

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 823640 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **823640**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D307/83

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **25.10.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **25.10.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.04.1983**

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

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

28.10.1981 CH 6882/81-3

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • CIBA-GEIGY AG, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Wenk, Paul, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Breitenstein, Werner, Switzerland, SVEITSI, (CH)

3 • Baumann, Marcus, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

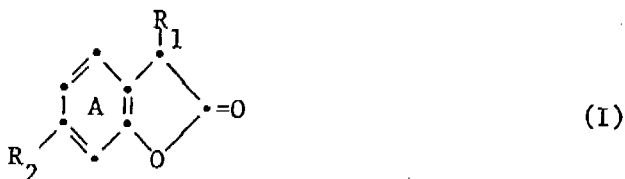
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Furaanit.

Furaner.

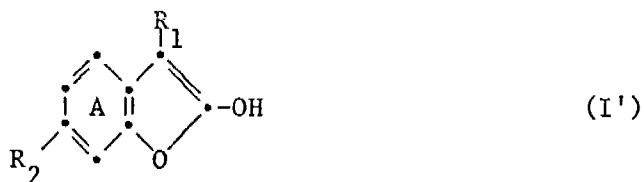
Furaanit - Furaner

Keksintö koskee uusia furaaneja, erityisesti bentsofuranoneja, joiden yleinen kaava on



jossa R_1 tarkoittaa vetyä tai alifaattista tähdettä, R_2 tarkoittaa kaksiarvoisella hiilivetytähteellä disubstituoitua aminoryhmää ja aromaattinen rengas A voi olla edelleen substituoitu, sekä niiden suoloja ja/tai isomeerejä, menetelmää kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen ja isomeerien valmistamiseksi, näitä yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita sekä niiden käyttöä lääkeaineiden tehoaineina ja/tai farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden isomeereja ovat esimerkiksi kaavan I mukaisiin 2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)furaani-johdannaisiin nähden tautomeerisessa tasapainossa olevat 2-hydroksibentso(b)furaani-yhdisteet, joiden kaava on



Alifaattinen tähde R_1 on erityisesti tyydytetty ja substituoimaton ja tarkoittaa ensisijassa alempialkyyliähdettä.

Aromaattinen rengas A voi lisäksi olla yksin- tai moninkertaisesti substituoitu alifaattisella tähteellä, kuten alempialkyyllillä, hydroksialempialkyyllillä, halogeenialempialkyyllillä, alempialkenyyllillä tai mahdollisesti haarautuneella, erityisesti kaksi vierekkäistä C-atomia sillastavalla-

la, 3- tai 4-jäsenisellä alkyleenillä, jossa on 3-8 C-atomia, alempialkoksilla, alempialkyyliitiolla, alempialkaani-sulfinyyllillä, alempialkaanisulfonyyllillä, hydroksilla, halogeenilla, alempialkanoyylioksilla, alempialkanoyyllillä, ja/tai nitrolla tai, tähdettä R_2 lukuunottamatta, se voi olla substituomaton.

Kaksiarvoisella hiilivetytähteellä disubstituoitu aminoryhmä sisältää tällaisena kaksiarvoisen alifaattisen tähteen, joka myös voi olla katkaistu atsalla, N-alempialkyyliatsalla, oksalla tai tialla, kuten alempialkyleenin, alempialkenyleenin tai kulloinkin atsalla, N-alempialkyyliatsalla, oksalla tai tialla katkaistun alempialkyleenin vast. alempialkenyleenin, jolloin alempialkyleeni ja alempialkenyleeni kulloinkin voivat olla myös haarautuneita. Lisäksi voivat tällaiset sykliset amiinit R_2 sisältää myös yhden tai kaksi orto-liittynyttä bentsosysteemiä. R_2 tarkoittaa mieluummin kulloinkin 5- 8-jäsenistä alempialkyleeni-, alempialkenyleeni-, atsa-alempialkyleeni-, N'-alempialkyyliatsa-alempialkyleeni-, oksa-alempialkyleeni-, tia-alempialkyleeni-, atsa-alempialkenyleeni-, N'-alempialkyyliatsa-alempialkenyleeni-, oksa- vast. tia-alempialkenyleeni-aminoa, jolloin alempialkyleeni vast. alempialkenyleeni myös voi olla haarautunut ja vastaavasti sisältää 4 - 14, mieluummin 4 - 7 C-atomia.

Esimerkkeinä tällaisista tähteistä R_2 mainittakoon: Pyrrolidin-1-yyli, 2- tai 3-pyrrolin-1-yyli, pyrrol-1-yyli, piperidin-1-yyli, atsepin-1-yyli, imidatsolidin-1-yyli, 2-, 3- tai 4-imidatsolin-1-yyli, oksatsolidin-3-yyli, 4-ok-satsolin-3-yyli, tiatsolidin-3-yyli, 4-tiatsolidin-3-yyli, piperatsin-1-yyli, morfolin-4-yyli, tiomorfolin-4-yyli, 3-metyyli-imidatsolidin-1-yyli, 4-metyyli-piperatsin-1-yyli.

Lisäksi tarkoittaa R_2 alempialkyleeni- vast. alempialkenyleeni-aminoa, jossa on yksi tai kaksi orto-liittynyttä bentsosysteemiä, kuten indol-1-yyliä, indolin-1-yyliä, isoindol-2-yyliä, isoindolin-2-yyliä, karbatsol-9-yyliä tai

β -karbolin-9-yyliä.

Edellä ja järempänä ymmärretään "alemmilla" merkityillä orgaanisilla tähteillä ja yhdisteillä mieluummin sellaisia, jotka sisältävät enintään 7, mieluummin enintään 4 hiiliatoma-

5 mia. Tässä selityksessä käytetyillä yleismääritelmillä on ensisijaisesti seuraavat merkitykset:

Alempialkyyli on esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli
10 ja tarkoittaa myös vastaavia pentyyli-, heksyyli- tai heptyylitähteitä.

Hydroksialempialkyyli on esim. hydroksimetyyli, 2-hydroksietyyli tai 2- tai 3-hydroksipropyyli.

Halogeenialempialkyyli on esim. kloorimetyyli tai tri-
15 fluorimetyyli.

Alempialkenyyli on esim. vinyli, 1- vast. 2-propenyyli, 1-, 2- tai 3-butenyyli tai butadieeni-1,3-yyli.

3- tai 4-jäseninen alkyleeni sisältää edullisesti 3-8 C-atomia ja on suoraketjuinen, kuten tri- tai tetrametyyleeni,
20 tai haarautunut, kuten 2,4-butyleeni, 1,4- vast. 2,4-pentyleeni tai 2-metyyli-1,3-propyleeni.

Alempialkoksi on esim. metoksi, etoksi, n-propyylioksi, isopropyylioksi, n-butylioksi, isobutylioksi, sek.-butyylioksi, tert.-butyylioksi ja käsittää lisäksi vastaavat pentyylioksi-, heksyylioksi- tai heptyylioksitähteet.
25

Alempialkyyliitio on esim. metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-, isobutyli-, sek.butyli- tai tert.-butyyliitio.

Alempialkaanisulfinyyli vast. -sulfonyyli on esim. metaani-, etaani-, n-propaani- tai isopropaani-sulfinyyli vast. -sulfonyyli.
30

Halogeeni on esim. halogeeni atominumeroon 35 asti, tämä mukaanlukien, kuten fluori, kloori tai bromi ja myös jodi.

Alempialkanoyylioksi on esim. asetyylioksi, propionyylioksi, butyryylioksi, isobutyryylioksi, sek.- tai tert.butyryylioksi.
35

Alempialkanoyyli on esim. asetyyli, propionyyli, butyryyli, isobutyryyli tai tert. -butyryyli.

Alempialkyleeni on esim. 4- - 7-jäseninen alempialkyleeni ja sisältää esim. 4 - 10, erityisesti 4 - 6 C-atomia, 5 kuten tetra-, penta- tai heksametyleeni, lisäksi heptametyleeni.

Alempialkenyleeni sisältää yhden tai kaksi kaksoissidosta ja on esim. 4- - 7-jäseninen alempialkenyleeni, jossa on esim. 4 - 10, erityisesti 4 - 6 C-atomia, kuten but- 10 2-en-1,4-yleeni, buta-1,3-dien-1,4-yleeni, pent-2-en-1,5-yleeni, penta-1,3-dien-1,5-yleeni, penta-1,4-dien-1,5-yleeni, hekso-3-en-2,5-yleeni tai hekso-2,4-dien-2,4-yleeni.

Atsalla vast. N-alempialkyyliatsalla katkaistu alempialkyleeni on esim. 4- - 7-jäseninen monoatsa- vast. N'- 15 alempialkyylimonoatsa-alempialkyleeni, kuten 2-atsa-tetrametyleeni, 3-atsa-pentametyleeni tai 3-metyyliatsa-pentametyleeni.

Oksalla vast. tialla katkaistu alempialkyleeni on esim. mono-oksa- vast. monotia-alempialkyleeni, kuten 3-oksa- 20 vast. 3-tia-pentametyleeni.

Atsalla vast. N-alempialkyyliatsalla katkaistu alempialkenyleeni, jossa on yksi tai kaksi kaksoissidosta, on esim. 2-atsa-buten-1-yleeni, 2-atsa-buten-2-yleeni, 2-atsa-buten-3-yleeni, 2-metyyliatsa-buten-3-yleeni tai 2-atsa-butadien- 25 1,3-yleeni.

Kaavan I keksinnön mukaisten yhdisteiden suolat ovat mieluimmin farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja, kuten farmaseuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja. Nämä muodostetaan esimerkiksi käyttäen vahvoja epäorgaanisia 30 happoja, kuten mineraalihappoja, esim. rikkihappoa, fosforihappoa tai halogeenivetyhappoa, vahvoja orgaanisia karboksyylihappoja, kuten alempialkaanikarboksyylihappoja, esim. etikkahappoa, mahdollisesti tyydyttämättömiä dikarboksyylihappoja, esim. oksaali-, maloni-, maleiini- tai fumaarihappoa, 35 tai hydroksikarboksyylihappoja, esim. viinihappoa tai sitruunahappoa, tai sulfonihappoja, kuten alempialkaani- tai

mahdollisesti substituoituja bentseenisulfonihappoja, esim. metaani- tai p-tolueenisulfonihappoa.

Mikäli 1,2-fenyleenitähde Ph substituentteina sisältää hydroksin, voivat vastaavat yhdisteet muodostaa suoloja emästen kanssa. Sopivia suoloja emästen kanssa ovat esimerkiksi vastaavat alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuolat, esim. natrium-, kalium- tai magnesiumsuolat, farmaseuttisesti käyttökelpoiset siirtymäryhmämetallisuolat, kuten sinkki- tai kuparisuolat.

Kaavan I mukaiset isomeerit ovat erityisesti rakenne-isomeereina. Mikäli kaavan I mukaiset yhdisteet esim. sisältävät kiraalisia C-atomeja, ne voivat esiintyä diastereomeereina, diastereomeerisina seoksina, rasemaatteina tai puhtaan enantiomeerin muodossa, kun taas kaavan I' tautomeeriset muodot muodostavat esim. geometrisia isomeereja, esim. E/Z-isomeereja.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Niillä on erityisesti selvä tulehdusta estävä vaikutus, mikä voidaan osoittaa karrageenilla aikaansaadun käpäläödeeman pienentymisenä rotassa alkaen annoksista noin 0,1 mg/kg p.o. metodiikan mukaan jonka ovat selittäneet Pasquale et al., julkaisussa Ag. and Actions, 5, 256 (1975), sekä adjuvans-arthritis-mallissa rotassa alkaen annoksista noin 1,0 mg/kg p.o. menetelmän mukaan jonka ovat selittäneet L. Risterer et al. Pharmacology, 2, 288 (1969)-julkaisussa. Kaavan I mukaiset yhdisteet estävät lisäksi in vitro alkaen konsentraatiosta noin 10 µmoolia/litra prostaglandiini-synteesin arakidonihaposta menetelmän mukaan jonka ovat selittäneet H. L. White et al., julkaisussa Prostaglandins, 7, 123 (1974).

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on lisäksi selvä antinosiseptiivinen vaikutus-komponentti, mikä voidaan johtaa esim. fenyyli-p-bentsokinonilla indusoidun Writhing-syndrooman vähentymisestä hiiressä alkaen annoksesta noin 0,1 mg/kg p.o., L.C. Hendershot et al.'in menetelmän mukaan, J. Pharmacol. exp. Therap., 125, 237 (1959)).

Lisäksi on kaavan I mukaisilla yhdisteillä kyky absorboida UV-spektrin alueelta epidermiksessä punoitusta aiheuttavat säteet (välillä 290-320 nm) kun taas aineet ovat läpaiseviä ruskettavasti vaikuttaviin säteisiin nähden, joiden aallonpituus on noin 320-400 nm.

Näinollen voidaan yhdisteitä käyttää tulehdusta estävinä aineina, (perifeerisinä) analgeettisina aineina ja/tai valonsuojausaineina, esim. kosmeettisiin tarkoituksiin.

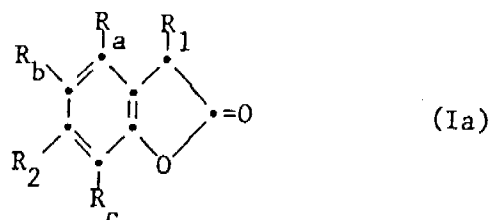
Keksintö koskee erityisesti kaavan I mukaisia yhdisteitä, jossa R_1 tarkoittaa vetyä tai tyydytettyä ja substituomaton alifaattista tähdettä, R_2 tarkoittaa kaksiarvoisella alifaattisella tähteellä, joka myös voi olla atsalla, N-alempialkyyliatsalla, oksalla tai tialla katkaistu, disubstituoitua aminoryhmää, ja aromaattinen rengas A lisäksi on substituoitu alifaattisella tähteellä, alempialkoksilla, alempialkyyliotiolla, alempialkaanisulfinyyllillä, alempialkaanisulfonyyllillä, hydroksilla, halogeenilla, alempialkanoyylioksilla, alempialkanoyyllillä ja/tai nitrolla yksin- tai moninkertaisesti tai, ryhmää R_2 lukuunottamatta, on substituomaton, sekä niiden suoloja, erityisesti farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja, ja isomeereja.

Keksintö koskee esimerkiksi kaavan I mukaisia yhdisteitä, jossa R_1 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, R_2 tarkoittaa alempialkyleenilla, alempialkenyleenilla, atsa-alempialkyleenilla, N'-alempialkyyliatsa-alempialkyleenilla, atsa-alempialkenyleenilla, N'-alempialkyyliatsa-alempialkenyleenilla tai oksa- vast. tia-alempialkenyleenilla disubstituoitua aminoryhmää, jolloin alempialkyleeni vast. alempialkenyleeni kulloinkin sisältää 4 - 10 C-atomia ja voi olla myös haarautunut sekä orto-liittynyt yhteen tai kahteen bentso-systeemiin, ja aromaattinen rengas A voi lisäksi olla yksin- tai moninkertaisesti substituoitu alempialkyyllillä, hydroksialempialkyyllillä, halogeenialempialkyyllillä, alempialkenyyllillä, mahdollisesti haarautuneella 3- tai 4-jäsenisellä alkyleenillä, alempialkoksilla, alempialkyyliotiolla,

alempialkaanisulfinyyllillä, alempialkaanisulfonyyllillä, hydroksilla, halogeenilla, alempialkanoyylioksilla, alempialkanoyyllilla ja/tai nitrolla, tai, R_2 lukuunottamatta, on substituomaton, ja niiden suoloja, erityisesti farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja.

Keksintö koskee esimerkiksi kaavan I mukaisia yhdisteitä joissa R_1 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, R_2 tarkoittaa alempialkyleenilla, alempialkenyleenilla tai atsalla, N-alempialkyyliatsalla, oksalla tai tialla katkaistua alempialkyleenia vast. atsalla tai N-alempialkyyliatsalla katkaistulla alempialkenyleenilla substituoitua aminoryhmää ja aromaattinen rengas A lisäksi voi olla substituoitu alempialkyyllillä, alempialkoksilla, hydroksilla, halogeenilla, alempialkanoyylioksilla, 3- tai 4-jäsenisellä alkyleenillä ja/tai trifluorimetyyllillä sekä niiden suoloja, erityisesti farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja ja isomeerejä.

Keksintö koskee erityisesti yhdisteitä, joiden kaava on



jossa R_1 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, kuten metyyliä, ja R_2 kulloinkin tarkoittaa 5- - 8-jäsenistä alempialkyleeniaminoaa, kuten pyrrolidin-1-yyliä, alempialkenyleeniaminoaa, kuten pyrrol-1-yyliä tai 3-pyrrolin-1-yyliä, atsa-alempialkyleeni-aminoaa, kuten piperatsin-1-yyliä, N'-alempialkyyliatsa-alempialkyleeni-aminoaa, kuten 4-metyyli-piperatsin-1-yyliä, atsa-alempialkenyleeni-aminoaa, kuten imidatsol-1-yyliä, N'-alempialkyyliatsa-alempialkenyleeni-aminoaa, kuten 3-metyyli-imidatsol-1-yyliä, oksa- vast. tia-alempialkyleeni-aminoaa, kuten morfolino-4-yyliä tai tiomorfolin-4-yyliä, isoindol-2-yyliä, isoindolin-2-yyliä, indolin-1-yyliä tai indol-1-yyliä ja R_a , R_b ja R_c toisistaan riippumatta tar-

koittavat vetyä, alempialkyyliä, kuten metyyliä, hydroksi-alempialkyyliä, kuten hydroksimetyyliä, halogeenialempi-alkyyliä, kuten trifluorimetyyliä, alempialkenyyliä, kuten 2-propenyliä, alempialkoksia, kuten metoksia, alempialkyy-
 5 litioa, kuten metyyllitioa, alempialkaanisulfinyyliä, kuten metaanisulfinyyliä, alempialkaanisulfonyyliä, kuten metaani-sulfonyyliä, hydroksia, halogeenia, kuten bromia tai klooria, alempialkanoyylioksia, kuten asetyylioksia, alempialkanoyy-
 10 liä, kuten asetyyliä, tai nitroa, tai R_a yhdessä R_b :n kanssa tarkoittaa 3-tai 4-jäsenistä alkyleeniä, kuten tetrametyleen-
 R_c tarkoittaa samaa kuin edellä on merkitty ryhmälle R_c , ja niiden suoloja, erityisesti farmaseuttisesti käyttö-
 kelpoisia suoloja, ja isomeereja.

Keksintö koskee erityisesti kaavan Ia mukaisia yhdis-
 15 teitä, joissa R_1 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, kuten metyyliä, R_2 tarkoittaa kulloinkin 5- - 8-jäsenistä alempi-alkyleeniaminoa, kuten pyrrolidin-1-yyliä, alempialkenylee-
 niaminoa, kuten pyrrol-1-yyliä, monoatsa-alempialkyleeniami-
 20 noa, kuten piperatsin-1-yyliä, N'-alempialkyyylimonoatsa-alempialkyleeniaminoa, kuten 4-metyyli-piperatsin-1-yyliä, mono-oksa-alempialkyleeniaminoa, kuten morfolin-4-yyliä, monotia-alempialkyleeniaminoa, kuten tiomorfolin-4-yyliä, monoatsa-alempialkenyleeniaminoa, kuten imidatsol-1-yyliä, N'-alempialkyyliatsa-alempialkenyleeniaminoa, kuten 3-metyy-
 25 li-imidatsol-1-yyliä, ja R_a , R_b sekä R_c toisistaan riippu-
 matta vetyä, alempialkyyliä, kuten metyyliä, alempialkoksia, kuten metoksia, hydroksia, halogeenia, kuten klooria, alempi-
 alkanoyylioksia, kuten asetyylioksia, tai trifluorimetyyliä, tai R_a yhdessä R_b :n kanssa 3- tai 4-jäsenistä alkyleeniä,
 30 kuten tetrametyleenä, ja R_c tarkoittaa samaa kuin edellä on mainittu R_c :lle ja niiden suoloja, erityisesti farma-
 seuttisesti käyttökelpoisia suoloja, ja isomeereja.

Keksintö koskee erityisesti kaavan Ia mukaisia yhdis-
 teitä, joissa R_1 tarkoittaa vetyä tai enintään 4 hiiliatomia
 35 sisältävää alempialkyyliä, kuten metyyliä, R_2 tarkoittaa

5- - 8-jäsenistä, 4-10 hiiliatomia sisältävää alempialkyleeniaminoaa, kuten pyrrolidin-1-yyliä tai 3,4-dimetyyli-pyrrolidin-1-yyliä, 5- - 8-jäsenistä alempialkenyleeni-aminoaa, jossa on yksi tai kaksi kaksoissidosta ja 4 - 10 hiiliatomia, kuten 3-pyrrolin-1-yyliä tai pyrrol-1-yyliä, mono-oksa-alempialkyleeni-aminoaa, jossa on 4-7 hiiliatomia, kuten morfolin-4-yyliä, indolin-1-yyliä tai indol-1-yyliä, ja R_a ja R_b toisistaan riippumatta vetyä, alempialkyyliä, erityisesti enintään 4 hiiliatomia sisältävää, kuten metyyliä, tai halogeenia, erityisesti sellaista, jonka atominumero on enintään 35, kuten klooria tai bromia, tai R_a ja R_b tarkoittavat yhdessä 3 - 4-jäsenistä alkyleeniä, kuten tetrametyyleeniä, ja R_c tarkoittaa vetyä, sekä niiden suoloja, erityisesti farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja, ja isomeereja.

Keksintö koskee ennenkaikkea kaavan Ia mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, erityisesti sellaista, jossa on enintään 4 hiiliatomia, kuten metyyliä, R_2 tarkoittaa 5 - 8-jäsenistä alempialkyleeniaminoaa, kuten pyrrolidin-1-yyliä, 5- - 8-jäsenistä alempialkenyleeni-aminoaa, kuten pyrrol-1-yyliä tai mono-oksa-alempialkyleeniaminoaa, kuten morfolin-4-yyliä, ja R_a ja R_b tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, alempialkyyliä, erityisesti sellaista, jossa on enintään 4 hiiliatomia, kuten metyyliä, halogeenia, erityisesti sellaista, jonka atominumero on enintään 35, kuten klooria tai bromia, tai R_a tarkoittaa yhdessä R_b :n kanssa 3-4-jäsenistä alkyleeniä, kuten tetrametyyleeniä, ja R_c tarkoittaa vetyä, sekä niiden suoloja, erityisesti farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja, ja isomeereja.

Keksintö koskee ensisijassa kaavan Ia mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 tarkoittaa vetyä tai enintään 4 hiiliatomia sisältävää alempialkyyliä, kuten metyyliä, R_2 tarkoittaa 5- -8-jäsenistä alempialkyleeniaminoaa, kuten pyrrolidin-1-yyliä, 5- - 8-jäsenistä alempialkenyleeniaminoaa, kuten

pyrrol-1-yyliä, tai mono-oksa-alempialkyleeniaminoä, kuten morfolin-4-yyliä, ja R_a ja R_c tarkoittavat vetyä ja R_b tarkoittaa vetyä, enintään 4 hiiliatomia sisältävää alempialkyyliä, erityisesti metyyliä, tai halogeenia, jonka atominumero on enintään 35, erityisesti klooria tai bromia, ja niiden suoloja, erityisesti farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja, ja isomeereja.

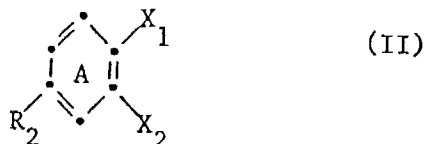
Keksintö koskee aivan ensisijaisesti kaavan Ia mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on vety tai enintään 4 hiiliatomia sisältävä alempialkyyli, erityisesti metyyli, R_2 on 1-pyrrolyyli, 3-pyrrolin-1-yyli, pyrrolidin-1-yyli tai piperidin-1-yyli, R_a ja R_c ovat kulloinkin vety ja R_b on enintään 4 hiiliatomia sisältävä alempialkyyli, erityisesti metyyli, tai halogeeni atominumeroon enintään 35, erityisesti kloori tai bromi, ja niiden suoloja, erityisesti farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, ja isomeereja.

Keksintö koskee aivan ensisijaisesti kaavan Ia mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 tarkoittaa vetyä tai enintään 4 hiiliatomia sisältävää alempialkyyliä, erityisesti metyyliä, R_2 tarkoittaa 1-pyrrolyyliä, 4-morfolinyyliä, 3-pyrrolin-1-yyliä tai haarautumatonta, 4- - 6-jäsenistä alkyleeniaminoä, kuten piperidin-1-yyliä, R_a ja R_c tarkoittaa kumpikin vetyä ja R_b vetyä, enintään 4 hiiliatomia sisältävää alempialkyyliä, erityisesti metyyliä, tai halogeenia atominumeroon enintään 35, erityisesti klooria tai bromia, tai R_c tarkoittaa vetyä ja R_a ja R_b yhdessä 3- - 4-jäsenistä alkyleeniä, erityisesti tetrametyyleeniä, tai toinen tähteistä R_a ja R_b tarkoittaa halogeenia atominumeroon enintään 35, erityisesti bromia, ja toinen alempialkyyliä, jossa on enintään 4 hiiliatomia, erityisesti metyyliä, ja niiden suoloja, erityisesti farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja, ja isomeereja.

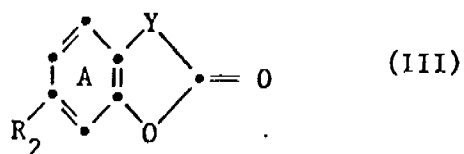
Keksintö koskee ennen kaikkea kaavan Ia mukaisia yhdisteitä, jossa R_1 tarkoittaa enintään 4 C-atomia sisältävää alempialkyyliä, kuten metyyliä, R_2 tarkoittaa 5- - 8-jäsenistä alempialkenyleeniaminoä, erityisesti pyrrol-1-yyli, R_a ja R_c tarkoittavat vetyä ja R_b enintään 4 C-atomia sisältävää alempialkyyliä, erityisesti metyyliä, ja niiden suoloja, erityisesti farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja, ja isomeereja.

Keksintö koskee erityisesti esimerkeissä mainittuja uusia yhdisteitä, niiden suoloja, ennen kaikkea farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja, ja isomeereja, lisäksi esimerkeissä kuvattuja menetelmiä niiden valmistamiseksi.

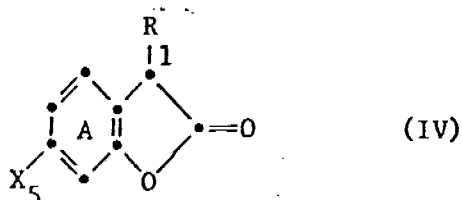
Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi siten, että
 a) yhdiste, jonka kaava on



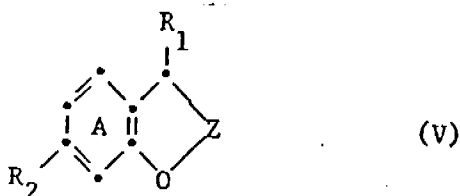
- 5 tai sen suola, jossa X_1 tarkoittaa kaavan $-\text{CH}(\text{R}_1)-\text{X}_3$ mukais-
 ta ryhmää ja X_3 tarkoittaa karboksia tai funktionaalisesti
 muunnettua karboksia, ja X_2 tarkoittaa hydroksia tai funk-
 tionaalisesti muunnettua hydroksia tai jossa X_1 tarkoittaa
 vetyä tai X_2 kaavan $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}(\text{R}_1)-\text{X}_4$ mukaista ryhmää, jossa
 10 X_4 tarkoittaa hydroksia tai funktionaalisesti muunnettua
 hydroksia, syklisoidaan tai
 b) yhdisteessä, jonka kaava on



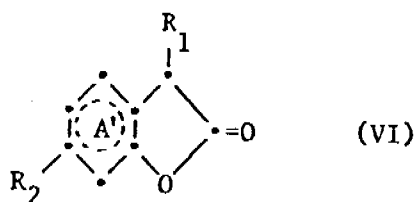
tai sen suolassa tai isomeerissä, jossa Y tarkoittaa kaavan $\text{>CH(R}_1\text{)}$ mukaiseksi ryhmäksi muutettavissa olevaa tähdettä, Y muutetaan kaavan $\text{>CH(R}_1\text{)}$ mukaiseksi ryhmäksi tai c) yhdisteessä, jonka kaava on



- 5 tai sen suolassa tai isomeerissä, jossa X_5 tarkoittaa ryhmäksi R_2 muutettavissa olevaa tähdettä, X_5 muutetaan ryhmäksi R_2 , tai d) yhdisteessä, jonka kaava on



- 10 tai sen suolassa, jossa Z tarkoittaa karbonyyliryhmäksi muutettavissa olevaa ryhmää, Z muutetaan karbonyyliryhmäksi, tai e) yhdisteessä, jonka kaava on



- 15 tai sen suolassa, jossa rengas A' on renkaaksi A muutettavissa oleva rengas, rengas A' muutetaan renkaaksi A, ja/ tai menetelmän mukaisesti saatava suola haluttaessa muutetaan vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi,

ja/tai menetelmän mukaisesti saatu vapaa yhdiste muutetaan haluttaessa joksikin toiseksi vapaaksi yhdisteeksi tai suolaksi, ja/tai menetelmän mukaisesti saatu isomeeriseos haluttaessa erotetaan komponenteikseen.

- 5 Vaihtoehto a): Kaavan II mukaiset lähtöaineet voivat esiintyä suolojen muodossa, esimerkiksi happoadditiosuoloina, tai, mikäli ryhmä X_3 sisältää karboksiryhmän vast. aro-maattinen rengas A sisältää hydroksin, suoloina emästen kanssa.
- 10 Funktionaalisesti muunnettu karboksi X_3 tarkoittaa ensisijassa oksoryhmän sisältävää, funktionaalisesti muunnettua karboksia, kuten esteröityä, amidoitua tai anhydridoitua karboksia, lisäksi ortokarboksyylihappoesteri-, ortoanhydridi-ryhmitystä tai mahdollisesti funktionaalisesti muunnettua
- 15 tiokarboksia. Esteröidyllä karboksilla tarkoitetaan esim. mahdollisesti substituoidulla alkoholilla, kuten mahdollisesti substituoidulla alkanolilla vast. sykloalkanolilla, esim. alempialkanolilla vast. 4- - 7-jäsenisellä sykloalkanolilla tai mahdollisesti substituoidulla fenolilla esteröi-
- 20 tyä karboksia, kuten alempialkoksikarbonyyliä, esim. etoksi-karbonyyliä, sykloalkoksikarbonyyliä, esim. sykloheksyyli-oksikarbonyyliä, tai fenoksikarbonyyliä. Anhydridisoitu karboksi on esimerkiksi symmetrinen tai seka-anhydridi epäor-
- 25 ganisten happojen, kuten halogeenivetyhappojen, tai orgaanisten karboksyylihappojen,

kuten mahdollisesti substituoitujen alempialkaanikarboksyylihappojen kanssa, esimerkiksi halogeenikarbonyyli, esim. kloorikarbonyyli, tai alempialkanoyylioksikarbonyyli, esim. asetyylioksikarbonyyli. Amidoitu karboksi sisältää aminoryhmänä esimerkiksi vapaan tai mono- vast. disubstituoidun aminoryhmän. Substituimaton karbamoyyli on johdettu ammoniakista, mono- vast. disubstituoitu karbamoyyli primäärisistä vast. sekundäärisistä amiineista. Esimerk-

30 keinä vastaavasti amidoidusta karboksista tulevat kysymyk-

35

seen esim. karbamoyyli, mahdollisesti substituoidulla fenyyllillä monosubstituoitu, alempialkyyllillä mono- tai disubstituoitu tai 4- - 7-jäsenisellä alkyleenillä vast. oksa-, atsa-, N-alempialkyyliatsa- tai tia-alkyleenillä disubstituoi-

5 tu karbamoyyli, kuten alempialkyleeniaminokarbonyyli, morfolino- tai tiomorfolinokarbonyyli tai mahdollisesti aryylin sisältävällä alempialkyyllillä mono- tai disubstituoitu karbamoyyli, kuten N-mono- tai N-dialempialkyylikarbamoyyli.

Ortoesteriryhmityksiä ovat esimerkiksi trialkoksimetyyli-,

10 kuten trialempialkoksimetyyliryhmät. Vastaavia ortoanhydridiryhmityksiä ovat esimerkiksi trihalogeenimetyyliyhdisteet.

Funktionaalisesti muunnetulla hydroksilla X_2 vast. X_4 tarkoitetaan esimerkiksi oksoryhmän sisältävää funktionaalisesti muunnettua hydroksia, kuten esteröityä hydroksia,

15 tai eetteröityä hydroksia. Esteröity hydroksi on esimerkiksi orgaanisella karboksyylihapolla, kuten alempialkaanikarboksyylihapolla esteröity hydroksi ja tarkoittaa esim. alempialkanoyylioksia, esim. asetyylioksia. Eetteröity hydroksi on esimerkiksi alkoksi, kuten alempialkoksi, esim. metoksi

20 tai etoksi. X_4 tarkoittaa lisäksi mineraalihapolla, kuten halogeenivetyhapolla, tai sulfonihapolla, kuten alempialkaani- tai mahdollisesti substituoidulla bentseenisulfonihapolla esteröityä hydroksia, esim. halogeenia, metaani- tai p-tolueenisulfonyylioksia.

25 Kaavan II mukaisten yhdisteiden syklisointi tapahtuu tavanomaiseen, erityisesti vastaaville reaktioille kirjallisuudesta tunnetulla tavalla. Niinpä työskennellään tarvittaessa katalyyttisen aineen, kuten happamen aineen läsnäollessa. Tällaisina sopivat esimerkiksi vahvat epäorgaaniset vast.

30 orgaaniset protonihapot, kuten mineraalihapot, esim. halogeenivetyhapot, rikkihappo tai polyfosforihappo, sulfonihapot kuten alkaani- tai mahdollisesti substituoidut bentseenisulfonihapot, esim. metaani- tai p-tolueenisulfonihapot, tai orgaaniset karboksyylihapot, kuten alempialkaanikarboksyyli-

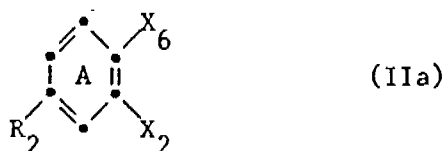
35 hapot, esim. jääetikka. Lisäksi voidaan kaavan II mukaisten

yhdisteiden sykklisointiin käyttää Lewis-happoja, erityisesti sellaisten kaavan II mukaisten yhdisteiden sykklisointiin, jossa X_1 tarkoittaa vetyä ja X_2 kaavan $-O-CO-CH(R_1)-X_4$ mukaista ryhmää. Lewis-happoina, ts. elektroniakseptoreina käytetään esim. jaksollisen järjestelmän kolmannen ja viidennen pääryhmän, sekä toisen ja kahdeksannen sivuryhmän alkuaineiden yhdisteitä. Kysymykseen tulevat ennenkaikkea boorin, alumiinin, tinan, antimonin ja raudan halogenidit, esim. booritrifluoridi, aluminiumkloridi, tina-(IV)-kloridi, sinkki-kloridi ja rauta(III)-kloridi, sekä talliumin alempialkanoaatit, kuten tallium-(III)-asetaatti. Kaavan II mukaisten yhdisteiden sykklisointi suoritetaan inerteissä olosuhteissa, kuten inerttikaasussa, esim. typpikaasussa tai argonissa, inertin liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä ja/tai paineen alla, esim. suljetussa laitteessa, sekä sopivassa reaktiolämpötilassa, esim. noin 0- noin 250°C. Liuottimia ovat esimerkiksi sellaiset, jotka sitovat reaktiossa muodostuneen veden, kuten anhydridit, esim. asetanhydridi, tai joiden avulla vesi voidaan poistaa reaktioseoksesta, esim. atseotrooppisesti tislaamalla kuten aromaattisten hiilivetyjen, esim. tolueenin, bentseenin tai ksyleenien avulla, lisäksi polaarittomat liuottimet, kuten eetterit esim. dioksaani, halogenoidut alkaanit, esim. metyleenikloridi tai kloroformi.

Syklisoinnin erään edullisen suoritusmuodon mukaan käytetään kaavan II mukaisia yhdisteitä, joissa X_1 tarkoittaa kaavan $-CH(R_1)-X_3$ mukaista ryhmää, jossa X_3 on karboksi, ja X_2 tarkoittaa hydroksia. Tällöin riittää katalyyttisesti vaikuttavien happojen käyttö hivenmäärinä. Mikäli työskennellään käyttämättä mukana vastaavia protonihappoja poistetaan edullisesti reaktiossa muodostunut vesi esim. atseotrooppisella tislauksella reaktioseoksesta tai sidotaan sopivalla vettäsitovalla aineella, kuten alkaanikarboksyylihappoanhydridillä, esim. asetanhydridillä, tai substituoiduilla di-imideillä, kuten disykloalkyylikarbodi-imideillä, esim. disykloheksyylikarbodi-imidillä.

Erään edullisen suoritusmuodon mukaan syklisoidaan kaavan II mukaiset yhdisteet, jossa X_1 tarkoittaa kaavan $-CH(R_1)-X_3$ mukaista ryhmää ja X_3 karboksia tai esteröityä vast. amidoitua karboksia ja X_2 tarkoittaa alkanolilla esteröityä hydroksia, lämmittämällä jodivetyhapolla tai bromivetyhapolla ja mahdollisesti alempialkaanikarboksyylihappoanhydridillä, erityisesti asetanhydridillä suoraan ja välituotteita eristämättä vastaaviksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi.

- 10 Kaavan II mukaiset lähtöaineet vast. niiden suolat voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä. Niinpä lähdetään esimerkiksi yhdisteistä, joiden kaava on

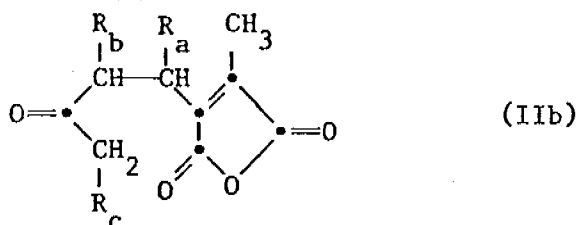


- tai niiden suoloista, joissa X_6 tarkoittaa kaavan R_1-CH_2-CO- mukaista ryhmää, ja saatetaan nämä reagoimaan ammoniumpolysulfidin kanssa paineen alla vast. rikin ja primäärisen tai sekundäärisen amiinin, edullisesti morfoliinin tai tiomorfoliinin kanssa. Näin saadussa kaavan II mukaisessa yhdisteessä ^{jossa} X_1 tarkoittaa kaavan $-CH(R_1)-X_3$ mukaista ryhmää R_1 tarkoittaa vetyä ja X_3 vastaavasti substituoitua tiokarbamoyyliä vast. karbamoyyliä tai ammoniumkarboksylaattia, muutetaan X_3 solvolyyttisesti, esimerkiksi hydrolyysillä karboksiksi tai erityisesti alkoholyysillä vastaavalla tavalla esteröidyksi karboksiryhmäksi X_3 .

- Erään fakultatiivisen lisäreaktion mukaan voidaan kaavan IIa mukaiset yhdisteet, jossa X_6 tarkoittaa kaavan R_1-CH_2-CO- mukaista ryhmää ja R_1 on vety, muuttaa sellaisiksi kaavan IIa mukaisiksi yhdisteiksi, joissa X_6 tarkoittaa kaavan R_1-CH_2-CO- mukaista ryhmää ja R_1 alifaattista tähdettä. Tämä tapahtuu yleensä käsittelemällä reaktiokykyisellä esteröidyillä alifaattisella alkoholilla, kuten alempialkyylihalogenidilla, vahvan emäksen, kuten alkalimetallialkoholiatin, esim. natriummetylaatin läsnäollessa. Kaavan II mu-

kaiset yhdisteet, jossa ^{esim.} $\sqrt{X_2}$ tarkoittaa reaktiokykyistä esteröityä hydroksia ja X_1 kaavan $-\text{CH}(\text{R}_1)-\text{X}_3$ mukaista ryhmää ja X_3 funktionaalisesti muunnettua karboksia, saatetaan edullisesti reagoimaan hydrolyyttisissä olosuhteissa in situ
 5 ilman eristämistä vastaaviksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi. Kaavan II mukaisissa yhdisteissä, joissa X_2 tarkoittaa eetteröityä hydroksia, lohkaistaan eetteriryhmitys edullisesti esim. käsittelemällä vahvalla hapolla, kuten halogeenivetyhapolla, esim. jodivetyhapolla tai pyridiinihydrokloridilla.
 10 dilla.

Syklisointimenetelmän erään toisen edullisen suoritusmuodon mukaan saadaan kaavan Ia mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 tarkoittaa metyyliä ja R_a , R_b ja R_c kulloinkin vetyä tai alempialkyyliä tai R_a ja R_b yhdessä tarkoittavat 3-
 15 jäsenistä alkyleeniä ja R_c tarkoittaa samaa kuin edellä, saattamalla yhdisteet, joiden kaava on

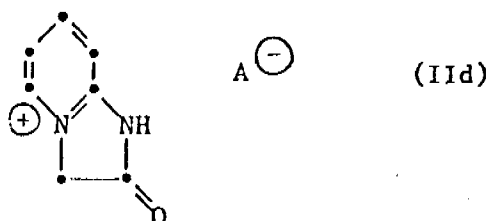


jotka voidaan valmistaa tunnetulla tavalla tai kuten jälempänä selitetään, reagoimaan kaavan R_2-H (IIc) mukaisten amiinien tai niiden happoadditiosuolojen kanssa. Tällöin, voi muodostua välillisesti esim. kaavan II mukaisia yhdisteitä,
 20 jossa X_1 tarkoittaa kaavan $-\text{CH}(\text{CH}_2)-\text{COOH}$ mukaista ryhmää ja X_2 tarkoittaa hydroksia, jotka syklisoituvat reaktio-olosuhteissa suoraan vastaaviksi kaavan Ia mukaisiksi yhdisteiksi.

Reaktio tapahtuu esimerkiksi korotetussa lämpötilassa,
 25 esim. sulassa tai liuotinaineen palautuslämpötilassa, esim. lämpötila-alueella noin 80 - noin 200°C. Sopivia inerttejä liuottimia ovat esimerkiksi korkeammalla kiehuvat hiilivedyt, kuten aromaattiset hiilivedyt, esim. bentseeni, tolueeni tai ksyleeni. Kaavan IIc mukaisia amiineja käytetään erityisesti happoadditiosuoloina, esim. edullisesti bentsoaatteina.
 30

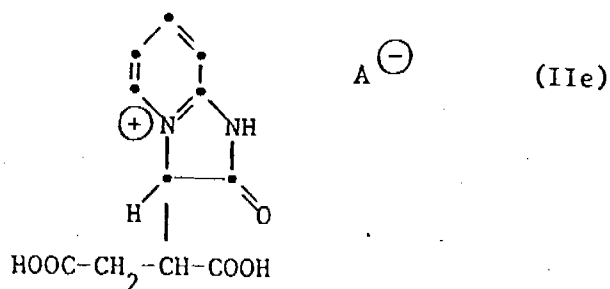
Kaavan IIb mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa

R_a tarkoittaa vetyä, lähdetään yhdisteistä, joiden kaava on

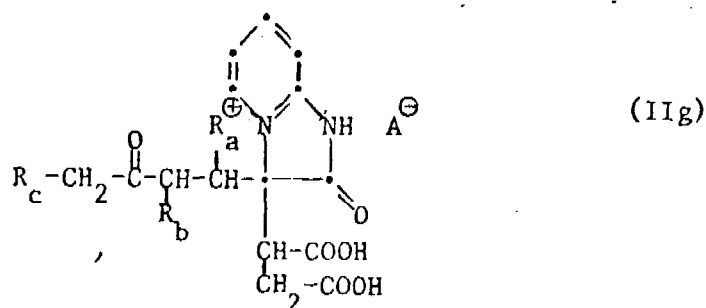


- jotka mahdollisesti ovat substituoituja aromaattisessa osassa ja joissa $A^\ominus$ tarkoittaa epäorgaanisen tai orgaanisen hapon anionia, ja saatetaan nämä reagoimaan fumaarihapon, maleiinihapon tai maleiinihappoanhydridin kanssa emäksen läsnäollessa, jolloin emäksinä tulevat kysymykseen epäorgaaniset tai orgaaniset emäkset. Epäorgaanisia emäksiä ovat esimerkiksi alkalimetallihydroksidit, tai -hydridit, kuten natrium- tai kaliumhydroksidi tai natrium- tai kaliumhydridi.
- 10 Orgaanisina amiineina käytetään esimerkiksi tertiäärisiä amiineja, kuten trialkyyliamiineja, esim. trietyyliamiinia tai tri-n-butyliamiinia, tai syklisiä amiineja, kuten pyridiiniä, pikoliinia, kinoliinia tai lutidiinia.

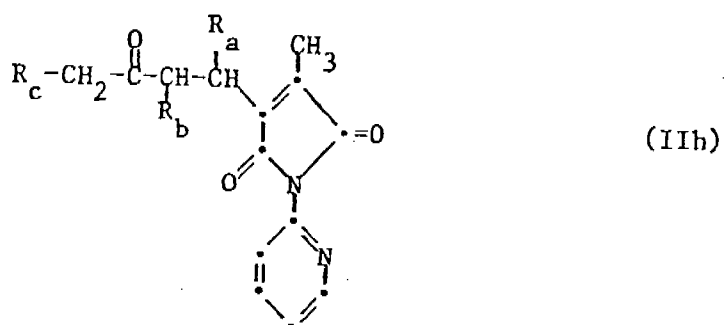
- Tällä tavalla ensin saadut vapaat yhdisteet muutetaan käsittelemällä orgaanisilla tai epäorgaanisilla hapoilla yhdisteiksi, joiden kaava on
- 15



- Reaktion seuraavassa vaiheessa nämä saatetaan reagoimaan, mahdollisesti jonkin edellämainitun emäksen läsnäollessa, kaavan $R_a-CH = C(R_b)-CO-CH_2-R_c$ (IIIf) mukaisten yhdisteiden kanssa yhdisteiksi, joiden kaava on
- 20



jotka seuraavassa reaktiovaiheessa kuumentamalla, esim. 80°-160°C:n lämpötilaan, dekarboksyloimalla muutetaan yhdisteiksi, joiden kaava on



- Kaavan IIg mukaisten yhdisteiden terminen muuttaminen kaavan IIh mukaisiksi yhdisteiksi suoritetaan esimerkiksi mahdollisesti halogenoidussa aromaattisessa liuottimessa, kuten bentseenissä, toluenissa, ksyleenissä tai klooribentseenissä, tai alempialkaanikarboksyylilihapossa, kuten jääetikassa. Sen jälkeen hydrolysoidaan kaavan IIh mukaiset yhdisteet kaavan IIb mukaisiksi yhdisteiksi. Hydrolyysi suoritetaan esimerkiksi vesipitoisessa tai vesipitois-orgaanisessa väliaineessa. Orgaanisina liuottimina sopivat ennenkaikkea korkealla kiehuvat polaariset liuottimet, kuten eetterit, esim. dioksaani tai tetrahydrofuraani, N,N-dialkyyliamidit, esim. N,N-dimetyyliformamidi tai N,N-dimetyyliasetamidi tai sykliset amidit, kuten N-metyylipyrrolidoni. Hydrolyysi suoritetaan esimerkiksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon avulla, jolloin epäorgaanisina happoina tulevat kysymykseen mineraalihapot, kuten halogeenivetyhapot tai rikkihappo, ja orgaanisina happoina sulfonihapot, kuten alempialkaani- tai mahdollisesti substituoidut

bentseenisulfonihapot, kuten metaani- tai p-tolueenisulfonihappo tai mahdollisesti substituoidut alkaanikarboksylihapot, kuten jääetikka.

Kaavan IIb mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa
 5 R_a on muu kuin vety, lähdetään kaavan II d mukaisista yhdisteistä ja saatetaan nämä ensin reagoimaan kaavan II f mukaisen yhdisteiden kanssa ja sen jälkeen fumaarihapon, maleiinihapon tai erityisesti maleiinihappoanhydridin kanssa kaavan II g mukaisiksi yhdisteiksi, jotka puolestaan saatetaan
 10 reagoimaan edelleen, edelläkuvatulla tavalla, vastaaviksi kaavan II b mukaisiksi yhdisteiksi.

Vaihtoehto b): Kaavan III mukaisia lähtöaineita voidaan käyttää suoloina, erityisesti happoadditiosuoloina.

Kaavan $>CH(R_1)$ mukaiseksi ryhmäksi muutettavissa oleva ryhmä Y voidaan esimerkiksi pelkistävästi muuttaa ryhmäksi $>CH(R_1)$.

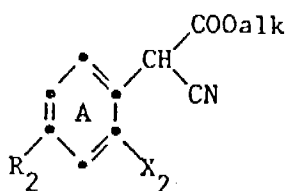
Kaavan III mukainen yhdiste sisältää esimerkiksi kaavan $>CH(R_1)$ mukaiseksi ryhmäksi muutettavissa olevana ryhmänä Y kaavan $>C(R_1)-COOH$ mukaisen ryhmän.
 20 Tällaiset yhdisteet dekarboksyloidaan sinänsä tunnetulla tavalla kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi. Dekarboksylointi suoritetaan tavallisesti korotetussa lämpötilassa, esim. lämpötila-alueella noin $50-250^{\circ}C$, mahdollisesti käyttämällä mukana katalyyttisesti vaikuttavaa ainetta, esim. jalometallia, kuten kuparijauhetta, tai amiinia, kuten aromaattista amiinia, esim. aniliinia tai kinoliinia ja mahdollisesti inertissä liuottimessa. Inerttinä liuottimena tulevat kysymykseen esimerkiksi korkealla kiehuvat mahdollisesti halogenoidut hiilivedyt, kuten halogenoidut aromaattit,
 25 esim. klooribentseeni tai ksyleeni.
 30

Kaavan III mukaisten lähtöaineiden valmistamiseksi, jossa Y tarkoittaa kaavan $>C(R_1)-COOH$ mukaista ryhmää, lähdetään yhdisteistä, joiden kaava on



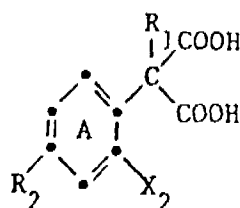
(IIIa) ,

- jossa X_2 on hydroksi tai funktionaalisesti muunnettu hydroksi, tai sen suoloista ja halogenoidaan metyyliiryhmä. Tähän käytetään esimerkiksi N-halogeeni-sukkiini-imidiä, kuten vastaavaa bromi- tai kloorijohdannaisista, sulfuryylikloridia, bromia tai klooria, jolloin työskennellään mieluummin radikaaleja muodostavan aineen, kuten peroksidin, esim. bentsoyyliperoksidin, tai atsoyhdisteen, esim. atsobis-isobutyronitriilin läsnäollessa, tai energiaa lisäämällä, kuten säteilyttämällä, esim. UV-valolla. Sen jälkeen vastaava halogeeni vaihdetaan syanoryhmäksi reaktiolla alkalimetallisyanidin, kuten natrium- tai kaliumsyanidin kanssa. Näin saatu asetonitriili saatetaan reagoimaan dialkyylikarbonaatin, kuten dietyylikarbonaatin kanssa alkalimetallin, kuten natriumin läsnäollessa yhdisteeksi, jonka kaava on



(IIIb) ,

- jossa alk tarkoittaa alkyyliähdettä. Seuraavassa reaktiovaiheessa voidaan haluttaessa tähde R_1 liittää käsittelemällä vastaavalla halogenidilla tai tosylaatilla vahvan emäksen, kuten alkalimetallialkoksidin, esim. natriummetoksidin, kaliummetoksidin tai kalium-tert.-butoksidin, tai alkalimetalliamidin tai -hydridin, esim. natriumamidin tai kaliumhydridin läsnäollessa. Jälkeenpäin seuraavalla hydrolyysillä saadaan yhdisteet, joiden kaava on

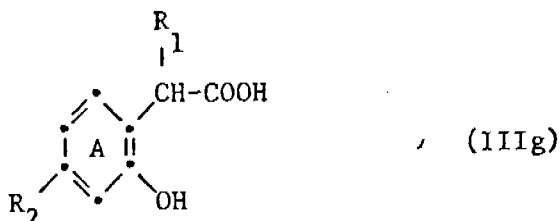


(IIIc)

- jotka hapon, esimerkiksi protonihapon, kuten mineraalihapon, esim. halogeenivetyhapon tai rikkihapon, kuten alkaani- tai mahdollisesti substituoidun bentseenisulfonihapon, esim. p-tolueenisulfonihapon tai alempialkaanikarboksyylihapon, esim. etikkahapon, tai Lewis-hapon, kuten jaksollisen järjestelmän kolmannen tai viidennen pääryhmän sekä toisen ja kahdeksannen sivuryhmän alkuaineen halogenidin, esim. aluminium- tai rauta-(III)-kloridin läsnäollessa, syklisoidaan vastaviksi kaavan III mukaisiksi yhdisteiksi.
- 10 Erään toisen edullisen suoritusmuodon mukaan voidaan saada sellaisia kaavan III mukaisia yhdisteitä, joissa Y tarkoittaa ryhmää $>C(R_1)-COOH$, lähtemällä kaavan IIa mukaisesta yhdisteestä tai sen suolasta, jolloin X_6 tarkoittaa kaavan R_1-CH_2-CO- mukaista ryhmää ja saattamalla nämä reagoimaan ammoniumpolysulfidin kanssa paineen alaisena, vast. rikin ja primäärisen tai sekundäärisen amiinin, edullisesti morfoliinin tai tiomorfoliinin kanssa. Näin saadussa kaavan II mukaisessa yhdisteessä, jossa X_1 tarkoittaa kaavan $-CH(R_1)-X_3$ mukaista ryhmää, R_1 tarkoittaa vetyä ja X_3 vastaavasti substituotua tiokarbamoyyliä, vast. karbamoyyliä tai ammoniumkarboksylaattia, muutetaan X_3 solvolyyttisesti, esimerkiksi hydrolyysillä karboksiryhmäksi.
- 25 Valinnaisessa lisäreaktiossa voidaan kaavan IIa mukaiset yhdisteet, jossa R_1 on vety, muuttaa sellaiseksi kaavan IIa mukaisiksi yhdisteiksi, jossa R_1 tarkoittaa alifaattista tähdettä. Tämä tapahtuu yleensä käsittelemällä reaktio-kykyisellä eetteröidyllä alifaattisella alkoholilla, kuten alempialkyylihalogenidilla, vahvan emäksen, kuten alkalimetallialkoholaatin, esim. natriummetylaatin läsnäollessa. Kaavan
- 30 II mukaisissa yhdisteissä, joissa X_2 tarkoittaa eetteröityä hydroksia, lohkaistaan edullisesti eetteriryhmitys, esim.

käsittelemällä vahvalla hapolla, kuten halogeenivetyhapolla, esim. jodivetyhapolla, tai pyridiini-hydrokloridilla.

Näin saatua yhdistettä, jonka kaava on

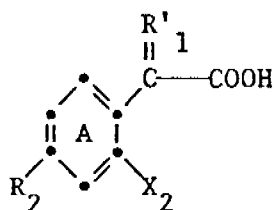


käsitellään pivaliinihappo-kloorimetyyliesterillä kalium-
 5 jodidin läsnäollessa dimetyyliformamidi/asetonissa. Tällöin
 saadaan vastaava kaavan III mukainen yhdiste, jossa Y tar-
 koittaa kaavan $\text{>C(R}_1\text{)-CH}_2\text{OH}$ mukaista ryhmää. Sen jälkeen voi
 hydroksimetyyliryhmän hapetus karboksiksi tapahtua tavan-
 omaiseen tapaan, esim. emäksisellä kaliumpermanganaatti-
 10 liuoksella.

Ryhmä Y voi lisäksi tarkoittaa kaavan $\text{>C=R}_1'$ mukaista
 ryhmää, jossa R_1' tarkoittaa bivalenttista alifaattista
 tähdettä, esim. alkylideeniä, erityisesti alempialkylidee-
 niä, sen tautomeerista muotoa, kuten alkenyleeniä, tai al-
 15 kenylydeeniä, kuten alempialkenylydeeniä. Vastaavat kaavan III
 mukaiset yhdisteet voidaan pelkistävästi muuttaa kaavan I
 mukaisiksi yhdisteiksi. Pelkistys voi tapahtua katalyyti-
 tisesti hydraamalla käyttäen vetyä, esimerkiksi suojakaasu-,
 kuten typpi-atmosfäärissä, ja sopivan hydrauskatalysaattorin
 20 läsnäollessa, tai saattamalla reagoimaan mahdollisesti komp-
 leksisten hydridien, kuten boraanien kanssa, tetrahydrofura-
 nissa, tai kuten alkalimetalliboorihydridin kanssa ja yhdes-
 sä kolmannen pääryhmän alkuaineiden halogenidien, esim. nat-
 riumboorihydridien ja aluminiumkloridin vast. booritrifluori-
 25 din kanssa diglyymissä. Hydrauskatalysaattoreina tulevat ky-
 symykseen esimerkiksi kahdeksannen sivuryhmän alkuaineet tai
 niiden johdannaiset, kuten oksidit tai karbonaatit, jotka
 mahdollisesti on levitetty kantaja-aineelle, kuten maa-al-
 kalikarbonaatille, esim. bariumkarbonaatille, tai aktiivi-
 30 hiilelle. Esimerkkeinä tällaisista katalysaattoreista ovat

- Raney-nikkeli, platinaoksidi tai palladium-hiili. Inertteinä liuotin- vast. laimennusaineina tulevat kysymykseen esim. eetterit, kuten dioksaani tai tetrahydrofuraani, tai alkoholit, kuten alempialkanolit. Hydraus voidaan suorittaa esim.
- 5 lämpötila-alueella noin -80 - noin 200°C .

- Kaavan III mukaisten lähtöaineiden valmistamiseksi, jossa Y tarkoittaa kaavan $\text{>C}=\text{R}_1$ mukaista ryhmää, käytetään sinänsä tunnettuja menetelmiä. Niinpä halogenoidaan kaavan IIIc mukaiset yhdisteet esimerkiksi sivuketjussa R_1 esim.
- 10 kloorin tai bromin, N-kloori-sukkinimidin tai N-bromisukkinimidin avulla, mahdollisesti radikaaleja muodostavan aineen, kuten bentsoyyliperoksidin tai atsobis-isobutyronitriilin läsnäollessa. Sen jälkeen lohkaistaan ekvivalentti CO_2 tavalliseen tapaan dekarboksyloimalla. Seuraavassa reaktiovaiheessa suoritetaan dehydrohalogeenointi emäksen, kuten alkalimetallialkoksidin, kuten esim. kaliumtert.-butoksidin läsnäollessa,
- 15 vastaaviksi yhdisteiksi, joiden kaava on



(IIId) ,

- jossa X_2 tarkoittaa hydroksia tai funktionaalisesti muunnettua hydroksia ja jotka syklisoidaan esimerkiksi hapon, esim.
- 20 vahvan protoni- tai Lewis-hapon läsnäollessa. Protonihappoja ovat esimerkiksi mineraalihapot, kuten halogeenivetyhapot, tai rikkihappo, alkaani- tai mahdollisesti substituoidut bentseenisulfonihapot, esim. p-tolueenisulfonihappo tai alkaanikarboksyylit, kuten jääetikka. Lewis-happoina sopivat esimerkiksi boorin, aluminiumin, antimonin tai raudan halogenidit, kuten booritrifluoridi tai aluminiumkloridi. Syklisointi suoritetaan edullisesti jodi- tai bromivetyhapolla tai asetanhydridillä, vast., mikäli X_2 tarkoittaa hydroksia, karbodi-imidillä, kuten disykloheksyylikarbodi-imidillä.
- 25
- 30 Lisäksi voidaan esimerkiksi sellaiset ryhmät Y, joissa

Y tarkoittaa kaavan $>C(R_1)-X_{11}$ mukaista ryhmää ja X_{11} tarkoittaa hydroksia, alkyylitioa, ja dialkyyliaminoa tai fenyyli-
 osassa kulloinkin mahdollisesti substituoitua di-fenyylisulfa-
 moyyliä, tai jossa Y tarkoittaa karbonyyliä, pelkistävästi
 5 muuttaa ryhmäksi $>C(R_1)H$.

Alkyylitio X_{11} on esimerkiksi alempialkyylitio, erityisesti metyyli- tai etyyli-
 tio, ja dialkyyliamino on esimerkiksi dialempialkyyliamino, erityisesti dimetyyliamino.
 Di-fenyyli-sulfamoyyli voi kulloinkin olla mahdollisesti
 10 substituoitu fenyyliosassa esim. halogeenilla tai alempi-
 alkyylillä, erityisesti kuten di-(p-bromifenyyli)- tai di(p-
 tolueeni)-sulfamoyyli.

Pelkistys tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla. Niinpä
 käytetään sopivaa pelkistysainetta ja työskennellään iner-
 15 teissä olosuhteissa, kuten mahdollisesti käyttäen suojakaa-
 sua, kuten typpeä, inertissä liuotin- tai laimennusaineessa,
 tarvittaessa paineen alaisena ja/tai samalla jäähdyttäen tai
 lämmittäen. Liuotin- vast. laimennusaineena tulevat kysymyk-
 seen esim. eetterit, kuten dioksaani, tai alkoholit, kuten
 20 alempialkanolit. Reaktio suoritetaan esim. lämpötila-alueel-
 la noin -80 - noin $250^{\circ}C$.

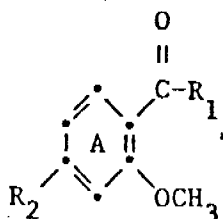
Pelkistysaineena käytetään esimerkiksi alkuaine-vetyä,
 joka on aktivoitu hydrauskatalysaattorilla, lisäksi mahdolli-
 sesti kompleksista hydridiä, tai punafosforia jodivetyhapon,
 25 vast. jodin läsnäollessa. Sopivia hydrauskatalysaattoreita
 ovat jaksollisen järjestelmän kahdeksannen sivuryhmän alku-
 aineet, tai niiden johdannainen, esim. vastaava oksidi.
 Tällaiset katalysaattorit voivat olla levitetyt kantaja-
 aineelle, esim. aktiivihiilelle tai maa-alkalimetallikarbo-
 30 naatille tai -sulfaatille sekä piihappogeelille. Esimerkke-
 jä tällaisista hydrauskatalysaattoreista ovat esim. platina,
 platinaoksidi, palladium, joka mahdollisesti on levitetty
 aktiivihiilelle tai bariumsulfaatille, tai Raney-nikkeli.
 Mahdollisesti kompleksisina hydrideinä tulevat kysymykseen
 35 esimerkiksi ensimmäisen - kolmannen pääryhmän alkuaineiden

hydridit tai näistä muodostetut kompleksiset hydridit, kuten diboraani, aluminiumhydridi, litium-, natriumboorihydridi, litium- tai natriumaluminiumhydridi, lisäksi muut yhdistelmähydridit, kuten litium-trietyyliboorihydridi.

- 5 Menetelmän erään edullisen suoritusmuodon mukaan pelkistetään hydroksi, alkyylitio, kuten alempialkyylitio, erityisesti metyyllitio, sekä dialkyyliamino, kuten dialempialkyyliamino, erityisesti dimetyyliamino, katalyyttisesti aktivoidulla alkuainevedyllä, jolloin hydrauskatalysaattorina käytetään
- 10 esim. palladium/hiiltä tai Raney-nikkeliä. Hydroksiryhmä voidaan lisäksi korvata vedyllä käyttämällä punafosforia jodivetyhapon, vast. jodin läsnäollessa samalla lämmittäen, esim. noin 100 - noin 250°C:en. Erään toisen edullisen menetelmän mukaisesti pelkistetään fenyyliosassa mahdollisesti
- 15 kulloinkin substituoitu di-fenyyli-sulfamoyyliryhmä sopivan, mahdollisesti kompleksisen hydridin, esim. alkalimetalliboorihydridin avulla, samalla lämmittäen, esim. noin 100-
noin 200°C:en.

- Karbonyyliryhmä Y pelkistetään mieluummin hydratsiinilla
- 20 emäksen, kuten alkalimetallihydroksidin läsnäollessa, Wolff-Kishner -pelkistystä, vast. Huang-Minlon-muunnelmaa vastaa-
vasti tai kompleksisella selektiivisellä hydridillä, kuten natriumsyanoboorihydridillä p-tolueenisulfonyyli-hydratsidin läsnäollessa, kaavan $>CH(R_1)$ mukaiseksi ryhmäksi, jolloin
- 25 R_1 on vety.

Kaavan III mukaiset lähtöaineet, jossa Y tarkoittaa kaavan $>C(R_1)-OH$ mukaista ryhmää, voidaan saada esimerkiksi, siten, että yhdiste, jonka kaava on



(IIIe)

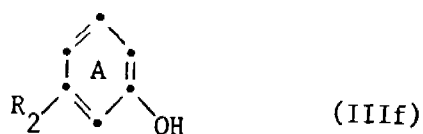
5 saatetaan reagoimaan sinihapon kanssa vastaavaksi syaani-
hydriiniksi. Syanoryhmän hydrolyysin ja eetterilohkaisun
jälkeen syklisoidaan, mieluummin in situ, hapon tai dehydra-
tisoimisaineen läsnäollessa vastaavaksi kaavan III mukaisek-
si yhdisteeksi.

10 Kaavan III mukaiset lähtöaineyhdisteet, jossa Y tarkoit-
taa kaavan $\text{>C(R}_1\text{)-X}_{11}$ mukaista ryhmää ja X_{11} tarkoittaa
alkyyli- tai R_1 vetyä, voidaan saada lähtemällä kaavan IIIe
mukaisesta yhdisteestä ja käsittelemällä tämä trihalogeeni-
metaanilla, kuten kloroformilla, emäksen läsnäollessa, saat-
tamalla reagoimaan alkaanitoliin kanssa alkyylitioryhmän
liittämiseksi, lohkaisemalla sen jälkeen eetteri sopivalla
hapolla, esim. vahvalla halogeenivetyhapolla, ja hydrolysoi-
malla trihalogeenimetyyli-ryhmä emäksen, kuten alkalimetalli-
15 hydroksidin avulla karboksiryhmäksi. Viimeisessä vaiheessa
tapahtuu hapolla, kuten protonihapolla katalysoitu syklisoin-
ti vastaavaksi kaavan III mukaiseksi yhdisteeksi. Erään
valinnaisen lisäreaktion mukaan voidaan kaavan I mukai-
set yhdisteet, jossa R_1 tarkoittaa vetyä, muuttaa sellaisik-
si 20 kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_1 tarkoittaa
alifaattista tähdettä. Tämä tapahtuu tavalliseen tapaan
käsittelemällä reaktiokykyisellä esteröidyllä alifaattisel-
la alkoholilla, kuten alempialkyylihalogenidilla, vahvan
emäksen, kuten alkalimetallialkoholaatin esim. natriumety-
25 laatin läsnäollessa.

Lähtemällä myös kaavan IIIe mukaisesta yhdisteestä voi-
daan saada sellaisia kaavan III mukaisia yhdisteitä, jois-
sa Y tarkoittaa ryhmää $\text{>C(R}_1\text{)-X}_{11}$ ja X_{11} dialkyyliamino-
tai fenyyliosassa kulloinkin mahdollisesti substituotua
30 di-fenyyli-sulfamoyyliä. Tällöin voidaan esimerkiksi kaavan
IIIe mukainen yhdiste saattaa reagoimaan natriumsyanidin
ja ammoniumkarbonaatin kanssa näin saatavaksi hydantoiini-
si ja tämä hydrolysoida emäksen, kuten alkalimetallihydrok-
sidin avulla vastaavaksi aminohapoksi. Sen jälkeen muutetaan
35 vapaa aminoryhmä, esim. alkyloimalla alkyylihalogenidilla

vast. asyloimalla vastaavalla sulfonyylihalogenidilla halutuksi ryhmäksi X_{11} . Suorittamalla samanaikaisesti eetterilohkaisu ja syklisointi esim. bromivetyhapolla ja asetanhydridillä, voidaan lopuksi saada halutut kaavan III mukaiset

5 lähtöyhdisteet. Kaavan III mukainen lähtöaine, jossa Y tarkoittaa karbonyyliä saadaan esimerkiksi saattamalla yhdiste, jonka kaava on



reagoimaan oksalyylikloridin kanssa syklisoivissa olosuhteissa, kuten vahvan hapon läsnäollessa.

- 10 Vaihtoehto c): Kaavan IV mukaisia lähtöaineita voidaan käyttää suolojensa, erityisesti happoadditiosuolojensa muodossa. Ryhmäksi R_2 muutettavissa oleva tähde X_5 tarkoittaa esimerkiksi amina tai kaavan $-NH-A_1-X_7$ ryhmää, jossa A_1 tarkoittaa kaksiarvoista hiilivetytähdettä, kuten alempialkyleeniä, alempial-
- 15 kenyleeniä, atsalla, N-alempialkyyliatsalla, oksalla tai tialla katkaistua alempialkyleeniä tai atsalla, N-alempialkyyliatsalla, oksalla tai tialla katkaistua alempialkenyleeniä, ja X_7 tarkoittaa hydroksia tai reaktiokykyisesti esteröityä hydroksia. Reaktiokykyinen esteröity hydroksi X_7
- 20 on esimerkiksi epäorgaanisella mineraalihapolla, kuten halogeenivetyhapolla tai rikkihapolla, orgaanisella sulfonihapolla, kuten alempialkaani- tai mahdollisesti substituoidulla bentseenisulfonihapolla, esim. metaani- tai p-tolueenisulfonihapolla, lisäksi orgaanisella karboksyylihapolla, kuten
- 25 alempialkaanikarboksyylihapolla, esim. etikkahapolla esteröity hydroksi ja tarkoittaa ensisijassa halogeenia, kuten klooria tai bromia, sulfonyylioksia, kuten p-tolueenisulfonylioksia.

Ryhmän $-NH-A_1-X_7$ muuttaminen ryhmäksi R_2 tapahtuu si-

30 nänsä tunnetulla tavalla. Tällöin työskennellään esim. emäksen, kuten alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidin vast. -karbonaatin, esim. natriumhydroksidin tai kaliumve-

tykarbonaatin läsnäollessa, inerteissä olosuhteissa, kuten suojakaasussa, esim. typpi-atmosfäärissä, ja/tai käyttämällä mukana inerttiä liuotinta tai ilman sitä, lämpötila-alueella noin 0- noin 150°C. Liuottimina tulevat kysymykseen esim. 5 eetterit, kuten dioksaanit, ketonit, kuten asetoni, karboksyylihapot, kuten jääetikka, tai amidit, kuten dimetyyliformamidi.

Tähde R_2 voidaan liittää myös suoraan, saattamalla kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa X_5 tarkoittaa aminoa, tai 10 sen suolat reagoimaan sopivan emäksen läsnäollessa kaavan $X_7-A_1-X_7$ mukaisten yhdisteiden kanssa. Tällöin voi muodostua myös in situ kaavan IV mukaisia yhdisteitä, joissa X_5 tarkoittaa kaavan $-NH-A_1-X_7$ mukaista ryhmää, jotka reaktio-olosuhteissa reagoivat suoraan edelleen vastaaviksi, kaavan I 15 mukaisiksi yhdisteiksi.

Tähde R_2 voidaan, mikäli se on luonteeltaan ei-aromaattinen, lisäksi liittää myös suoraan siten, että lähdetään esimerkiksi kaavan IV mukaisista yhdisteistä joissa X_5 on vety, metallin sisältävä tähde tai mahdollisesti reaktiokykyisesti esteröity hydroksi, tai sen suoloista, ja saatetaan 20 nämä reagoimaan kaavan R_2-X_5' mukaisten yhdisteiden kanssa, joissa X_5' tarkoittaa vetyä, metallin sisältävää tähdettä tai mahdollisesti reaktiokykyisesti esteröityä hydroksia, tai sen suolojen kanssa.

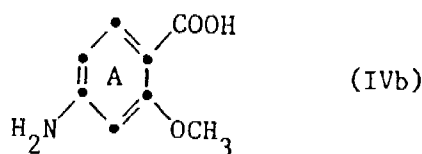
25 Metallin sisältävä tähde on esimerkiksi alkalimetalliatomi, kuten litium tai natrium. Reaktiokykyinen esteröity hydroksi tarkoittaa esimerkiksi mineraali-, kuten halogeenivetyhapolla, tai sulfonihapolla, kuten mahdollisesti substituoidulla bentseenisulfonihapolla esteröityä hydroksia.

30 Ensisijaisesti saatetaan esim. kaavojen IV ja R_2-X_5' mukaiset yhdisteet reagoimaan keskenään joissa toinen tähteistä X_5 ja X_5' tarkoittaa alkalimetalliatomia, kuten litiumia, ja toinen halogeenia, kuten bromia.

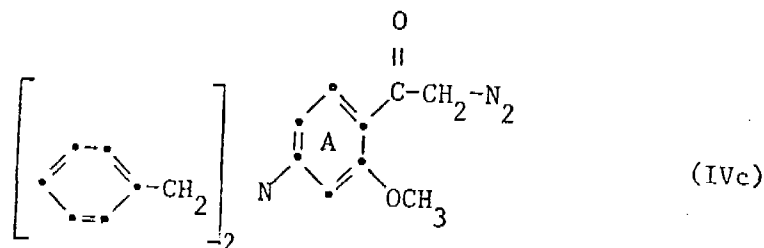
35 Siinä tapauksessa, että X_5 tarkoittaa vetyä ja X_5' hydroksia tai halogeenia, suoritetaan reaktio Lewis-hapon läs-

näollessa. Mikäli X_5 tarkoittaa halogeenia ja X_5' vetyä, tapahtuu reaktio kondensatioaineen läsnäollessa.

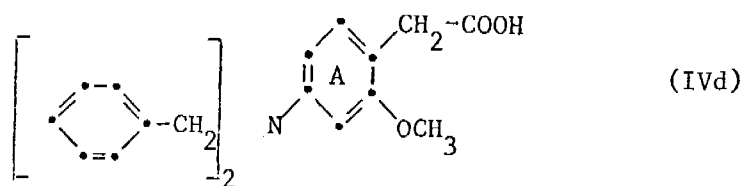
Kaavan IV mukaisten lähtöaineiden valmistamiseksi lähdetään esimerkiksi yhdisteestä, jonka kaava on



- 5 tai sen suolasta, ja saatetaan tämä reagoimaan esimerkiksi bentsyylihalogenidin, kuten bentsyylikloridin kanssa emäksen, kuten alkalimetallihydroksidin, esim. natriumhydroksidin läsnäollessa ja sen jälkeen laimennetun hapon kanssa. Saatua 4-N,N-dibentsyyliamino-2-metoksi-bentsoehappo muute-
- 10 taan tionyylikloridin avulla vastaavaksi happokloridiksi. Seuraavassa reaktiovaiheessa saatetaan reagoimaan diatsometaanin kanssa, jolloin voidaan saada yhdiste, jonka kaava on

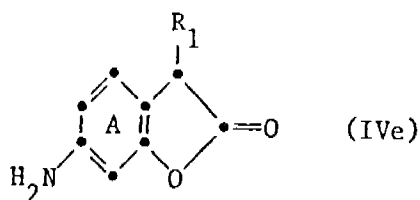


- Sen jälkeen kaavan IVc mukainen yhdiste solvolysoidaan hopean tai hopeaoksidin läsnäollessa vast. säteilyttämällä
- 15 UV-valolla, jolloin hydrolyysin avulla saadaan yhdiste, jonka kaava on



tai sen suola ja alkoholyysin avulla saadaan kaavan IVd mukaisen yhdisteen vastaava esteri.

Haluttaessa voidaan kaavan IVd mukaisiin yhdisteisiin tähde R_1 , jolloin R_1 on muu kuin vety, liittää esimerkiksi käsittelemällä reaktiokykyisellä esteröidyllä alifaattisella alkoholilla. Molemmat bentsyyli-ryhmät lohkaistaan sen jälkeen esimerkiksi katalyyttisesti hydraamalla. Saatu reaktiotuote syklisoidaan esimerkiksi käyttäen 48%:sta bromivetyhappoa ja asetanhydridiä yhdisteeksi, jonka kaava on



Saattamalla reagoimaan kaavan $X_7-A_1-X_7$ mukaisen yhdisteen kanssa emäksen läsnäollessa voidaan aminoryhmä muuttaa ryhmäksi X_5 .

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_2 tarkoittaa pyrrol-1-yyliä, voidaan saada siten, että kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa X_5 tarkoittaa aminoa, tai sen suolat, saatetaan reagoimaan 2-buteeni-1,4-diolin tai sen reaktiokykyisen esteröidyn johdannaisen kanssa protonihapon, kuten alem-pialkaanikarboksyylimahapon läsnäollessa, pyrrolidin-1-yylik-si, ja dehydrataan tämä dehydrauskatalysaattorin, kuten ki-nonin, esim. 2,3-dikloori-5,6-disyano-p-bentsokinonin tai tetrakloori-p-bentsokinonin tai seleeni-johdannaisen, esim. seleenidioksidin, tai VIII. sivuryhmän alkuaineen, esim. palladiumin läsnäollessa, tai siten, että kaavan IVe mukai-sia yhdisteitä, tai sen suoloja käsitellään 2,5-dialempi-alkoksi-tetrahydrofuraanilla, kuten dimetoksi-tetrahydro-furaanilla, esim. samalla lämmittäen.

Lisäksi voidaan pyrrolirengas R_2 rakentaa siten, että esim. aminoryhmä X_5 kaavan IV mukaisissa yhdisteissä, joissa X_5 tarkoittaa aminoa, tai sen suoloissa, saatetaan reagoi-maan 1,3-butadieeni-1,4-diolin mahdollisesti reaktiokykyi-sesti esteröidyn johdannaisen, esim. 1,4-dibromi-1,3-buta-dieenin kanssa, tarvittaessa samalla lämmittäen ja suoja-

kaasuatmosfäärissä, esim. typpi-atmosfäärissä, ja inertissä liuotin- tai laimennusaineessa.

Lisäksi voidaan pyrrolirengas R_2 rakentaa Knorr-Paal'in reaktiota vastaavasti käsittelemällä aminoryhmä kaavan IV mukaisissa yhdisteissä mahdollisesti asetalisoidulla 1,4-di-
 5 oksibutaanilla, jolloin voidaan työskennellä inerteissä olosuhteissa, esimerkiksi suojakaasuatmosfäärissä ja lämmittäen ja inertissä liuottimessa.

Vielä eräs toinen menetelmämuunnos pyrrolirenkaan R_2
 10 rakentamiseksi käsittää esimerkiksi kaavan IV mukaisten yhdisteiden reaktion, joissa X tarkoittaa esim. kaavan $-NH-CH=CH-CH=CH-OH$ mukaista ryhmää vast. sen reaktiokykyisesti esteröityä muotoa, myös tautomeerista muotoa, joka mahdollisesti on asetalisoitu. Tällöin reaktio suoritetaan
 15 edullisesti inerteissä olosuhteissa ja lämmittäen.

Reaktiokykyinen esteröity hydroksi tarkoittaa tässä yhteydessä kulloinkin esim. mineraalihakolla, kuten halogeenivetyhapolla, esim. bromivetyhapolla, tai sulfonihapolla, kuten alempialkaani- tai mahdollisesti substituoidulla bent-
 20 seenisulfonihapolla, p-tolueenisulfonihapolla esteröityä hydroksia.

Lisäksi voidaan riittävän nukleofiiliset amiinit R_2H liittää suoraan sellaisiin kaavan IV mukaisiin yhdisteisiin, joissa X_5 tarkoittaa ryhmällä R_2 korvattavissa olevaa
 25 tähdettä. Mikäli X_5 tarkoittaa esimerkiksi halogeenia, erityisesti klooria, bromia tai jodia, voi reaktio tapahtua käyttämällä mukana liuotinta tai ilman sitä, ja sina riippuen halogeeniatomin valinnasta alhaisessa lämpötilassa aina kysymykseen tulevan liuottimen kiehumälämpötilaan asti.
 30 Ryhmän X_5 vierekkäisessä asemassa on edullisesti substituentti, jolla on vahva -I- tai -M-vaikutus, kuten nitro, halogeeni tai trifluorimetyyli.

Joissakin tapauksissa on edullista suorittaa reaktio paineen alaisena tai korotetussa lämpötilassa. Amiineja
 35 käytetään mieluummin ylimäärin. Mikäli käytetään esim. kaa-

van IV mukaisia yhdisteitä, joissa X_5 tarkoittaa vetyä, käsitellään nämä esimerkiksi ensin hapetusaineella, kuten lyijy-(IV)-asetaatilla, esim. sopivan hapon, kuten jääetikan läsnäollessa ja huoneen lämpötilassa ja saatetaan sen jälkeen reagoimaan vastaavien amiinien R_2-H kanssa inertissä liuottimessa, kuten eetterissä, esim. dioksaanissa, samalla lämmittäen esim. käytetyn liuottimen kiehumalämpötilassa.

Vaihtoehto d): Kaavan V mukaisia lähtöaineita voidaan käyttää suolojensa, erityisesti happoadditiosuolojensa muodossa.

Karbonyyliryhmäksi muutettavissa oleva ryhmä Z on esimerkiksi metyleeniryhmä tai se tarkoittaa karbonyyliryhmäksi hydrolysoitavissa olevaa tähdettä.

Metyleeniryhmä voidaan esimerkiksi hapettavasti muuttaa karbonyyliryhmäksi. Hapetus tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi sopivan hapetusaineen avulla, inerteissä olosuhteissa, esim. inertissä liuotin- tai laimennusaineessa ja samalla jäähdyttäen tai lämmittäen.

Hapetusaineiksi sopivat esimerkiksi jaksollisen järjestelmän kahdeksannen sivuryhmän alkuaineiden oksidit, kuten osmiumtetroksidi tai erityisesti ruteniumtetroksidi, sekä hypokloriitit, kuten alkalimetalli- tai maa-alkalimetalli-hypokloriitit, esim. natrium- tai kalsiumhypokloriitti. Inertteinä liuotin- vast. laimennusaineina tulevat kysymykseen esimerkiksi vesi, alempialkaanikarboksyylihapot, kuten etikkahappo, ketonit, kuten asetonit, eetterit, kuten dioksaani tai tetrahydrofuraani, amidit, kuten dimetyyliformamidi tai näiden seokset.

Hydrolyyttisesti karbonyyliryhmäksi hydrolysoitavina ryhminä tulevat kysymykseen esimerkiksi tiokarbonyyli tai mahdollisesti N-substituoitu iminometyleeni. Iminosubstituentteina mainittakoon esimerkiksi mahdollisesti substituoitu

5 hiilivetytähde, kuten alifaattinen tai aromaattinen tähde, esim. alempialkyyli tai mahdollisesti substituoitu fenyyli, tai karboksyylihapon puoliesteristä johdettu asyyli-ryhmä, kuten alempialkanoyyli tai mahdollisesti substituoitu bentsoyyli, tai mahdollisesti substituoitu al-

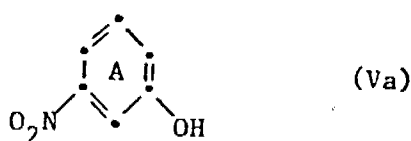
10 koksi- kuten alempialkoksikarbonyyli.

Hydrolyysi suoritetaan esim. liuotin- tai laimennusaineen läsnäollessa, tai ilman sitä, tarvittaessa samalla jäähdyttäen tai lämmittäen ja/tai inerttikaasu-, esim. typ-

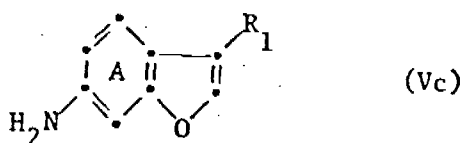
15 piatmosfäärissä. Liuotin- vast. laimennusaineena tulevat kysymykseen esim. vesi, alkoholit, kuten alempialkanolit, ketonit, kuten asetoni, eetterit, kuten dioksaani tai tetrahydrofuraani, amidit, kuten dimetyyliformamidi, tai näiden seokset.

Kaavan V mukainen lähtöaine, jossa Z tarkoittaa metyleeniä, voidaan saada esim. siten, että yhdiste, jonka kaava on

20



eetteröidään kaavan $R_1\text{-CO-CH}_2\text{-Cl}$ (Vb) mukaisen yhdisteen kanssa ja tämä eetteri syklisoidaan titaani-(III)-kloridin avulla alempialkanolissa yhdisteeksi, jonka kaava on



25 Vapaan aminoryhmän muuttamisen jälkeen ryhmäksi R_2 , esimerkiksi alkyloimalla tavalliseen tapaan, hydrataan vastaavan bentsofuraanin kaksoissidos pelkistämällä, esim. mahdollises-

ti kompleksisen hydridin, erityisesti kaliumboorihydridin avulla vastaavaksi kaavan V mukaiseksi yhdisteeksi.

Kaavan V mukainen lähtöaine, jossa Z tarkoittaa tiokarbonyyliä, voidaan saada esimerkiksi siten, että lähdetään
 5 kaavan IIa mukaisista yhdisteistä tai sen suoloista, joissa X_6 tarkoittaa kaavan R_1-CH_2-CO- mukaista ryhmää ja saate-
 taan tämä reagoimaan ammoniumpolysulfidin kanssa paineen alaisena vast. rikin kanssa ja primäärisen tai sekundäärisen
 amiinin, edullisesti morfoliinin tai tiomorfoliinin kanssa.
 10 Näin saadussa kaavan II mukaisessa yhdisteessä, jossa X_1 tarkoittaa kaavan $-CH(R_1)-X_3$ mukaista ryhmää, R_1 tarkoittaa vetyä ja X_3 vastaavasti substituoitua tiokarbamoyyliä vast.
 karbamoyyliä tai ammoniumkarboksylaattia, muutetaan X_3 solvolyyttisesti, esimerkiksi hydrolyysillä karboksiksi.

15 Erään valinnaisen lisäreaktion mukaan voidaan kaavan IIa mukaiset yhdisteet, joissa X_6 tarkoittaa kaavan R_1-CH_2-CO mukaista ryhmää ja R_1 tarkoittaa vetyä, muuttaa
 sellaisiksi kaavan IIa mukaisiksi yhdisteiksi, joissa X_6 tarkoittaa kaavan R_1-CH_2-CO- mukaista ryhmää ja R_1 alifaat-
 20 tista tähdettä. Tämä tapahtuu tavalliseen tapaan käsittelemällä reaktiokykyisellä esteröidyllä alifaattisella alkoholilla, kuten alempialkyylihalogenidilla, vahvan emäksen,
 kuten alkalimetallialkoholaatin, esim. natriummetylaatin läsnäollessa. Näin saadussa kaavan II mukaisessa yhdisteessä,
 25 jossa X_2 tarkoittaa eetteröityä hydroksia, lohkaistaan edullisesti eetteriryhmitys, esim. käsittelemällä vahvalla hapolla,
 kuten halogeenivetyhapolla, esim. jodivetyhapolla tai pyridiini-hydrokloridilla. Näin saadussa kaavan IIIg mukaisessa
 yhdisteessä muutetaan karboksiryhmä ditiokarbok-
 30 siryhmäksi, esimerkiksi tiolin esterin kautta ja sen jälkeen käsittelemällä fosforipentasulfidilla. Viimemainitussa vaiheessa tapahtuu syklisointi vastaavaksi kaavan V mukai-
 seksi yhdisteeksi.

Vaihtoehto e): Kaavan VI mukaiset lähtöyhdisteet
 35 voivat olla suolojensa, erityisesti happoadditiosuolojensa muodossa.

Renkaaksi A muutettavissa oleva rengas A' sisältää esimerkiksi renkaan A substituentit ja kaksi kaksoissidosta sekä lisäksi kahdessa C-atomissa kulloinkin vetyatomin. Vastaavasti voidaan tällöin muuttaminen renkaaksi A tapahtua
5 dehydraamalla.

Dehydraus suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla. Tällöin käytetään sopivaa dehydrausainetta, työskennellään tarvittaessa samalla lämmittäen, esim. lämpötila-alueella noin 100- noin 300°C, inertissä liuotin- tai laimennusaineessa,
10 mahdollisesti suojakaasu-, kuten typpi-atmosfäärissä ja/tai tarvittaessa paineen alaisena.

Dehydrausaineeksi tulevat kysymykseen esimerkiksi jaksollisen järjestelmän sivuryhmien alkuaineet, mieluummin kahdeksannen sivuryhmän alkuaineet, kuten palladium tai platina, tai vastaavat suolat, kuten rutenium-trifenyyli-fosfi-
15 di-kloridi, jolloin nämä aineet voidaan levittää sopiville kantaja-aineille, kuten aktiivihiilelle, aluminiumoksidille tai piidioksidille. Muita edullisia dehydrausaineita ovat esimerkiksi kinonit, kuten p-bentsokinonit, esim. tetrakloori-p-bentsokinoni, 2,3-dikloori-5,6-disyano-p-bentsokinoni,
20 tai antrakinonit, esim. fenantreeni-9,10-kinoni. Lisäksi voidaan käyttää N-halogeenisukkinimidejä, kuten N-kloorisukkinimidiä, mangaaniyhdisteitä, kuten bariummanganaattia tai mangaanidioksidia, ja seleenijohdannaisia, kuten seleenidi-
25 oksidia tai difenyyliselenium-bis-trifluoriasetaattia.

Kaavan VI mukainen lähtöaine, jossa R₁ tarkoittaa metyyliä, saadaan esimerkiksi lähtemällä kaavan IIb mukaisesta yhdisteestä ja saattamalla tämä reagoimaan kaavan R₂-H mukaisen yhdisteen happoadditiosuolan kanssa.

30 Keksinnön mukaisesti saatu kaavan I mukainen yhdiste voidaan sinänsä tunnetulla tavalla muuttaa joksikin toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi.

Mikäli aromaattinen rengas substituenttina sisältää vetyatomin voidaan tämä tavanomaiseen tapaan halogenointi-
35 aineen avulla korvata halogeeniatomilla.

Niinpä tapahtuu vedyn substituointi bromilla, esim. bro-
maamalla bromilla teoksessa "Methoden der Organischen Chemie",
Houben-Weyl (4. painos), Vol. 5/4, s. 233-249 selitettyä mene-
telmää vastaavasti, inertissä liuottimeissa. Lisäksi voidaan
5 bromata seuraavilla bromausaineilla: hypobromihappo, asyyli-
hypobromiitti tai muut orgaaniset bromiyhdisteet, esim. N-
bromisukkinimidi, N-bromiasetamidi, N-bromiftalimidi, pyridi-
niumperbromidi, dioksaanidibromidi, 1,3-dibromi-5,5-dimetyy-
li-hydantoiini, 2,4,4,6-tetrabromi-2,5-sykloheksadieeni-1-oni.

10 Vastaava klooraus voidaan suorittaa esim. kuten on seli-
tetty teoksessa Houben-Weyl (4. painos), vol. 5/3, s. 651-673,
edullisesti käyttäen alkuaineklooria, esim. halogenoidussa
hiilivedyissä, kuten kloroformissa, ja samalla jäähdyttäen
esim. lämpötilaan noin -10 - noin $+10^{\circ}\text{C}$.

15 Vedyn korvaaminen jodilla voi tapahtua esim. käyttäen
alkuainejodia elohopeaoksidin tai typpihapokkeen läsnäollessa.
Alkuainejodin asemesta voidaan jodausaineena käyttää esimer-
kiksi alkalimetallijodidia talliumsuolan, esim. tallium(III)-
trifluoriasetaatin läsnäollessa julkaisun Tetrahedron Letters
20 (1969), s. 2427 mukaisesti.

Lisäksi voidaan rengassysteemin bentso-osa alkyloida esi-
merkiksi alempialkanolilla, vast. alempialkyylihalogenidilla
tai fosforihappoalempialkyyliesterillä Lewis-happojen läsnä-
ollessa (Friedel-Crafts-alkylointi). Kaavan I mukaisessa yh-
25 disteessä, jossa aromaattinen rengas A sisältää bromia, voi-
daan esimerkiksi bromi korvata alempialkyyllillä reaktiolla
alempialkyylibromidin kanssa alkalimetallin läsnäollessa.

Mikäli aromaattinen rengas A substituentteina sisältää
vetyatomia, voidaan tämä sinänsä tunnetulla tavalla vaihtaa
30 asyyli-ryhmäksi. Niinpä voidaan asyyli-ryhmän liittäminen ta-
pahtua Friedel-Crafts-asylointia vastaavasti, (vrt. G.A.
Olah, Friedel-Crafts and Related Reactions, vol. I, Inter-
science, New York, 1963-1965), esim. saattamalla orgaanisen
karboksyylihapon reaktiivinen funktionaalinen asyylijohdan-
35 nainen, kuten halogenidi tai anhydridi, reagoimaan Lewis-ha-

pon, kuten aluminium-, antimon(III)- tai -(V)-, rauta(III)-, sinkki(II)-kloridin tai booritrifluoridin läsnäollessa.

Mikäli aromaattinen rengas A substituenttina sisältää hydroksin voidaan tämä eetteröidä sinänsä tunnetulla tavalla.

- 5 Reaktio alkoholikomponentin, esim. alempialkanolin, kuten etanolin kanssa happojen, esim. mineraalihapon, kuten rikkihapon tai dehydratisointiaineiden, kuten disykloheksyylikarbo-
- di-imidin läsnäollessa antaa alempialkoksin. Vaihtoehtoisesti voidaan eetterit lohkaista fenoleiksi suorittamalla eetterin
- 10 lohkaistu hapoilla, kuten mineraalihapoilla, esim. halogeenivetyhapolla, kuten bromivetyhapolla tai Lewis-hapoilla, esim. kolmannen pääryhmän alkuaineiden halogenideilla, kuten booritribromidilla, tai pyridiini-hydrokloridilla tai tiofenolilla.

- 15 Lisäksi voidaan hydroksi muuttaa alempialkanoyylioksiksi, esimerkiksi reaktiolla sopivan alempialkaanikarboksyylihapon, kuten etikkahapon, tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa, esimerkiksi hapon, kuten protonihapon, esim. kloori-, bromivety-, rikki-, fosfori- tai bentseenisulfonihapon läsnäol-
- 20 lessa, Lewis-hapon, esim. booritrifluoridi-eteraatin läsnäollessa, tai vettä sitovan aineen, kuten disykloheksyylikarbo-
- di-imidin läsnäollessa. Päin vastoin voidaan esteröity hydroksi solvolysoida hydroksiksi, esim. emäskatalyyysillä.

- Mikäli rengas A on substituoitu alempialkyylitiolla voidaan tämä hapettaa sinänsä tunnetulla tavalla vastaavaksi
- 25 alempialkaanisulfinyyliksi vast.-sulfonyyliksi. Sopivina hapetusaineina hapetusta varten sulfoksidiaasteelle tulevat kysymykseen esimerkiksi epäorgaaniset perhapot, kuten mineraalihappojen perhapot, esim. perjodihappo tai perrikkihappo,
- 30 orgaaniset perhapot, kuten vastaavat perkarboksyyli- tai persulfonihapot, esim. permuurahais-, peretikka-, trifluoriperetikka-, vast. perbentsoehappo tai p-tolueenipersulfonihappo, tai vetyperoksidin ja happojen seokset, esim. vetyperoksidin ja etikkahapon seokset.

- 35 Hapetus suoritetaan usein sopivien katalysaattoreiden

läsnaollessa, jolloin katalysaattoreina mainittakoon sopivat hapot, kuten mahdollisesti substituoidut karboksyylihapot, esim. etikkahappo tai trifluorietikkahappo, tai siirtymäryhmämetallien oksidit, kuten seitsemännen sivuryhmän alkuaineiden oksidit, esim. vanadium-, molybdeeni- tai wolframoksidi. Hapetus suoritetaan lievissä olosuhteissa, esim. lämpötilassa noin -50 - noin $+100^{\circ}\text{C}$.

Hapetus sulfoniasteelle voidaan vastaavasti suorittaa myös dityppitetroksidilla katalysaattorina hapen läsnäollessa alemmissa lämpötiloissa, kuten myös alempialkyylation suora

hapetus alempialkaanisulfonyyliksi. Tällöin käytetään kuitenkin yleensä hapetusainetta ylimäärin.

Mikäli kaavan I rengas A on substituoitu alempialkyyli-sulfinyyllillä, vast. -sulfonyyllillä, voidaan nämä sinänsä tunnetulla tavalla pelkistää vastaaviksi alempialkyyli-yhdisteiksi, ja lähdettäessä alempialkaanisulfonyylijohtamisista, myös alempialkaanisulfonyyliksi. Pelkistysaineiksi sopivat esimerkiksi katalyyttisesti aktivoitu vety, jolloin käytetään jalometalleja vast. oksideja, kuten palladiumia, platinaa tai rodiumia tai näiden oksideja, mahdollisesti levitettyinä sopivalle kantoaineelle, kuten aktiivihiilelle tai bariumsulfaatille. Lisäksi tulevat kysymykseen pelkistävät metallikationit, kuten tina(II)-, lyijy(II)-, kupariII-, mangaani II-, titaani II-, vanadium II-, molybdeeni III- tai wolfram III-yhdisteet, halogeenivedyt, kuten kloori-, bromi- tai jodivety, hydridit, kuten kompleksiset metallihydridit, esim. litiumaluminium-, natriumboori-, tributyyli-, tinahydridi, fosforiyhdisteet, kuten fosforihalogenidit, esim. fosforitrikloridi, -bromidi, fosforipentakloridi tai fosforioksikloridi, fosfiinit, kuten trifenyylifosfiini, tai fosforipentasulfidi-pyridiini, tai rikkiyhdisteet, kuten merkaptaanit, tiohapot, kuten tiofosforihapot tai ditiokarboksyylihapot, ditioniitti tai rikki-happi-kompleksit, kuten jodi-pyridiini-rikkidioksidikompleksi.

Mikäli kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät tyydyttä-

mättömiä tähteitä, kuten alempiälkenyyli- tai alempiälkenyleeniryhmityksiä, voidaan nämä sinänsä tunnetulla tavalla muuttaa tyydytetyiksi tähteiksi. Niinpä suoritetaan esimerkiksi moninkertaisen sidoksen hydraus käyttämällä katalyyttistä hydrausta hydrauskatalyysaattoreiden läsnäollessa, jolloin tähän sopivat esim. jalometallit, vast. niiden johdannaiset, esim. oksidit, kuten nikkeli, Raney-nikkeli, palladium-, platinaoksidi, jotka mahdollisesti voivat olla levitettyinä kantoaineille, esimerkiksi hiilelle tai kalsiumkarbonaatille. Hydraus voidaan suorittaa mieluiten 1- noin 100 atmosfäärin paineissa ja noin 80 - noin 200°C:n lämpötilassa, ennen kaikkea huoneen lämpötilan ja noin 100°C:n välisessä lämpötilassa. Reaktio tapahtuu tarkoituksenmukaisesti liuotuksessa, kuten vedessä, alempiälkanolissa, esim. etanolissa, isopropanolissa tai n-butanolissa, eetterissä, esim. dioksaanissa, tai alempiälkaanikarboksyylihapossa, esim. etikkahapossa.

Vastaavasti voidaan syklisiin systeemeihin R_2 liittää yksi tai useampi kaksoissidos. Tähän käytetään sopivia dehydrausaineita, kuten jaksollisen järjestelmän sivuryhmäalkuaineita, esimerkiksi VIII. sivuryhmän alkuaineita, esim. palladiumia tai platinaa, tai vastaavia jalometallijohdannaisia, esim. rutenium-trifenyylifosfidi-kloridia, jolloin aineet voivat olla levitettyinä sopiville kantaja-aineille. Muita edullisia dehydrausaineita ovat esimerkiksi kinonit, kuten p-bentsokinonit, esim. tetrakloori-p-bentsokinoni tai 2,3-dikloori-5,6-disyano-p-bentsokinoni tai antrakinonit, esim. fenantreeni-9,10-kinoni. Lisäksi voidaan käyttää N-halogeeni-sukkinimideja, kuten N-kloorisukkinimidiä, mangaaniyhdisteitä, kuten barium-manganaattia, tai mangaanidioksidia, ja seleenijohdannaisia, kuten seleenidioksidia tai difenyyliseleenium-bis-trifluoriasetaattia.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla. Niinpä saadaan esim. kaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat käsittelemällä hapolla tai sopivalla ioninvaihtajareagenssilla. Suolat voidaan tavanomaiseen tapaan muuttaa vapaiksi yhdisteiksi, happoadditiosuolat esim. käsittelemällä sopivalla emäksisellä aineella.

Koska uusi yhdiste vapaassa muodossa ja suolojensa muodossa ovat hyvin samankaltaisia, tarkoitetaan edelläolevassa ja jällempänä seuraavassa vapaalla yhdisteellä tai sen suoloilla samanaikaisesti ja tarkoituksenmukaisesti mahdollisesti myös vastaavia suoloja, vast. vapaata yhdistettä.

Uudet yhdisteet, mukaanlukien niiden suolat voidaan myös saada

hydraattiensa muodossa tai ne voivat sisältää muita kiteytykseen käytettyjä liuottimia.

Uudet yhdisteet voivat aina riippuen lähtöaineiden ja työskentelytapojen valinnasta olla jonkin mahdollisen isomeerin muodossa tai näiden seoksina, esim. aina riippuen asymmetristen hiiliatomien lukumäärästä, puhtaina optisina isomeereinä, kuten antipodeina, tai isomeeriseoksina, kuten rasemaatteina, diastereoisomeeriseoksina tai rasemaattiseoksina.

Saadut diastereomeeriseokset ja rasemaattiseokset voidaan erottaa ainekomponenttien fysikaalis-kemiallisten eroavaisuuksien perusteella tunnetulla tavalla puhtaiksi isomeereiksi, diastereomeereiksi tai rasemaateiksi, esimerkiksi kromatografoimalla ja/tai fraktioivalla kiteytyksellä. Saadut rasemaatit voidaan lisäksi sinänsä tunnetuilla menetelmillä erottaa optisiksi antipodeiksi, esimerkiksi kiteyttämällä uudestaan optisesti aktiivisesta liuottimesta, mikro-organismien avulla, tai muuttamalla diastereomeeriseiksi suoloiksi tai estereiksi, esim. saattamalla hapon lopputuote reagoimaan raseemisen hapon kanssa suolan muodostavan optisesti aktiivisen emäksen kanssa tai optisesti aktiivisen karboksyylihapon tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa ja erottamalla tällä tavalla saadut diastereomeeriseokset, esim. niiden eri liukoisuuksia hyväksikäyttäen, diastereomeereiksi, joista halutut enantiomeerit voidaan vapauttaa sopivien aineiden vaikutuksesta. Mieluimmin eristetään tehokkaampi enantiomeeri.

Keksintö koskee myös menetelmän niitä suoritusmuotoja, joissa lähdetään menetelmän mielivaltaisessa vaiheessa välituotteena saatavasta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat vaiheet, tai lähtöainetta käytetään suolan muodossa tai erityisesti muodostetaan reaktio-olosuhteissa.

Tämän keksinnön menetelmässä käytetään mieluimmin sellaisia lähtöaineita, joista saadaan alussa erityisen arvokkaina kuvattuja yhdisteitä. Uudet lähtöaineet, niiden käyttö, esim. lääkeaineiden tehoaineina, formulointimenetelmät ja menetelmät niiden valmistamiseksi muodostavat myös keksinnön kohteen.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät keksinnön mukaista yhdistettä tai sen farmaseutti-

sesti käyttökelpoista suolaa, ovat sellaisia jotka sopivat paikalliseen käyttöön, lisäksi enteraaliseen, kuten oraaliseen tai rektaaliseen, sekä parenteraaliseen annostukseen lämminkinverisille, jolloin valmiste sisältää pelkkää farmakologista tehoainetta tai tätä yhdessä farmaseuttisesti käyttökelpoisen kantaja-aineen kanssa. Tehoaineen päivittäinen annos riippuu iästä ja yksilöllisestä olotilasta, sekä käytötavasta.

Uudet farmaseuttiset valmisteet sisältävät esim. noin 10 - noin 80 %, mieluummin noin 20 - noin 60% tehoainetta. Keksinnön mukaisia farmaseuttisia valmisteita enteraaliseen vast. parenteraaliseen annostukseen ovat esim. sellaisia jotka ovat annosyksikkömuodossa, kuten rakeina, tabletteina, kapsleina tai suppositorioina, lisäksi ampulleina. Nämä valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisella sekoitus-, granulointi-, rakeistamis-, liuotus- tai lyofili-sointimenetelmillä. Niinpä voidaan saada oraaliseen käyttöön sopivia farmaseuttisia valmisteita yhdistämällä tehoaine kiinteiden kantoaineiden kanssa, mahdollisesti granuloimalla saatu seos ja käsittelemällä seos vast. granulaatti haluttaessa tai tarvittaessa sopivien apuaineiden lisäämisen jälkeen, tableteiksi tai raeytimiksi.

Sopivia kantoaineita ovat erityisesti täyteaineet, kuten sokeri, esim. laktoosi, sakkaroosi, manniitti tai sorbiitti, selluloosavalmisteet ja/tai kalsiumfosfaatit, esim. trikalsiumfosfaatti tai kalsiumvetyfosfaatti, lisäksi sideaineet, kuten tärkkelysliisteri, jolloin käytetään esim. maissi-, vehnä-, riisi- tai perunatärkkelystä, liivate, tragantti, metyyliiselluloosa ja/tai polyvinyylipyrrolidoni, haluttaessa hajottamisaine, kuten edellämainitut tärkkelykset, lisäksi karboksimeyyliitärkkelys, ristikytetty polyvinyylipyrrolidoni, agar, algiinihappo tai sen suola, kuten natriumalginaatti; apuaineita ovat ensisijassa juoksevuutta säättävät, säätö- ja voiteluaineet, esim. piihappo, talkki, steariinihappo tai sen suolat, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatti, ja/tai

polyetyleeniglykoli. Raeytimet varustetaan sopivalla, mahdollisesti mahanesteitä kestäväällä päällysteellä, jolloin käytetään mm. väkeviä sokeriliuoksia, jotka mahdollisesti sisältävät arabikumia, talkkia, polyvinyylipyrrolidonia, polyetyleeniglykolia ja/tai titaanidioksidia, lakkaliuoksia sopivissa orgaanisissa liuottimissa tai liuotinseoksissa tai mahanesteitä kestävien päällysteiden valmistamiseksi, sopivien selluloosavalmisteiden, kuten asetyyliselluloosaftalaatin tai hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatin liuoksia.

10 Tabletteihin tai raeydinten päällysteisiin voidaan lisätä väriaineita tai pigmenttejä, esim. erisuuruisten tehoannosten tunnistamiseksi tai merkitsemiseksi.

Muita oraalisesti käyttökelpoisia farmaseuttisia valmisteita ovat pistokapselit liivateesta, sekä pehmeät, suljetut kapselit liivateesta ja pehmenysaineesta, kuten glyseriinistä tai sorbitolista. Pistokapselit voivat sisältää tehoaineen granulaatin muodossa, esim. seoksena täyteaineiden, kuten laktoosin, sideaineiden, kuten tärkkelyksen ja/tai liukastusaineiden, kuten talkin tai magnesiumstearaatin kanssa, ja mahdollisesti stabilisaattoreita. Pehmeissä kapsleissa on tehoaine mieluummin liuotettu tai suspendoitu sopiviin nesteisiin, kuten rasvaöljyihin, parafiiniöljyyn tai nestemäisiin polyetyleeniglykoleihin, jolloin mahdollisesti voidaan lisätä myös stabilisaattoreita.

25 Rektaalisesti käyttökelpoisina farmaseuttisina valmisteina tulevat kysymykseen esim. suppositoriot, jotka koostuvat tehoaineen ja suppositorioperusmassan yhdistelmästä. Suppositorioperusmassaksi sopivat esim. luonnolliset tai synteettiset triglyseridit, parafiinihiilivedyt, polyetyleeniglykolit tai korkeammat alkanolit. Lisäksi voidaan käyttää myös liivate-rektaalikapseleita, jotka sisältävät tehoaineen ja perusmassa-aineen yhdistelmää. Perusmassaaineeksi tulevat kysymykseen esim. nestemäiset triglyseridit, polyetyleeniglykoli ja parafiinihiilivedyt.

35 Parenteraaliseen annostukseen sopivat ensisijassa

vesiliukoisessa muodossa, esim. vesiliukoisena suolana olevan tehoaineen vesipitoiset liuokset, lisäksi tehoaineen suspensiot, kuten vastaavat öljymäiset injektiosuspensiot, jolloin käytetään sopivia lipofiilisiä liuottimia tai kantoaineita, kuten rasvaöljyä, esim. sesam-öljyä, tai synteettisiä rasvahappoestereitä, esim. etyylioleaattia tai triglyseridiä, tai vesipitoiset injektiosuspensiot, jotka sisältävät viskositeettia korottavia aineita, esim. natrium-karboksimeyylliselluloosaa, sorbiittia ja/tai dekstraania ja mahdollisesti myös stabilisaattoreita.

Paikallisesti käyttökelpoisina farmaseuttisina valmisteina tulevat kysymykseen ensisijassa voiteet, salvat, tahnat, vaahdot, tinktuurat ja liuokset, jotka sisältävät noin 0,1 - noin 5% tehoainetta.

Voiteet ovat öljy-vedessä-emulsioita, jotka sisältävät yli 50% vettä. Öljymäisenä pohjana käytetään ensisijassa rasva-alkoholeja, esim. lauryyli-, setyyli- tai stearyyli-alkoholia, rasvahappoja, esim. palmitiini- tai steariinihappoa, nestemäisiä-kiinteitä vahoja, esim. isopropyylimyristaattia, villavahaa tai mehiläisvahaa, ja/tai hiilivetyä, esim. vaseliinia (petrolatum) tai parafiiniöljyä. Emulgaattoreina tulevat kysymykseen pinta-aktiiviset aineet, joilla on etupäässä hydrofiilisiä ominaisuuksia, kuten vastaavat ei-ioniset emulgaattorit, esim. polyalkoholien rasvahappoesterit tai niiden etyleenioksidiadduktit, kuten polyglyseriini-rasvahappoesterit tai polyoksietyleenisorbitaanirasvahappoesteri (Tweens), lisäksi polyoksietyleenirasva-alkoholieetterit tai -rasvahappoesterit, tai vastaavat ioniset emulgaattorit, kuten rasva-alkoholisulfaattien alkalimetallisuolat, esim. natriumlauryylisulfaatti, natriumsetyyylisulfaatti tai natriumstearyylisulfaatti, joita yleensä käytetään rasva-alkolien, esim. setyylialkoholin tai stearyylialkoholin läsnäollessa. Vesifaasin lisäaineita ovat mm. aineet, jotka estävät voiteen kuivumisen, esim. polyalkoholit, kuten glyseriini, sorbiitti, propyleeniglykolit ja/tai polyetyleni-

glykolit, lisäksi säilöntäaineet, hajuaineet jne.

Salvat ovat vesi-öljyssä-emulsioita, jotka sisältävät enintään 70% mieluummin kuitenkin noin 20- noin 50% vettä tai vesipitoisia faaseja. Rasvafaasiksi tulevat kysymykseen
 5 ensisijassa hiilivedyt, esim. vaseliini, parafiiniöljy ja/tai kovaparafiinit, jotka veden sitomiskyvyn parantamiseksi mieluummin sisältävät sopivia hydroksiyhdisteitä, kuten rasva-alkoholeja tai, niiden estereitä, esim. setyylialkoholia tai villavaha-alkoholeja, vast. villavahaa. Emulgaattorit ovat vas-
 10 taavia lipofiilisiä aineita, kuten sorbitaanirasvahappoes-teri (Spans), esim. sorbitaani-oleaatti ja/tai sorbitaani-iso-stearaatti. Vesifaasin lisäaineita ovat mm. kosteuden pysyttimet, kuten polyalkoholit, esim. glyseriini, esim. propyleeni, sorbiitti ja/tai polyetyleeniglykoli sekä säilöntä-
 15 aineet, hajuaineet jne.

Rasvasalvat ovat vedettömiä ja sisältävät pohjana erityisesti hiilivetyä, esim. parafiinia, vaseliinia ja/tai nestemäisiä parafiineja, lisäksi luonnollisia ja osittain synteettisiä rasvoja, esim. kookosrasvahappotriglyseridiä,
 20 tai mieluummin kovetettuja öljyjä, esim. hydrattua maapähkinä- tai risiiniöljyä, lisäksi glyseriinin rasvahappo-osaes-terit, esim. glyseriinin mono- ja distearaatti sekä esim. salvojen yhteydessä mainitut, vedenottokykyä kasvattavat rasva-alkoholit, emulgaattorit ja/tai lisäaineet.

25 Tahnat ovat voiteita ja salvoja joilla on eritteitä absorboivia jauheaineosia, kuten metallioksideoja, esim. titaanioksidia tai sinkkioksidia, lisäksi talkkia ja/tai alumiinisolikaatteja, joiden tehtävänä on sitoa läsnäolevan kosteuden tai eritteen.

30 Vaahdot annostetaan esim. painesäiliöistä ja ovat aerosolimudossa olevia nestemäisiä öljy-vedessä-emulsioita, jolloin ponneaineena käytetään halogenoituja hiilivetyjä, kuten kloorifluoriaalempialkaaneja, esim. diklooridifluorimetaania ja diklooritetrafluorimetaania. Öljyfaasina käytetään mm. hiilivetyjä, esim. parafiiniöljyä, rasva-alkoholeja,
 35

esim. setyylialkoholia, rasvahappoestereitä, esim. isopropyylimyristaattia ja/tai muita vahoja. Emulgaattorina käytetään mm. pääasiassa hydrofiillisiä ominaisuuksia omaavien emulgaattoreiden, kuten polyoksietyleeni-sorbitaani-rasvahappoesterin (Tweens) ja pääasiassa lipofiillisiä ominaisuuksia omaavien emulgaattoreiden, kuten sorbitaanirasvahappoesterin (Spans) seoksia. Näissä käytetään tavanomaisia lisäaineita, kuten säilöntäaineita jne.

Tinktuuroilla ja liuksilla on yleensä vesipitoisetanoli-
 10 etanoli- pohja, joihin on lisätty mm. polyalkoholeja, esim. glyseriiniä, glykoleja ja/tai polyetyleeniglykolia, kosteuden pitävänä aineena haihtumisen vähentämiseksi ja takaisinrasvoittavia aineita, kuten rasvahappoestereitä, alempien polyetyleeniglykolisten kanssa, ts. vesipitoisessa
 15 seoksessa liukenevat lipofiilliset aineet, jotka korvaavat etanolilla ihosta poistetut rasva-aineet, ja tarvittaessa muita apu- ja lisäaineita.

Paikallisesti käyttökelpoisten farmaseuttisten valmisteiden valmistus tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla, esim.
 20 liuottamalla tai suspendoimalla tehoaine pohjaan tai tarvittaessa sen osaan. Käytettäessä tehoainetta liuksena liuotetaan tämä yleensä ennen emulgointia jompaankumpaan faasiin; käytettäessä sitä suspensiona sekoitetaan se emulgoinnin jälkeen osaan pohjaa ja sen jälkeen se lisätään
 25 koostumuksen loppuosaan..

Tehoaineen annostus riippuu lämmilverisen lajista, iästä ja yksilöllisesti olotilasta, sekä käyttötavasta. Normaalityapauksessa on noin 75 kg painavalle lämmiverisille, oraalisesti annettuna, likimääräinen päivittäisannos noin
 30 100 - noin 600 mg, mieluummin jaettuna useimpiin yhtäsuuriin osa-annoksiin.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat edelläselitettyä keksintöä; ne eivät kuitenkaan rajoita sitä millään tavalla.

Lämpötilat on annettu Celsius-asteina.

Esimerkki 1:

Seosta, jossa on 18,2 g (0,1 moolia) 4-metyyli-3-(3-ok-sobutyyli)-maleiinihappoanhydridiä ja 22 g (0,105 moolia)
 5 morfoliniumbentsoaattia 400 ml:ssa bentseeniä, lämmitetään palautusjäähdyttään 48 tuntia käyttäen vedenerotinta. Bentseeni poistetaan tyhjössä, jäljellejäävä jäännös liuotetaan metyleenikloridiin ja orgaaninen faasi uutetaan kahdesti kyl-lästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella. Kuivaamisen ja me-
 10 tyleenikloridin poistamisen jälkeen jäljelle jäävä raakatuote kromatografoidaan petrolieetteri/eetterillä pihappogee-lillä. Saadaan vaaleankeltaisia kiteitä jotka kiteytetään uudestaan metyleenikloridi/eetteristä. Näin saadaan metyyli-
 6-morfolino-bentsofuraani-2(3H)-onia, jonka sulamispiste on
 15 118-121°C.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Seokseen, jossa on 341 g (2 moolia) imidatso(1,2-a)pyri-din-2-(3H)-onin hydrokloridia 700 ml:ssa vettä, lisätään samalla hämmentäen annoksittain kuuma liuos, jossa on 80 g
 20 (2 moolia) natriumhydroksidia 200 ml:ssa vettä. Sen jälkeen lisätään tipoittain liuos, jossa on 250,7 g (2,16 moolia) maleiinihappoa 600 ml:ssa vettä siten, että reaktioseoksen sisälämpötila pysyy välillä 40 - 45°C. Annetaan seistä 30 tuntia huoneen lämpötilassa (20-25°C), minkä jälkeen jäähdy-tetään 5°C:seen, muodostunut sakka suodatetaan, suodos tiiv-
 25 vistetään tyhjössä noin puoleen ja saostunut tuote imetään pois. Yhdistetyt jäännökset pestään pienellä määrällä kyl-mää metanolia ja kuivataan tyhjössä 50°C:ssa. Saadaan 400 g 3-(1,2-dikarboksietyyli)-imidatso(1,2-a)pyridin-2(3H)-onia
 30 sul.p. 193°C (haj.). Saatu tuote hämmennetään huoneen lämpö-tilassa 6 tuntia 650 ml:n kanssa väkevää suolahappoa. Jäähdyttämisen jälkeen 5°C:seen sakka suodatetaan, suodos haihdu-tetaan tyhjössä noin puoleen tilavuuteen ja saostunut tuo-te imetään pois. Yhdistetyt jäännökset pestään asetonilla
 35 ja kuivataan 50°C:ssa tyhjössä. Näin saadaan 3-(1,2-dikarbok-

si)-etyyli)-imidatso(1,2-a)pyridin-2(3H)-onin hydrokloridi, sul.p. 205°C (haj.).

Seosta, jossa on 114,7 g (0,4 moolia) 3-(1,2-dikarboksietyyli)-imidatso(1,2-a)pyridin-2(3H)-onin hydrokloridia, 5 36,4 g (0,52 moolia) metyyllivinyyliketonia, 150 ml metanolia ja 150 ml vettä, hämmennetään 36 tuntia huoneenlämpötilassa ja haihdutetaan sitten noin 45°C:ssa tyhjössä kuiviin. Saatu raakatuote liuotetaan 300 ml:aan jäätikkaa, siihen lisätään 15 g natriumasetaattia ja keitetään palautusjäähdyttämällä kunnes hiilidioksidin muodostus on lakannut. Sen jälkeen liuot- 10 tin poistetaan tyhjössä, jäännökseen lisätään seos, jossa on 150 ml 6M rikkihappoa ja 150 ml tetrahydrofuraania, ja pidetään 8 tuntia 60°C:ssa. Tetrahydrofuraanin poistamisen jälkeen tyhjössä reaktioseos laimennetaan vedellä, uutetaan 15 metyleenikloridilla ja suodatetaan piihappogeelillä. Tislamalla raakatuote suurtyhjössä (115-125°C/8 Pa) saadaan 4-metyyli-3-(3-okso-butyli)-maleiinihappoanhydridi spektroskopisest i yhtenäisenä vaaleankeltaisena öljynä.

Esimerkki 2:

20 Seosta, jossa on 18,2 g (0,1 moolia) 4-metyyli-3-(3-oksobutyli)-maleiinihappoanhydridiä ja 20,3 g (0,105 moolia) pyrrolidiniumbentsoaattia 400 ml:ssa bentseeniä, kuumennetaan 24 tuntia palautusjäähdyttämällä käyttäen veden eroitinta. Sen jälkeen bentseeni poistetaan tyhjössä ja jäljelle jäävä 25 jäännös jaetaan metytleenikloridiin ja kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliuokseen. Kuivaamisen ja metyleenikloridin poistamisen jälkeen saatu raakatuote kromatografoidaan piihappogeelillä käyttäen petrolieetteri/eetteriä. Kiteyttämällä uudestaan eetteri/petrolieetteristä saadaan 3-metyyli-6- 30 (pyrrolidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onia, sul.p. 101-103°C.

Esimerkki 3:

Seosta, jossa on 9,1 g (0,05 moolia) 4-metyyli-3-(3-oksobutyli)-maleiinihappoanhydridiä ja 11 g (0,053 moolia) piperidiniumbentsoaattia 200 ml:ssa bentseeniä, keitetään 35 palautusjäähdyttämällä 48 tuntia käyttäen veden erotinta.

Bentseeni poistetaan tyhjössä ja jäljelle jäävä jäännös jaetaan metyleenikloridiin ja kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliuokseen. Kuivaamisen ja metyleenikloridin poistamisen jälkeen jäljelle jäävä raakatuote kromatografoidaan
 5 piihappogeelillä petrolieetteri/eetterillä. Kiteyttämällä sitten uudestaan eetteri/petrolieetteristä saadaan 3-metyyli-6-(piperidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onia, sul.p. 78-80°C.

Esimerkki 4:

10 Seosta, jossa on 18,2 g (0,1 moolia) 4-metyyli-3-(3-oksobutyyli)-maleiinihappoanhydridiä ja 23,2 g (0,105 moolia) heksahydroatsepiniumbentsoaattia 400 ml:ssa bentseeniä, kuumennetaan 48 tuntia palautusjäähdyttäen käyttäen veden erotinta. Bentseeni poistetaan tyhjössä ja jäljelle jäävä
 15 jäännös jaetaan metyleenikloridiin ja kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliuokseen. Kuivaamisen ja metyleenikloridin poistamisen jälkeen jäljelle jäävä raakatuote kromatografoidaan petrolieetteri/eetterillä piihappogeelillä. Kiteyttämällä uudestaan eetteri/petrolieetteristä saadaan 6-(heksahydroatsepin-1-yyli)-3-metyyli-bentsofuran-2(3H)-oni, sul.
 20 p. 57-59°C.

Esimerkki 5:

Seosta, jossa on 19,6 g (0,1 moolia) 4-metyyli-3-(2-metyyli-3-oksobutyyli)-maleiinihappoanhydridiä ja 21,3 g
 25 (0,11 moolia) pyrrolidiniumbentsoaattia 400 ml:ssa bentseeniä, kuumennetaan palautusjäähdyttäen 30 tuntia käyttäen veden erotinta. Bentseenin poistetaan tyhjössä ja jäännös jaetaan eetteriin ja kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliuokseen. Kuivaamisen ja orgaanisen faasin haihduttamisen
 30 jälkeen jäljelle jäävä raakatuote kromatografoidaan piihappogeelillä. Eluoimalla petrolieetteri/eetterillä ja kiteyttämällä uudestaan puhtaat fraktiot eetteri/petrolieetteristä saadaan 3,5-dimetyyli-6-(pyrrolidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onia, sul.p. 67-69°C.

35 Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Seosta, jossa on 172 g (0,6 moolia) 3-(1,2-dikarboksietyyli)-imidatso(1,2-a)pyridin-2(3H)-onin hydrokloridia, 65,5 g (0,78 moolia) 3-metyyli-3-buten-2-onia, 220 ml metanolia ja 220 ml vettä, hämmennetään 36 tuntia huoneenlämpötilassa ja haihdutetaan sen jälkeen kuiviin tyhjössä noin 45°C:ssa. Saatu raakatuote liuotetaan 400 ml:aan jäätikkää, lisätään 22,5 g natriumasetaattia ja keitetään palautusjäähdyttään kunnes hiilidioksidin muodostus on lakannut. Sen jälkeen liuotin poistetaan tyhjössä, jäännökseen lisätään seos, jossa on 225 ml 6M rikkihappoa ja 225 ml tetrahydrofuraania, ja keitetään 8 tuntia palautusjäähdyttään. Tetrahydrofuraanin poistamisen jälkeen tyhjössä reaktioseos laimennetaan vedellä ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaanisen faasin kuivaamisen ja haihduttamisen jälkeen jäljelle jäävä raakatuote kromatografoidaan petrolieetteri/eetterillä pihappogeelillä. Tislaamalla (100°C/8.10⁻² torria) saadaan 4-metyyli-3-(2-metyyli-3-oksobutyli)-maleiinihappoanhydridi vaaleankeltaisena öljynä.

Esimerkki 6:

Seosta, jossa on 19,6 g (0,1 moolia) 4-metyyli-3-(2-metyyli-3-oksobutyli)-maleiinihappoanhydridiä ja 23 g (0,11 moolia) morfoliniumbentsoaattia 400 ml:ssa bentseeniä kuumennetaan 60 tuntia palautusjäähdyttään käyttäen veden erotinta. Bentseeni poistetaan tyhjössä ja jäännös jaetaan metyleenikloridiin ja kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliuokseen. Kuivaamisen ja orgaanisen faasin haihduttamisen jälkeen jäljelle jäävä raakatuote kromatografoidaan pihappogeelillä. Eluoimalla petrolieetteri/eetterillä ja kiteyttämällä uudestaan puhtaat fraktiot eetteri/petrolieetteristä saadaan 3,5-dimetyyli-6-morfolino-bentsofuran-2(3H)-oni, sul.p. 108-109°C.

Esimerkki 7:

Seosta, jossa on 19,6 g (0,1 moolia) 4-metyyli-3-(1-metyyli-3-oksobutyli)-maleiinihappoanhydridiä ja 23 g (0,11 moolia) morfoliniumbentsoaattia 400 ml:ssa bentseeniä,

kuumennetaan palautusjäähdyttäen 44 tuntia käyttäen veden erotinta. Bentseeni poistetaan tyhjössä, jäännös liuotetaan metyleenikloridiin ja orgaaninen faasi uutetaan kahdesti kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella. Kuivaamisen ja metyleenikloridin poistamisen jälkeen jäljelle jäävä raakatuote kromatografoidaan petrolieetteri/eetterillä piihappogeelillä.

Uudelleenkiteyttämällä eetteri/petrolieetteristä saadaan näin 3,4-dimetyyli-6-morfolino-bentsofuran-2(3H)-oni, sul.p. 95-96°C.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Seokseen, jossa on 51,2 g (0,3 moolia) imidatso(1,2-a)pyridin-2(3H)-onin hydrokloridia, 120 ml:ssa vettä, lisätään välittömästi peräkkäin liuokset, jossa on 12 g (0,3 moolia) natriumhydroksidia 90 ml:ssa vettä ja 32,7 g (0,39 moolia) vastatislattua 3-penten-2-onia 210 ml:ssa metanolia. Hämmennetään huoneenlämpötilassa 30 tuntia, minkä jälkeen haihdutetaan tyhjössä kuiviin noin 45°C:ssa, jäännös liuotetaan 360 ml:aan jäätikkoa, lisätään 32,4 g (0,33 moolia) maleiinihappoanhydridiä ja 12 g natriumasetaattia, minkä jälkeen keitetään palautusjäähdyttäen kunnes hiilidioksidin muodostus on lakannut. Liuotin poistetaan tyhjössä, raakatuote liuotetaan seokseen, jossa on 180 ml 6M rikkihappoa ja 180 ml tetrahydrofuraania ja pidetään 8 tuntia 60°C:ssa. Tetrahydrofuraanin poistamisen jälkeen tyhjössä laimennetaan vedellä ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivataan, haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan petroli/metyleenikloridilla piihappogeelillä. Tislaamalla (100°C/6.10⁻² torria) saadaan 4-metyyli-3-(1-metyyli-3-oksobutyyli)-maleiinihappoanhydridiä vaaleankeltaisena öljyynä.

Esimerkki 8:

Seokseen, jossa on 14,7 g (0,063 moolia) 3-metyyli-6-morfolino-bentsofuran-2(3H)-onia 100 ml:ssa kloroformia, lisätään tipoittain 0-5°C:ssa samalla hämmentäen kylmä

liuos, jossa on klooria kloroformissa, kunnes ohutkerros-kromatogrammin perusteella ei enää voida todeta mitään eduktia. Reaktioseos laimennetaan metyleenikloridilla ja pestään peräkkäin 10%:sella natriumtiosulfaattiliuoksella, laimennetulla natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä. Kuivaamisen ja orgaanisen faasin haihduttamisen jälkeen jäljelle jäävä raakatuote kromatografoidaan petrolieetteri-eetterillä piihappogeelillä. Puhtaiden fraktioiden uudelleenkiteyttämisen jälkeen eetteri/petrolieetteristä saadaan 5-kloori-3-metyyli-6-morfolino-bentsofuran-2(3H)-oni, sul.p. 103-105°C.

Esimerkki 9:

Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 8 on selitetty saadaan lähtemällä 3-metyyli-6-(piperidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onista ja kloorista 5-kloori-3-metyyli-6-(piperidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, sul.p. 112-113°C.

Esimerkki 10:

Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 8 on selitetty saadaan lähtemällä 3-metyyli-6-(pyrrolidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onista ja kloorista 5-kloori-3-metyyli-6-(pyrrolidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, sul.p. 60-62°C.

Esimerkki 11:

Seokseen, jossa on 15 g (0,064 moolia) 3-metyyli-6-morfolino-bentsofuran-2(3H)-onia 120 ml:ssa kloroformia, lisätään 0-5°C:ssa samalla hämmentäen tunnin sisällä liuos, jossa on 11 g (0,069 moolia) bromia 50 ml:ssa kloroformia tipoittain. Sen jälkeen hämmennetään 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Reaktioseokseen lisätään metyleenikloridia ja pestään peräkkäin 10%:sella natriumtiosulfaattiliuoksella, laimennetulla natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä. Kuivaamisen ja orgaanisen faasin haihduttamisen jälkeen jäljelle jäävä raakatuote kromatografoidaan petrolieetteri/eetterillä piihappogeelillä. Puhtaiden fraktioiden uudelleenkiteyttämisen jälkeen eetteri/petrolieetteristä saadaan 5-bromi-3-metyyli-6-morfolino-bentsofuran-2(3H)-oni, sul.p. 99-100°C.

Esimerkki 12:

Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 11 on selitetty saadaa lähtemällä 3-metyyli-6-(pyrrolidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onista ja bromista 5-bromi-3-metyyli-6-(pyrrolidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, sul.-. 73-75°C.

Esimerkki 13:

Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 11 on selitetty saadaa lähtemällä 3,4-dimetyyli-6-morfolino-bentsofuran-2(3H)-onista ja bromista 5-bromi-3,4-dimetyyli-6-morfolino-bentsofuran-2(3H)-oni, sul.p. 146-149°C (haj.).

Esimerkki 14:

Liuokseen, jossa on 8,1 g (30 mmoolia) raakaa 5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyylietikkahappoa 50 ml:ssa abs. metyleenikloridia, lisätään huoneen lämpötilassa noin 3 minuutin sisällä liuos, jossa on 6,5 g (31,5 mmoolia) disykloheksyylikarbodi-imidiä 40 ml:ssa abs. metyleenikloridia. Reaktioseosta hämmennetään 30 minuuttia huoneenlämpötilassa. Saostunut disykloheksyylivirtsa-aine imetään pois ja pestään metyleenikloridilla. Suodos haihdutetaan pyörivässä tyhjöhaihduttimessa ja jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä käyttäen eluointiaineena metyleenikloridi/heksaania(1:1). Uudelleen kiteyttämällä heksaanista saadaa 5-kloori-6-(piperidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, sul.p. 129-131°C.

Vastaavalla tavalla saadaa 6-(4-morfolino)-bentsofuran-2(3H)-oni, sul.p. 153-155°C.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Liuos, jossa on 96 g (0,72 moolia) aluminiumtrikloridia 180 ml:ssa abs. nitrometaania, lisätään typpi-atmosfäärissä samalla jäähdyttäen jää/metanolilla seokseen, jossa on 106,2 g (0,60 moolia) 3,4-dikloorianisolia (H. Jamarlik et al, Comptes Rendus Acad. Sci.Ser. C 273 (25), 1756 (1971) ja 51,1 ml (0,72 moolia) asetyylikloridia, noin 30 minuutin sisällä, siten että sisälämpötila pysyy välillä 0-5°C. Sen jälkeen hämmennetään vielä 1 tunti noin 4-6°C:ssa kaadetaan

jäihin ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaniset uutteet pestään vedellä, yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan pyörivässä tyhjöhaihduttimessa. Uudelleen-
 kiteyttämisen jälkeen metanoli-vedestä saadaan 4,5-dikloori-
 5 ri-2-metoksi-asetofenoni, sul.p. 93-95°C.

Liuos, jossa on 76,7 g (0,35 moolia) 4,5-dikloori-2-metoksi-asetofenonia 750 ml:ssa piperidiiniä, pidetään 7 tuntia 170°C:ssa autoklaavissa. Reaktioseos haihdutetaan, liuotetaan etikkaesteriin ja pestään vedellä. Etikkaesteri-uutteet
 10 teet yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan pyörivässä tyhjöhaihduttimessa. Jäännös kromatografoidaan pihappogeelillä käyttäen metyleenikloridia. Näin saadaan 5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-asetofenoni, sul.p. 68-70°C.

15 Vastaavalla tavalla saadaan 5-kloori-2-hydroksi-4-(4-morfolino)-asetofenoni, sul.p. 102-103°C.

Liuos, jossa on 32,5 g (128 mmoolia) 5-kloori-2-hydroksi-4-(N-piperidino)-asetofenonia ja 75 ml (166 mmoolia) noin 40%:sta metanolista bentsyylietrietyyliammoniumhydroksidiliuosta (Triton B) 65 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäädytetään 0°C:seen. Noin 6 minuutin sisällä lisätään tipoit-
 20 tain 14,6 ml (154 mmoolia) dimetyylisulfaattia siten, ettei sisälämpötila nouse yli 5°C. Reaktioseosta hämmennetään vielä 1 tunti 0°C:ssa ja keitetään sen jälkeen palautusjäähdyttämällä noin 30 minuuttia. Reaktioseos kaadetaan sitten
 25 400 ml:aan vettä ja uutetaan etikkaesterillä, yhdistetyt etikkaesterifaasit pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan pyörivässä tyhjöhaihduttimessa. Jäännös kiteytetään uudestaan metyleenikloridi/heksaanista,
 30 ja saadaan 5-kloori-2-metoksi-4-(piperidin-1-yyli)-asetofenoni, sul.p. 119-120°C.

Vastaavalla tavalla saadaan 5-kloori-2-metoksi-4-(4-morfolino)-asetofenoni, sul.p. 143-145°C.

Liuos, jossa on 18,2 g (68 mmoolia) 5-kloori-2-metoksi-
 35 4-(piperidin-1-yyli)-asetofenonia ja 4,36 g (136 mmoolia)

rikkiä 68 ml:ssa morfoliinia, pidetään 5 tuntia 90^o:ssa. Reaktioseos jäähdytetään, laimennetaan etikkaesterillä ja pestään vedellä. Yhdistetyt etikkaesteri-uutteet kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan pyörivässä tyhjöhaihdut-

5 timessa. Uudelleenkiteyttämisen jälkeen metyleenikloridi/metanolista saadaan 5-kloori-2-metoksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyylietikkahappomorfolinamidi, sul.p. 137-139^o.

Vastaavalla tavalla saadaan 5-kloori-2-metoksi-4-(4-morfolino)-fenyylietikkahappomorfolinamidi, sul.p. 160-

10 162,5^o.

Liuesta, jossa on 11,07 g (30 mmoolia) 5-kloori-2-metoksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyylietikkahappomorfolinamidia 120 ml:ssa jääetikkaa ja 30 ml:ssa väk. suolahappoa, keitetään palautusjäähdyttäen 22 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään, laimennetaan vedellä ja uutetaan metyleenikloridilla.

15 Yhdistetyt metyleenikloridifaasit pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan pyörivässä suurtyhjöhaiduttimessa. Kromatografoidaan piihappogeelillä käyttäen kloroformi/metanoli (19:1) jolloin saadaan 5-kloori-2-metoksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyylietikkahappo, joka uudelleen-

20 kiteyttämisen jälkeen metyleenikloridi/heksaanilla sulaa 120-122^o:ssa.

Vastaavalla tavalla saadaan 5-kloori-2-metoksi-4-(4-morfolino)-fenyylietikkahappo, sul.p. 141-143^o.

25 Liuos, jossa on 8,5 g (30 mmoolia) 5-kloori-2-metoksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyylietikkahappoa 150 ml:ssa 48%:sta bromivetyhappoa, keitetään palautusjäähdyttäen 15 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään, laimennetaan vedellä ja saatetaan pH-arvoon 3-4 kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella.

30 Sen jälkeen uutetaan etikkaesterillä, yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan pyörivässä suurtyhjöhaiduttimessa. Näin saadaan 5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyylietikkahapon tummanvihreä vaahto, joka ilman puhdistamista saatetaan reagoimaan edelleen 5-kloori-6-(piperidin-1-yyli)-

35 bentsofuran-2(3H)-oniksi.

Vastaavalla tavalla saadaan 2-hydroksi-4-(4-morfolino)-fenyylietikkahappo.

Esimerkki 15:

Liuokseen, jossa on 6,7 g (0,035 moolia) 6-amino-5-kloori-3-metyyli-bentsofuran-2(3H)-onia 100 ml:ssa dioksaania, lisätään 7 ml (0,045 moolia) 2,5-dimetoksi-tetrahydrofuraania ja 5 ml 5N kloorivetyä. Tunnin kuluttua muodostunut vesipitoinen faasi erotetaan ja päällä oleva dioksaani-pitoinen faasi haihdutetaan tyhjössä kuiviin. Tummanruskea jäännös suodatetaan metyleenikloridilla pihappogeelissä. Metyleenikloridin haihduttamisen jälkeen saadaan 5-kloori-3-metyyli-6-(pyrrol-1-yyli)-bentsofuran-2-(3H)-oni, värittöminä prismanmuotoisina kiteinä, joiden sul.p. on 100-101°.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 1 on selitetty saadaan lähtemällä 4-metyyli-3-(3-oksobutyyli)-maleiinihappoanhydridistä ja dibentsyyliammoniumbentsoaatista 6-dibentsyyliamino-3-metyyli-bentsofuran-2(3H)-oni värittömänä öljynä.

Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 8 on selitetty saadaan lähtemällä 6-dibentsyyliamino-3-metyyli-bentsofuran-2(3H)-onista ja kloorista 5-kloori-6-dibentsyyliamino-3-metyyli-bentsofuran-2(3H)-oni, sul.p. 111-112°.

Liuos, jossa on 21,8 g (0,058 moolia) 5-kloori-6-dibentsyyliamino-3-metyyli-bentsofuran-2(3H)-onia 220 ml:ssa dioksaania, pelkistetään 2,0 g:lla palladiumhiiltä (5%:sta) huoneenlämpötilassa vedyllä ilman ylipainetta. Kun teoreettinen määrä vetyä on imeytynyt katalysaattori suodatetaan pois ja dioksaani haihdutetaan tyhjössä. Jäännökseen lisätään 20 ml kylmää metanolia ja sakka suodatetaan pois. Saadaan 6-amino-5-kloori-3-metyyli-bentsofuran-2(3H)-onia värittöminä kiteinä, sul.p. 139-140°.

Esimerkki 16:

Seosta, jossa on 15,7 g (0,08 moolia) 4-metyyli-3-(2-metyyli-3-oksobutyyli)-maleiinihappoanhydridiä ja 20,3 g

(0,092 moolia) heksahydroatsepiniumbentsoaattia 400 ml:ssa bentseeniä, kuumennetaan 48 tuntia palautusjäähdyttären käyttäen vedenerotinta. Lisätään vielä 3,3 g (15 mmoolia) heksahydroatsepiniumbentsoaattia, minkä jälkeen reaktioseoksen annetaan olla vielä 24 tuntia palautusjäähdyttären käyttäen vedenerotinta. Sen jälkeen bentseeni poistetaan tyhjössä ja jäännös jaetaan metyleenikloridiin ja kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliuokseen. Kuivaamisen ja metyleenikloridin poistamisen jälkeen jäljelle jäävä raakatuote kromatografoidaan petrolieetteri/eetterillä pihappogeelillä. Tislaamalla kuulaputkessa ($150^{\circ}\text{C}/6 \cdot 10^{-2}$ torria) saadaan vaaleankeltainen öljy, joka kiteytyy seisottuaan. Uudelleenkiteyttämisen jälkeen petrolieetteristä saadaan 3,5-dimetyyli-6-(heksahydroasetsepin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, sul.p. $58-60^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 17:

Seosta, jossa on 19,6 g (0,1 moolia) 4-metyyli-3-(2-metyyli-3-oksobutyli)-maleiinihappoanhydridiä ja 21,7 g (0,105 moolia) piperidiniumbentsoaattia 400 ml:ssa bentseeniä, kuumennetaan 48 tuntia palautusjäähdyttären ja käyttäen vedenerotinta. Bentseeni poistetaan tyhjössä ja jäännös jaetaan metyleenikloridiin ja kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliuokseen. Metyleenikloridin kuivaamisen ja poistamisen jälkeen jäljelle jäävä raakatuote kromatografoidaan petrolieetteri/eetterillä pihappogeelillä. Kiteyttämällä sitten petrolieetteristä saadaan 3,5-dimetyyli-6-(piperidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, sul.-. $61-63^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 18:

Seosta, jossa on 12,6 g (0,06 moolia) 3-(2-etyyli-3-oksobutyli)-4-metyyli-maleiinihappoanhydridiä ja 12,2 g (0,063 moolia) pyrrolidiniumbentsoaattia 200 ml:ssa bentseeniä, kuumennetaan palautusjäähdyttären 24 tuntia käyttäen vedenerotinta. Senjälkeen bentseeni poistetaan tyhjössä ja jäljelle jäävä jäännös jaetaan metyleenikloridiin ja kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliuokseen. Kuivaamisen

ja metyleenikloridin poistamisen jälkeen jäljelle jäävä raakatuote kromatografoidaan petrolieetteri/eetterillä piihappogeelillä. Tislaamalla kuulaputkessa ($140^{\circ}\text{C}/6.10^{-2}$ torria) saadaan 5-etyyli-3-metyyli-6-(pyrrolidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onia vaaleankeltaisena öljynä.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Seosta, jossa on 86 g (0,3 moolia) 3-(1,2-dikarboksietyyli)-imidatso(1,2-a)pyridin-2(3H)-onin hydrokloridia, 41,2 g (0,42 moolia) 3-etyyli-3-buten-2-onia, 110 ml metanolia ja 110 ml vettä, hämmennetään 36 tuntia huoneenlämpötilassa ja haihdutetaan sitten noin 45°C :ssa tyhjössä kuiviin. Saatua raakatuote liuotetaan 225 ml:aan jääetikkaa, lisätään 11 g natriumasetaattia ja keitetään palautusjäähdyttäen kunnes hiilidioksidin kehitys on lakannut. Sen jälkeen poistetaan tyhjössä, jäännökseen lisätään seos, jossa on 110 ml 6 M rikkihappoa ja 110 ml tetrahydrofuraania, ja keitetään 8 tuntia palautusjäähdyttäen. Tetrahydrofuraanin poistamisen jälkeen tyhjössä reaktioseos laimennetaan vedellä ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaanisen faasin kuivaamisen ja haihduttamisen jälkeen jäljelle jäävä raakatuote kromatografoidaan metyleenikloridilla piihappogeelillä. Tislaamalla ($110-120^{\circ}\text{C}/10^{-1}$ torria) saadaan 3-(2-etyyli-3-oksobutyli)-4-metyyli-maleiinihappoanhydridi vaaleankeltaisena öljynä.

25 Esimerkki 19:

Seosta, jossa on 15,3 g (0,065 moolia) 4-metyyli-3-(1,2-tetrametyyleeni-3-oksobutyli)-maleiinihappoanhydridiä ja 13,5 g (0,07 moolia) pyrrolidiniumbentsoaattia 400 ml:ssa bentseeniä, kuumennetaan 60 tuntia palautusjäähdyttäen ja käyttäen vedenerotinta. Bentseeni poistetaan tyhjössä ja jäännös jaetaan metyleenikloridiin ja kyllästettyyn natriumkarbonaattiliuokseen. Metyleenikloridin kuivaamisen ja poistamisen jälkeen jäljelle jäävä raakatuote kromatografoidaan petrolieetteri/eetterillä piihappogeelillä. Kiteyttämällä uudestaan eetteri/petrolieetteristä saadaan 3-metyyli-6-

(pyrrolidin-1-yyli)-4,5-tetrametyyleeni-bentsofuran-2(3H)-
onia, sul.p. 99-101°C.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Seokseen, jossa on 51,2 g (0,3 moolia) imidatso(1,2-a)
5 pyridin-2(3H)-onin hydrokloridia 120 ml:ssa vettä, lisä-
tään välittömästi peräkkäin liuokseen, jossa on 13,2 g
0,33 moolia) natriumhydroksidia 90 ml:ssa vettä ja 48,4 g
(0,39 moolia) 1-asetyyylisyklohekseniä 210 ml:ssa metanolia.
Hämmennetään huoneen lämpötilassa 24 tuntia, minkä jälkeen
10 haihdutetaan kuiviin noin 45°C:ssa, jäännös liuotetaan 240
ml:aan jääetikkaa ja, lisätään 29,4 g (0,3 moolia) maleiini-
happoanhydridiä ja 7,5 g natriumasetaattia, minkä jälkeen
keitetään palautusjäähdyttären kunnes hiilidioksidin muodos-
tus on lakannut. Liuotin tislataan pois tyhjössä, raakatuo-
15 te liuotetaan seokseen, jossa on 180 ml 6M rikkihappoa ja
180 ml tetrahydrofuraania ja keitetään palautusjäähdyttären
8 tuntia. Tetrahydrofuraanin poistamisen jälkeen tyhjössä
laimennetaan vedellä ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaa-
ninen faasi kuivataan, haihdutetaan ja jäännös kromatogra-
20 foidaan petrolieetteri/metyleenikloridilla piihappogeelillä.
Tislaamalla (110-115°C/10⁻¹ torria) saadaan 4-metyyli-(1,2-
tetrametyyleeni-3-oksobutyyli)-maleiinihappoanhydridi vaa-
leankeltaisena öljynä.

Esimerkki 20:

25 Liuokseen, jossa on 18 g (0,1 moolia) 6-amino-3,5-di-
metyyli-bentsofuran-2(3H)-onia 200 ml:ssa etikkahappoa
(96%:sta) lisätään samalla hämmentären 104 - 106°C:ssa 5 mi-
nuutin sisällä 18 g (0,13 moolia) 2,5-dimetoksi-tetrahydro-
furaania tipoittain ja hämmennetään sitten 5 minuuttia tässä
30 lämpötilassa. Sen jälkeen jäähdytetään nopeasti ja liuotin
poistetaan tyhjössä. Jäännös jaetaan eetteriin ja veteen,
eetteri pestään kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella,
kuivataan ja haihdutetaan tyhjössä. Raaka jäännös kromato-
grafoidaan metyleenikloridilla piihappogeelillä. Puhdas
35 eluaatti, joka koostuu 3,5-dimetyyli-6-(pyrrol-1-yyli)-bent-

sofuran-2(3H)-onista , tislataan suurtyhjössä, k.p. (0,01 torria) 190°. Tisle sulaa 61-63°:ssa.

Esimerkki 21:

Seosta, jossa on 19,6 g (0,1 moolia) 4-metyyli-3-(2-
 5 metyyli-3-oksobutyyli)-maleiinihappoanhydridiä ja 20 g
 (0,105 moolia) 3-pyrrolinium-bentsoaattia 250 ml:ssa bent-
 seeniä, kuumennetaan 5 tuntia käyttäen vedenerotinta palau-
 tusjäähdyttäen. Sen jälkeen bentseeni haihdutetaan tyhjössä
 ja jäännös jaetaan eetteriin ja 1N suolahappoon. Orgaaninen
 10 faasi pestään vedellä ja kyllästetyllä natriumbikarbonaatti-
 liuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Näin saatu raakatuote
 kromatografoidaan di-isopropyylietterillä piihappogeelillä.
 Saadut puhtaat eluaatit kiteytetään uudestaan di-isopropyyli-
 eetteristä. Tällä tavalla saadaan 3,5-dimetyyli-6-(3-pyrro-
 15 lin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, jonka sulamispiste on
 81-82°.

Esimerkki 22:

4 g (0,01 moolia) 2-(5-metyyli-2-hydroksi-4-(indolin-
 1-yyli)-fenyyli)-propionihappo-indolinyyliamidia tislataan
 20 suurtyhjössä 0,001 torrissa ja 200-220°:ssa. Tisle jaetaan
 eetteriin ja 1N suolahappoon. Eetterin kuivaamisen ja haih-
 duttamisen jälkeen saadaan keltainen öljy, joka kromatogra-
 foidaan piihappogeelillä käyttäen metyleenikloridia. Näin
 saatu 3,5-dimetyyli-6-(indolin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-
 25 oni tislataan suurtyhjössä k.p. (0,001 torria) 220°C.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Seosta, jossa on 19,6 g (0,1 moolia) 4-metyyli-3-(2-
 metyyli-3-oksobutyyli)-maleiinihappoanhydridiä ja 48,2 g
 indoliniumbentsoaattia 52 ml:ssa bentseeniä, kuumennetaan 6
 30 tuntia palautusjäähdyttäen käyttäen vedenerotinta. Senjäl-
 keen bentseeni haihdutetaan tyhjössä ja jäännös jaetaan eet-
 teriin ja 1n suolahappoon. Orgaaninen faasi pestään kylläs-
 tetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja haihdutetaan kui-
 vaamisen jälkeen. Näin saatu raaka 2-(5-metyyli-2-hydroksi-
 35 4-(indolin-1-yyli)-fenyyli)-propionihappo-indolinyyliamidi

sulaa 176-178^o:ssa ja käsitellään suoraan edelleen.

Esimerkki 23:

Liuokseen, jossa on 6 g (0,024 moolia) 3,5-dimetyyli-6-(indolin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onia 50 ml:ssa dioksaania, lisätään samalla hämmentäen ja typpi-atmosfäärissä 20-25^o:ssa 45 minuutin sisällä 5,9 g (0,026 moolia) 2,3-disyano-5,6-dikloori-bentsokinonia, liuotettuna 100 ml:aan dioksaania, tipoitain ja hämmennetään sitten 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen sakka suodatetaan pois ja liuotin haihdutetaan tyhjiössä. Näin saatu raakatuote kromatografoidaan metyleenikloridilla piihappogeelillä ja puhtaat eluaatit tislataan yhdessä suurtyhjiössä. Tällä tavalla saadaan 3,5-dimetyyli-6-(indol-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onia, k.p. (0,001 torria) 220^oC.

15 Esimerkki 24:

Seosta, jossa on 2,3 g (0,01 moolia) 3,5-dimetyyli-6-(pyrrol-1-yyli)-3a,6-dihydro-bentsofuran-2(3H)-onia ja 13,6 g (0,06 moolia) 2,3-disyano-5,6-dikloori-bentsokinonia 50 ml:ssa dioksaania, kuumennetaan 5 tuntia samalla hämmentäen ja keittäen palautusjähdyttäen. Jähdyttämisen jälkeen suodatetaan ja dioksaani haihdutetaan tyhjiössä. Saatu raakatuote kromatografoidaan metyleenikloridilla piihappogeelillä ja kiteytetään butanolista. Näin saatu 3,5-dimetyyli-6-(pyrrol-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni sulaa 61-63^o:ssa.

25 Lähtöaine voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavalla tavalla:

Seosta, jossa on 19,6 g (0,1 moolia) 4-metyyli-3-(2-metyyli-3-oksobutyyli)-maleiinihappoanhydridiä ja 20 g (0,105 moolia) 3-pyrrolinium-bentsoaattia 250 ml:ssa bentseeniä, kuumennetaan palautusjähdyttäen 5 tuntia käyttäen vedenerotinta. Bentseeni haihdutetaan tyhjiössä ja jäännös jaetaan eetteriin ja kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliuokseen. Orgaanisen faasin kuivaamisen ja haihduttamisen jälkeen jäljelle jäävä raakatuote kromatografoidaan piihappogeelillä. Eluoidaan di-isopropyylieetterillä ja kitey-

tetään uudestaan puhtaat fraktiot isopropyylieetteristä, jolloin saadaan 3,5-dimetyyli-6-(pyrrol-1-yyli)-3a,6-dihydro-bentsofuran-2(3H)-oni, sul.p. 116-117°.

Esimerkki 25:

- 5 Seosta, jossa on 9,5 g (0,05 moolia) 4-metyyli-3-(2-metyyli-3-oksobutyli)-maleiinihappoanhydridiä ja 17,9 g (0,08 moolia) cis-3,4-dimetyyli-pyrrolidinium-bentsoaattia 250 ml:ssa bentseeniä, keitetään palautusjäähdyttään 24 tuntia käyttäen vedenerotinta. Sen jälkeen bentseeni haihdutetaan tyhjöissä ja jäännös jaetaan eetteriin ja 1N suolahappoon. Orgaaninen faasi pestään vedellä ja kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Näin saatu raakatuote kromatografoidaan metyleenikloridilla piihappogeelillä ja puhtaat eluaatit tislataan suurtyhjöissä.
- 15 Tällä tavalla saadaan 3,5-dimetyyli-6-(cis-3,4-dimetyyli-pyrrolidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, k.p. (0,001 torria) 210°.

- Vastaavalla tavalla saadaan lähtemällä 4-metyyli-3-(2-metyyli-3-oksobutyli)-maleiinihappoanhydridistä ja trans-
- 20 3,4-dimetyyli-pyrrolidinium-bentsoaatista 3,5-dimetyyli-6-(trans-3,4-dimetyyli-pyrrolidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onin puhdas stereoisomeeri, sul.p. 104-105° ja stereoisomeriseos, sul.p. 62-77°.

Esimerkki 26:

- 25 Seosta, jossa on 1,8 g (6 mmoolia) 2-(2-hydroksi-5-metyyli-4-(pyrrolidin-1-yyli)-fenyyli)-propionihappopyrrolididiä, 2 ml jääetikkaa ja 2 ml väkevää suolahappoa, keitetään palautusjäähdyttään 40 minuuttia. Reaktioseos haihdutetaan tyhjöissä, jäännökseen lisätään vettä, säädetään pH-
- 30 arvoon 5 laimennetulla natriumhydroksidilla ja uutetaan kolme kertaa eetterillä. Yhdistetyt eetteriuutteet kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjöissä 10 ml:aan. Lisätään 1,2 g (6 mmoolia) N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä, hämmennetään tunnin ajan huoneen lämpötilassa, jäännös
- 35 suodatetaan pois, pestään eetterillä ja suodos haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös kromatografoidaan petrolieetteri/eette-

rillä piihappogeelillä. Kiteyttämällä puhtaat fraktiot uudesta eetteri/petrolieetteristä saadaan 3,5-dimetyyli-6-(pyrrolidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onia, sul.p. 68-69°.

Lähtöaine voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavalla tavalla:

81,1 g (0,5 moolia) 4-metyyli-2-(1-metyyli-2-propenyylili)-fenolia lisätään tipoittain huoneen lämpötilassa samalla hämmennetään tunnin sisällä 42,6 ml (0,6 moolia) asetyylikloridia. Sen jälkeen reaktioseos kuumennetaan 100°:seen ja annetaan olla 2 tuntia tässä lämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen lisätään varovasti vettä ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Tislaamalla jäljelle jäävä jäännös (64-70°/ 4×10^{-2} torria) saadaan 4-metyyli-2-(1-metyyli-2-propenyylili)-fenyyliasetaatti vaaleankeltaisena öljynä.

Seokseen, jossa on 20,4 g (0,1 moolia) 4-metyyli-2-(1-metyyli-2-propenyylili)-fenyyliasetaattia ja 100 mg (0,4 mmoolia) osmiumtetroksidia 300 ml:ssa dioksaania ja 100 ml:ssa vettä, hämmennetään 30 minuuttia huoneenlämpötilassa, ja sen jälkeen siihen lisätään annoksittain 30 minuutin sisällä 42,8 g (0,2 moolia) natriumperjodaattia ja hämmennetään vielä tunnin ajan. Muodostunut sakka suodatetaan pois ja pestään dioksaani/vedellä (1:1). Vesipitois-orgaaninen faasi haihdutetaan tyhjössä noin 1/3 osaan ja uutetaan metyleenikloridilla. Metyleenikloridin kuivaamisen jälkeen ja poistamisen jälkeen saatu öljymäinen jäännös liuotetaan 100 ml:aan asetonia ja hapetetaan lisäämällä tipoittain 1/2 tunnin sisällä liuos, jossa on 7,2 g (72 mmoolia) kromitrioksidia ja 6,2 ml väkevää rikkihappoa 40 ml:ssa vettä. Sen jälkeen lisätään 3 ml metanolia ja 200 ml vettä, asetoni poistetaan tyhjössä, vesipitoinen faasi uutetaan eetterillä ja eetteriliuos uutetaan kolme kertaa 10 %:sella natriumhydroksidilla. Alkalinen vesipitoinen liuos saaseista 3 tuntia huoneen lämpötilassa, sen jälkeen se säädetään pH-arvoon 3 väkevällä suolahapolla ja uutetaan eet-

terillä. Eetterin kuivaamisen ja poistamisen jälkeen saatu öljy hämmennetään 2 tuntia 300 ml:n kanssa kyllästettyä metanolista suolahappoa. Sen jälkeen metanoli poistetaan tyhjässä ja jäännös jaetaan eetteriin ja laimennettuun natriumbikarbonaattiliuokseen. Orgaanisen faasin kuivaamisen ja haihduttamisen jälkeen saatu raakatuote kromatografoidaan metyleenikloridilla piihappogeelillä. Kiteyttämällä uudestaan puhtaat fraktiot metyleenikloridi/petrolieetteristä saadaan 2-(2-hydroksi-5-metyylifenyyli)-propionihappometyyliesteri, sul.p. 104-106^o.

Seosta, jossa on 5,8 g (30 mmoolia) 2-(2-hydroksi-5-metyylifenyyli)-propionihappometyyliesteriä, 36,5 g (82 mmoolia) lyijytetra-asetaattia ja 150 ml jääetikkaa, hämmennetään 36 tuntia huoneen lämpötilassa. Jääetikka poistetaan tyhjässä ja jäännökseen lisätään 300 ml vettä. Muodostunut sakka suodatetaan pois ja pestään huolellisesti eetterillä. Suodos uutetaan eetterillä. Yhdistetyt eetterifaasisit kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjässä. Jäljelle jäävä punertava öljy liuotetaan 80 ml:aan dioksaania, siihen lisätään 8,7 ml (106 mmoolia) pyrrolidiiniä ja keitetään palautusjäähdyttäen 5 tuntia. Dioksaani poistetaan tyhjässä ja jäännös kromatografoidaan metyleenikloridi/asetonilla piihappogeelillä. Puhtaiden fraktioiden uudelleenkiteyttämisen jälkeen asetonista saadaan 2-(2-hydroksi-5-metyyli-2-(pyrrolidin-1-yyli)-fenyyli)-propionihappopyrrolididiä, sul.p. 178-180^o.

Esimerkki 27:

Metanoliseen liuokseen, jossa on 26,9 g (0,1 moolia) 5-kloori-2-metoksi-4-morfolino-asetofenonia, lisätään annoksittain samalla hämmentäen 3,8 g (0,1 moolia) natriumboorihydridiä ja hämmennetään tunnin verran huoneenlämpötilassa. Metanoli haihdutetaan pyörivässä tyhjöhaihduttimessa ja jäännös jaetaan laimennettuun suolahappoon ja metyleenikloridiin. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 60 ml:aan absoluuttista

metyleenikloridia ja lisätään tipoittain 2 tunnin aikana typpiatmosfäärissä seokseen, jossa on 17,8 g (0,15 moolia) tionyylikloridia ja 120 ml absoluuttista metyleenikloridia. Sen jälkeen hämmennetään vielä tunnin ajan, liuotin poistetaan pyörivässä haihduttimessa jäännös jaetaan natriumbikarbonaattiliuokseen ja metyleenikloridiin. Orgaaniset faasit pestään neutraaleiksi, yhdistetään, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 100 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania ja lisätään suspensioon, jossa on 2,4 g (0,1 g/atomia) magnesiumlastuja 20 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania siten, että seos kiehuu varovasti palautusjäähdyttäen. Sen jälkeen keitetään vielä 2 tuntia palautusjäähdyttäen. Huoneen lämpötilaan jäähdytetty liuos lisätään varovasti noin 50 g:aan absoluuttisella tetrahydrofuraanilla peitettyä kuivajäätä tipoittain. Reaktioseos lämmitetään huoneen lämpötilaan, tehdään happameksi laimealla suolahapolla ja uutetaan kolme kertaa metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit pestään neutraaleiksi, yhdistetään, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan pyörivässä tyhjöhaihduttimessa. Kiteyttämällä raakatuote etyyliesteri-petrolieetteristä saadaan 2-(5-kloori-2-metoksi-4-morfolino-fenyyli)-propionihappoa, sul.p. 164-165°.

8,99 g 2-(5-kloori-2-metoksi-4-morfolino-fenyyli)-propionihappoa (0,03 moolia) keitetään 48:ssä bromivetyliuoksessa 2 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään ja tiivistetään 3 kertaa metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit pestään neutraaleiksi, yhdistetään ja kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan pyörivässä tyhjöhaihduttimessa. Näin saadaan 5-kloori-3-metyyli-6-(morfolin-4-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, sul.p. 103-105°.

Esimerkki 28:

Typpiatmosfäärissä kiehuvaan suspensioon, jossa on 530 mg (11 mmoolia) 50%:sta natriumhydridi-öljy-disperiota 15 ml:ssa absoluuttista 1,2-dimetoksietaania, lisätään tiipoitain liuos, jossa on 2,5 g (10 mmoolia) 5-kloori-6-(pi-

peridin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onia ja 2,1 g (15 mmoolia) metyylijodidia 15 ml:ssa absoluuttista 1,2-dimetoksietaania 20 minuutin sisällä. Sen jälkeen keitetään vielä 3 tuntia palautusjäähdyttäen, liuotin poistetaan tyhjössä ja jäännös
 5 tehdään varovasti happameksi laimealla suolahapolla ja uute-
 taan kolme kertaa metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit
 pestään vedellä, yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatilla
 ja väkevöidään pyörivässä haihduttimessa. Kiteyttämällä eet-
 teri/petrolieetteristä saadaan 5-kloori-3-metyyli-6-(piperi-
 10 din-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onia, sul.p. 112-113^o.

Esimerkki 29:

Typpiatmosfäärissä kiehuvaan suspensioon, jossa on 530 mg (11 mmoolia) 50%:sta natriumhydridi-öljy-dispersiota 15 ml:ssa absoluuttista 1,2-dimetoksietaania, lisätään ti-
 15 poittain 20 minuutin sisällä liuos, jossa on 2,5 g (10 mmoo-
 lia) 5-kloori-6-(piperidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onia
 15 ml:ssa absoluuttisesta 1,2-dimetoksietaania. Sen jälkeen
 keitetään vielä 3 tuntia palautusjäähdyttäen. Sen jälkeen
 jäähdytetään -20^o:seen ja siihen johdetaan typen avulla
 20 vedetöntä formaldehydikaasua. Hämmennetään vielä 30 minuut-
 tia, minkä jälkeen hydrolysoidaan laimennetulla suolaha-
 polla ja tuote uutetaan eetterillä. Eetteriuutteet pestään
 vedellä, yhdistetään, ja kuivataan natriumsulfaatilla ja
 haihdutetaan. Jäännös, 5-kloori-3-hydroksimetyyli-6-(pipe-
 25 ridin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, liuotetaan 30 ml:aan
 absoluuttista pyridiiniä ja siihen lisätään 2,1 g (11 mmoo-
 lia) tosyylidikloridia. Hämmennetään 24 tuntia huoneen lämpö-
 tilassa, minkä jälkeen kuumennetaan 6 tuntia palautusjäähdyt-
 täen. Reaktioseos jäähdytetään, pyridiini haihdutetaan pyö-
 30 rivässä tyhjöhaihduttimessa ja jäännös jaetaan laimeaan suo-
 lahappoon ja metyleenikloridiin. Orgaaniset faasit pestään
 bikarbonaattiliuoksella ja vedellä neutraaliksi, yhdiste-
 tään, ja kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan.
 Jäännös liuotetaan 20 ml:aan dioksaania, lisätään 200 ml
 35 palladium/hiiltä (10%:sta) ja hydrataan huoneenlämpötilassa.

Katalysaattori suodatetaan pois, suodos tiivistetään ja jäännös kiteytetään uudestaan eetteri/petrolieetteristä. Saadaan 5-kloori-3-metyyli-6-(piperidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onia, sul.p. 108-111^o.

5 Esimerkki 30:

Liuokseen, jossa on 2,5 g (10 mmoolia) 2-(2-hydroksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyli)-propionihappoa 30 ml:ssa absoluuttista metyleenikloridia, lisätään huoneenlämpötilassa 2,27 g (11 mmoolia) disykloheksyylikarbodi-imidiä
10 20 ml:ssa absoluuttista metyleenikloridia. Reaktioseosta hämmennetään noin 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Sakka suodatetaan ja suodos haihdutetaan pyörivässä tyhjöhaihduttimessa. Tislaamalla saadaan 3,5-dimetyyli-6-(pyrrol-1-yyli)-2-bentsofuran-2(3H)-onia, k.p. 180^o/0,005 torria, sul.p.
15 61-63^o.

Lähtöaine voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 132,9 g (0,759 moolia) 4-metyyli-3-nitro-anisolia 1,1 litrassa metanolia, lisätään 12,4 g
20 palladium-hiiltä ja hydrataan huoneenlämpötilassa. Katalysaattori suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan pyörivässä tyhjöhaihduttimessa. Kiteyttämällä isopropanoli/vedestä saadaan 3-amino-4-metyyli-anisolia, sul.p. 43-44^o.

Liuos, jossa on 88,4 g (0,64 moolia) 3-amino-4-metyyli-anisolia 1,4 litrassa jääetikkaa, lämmitetään 106^o:
25 een ja tässä lämpötilassa lisätään 30 minuutin 114 g (0,86 moolia) 2,5-dimetoksi-tetrahydrofuraania. Sen jälkeen jäähdytetään heti huoneen lämpötilaan ja haihdutetaan pyörivässä tyhjöhaihduttimessa. Tislaamalla jäännös suurtyhjössä
30 saadaan 4-metyyli-3-(pyrrol-1-yyli)-anisoli, k.p. 93-95^o/0,04 torria. R_f (tolueeni/etikkaesteri = 10:1) : 0,57.

Liuos, jossa on 86,6 g (0,46 moolia) 4-metyyli-3-(pyrrol-1-yyli)-anisolia 1,5 litrassa absoluuttista metyleenikloridia, ja jäähdytetään asetonikuivajäällä -78^o:ssa. Tässä lämpötilassa lisätään tipoittain 231,7 g (0,92 moolia)
35

- booritribromidia. Sen jälkeen jäähdytyschaude poistetaan ja reaktioseos lämmitetään $0-5^{\circ}$:seen, kaadetaan 2 litraan jäät/vettä, metyleenikloridifaasi erotetaan ja pestään kyllästetyllä keittosuolaliuoksella. Vesipitoiset faasit uutetaan
- 5 vielä kahdesti metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjöhaihduttimessa. Tislaamalla jäännös suurtyhjössä saadaan 4-metyyli-3-(pyrrol-1-yyli)-fenoli, k.p. $105-107^{\circ}/0,03$ torria, R_f (tolueeni/etikkaesteri = 10:1): 0,38.
- 10 Suspensioon, jossa on 53,4 g (0,31 moolia) 4-metyyli-3-(pyrrol-1-yyli)-fenolia ja 53,7 g (0,39 moolia) kaliumkarbonaattia 60 ml:ssa absoluuttista asetonia, lisätään samalla palautusjäähdyttäen tunnin sisällä 45,7 g (0,39 moolia) krottylibromidia ja keitetään vielä 4 1/2 tuntia. Reak-
- 15 tioseos jäähdytetään ja laimennetaan 800 ml:lla vettä. Asetoni haihdutetaan pyörivässä tyhjöhaihduttimessa, jäännös uutetaan toistuvasti metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit pestään vedellä, yhdistetään ja kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan pyörivässä tyhjöhaihduttimessa.
- 20 Lyhytsuodattamalla noin 800 g:ssa piihappogeeliä metyleenikloridin kanssa saadaan 1-(4-metyyli-3-(pyrrol-1-yyli))-fenoksi-2-buteeni vaaleankeltaisena öljynä, R_f (heksaani/eetteri = 9:1): 0,45, R_f (tolueeni/etikkaesteri = 10:1): 0,68.
- 25 Liuosta, jossa on 60 g (0,26 moolia) 1-(4-metyyli-3-(pyrrol-1-yyli))-fenoksi-2-buteenia 170 ml:ssa absoluuttista N,N-dietyylilaniliinia, keitetään 5 tuntia palautusjäähdyttäen. Reaktioseos jäähdytetään, laimennetaan metyleenikloridilla ja hapotetaan 6N suolahapolla. Vesifaasi erotetaan
- 30 ja uutetaan vielä kerran metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit pestään neutraaleiksi, yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan pyörivässä tyhjöhaihduttimessa. Kromatografoimalla piihappogeelillä (heksaani/eetterillä (9:1), saadaan 3-(2-hydroksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli))-
- 35 fenyyli)-1-buteenia. R_f (heksaani/eetteri = 9:1): 0,17,

R_f (tolueeni/etikkaesteri = 10:1):0,45.

Liukseen, jossa on 26,7 g (0,12 moolia) 3-(2-hydroksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyli)-1-buteenia 370 ml:ssa etikkahappoanhydridiä, lisätään muutama tippa pyridiiniä ja
5 hämmennetään 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan jäihin ja uutetaan kolmesti metyleenikloridilla. Metyleenikloridifaasit pestään laimennetulla bikarbonaattiliuoksella, sen jälkeen vedellä neutraaliksi, yhdistetään, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan pyörivässä tyh-
10 jöhaihduuttimessa. Suodattamalla pienellä määrällä piihappogeeliä metyleenikloridilla saadaan 3-(2-asetoksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyli)-1-buteenia, R_f (tolueeni/etikkaesteri = 10:1) : 0,55.

Liuos, jossa on 2,7 g (10 mmoolia) 3-(2-asetoksi-5-
15 metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyli)-1-buteenia 40 ml:ssa absoluuttista metyleenikloridia, jäähdytetään asetoni/kuiva-
jäällä -78° :seen ja sen läpi puhalletaan otsonia niin kauan kunnes sininen väri ei enää häviä. Sen jälkeen lisätään 2 ml dimetyylisulfidia ja jäähdytyshaude poistetaan. Reaktio-
20 seos haihdutetaan pyörivässä tyhjöhaihduuttimessa varovasti, jäännös liuotetaan 50 ml:aan etanolia ja siihen lisätään liuos, jossa on 3,7 g (23 mmoolia) hopeanitraattia 5 ml:ssa vettä. Tähän seokseen lisätään tipoittain noin 15 minuutin sisällä liuos, jossa on 75 ml 1N kaliumhydroksidiliuosta.
25 Heterogeenistä seosta hämmennetään vielä 2 tuntia. Reaktioseos suodatetaan ja jäännös pestään etanolilla. Alkalisen suodoksen annetaan seistä yli yön huoneenlämpötilassa ja uutetaan metyleenikloridilla. Alkalinen liuos tehdään varo-
vasti happameksi 6N suolahapolla samalla jäähdyttäen ja
30 uutetaan toistuvasti metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit pestään vielä kahdesti vedellä, yhdistetään, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan pyörivässä tyhjöhaihduutti-
messa. Kiteyttämällä uudestaan di-isopropyylieetteri/petroli-
eetteristä saadaan 2-(2-hydroksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-
35 fenyyli)-propionihappoa, sul.p. $73-74^{\circ}$.

Esimerkki 31:

1,8 g 6-amino-3,5-dimetyyli-bentsofuran-2(3H)-onia liuotetaan 20 ml:aan dioksaania ja samalla hämmentäen siihen lisätään huoneen lämpötilassa 2 ml 2,5-dimetoksi-tetrahydrofuraania ja 1,4 ml 37%:sta suolahappoa. 30 minuutin kulu-
 5 luttua vesifaasi erotetaan ja orgaaninen faasi haihdutetaan tyhjöissä kuiviin. Jäännös kromatografoidaan metyleenikloridissa piihappogeelillä. Näin saatu vaaleankeltainen öljy kiteytyy butyylioksista. Näin saadaan 3,5-dimetyyli-6-(pyrrol-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, sul.p. 61-63°C.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

59 g 4-metyyli-3-(2-metyyli-3-okso-butyli)-maleiinihappoanhydridiä ja 240 g dibentsyyliammoniumbentsoaattia keitetään palautusjäähdyttäen 1000 ml:ssa bentseeniä käyttäen vedenerotinta 48 tuntia. Sen jälkeen haihdutetaan tyh-
 15 jöissä kuiviin ja jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä. Saatu öljy kiteytyy isopropyylieetteristä. Näin saadaan 2-(4-dibentsyyliamino-2-hydroksi-5-metyyli-fenyyli)-propionihappo-dibentsyyliamidi, sul.p. 140-141°C.

20 g 2-(4-dibentsyyliamino-2-hydroksi-5-metyyli-fenyyli)-propionihappo-dibentsyyliamidia kuumennetaan 40 ml:ssa 2n suolahappoa 40 ml:ssa jäätikkoa 3 tuntia palautusjäähdyttäen. Sen jälkeen haihdutetaan tyhjöissä kuiviin ja jäännös jaetaan eetteriin ja 1n natriumhydroksidiin. Hapottamalla
 25 pH-arvoon 1 suolahapolla ja uuttamalla eetterillä saadaan 2-(4-dibentsyyliamino-2-hydroksi-5-metyyli-fenyyli)-propionihappo, joka puhdistetaan kromatografoimalla metyleenikloridilla piihappogeelissä. Värittömät kiteet sulavat 174-175°C:ssa. 5 g kiteitä liuotetaan 50 ml:aan eetteriä ja niihin
 30 lisätään 6 g disykloheksyylikarbodi-imidiä. 30 minuutin kulu- luttua muodostunut virtsa-aine suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan kuiviin. Näin saadaan 6-dibentsyyliamino-3,5-dimetyyli-bentsofuran-2(3H)-oni, sul.p. 122-123°C.

4 g 6-dibentsyyliamino-3,5-dimetyyli-bentsofuran-2(3)-
 35 onia liuotetaan 40 ml:aan dioksaania ja pelkistetään 0,4 g:

lla palladium-hiiltä (5%:sta) huoneen lämpötilassa normaali-paineessa vedyllä. Sen jälkeen suodatetaan, suodos haih-
dutetaan kuiviin ja kiteytetään uudestaan metanolista. Näin
saadaan 6-amino-3,5-dimetyyli-bentsofuran-2(3H)-oni, sul.p.
5 123-124^o.

Esimerkki 32:

30 g 2-(4-dibentsyyliamino-2-hydroksi-5-metyyli-fenyy-
li)-propionihappodibentsyyliamidia tislataan lyhyttietislaus-
laitteessa suurtyhjössä. Fraktio, joka tislautuu 0,01 tor-
10 rissa ja 160-175^oC:ssa, koostuu puhtaasta 6-dibentsyyliami-
no-3,5-dimetyylibentsofuran-2(3H)-onista, sul.p. 122-123^oC.

Esimerkki 33:

5,3 g (0,03 moolia) 6-amino-3,5-dimetyyli-bentsofuran-
2(3H)-onia, 4,1 g (0,037 moolia) asetonyyliasetonia, 50 ml
15 bentseeniä ja 0,5 ml jääetikkaa keitetään palautusjäähdyt-
tään 14 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen pestään vedellä, kyl-
lästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja 1n suolahapol-
la. Sen jälkeen bentseeni haihdutetaan tyhjössä ja jäännös
kromatografoidaan metyleenikloridilla piihappogeelillä.
20 Puhtaiden eluaattien kiteyttämisen jälkeen saadaan 3,5-di-
metyyli-6-(2,5-dimetyyli-pyrrol-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-
oni, sul.p. 94-95^o.

Esimerkki 34:

Tabletit, jotka sisältävät 25 mg tehoainetta, esim.
25 3,5-dimetyyli-6-(pyrrolidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onia
voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Aineosat (1000 tablettia varten):

tehoainetta	25,0 g
laktoosia	100,7 g
30 vehnätärkkelystä	7,5 g
polyetyleeniglykolia 6000	5,0 g
talkkia	5,0 g
magnesiumstearaattia	1,8 g
demineralisoitua vettä	q.s.

Valmistus:

Kaikki kiinteät aineosat puristetaan ensin seulan läpi, jonka silmukkakoko on 0,6 mm. Sen jälkeen sekoitetaan tehoaine, laktoosi, talkki, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä. Toinen tärkkelyspuolisko suspensoidaan 40 ml:aan vettä ja tämä suspensio lisätään polyetyleeniglykolin kiehuvaan liuokseen 100 ml:ssa vettä. Saatu tärkkelysliisteri lisätään pääosaan ja seos granuloidaan, tarvittaessa tai lisäämällä vettä. Granulaatti kuivataan yli yön 35^o:ssa, puristetaan seulan läpi jonka silmukkakoko on 1,2 mm ja puristetaan molemminpuolisesti koveriksi tableteiksi joiden halkaisija on noin 6 mm.

Esimerkki 35:

Purutabletit, jotka sisältävät 30 mg tehoainetta, esim. 5-bromi-3-metyyli-6-(pyrrolidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onia, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Koostumus (1000 tablettia varten):

	tehoainetta	30,0 g
	manniittia	267,0 g
20	laktoosia	179,5 g
	talkkia	20,0 g
	glysiiniä	12,5 g
	steariinihappoa	10,0 g
	sakkariinia	1,0 g
25	5%:nen liivateliuos	q.s.

Valmistus:

Kaikki kiinteät aineosat puristetaan ensin seulan läpi jonka silmukkakoko on 0,25 mm. Manniitti ja laktoosi sekoitetaan, granuloidaan lisäämällä liivateliuos, puristetaan seulan läpi, jonka silmukkakoko on 2 mm, kuivataan 50^o:ssa ja puristetaan vielä kerran seulan läpi jonka silmukkakoko on 1,7 mm. Tehoaine, glysiini ja sakkariini sekoitetaan huolellisesti, lisätään manniitti, laktoosigranulaatti, steariinihappo ja talkki, koko seos sekoitetaan huolellisesti ja puristetaan molemmin puolisesti kuperiksi tableteiksi,

joiden halkaisija on noin 10 mm ja joiden yläpinnassa on murtoura.

Esimerkki 36:

Tabletit, jotka sisältävät 100 mg tehoainetta, esim.

- 5 3,5-dimetyyli-6-(pyrrol-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onia, valmistetaan seuraavalla tavalla:

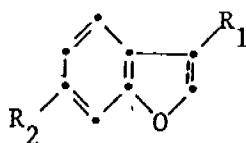
Koostumus (1000 tablettia varten):

	tehoainetta	100,0 g
	laktoosia	248,5 g
10	maissitärkkelystä	17,5 g
	polyetyleeniglykolia 6000	5,0 g
	talkkia	15,0 g
	magnesiumstearaattia	4,0 g
	demineralisoitua vettä	q.s.

15 Valmistus:

- Kiinteät aineosat puristetaan ensin seulan läpi, jonka silmukkakoko on 0,6 mm. Sen jälkeen sekoitetaan huolellisesti tehoaine, laktoosi, talkki, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä. Toinen tärkkelyspuolisko suspensoidaan 65 ml:aan vettä ja tämä suspensio lisätään polyetyleeniglykolin kiehuvaan liuokseen 260 ml:ssa vettä. Saatu liisteri lisätään jauhemaisiin aineisiin, koko seos sekoitetaan ja granuloidaan, tarvittaessa lisäten vettä. Granulaatti kuivatetaan yli yön 35^o:ssa, puristetaan seulan läpi, jonka silmukkakoko on 1,2 mm ja puristetaan molemminpuolisesti koveriksi tableteiksi, joiden halkaisija on 10 mm ja joiden yläpinnalla on murtoura.

Lähtöaineet, joiden kaava on

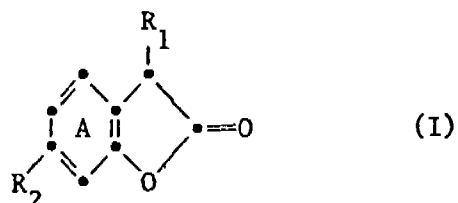


(V'c):

- 30 jotka on kehitetty vartavasten keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta varten, sekä kaavojen II, III, IV, V ja VI mukaiset lähtöaineet, menetelmät niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö muodostavat myös keksinnön kohteen.

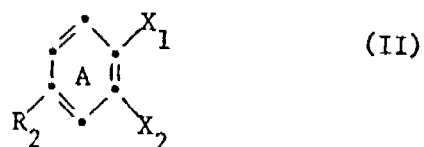
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä bentsofuranonien valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on



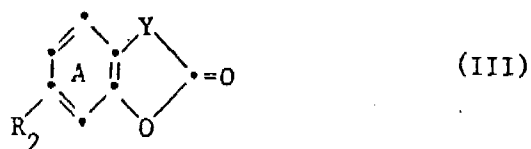
jossa R_1 tarkoittaa vetyä tai alifaattista tähdettä, R_2 tarkoittaa kaksiarvoisella hiilivetytähteellä disubstituoitua aminoryhmää ja aromaattinen rengas A voi olla edelleen substituoitu, sekä niiden suolojen ja/tai isomeerien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jonka kaava on



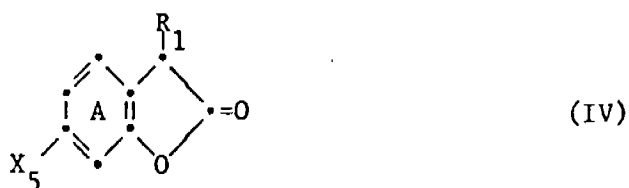
tai sen suola, jossa X_1 tarkoittaa kaavan $-\text{CH}(R_1)-X_3$ mukaista ryhmää ja X_3 tarkoittaa karboksia tai funktionaalisesti muunnettua karboksia ja X_2 tarkoittaa hydroksia tai funktionaalisesti muunnettua hydroksia, tai jossa X_1 tarkoittaa vetyä tai X_2 tarkoittaa kaavan $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}(R_1)-X_4$ mukaista ryhmää, jossa X_4 tarkoittaa hydroksia, tai funktionaalisesti muunnettua hydroksia, sykklisoidaan, tai

b) yhdisteessä, jonka kaava on



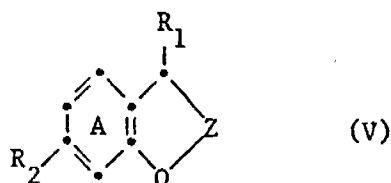
tai sen suolassa, tai isomeerissa, jossa Y tarkoittaa kaavan $\text{>CH(R}_1\text{)}$ mukaiseksi ryhmäksi muutettavissa olevaa tähdettä, Y muutetaan kaavan $\text{>CH(R}_1\text{)}$ mukaiseksi ryhmäksi, tai

c) yhdisteessä, jonka kaava on



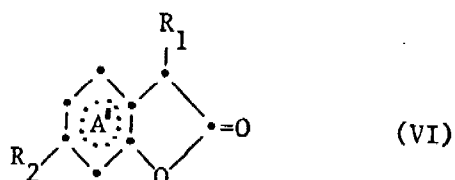
tai sen suolassa tai isomeerissä, jossa X_5 tarkoittaa ryhmäksi R_2 muutettavissa olevaa tähdettä, X_5 muutetaan ryhmäksi R_2 , tai

d) yhdisteessä, jonka kaava on



tai sen suolassa, jossa Z tarkoittaa karbonyyliryhmäksi muutettavissa olevaa ryhmää, Z muutetaan karbonyyliryhmäksi, tai

e) yhdisteessä, jonka kaava on



tai sen suolassa, jossa rengas A' tarkoittaa renkaaksi A muutettavissa olevaa rengasta, rengas A' muutetaan

renkaaksi A ja/tai haluttaessa muutetaan menetelmän mukaisesti saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi, menetelmän mukaisesti saatu vapaa yhdiste muutetaan joksikin toiseksi vapaaksi yhdisteeksi tai suolaksi ja/tai haluttaessa erotetaan menetelmän mukaisesti saatu isomeeriseos komponentteihinsa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että dekarboksyloidaan kaavan III mukainen yhdiste, jossa Y tarkoittaa kaavan $\text{>C(R}_4\text{)-COOH}$ mukaista ryhmää, tai kaavan III mukaisessa yhdisteessä, jossa Y tarkoittaa kaavan $\text{>C=R}_1'$ mukaista ryhmää ja R_1' tarkoittaa bivalenttista alifaattista tähdettä tai sen tautomeerista muotoa, pelkistetään kaksoissidos, tai kaavan III mukainen yhdiste, jossa Y tarkoittaa kaavan $\text{>C(R}_1\text{)-X}_{11}$ mukaista ryhmää, ja X_{11} tarkoittaa hydroksia, alkyylitioa, dialkyyliaminoa tai fenyyliosassa kulloinkin mahdollisesti substituotua di-fenyyli-sulfamoyyliä tai jossa Y tarkoittaa karbonyyliä, pelkistysaineen avulla muutetaan kaavan $\text{>CH(R}_1\text{)}$ mukaiseksi ryhmäksi.

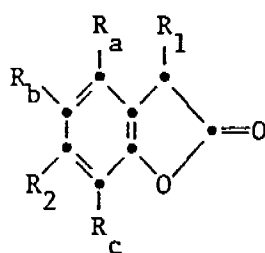
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan IV mukainen yhdiste, jossa X_5 tarkoittaa kaavan $\text{-NH-A}_1\text{-X}_7$ mukaista ryhmää, jolloin A_1 tarkoittaa alempialkyleeniä, alempialkenyleeniä, atsalla, N-alempialkyyliatsalla, oksalla tai tialla katkaistua alempialkyleeniä, tai atsalla, N-alempialkyyliatsalla, oksalla tai tialla katkaistua alempialkenyleeniä, ja X_7 tarkoittaa hydroksia tai reaktiokykyisesti esteröityä hydroksia, käsitellään emäksellä, tai kaavan IV mukaiseen yhdisteeseen, jossa X_5 tarkoittaa aminoa, reaktiolla 2,5-dialempialkoksi-tetrahydrofuraanin tai reaktiolla 2-buteeni-1,4-diolin tai sen reaktiokykyisesti esteröidyn johdannaisen kanssa, liitetään pyrrolin-1-yyli, tämä dehydrataan dehyd-

rauskatalysaattorin läsnäollessa pyrrol-1-yyliksi R_2 tai pyrrolirengas R_2 liitetään reaktiolla 1,4-dioksobutaanin kanssa, tai kaavan IV mukaiseen yhdisteeseen, jossa X_5 tarkoittaa tähteellä R_2 korvattavissa olevaa tähdettä, ja mahdollisesti X_5 :n vierekkäisessä asemassa on ainakin yksi substituentti jolla on -I- tai -M-efekti, liitetään nukleofiilinen amiini R_2 -H, tai kaavan IV mukainen yhdiste, jossa X_5 tarkoittaa vetyä ja X_5 :n vierekkäisessä asemassa on ainakin yksi substituentti jolla on -I- tai M-efekti, ensin käsitellään hapetusaineella ja sen jälkeen nukleofiilisella amiinilla R_2 -H.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan V mukaisessa yhdisteessä, jossa Z tarkoittaa metyleeniryhmää, Z hapetetaan karbonyyliryhmäksi hapetusaineen avulla, tai kaavan V mukaisessa yhdisteessä, jossa Z tarkoittaa tio-karbonyyliä tai mahdollisesti N-substituoitua iminometyleeniä, Z muutetaan hydrolyyttisesti karbonyyliryhmäksi.

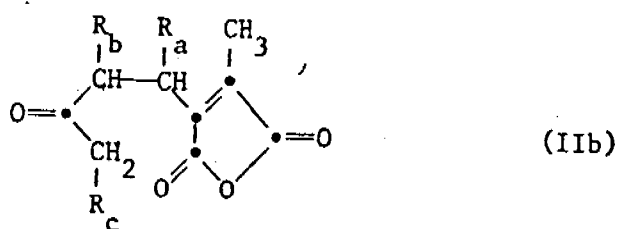
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan VI mukainen yhdiste, jossa rengas A' sisältää renkaan A substituentit ja kaksi kaksoissidosta sekä lisäksi kahdessa C-atomissa kulloinkin vetyatomien, dehydrataan dehydrausaineen läsnäollessa.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaava on



(Ia).

jossa R_1 tarkoittaa metyyliä, R_a , R_b ja R_c tarkoittavat vetyä tai alempialkyyliä, tai R_a ja R_b yhdessä tarkoittavat 3- tai 4-jäsenistä alkyleeniä, R_c tarkoittaa samaa kuin edellä ja R_2 tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, sekä niiden suolojen ja isomeerien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdisteet, joiden kaava on



saatetaan reagoimaan kaavan R_2-H (IIc) mukaisten amiinien tai niiden suolojen kanssa.

7. Patenttivaatimuksen 1-6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähdetään menetelmän mielivaltaisessa vaiheessa välituotteena saatavasta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat menetelmän vaiheet tai lähtöainetta käytetään suolan ja/tai rasemaatin tai antipodin muodossa tai erityisesti muodostetaan reaktioolosuhteissa.

8. Menetelmä farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste sekoitetaan tavallisten apu- ja kantoaineiden kanssa.