_3$); 5,63-5,65 (m, 1H, NCH); 7,37-7,56 (m, 5H, aromaattinen); 7,94-7,99 (m, 1H, aromaattinen); 8,57-8,59 (m, 1H, aromaattinen); 8,73, 8,74 (d, 1H, aromaattinen)

b) N-[4-(pyridin-3-yylietinyyli)bentsyyli]asetohydroksaamihappo Sulamispiste: 125,5 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 2,06 (s, 3H, $NCOCH_3$); 4,72 (s, 2H, NCH_2); 7,31 7,34 (m, 2H, aromaattinen); 7,45-7,47 (m, 1H , aromaattinen); 7,54-7,57 (m, 2H, aromaattinen); 7,95-7,97 (m, 1H, aromaattinen); 8,57-8,59 (m, 1H, aromaattinen); 8,74, 8,75 (d, 1H, aromaattinen)

c) N-[3-(pyridin-3-yylietinyyli)bentsyyli]asetohydroksaamihappo
Sulamispiste: 114,5 - 115,5 °C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 2,07 (s, 3H, $NCOCH_3$); 4,71 (s, 2H, NCH_2); 7,33-7,51 (m, 5H, aromaattinen); 7,97-7,99 (m, 1H, aromaattinen); 8,58-8,60 (m, 1H, aromaattinen); 8,76, 8,77 (d, 1H, aromaattinen)

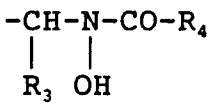
Patenttivaatimukset

1. Yleisen kaavan I mukaiset substituoidut fenyyliasetyleenit



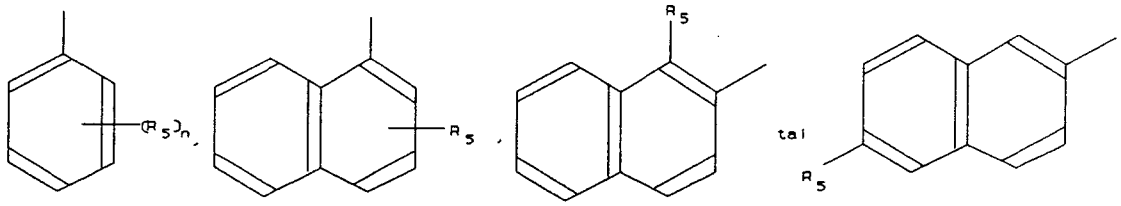
(I)

t u n n e t u t siitä, että toinen ryhmistä R_1 on vetyatomi, toinen on ryhmä, jolla on kaava



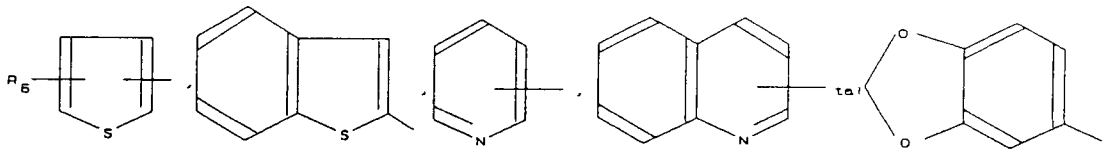
jossa R_3 on vetyatomi, metyyli- tai etyyliryhmä ja R_4 on metyyliryhmä tai aminoryhmä, ja
jossa R_2 on

a) 1- tai 2-ytiminen aromaattinen ryhmä joukosta



jossa R_5 on vetyatomi, bentsyylioksiryhmä, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkoksi- tai alkyylimerkaptoryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, fluori- tai klooriatomi tai trifluorimetyyliryhmä, ja n kokonaisluku 1 - 3,
tai

b) 1- tai 2-ytiminen rikkiä, typpeä tai happea sisältävä heterosyklinen ryhmä joukosta

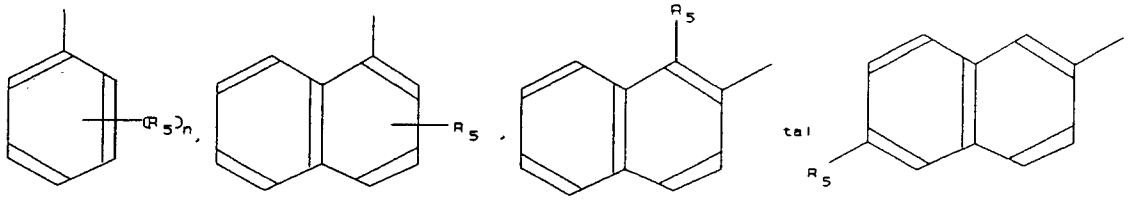


jossa R_6 on vety- tai klooriatomi tai metyyliryhmä,

ja kaavan I mukaisten substituoitujen fenyyliasetyleenien stereoisomeerit ja optisesti aktiiviset muodot.

2. Patenttivaatimuksen 1 yleisen kaavan I mukaiset substituoidut fenyyliasetyleenit, t u n n e t u t siitä, että R_1 ja R_4 ovat edellä määritellyt, R_3 on vetyatomi tai metyyliryhmä, ja jossa R_2 on

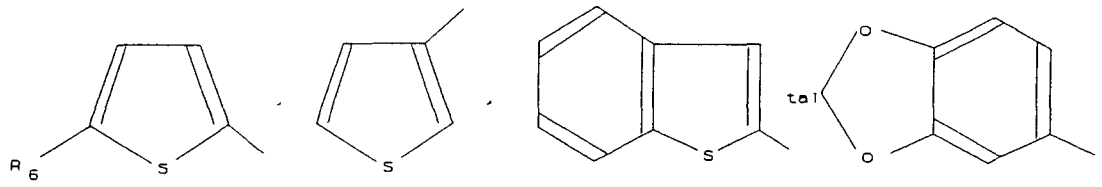
a) 1- tai 2-ytiminen aromaattinen ryhmä, jolla on kaava



jossa R_5 on vetyatomi, metoksiryhmä, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, fluori- tai klooriatomi tai trifluorimetyyliryhmä ja n on kokonaisluku 1 - 3,

tai

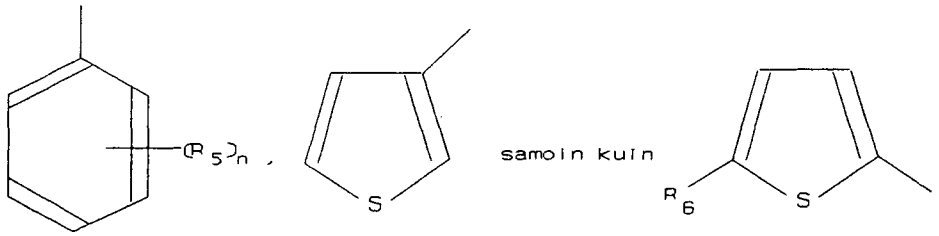
b) 1- tai 2-ytiminen rikkiä tai happea sisältävä heterosyklinen ryhmä, jolla on kaava



jossa R_6 on vety- tai klooriatomi tai metyyliryhmä,

ja näiden kaavan I mukaisten substituoitujen fenyyliasetyleenien ja stereoisomeerit ja optisesti aktiiviset muodot.

3. Patenttivaatimuksen 1 kaavan I, patenttivaatimuksen 2 mukaiset substituoidut fenyyliasetyleenit, t u n n e t u t siitä, että R_2 on ryhmä, jolla on kaava



jossa R_5, R_6 ja n ovat patenttivaatimuksessa 2 ilmoitetut.

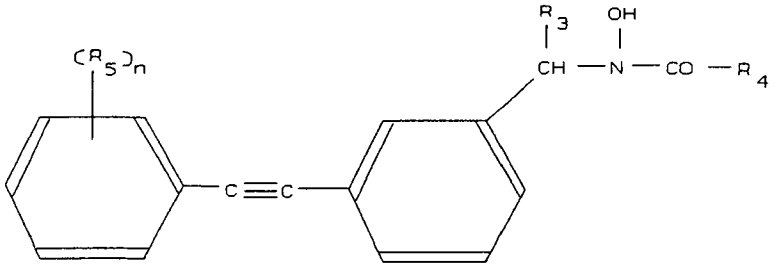
4. Patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaiset substituoidut fenyyliasetyleenit, t u n n e t u t siitä, että R_2 on 3-kinolyyliryhmä tai erikoisesti 3-pyridyyliryhmä.

5. Patenttivaatimuksen 3 mukaiset substituoidut fenyyliasetyleenit, t u n n e t u t siitä, että R_5 on metoksiryhmä 3- ja/tai 4-asemassa asetyleeniryhmään nähden ja n on luku 1 tai 2.

6. Patenttivaatimuksen 3 mukaiset substituoidut fenyyliasetyleenit, t u n n e t u t siitä, että R_5 on fluori- tai klooriatomi 4-asemassa asetyleeniryhmään nähden.

7. Patenttivaatimusten 2 ja 3 mukaiset substituoidut fenyyliasetyleenit, t u n n e t u t siitä, että R_6 on vetyatomi.

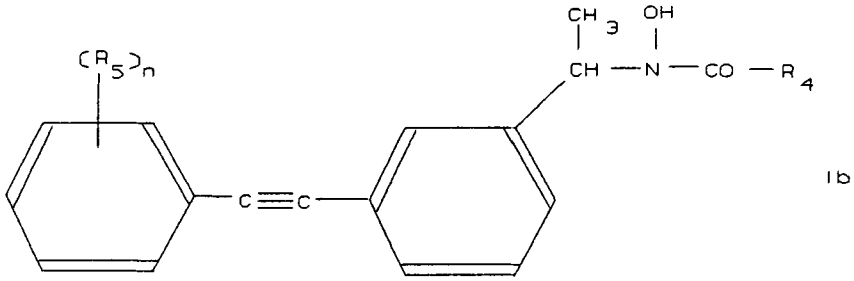
8. Patenttivaatimusten 2, 3, 5 ja 6 mukaiset substituoidut fenyyliasetyleenit, t u n n e t u t siitä, että ne ovat kaavan Ia mukaisia



Ia

jossa ryhmät R_3 - R_5 ja n ovat edellä määritellyt.

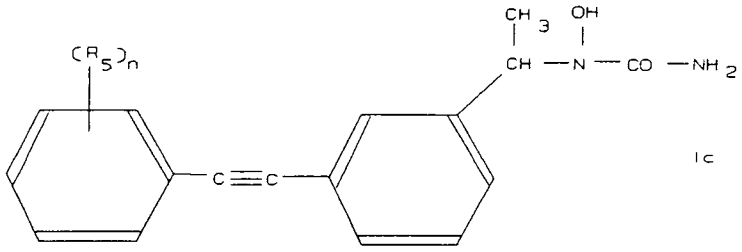
9. Patenttivaatimusten 2, 3, 5 ja 6 mukaiset substituoidut fenyyliasetyleenit, t u n n e t u t siitä, että ne ovat kaavan Ib mukaisia



Ib

jossa R_4 on metyyli- tai aminoryhmä, ja R_5 on metoksiryhmä 3- ja/tai 4-asemassa asetyleeniryhmään nähden (kun n = 1 tai 2) tai fluori- tai klooriatomi 4-asemassa asetyleeniryhmään nähden.

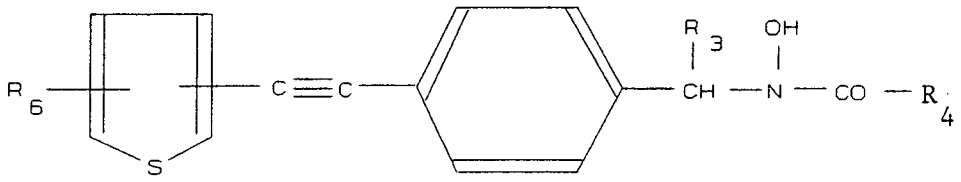
10. Patenttivaatimuksen 9 mukaiset substituoidut fenyyliasetyleenit, tunnetut siitä, että ne ovat kaavan Ic mukaisia



Ic

jossa R_5 ja n ovat samat kuin patenttivaatimuksessa 9.

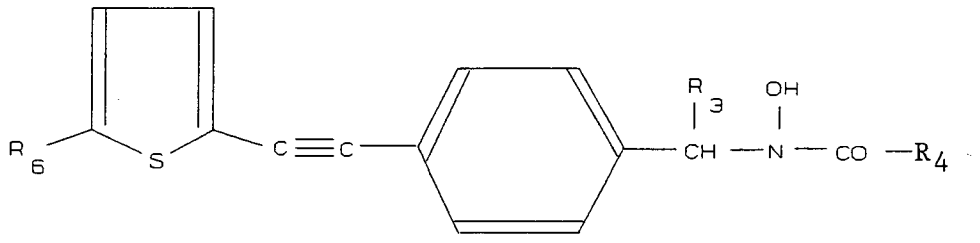
11. Patenttivaatimusten 1 - 3 mukaiset substituoidut fenyyliasetyleenit, t u n n e t u t siitä, että ne ovat kaavan Id mukaisia



Id

jossa R_3 on H, metyyli tai etyyli, R_4 on metyyli tai NH_2 ja R_6 on H, Cl tai metyyli.

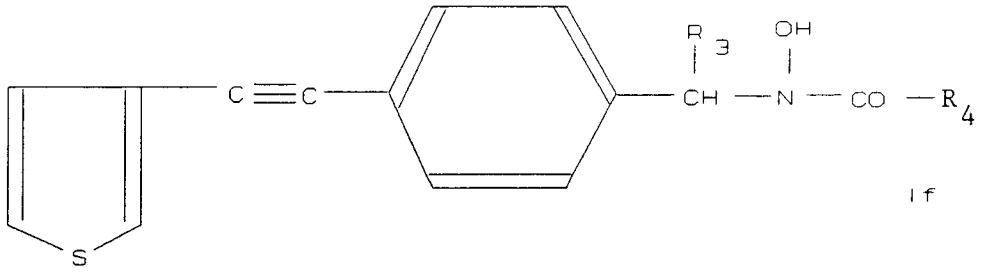
12. Patenttivaatimusten 2, 3 ja 11 mukaiset substituoidut fenyyliasetyleenit, t u n n e t u t siitä, että ne ovat kaavan Ie mukaisia



Ie

jossa R_3 on H tai metyyli, R_4 on metyyli tai NH_2 ja R_6 on H, Cl tai metyyli.

13. Patenttivaatimusten 2 ja 3 mukaiset substituoidut fenyyliasetyleenit, t u n n e t u t siitä, että ne ovat kaavan If mukaisia

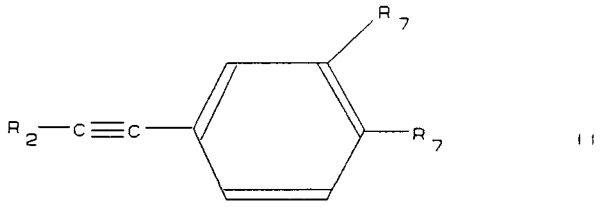


If

jossa R_3 on H tai metyyli ja R_4 on metyyli tai NH_2.

14. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaisten substituoitujen fenyyliasetyleenien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

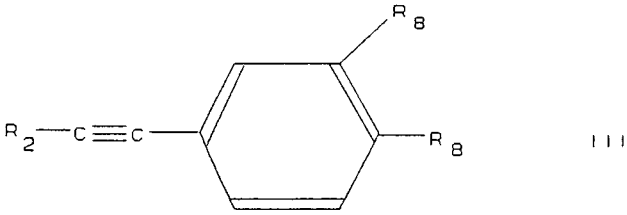
(i) kaavan II mukainen yhdiste



II

jossa R_2 on edellä mainittu ja toinen ryhmistä R_7 on vety, toinen on ryhmä, jolla on kaava $-CO-R_3$,

saatetaan reagoimaan hydroksyyliamiinin tai sen suolan kanssa emästen läsnä ollessa oksiimiksi, tämä pelkistetään boorihydridien tai boraani/amiini-kompleksien avulla happojen läsnä ollessa kaavan III mukaiseksi yhdisteeksi



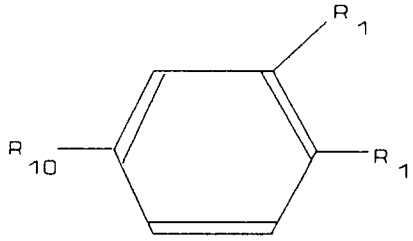
III

jossa toinen ryhmistä R_8 on vety, ja toinen on ryhmä, jolla on kaava

$-CH(R_3)-NH-OH$

ja tähän lisätään kaavan $-COR_4$ mukainen asyyliryhmä, tai

(ii) kaavan V mukainen yhdiste



V

jossa R_1 on sama kuin edellä ja R_{10} on bromi- tai jodiatomi, saatetaan noin 20 - 80 °C:ssa reagoimaan kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa

$$R_2-C\equiv CH \qquad \text{VI}$$

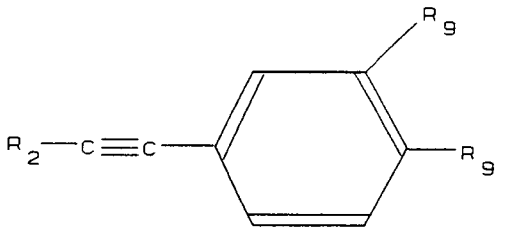
jossa R_2 on edellä määritelty, noin 0 - 80 °C:ssa nestemäisen sekundäärisen tai tertiäärisen amiinin, erityisesti 2 tai 3 hiiliatomia kussakin alkyyliryhmässä sisältävän dialkyyli- tai trialkyyliamiinin, pyrrolidiinin tai piperidiinin läsnä ollessa, lisäten noin 0,01 - 5 % käytetyn kaavan VI mukaisen yhdisteen moolia kohden kompleksista palladiumkatalysaattoria, erityisesti bis(trifenyylifosfiini)palladium-(II)kloridia tai -asetaattia tai tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumia ja lisäten mahdollisesti katalyyttisen määrän kupari(I)jodidia.

15. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaisten substituoitujen fenyyliasetyleenien valmistamiseksi, joissa R_4 on patenttivaatimuksen 14 mukainen aminoryhmä, menetelmän (i) mukaisesti, t u n n e t t u siitä, että kaavan III mukainen yhdiste

a) saatetaan reagoimaan trimetyylisilyyli-isosyanaatin kanssa lämpötiloissa välillä 20 °C ja 100 °C ja lohkaistaan trimetyylisilyyliryhmä seuraavaksi, tai

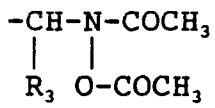
b) saatetaan reagoimaan kalium- tai natriumsyanaatin kanssa happamassa liuoksessa, tai fosgeenin tai kloorimuurahaishappo-(alempi alkyyli)- tai -bentsyyliesterin kanssa happoa sitovan aineen läsnä ollessa, ja seuraavaksi ammoniakin tai ammoniumkarbonaatin kanssa.

16. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaisten substituoitujen fenyyliasetyleenien valmistamiseksi, joissa R_4 on metyyliryhmä, patenttivaatimuksen 14 menetelmän (i) mukaisesti, t u n n e t t u siitä, että kaavan III mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan asetylointireagenssin kanssa ja näin saadusta kaavan IV mukaisesta yhdisteestä



IV

jossa toinen ryhmistä R_9 on vetyatomi ja toinen on ryhmä, jolla on kaava

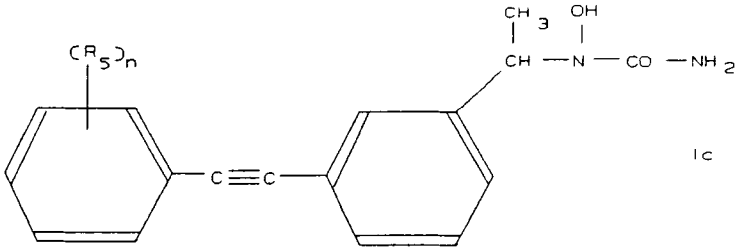


lohkaistaan selektiivisellä emäshydrolyysillä O-asetyyliryhmä.

17. Patenttivaatimuksen 14 menetelmän (i) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, kaavan II mukaisen yhdisteen oksiimin muodostaminen suoritetaan lämpötiloissa noin 20 - 60 °C.

18. Patenttivaatimuksen 14 menetelmän (i) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukaisen yhdisteen oksiimi pelkistetään natriumsyanoborohydridillä happojen läsnä ollessa kaavan III mukaiseksi hydroksyyliamiinijohdannaiseksi lämpötiloissa noin 20 - 60 °C.

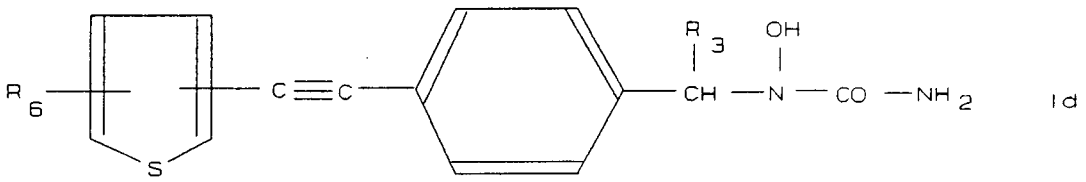
19. Patenttivaatimuksen 14 menetelmän (i) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukaisen yhdisteen oksiimi pelkistetään boraani/amiini-komplekseilla happojen läsnä ollessa kaavan III mukaiseksi hydroksyyliamiinijohdannaiseksi lämpötiloissa noin 0 - 20 °C.



Ic

jossa R_5 ja n ovat samat kuin patenttivaatimuksessa 9.

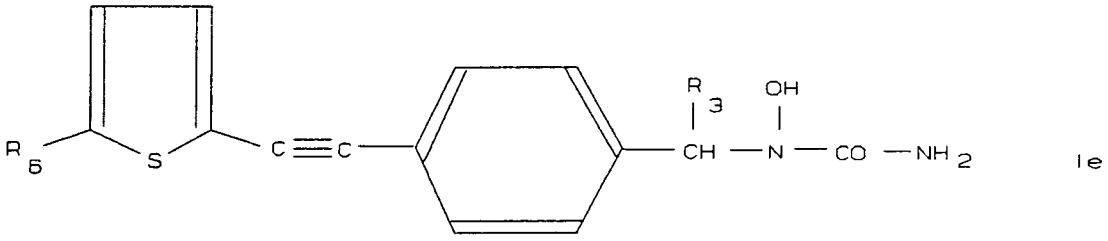
11. Patenttivaatimusten 1 - 3 mukaiset substituoidut fenyyliasetyleenit, t u n n e t u t siitä, että ne ovat kaavan Id mukaisia



Id

jossa R_3 ja R_6 ovat edellä määritellyt.

12. Patenttivaatimuksen 2, 3 ja 11 mukaiset substituoidut fenyyliasetyleenit, t u n n e t u t siitä, että ne ovat kaavan Ie mukaisia

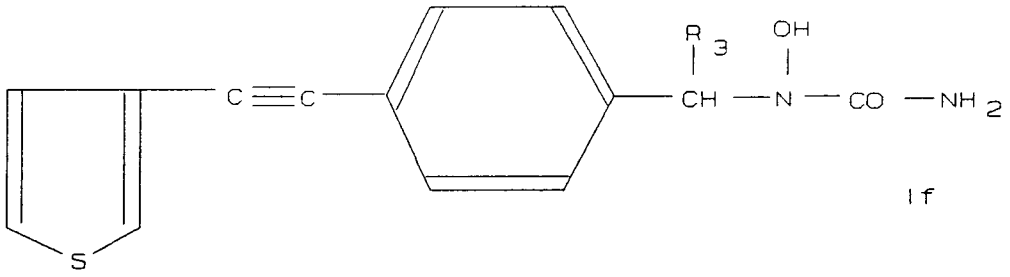


Ie

jossa R_3 on vetyatomi tai metyyliryhmä ja R_6 on sama kuin edellä.

UUDELLA

13. Patenttivaatimusten 2 ja 3 mukaiset substituoidut fenyyliasetyleenit, t u n n e t u t siitä, että ne ovat kaavan If mukaisia

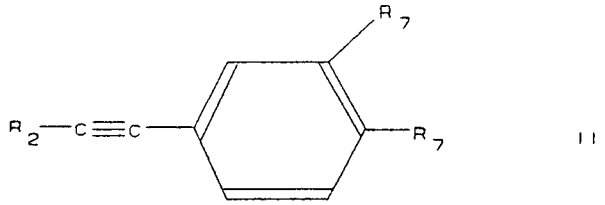


If

jossa R_3 on vetyatomi tai metyyliryhmä.

14. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaisten substituoitujen fenyyliasetyleenien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

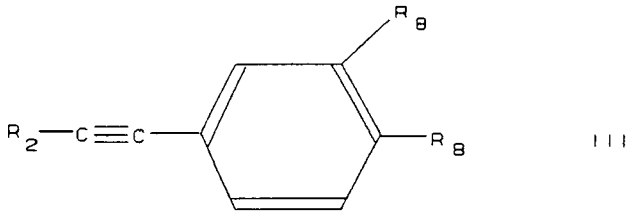
(i) kaavan II mukainen yhdiste



II

jossa R_2 on edellä mainittu ja toinen ryhmistä R_7 on vety, toinen on ryhmä, jolla on kaava -CO-R_3,

saatetaan reagoimaan hydroksyyliamiinin tai sen suolan kanssa emästen läsnä ollessa oksiimiksi, tämä pelkistetään boorihydridien tai boraani/amiini-kompleksien avulla happojen läsnä ollessa kaavan III mukaiseksi yhdisteeksi



III