

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 973111 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **973111**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D213/30
C07D333/16
C07D317/54
C07C 59/70
A61K 31/19
A61K 31/41
A61K 31/44

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **22.01.1996**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **25.07.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.09.1997**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **22.01.1996 PCT/GB1996/000120**
Internationell ansökan - International
application

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

27.01.1995	GB	9501635	01.03.1995	GB	9504061
11.05.1995	GB	9509604			

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Rhône-Poulenc Rorer Limited, RPR House, 50 Kings Hill avenue, Kings Hill, West Malling, Kent ME19 4TA, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

- 1 •Porter, Barry**, Essex RM10 7XS, ISO-BRITANNIA, (GB)
- 2 •Smith, Christopher**, Essex RM10 7XS, ISO-BRITANNIA, (GB)
- 3 •Walsh, Roger John Aitchison**, Essex RM10 7XS, ISO-BRITANNIA, (GB)
- 4 •Majid, Tahir Nadeem**, Essex RM10 7XS, ISO-BRITANNIA, (GB)
- 5 •McCarthy, Clive**, Essex RM10 7XS, ISO-BRITANNIA, (GB)
- 6 •Harris, Neil Victor**, Essex RM10 7XS, ISO-BRITANNIA, (GB)
- 7 •Astles, Peter Charles**, Essex RM10 7XS, ISO-BRITANNIA, (GB)
- 8 •McLay, Iain McFarlane**, Essex RM10 7XS, ISO-BRITANNIA, (GB)
- 9 •Morley, Andrew David**, Essex RM10 7XS, ISO-BRITANNIA, (GB)
- 10 •Halley, Frank**, Essex RM10 7XS, ISO-BRITANNIA, (GB)
- 11 •Bridge, Andrew William**, Essex RM10 7XS, ISO-BRITANNIA, (GB)
- 12 •Van Sickle, Andrew Paul**, Essex RM10 7XS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Substituoidut fenyyliyhdisteet endoteliiniantagonisteina

Substituerade fenylföreningar som endotelinantagonister

Substituoituja fenyylilyhdisteitä endoteliinin antagonisteina – Substituerade fenylföreningar som antagonister för endotelin

- 5 Tämä keksintö koskee substituoituja fenyylilyhdisteitä, niiden valmistusta, näitä yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia seoksia ja niiden farmaseuttista käyttöä endoteliini-peptideihin liittyvien tautitilojen hoidossa.

10 Endoteliinit ovat peptidejä, joita pääasiassa syntetisoivat ja vapauttavat endoteelisolut. Termi endoteliini (ET) tarkoittaa ryhmää homologisia 21-aminohappopeptidejä, joita esiintyy kolmessa eri isomuodossa: ET-1, ET-2 ja ET-3, ja tässä selityksessä termillä "endoteliini" tarkoitetaan mitä tahansa endoteliinin isomuotoa tai kaikkia niistä. Jokaista endoteliini-isopeptidiä koodaa eri geeni eri kromosomilokuksineen kutakin ihmisen geeniä varten.

15

Endoteliinille spesifejä reseptorialatyyppejä ET_A ja ET_B on tunnistettu [H. Arai *et al.*, Nature, 348, 730 (1990) ja T. Sakurai *et al.*, Nature, 348, 732 (1990)]. ET-1, ET-2 sitoutuvat voimakkaammin kuin ET-3 ET_A:han ja tämän reseptorialatyypin stimulointi edistää verisuonten supistumista. ET-1, ET-2 ja ET3 sitoutuvat samanlaisella affiniteetilla ET_B-reseptoreihin ja tämän reseptorialatyypin stimulointi voi aiheuttaa verisuonten laajenemista tai edistää verisuonten supistumista.

25 Endoteliini on siis merkittävä voimakas verisuonia supistava aine, jonka vaikutukset kestävät pitkään valtimoissa ja laskimoissa. Niinpä endoteliinillä onkin syvälle käyviä vaikutuksia sydänverisuonijärjestelmään, erityisesti koronaariseen, munuais-, mesenteeriseen ja aivoverenkiertoon. Endoteliinilla havaitaan olevan myös muita biologisia vaikutuksia.

30 ET-1:n laskimonsisäisellä infuusiolla on rotissa ohimenevä verenpainetta laskeva vaikutus, mitä seuraa jatkuva verenpaineen nousu. Jopa pienetkin endoteliiniannokset, jotka yksinään eivät vaikuta verenpaineeseen, voimistavat muiden verisuonia supistavien aineiden vaikutuksia. Huomattavan korkeita plasman immunoreaktiivisia ET-1-tasoja on raportoitu potilaissa, joilla on sellaisia sairauksia kuten sydäninfarkti, mukaan luettuna akuutti sydäninfarkti, sepelvaltimotauti, epävakaa angina, vasospastinen angina mukaan luettuna, pre-eklampsia, essentiaalinen tai pulmonaarinen hypertensio ja ahtauttava sydämen vajaatoiminta.

Munuaisen verisuonet ovat erityisen herkkiä ET:n verisuonia supistavalle vaikutukselle. Se aikaansaa selvän vähenemisen munuaisten verenvirtauksessa, mihin liittyy alkuvirtsan suodatusnopeuden pieneneminen, virtsan tilavuuden pieneneminen ja natriumin ja kaliumin erittyminen virtsaan. Endoteliini on myös mitogeeninen mesangiosyyteille. Endoteliini on siis mukana monissa munuaissairauksissa, kuten akuutissa munuaisten vajaatoiminnassa ja kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa ja syklosporiinin indusoimassa munuaismyrkytyksessä. Lisäksi erytropoietiini aiheuttaa endoteliinin vapautumista ja tällä vapautumisella on osuutensa munuaiskomplikaatioissa ja korkeassa verenpaineessa, joita esiintyy sivuvaikutuksina dialyysipotilaissa.

Endoteliini indusoi proliferatiivisen vasteen verisuonien sileiden lihasten soluissa ja tämä yhdistettynä havaintoihin ET-1:n korkeista tasoista verenkierron ateroskleroosissa osoittaa, että endoteliini on mukana tämän taudin ja sitä läheisesti muistuttavien tautien patogeenisissa. Endoteliinitasot ovat koholla myös angioplastian jälkeen ja se on mukana myös erittäin monissa uudelleen ahtautumisissa sepelvaltimon pallolaajennuksen jälkeen.

Aivoverisuonisto on erittäin herkkä endoteliinin verenpainevaikutuksille. Yksi ainoa intratekaalinen injektio ET-1:tä aiheuttaa koirissa kallonpohjavaltimon pitkäaikaisen supistumisen. Hypoksia ja iskemia stimuloivat voimakkaasti endoteelisoluja vapauttamaan enemmän endoteliinia, samalla kun sisäsyntyisten verisuonia laajentavien aineiden, kuten PGI_2 :n ja endoteliinista johtuvan relaksaation tekijän, erittyminen vähenee. Endoteliinilla on siis merkittävä rooli aivoiskemiassa, kuten aivohalvauksessa ja lukinkalvonlaisessa verenvuodossa.

Endoteliini on voimakas erillisten ilmatiehytkudosten, ihmisen keuhkoputki mukaan luettuna, supistaja. Lisäksi endoteliinin on osoitettu indusoivan eikosanoidin vapautumista, omaavan mitogeenisiä ominaisuuksia ilmatiehyiden sileiden lihasten suhteen ja sillä on korostuneita tulehdusta aiheuttavia vaikutuksia. Kaikki nämä vaikutukset vahvistavat sitä, että endoteliinilla on tärkeä rooli keuhkojen patofysiologiassa ja astmassa ja sitä muistuttavissa tiloissa.

Endoteliinitasot ovat koholla septisessä shokissa ja muissa endotoksiinien indusoiduissa tiloissa, kuten DIC-oireyhtymässä (disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio), migreenissä, gastrointestinaalisissa sairauksissa, kuten haavautumisissa ja ärtävän suolen oireyhtymässä, Raynaudin taudissa ja hemangioendoteliomassa.

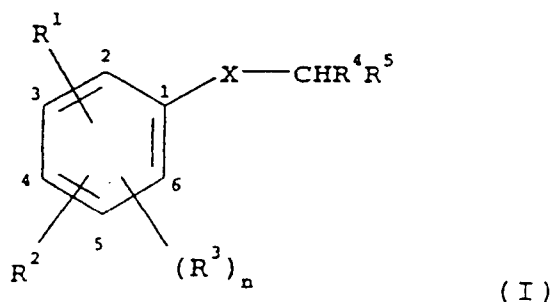
Normaalissa luun uudistumisessa ovat mukana sekä osteoklastien että osteoblastien toiminnot, joiden epätasapaino johtaa patofysiologiseen luukatoon. Molemmat solutyypit tuottavat endoteliinia ja niissä on endoteliinireseptoreita. Endoteliinin määrättyjen toimintojen antagonistit olisivat siten käyttökelpoisia luukadon kliinisten tilojen, kuten osteoporoosin, hoidossa.

Endoteliini-1:tä muodostuu ihmisen eturauhasessa ja endoteliinireseptoreita on identifioitu tässä kudoksessa. Koska endoteliini on parakriininen kontraktiilinen ja proliferatiivinen tekijä eturauhasessa, sillä näyttäisi olevan osansa hyvänlaatuisessa eturauhasen liikakasvussa.

Endoteliinia tuottavat kasvainsolut ja sen mitogeenisten ominaisuuksien valossa endoteliinireseptorin antagonistit olisivat hyödyllisiä täydentäviä aineita syövän kemoterapiassa.

Endoteliinin todetaan vaikuttavan vielä myös neurotransmittereiden vapautumiseen, mikä osoittaa sen olevan mukana tietyissä keskushermoston sairauksissa.

Olemme nyt löytäneet uuden ryhmän yhdisteitä, jotka toimivat endoteliinin antagonisteina ja joita voidaan sen vuoksi käyttää hoidossa, tarkemmin sanottuna sellaisen tautitilan hoidossa, johon liittyy fysiologisesti haitallinen ylimäärä endoteliinia, tai sellaisen tautitilan hoidossa, johon liittyy patologisia tiloja, joita voidaan muuttaa estämällä endoteliini. Niinpä esillä olevan keksinnön ensimmäisen aspektin mukaan tuomme käyttöön yhdisteen, jolla on kaava (I):



jossa

- R¹ on CN, CH₂CN, CH=CHCN, CHO tai CH=CHCO₂H;

- R² on aryyli-alempi alkoksi, heteroalkyyli-alempi alkoksi, aryyli-alempi alkyylitio tai heteroaryyli-alempi alkyylitio, joissa kukin aryyli- ja heteroaryyliosa voi olla substituoitu;

- R³ on halogeeni;

- R^4 on valinnaisesti substituoitu aryyli tai valinnaisesti substituoitu heteroaryyli;
- R^5 on karboksi tai jokin happoisosteeri;
- X on happi tai rikki, ja
- n on nolla tai 1; ja niiden N-oksideja ja aihioita ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Edellä ja koko tässä keksinnön kuvauksessa käytettyinä seuraavat lainausmerkeissä olevat termit ovat tarkoitettut ymmärrettäviksi seuraavasti, jollei muuta mainita:

10 "Happoisosteeri" tarkoittaa ryhmää, joka on merkittävästi ionisoitunut fysiologisessa pH:ssa. Esimerkkejä sopivista happoisosteereistä ovat sulfo, fosfono, alkyylisulfonyylikarbamyyli, tetratsolyyli, aryylisulfonyylikarbamyyli, heterosulfonyylikarbamyyli tai N-metoksikarbamyyli.

15 "Alkoksi" tarkoittaa alkyyli-O-ryhmää, jossa alkyyliryhmä on kuten tässä kuvataan. Edullisia alkoksiryhmiä ovat alemmat alkoksiryhmät, joissa on 1 - noin 3 hiiliatomia. Esimerkkejä alkoksiryhmistä ovat metoksi, etoksi ja *n*-propoksi.

20 "Alkyyli" tarkoittaa alifaattista hiilivetyryhmää, joka voi olla suoraketjuinen tai haaraunut ja jonka ketjussa on noin 1 - noin 6 hiiliatomia. Edullisilla alkyyliryhmillä on 1 - noin 4 hiiliatomia ketjussaan, erityisesti 1 - noin 2 hiiliatomia. Haaraunut tarkoittaa, että yksi tai useampi alemmista alkyyliryhmistä, kuten metyyli, etyyli tai propyyli, ovat kiinnittyneet lineaariseen alkyyliketjuun. "Alempi alkyyli" tarkoittaa noin 1 - noin 4 hiiliatomia ketjussa, joka voi olla suoraketjuinen tai haaraunut.

25 Esimerkkejä alkyyliryhmistä ovat metyyli, etyyli, *n*-propyyli, *i*-propyyli, *n*-butyyli, *t*-butyyli ja *n*-pentyyli.

30 "Aryyli" tarkoittaa aromaattista karboksyyliaradikaalia, joka sisältää noin 6 - noin 10 hiiliatomia. Esimerkkejä aryyleistä ovat fenyyli ja naftyyli, tai fenyyli ja naftyyli substituoituina yhdellä tai useammalla aryyliaradikaalin substituentilla, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, jolloin "aryyliaradikaalin substituentti" tarkoittaa alkyyliä, edullisesti alempaa alkyyliä, halogeenia, esimerkiksi klooria, bromia tai fluoria, CF_3 , amina, nitroa, syanoa, alkoksia, edullisesti alempaa alkoksia ja hydroksia, jolloin alkoksi ja alkyyli ovat kuten tässä määritellään.

35 "Aryyli-alempi alkoksi" tarkoittaa aryyli-alempi alkyyli-O-, jossa aryyli ja alempi alkyyli ovat kuten edellä kuvattiin.

"Aryyli-alempi alkyylitio" tarkoittaa aryyli-alempi alkyyli-S, jossa aryyli ja alempi alkyyli ovat kuten edellä kuvattiin.

"Halogeeni" tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia.

5

"Heteroaryyli" tarkoittaa noin 5- noin 10-jäsenistä aromaattista yksirenkaista tai monirenkaista hiilivetyrengassysteemiä, jossa yksi tai useampi hiiliatomi rengassysteemissä on/ovat muita alkuaineita kuin hiili, esimerkiksi typpi, happi tai rikki.

"Heteroaryyli" voi myös olla substituoitu yhdellä tai useammalla aryyliryhmän substituentilla. Esimerkkejä heteroaryyliryhmistä ovat pyridatsinyyli, pyratsolyyli, 1,3-bentsodioksolyyli, 1,3-bentsoksatsolyyli, furanyyli, tienyyli, pyridyyli, pyrimidinyyli, isoksatsolyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, kinolinyyli, indolyyli, isokinolinyyli, oksatsolyyli ja 1,2,4-oksadiatsolyyli. Edullisia heteroaryyliryhmiä ovat (2-, 3- tai 4-)pyridyyli, 4-isotiatsolyyli, 1,3-bentsodioksol-5-yyli, pyridatsin-4-yyli ja 3-tienyyli.

15

"Heteroaryyli-alempi alkoksi" tarkoittaa heteroaryyli-alempi alkyyli-O-, jossa heteroaryyli ja alempi alkyyli ovat kuten edellä määriteltiin.

"Heteroaryyli-alempi alkyylitio" tarkoittaa heteroaryyli-alempi alkyyli-S-, jossa heteroaryyli ja alempi alkyyli ovat kuten edellä määriteltiin.

20

"Potilas" kattaa sekä ihmisen että muut nisäkkäät.

...

...

...

25

...

...

...

...

30

...

...

...

...

...

...

...

35

"Aihio" (prodrug) tarkoittaa yhdistettä, esimerkiksi esterä, joka voidaan muuttaa *in vivo* metabolisesti (esimerkiksi hydrolyysin avulla) kaavan I yhdisteeksi.

Kaavan (I) yhdisteitä ja sen N-oksideja ja aihioita voidaan käyttää vapaan emäksen tai hapon muodossa tai jonkin sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan muodossa. Kaikki muodot sisältyvät keksinnön suoja-alaan ja tässä tehtävät viittaukset esillä olevan keksinnön mukaiseen yhdisteeseen kattavat kaavan (I) yhdisteen tai sen N-oksidin tai aihion sekä sellaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan.

Kun esillä olevan keksinnön mukainen yhdiste on substituoitu jollakin emäksisellä osalla, muodostuu happoadditiosuoloja, ja ne ovat yksinkertaisesti käyttöön sopivampi muoto; ja käytännössä suolamuodon käyttäminen merkitsee luontaisesti vapaan emäsmuodon käyttöä. Hapot, joita voidaan käyttää happoadditiosuolojen valmistamiseen, ovat edullisesti sellaisia, jotka tuottavat vapaseen emäkseen yhdistettyinä farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja eli suoloja, joiden anionit eivät ole toksisia potilaalle suolojen farmaseuttisina annoksina, niin että anioneista johtuvat sivuvaikutukset eivät pilaa vapaan hapon luontaisia hyödyllisiä estovaikutuksia endoteeliinin suhteen. Vaikka mainittujen emäksisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat edullisia, kaikkia happoadditiosuoloja voidaan käyttää vapaan emäsmuodon lähteinä, vaikka jokin yksittäinen suola sinänsä on suotuisa vain välituotteena kuten esimerkiksi silloin, kun suola muodostetaan ainoastaan puhdistus- ja tunnistustarkoituksessa tai kun sitä käytetään välituotteena valmistettaessa farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ioninvaihtomenetelmällä.

Farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jotka kuuluvat keksinnön alaan, ovat sellaiset, jotka on johdettu seuraavista hapoista: epäorgaaniset hapot, kuten kloorivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo ja sulfamidihappo; ja orgaaniset hapot, kuten etikkahappo, sitruunahappo, maitohappo, viinihappo, omenahappo, metaanisulfonihappo, etaanisulfonihappo, bentseenisulfonihappo, p-tolueenisulfonihappo, sykloheksyylisulfamidihappo, kinonihappo ja vastaavat. Vastaavat happoadditiosuolat ovat seuraavat: vetyhalidit, kuten hydrokloridi ja hydrobromidi, sulfaatti, fosfaatti, nitraatti, sulfamaatti, asetaatti, sitraatti, laktaatti, tartraatti, malonaatti, oksalaatti, salisylaatti, propionaatti, sukkinaatti, fumaraatti, maleaatti, metyleeni-bis- β -hydroksinaftoaatit, gentisaatit, mesylaatit, isotionaatit ja di-p-tolyylitartraatit, metaanisulfonaatti, etaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, p-tolueenisulfonaatti, sykloheksyylisulfamaatti ja kinaatti, vastaavassa järjestyksessä.

Kun keksinnön mukainen yhdiste on substituoitu jollakin happo-osalla, voidaan muodostaa emäsadditiosuoloja ja ne ovat yksinkertaisesti sopivampi muoto käytettäväksi; ja käytännössä suolamuodon käyttö merkitsee luontaisesti vapaan happomuodon käyttöä. Emäkset, joita voidaan käyttää emäsadditiosuolojen valmistamiseen, ovat edullisesti sellaisia, jotka tuottavat vapaaseen happoon yhdistettyinä farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja eli suoloja, joiden kationit eivät ole toksisia eläinorgaanismeille suolojen farmaseuttisina annoksina, niin että kationeista johtuvat sivuvaikutukset eivät pilaa vapaan hapon luontaisia hyödyllisiä estovaikutuksia endoteeliinin suhteen.

Farmaseuttisesti hyväksyttäviä keksinnön alaan kuuluvia suoloja, esimerkiksi alkali-
metalli- ja maa-alkalimetallisuolat mukaan luettuina, ovat sellaiset, jotka on johdettu
seuraavista emäksistä: natriumhydridi, natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, kal-
siumhydroksidi, aluminiumhydroksidi, litiumhydroksidi, magnesiumhydroksidi,
5 sinkkihydroksidi, ammoniakki, etyleenidiamiini, N-metyyliylietyleenidiamiini, lysiini, argi-
niini, ornitiini, koliini, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiini, klooriprokaiini, dietano-
liamiini, prokaiini, N-bentsyylietyleenidiamiini, dietyyliamiini, piperatsiini, tris(hyd-
roksimetyyli)aminometaani, tetrametyyliammoniumhydroksidi ja vastaavat.

10

Alaan perehtyneelle on selvää, että tietyt kaavan (I) yhdisteet voi olla isomeerisiä,
niillä voi olla geometrisiä isomeerejä ja optisia isomeerejä. Geometrisiä isomeerejä
ovat keksinnön mukaisten yhdisteiden cis- ja trans-muodot, joissa on alkenyyliosia.
Optiset isomeerit sisältävät asymmetriakeskuksia. Nämä asymmetriakeskukset voivat
15 toisistaan riippumatta olla joko R- tai S-konfiguraatiossa. Kaikki kaavan (I) kattamat
isomeerit ja niiden seokset sisältyvät keksinnön suoja-alaan.

Sellaisia isomeerejä voidaan erottaa niiden seoksista käyttämällä tai soveltamalla
tunnettuja menetelmiä, esimerkiksi kromatografiamenetelmiä, kuten kiraalikromato-
20 grafiaa ja resoluutiota kiraalisten amiinisuolojen (esimerkiksi α -metyylietyleenidiamiini- tai efedriinisuloja) kautta tai ne voidaan valmistaa erikseen välituotteiden
sopivista isomeereistä, esimerkiksi käyttämällä tai soveltamalla tässä kuvattuja mene-
telmiä.

25 Huomattakoon, että edellä olevassa kaavassa (I) ryhmät R^1 , R^2 ja R^3 voivat olla
kiinnittyneinä mihin tahansa vapaaseen kohtaan bentseenirenkaassa. R^1 voi edulli-
sesti olla kiinnittynyt orto-asemaan ryhmään $-X-CH(R^4)R^5$ (s.o. renkaan 2-asema). R^3
voi edullisesti olla kiinnittynyt renkaan 3-asemaan. R^2 voi olla edullisesti kiinnittynyt
renkaan 5-asemaan (s.o. para edullisimpaan R^1 -asemaan).

30

Kaavaan (I) sisältyvät erityis- ja edulliset yhdisteet ovat yhdisteitä, joissa yksittäiset
osat $R^1 - R^5$, X ja n tarkoittavat toisistaan riippumatta seuraavaa:

R^1 voi erityisesti olla CN.

35

R^2 on edullisesti heteroaryyli-alempi alkoksi, vielä edullisemmin heteroaryylimetoksi.
Esimerkkejä heteroaryylimetoksiryhmistä ovat pyridyylimetoksi (esimerkiksi 3-pyri-
dyylimetoksi tai erityisesti 4-pyridyylimetoksi), pyridatsinyylimetoksi (esimerkiksi

pyridatsin-4-yyliimetoksi), tienyyliimetoksi (esimerkiksi 3-tienyyliimetoksi), isotiatso-lyyliimetoksi (esimerkiksi 4-isotiatsolyyliimetoksi) ja 1,3-bentsodioksolyyliimetoksi (esimerkiksi 1,3-bentsodioksol-5-yyliimetoksi).

5 Kun R^3 on läsnä, halogeenisubstituentti voi edullisesti olla fluori.

R^4 on edullisesti haluttaessa substituoitu aryyli; vielä edullisemmin fenyyli tai erityisesti fenyyli, joka on substituoitu orto-asemassa suhteessa fenyyli-ryhmän kiinnittymiseen muuhun osaan molekyyliä ja haluttaessa edelleen substituoitu. Edullisia fenyyli-ryhmän substituentteja ovat yksi tai useampi (esimerkiksi 1, 2 tai 3) substituentti, jotka on valittu seuraavista: alempi alkyyli (esimerkiksi metyyli), halogeeni (esimerkiksi kloori tai bromi), CN, alempi alkoksi (esimerkiksi metoksi) ja CF_3 .

15 R^5 voi erityisesti olla karboksi.

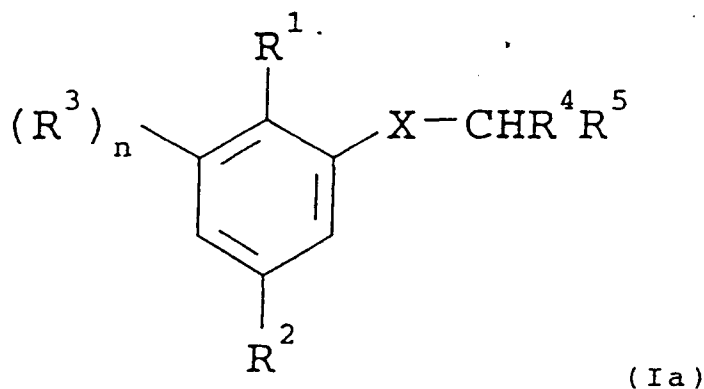
15

X voi erityisesti olla happi.

On selvää, että esillä oleva keksintö on tarkoitettu kattamaan kaikki tässä määriteltyjen erityis- ja edullisten ryhmien yhdistelmät.

20

Eräs erityisryhmä esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joilla on kaava (Ia):



25

30

jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n ja X ovat kuten edellä määriteltiin, ja niiden N-oksidit ja aihiot ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

35 Kaavan (Ia) yhdisteet, joissa R^1 on CN, ovat yleensä edullisia.

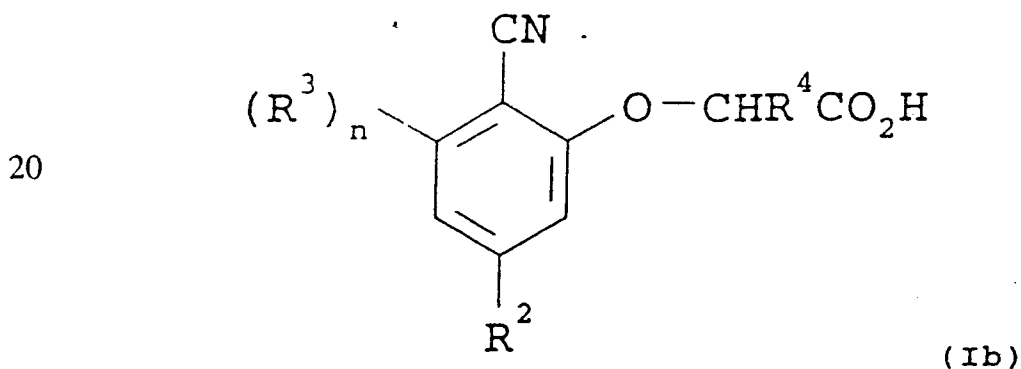
Kaavan (Ia) yhdisteet, joissa R^2 on heteroaryyli-alempialkoksi, erityisesti jokin heteroaryyliimetoksiryhmä, kuten pyridyyliimetoksi (esimerkiksi 3-pyridyyliimetoksi tai

erityisesti 4-pyridyylimetoksi), pyridatsinyylimetoksi (esimerkiksi pyridatsin-4-yyli-
metoksi), tienyylimetoksi (esimerkiksi 3-tienyylimetoksi), isotiatsolyylimetoksi
(esimerkiksi 4-isotiatsolyylimetoksi) ja 1,3-bentsodioksolyylimetoksi (esimerkiksi
1,3-bentsodioksol-5-yyli-
metoksi), ovat myös edullisia.

5

Kaavan (Ia) yhdisteet, joissa $-X-CHR^4R^5$ on $-O-CHR^4R^5$, erityisesti sellaiset, joissa
 R^4 on haluttaessa substituoitu aryyli ja R^5 on karboksi, ovat myös edullisia. Ryhmäs-
sä $-O-CHR^4R^5$ R^4 on edullisesti fenyyli, joka on substituoitu orto-asemassa suhteessa
fenyyliryhmän kiinnittymiseen R^4 -osan muuhun osaan alemmalla alkyylillä (esimer-
kiksi metyyllillä), CF_3 :lla tai kloorisubstituentilla ja on haluttaessa edelleen substituoit-
tu yhdellä tai useammalla halogeenilla, alemmalla alkyylillä, CN- tai alempi alkoksi-
ryhmällä.

Eräs edullinen ryhmä esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet,
joilla on kaava (Ib):



25

jossa R^2 , R^3 , R^4 ja n ovat kuten edellä määriteltiin, ja niiden N-oksidit ja aihiot ja
niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Erityisen edullisia ovat kaavan (Ib) yhdisteet, joissa R^2 on heteroaryylimetoksi ja R^4
on valinnaisesti substituoitu aryyli (esimerkiksi fenyyli, joka on substituoitu orto-
asemassa alemmalla alkyylillä, kuten metyyllillä, CF_3 :lla tai kloorilla, ja on valinnai-
sesti edelleen substituoitu yhdellä tai useammalla, esimerkiksi 1:llä, 2:lla tai 3:lla,
substituentilla, jotka on valittu halogeenin, alemman alkyylin, CN:n ja alemman al-
koxin joukosta).

35

Keksinnön mukaisia erityisyhdisteitä ovat sellaiset, joissa kiraliakeskuksella, joka on
liittynyt hiiliatomilla α osaan X ryhmässä $-X-CHR^4R^5$ tai hiiliatomilla α happi-
atomiin ryhmässä $-O-CH(R^4R^5)CO_2H$, on (S)-konfiguraatio.

Kun kaavoissa (Ia) ja (Ib) on läsnä R^3 , se on erityisesti fluoriatomi.

5 Kaavan (Ib) yhdisteet, joissa R^2 on pyridyylimetoksi (esimerkiksi 3-pyridyylimetoksi tai erityisesti 4-pyridyylimetoksi), pyridatsinyylimetoksi (esimerkiksi pyridatsin-4-yyylimetoksi), tienyylimetoksi (esimerkiksi 3-tienyylimetoksi), isotiatsolyylimetoksi (esimerkiksi 4-isotiatsolyylimetoksi) ja 1,3-bentsodioksolyylimetoksi (esimerkiksi 1,3-bentsodioksol-5-yyylimetoksi) ovat erityisen edullisia.

10 Huomattakoon, että terminologia, jolla kuvataan eräitä tässä patenttivaatimuksilla määriteltyjen yhdisteiden isomeerejä ja joita valmistetaan tuonnempana, on muunnettu UK-prioriteettihakemuksissa GB9504061.4 ja GB9509604.6 [joissa yksittäin valmistettuja enantiomeerejä eroteltiin oikealle kiertyviksi (etuliite +) sen suunnan mukaan, jossa ne määritellyissä olosuhteissa kiertävät tasopolaroitua valoa] käytetyistä röntgensäteellä määritellyn absoluuttisen stereokemian mukaan, joka on liittynyt

15 hiiliatomin α kiraliakeskuksella happiatomiin ryhmässä -O-CH-(2-metyylifenyyli)-CO₂H vertailuesimerkissä, joka kuvataan yhdisteenä (S)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yyylimetoksi)-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo, (-)-efedriinisuoia.

20 Erityisyhdisteitä käytettäväksi keksinnön mukaan valitaan seuraavista:

(RS)-(2-kloorifenyyli)-[2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;

(RS)-[2-syano-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]-fenyylietikkahappo;

(RS)-(2-kloorifenyyli)-[2-syano-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;

25 (RS)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yyylimetoksi)-2-syanofenoksi]-fenyylietikkahappo;

(RS)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yyylimetoksi)-2-syanofenoksi]-(2-trifluorimetyylifenyyli)etikkahappo;

(RS)-[2-syano-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo;

(RS)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yyylimetoksi)-2-syanofenoksi]-(2-kloorifenyyli)etikka-

30 happo;

(RS)-(2-bromifenyyli)-[2-syano-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;

(RS)-(3-kloorifenyyli)-[2-syano-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;

(R)-(2-kloorifenyyli)-[2-syano-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;

(S)-(2-kloorifenyyli)-[2-syano-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;

35 (RS)-[2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]fenyylietikkahappo;

(RS)-[2-syano-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]-(2-fluorifenyyli)etikkahappo;

(RS)-[2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo;

(RS)-[2-syano-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]-(2-trifluorimetyylifenyyli)etikkahappo;

- (RS)-(2-bromifenyyli)-[2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;
 (RS)-[2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-(2-trifluorimetyylifenyyli)etikkahappo;
 (S)-[2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo;
 (RS)-(2-kloorifenyyli)-[2-syano-5-(pyridatsin-4-yylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;
 5 (RS)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yylimetoksi)-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikka-
 happo;
 (RS)-(2-kloorifenyyli)-[2-syano-5-(isotiatsol-4-yylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;
 (RS)-[2-syano-5-(3-pyridyylimetoksi)fenoksi]fenyylietikkahappo;
 (RS)-[2-formyyli-5-(3-tienyyylimetoksi)fenoksi]fenyylietikkahappo;
 10 (RS)-N-{[2-syano-5-(3-tienyyylimetoksi)fenoksi]fenyyliasetyyli}-4-isopropyylibent-
 seenisulfonamidi;
 (RS)-[2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo, asetok-
 simetyyliesteri;
 (RS)-(2-kloorifenyyli)-[2-syano-3-fluori-5-(3-tienyyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;
 15 (RS)-[5-bentsoksatsol-6-yylimetoksi]-2-syanofenoksi]-(2-kloorifenyyli)etikkahappo;
 (RS)-[2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-[2-(3-metyyli)tienyyli]etikkahappo;
 (RS)-[(2-syano-5-(tiatsol-5-yylimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo;
 (RS)-(2-kloorifenyyli)-[2-syano-3-fluori-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;
 (RS)-2-[(2-kloorifenyyli)-(1H-tetratsol-5-yyli)metoksi]-4-(4-pyridyylimetoksi)bentso-
 20 ntriili;
 (RS)-[3-kloori-2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-(2-kloorifenyyli)etikkahappo;
 (RS)-[5-(bentsoksatsol-6-yylimetoksi)-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikka-
 happo;
 25 (S)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yylimetoksi)-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikka-
 happo;
 (S)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yylimetoksi)-2-syano-3-fluorifenoksi]-(2-metyylifenyyli)-
 etikkahappo;
 (RS)-[2-syano-5-(4-(3-fluoripyridyyli)metoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikka-
 happo;
 30 (RS)-2-[(2-metyylifenyyli)-(1H-tetratsol-5-yyli)metoksi]-4-(4-pyridyylimetoksi)-
 bentsonitriili;
 (RS)-4-(1,3-bentsodioksol-5-yylimetoksi)-2-[(2-metyylifenyyli)-(1H-tetrasol-5-yyli)-
 metoksi]bentsonitriili;
 (RS)-[2-syano-3-fluori-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikka-
 35 happo;
 (RS)-[5-(bentsoksatsol-6-yylimetoksi)-2-syano-3-fluorifenoksi]-(2-metyylifenyyli)-
 etikkahappo;
 (RS)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yylimetoksi)-2-syano-3-fluorifenoksi]-(2-metyylifenyyli)-

li)etikkahappo;

(RS)-[5-(bentsoksatsol-5-yyli)metoksi-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikka-
happo;

(RS)-(5-bentsyylioksi-2-syanofenoksi)-(2-metyylifenyyli)etikkahappo;

5 (RS)-[2-syano-5-(furan-3-yyli)metoksi]fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo;

(RS)-N-metoksi-[2-syano-5-(3-tienyyli)metoksi]fenoksi]-(2-metyylifenyyli)asetamidi;
ja niiden solvaatit (esimerkiksi hydraatit) ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät
suolat.

10 Erityisen edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat:

(RS)-(2-kloorifenyyli)-[2-syano-5-(4-pyridyyli)metoksi]fenoksi]etikkahappo;

(S)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yyli)metoksi]-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikka-
happo;

15 (RS)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yyli)metoksi]-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikka-
happo;

(RS)-[2-syano-5-(4-pyridyyli)metoksi]fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo;

(S)-[2-syano-5-(4-pyridyyli)metoksi]fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo;

(RS)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yyli)metoksi]-2-syano-3-fluorifenoksi]-(2-metyylifenyyli)-

20 li)etikkahappo;

(S)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yyli)metoksi]-2-syano-3-fluorifenoksi]-(2-metyylifenyyli)-
etikkahappo; ja

niiden solvaatit (esimerkiksi hydraatit) ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suo-
lat.

25

Eräs erityisen edullinen keksinnön mukainen yhdiste on:

(S)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yyli)metoksi]-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikka-

happo ja sen solvaatit (esimerkiksi hydraatit) ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät
suolat.

30

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä ja niiden N-oksidoilla ja aihioilla ja farmaseuttisesti
hyväksyttävillä suoloilla (joihin tästedes viitataan "keksinnön mukaisina yhdisteinä")
on farmaseuttista aktiivisuutta ja siten niitä voidaan käyttää hoidossa. Tarkemmin
35 sanottuna ne ovat endoteliinin estäjiä, erityisesti endoteliini A:n estäjiä. Keksinnön
mukaisia yhdisteitä sisällytetään siis farmaseuttisiin seoksiin ja käytetään tiettyjä
tauteja sairastavien potilaiden hoitamiseen.

Esillä oleva keksintö koskee siis keksinnön mukaisia yhdisteitä ja seoksia, jotka sisältävät keksinnön mukaisia yhdisteitä, käytettäviksi sellaisen potilaan hoitamiseen, joka sairastaa tai joka on alttiina tiloille, joita voidaan parantaa antamalla potilaalle jotakin endoteliinin estäjää. Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää esimerkiksi hoidettaessa tauteja tai tiloja, joille ovat luonteenomaisia tai joiden etiologiaan kuuluvat patogeeniset endoteliinitasot. Esimerkkejä taudeista tai tiloista, joita voidaan parantaa antamalla endoteliinin estäjiä, kuten keksinnön mukaisia yhdisteitä, ovat verisuoni-iskemia, esimerkiksi aivoverenkiertosairaus, mukaan luettuna aivoiskemia, kuten aivohalvaus ja lukinkalvonalainen verenvuoto, sepelvaltimotauti, kuten sydäninfarkti, akuutti sydäninfarkti mukaan luettuna, koronaarinen sydäntauti, angina, mukaan luettuna epävakaa ja vasospastinen angina, preeklampsia, essentiaalinen ja pulmonaarinen hypertensio ja kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, munuaistaudit, kuten munuaisten äkillinen vajaatoiminta ja munuaisten krooninen vajaatoiminta, syklosporiinin indusoima munuaismyrkytys, erythropoietiinin indusoimat munuaismkomplikaatiot ja hypertensio, gastrointestinaalitaudit, kuten haavaumat ja ärtyvän suolen oireyhtymä, Crohnin tauti, huonosta ääreisverenkierrasta johtuvat runkoli hasten sairaudet, kuten ääreisverisuonten sairaudet, ajoittainen klaudaatio ja kriittisten lihasten iskemia, glaukooma, ateroskleroosi ja sitä muistuttavat taudit, hypertensio, astma, keuhkofibroosi, krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus, migreeni, endotoksiini- tai verenvuotoshokki, Raynaud'n oireyhtymä, hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu, metastoiva eturauhassyöpä, luukato, kuten osteoporoosi, uudelleen ahtautuminen pallolaajennuksen jälkeen, diabeettiset neuropatiat, ja elimen vajaatoiminnan, erityisesti leikkauksen tai elimen siirron, kuten maksan siirron aiheuttaman vajaatoiminnan hoitamiseen. Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös hoitona haavojen paranemisen edistämiseksi ja täydennyshoitoaineina syövän hoidossa.

Keksintö koskee erään toisen tunnusmerkkinsä mukaan menetelmää ihmis- tai eläinpotilaan, joka sairastaa tiloja tai on alttiina tiloille, joita voidaan parantaa antamalla jotakin endoteliinin, erityisesti ET_A -n, estäjää, esimerkiksi edellä kuvattuja tauteja, hoitamiseksi ja tässä menetelmässä potilaalle annetaan tehokas määrä keksinnön mukaista yhdistettä. "Tehokas määrä" on tarkoitettu kuvaamaan esillä olevan keksinnön mukaisen yhdisteen määrää, joka estää tehokkaasti endoteliinia ja tuottaa siten halutun terapeuttilisen vaikutuksen.

Esillä oleva keksintö koskee myös farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät ainakin yhtä keksinnön mukaista yhdistettä liitettynä johonkin farmaseuttisesti hyväksyttävään kantajaan tai päällysteeseen. Käytännössä esillä olevan keksinnön mukaisia

yhdisteitä annetaan yleensä parenteraalisesti, rektaalisesti tai oraalisesti. Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa myös paikallisesti ääreisverenkierron sairauksien hoitamiseksi.

- 5 Keksinnön mukaisia seoksia voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä käyttäen yhtä tai useampaa farmaseuttisesti hyväksyttävää apuainetta tai täyteainetta. Apuaineita ovat muun muassa laimenteet, steriilit vesipitoiset väliaineet ja erilaiset myrkyttömät orgaaniset liuotteet. Seokset voivat olla tablettien, kapseleiden, pillereiden, rakeiden, jauheiden, vesipitoisten liuoksien tai lietteiden, injektoitavien liuoksien, 10 eliksiirien, emulsiovoiteiden, voiteiden tai siirappien muodossa ja ne voivat sisältää yhtä tai useampaa ainetta, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat makeutusaineet, maunparannusaineet, väriaineet tai stabilaattorit, farmaseuttisesti hyväksyttävien valmisteiden aikaansaamiseksi.

- 15 Kantajan ja tehoaineen pitoisuus kantajassa määritetään yleensä tuotteen liukoisuuden ja kemiallisten ominaisuuksien, kysymykseen tulevan antotavan ja farmakologian käytännössä huomioitavien säännösten mukaan. Esimerkiksi sellaisia täyteaineita kuten laktoosia, natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia, dikalsiumfosfaattia ja hajotusaineita kuten tärkkelystä, algiinihappoa ja eräitä kompleksisilikaatteja yhdistettynä 20 voiteluaineisiin, kuten magnesiumstearaattiin, natriumlauryylisulfaattiin ja talkkiin, voidaan käyttää tablettien valmistukseen. Kapseleiden valmistamiseksi on edullista käyttää laktoosia ja suurimoolimassaisia polyeteeniglykoleja. Kun käytetään vesipitoisia lietteitä tai liuoksia, ne voivat sisältää emulgaattoreita tai aineita, jotka helpottavat liettämistä tai solubilisointia. Laimennusaineita kuten sakkaroosia, etanolia, 25 polyeteeniglykolia, propeeniglykolia, glyserolia ja kloroformia voidaan myös käyttää.

- Parenteraalista lääkintää varten käytetään keksinnön mukaisten tuotteiden emulsioita, suspensioita tai liuoksia kasviöljyssä, esimerkiksi seesamiöljyssä, maapähkinäöljyssä tai oliiviöljyssä, tai vesipitoisissa orgaanisissa liuotteissa kuten vedessä ja propeeniglykolissa, injisoitavissa orgaanisissa estereissä kuten etyylioleaatissa, sekä 30 steriilejä vesipitoisia liuoksia farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista. Keksinnön mukaisten tuotteiden suolojen liuokset ovat erityisen käyttökelpoisia, kun lääkettä annetaan lihaksensisäisenä tai ihonalaisena injektiona. Vesipitoisia liuoksia, joihin kuuluvat myös suolojen liuokset puhtaassa tislatussa vedessä, voidaan myös käyttää 35 laskimonsisäiseen antoon edellyttäen, että niiden pH säädetään sopivaksi, että ne on huolellisesti puskuroitu ja tehty isotonisiksi riittävällä määrällä glukoosia tai natriumkloridia ja että ne on steriloitu kuumentamalla, säteilyttämällä tai mikrosuodatuksella.

Inhaloitavaksi sopivia seoksia, jotka sisältävät jonkin keksinnön mukaisen yhdisteen, voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla. Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan liuottaa tai liettää johonkin sopivaan kantajaan käytettäväksi sumuttimessa tai liete-
 5 tai liusaerosolissa tai niitä voidaan absorboida tai adsorboida johonkin sopivaan kantajaan käytettäväksi kuivajauheinhalaattorissa.

Kiinteitä koostumuksia rektaalista antoa varten ovat peräpuikot, jotka on formuloitu tunnettujen menetelmien mukaisesti ja jotka sisältävät vähintään yhtä keksinnön mu-
 10 kaista yhdistettä.

Paikalliseen lääkintään sopivia koostumuksia ovat emulsiovoiteet ja voiteet, jotka on formuloitu tunnetuilla menetelmillä, kuten käyttämällä paikallisesti käytettäviä kan-
 15 taita, kuten Plastibase® (polyeteenillä geelilytetty mineraaliöljy), jotka sisältävät ai-
 nakin yhtä keksinnön mukaista yhdistettä.

Aktiivisen aineosan prosenttiosuus keksinnön mukaisissa koostumuksissa voi vaih-
 della, mutta sen tulisi kuitenkin muodostaa sellainen osuus, että saadaan sopiva an-
 nos. On selvää, että useita yksikköannosmuotoja voidaan antaa suunnilleen samanai-
 20 kaisesti. Käytettävän annoksen määrittää hoitava lääkäri ja se riippuu toivotusta tera-
 peuttisesta vaikutuksesta, antotavasta ja hoidon kestosta sekä potilaan tilasta. Aikui-
 sella annokset ovat yleensä noin 0,01 mg - noin 100 mg painokiloa kohti, edullisesti
 noin 0,02 mg - noin 50 mg painokiloa kohti ja vielä edullisemmin noin 0,1 mg - noin
 25 mg painokiloa kohti (eli noin 1 - 5000 mg, edullisesti noin 5 - noin 2000 mg) yh-
 25 tenä annoksena tai jaettuna 2 - 4 annokseen päivässä. Kussakin kysymyksessä ole-
 vassa tapauksessa annokset määritetään hoidettavalle luonteenomaisten tekijöiden
 kuten iän, painon, yleisen terveydentilan ja muiden ominaisuuksien, jotka saattavat
 vaikuttaa lääkkeen tehoon, mukaan.

Keksinnön mukaisia koostumuksia voidaan antaa niin usein kuin on tarpeellista ha-
 lutun terapeuttisen vaikutuksen aikaansaamiseksi. Joillakin potilailla vaste saadaan
 nopeasti suurempaan tai pienempään annokseen ja heille saattavat olla sopivia paljon
 pienemmät ylläpitoannokset. Toiset potilaat taas voivat tarvita pitkäaikaista hoitoa 1 -
 4 annoksella vuorokaudessa kunkin yksittäisen potilaan fysiologisten vaatimusten
 35 mukaan. Yleensä tehoainetta voidaan antaa suun kautta 1 - 4 kertaa vuorokaudessa.
 Sanomattakin on selvää, että toisille potilaille saattaa olla tarpeen määrätä vain yksi
 tai kaksi annosta vuorokaudessa.

Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa myös yhdessä endoteliinia muuttavien entsyymi-inhibiittorien, angiotensiini II:n reseptoriantagonistien, reniinin estäjien, angiotensiiniä muuttavien entsyymi-inhibiittorien, α - ja β -adrenoseptoriagonistien ja -antagonistien, diureettien, kaliumkanavien aktivaattorien, kalsiumkanavien antagonistien, nitraattien, antiarytmisten aineiden, positiivisten inotrooppisten aineiden, serotoniinireseptorien agonistien ja antagonistien, verihiutaleita aktivoivan tekijän antagonistien, histamiinireseptorin antagonistien, protonipumpun estäjien, antitromboottisten ja trombolyyttisten aineiden, lipidipitoisuutta alentavien aineiden, antibioottien ja fosfodiesteriaasin estäjien kanssa. Mikäli nämä yhdistelmätuotteet

5 formuloidaan kiinteäksi annokseksi, esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä käytetään alla kuvattuina annoksina ja muuta farmaseuttisesti aktiivista ainetta sen hyväksytyjen annosrajojen puitteissa. Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan myös formuloida tai käyttää yhdessä sieniä tuhoavien ja immunosuppressiivisten aineiden, kuten amfoterisiini B:n, syklosporiinien ja vastaavien kanssa sellais-

10 ten yhdisteiden sivuvaikutuksien hypertension ja munuaistoksisuuden vastavaikutukseksi. Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös hemodialyysin yhteydessä.

Esillä olevan keksinnön alaan kuuluvat yhdisteet ovat farmakologisesti erittäin aktiivisia kirjallisuudessa kuvattujen ja tässä esimerkkinsäksessä yksityiskohtaisesti raportoitujen kokeiden mukaan, joiden kokeiden tulosten uskotaan korreloivan farmakologisen tehon kanssa ihmisissä ja muissa nisäkkäissä.

Niinpä vielä erään toteutusmuodon mukaan tuomme käyttöön keksinnön mukaisen

25 yhdisteen, joka on tarkoitettu käytettäväksi ihmis- tai eläinpotilaan, joka sairastaa tiloja tai on alttiina tiloille, joita voidaan parantaa antamalla jotakin endoteliinin, erityisesti ET_A :n, estäjää, hoitamiseen.

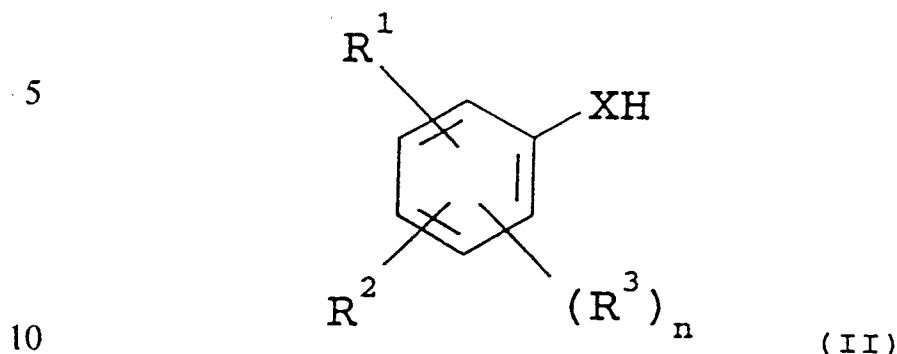
Eräs toinen toteutusmuoto koskee keksinnön mukaisen yhdisteen käyttöä valmistettaessa lääkettä, joka on tarkoitettu käytettäväksi ihmis- tai eläinpotilaan, joka sairastaa tiloja tai on alttiina tiloille, joita voidaan parantaa antamalla jotakin endoteliinin, erityisesti ET_A :n, estäjää, hoitamiseen.

30

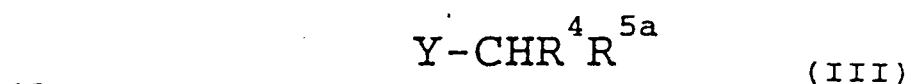
Kaavan (I) yhdisteitä voidaan valmistaa käyttämällä tai soveltamalla tunnettuja menetelmiä, mikä tarkoittaa menetelmiä, joita on käytetty aikaisemmin tai kuvattu kirjallisuudessa. Seuraavissa menetelmissä $R^1 - R^5$, X ja n ovat kuten kaavassa (I) määritellään, jollei muuta mainita.

35

Niinpä ensimmäisen menetelmän (A) mukaan kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, jolla on kaava (II)



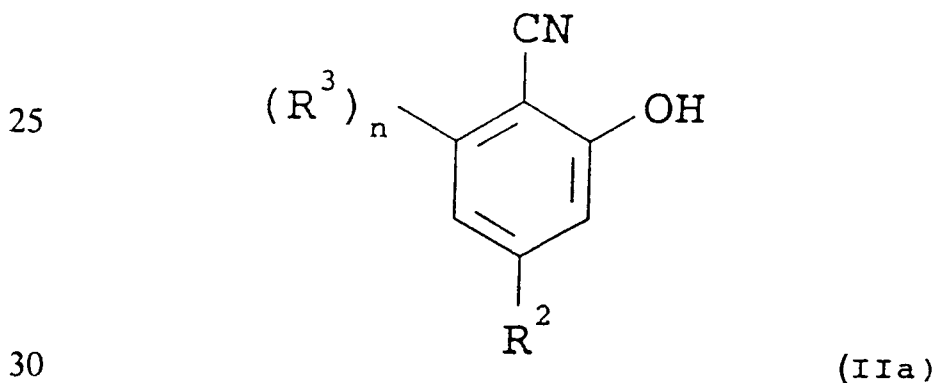
reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava (III)



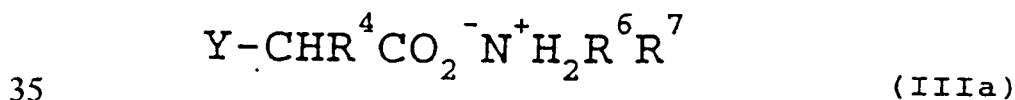
jossa Y on jokin lähtevä ryhmä, kuten halogeeniatomi tai aryyli- tai alkyylisulfonyylioksiryhmä (esimerkiksi metaani- tai p-tolueenisulfonyylioksi) ja R^{5a} on jokin R^5 :n suojattu johdos, mukaan luettuina karboksyylihapon ammoniumsuolat, min-
kä jälkeen suojaava ryhmä poistetaan.

20

Kaavan (Ib) yhdisteitä voidaan siis valmistaa antamalla yhdisteen, jolla on kaava (IIa)



reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava (IIIa)



jossa kationi on johdettu jostakin klassisesta kiraalisesta emäksestä (esimerkiksi efedriinistä). Erityisiä kaavan (Ib) yhdisteitä, joissa ryhmään $O-CHR^4CO_2H$ liittyvällä kiraliakeskuksella on (S)-konfiguraatio, valmistetaan antamalla kaavan (IIa) mu-

kaisen yhdisteen reagoida kaavan (IIIa) mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kationi $N^+H_2R^6R^7$ on johdettu (-)-efedriinistä.

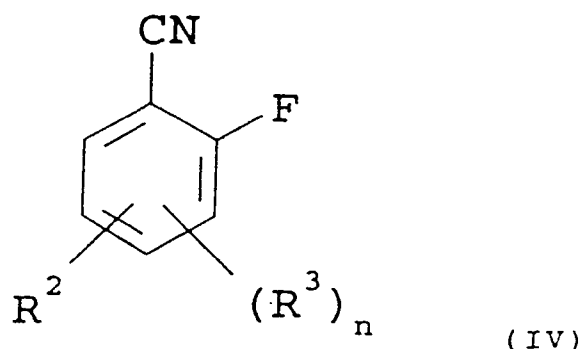
Tämä syrjäytysreaktio tapahtuu jonkin sopivan emäksen, kuten jonkin alkalimetallikarbonaatin (esimerkiksi kaliumkarbonaatin, cesiumkarbonaatin), jonkin alkalimetallialkoksidin (esimerkiksi kalium-t-butoksidin), jonkin alkalimetallifosfaatin (esimerkiksi kaliumfosfaatin), läsnäollessa, joka on erityisen sopiva emäs yhdisteen (IIa) reaktioon yhdisteen (IIIa) kanssa, minkä jälkeen tarpeen vaatiessa poistetaan kaikki läsnäolevat suojaryhmät. Reaktio tapahtuu edullisesti jossakin inertissä liuotteessa, kuten eetterissä (esimerkiksi tetrahydrofuraanissa) valinnaisesti sekoitettuna johonkin ketoniin (esimerkiksi tert-butyylimetyyliketoniin), jossakin ketonissa (esimerkiksi asetonissa tai metyylietyyliketonissa) tai jossakin dipolaarisessa aproottisessa liuotteessa (esimerkiksi dimetyyliformamidissa). Reaktio tapahtuu sopivasti lämpötilassa, joka on noin 10°C:sta refluksointilämpötilaan.

15

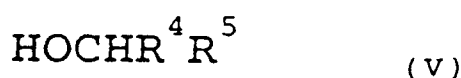
Kun R^{5a} on jokin alkoksikarbonyyliryhmä, kuten metoksikarbonyyli, muuttaminen karboksyyli ryhmäksi voidaan suorittaa hydrolyysin avulla käyttämällä jotakin emästä, kuten jotakin alkalimetallihydroksidia tai -karbonaattia (esimerkiksi natriumhydroksidia, litiumhydroksidia, kaliumhydroksidia tai kaliumkarbonaattia) jonkin orgaanisen liuotteen, kuten jonkin eetterin (esimerkiksi dioksaanin tai tetrahydrofuraanin) läsnäollessa sopivasti sekoitettuna veteen. Reaktio voidaan sopivasti toteuttaa lämpötilassa, joka ulottuu suunnilleen huoneenlämpötilasta refluksointilämpötilaan. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää happohydrolyysiä esimerkiksi käyttämällä jotakin epäorgaanista happoa, kuten kloorivetyhappoa jossakin orgaanisessa liuotteessa, kuten eetterissä (esimerkiksi dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa) sopivasti veteen sekoitettuna. Reaktio voidaan sopivasti toteuttaa lämpötilassa, joka ulottuu suunnilleen huoneenlämpötilasta noin 80°C:seen. Kun R^{5a} on t-butoksikarbonyyliryhmä, hydrolyysi voidaan sopivasti toteuttaa käyttämällä trifluorietikkahappoa suunnilleen huoneenlämpötilassa.

30

Erään toisen menetelmän (B) mukaan kaavan (I) yhdiste, jossa R^1 on CN, joka on kiinnittynyt renkaan 2-asemaan, voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, jolla on kaava (IV)

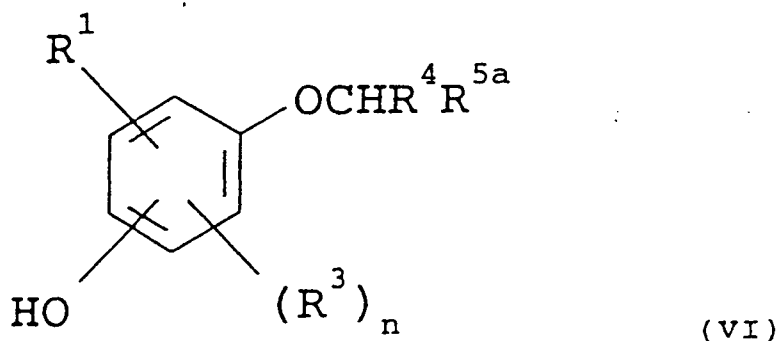


10 reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava (V)



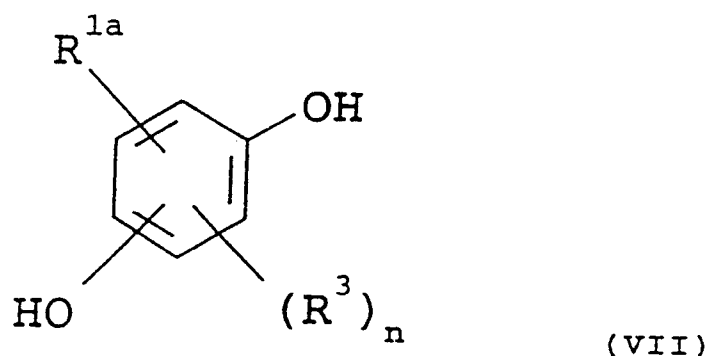
15 tai jonkin vastaavan tiolin kanssa. Kaavan (V) yhdiste käsitellään aluksi jollakin sopivalla emäksellä, kuten natriumhydridillä, alkalimetallisuolan muodostamiseksi, jonka annetaan reagoida yhdisteen (IV) kanssa, edullisesti jossakin inertissä liuotteessa, kuten dimetyylisulfoksidissa, ja sopivasti lämpötilassa, joka ulottuu suunnilleen huoneenlämpötilasta noin 100°C:seen. Tiolijohdos voidaan sopivasti käsitellä jollakin sopivalla emäksellä, kuten jollakin alkalimetallialkoksidilla (esimerkiksi natriummetoksidilla tai kalium-t-butoksidilla) ja reagoittaa yhdisteen (IV) kanssa jonkin sopivan liuotteen (esimerkiksi jonkin alkoholin, kuten metanolin, tai jonkin eetterin, kuten tetrahydrofuraanin) läsnäollessa lämpötilassa, joka ulottuu suunnilleen huoneenlämpötilasta refluksointilämpötilaan.

25 Eräässä toisessa menetelmässä (C) kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa X on happi ja R² on aryyli-alempi alkoksi tai heteroaryyli-alempi alkoksi, käsitellään yhdiste, jolla on kaava (VI)



jossa R^{5a} on kuten edellä määriteltiin, jollakin aryylialkyyli- tai heteroaryylialkyylihalidilla jonkin sopivan emäksen, kuten jonkin alkalimetallikarbonaatin (esimerkiksi

- kaliumkarbonaatin) tai jonkin alkalimetallihydridin (esimerkiksi natriumhydridin) läsnäollessa, minkä jälkeen tarpeen niin vaatiessa mahdolliset suojaryhmät poistetaan. Syrjäytysreaktio toteutetaan edullisesti jossakin inertissä liuotteessa kuten jossakin ketonissa (esimerkiksi asetonissa tai metyylietyyliketonissa) tai jossakin dipolaarisessa aproottisessa liuotteessa, kuten dimetyyliformamidissa, sopivasti lämpötilassa, joka ulottuu suunnilleen huoneenlämpötilasta refluksointilämpötilaan. Vaihtoehtoisesti kaavan (VI) mukainen yhdiste voidaan käsitellä aryylialkyyli- tai heteroaryylialkyylialkoholilla jonkin triaryylifosfiinin, kuten trifenyylifosfiinin, ja jonkin dialkyyliesterin, kuten atsodikarboksyylihapon di-isopropyyli- tai dietyyliesterin, läsnäollessa, minkä jälkeen tarpeen niin vaatiessa mahdolliset läsnäolevat suojaryhmät poistetaan. Reaktio toteutetaan edullisesti jossakin inertissä liuotteessa, kuten tetrahydrofuraanissa, edullisesti lämpötilassa, joka ulottuu 0°C:sta suunnilleen huoneenlämpötilaan.
- 15 Yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R^5 on jokin karboksyylihappoisosteeri, voidaan valmistaa tässä kuvatuilla menetelmillä tai sopivasti vastaavasta haposta. Esimerkiksi kaavan (I) yhdisteitä, joissa R^5 on alkyylisulfonyylikarbamyyli, aryyliisulfonyylikarbamyyli tai heteroaryyliisulfonyylikarbamyyli, X on happi ja R^2 on aryyli-alempi alkoksi tai heteroaryyli-alempi alkoksi, valmistetaan käsittelemällä kaavan (I)
- 20 yhdiste, jossa R^5 on karboksi, jollakin aktivointiaineella, kuten N,N'-karbonyylidiimidatsolilla, jossakin inertissä liuotteessa, kuten dikloorimetaanissa, minkä jälkeen sen annetaan reagoida jonkin alkyylisulfonamidin, aryyliisulfonamidin tai heteroaryyliisulfonamidin natriumsuolan kanssa ja mahdolliset läsnäolevat suojaryhmät poistetaan. Reaktio tapahtuu edullisesti jossakin dipolaarisessa aproottisessa liuotteessa, kuten dimetyyliformamidissa suunnilleen huoneenlämpötilassa.
- 25 Yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa R^5 on jokin karboksyylihapo, kuten jokin karboksyylihapoalkyyliesteri, asyylioksialkyyliesterit mukaan luettuina, "aihioita" voidaan sopivasti valmistaa vastaavasta haposta esimerkiksi antamalla jonkin sopivan alkyylihalidin, asyylioksialkyylihalidit mukaan luettuina, reagoida jonkin sopivan emäksen, kuten jonkin alkalimetallikarbonaatin (esimerkiksi kaliumkarbonaatin) tai jonkin alkalimetallihydridin (esimerkiksi natriumhydridin) läsnäollessa. Reaktio toteutetaan edullisesti jossakin dipolaarisessa aproottisessa liuotteessa, kuten dimetyyliformamidissa, suunnilleen huoneenlämpötilassa.
- 30
- 35 Kaavan (II) mukaisia väliyhdisteitä, joissa R^2 on aryyli-alempi alkyyli tai heteroaryyli-alempi alkoksi ja X on happiatomi, voidaan sopivasti valmistaa käsittelemällä yhdiste, jolla on kaava (VII)



jossa R^{1a} on CHO, ryhmien R^2 ja R^1 istuttamiseksi sopivasti tähän sekvenssiin.

Ryhmä R^2 voidaan sopivasti istuttaa reaktiolla jonkin aryyli- tai heteroaryylihalidin kanssa tai aryylin tai heteroaryylimetanolin kanssa menetelmän (C) menettelyn mukaisesti.

- 15 Kun R^1 on CN, tämä ryhmä voidaan istuttaa tavanomaisin keinoin, esimerkiksi käsittelemällä vastaava aldehydi hydroksyyliamiinilla tai jollakin sen suolalla (esimerkiksi hydrokloridisuolalla), jolloin saadaan oksiimi, joka sitten voidaan dehydrata esimerkiksi käyttämällä etikkahappoanhydridiä. Vaihtoehtoisesti aldehydin voidaan antaa reagoi jonkin nitroalkanin kanssa etikkahapossa, edullisesti natriumasetatin tai ammoniumvetyfosfaatin läsnäollessa menettelyn mukaan, jota on kuvattu julkaisussa JACS 1961, 83, 2203. Vaihtoehtoisesti aldehydin voidaan antaa reagoida hydroksyyliamiini-O-sulfonihapon kanssa edullisesti jossakin alkoholipitoisessa liuotteessa (esimerkiksi vesipitoisessa etanolissa) ja sopivasti lämpötilassa, joka on suunnilleen huoneenlämpötila, ja sen jälkeen käsittelemällä jollakin alkalimetallihydroksidilla, kuten natriumhydroksidilla.

- 25 Kun R^1 on CH_2CN , tämä ryhmä voidaan istuttaa pelkistämällä aldehydi CH_2OH :ksi ja sen jälkeen muuttamalla konventionaalisesti hydroksiryhmä joksikin sopivaksi lähteväksi ryhmäksi, kuten halogeeniksi, alkyylisulfonyylioksiksi tai aryylisulfonyylioksiksi, joka sitten muutetaan CH_2CN :ksi tavanomaisella syrjäytysreaktiolla käyttämällä jotakin epäorgaanista nitriliä.

- 30 Kun R^1 on $CH=CHCN$ tai $CH=CHCO_2H$, nämä ryhmät voidaan istuttaa konventionaalisella Wittigin tai Horner-Emmonsin reaktiolla vastaavalla aldehydillä, minkä jälkeen mahdolliset suojaryhmät poistetaan tarpeen niin vaatiessa.

On selvää, että edellä mainittuja konversioita voidaan soveltaa myös yhdisteeseen, jossa yksi tai molemmat kaavan (VII) hydroksyyli ryhmistä on korvattu SH:lla sellai-

sen yhdisteen aikaansaamiseksi, jossa X on rikki ja/tai R^2 on aryyli-alempi alkyylitio tai heteroaryyli-alempi alkyylitio.

5 Kaavan (III) mukaisia yhdisteitä, joissa Y on bromiatomi, voidaan sopivasti valmistaa antamalla vastaavan yhdisteen, jossa Y on vety, reagoida N-bromisukkinimidin ja atsobisisobutyronitriilin kanssa jossakin inertissä liuotteessa, kuten esimerkiksi kloroformissa, suunnilleen refluksointilämpötilassa.

10 Kaavan (III) mukaisia yhdisteitä, joissa Y on bromiatomi, voidaan sopivasti valmistaa antamalla vastaavan yhdisteen, jossa Y on hydroksyyli, reagoida hiilitetrabromidin ja trifenyylifosfiinin kanssa jossakin inertissä liuotteessa, kuten esimerkiksi dikloorimetaanissa, suunnilleen huoneenlämpötilassa.

15 Kaavan (III) mukaisia yhdisteitä, joissa Y on bromi- tai klooriatomi, voidaan valmistaa myös antamalla vastaavan yhdisteen, jossa Y on hydroksyyli, reagoida tionyylibromidin tai tionyylikloridin kanssa jossakin inertissä liuotteessa, kuten esimerkiksi tolueenissa, suunnilleen huoneenlämpötilassa.

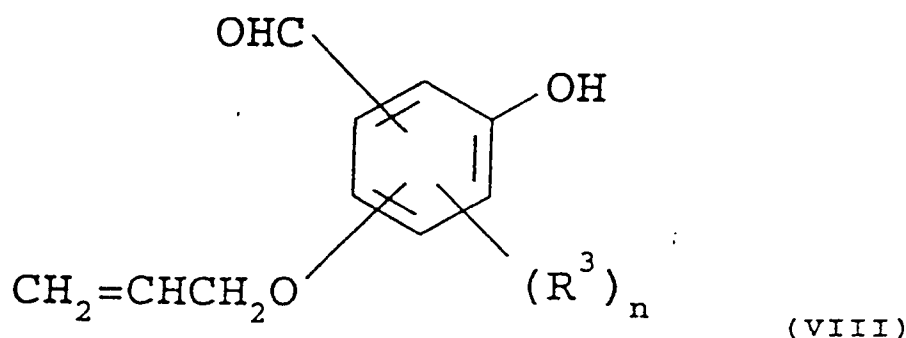
20 Kaavan (III) mukaisia yhdisteitä, joissa Y on alkyylisulfonyylioksi, kuten esimerkiksi metaanisulfonyylioksi, tai aryylisulfonyylioksi, kuten esimerkiksi p-tolueenisulfonyylioksi, voidaan sopivasti valmistaa antamalla vastaavan yhdisteen, jossa Y on hydroksyyli, reagoida jonkin alkyyli- tai aryylisulfonyylihalidin, kuten esimerkiksi metaani- tai p-tolueenisulfonyylihalidin kanssa jonkin emäksen, kuten esimerkiksi pyridiinin, läsnäollessa. Reaktio voidaan toteuttaa jossakin inertissä liuotteessa, kuten esimerkiksi jossakin halogenoidussa hiilivedyssä (esimerkiksi dikloorimetaanis-
sa) lämpötilassa, joka ulottuu suunnilleen huoneenlämpötilasta refluksointilämpötilaan.

30 Kaavan (IIIa) mukaisia yhdisteitä, joissa Y on bromiatomi ja kationi $N^+H_2R^6R^7$ on johdettu jostakin klassisesta kiraalisesta emäksestä [esimerkiksi (-)-efedriinistä], voidaan valmistaa antamalla kaavan (III) mukaisten yhdisteiden, joissa Y on bromiatomi ja R^{5a} on karboksi, reagoida jonkin sopivan kiraalisen emäksen [esimerkiksi (-)-efedriinin] kanssa jonkin rasemisoitumista edistävän aineen (esimerkiksi tetra-n-butyylammoniumbromidin) läsnäollessa. Reaktio toteutetaan jossakin inertissä liuotteessa, kuten esimerkiksi etyyliasetaatissa, suunnilleen huoneenlämpötilassa.

Kaavan (IV) mukaisia yhdisteitä, joissa R^2 on aryyli-alempi alkoksi tai heteroaryyli-alempi alkoksi, voidaan sopivasti valmistaa vastaavista yhdisteistä, joissa R^2 on hyd-

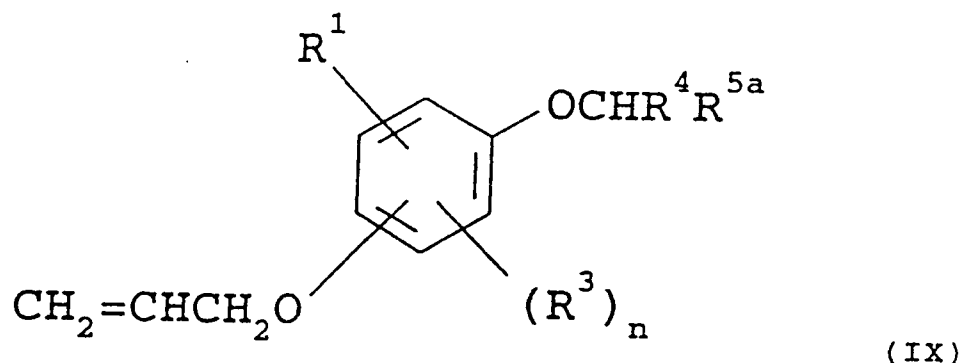
roksyyli, edellä menetelmässä (C) kuvatulla tavalla. Fenoliprekursorit ovat joko tunnettuja yhdisteitä, joita on kuvannut esimerkiksi S.M. Kelly, *Helv. Chim. Acta* 1984, osa 67, s. 1572-1579, tai niitä voidaan valmistaa siinä kuvatun kaltaisilla menetelmillä. Vastaavia tioleja voidaan myös käyttää valmistettaessa kaavan (IV) mukaisia yhdisteitä, joissa R^2 on aryyl-alempi alkyylitio tai heteroaryyl-alempi alkyylitio.

Kaavan (VI) mukaisia yhdisteitä voidaan sopivasti valmistaa kaavan (VII) mukaisista yhdisteistä, joissa R^{1a} on CHO, ensiksi käsittelemällä mainittu kaavan (VII) mukainen yhdiste jollakin allyylihalidilla (esimerkiksi allyylibromidilla) jonkin sopivan emäksen, kuten esimerkiksi jonkin karbonaatin (esimerkiksi kaliumkarbonaatin) läsnäollessa, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava (VIII)



Reaktio saadaan helpommaksi lisäämällä kaliumjodidia ja tetrabutyyliammoniumbromidia. Reaktio toteutetaan edullisesti jossakin inertissä liuotteessa, kuten esimerkiksi jossakin ketonissa (esimerkiksi asetonissa tai metyylietyyliketonissa) lämpötilassa, joka ulottuu suunnilleen huoneenlämpötilasta refluksointilämpötilaan. Vaihtoehtoisesti reaktio voidaan toteuttaa jonkin alkalimetallihydridin, kuten esimerkiksi natriumhydridin, läsnäollessa jossakin dipolaarisessa aprottisessa liuotteessa, kuten esimerkiksi dimetyyliformamidissa, lämpötilassa, joka ulottuu suunnilleen huoneenlämpötilasta noin 100°C:seen.

Ryhmä CHO kaavan (VIII) mukaisessa yhdisteessä voidaan sitten muuttaa halutuksi ryhmäksi R^1 käyttämällä edellä kuvattuja menettelytapoja. Mainittu yhdiste voidaan sitten muuttaa yhdisteeksi, jolla on kaava (IX)



käsittlemällä se jollakin kaavan (III) mukaisella yhdisteellä edellä menetelmässä (A) kuvattujen menettelytapojen mukaisesti. Lopuksi kaavan (IX) mukainen yhdiste voidaan muuttaa kaavan (VI) mukaiseksi yhdisteeksi antamalla sen reagoida 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaanin ja tris(trifenyylifosfiini)rodium(I)kloridin kanssa, edullisesti jossakin alkoholipitoisessa liuotteessa (esimerkiksi vesipitoisessa etanolissa) ja sopivasti lämpötilassa, joka ulottuu suunnilleen huoneenlämpötilasta refluksointilämpötilaan.

Kaavan (V) väliyhdisteet, niiden tiolijohdokset ja kaavan (III) mukaiset yhdisteet, joissa Y on vety tai hydroksyyli, ovat joko tunnettuja yhdisteitä, joita on kuvattu esimerkiksi julkaisuissa J. Med. Chem., 17, 34 (1974), Org. Synth. Coll. Vol. I, sivu 336, Ark. Kemi, 24B(15), (1947), EP-A-0617001 ja Tetrahedron Letters, 36, 1759, (1995), tai niitä voidaan valmistaa käyttämällä niissä kuvattujen kaltaisia menetelmiä.

15

Kaavan (V) mukaisia väliyhdisteitä voidaan myös valmistaa vastaavista ketoestereistä pelkistämällä natriumboorihydridillä jossakin inertissä liuotteessa, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanissa 0°C:ssa tai noin 0°C:ssa, ja sen jälkeen hydrolysoimalla käyttämällä jotakin emästä, kuten esimerkiksi jotakin alkalimetallihydroksidia (esimerkiksi natriumhydroksidia) jonkin orgaanisen liuotteen, kuten esimerkiksi jonkin eetterin (esimerkiksi dioksaanin) läsnäollessa sopivasti veteen sekoitettuna. Reaktio voidaan toteuttaa lämpötilassa, joka ulottuu suunnilleen huoneenlämpötilasta refluksointilämpötilaan.

25 Kaavan (VII) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä, joita on helposti saatavilla kaupallisista lähteistä. Vastaavat merkaptaanit ovat joko alalla tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa kaavan (VII) yhdisteistä käyttämällä rutiinimenettelyjä.

30 Keksinnön vielä erään tunnusmerkin mukaan tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden happoadditiosuoloja valmistetaan antamalla vapaan emäksen reagoida sopivan hapon kanssa, käyttämällä tai soveltamalla tunnettuja menetelmiä. Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden happoadditiosuoloja voidaan esimerkiksi valmistaa joko liuottamalla vapaa emäs vesipitoiseen tai vesi-alkoholipitoiseen liuokseen tai muihin sopiviin liuotteisiin, jotka sisältävät sopivan hapon, ja eristämällä suola haihduttamalla liuos, tai antamalla vapaan emäksen ja hapon reagoida keskenään jossakin orgaanisessa liuotteessa, jolloin suola erottuu suoraan tai se voidaan ottaa talteen konsentroimalla liuos.

Tämän keksinnön mukaiset lähtöyhdisteet voidaan regeneroida happoadditiosuoloista käyttämällä tai soveltamalla tunnettuja menetelmiä. Keksinnön mukaiset lähtöyhdisteet voidaan esimerkiksi regeneroida niiden happoadditiosuoloista käsittelemällä ne jollakin alkalilla, kuten esimerkiksi natriumbikarbonaattivesiliuoksella tai ammoniakkivesiliuoksella.

Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden metallisuoloja voidaan valmistaa saattamalla valitun metallin hydridi, hydroksidi, karbonaatti tai vastaava reaktiivinen yhdiste vesipitoisessa tai orgaanisessa liuotteessa kosketukseen yhdisteen vapaan happomuodon kanssa. Käytettävä vesipitoinen liuote voi olla vettä tai se voi olla veden ja jonkin orgaanisen liuotteen, edullisesti jonkin alkoholin, kuten esimerkiksi metanolin tai etanolin, jonkin ketonin, kuten esimerkiksi asetonin, jonkin alifaattisen eetterin, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanin, tai jonkin esterin, kuten esimerkiksi etyyliasetaatin, seos. Sellaiset reaktiot toteutetaan tavallisesti huoneenlämpötilassa, mutta ne voidaan, jos niin halutaan, toteuttaa kuumentamalla.

Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden amiinisuoloja voidaan valmistaa saattamalla amiini jossakin vesipitoisessa tai orgaanisessa liuotteessa kosketukseen yhdisteen vapaan happomuodon kanssa. Sopivia vesipitoisia liuotteita ovat vesi ja veden ja alkoholien, kuten esimerkiksi metanolin tai etanolin, eettereiden, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanin, nitiilien, kuten esimerkiksi asetonitriilien, tai ketonien, kuten esimerkiksi asetonin, seoksia. Aminohapposuoloja voidaan valmistaa samalla tavoin.

Tämän keksinnön mukaiset lähtöyhdisteet voidaan regeneroida emäsadditiosuoloista käyttämällä tai soveltamalla tunnettuja menetelmiä. Keksinnön mukaiset lähtöyhdisteet voidaan esimerkiksi regeneroida niiden emäsadditiosuoloista käsittelemällä ne jollakin hapolla, kuten esimerkiksi kloorivetyhapolla.

Kuten alaan perehtyneille lienee selvää, eräät tämän keksinnön mukaisista yhdisteistä eivät muodosta pysyviä happoadditiosuoloja. Happoadditiosuoloja muodostavat kuitenkin todennäköisimmin tämän keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa on tyyppisen sisältävä heteroaryyliryhmä.

Yhtä hyvin kuin keksinnön mukaisten yhdisteiden suolat ovat itsessään käyttökelpoisia vaikuttavina yhdisteinä, niitä voidaan myös käyttää yhdisteiden puhdistamistarkoituksiin, esimerkiksi käyttämällä hyväksi suolojen ja lähtöyhdisteiden, sivutuotteiden ja/tai lähtöaineiden liukoisuuseroja alaan perehtyneen tuntemilla menetelmillä.

lä.

Lienee selvää, että on tarpeen suojata mahdolliset labiilit ryhmät, kuten esimerkiksi hydroksyyli-ryhmät, tiettyjä edellä kuvattuja reaktioita toteutettaessa. Voidaan käyttää tavanomaisia suojaus- ja suojauksenpoistomenetelmiä. Niinpä esimerkiksi hydrok-
 5 syyli-ryhmä voidaan sopivasti suojata asyylioksiryhmänä (esimerkiksi asetoksiryhmä-
 nä); hydroksyyli-ryhmä voidaan regeneroida emäskatalysoidulla hydrolyysillä. Mui-
 takin tavanomaisia hydroksyyliä suojaavia ryhmiä voidaan käyttää, esimerkiksi kuten
 kuvataan julkaisussa *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene
 10 (John Wiley & Sons Inc. 1991).

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta ja vertai-
 luesimerkit kuvaavat välituotteiden valmistusta. On selvää, että esimerkit ovat pel-
 kästään keksintöä valaisevia eikä niiden ole tarkoitus rajoittaa keksintöä millään ta-
 15 voin.

Ydinmagneettisen resonanssin (NMR) spektreissä kemialliset siirtymät ilmoitetaan
 ppm:ina verrattuna tetrametyylisilaaniin. Lyhenteillä on seuraavat merkitykset:
 s = singletti, d = doubletti, t = tripletti, q = kvartetti, m = multipletti, dd = doubletin
 20 doubletti.

Kiraalinen HPLC-määritys yksittäisten isomeerien, kuten vapaiden happojen, enan-
 tiomeerisen puhtauden toteamiseksi suoritettiin käyttämällä Chiralpak AD -kolonnia
 (Diacel) ja liikkuvana faasina heptaani/isopropanoli/trifluorietikkahappoa
 25 (400/100/1, tilavuussuhde) ja UV-detektiota 254 nm:ssä.

Esimerkki 1

(RS)-(2-Kloorifenyyli)-[2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo

30 Vertailuesimerkin 7 yhdisteen (0,35 g) liuosta dioksaanissa (25 ml) käsiteltiin 1N
 natriumhydroksidilla (5 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 6 tuntia. Vettä (50
 ml) lisättiin ja liuos hapotettiin pH 2:een 2N kloorivetyhapolla. Seos uutettiin kolme
 kertaa etyyliasetaatilla (25 ml) ja yhdistetyt uutteet pestiin suolavedellä (25 ml), kui-
 vattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin 1N nat-
 35 riumhydroksidiin (10 ml) ja liuos hapotettiin pH 2:een lisäämällä väkevää kloorive-
 tyhappoa. Saatu kiinteä aine suodatettiin ja pestiin vedellä, jolloin saatiin vaaleankel-
 tainen kiinteä aine, joka kiteytettiin uudelleen isopropanolista, jolloin saatiin otsik-
 koyhdiste (100 mg), sp. 225-226°C. (Alkuaineanalyysi: C 63, 98; H 3,80; N 7,07 %.

Laskettu: C 63,88; H 3,83; N 7,10 %).

Esimerkki 2

(RS)-[2-Syano-5-(3-tienyyliimetoksi)fenoksi]-fenyylitikkahappo

5

Vertailuesimerkin 8 yhdisteen (600 mg) liuosta dioksaanissa (17 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (4,74 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti. Liuoksen pH säädettiin pH 7:ään lisäämällä 2N kloorivetyhappoa ja haihdutettiin dioksaanin poistamiseksi. Jäännös laimennettiin vedellä ja liuoksen pH säädettiin pH 1:een. Seos uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös jauhettiin pentaanin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste keltaisena kiinteänä aineena (440 mg). (Alkuaineanalyysi: C 65,7; H 4,40; N 3,69 %. Laskettu: C 65,7; H 4,14; N 3,83 %). ¹H NMR (CDCl₃): 5,0 (2H, s), 5,65 (1H, s), 6,5 (1H, s), 6,6 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,2-7,4 (5H, m), 7,45 (1H, d), 7,6 (2H, d).

15

Esimerkki 3

(RS)-(2-Kloorifenyyl)-[2-syano-5-(3-tienyyliimetoksi)fenoksi]etikkahappo

Vertailuesimerkin 11 yhdisteen (1,5 g) liuosta dioksaanissa (20 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (13 ml) ja hämmennettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti. Vettä (30 ml) lisättiin ja liuos hapotettiin pH 1:een lisäämällä 2N kloorivetyhappoa. Seos uutettiin neljä kertaa etyyliasetaatilla (100 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin neljä kertaa vedellä (50 ml), neljä kertaa suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Pentaania (50 ml) lisättiin jäännösöljyyn, joka sitten haihdutettiin, jolloin saatiin kermanvärinen kiinteä aine, joka liuotettiin eetteriin (20 ml) ja saostettiin uudelleen lisäämällä pentaania (20 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,5 g) kermanvärisenä kiinteänä aineena, sp. 68-70°C. (Alkuaineanalyysi: C 60,29; H 4,47; N 3,26 %. Laskettu yhdisteelle C₂₀H₁₄ClNO₄S•0,5Et₂O: C 60,07; H 3,52; N 3,50 %).

30

Esimerkki 4

(RS)-[5-(1,3-Bentsodioksol-5-yyliimetoksi)-2-syanofenoksi]-fenyylitikkahappo

Vertailuesimerkin 16 yhdisteen (0,75 g) liuosta dioksaanissa (10 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (5,4 ml) ja hämmennettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia. Vettä (10 ml) lisättiin ja liuos hapotettiin pH 2:een lisäämällä 2N kloorivetyhappoa. Seos uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (25 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin suolavedellä (25 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäljelle jäävä keltainen öljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliase-

35

taatin ja petrolieetterin seoksella (kp. 40-60°C) (1:1, v/v). Halutun tuotteen sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin. Tämä materiaali puhdistettiin edelleen leimahduskromatografialla silikalla eluoiden aluksi petrolieetterin (kp. 40-60°C) ja etyyliasetaatin seoksella (5:1, v/v), sitten petrolieetterin (kp. 40-60°C) ja etyyliasetaatin seoksella (10:3, v/v). Halutussa tuotteessa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,5 g) kermanvärisenä kiinteänä aineena, sp. 68-70°C. (Alkuaineanalyysi: C 66,36; H 4,95; N 2,85 %. Laskettu yhdisteelle $C_{23}H_{17}NO_6 \cdot 0,6H_2O$: C 66,63; H 4,44; N 3,38 %).

10 Esimerkki 5

(RS)-[5-(1,3-Bentsodioksol-5-yyliimetoksi)-2-syanofenoksi]-(2-trifluorimetyylifenyyli)etikkahappo

Vertailuesimerkin 19 yhdisteen (0,35 g) liuosta dioksaanissa (5 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (2,16 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Vettä (10 ml) lisättiin ja liuos hapotettiin arvoon pH 1 2N kloorivetyhapolla. Seos uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (20 ml) ja yhdistetyt uutteen pestiin suolavedellä (20 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäljelle jäävä keltainen öljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden dikloorimetaanin ja metanolin seoksella (95:5, v/v). Halutussa tuotteessa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin. Jäännös jauhennettiin di-isopropyylieetterin ja pentaanin seoksella, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,25 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 137-138°C. (Alkuaineanalyysi: C 61,08; H 3,48; N 3,11 %. Laskettu: C 61,15; H 3,42; N 2,97 %).

25

Esimerkki 6

(RS)-[2-Syano-5-(3-tienyyliimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo

Vertailuesimerkin 22 yhdisteen (0,55 g) liuosta dioksaanissa (10 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (4,5 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Vettä (10 ml) lisättiin ja liuos hapotettiin arvoon pH 1 2N kloorivetyhapolla. Seos uutettiin neljä kertaa etyyliasetaatilla (100 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin kahdesti vedellä (10 ml), kahdesti suolavedellä (10 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Vaaleanpunainen kiinteä jäännös jauhennettiin pentaanin (20 ml) kanssa. Kiinteä aine liuotettiin etyyliasetaatilla ja liuos suodatettiin silikatyynyn läpi. Suodoksen haihduttaminen ja saadun kiinteän aineen jauhentaminen eetterin (10 ml) kanssa tuotti otsikkoyhdisteen (0,28 g) värittömänä kiinteänä aineena, sp. 146-148°C. (Alkuaineanalyysi: C 66,80; H 4,49; N 3,69; S 8,45 %. Laskettu: C 66,50;

H 4,52; N 3,69; S 8,47 %).

Esimerkki 7

(RS)-[5-(1,3-Bentsodioksol-5-yylimetoksi)-2-syanofenoksi]-(2-kloorifenyyl)etikkahappo

Vertailuesimerkin 23 yhdisteen (0,35 g) liuosta dioksaanissa (5 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (2 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti. Vettä lisättiin (10 ml) ja liuos hapotettiin pH-arvoon 1 2N kloorivetyhapolla. Seos uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (20 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin suolavedellä (20 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Keltainen öljyjäännös puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja metanolin seoksella (4:1, v/v). Halutussa tuotteessa homogeeniset jakeet yhdistettiin ja haihdutettiin. Jäännös jauhennettiin di-isopropyylieetterin ja pentaanin seoksen kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,25 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 144-145°C. (Alkuaineanalyysi: C 61,08; H 3,48; N 3,11 %. Laskettu: C 61,15; H 3,42; N 2,97 %).

Esimerkki 8

(RS)-(2-bromifenyyl)-[2-syano-5-(3-tienyyli)metoksi]fenoksi]etikkahappo

Veertailuesimerkin 28 yhdisteen (0,48 g) liuos dioksaanissa (5 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (3,14 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia. Vettä (30 ml) lisättiin ja liuos hapotettiin pH 2:een 2N kloorivetyhapolla. Seos uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (50 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin.

Vertailuesimerkin 31 liuosta (1 g) dioksaanissa (20 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (9 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti. Vettä (10 ml) lisättiin, seos suodatettiin ja suodos hapotettiin pH-arvoon 1 2N kloorivetyhapolla. Seos uutettiin neljä kertaa etyyliasetaatilla (50 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Eetteriä (10 ml) lisättiin jäännösöljyyn ja saatu kermanvärinen kiinteä aine puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatilla. Halutussa tuotteessa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin eetteriin (10 ml) ja pentaania (10 ml) lisättiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,3 g) värittömänä kiinteänä aineena, sp. 134-136°C. (Alkuaineanalyysi: C 60,72; H 4,62; N 2,98; S 7,08; Cl 7,91 %. Laskettu: C 60,48; H 4,38; N 3,20; S 7,33; Cl 8,11 %).

Esimerkki 10

(R)-(2-kloorifenylyli)-[2-syano-5-(3-tienyyliimetoksi)fenoksi]etikkahappo ja
(S)-(2-kloorifenylyli)-[2-syano-5-(3-tienyyliimetoksi)fenoksi]etikkahappo

- 5 Esimerkin 3 tuote jaettiin sen (R) ja (S) enantiomeereiksi kiraalisella HPLC:llä seuraavia olosuhteita käyttäen: Kirasel OD kolonni; liikkuvana faasi isopropanoli/trifluorietikkahappo/heptaani (10:0,25:90, v/v); virtausnopeus 1 ml/minuutti; huoneenlämpötila; UV-detektio 270 nm:ssä.

10 **Esimerkki 11**

(RS)-[2-Syano-5-(4-pyridyyliimetoksi)fenoksi]-fenyylietikkahappo

- Sekoitettua (RS)-mantelihappoliuosta (0,34 g) kuivassa dimetyylisulfoksidissa (10 ml) käsiteltiin natriumhydridillä (0,16 g, 60% dispersio mineraaliöljyssä) huoneenlämpötilassa. 15 minuutin kuluttua lisättiin vertailuesimerkin 32 tuote (0,457 g) ja sekoittamista jatkettiin 1,25 tuntia huoneenlämpötilassa, sitten 50°C:ssa 30 minuuttia. Vettä (20 ml) lisättiin ja liuos hapotettiin pH-arvoon 2,5 2N kloorivetyhapolla. Pieni määrä natriumkloridia lisättiin ja seos uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (50 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin suolavedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös jauhettiin pentaanin kanssa, kiinteä aine pestiin eetterillä ja kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,08 g) vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, sp. 218-220°C. (Alkuaineanalyysi: C 69,77; H 4,43; N 7,74 %. Laskettu: C 69,99; H 4,48; N 7,78 %).

25 **Esimerkki 12**

(RS)-(2-Syano-5-(3-tienyyliimetoksi)fenoksi)-(2-fluorifenylyli)etikkahappo

- Vertailuesimerkin 33 liuosta (0,66 g) dioksaanissa (6 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (4,98 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia. Vettä (50 ml) lisättiin ja liuos hapotettiin pH-arvoon 2 2N kloorivetyhapolla. Seos uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (30 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin kahdesti vedellä (10 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Vihreä jäännösöljy (0,9 g) jauhettiin kahdesti pentaanin (30 ml) kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, sp. 159-161°C. (Alkuaineanalyysi: C 62,4; H 3,89; N 3,49; S 7,95 %. Laskettu: C 62,65; H 3,68; N 3,65; S 8,36 %).

Esimerkki 13**(RS)-[2-Syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo**

- Seosta, joka sisälsi (RS)- α -hydroksi-(2-metyylifenyyli)etikkahappoa [7,0 g; I.I.
- 5 Lipkin ja A.V. Ljubimova, Zh. Obschch. Khim 1948, 18, 701 (C.A. 1949, 43, 188)] ja vertailuesimerkin 32 tuotetta (9,5 g) kuivassa dimetyylisulfoksidissa käsiteltiin erissä natriumhydridillä (4,0 g 60% w/w dispersiota mineraaliöljyssä, 100 mmol) 1 tunnin ajan. Reaktiota sekoitettiin vielä 3 tuntia huoneenlämpötilassa ennen väke-
- 10 vomistamista alipaineessa. Jäännös jaettiin veteen (500 ml) ja kolmeen määrään dikloorimetanaa (200 ml). Vesipitoinen kerros hapotettiin pH-arvoon 2 - 3 väkevällä kloorivetyhapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla (1000 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja sitä kuumennettiin vesihöyryhauteessa, kunnes kokonaistilavuus oli supistunut 100 ml:ksi. Seisotettaessa dekantoitui valkoinen kiinteä
- 15 aine. Uudelleenkiteyttäminen isopropanolista tuotti otsikkoyhdisteen (10,0 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 198-210°C. (Alkuaineanalyysi: C 70,42; H 4,79; N 7,56 %. Laskettu: C 70,58; H 4,85; N 7,48 %).

Esimerkki 14**(RS)-[2-Syano-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]-(2-trifluorimetyylifenyyli)etikkahappo**

- 20 Vertailuesimerkin 34 tuotteen (0,8 g) liuosta dioksaanissa (40 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (5 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti. Vettä (40 ml) lisättiin ja liuos hapotettiin pH-arvoon 1 2N kloorivetyhapolla. Seos uutettiin neljä kertaa etyyliasetaatilla (80 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä (10 ml), sitten suolavedellä (10 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännöskumi
- 25 jauhennettiin dietyylieetterin (20 ml) ja pentaanin (5 ml) seoksen kanssa ja saatu kiinteä aine (0,38 g) liuotettiin etyyliasetaattiin. Tämä liuos suodatettiin silikatyydyn läpi. Suodoksen haihduttaminen tuotti otsikkoyhdisteen (0,18 g) värittömänä kiinteänä aineena, sp. 38-40°C. (Alkuaineanalyysi: C 58,55; H 3,66; N 2,98 %. Laskettu: C 58,19; H 3,25; N 3,23 %).
- 30

Esimerkki 15**(RS)-(2-Bromifenyyli)-[2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo**

- 35 Sekoitettua liuosta, jossa oli (RS)- α -hydroksi-(2-bromifenyyli)etikkahappoa (0,46 g) kuivassa dimetyylisulfoksidissa (15 ml), käsiteltiin natriumhydridillä (0,16 g, 60 % dispersio mineraaliöljyssä) huoneenlämpötilassa. 1 tunnin kuluttua lisättiin vertailuesimerkin 32 tuotetta (0,46 g) ja sekoittamista jatkettiin 24 tuntia huoneenlämpöti-

lassa. Vettä (50 ml) lisättiin ja liuoksen pH säädettiin arvoon 3 - 4 2N kloorivetyhapolla ja seos uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (75 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden aluksi etyyliasetaatilla, sitten etyyliasetaatin ja metanolin seoksella (4:1, v/v). Halutussa tuotteessa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin. Keltainen jäännösöljy liuotettiin 1N natriumhydroksidiin (10 ml), liuos suodatettiin ja suodos hapotettiin pH-arvoon 3. Saatu keltainen kiinteä aine (0,22 g) pestiin hyvin vedellä ja kiteytettiin uudelleen isopropanolista, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,1 g) vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, sp. 171-172°C. (Alkuaineanalyyysi: C 57,1; H 4,14; N 6,09 %. Laskettu: C 57,42; H 3,44; N 6,38 %).

Esimerkki 16

(RS)-[2-Syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-(2-trifluorimetyylifenyyli)etikkahappo, monohydrokloridi

15

Sekoitettua liuosta, jossa oli (RS)- α -hydroksi-(2-trifluorimetyylifenyyli)etikkahappoa (1,1 g; R. Belcher *et al.*, Analytica Chimica Acta, 1954, 10, 34) kuivassa dimetyylisulfoksidissa (40 ml), huoneenlämpötilassa, käsiteltiin erissä natriumhydridillä (0,4 g, 60 % dispersio mineraaliöljyssä). Kun liuosta oli sekoitettu 0,75 tuntia huoneenlämpötilassa, lisättiin vertailuesimerkin 32 tuotetta (1,42 g) ja sekoittamista jatkettiin 8 tuntia. Reaktioseoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa 3 vuorokautta, sitten se haihdutettiin. Jäännös jaettiin veteen ja dikloorimetaaniin. Vesipitoinen faasi hapotettiin pH-arvoon 3 väkevällä kloorivetyhapolla ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uutteen kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, haihdutettiin ja jäännös jauhennettiin dietyylieetterin kanssa, jolloin saatiin keltainen kiinteä aine. Uudelleenkiteyttäminen isopropanolista tuotti otsikkoyhdisteen (0,1 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 200°C (haj.) (Alkuaineanalyyysi: C 57,22; H 3,24; N 6,10 %. Laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{15}F_3N_2O_4 \cdot HCl$; C 56,84; H 3,46; N 6,03 %).

Esimerkki 17

(S)-[2-Syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo

Seos, jossa oli esimerkin 13 tuotetta (6,0 g) ja (-)-efedriiniä (3,0 g), liuotettiin etanoliin (50 ml) ja sen annettiin seistä huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Saatu kiinteä aine otettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin jäljelle jäi valkoinen kiinteä aine (3,3 g). Näytettä tästä kiinteästä aineesta (0,5 g) sekoitettiin vedessä (50 ml) ja käsiteltiin 1N kloorivetyhapolla, kunnes pH oli 2 - 3. Kun seosta oli sekoitettu vielä 15 minuuttia, se uutettiin kahdesti dikloorimetaanilla (50 ml). Yhdistetyt

- uutteet kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin jäljelle jäi otsikkoyhdiste (0,2 g) valkoisena höytäliseinä kiinteänä aineena, sp. 215°C (haj.); $[\alpha]_D^{20} +125^\circ\text{C}$ ($c=0,005$, dimetyylisulfoksidi). (Alkuaineanalyysi: C 70,34; H 4,89; N 7,53 %. Laskettu: C 70,58; H 4,85; N 7,48 %).

Esimerkki 18

(RS)-(2-Kloorifenylyli)-[2-syano-5-(pyridatsin-4-yyli)metoksi]fenoksi]etikkahappo

- 10 Vertailuesimerkin 35 tuotteen (0,2 g) liuosta dioksaanissa (6 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (1,47 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti. Reaktioseos haihdutettiin 40°C:ssa, jäännös laimennettiin vedellä (6 ml) ja liuos hapotettiin pH-arvoon 3 2N kloorivetyhapolla. Saatu kiinteä aine suodatettiin, sekoitettiin veden (5 ml) kanssa 1 tunti, pestiin eetterillä (6 ml) ja kuivattiin vakuuissa 40°C:ssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,048 g) harmaanvalkoisena amorfisena kiinteänä aineena, sp. 203-205°C. (Alkuaineanalyysi: C 60,9; H 3,71; N 10,3 %. Laskettu: C 60,7; H 3,57; N 10,6 %).

Esimerkki 19

- 20 (RS)-[5-(1,3-Bentsodioksol-5-yyli)metoksi]-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)-etikkahappo

- 25 Sekoitettua liuosta, jossa oli (RS)- α -hydroksi-(2-metyylifenyyli)etikkahappoa (11 g) ja vertailuesimerkin 36 tuotetta (14,4 g) kuivassa dimetyylisulfoksidissa (100 ml), huoneenlämpötilassa, käsiteltiin erissä natriumhydridillä (5,94 g, 60 % dispersio mineraaliöljyssä) 1 tunnin ajan. Kun reaktioseosta oli sekoitettu 18 tuntia huoneenlämpötilassa, se haihdutettiin ja jäännös liuotettiin veteen (500 ml). Liuos pestiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (100 ml) ja vesipitoinen faasi hapotettiin pH-arvoon 1,5 ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (300 ml). Yhdistetyt uutteet kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, haihdutettiin ja ruskea jäännöskumi puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (3:2, v/v). Kolme haluttua tuotetta sisältävää fraktiota yhdistettiin ja haihdutettiin. Vaaleankeltainen kiinteä jäännös jauhennettiin di-isopropyylieetterin ja pentaanin seoksen kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (6,85 g) kermanvärisenä kiinteänä aineena, sp. 125-126°C. (Alkuaineanalyysi: C 69,06; H 4,59; N 3,36 %. Laskettu: C 68,65; H 4,66; N 3,28 %). Kaksi viimeistä fraktiota, jotka sisälsivät haluttua tuotetta, yhdistettiin ja haihdutettiin. Vaaleankeltainen kiinteä jäännös jauhennettiin di-isopropyylieetterin ja pentaanin seoksen kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste kerman-

värisenä kiinteänä aineena, sp. 124-125°C. (Alkuaineanalyysi: C 68,47; H 4,80; N 3,27 %. Laskettu yhdisteelle $C_{24}H_{19}NO_6 \cdot 0,1H_2O$: C 68,71; H 4,62; N 3,34 %).

Esimerkki 20

5 (RS)-(2-Kloorifenylyli)-[2-syano-5-(isotiatsol-4-yyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo

Vertailuesimerkin 37 tuotteen (0,43 g) liuosta dioksaanissa (30 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (3 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin, vettä (10 ml) lisättiin jäännökseen ja liuos pestiin eetterillä (15 ml),
 10 sitten se hapotettiin pH-arvoon 1 2N kloorivetyhapolla. Seos uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (40 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin kahdesti vedellä (15 ml), sitten suolavedellä (15 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännöskumi jauhennettiin pentaanin ja eetterin seoksen (20 ml, 2:1, v/v) kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,34 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 194-197°C.

15

Esimerkki 21

(RS)-[2-Syano-5-(3-pyridyyylimetoksi)fenoksi]-fenylyietikkahappo

Vertailuesimerkin 38 tuotteen (0,2 g) liuosta dioksaanissa (10 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (1,2 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Reaktioseos hapotettiin pH-arvoon 5 2N kloorivetyhapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteet pestiin suolavedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden pentaanin ja etyyliasetaatin seoksella (3:1, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,39 g) keltaisena kiinteänä aineena, sp. 201-202°C.

25

Esimerkki 22

(RS)-[2-Formyyli-5-(3-tienyyylimetoksi)fenoksi]-fenylyietikkahappo

Vertailuesimerkin 42 tuotteen (0,50 g) liuosta dioksaanissa (10 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (3,63 ml) ja sekoitettiin 25°C:ssa 2 tuntia. Liuos käsiteltiin vedellä (40 ml), hapotettiin pH-arvoon 2 3N kloorivetyhapolla ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (75 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin suolavedellä (70 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös jauhennettiin eetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste
 35 (0,17 g) kermanvärisenä kiinteänä aineena, sp. 172-174°C. (Alkuaineanalyysi: C 64,2; H 4,34 %. Laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{16}O_5S \cdot 0,33H_2O$: C 64,2; H 4,49 %).

Esimerkki 23

(RS)-N-{{2-Syano-5-(3-tienyyliimetoksi)fenoksi}fenyyliasetyyli}-4-isopropyli-bentseenisuldonamidi

- 5 Esimerkin 2 tuotteen (0,73 g) liuosta kuivassa dikloorimetaanissa (50 ml) käsiteltiin N,N'-karbonyyli-diimidatsolilla (0,36 g) ja sekoitettiin 25°C:ssa 2 tuntia, jolloin hiilidioksidin muodostuminen oli päättynyt. Liuos, jossa oli 4-isopropyylibentseenisulfonamidia (0,60 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (20 ml), käsiteltiin natriumhydridillä (0,13 g, 60 % dispersio mineraaliöljyssä) ja sekoitettiin 25°C:ssa 2 tuntia.
- 10 Tämä liuos käsiteltiin sitten tipoitain edellä valmistetulla asyyli-imidatsoliliuoksella ja sekoittamista jatkettiin 25°C:ssa 8 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin, jäännös laimennettiin vedellä (50 ml) ja uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Uutteet pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin oranssi öljy, joka puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden eetterillä. Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin. Vaaleankeltainen jäännös (0,35 g) kiitettiin uudelleen etyyliasetaatin ja pentaanin seoksesta, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,20 g) värittömänä kiteinä, sp. 187-189°C. (Alkuaineanalyysi: C 63,7; H 4,79; N 5,12 %. Laskettu: C 63,7; H 5,17; N 5,17 %).

20 Esimerkki 24

(RS)-[2-Syano-5-(4-pyridyyliimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo, asetoksimetyyliesteri

- 25 Seosta, joka sisälsi esimerkin 13 tuotetta (0,6 g) dimetyyliformamidissa (50 ml), käsiteltiin huoneenlämpötilassa argonin alla natriumhydridillä (0,072 g, 60 % dispersio öljyssä) ja sekoitettiin 30 minuuttia. Bromimetyyliasetaatia (0,24 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin 2 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden dikloorimetaanin ja metanolin seoksella (99:1, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin.
- 30 Jäännös jauhennettiin pentaanin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,34 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 127-130°C. (Alkuaineanalyysi: C 67,13; H 4,83; N 6,24 %. Laskettu: C 67,26; H 4,97; N 6,27 %).

Esimerkki 25

- 35 Natrium-(S)-[2-syano-5-(4-pyridyyliimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)asetaat

Suspensio, jossa oli esimerkin 17 tuotetta (19,5 g) vedessä (195 ml), käsiteltiin 0,1N natriumhydroksidilla (510 ml) ja sekoitettiin 25°C:ssa 15 minuuttia. Seos suodatet-

tiin liukenemattoman kiinteän aineen jäämästä ja suodos pakastuskuivattiin. Jäännös jauhennettiin eetterin kanssa, kuivattiin 50°C:ssa/0,1 mm/2 tuntia ja tasapainotettiin 25°C/760 mm/2 vuorokautta, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (15,0 g) värittömänä kiinteänä aineena, sp. 191-193°C (haj.), pehmenee 130°C:ssa. (Alkuaineanalyysi: C 63,8; H 4,49; N 6,59; H₂O, 4,71 %. Laskettu yhdisteelle C₂₂H₁₇N₂O₄Na•H₂O: C 63,8; H 4,62; N 6,76; H₂O 4,35 %).

Esimerkki 26

Natrium-(S)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yyliimetoksi)-2-syanofenoksi]-(2-metyyli-
fenyyli)asetatti

Menetelmä A: Suspensio, jossa oli esimerkin 35(a) tuotetta (13,5 g) vedessä (50 ml) käsiteltiin 0,1N natriumhydroksidilla (320 ml) ja sekoitettiin 25°C:ssa 30 minuuttia. Seos suodatettiin liukenemattoman kiinteän aineen jäämästä, suodos pakastuskuivattiin ja kiinteä aine kiteytettiin uudelleen butanolista, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (8,15 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 218-222°C. (Alkuaineanalyysi: C 65,5; H 4,15; N 3,38 %. Laskettu: C 65,6; H 4,20; N 3,19 %).

Menetelmä B: Suspensio, jossa oli vertailuesimerkin 72(a) tuotetta (8,0 g) etyyliasetaatissa (80 ml), sekoitettiin 10 minuuttia rikkihapon (1N; 21 ml) kanssa noin 20°C:ssa. Saadut kaksi kerrosta erotettiin; etyyliasetaattiliuos pestiin kahdesti vedellä (20 ml), suodatettiin ja suodos laimennettiin metanolilla (24 ml). Vesipitoista natriumhydroksidia (9N; noin 1,5 ml) lisättiin, kunnes liuoksen pH oli 8,5 - 9 pH-paperilla mitattuna. Liuos väkevöitiin tislamalla noin 85 ml haihtuvaa liuotetta. Etyyliasetaatia (80 ml) lisättiin ja seos väkevöitiin edelleen, kunnes kiteytyminen alkoi (noin 55 ml tislattiin). Seosta sekoitettiin noin 20°C:ssa, sitten jäähdyttämällä samalla jäähauteella, kunnes kiteytyminen saatiin päätökseen. Tuote suodatettiin, pestiin *tert*-butyylimetyylieetterillä ja kuivattiin alipaineella ja sitten noin 50°C:ssa/300 mbarissa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (4,63 g; ee > 98 %).

Menetelmä C: Suspensiota, jossa oli vertailuesimerkin 72(a) tuotetta (220,0 g) etyyliasetaatissa (1100 ml), sekoitettiin 30 minuuttia rikkihapon (2N; 282 ml) kanssa noin 20°C:ssa. Noin 5 minuutin kuluttua kaikki kiinteä aine oli liuennut. Molemmat kerrokset suodatettiin. Orgaaninen faasi erotettiin ja etyyliasetaattiliuos pestiin vedellä (220 ml) ja sitten vesipitoisella natriumkloridilla (220 ml). Orgaanista liuosta sekoitettiin puuhiilen (11,0 g) kanssa, sitten se suodatettiin ja väkevöitiin alipaineella. Jäännös käsiteltiin tolueenilla (300 ml) ja väkevöitiin alipaineella, jolloin saatiin (S)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yyliimetoksi)-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo

(157,0 g) kiinteänä aineena. Tuote liuotettiin etanoliin (785 ml) lämmittäen. Natriumhydroksidin vesiliuosta (9N; noin 42 ml) lisättiin, kunnes liuoksen pH oli 8,5 - 9 pH-paperilla mitattuna, siten lisättiin butanolia (1570 ml) ja vettä (40 ml).

- 5 Tämä liuos yhdistettiin liuokseen, joka valmistettiin samalla tavoin vertailuesimerkin 72(a) tuotteesta (415,3 g), ja sekoitettiin kuumentaen noin 80°C:seen ja väkevöitiin alentamalla painetta tarpeen mukaan tislauksen pitämiseksi suunnilleen tässä lämpötilassa, kunnes kiteytyminen alkoi. Seoksen annettiin jäähtyä noin 20°C:seen, sitten se suodatettiin ja pestiin butanolilla (350 ml) ja sitten *tert*-butyyylimetyylieetterillä (650 ml). Tuote kuivattiin alipaineella ja sitten noin 70°C:ssa/300 mbar:ssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (395,5 g; ee > 99 %).

Esimerkki 27

(RS)-(2-Kloorifenyyli)-[2-syano-3-fluori-5-(3-tienyyliimetoksi)fenoksi]etikkahappo

15

Vertailuesimerkin 43 tuotteen (0,95 g) liuosta dioksaanissa (30 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (25 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 tuntia. Reaktioseos käsiteltiin lisämäärällä 1N natriumhydroksidiliuosta (5 ml) ja sekoittamista jatkettiin 30 minuuttia, mihin mennessä ohutlevykromatografia (dikloorimetani:metanoli, 19:1, v/v) osoitti reaktion tapahtuneen täydellisesti. Vettä (100 ml) lisättiin, liuos pestiin dietyylieetterillä (50 ml), hapotettiin sitten pH 1:teen lisäämällä 1N kloorivetyhappoa. Seos uutettiin kolme kertaa dietyylieetterillä (50 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Viskoosinen keltainen jäännösöljy kiteytettiin etyyliasetaatin ja sykloheksaanin seoksesta, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,55 g) kermanvärisenä kiinteänä aineena, sp. 152-153°C. (Alkuaineanalyysi: C 57,78; H 3,17; N 3,35; S 7,41 %. Laskettu: C 57,49; H 3,11; N 3,35; S 7,66 %).

Esimerkki 28

30 (RS)-[5-(Bentsoksatsol-6-yyliimetoksi)-2-syanofenoksi]-(2-kloorifenyyli)etikkahappo

Vertailuesimerkin 47 tuotteen (0,9 g) liuosta dioksaanissa (10 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (5 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,25 tuntia. Muodostuneen tummanoranssin liuoksen pH säädettiin pH 8:aan lisäämällä 2N kloorivetyhappoa ja reaktioseos väkevöitiin alipaineessa 35°C:ssa. Jäännöskumi liuotettiin veteen (10 ml), liuos hapotettiin pH 2,5:een lisäämällä 2N kloorivetyhappoa ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, suolavedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Tummanruskea jäännösöljy (1,4 g) jauhennet-

- tiin pentaanin (40 ml) kanssa, sitten dietyylieetterin (20 ml) kanssa, jolloin saatiin ruskeankeltainen kiinteä aine (0,75 g), joka puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden dikloorimetaanin ja metanolin seoksella (14:1, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,08 g) ruskeankeltaisena kiinteänä aineena, sp. 172-178°C. (Alkuaineanalyyysi: C 62,70; H 3,63; N 6,25 %. Laskettu yhdisteelle $C_{23}H_{15}ClN_2O_5 \cdot 0,32H_2O$: C 62,7; H 3,58; N 6,36 %).

Esimerkki 29

- 10 (RS)-[2-Syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-[2-(3-metyyli)tienyyli]etikkahappo

- Vertailuesimerkin 49 tuotteen (1,14 g) ja 1N natriumhydroksidin (5,7 ml) seosta dioksaanissa (50 ml) sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Natriumhydroksidia (5 ml) lisättiin vielä ja sekoittamista jatkettiin vielä 3 tuntia huoneenlämpötilassa.
- 15 Kirkas liuos haihdutettiin kuivaksi ja jäännös tehtiin atseotrooppiseksi toistuvasti tolueenin avulla. Muodostunut valkoinen jauhe liuotettiin vedettömään dimetyylisulfoksidiin (20 ml) typen alla ja liuos käsiteltiin natriumhydridillä (0,37 g, 60 % dispersio mineraaliöljyssä). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia, sitten lisättiin vertailuesimerkin 32 tuotetta (1,25 g) yhtenä eränä. Kun reaktioseosta oli se-
- 20 koitettu huoneenlämpötilassa 1 tunti, se jaettiin etyyliasetaattiin (100 ml) ja 5-prosenttiseen natriumbikarbonaatin vesiliuokseen (100 ml). Vesipitoinen faasi hapotettiin pH 5:een lisäämällä etikkahappoa ja uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml). Etyyliasetattiute pestiin vedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin otsikkoyhdiste
- 25 (0,26 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 153-154°C. (Alkuaineanalyyysi: C 61,3; H 4,25; N 7,21; S 8,09 %. Laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{16}N_2O_4S \cdot 0,5H_2O$: C 61,7; H 4,37; N 7,20; S 8,23 %).

Esimerkki 30

- 30 (RS)-(2-Syano-5-(tiatsol-5-yylimetoksi)fenoksi)-(2-metyylifenyyli)etikkahappo

- (RS)- α -hydroksi-(2-metyylifenyyli)etikkahappoa (0,44 g) lisättiin annoksittain sekoitettuun natriumhydridin (0,32 g, 60 % suspensio mineraaliöljyssä) suspensioon vedettömässä dimetyylisulfoksidissa (10 ml). Vertailuesimerkin 50 tuotetta (0,62 g) lisättiin yhdessä erässä ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti. Reaktioseos jaettiin etyyliasetaattiin (100 ml) ja 5-prosenttiseen natriumvetykarbonaatin vesiliuokseen (100 ml). Vesipitoinen kerros pestiin etyyliasetaatilla (20 ml), hapotettiin pH 5:een lisäämällä etikkahappoa ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä

(10 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatin ja sykloheksaanin seoksesta, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,25 g), sp. 226-227°C. (Alkuaineanalyysi: C 60,5; H 4,28; N 6,85; S 7,35 %. Laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{16}N_2O_4S \cdot H_2O$: C 60,3; H 4,52; N 7,04; S 8,04 %).

5

Esimerkki 31

(RS)-(2-Kloorifenyyli)-[2-syano-3-fluori-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo

- Vertailuesimerkin 51 tuotteen (0,72 g) liuosta dioksaanissa (20 ml) ja 1N natriumhydroksidia (2 ml) sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Liuos laimennettiin vedellä (50 ml) ja pestiin dietyylieetterillä (40 ml). Vesipitoinen kerros hapotettiin pH 4:ään lisäämällä 1N kloorivetyhappoa ja uutettiin kolme kertaa dietyylieetterillä (40 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Keltainen jäännöskumi jauhennettiin dietyylieetterin ja etyyliasetaatin seoksen kanssa (1:1, v/v), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,7g) kermanvärisenä kiinteänä aineena, sp. 135-139°C. (Alkuaineanalyysi: C 60,93; H 3,70; N 6,64 %. Laskettu: C 61,09; H 3,39; N 6,79 %).

Esimerkki 32

(RS)-2-[(2-Kloorifenyyli)-(1H-tetratsol-5-yyli)metoksi]-4-(4-pyridyylimetoksi)-bentsonitriili

- Vertailuesimerkin 58 tuotteen (0,6 g) liuos kuivassa dimetyylisulfoksidissa (20 ml) typen alla käsiteltiin natriumhydridillä (0,23 g, 60 % dispersio mineraaliöljyssä). Kun seosta oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 5 minuuttia, lisättiin vertailuesimerkin 32 tuotetta (0,65 g) ja sekoittamista jatkettiin 45 minuuttia. Vettä (100 ml) lisättiin, seos hapotettiin pH 4:ään lisäämällä 1N kloorivetyhappoa ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatin ja metanolin seoksella (60 ml, 9:1 v/v). Erotussuppilo oli tässä vaiheessa pestävä metanolilla liukenemattoman materiaalin liuottamiseksi. Yhdistetyt uutteen ja metanolipesuliuokset väkevöitiin ja jäännös laimennettiin vedellä (100 ml) ja tämän liuoksen pH säädettiin 4:ään lisäämällä 1N kloorivetyhappoa. Saatu kiinteä aine suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,91 g) harmaanvalkoisena kiinteänä aineena, sp. 108-110°C. (Alkuaineanalyysi: C 55,58; H 3,81; N 18,6 %. Laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{15}ClN_6O_2 \cdot 1,5H_2O$: C 56,0; H 4,10; N 18,66 %).

Esimerkki 33

(RS)-[3-Kloori-2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-(2-kloorifenyli)etikkahappo

- Vertailuesimerkin 60 tuotteen (0,3 g) liuos dioksaanissa (20 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (5 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti. Kun liuosta oli seisoitettu huoneenlämpötilassa 48 tuntia, se laimennettiin vedellä (30 ml) ja pestiin dietyylieetterillä (30 ml). Vesipitoinen kerros hapotettiin pH 4:ään lisäämällä 1N kloorivetyhappoa ja se uutettiin kolme kertaa metanolin ja etyyliasetaatin seoksella (40 ml, 1:9, v/v). Yhdistetyt uutteet pestiin kyllästetyllä suolavedellä (40 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,15 g) kermanvärisenä kiinteänä aineena, sp. 165-167°C. (Alkuaineanalyysi: C 57,85; H 3,59; N 6,29 %. Laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{14}Cl_2N_2O_4 \cdot 0,5H_2O$: C 57,97; H 3,39; N 6,79 %).

Esimerkki 34

(RS)-[5-(Bentsoksatsol-6-yylimetoksi)-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyli)etikkahappo

- Vertailuesimerkin 69 tuotteen (0,9 g) liuos dioksaanissa (10 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (5 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,25 tuntia. Muodostuneen tummanoranssin liuoksen pH säädettiin 8:aan lisäämällä 2N kloorivetyhappoa ja reaktioseos konsentroitiin alipaineessa 35°C:ssa. Jäännöskumi liuotettiin veteen (10 ml), liuos hapotettiin pH 2,5:een lisäämällä 2N kloorivetyhappoa ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uutteet pestiin vedellä, suolavedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Tummanruskea jäännösöljy (1,4 g) jauhennettiin pentaanin (40 ml) kanssa, sitten dietyylieetterin (20 ml) kanssa, jolloin saatiin ruskeankeltainen kiinteä aine (0,75 g), joka puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden dikloorimetaanin ja metanolin seoksella (14:1, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste ruskeankeltaisena kiinteänä aineena, sp. 172-178°C. (Alkuaineanalyysi: C 62,70; H 3,63; N 6,25 %. Laskettu yhdisteelle $C_{23}H_{15}ClN_2O_5 \cdot 0,32H_2O$: C 62,7; H 3,58; N 6,36 %).

Esimerkki 35

(a) (S)-[5-(1,3-Bentsodioksol-5-yylimetoksi)-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)-etikkahappo

- 5 Vertailuesimerkin 72(a) tuotteen (0,58 g) sekoitettu suspensio etyyliasetaatissa (50 ml) käsiteltiin 2N kloorivetyhapolla (20 ml). Kun sitä oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 40 minuuttia, orgaaninen kerros erotettiin, pestiin 2N kloorivetyhapolla (20 ml), sitten suolavedellä (20 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös jauhennettiin eetterin ja pentaanin seoksen kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,24 g) lasimaisena valkoisena kiinteänä aineena, sp. 52-56°C. $[\alpha]_D^{20} +118^\circ$ (c=0,005, metanoli). (Alkuaineanalyysi: C 69,09; H 4,71; N 3,33 %. Laskettu: C 69,06; H 4,59; N 3,36 %).

- (b) Menettelemällä samalla tavoin kuin esimerkissä 35(a), mutta käyttämällä vertailuesimerkin 72(b) tuotetta, voidaan valmistaa (S)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yylimetoksi)-2-syano-3-fluorifenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo.

Esimerkki 36

- 20 (RS)-[5-(1,3-Bentsodioksol-5-yylimetoksi)-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo

- 25 Vertailuesimerkin 73 tuotteen (123 g) suspensio dioksaanissa (1000 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (600 ml). Kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 2 tuntia, se haihdutettiin, jäännös laimennettiin vedellä (750 ml) ja seos pestiin etyyliasetaatilla (200 ml). Vesipitoinen faasi hapotettiin pH 1:een lisäämällä väkevää kloorivetyhappoa ja uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (250 ml). Yhdistetyt uutteen haihdutettiin ja jäännös jauhennettiin etyyliasetaatin ja sykloheksaanin seoksen kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (99,6 g) vaaleankellanruskeana kiinteänä aineena, sp. 124-126°C.

30

Esimerkki 37

(RS)-2-Syano-[5-(4-(3-fluoripyridyyli)metoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo

- 35 Vertailuesimerkin 74 tuotteen (0,15 g) liuos dioksaanissa (10 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (0,5 ml) ja sitä sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3,5 tuntia. Lisämäärä 1N natriumhydroksidia (0,5 ml) lisättiin ja sekoittamista jatkettiin 1 tunti. Reaktioseos laimennettiin vedellä (50 ml), pH säädettiin 3:een lisäämällä 2N kloorive-

- tyhappoa ja seos uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (25 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin suolavedellä (25 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös jauhennettiin di-isopropyylieetterin kanssa ja saatu vaaleankeltainen kiinteä aine pestiin pentaanilla. Uudelleenkiteyttäminen etyyliasetaatin ja pentaanin seoksesta tuotti otsikkoyhdisteen (0,75 g) valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena, sp. 178-179°C. (Alkuaineanalyysi: C 67,31; H 4,44; N 7,12 %. Laskettu: C 66,34; H 4,37; N 7,14 %).

Esimerkki 38

- 10 (RS)-2-[(2-Metyylifenyli)-(1H-tetratsol-5-yyli)metoksi]-4-(4-pyridyylimetoksi)-bentsonitriili

- Vertailuesimerkin 76 tuotteen (0,42 g) sekoitettu liuos kuivassa dimetyylisulfoksidissa (10 ml) typen alla huoneenlämpötilassa käsiteltiin natriumhydridillä (0,19 g, 60 % dispersio mineraaliöljyssä). Kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 30 minuuttia, lisättiin vertailuesimerkin 32 tuotetta (0,5 g) ja sekoittamista jatkettiin 5 tuntia. Vettä (50 ml) lisättiin, seos pestiin dietyylieetterillä (50 ml) ja vesipitoisen faasin pH säädettiin 4:ään 1N kloorivetyhapolla. Saatu kiinteä aine pestiin kahdesti vedellä (10 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,34 g) kermanvärisenä kiinteänä aineena, sp.132-133°C. [NMR {(CD₃)₂SO}: 2,3 (s, 3H), 5,2 (s, 2H), 6,8 (dd, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,4 (dd, 2H), 7,5 (dd, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,6 (dd, 2H)].

Esimerkki 39

- 25 (RS)-4-(1,3-Bentsodioksol-5-yylimetoksi)-2-[(2-metyylifenyli)-(1H-tetratsol-5-yyli)metoksi]bentsonitriili

- Vertailuesimerkin 76 tuotteen (0,34 g) sekoitettu liuos kuivassa dimetyylisulfoksidissa (10 ml) typen alla huoneenlämpötilassa käsiteltiin natriumhydridillä (0,16 g, 60 % dispersio mineraaliöljyssä). Kun sitä oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 30 minuuttia, lisättiin vertailuesimerkin 36 tuotteen (0,5 g) liuos kuivassa dimetyylisulfoksidissa (5 ml) ja sekoittamista jatkettiin 18 tuntia. Vettä (50 ml) lisättiin, seos pestiin dietyylieetterillä (50 ml) ja vesipitoisen faasin pH säädettiin 2:een lisäämällä 1N kloorivetyhappoa. Seos uutettiin neljä kertaa dietyylieetterillä (50 ml) ja kerran etyyliasetaatilla (10 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kolme kertaa vedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Uudelleenkiteyttäminen sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksesta tuotti otsikkoyhdisteen (0,49 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 106-109°C. (Alkuaineanalyysi: C 66,04; H 4,64; N 15,47 %. Laskettu: C 65,30; H 4,34; N 15,86 %).

Esimerkki 40

(RS)-[2-Syano-3-fluori-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo

- 5 Vertailuesimerkin 78 tuotteen (0,64 g) liuosta dioksaanissa (20 ml) ja 1N natriumhydroksidia (5 ml) sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Liuos laimennettiin vedellä (50 ml) ja pestiin dietyylieetterillä (50 ml). Vesipitoinen faasi hapotettiin pH 4:ään lisäämällä 1N kloorivetyhappoa ja uutettiin kahdesti dietyylieetterillä (50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Keltainen jäännöskumi jauhennettiin dietyylieetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,10 g) kermanvärisenä kiinteänä aineena, sp. 163-165°C. [NMR {(CD₃)₂SO}: 2,4 (s, 3H), 5,3 (s, 2H), 6,3 (s, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,5 (m, 3H), 8,6 (dd, 2H)].
- 10

15 **Esimerkki 41**

(RS)-[5-(Bentsoksatsol-6-yylimetoksi)-2-syano-3-fluorifenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo

- 20 Vertailuesimerkin 81 tuotteen (0,35 g) liuosta dioksaanissa (20 ml) ja 1N natriumhydroksidia (3 ml) sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti ja seisoitettiin sitten huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin pieneen tilavuuteen, laimennettiin vedellä (50 ml) ja pestiin dietyylieetterillä (50 ml). Vesipitoinen faasi hapotettiin pH 6:een lisäämällä 1N kloorivetyhappoa ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Saatu oranssi kiinteä aine jauhennettiin metanolin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,24 g) oranssina kiinteänä aineena, sp. 193-194°C. (Alkuaineanalyysi: C 65,93; H 4,0; N 5,9 %. Laskettu yhdisteelle C₂₄H₁₇N₂O₅F•0,5H₂O: C 66,63; H 4,24; N 6,25 %).
- 25

30 **Esimerkki 42**

(RS)-[5-(1,3-Bentsodioksol-5-yylimetoksi)-2-syano-3-fluorifenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo

- 35 Vertailuesimerkin 82 tuotteen (1,42 g) liuosta dioksaanissa (20 ml) ja 1N natriumhydroksidia (5 ml) sekoitettiin huoneenlämpötilassa 5 tuntia. Seos haihdutettiin pieneen tilavuuteen ja laimennettiin vedellä (50 ml) ja pestiin dietyylieetterillä (50 ml). Vesipitoinen faasi hapotettiin pH 6:een lisäämällä 1N kloorivetyhappoa ja uutettiin kerran dietyylieetterillä (50 ml) ja kahdesti etyyliasetaatilla (50 ml). Yhdis-

tetyt orgaaniset uutteet pestiin kyllästetyllä suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Saatu väritön öljy jauhennettiin pentaanin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,65 g) kermanvärisenä kiinteänä aineena, sp. 110-117°C. [NMR (CDCl₃): 2,5 (s, 3H), 4,9 (s, 2H), 5,8 (s, 1H), 6,0 (s, 2H), 6,2 (m, 1H), 6,4 (dd, 1H), 6,8 (m, 3H), 7,3 (m, 3H), 7,6 (dd, 1H)].

Esimerkki 43

(RS)-[5-(Bentsoksatsol-5-yyli)metoksi-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo

10

Vertailuesimerkin 83 tuotteen (0,12 g) liuos dioksaanissa (10 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (1 ml) huoneenlämpötilassa. Kun seosta oli sekoitettu 3 tuntia, lisättiin vettä (20 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (20 ml). Saatu vesipitoinen kerros hapotettiin pH 1:een lisäämällä väkevää kloorivetyhappoa ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (25 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin suolavedellä (25 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Saatu jäännös kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (80 mg) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 189-191°C. (Alkuaineanalyysi: C 68,03; H 4,49; N 6,34 %. Laskettu yhdisteelle C₂₄H₁₈N₂O₅•0,5H₂O: C 68,10; H 4,52; N 6,62 %).

20

Esimerkki 44

(RS)-(5-Bentsyylioksi-2-syanofenoksi)-(2-metyylifenyyli)etikkahappo

Vertailuesimerkin 85 tuotteen (0,49 g) liuos dioksaanissa (10 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla (3 ml) huoneenlämpötilassa. 30 minuutin kuluttua lisättiin vettä (20 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (20 ml). Saatu vesipitoinen kerros hapotettiin pH 1:een lisäämällä väkevää kloorivetyhappoa ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (25 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin suolavedellä (25 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Saatu jäännös puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden metanolin ja dikloorimetaanin seoksella (1:19, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin. Saatu jäännös jauhennettiin dietylieetterin ja pentaanin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (80 mg) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 128-130°C. (Alkuaineanalyysi: C 73,91; H 5,26; N 3,69 %. Laskettu: C 73,98; H 5,13; N 3,75 %).

Esimerkki 45**(RS)-[2-Syano-5-(furan-3-yyliimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenylyli)etikkahappo**

- Vertailuesimerkin 86 tuotteen (1,01 g) liuos dioksaanissa (20 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidin vesiliuoksella (8 ml) huoneenlämpötilassa. 1 tunnin kuluttua saatu liuos haihdutettiin, jäännös laimennettiin vedellä (10 ml) ja pH säädettiin 2:een lisäämällä 2N kloorivetyhapon vesiliuosta. Saatu seos uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (20 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, haihdutettiin ja jäännös liuotettiin 1N natriumhydroksidin vesiliuokseen (30 ml).
- 10 Liuos pestiin kahdesti eetterillä (40 ml), säädettiin pH 1:een lisäämällä 2N kloorivetyhapon vesiliuosta ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (30 ml). Yhdistetyt uutteet kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin, jolloin saatiin väritön kiinteä aine (0,29 g). Uudelleenkiteyttäminen di-isopropyylieetteristä antoi otsikkoyhdisteen (0,18 g) värittöminä kiteinä, sp. 141-143°C. (Alkuaineanalyysi: C 69,5; H 4,81; N 4,12 %. Laskettu: C 69,4; H 4,72; N 3,86 %).
- 15

Esimerkki 46**(RS)-N-Metoksi-[2-syano-5-(3-tienyyliimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenylyli)asetamidi**

- 20 Esimerkin 6 yhdisteen (0,37 g) liuos dikloorimetaanissa (10 ml) käsiteltiin oksalyylidikloridilla (0,28 g) ja refluksoitiin 3 tuntia. Kun reaktioseoksen oli annettu jäähtyä huoneenlämpötilaan, se väkevöitiin. Saatu jäännös liuotettiin uudelleen dikloorimeetaaniin (15 ml), käsiteltiin trietyyliamiinilla (0,15 ml) ja metoksyyliamiinihydrokloridilla (0,09 g). Kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 2 tuntia, se
- 25 haihdutettiin kuivaksi, laimennettiin vedellä (50 ml) ja seos uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin suolavedellä (30 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Saatu jäännös puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (1:1, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin.
- 30 Saatu jäännös jauhennettiin dietyylieetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,1 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 155-156°C. (Alkuaineanalyysi: C 64,69; H 5,13; N 6,61 %. Laskettu: C 64,69; H 4,94; N 6,86 %).

Vertailuesimerkki 1

- 35 **4-Allyylioksi-2-hydroksibentsaldehydi**

Seosta, jossa oli 2,4-dihydroksibentsaldehydiä (15 g), allyylibromidia (9,6 ml), kaliumkarbonaattia (15,4 g), kaliumjodidia (18,5 g) ja tetra-n-butyyl ammonium-

- 5 bromidia (3,59 g) metyylietyyliketonissa (200 ml), kuumennettiin refluksoiden 1 tunti. Reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös jaettiin etyyliasetaattiin (100 ml) ja veteen (100 ml). Orgaaninen faasi haihdutettiin ja jäännösöljy (20 g) puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden pentaanin ja etyyliasetaatin seoksella (95:5, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (13,8 g) öljymäisenä aineena.

Vertailuesimerkki 2

4-Allyylioksi-2-hydroksibentsaldehydioksiimi

10

- Seosta, jossa oli vertailuesimerkin 1 yhdistettä (7,48 g), hydroksyyliamiinihydrokloridia (3,32 g) ja pyridiiniä (3,12 ml) etanolissa (100 ml), kuumennettiin refluksoiden 1 tunti. Reaktioseos haihdutettiin ja jaettiin etyyliasetaattiin (100 ml) ja veteen (100 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin pienen tilavuuteen, jolloin lisättiin pentaania (80 ml) ja saatiin otsikkoyhdiste (5,5 g) värittömänä kiinteänä aineena, sp. 74-76°C.

15

Vertailuesimerkki 3

2-Asetoksi-4-allyylioksibentsonitriili

20

- Seosta, jossa oli vertailuesimerkin 2 yhdistettä (11,75 g), natriumasetaattia (0,2 g) ja etikkahappoanhydridiä (100 ml), kuumennettiin refluksoiden 3 tuntia, jäähdytettiin, laimennettiin varovaisesti vedellä (600 ml) sekoittaen ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (200 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä (150 ml), sitten suolavedellä (150 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Vaaleanoranssi jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden aluksi etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (1:9, v/v) ja sitten etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (15:85, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (13,7 g) vaaleankeltaisena öljynä.

25

30

Vertailuesimerkki 4

4-Allyylioksi-2-hydroksibentsonitriili

35

- Vertailuesimerkin 3 yhdisteen (13,7 g) liuos metanolin (15 ml) ja tetrahydrofuraanin (50 ml) seoksessa käsiteltiin huoneenlämpötilassa liuoksella, joka sisälsi kaliumkarbonaattia (8,72 g) vedessä (100 ml). 2 tunnin kuluttua reaktioseos laimennettiin vedellä (100 ml), hapotettiin pH 1:een lisäämällä 2N kloorivetyhappoa ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (200 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin suolavedel-

lä (200 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Saatu harmaanvalkoinen kiinteä aine kiteytettiin uudelleen di-isopropyylieetteristä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (4,7 g) harmaanvalkoisena kiinteänä aineena, sp. 134-136°C.

5 Vertailuesimerkki 5

Metyyli-(RS)-(5-allyylioksi-2-syanofenoksi)-(2-kloorifenylyli)asetaat

- Seosta, jossa oli vertailuesimerkin 4 yhdistettä (3,31 g), vertailuesimerkin 10 yhdistettä (3,31 g) ja kaliumkarbonaattia (2,37 g) dimetyyliformamidissa (20 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Reaktioseos laimennettiin vedellä (30 ml), hapotettiin pH 2:een lisäämällä väkevää kloorivetyhappoa ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (40 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin suolavedellä (30 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (1:4, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,15 g).

Vertailuesimerkki 6

Metyyli-(RS)-(2-kloorifenylyli)-[2-syano-5-hydroksifenoksi]asetaat

- Vertailuesimerkin 5 yhdisteen (1,15 g) sekoitettu liuos veden (5 ml) ja etanolin (50 ml) seoksessa käsiteltiin 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaanilla (0,75 g) ja tris(trifenyylifosfiini)rodium(I)kloridilla (0,3 g). Reaktioseosta kuumennettiin refluksoiden 5 tuntia, haihdutettiin kuivaksi ja jäännös jaettiin etyyliasetaattiin (50 ml) ja 2N kloorivetyhappoon (50 ml). Vesipitoinen faasi uutettiin etyyliasetaatilla (25 ml) ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin suolavedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (1:2, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,62 g) keltaisena öljynä.

Vertailuesimerkki 7

Metyyli-(RS)-(2-kloorifenylyli)-[2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]asetaat

- Vertailuesimerkin 6 yhdisteen (0,63 g) liuosta asetonissa (25 ml) käsiteltiin kaliumkarbonaattilla (0,28 g) ja 4-pikolyylidikloridihydrokloridilla (0,36 g) ja sitten sitä sekoitettiin huoneenlämpötilassa refluksoiden 24 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin ja jaettiin etyyliasetaattiin (100 ml) ja veteen (75 ml). Orgaaninen faasi pestiin kahdesti

- 0,1N natriumhydroksidilla (20 ml), sitten suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännösöljy jähmettyi hitaasti seistessään. Kiinteää ainetta sekoitettiin etyyliasetaatin (30 ml) kanssa, se suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,35 g) luumunvärisenä vahamaisena kiinteänä aineena.

Vertailuesimerkki 8

Metyyli-(RS)-[2-syano-5-(3-tienyyliometoksi)fenoksi]fenyyliasetaatti

- 10 Vertailuesimerkin 25 yhdisteen (1,0 g) liuos dimetyyliformamidissa (14 ml) käsiteltiin natriumhydridillä (60 % dispersio mineraaliöljyssä) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 10 minuuttia. Liuos käsiteltiin metyyli-(RS)- α -bromifenyyliasetaatilla (1,02 g) ja sekoitettiin 25°C:ssa 1 tunti. Liuos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin suolavedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös pestiin eetterillä ja kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatin ja sykloheksaanin seoksesta, jolloin saatiin otsikkoyhdiste värittömänä kiinteänä aineena (0,91 g), sp. 112-114°C.

Vertailuesimerkki 9

Metyyli-2-kloorifenyyliasetaatti

- 20 Liuosta, jossa oli 2-kloorifenyylietikkahappoa (10,0 g) metanolissa (100 ml), joka sisälsi 1 tipan väkevää rikkihappoa, kuumennettiin refluksoiden 2 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin puoleen tilavuuteen ja jaettiin etyyliasetaattiin (100 ml) ja veteen (100 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (10,0 g) värittömänä kiinteänä aineena.

Vertailuesimerkki 10

Metyyli-(RS)- α -bromi-(2-kloorifenyyli)asettaatti

- 30 Seosta, jossa oli vertailuesimerkin 9 yhdistettä (5,0 g), N-bromisukkinimidiä (5,3 g) ja atsobisisobutyronitriiliä (0,38 g) kuivassa kloroformissa (50 ml), kuumennettiin refluksoiden 6 tuntia. Reaktioseos pestiin kolme kertaa vedellä (30 ml) ja orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (5:95, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (4,0 g) öljynä.

Vertailuesimerkki 11**Metyyli-(RS)-(2-kloorifenylyli)-[2-syano-5-(3-tienyyliimetoksi)fenoksi]asetaat**

- Vertailuesimerkin 25 yhdisteen (2,0 g) liuos dimetyyliformamidissa (80ml) käsiteltiin natriumhydridillä (0,22 g, 60 % dispersio mineraaliöljyssä) ja sitä sekoitettiin huoneenlämpötilassa 10 minuuttia. Liuos käsiteltiin vertailuesimerkin 10 yhdisteellä (1,7 g) ja sitä sekoitettiin 25°C:ssa 1 tunti. Reaktioseos jaettiin etyyliasetaatiin (100 ml) ja veteen (100 ml). Orgaaninen faasi pestiin kahdesti suolavedellä (100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännösöljy jauhennettiin pentaanin (50 ml) kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,75 g) värittömänä kiinteänä aineena, sp. 102-104°C. (Alkuaineanalyysi: C 60,97; H 3,88; N 3,31; S 7,16 %. Laskettu: C 60,94; H 3,89; N 3,38; S 7,74 %).

Vertailuesimerkki 12

- 15 **4-(1,3-Bentsodioksol-5-yyliimetoksi)-2-hydroksibentsaldehydi**

- Seosta, jossa oli 2,4-dihydroksibentsaldehydiä (22,94 g), 3,4-metyleenidioksi-bentsyylikloridia (34 g), kaliumkarbonaattia (34,43 g), kaliumjodidia (41,33 g) ja tetra-n-butyliammoniumbromidia (6 g) metyylietyyliketonissa, kuumennettiin refluksoiden 3 tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös jaettiin etyyliasetaatiin (400 ml) ja veteen (400 ml) ja vesipitoinen faasi uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (200 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Vaaleankellanuskea kiinteä jäännös puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden ensiksi pentaanin ja etyyliasetaatin seoksella (95:5, v/v), sitten pentaanin ja etyyliasetaatin seoksella (9:1, v/v) ja lopuksi pentaanin ja etyyliasetaatin seoksella (85:15, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (14,2 g) valkoisena kiinteänä aineena.

- 30 **Vertailuesimerkki 13**

4-(1,3-Bentsodioksol-5-yyliimetoksi)-2-hydroksibentsaldehydioksiimi

- Seosta, jossa oli vertailuesimerkin 12 yhdistettä (3,9 g), hydroksyyliamiinihydrokloridia (0,99 g) ja pyridiiniä (1,25 ml) etanolissa (100 ml), kuumennettiin refluksoiden 1,5 tuntia. Reaktioseos jaettiin etyyliasetaatiin (100 ml) ja veteen (100 ml) ja vesipitoinen faasi uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (100 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin 1N kloorivetyhapolla (100 ml), suolavedellä (100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (2,6 g) valkoisena

kiinteänä aineena.

Vertailuesimerkki 14

2-Asetoksi-4-(1,3-bentsodioksol-5-yylimetoksi)bentsonitriili

5

Seosta, jossa oli vertailuesimerkin 13 yhdistettä (2,6 g), natriumasetaattia (0,03 g) ja etikkahappoanhydridiä (15 ml), kuumennettiin refluksoiden 3,5 tuntia, sen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan ja seistä 3 vuorokautta. Reaktioseos laimennettiin varovasti vedellä (250 ml) sekoittaen ja suodatettiin. Liukenematon materiaali kiteytettiin uudelleen di-isopropyylieetterin ja etyyliasetaatin seoksesta, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,52 g) kermanvärisenä kiinteänä aineena.

Vertailuesimerkki 15

4-(1,3-Bentsodioksol-5-yylimetoksi)-2-hydroksibentsonitriili

15

Menetelmä A: Liuos, jossa oli vertailuesimerkin 14 yhdistettä (1,5 g) metanolin (15 ml) ja tetrahydrofuraanin (7 ml) seoksessa, käsiteltiin huoneenlämpötilassa kaliumkarbonaatin (0,66 g) liuoksella vedessä (10 ml). Liuos muuttui hitaasti punaisenruskeaksi ja 1 tunnin kuluttua reaktioseos laimennettiin vedellä (30 ml) ja uutettiin kolme kerta etyyliasetaatilla (75 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin suolavedellä (30 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,34 g) hiekanvärisenä kiinteänä aineena.

Menetelmä B: Vertailuesimerkin 12 yhdisteen (845,0 g) sekoitettu suspensio etanolissa (7770 ml) käsiteltiin liuoksella, jossa oli hydroksyyliamiini-O-sulfonihappoa (470,7 g) demineralisoidussa vedessä (1110 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 25-30°C:ssa noin 1 tunti, jolloin muodostui kirkas liuos. Liuos jäähdytettiin noin 5°C:seen, sitten lisättiin natriumhydroksidin vesiliuos (1550 ml; 9,1N) noin 3 tunnin kuluessa, jona aikana lämpötila pidettiin 5°C:n ja 15°C:n välillä. Sitten seosta sekoitettiin 5°C-15°C:ssa, kunnes reaktio oli tapahtunut täydellisesti ohutkerroskromatografialla määritettynä (noin 1 - 1,5 tuntia). Lämpötila pidettiin alle 30°C:n ja seoksen pH säädettiin arvoon 1 - 2 lisäämällä väkevää kloorivetyhappoa. Seos laimennettiin demineralisoidulla vedellä (3900 ml) ja sitä sekoitettiin 30 minuuttia 25-30°C:ssa. Tuote koottiin, pestiin demineralisoidulla vedellä (3900 ml) ja kuivattiin imupaineella ja sitten 45-50°C:ssa/500-750 torr (66,66 kPa - 99,99 kPa) paineessa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (760,0 g).

Vertailuesimerkki 16**Metyyli-(RS)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yyliimetoksi)-2-syanofenoksi]-fenyyliasetaatti**

- Seosta, jossa oli vertailuesimerkin 15 yhdistettä (1,3 g), metyyli-(RS)- α -bromi-fenyyliasetaattia (1,22 g) ja kaliumkarbonaattia (1,0 g) dimetyyliformamidissa (10 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Vettä (30 ml) lisättiin ja liuos hapotettiin pH 2:een lisäämällä väkevää kloorivetyhappoa. Seos uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (30 ml) ja yhdistetyt uutteen pestiin suolavedellä (30 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Seistessään otsikkoyhdiste (0,77 g) de-
- 10 kantoitui hitaasti valkoisena kiinteänä aineena.

Vertailuesimerkki 17**Metyyli-2-trifluorimetyylifenyyliasetaattia**

- 15 Liuosta, jossa oli 2-trifluorimetyylifenyylietikkahappoa (5,0 g) metanolissa (30 ml), joka sisälsi 5 tippaa väkevää rikkihappoa, kuumennettiin refluksoiden 2 tuntia. Reaktioseos konsentroitiin, laimennettiin etyyliasetaatilla (100 ml), pestiin 1N natriumhydroksidilla (25 ml), sitten suolavedellä (25 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (5,04 g) värittömänä öljynä.

20

Vertailuesimerkki 18**Metyyli-(RS)- α -bromi-(2-trifluorimetyylifenyyli)asetatti**

- Seosta, jossa oli vertailuesimerkin 17 yhdistettä (5,0 g), N-bromisukkinimidiä (4,22 g) ja atsobisisobutyronitriiliä (0,33 g) kuivassa kloroformissa (40 ml), kuumennettiin refluksoiden 18 tuntia. Reaktioseos pestiin kolme kertaa vedellä (25 ml) ja orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Keltainen jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (1;3, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yh-
- 25
- 30 distettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (5,8 g) keltaisena öljynä.

Vertailuesimerkki 19**Metyyli-(RS)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yyliimetoksi)-2-syanofenoksi]-(2-trifluorimetyylifenyyli)asetatti**

35

- Seosta, jossa oli vertailuesimerkin 15 yhdistettä (0,5 g), vertailuesimerkin 18 yhdistettä (0,58 g) ja kaliumkarbonaattia (0,38 g) dimetyyliformamidissa (5 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktioseos laimennettiin vedellä (20 ml), hapo-

- 5 tettiin pH 1:een lisäämällä väkevää kloorivetyhappoa ja uutettiin kolme kertaa etyyli-asetaatilla (20 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin suolavedellä (20 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäljelle jäänyt keltainen puolikiinteä aine jauhennettiin eetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,36 g) vaalean-

Vertailuesimerkki 20

Metyyli-(RS)- α -hydroksi-(2-metyylifenylyli)asetaat

- 10 Liuosta, jossa oli (RS)- α -hydroksi-(2-metyylifenylyli)etikkahappoa (3,6 g) metanolissa (80 ml), joka sisälsi 2 tippaa väkevää rikkihappoa, kuumennettiin refluksoiden 2 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin ja jäännösöljy jaettiin etyyliasetaatin ja veteen. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (2,5 g) värittömänä kiinteänä aineena.

15

Vertailuesimerkki 21

Metyyli-(RS)- α -bromi-(2-metyylifenylyli)asetaat

- 20 *Menetelmä A:* Sekoitettuun vertailuesimerkin 20 yhdisteen (2,0 g) liuokseen kuivassa dikloorimetaanissa (30 ml) 0°C:ssa lisättiin trifenyylifosfiinia (0,727 g) ja hiilitetrabromidia (0,92 g). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia ja haihdutettiin. Saatu öljy liuotettiin eetteriin ja liuos suodatettiin silikatyynyn läpi huuhtelemalla silikaa eetterillä. Yhdistetyt suodos ja pesuliuokset haihdutettiin ja jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (1:4, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,8 g) värittömänä öljynä.

- 30 *Menetelmä B:* Sekoitettu vertailuesimerkin 20 yhdisteen (63,2 g) liuos kuivassa toluenissa (250 ml) huoneenlämpötilassa käsiteltiin tionyylibromidilla (27 ml) ja seoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa 3 vuorokautta. Reaktioseos pestiin natriumbikarbonaattiliuoksella, kunnes pesuliuokset olivat neutraaleja, pestiin kahdesti suolavedellä (100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (74,5 g) vaaleankeltaisena öljynä.

Vertailuesimerkki 22

Metyyli-(RS)-[2-syano-5-(3-tienyyliimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)asettaatti

- 5 Vertailuesimerkin 25 yhdisteen (0,7 g) liuos dimetyyliformamidissa (80 ml) käsiteltiin natriumhydridillä (0,11 g, 60 % dispersio mineraaliöljyssä) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 40 minuuttia. Liuos käsiteltiin vertailuesimerkin 21 yhdisteellä (0,726 g) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Reaktioseos konsentroititiin ja jaettiin etyyliasetaattiin ja veteen. Orgaaninen faasi pestiin suolavedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (1:4, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, ja jäännöksenä saatu kiinteä aine jauhennettiin pentaanin ja eetterin seoksen kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,6 g) värittömänä kiinteänä aineena, sp. 102-104°C.

15 **Vertailuesimerkki 23**

Metyyli-(RS)-[5-(1,3 bentsodioksol-5-yyliimetoksi)-2-syanofenoksi]-(2-kloorifenyyli)asettaatti

- 20 Seosta, jossa oli vertailuesimerkin 15 yhdistettä (1,5 g), vertailuesimerkin 10 yhdistettä (1,62 g) ja kaliumkarbonaattia (1,16 g) dimetyyliformamidissa (15 ml), ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktioseos laimennettiin vedellä (30 ml), hapotettiin pH 2:een lisäämällä väkevää kloorivetyhappoa ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (40 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin suolavedellä (30 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäljelle jäänyt keltainen puolikiinteä aine
- 25 puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (1:4, v/v), sitten etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (3:10, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,36 g) värittömänä öljynä, joka jähmettyi hitaasti seistessään.

30

Vertailuesimerkki 24

2-Hydroksi-4-(3-tienyyliimetoksi)bentsaldehydi

- 35 Sekoitettu liuos, jossa oli 2,4-dihydroksibentsaldehydiä (31,8 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (150 ml), huoneenlämpötilassa käsiteltiin natriumhydridillä (11,96 g, 60 % dispersio mineraaliöljyssä) erittäin 30 minuutin kuluessa. Vielä 15 minuutin jakson jälkeen seos käsiteltiin tipoittain 3-kloorimetyyllitiofeenin (35 g) liuoksella dimetyyliformamidissa (50 ml). Seosta sekoitettiin 70°C:ssa 2 tuntia, jäähdytettiin ja

liuote haihdutettiin. Jäännös jaettiin etyyliasetaattiin (200 ml) ja 0,5N kloorivetyhappoon (200 ml) ja vesipitoinen kerros uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin suolavedellä (100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännökselle suoritettiin leimahduskromatografia silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (1:4, v/v), jolloin saatiin väritön öljy, joka kiteytyi seistessään. Tämä kiinteä aine kiteytettiin uudelleen di-isopropyylieetteristä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (8 g) valkoisena kiinteänä aineena.

Vertailuesimerkki 25

10 2-Hydroksi-4-(3-tienyyliimetoksi)bentsonitriili

Seosta, jossa oli vertailuesimerkin 24 yhdistettä (7,7 g), nitroetaania (4,74 ml), natriumasetaattia (5,4 g) ja jääetikkahappoa (6,6 ml), kuumennettiin refluksoiden 14 tuntia. Sitten seos jäähdytettiin, laimennettiin vedellä (50 ml) ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (50 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännökselle suoritettiin leimahduskromatografia silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (3:7, v/v), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (7,6 g) vaaleankeltaisena kiinteänä aineena.

20

Vertailuesimerkki 26

Metyyli-2-bromifenyyliasetaatti

2-Bromifenyylietikkahapon (5,6 g) liuosta metanolissa (80 ml), joka sisälsi 6 tippaa väkevää rikkihappoa, kuumennettiin refluksoiden 12 tuntia. Reaktioseos konsentroidaan, liuotettiin eetteriin (100 ml) ja pestiin vedellä. Eetteriliuos kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (5,8 g) vaaleanoranssina öljynä.

30 Vertailuesimerkki 27

Metyyli-(RS)- α -bromi-(2-bromifenyyli)asetaatti

Seosta, jossa oli vertailuesimerkin 26 yhdistettä (2,29 g), N-bromisukkinimidiä (1,78 g) ja atsobisisobutyronitriiliä (0,145 g) kuivassa kloroformissa (25 ml), kuumennettiin refluksoiden 6 tuntia. Reaktioseos pestiin suolavedellä ja konsentroidaan, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (2,9 g) oranssina öljynä.

35

Vertailuesimerkki 28Metyyli-(RS)-(2-bromifenylyli)-[2-syano-5-(3-tienyyliimetoksi)fenoksi]asettaatti

- Vertailuesimerkin 25 yhdisteen (0,693 g) liuos dimetyyliformamidissa (10 ml) käsiteltiin natriumhydridillä (0,12 g, 60 % dispersio mineraaliöljyssä) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 15 minuuttia. Liuos käsiteltiin vertailuesimerkin 27 yhdisteellä (1,7 g) ja sitä sekoitettiin 25°C:ssa 1 tunti. Reaktioseos laimennettiin vedellä (60 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteet pestiin vedellä, sitten suolavedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden pentaanin ja eetterin seoksella (3:2, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin. Jäännös jauhettiin eetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,52 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 92-95°C. (Alkuaineanalyysi: C 55,17; H 3,58; N 3,10; S 7,37 %. Laskettu: C 55,03; H 3,52; N 3,06; S 6,99 %).

15

Vertailuesimerkki 29Metyyli-3-kloorifenylyliasetaatti

- 3-Kloorifenylylietikkahapon (10,0 g) liuosta metanolissa (80 ml), joka sisälsi 2 tippaa väkevää rikkihappoa, kuumennettiin refluksoiden 3 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin ja jaettiin etyyliasetaattiin (100 ml) ja veteen (100 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (9,8 g) värittömänä öljynä.

20

Vertailuesimerkki 30

- 25 Metyyli-(RS)- α -bromi-(3-kloorifenylyli)asettaatti

- Seosta, joka sisälsi vertailuesimerkin 29 yhdistettä (5,0 g), N-bromisukkinimidiä (5,3 g) ja atsobisisobutyronitriiliä (0,38 g) kuivassa kloroformissa (50 ml), kuumennettiin refluksoiden 6 tuntia. Reaktioseos pestiin neljä kertaa vedellä (50 ml) ja orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (5:95, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (4,3 g) öljynä.

30

Vertailuesimerkki 31**Metyyli-(RS)-(3-kloorifenylyli)-[2-syano-5-(3-tienyyylimetoksi)fenoksi]asetaat**

- Vertailuesimerkin 25 yhdisteen (2,0 g) liuos dimetyyliformamidissa (80 ml) käsiteltiin natriumhydridillä (0,22 g, 60 % dispersio mineraaliöljyssä) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti. Liuos käsiteltiin vertailuesimerkin 30 yhdisteellä (1,7 g) ja sitä sekoitettiin 25°C:ssa 2 tuntia. Reaktioseos konsentroitiin ja jaettiin etyyliasetaatiin (200 ml) ja veteen (200 ml). Orgaaninen faasi pestiin kahdesti vedellä (50 ml), sitten suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (1:4, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,0 g).

Vertailuesimerkki 32

- 15 **2-Fluori-4-(4-pyridyyylimetoksi)bentsonitriili**

- Seosta, joka sisälsi 2-fluori-4-hydroksibentsonitriiliä (10,96 g; S.M. Kelly, Helv. Chim. Acta 1984, osa 67, s. 1572-1579), kaliumkarbonaattia (53,2 g), kaliumjodidia (6,64 g), tetra-n-butyliammoniumbromidia (0,4 g) ja 4-pikolylikloridia (14,4 g) metyylietyyliketonissa (600 ml), sekoitettiin refluksoiden 3 tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja liukenematon materiaali pestiin metyylietyyliketonilla. Yhdistetyt suodos ja pesuliuokset haihdutettiin ja jäännös jaettiin etyyliasetaatiin (300 ml) ja veteen (150 ml). Vesifaasi uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (100 ml) ja yhdistetyt etyyliasetaatiliuokset pestiin suolavedellä (100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatin ja pentaanin seoksesta, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (11,5 g) luumunvärisenä kiinteänä aineena, sp. 132-133°C.

Vertailuesimerkki 33

- 30 **Metyyli-(RS)-[2-syano-5-(3-tienyyylimetoksi)fenoksi]-(2-fluorifenylyli)asetaat**

- Vertailuesimerkin 25 yhdisteen (0,693 g) liuos dimetyyliformamidissa (10 ml) käsiteltiin natriumhydridillä (0,12 g, 60 % dispersio mineraaliöljyssä) ja sitä sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Liuos käsiteltiin metyyli-(RS)- α -bromi-(2-fluorifenylyli)asetaatilla (1,8 g) ja sitä sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Reaktioseos konsentroitiin ja jaettiin etyyliasetaatiin ja veteen. Orgaaninen faasi pestiin suolavedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Ruskea jäännösöljy (1,8 g) puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden dikloorime-

taanilla. Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin. Kiinteä jäännös jauhennettiin pentaanin ja eetterin seoksen kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,75 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 104-106°C. (Alkuaineanalyyysi: C 63,47; H 4,09; N 3,8; S 7,8 %. Laskettu: C 63,47; H 4,06; N 3,53; S 8,07 %).

Vertailuesimerkki 34

Metyyli-(RS)-[2-syano-5-(3-tienyyliometoksi)fenoksi]-(2-trifluorimetyylifenyyli)-asetaat

10

Vertailuesimerkin 25 yhdisteen (1,5 g) liuos dimetyyliformamidissa (100 ml) käsiteltiin natriumhydridillä (0,24 g, 60 % dispersio mineraaliöljyssä) ja sitä sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Liuos käsiteltiin vertailuesimerkin 18 yhdisteellä (1,8 g) ja sitä sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Reaktioseos konsentroitiin ja jaettiin etyyliasetaattiin (100 ml) ja veteen (100 ml). Orgaaninen faasi pestiin suolavedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännösöljy (0,98 g) puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (1:4, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin, haihdutettiin ja kiinteä jäännös jauhennettiin pentaanin ja eetterin seoksen kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,8 g) värittömänä kiinteänä aineena, sp. 104-108°C.

20

Vertailuesimerkki 35

Metyyli-(RS)-(2-kloorifenyyli)-[2-syano-5-(pyridatsin-4-yyliometoksi)fenoksi]asetaat

25

Sekoitettu seos, jossa oli vertailuesimerkin 6 yhdistettä (0,481 g) ja 4-kloorimetyyli-pyridatsiinihydrokloridia (0,25 g) dimetyyliformamidissa (60 ml) 5°C:ssa, käsiteltiin natriumhydridillä (0,121 g, 60 % dispersio mineraaliöljyssä). Kun reaktioseosta oli sekoitettu 5°C:ssa 1 tunti, sen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan, sekoittamista jatkettiin vielä 2 tunti huoneenlämpötilassa, sitten 60°C:ssa 4 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännösöljy jaettiin etyyliasetaattiin (50 ml) ja veteen (20 ml). Vesipitoinen faasi uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin suolavedellä (5 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännösöljy (700 mg) puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden dikloorimetaanin ja metanolin seoksella (99:1, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,2 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 136-138°C. (Alkuaineanalyyysi: C 61,45; H 3,92; N 10,11 %. Laskettu: C 61,54; H 3,93; N 10,25 %).

35

Vertailuesimerkki 364-(1,3-Bentsodioksol-5-yylimetoksi)-2-fluoribentsonitriili

- Seosta, joka sisälsi 2-fluori-4-hydroksibentsonitriiliä (S.M. Kelly, Helv. Chim. Acta 1984, osa 67, s. 1572-1579) (30 g), kaliumkarbonaattia (45,36 g) ja 3,4-metyleenidioksisibentsyylikloridia (42,65 g) dimetyyliformamidissa (500 ml), sekoitettiin 90°C:ssa 2 tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännöstä sekoitettiin etyyliasetaatin (500 ml) kanssa ja se suodatettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (32,1 g) kermanvärisenä kiinteänä aineena, sp. 139-140°C.

10

Vertailuesimerkki 37Metyyli-(RS)-(2-kloorifenyyl)-[2-syano-5-(isotiatsol-4-yylimetoksi)fenoksi]asetatti

- Trifenyylifosfiinin (2,2 g) sekoitettu liuos tetrahydrofuraanissa -5°C:ssa käsiteltiin ti-
poittain di-isopropyliatsodikarboksylaattilla (1,65 ml). Kun reaktioseosta oli sekoitet-
tu -5°C:ssa 30 minuuttia, siihen lisättiin vertailuesimerkin 6 yhdisteen (1,5 g) liuos
kuivassa tetrahydrofuraanissa (5 ml) ja sen jälkeen 4-hydroksimetyyliisotiatsolin
(0,5 g) liuos, jolloin muodostui punainen liuos. Reaktioseoksen annettiin lämmetä
huoneenlämpötilaan, sitten seistä huoneenlämpötilassa 18 tuntia ja se haihdutettiin.
Jäännös käsiteltiin etyyliasetaatilla (40 ml) ja orgaaninen faasi pestiin kahdesti vedel-
lä (20 ml), sitten suolavedellä (20 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haih-
dutettiin. Meripihkanvärinen jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla si-
likalla eluoiden eetterin ja pentaanin seoksella (1:1, v/v). Halutun tuotteen kanssa
homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin. Saatu keltainen kumi (1,44 g)
jauhennettiin eetterin (25 ml) kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,44 g) valkoi-
sena kiinteänä aineena.

25

Vertailuesimerkki 38Metyyli-(RS)-[2-syano-5-(3-pyridyyliometoksi)fenoksi]fenyyliasetaatti

- Seosta, jossa oli vertailuesimerkin 41 yhdistettä (0,5 g), metyyli-(RS)- α -bromi-
fenyyliasetaattia (0,55 g) ja kaliumkarbonaattia (0,5 g) dimetyyliformamidissa
(25 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktioseos laimennettiin vedel-
lä, liuoksen pH säädettiin arvoon 4-5 lisäämällä 2N kloorivetyhappoa ja seos uutet-
tiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteen pestiin suolavedellä, kuivattiin magnesium-
sulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla
silikalla eluoiden pentaanin ja etyyliasetaatin seoksella (3:1, v/v). Halutun tuotteen
kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyh-

30

35

diste (0,52 g) valkoisena kiinteänä aineena.

Vertailuesimerkki 39

2-Hydroksi-4-(3-pyridyyliometoksi)bentsaldehydi

5

Seosta, jossa oli 2,4-dihydroksibentsaldehydiä (25 g), 3-pikolylikloridihydrokloridia (38,2 g), kaliumkarbonaattia (91 g), kaliumjodidia (0,5 g) ja tetra-n-butyylimmoniumbromidia (0,5 g) metyylietyyliketonissa (1000 ml), kuumennettiin refluksoiden 4 tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös jaettiin etyyliasetaattiin ja laimeaan etikkahappoon. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden ensiksi pentaanin ja etyyliasetaatin seoksella (3:1, v/v), sitten pentaanin ja etyyliasetaatin seoksella (1:1, v/v) ja lopuksi pentaanin ja etyyliasetaatin seoksella (85:15, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (5 g) harmaanvalkoisena kiinteänä aineena.

10

15

Vertailuesimerkki 40

2-Hydroksi-4-(3-pyridyyliometoksi)bentsaldehydioksiimi

20

Seosta, jossa oli vertailuesimerkin 39 yhdistettä (5 g), hydroksyyliamiinihydrokloridia (1,72 g) ja pyridiiniä (2 ml) etanolissa (100 ml), kuumennettiin refluksoiden 1,5 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin ja kiinteä jäännös jauhennettiin dietyylieetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (2,7 g).

25

Vertailuesimerkki 41

2-Hydroksi-4-(3-pyridyyliometoksi)bentsonitriili

30

35

Seosta, jossa oli vertailuesimerkin 40 yhdistettä (2,5 g), natriumasetaattia (0,03 g) ja etikkahappoanhydridiä (10 ml), kuumennettiin refluksoiden 1,5 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos laimennettiin varovasti vedellä (250 ml) sekoittaen ja suodatettiin. Saatu ruskea öljy uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaanisten uutteen haihduttaminen ja kiteyttäminen isopropanolista tuotti 2-asetoksi-4-(3-pyridyyliometoksi)bentsonitriilin (2,15 g), joka liuotettiin metanolin (10 ml) ja tetrahydrofuraanin (7,5 ml) seokseen ja käsiteltiin huoneenlämpötilassa kaliumkarbonaatin (1 g) liuoksella vedessä (10 ml). 2 tunnin kuluttua reaktioseos laimennettiin vedellä (50 ml) ja seoksen pH säädettiin 4:ään lisäämällä 2N kloorivetyhappoa. Seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteet pestiin suolavedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin,

jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,12 g) valkoisena kiinteänä aineena.

Vertailuesimerkki 42

Metyyli-(RS)-[2-formyyli-5-(3-tienyyylimetoksi)fenoksi]fenyyliasetaatti

5

Seosta, jossa oli vertailuesimerkin 24 yhdistettä (3,00 g), metyyli-(RS)- α -bromifenyyliasetaattia (3,23 g) ja kaliumkarbonaattia (2,65 g) dimetyyliformamidissa (50 ml), sekoitettiin 25°C:ssa 1,5 tuntia. Reaktioseos käsiteltiin vedellä (50 ml), hapotettiin pH 3:een lisäämällä väkevää kloorivetyhappoa ja uutettiin viisi kertaa etyyliasetaatilla (100 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin suolavedellä (100 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. Kermanvärinen kiinteä jäännös pestiin dietyylieetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (2,80 g) valkoisena kiinteänä aineena.

15

Vertailuesimerkki 43

Metyyli-(RS)-(2-kloorifenyyli)-[2-syano-3-fluori-5-(3-tienyyylimetoksi)fenoksi]-asetaat

20

Vertailuesimerkin 44 yhdisteen (0,97 g) liuos kuivassa tetrahydrofuraanissa (40 ml) käsiteltiin natriumhydridillä (0,17 g; 60 % dispersio mineraaliöljyssä). Kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 30 minuuttia, se käsiteltiin vertailuesimerkin 10 yhdisteen (1,12 g) liuoksella kuivassa dimetyyliformamidissa (10 ml) ja sekoittamista jatkettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Reaktioseos laimennettiin vedellä (100 ml), liuoksen pH säädettiin 3:een lisäämällä 1N kloorivetyhappoa ja uutettiin neljä kertaa etyyliasetaatilla (50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Tummankeltainen jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden petrolieetterin ja etyyliasetaatin seoksella (4:1, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,95 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 143-144°C.

30

Vertailuesimerkki 44

2-Fluori-6-hydroksi-4-(3-tienyyylimetoksi)bentsonitriili

35

Seosta, jossa oli vertailuesimerkin 45 yhdistettä (1 g), nitroetaania (0,6 g), natriumasetaatia (0,66 g) ja jääetikkahappoa (1 ml), kuumennettiin refluksoiden 2 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, vettä (50 ml) lisättiin ja seos uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin.

Ruskea jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (1:2, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (250 mg) keltaisena kiinteänä aineena.

5

Vertailuesimerkki 45

2-Fluori-6-hydroksi-4-(3-tienyyliimetoksi)bentsaldehydi

- 10 Natriumhydridiä (0,52 g, 60 % dispersio mineraaliöljyssä) lisättiin erissä 30 minuutin kuluessa liuokseen, joka sisälsi vertailuesimerkin 46 yhdistettä (2 g) dimetyyli-formamidissa (50 ml), 0°C:ssa. Kun seosta oli sekoitettu 0°C:ssa 30 minuuttia, siihen lisättiin 3-kloorimetyylitiofeenin (1,72 g) liuos dimetyyliformamidissa (50 ml) ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 16 tuntia. Reaktioseos konsentroitiin ja jäännös jaettiin dietyylieetteriin (50 ml) ja veteen (50 ml). Vesipitoinen faasi uutettiin neljä kertaa
- 15 dietyylieetterillä (50 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (1:4, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin vaaleankeltainen kiinteä aine, joka jauhennettiin di-isopropyylieetterin
- 20 kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,1 g) keltaisena kiinteänä aineena.

Vertailuesimerkki 46

2,4-Dihydroksi-6-fluoribentsaldehydi

- 25 Dimetyyliformamidia (12,7 g) lisättiin voimakkaasti sekoitettuun fosforioksikloridiin (14,4 g) 0°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 30 minuuttia, sitten lisättiin 3,5-dihydroksifluoribentseeniä (6 g). Tahmean punaisen siirapin annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin 2 tuntia, sitten sen annettiin seistä 14 tuntia. Vettä (100 ml) lisättiin ja seos uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla
- 30 (100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin suolavedellä (100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (1:2, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin oranssi kiinteä aine, joka jauhennettiin etyyliasetaatin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (2 g) keltaisena kiinteänä aineena.
- 35

Vertailuesimerkki 47

Metyyli-(RS)-[5-(bentsoksatsol-6-yyliometoksi)-2-syanofenoksi]-(2-kloorifenylyli)-asetaat

- 5 Seosta, jossa oli vertailuesimerkin 6 yhdistettä (3,24 g), vertailuesimerkin 48 yhdistettä (2,17 g) ja kaliumkarbonaattia (1,41 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (60 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa typen alla 18 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin, vettä (60 ml) lisättiin ja liuos uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (60 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin kahdesti vedellä (40 ml), suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännösmateriaali puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden dietyylieetterin ja pentaanin seoksella (1;1, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin. Jäännös jauhennettiin kahdesti pentaanin (10 ml) kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,49 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 157-159°C. (Alkuaineanalyysi: C 64,9; H 3,96; N 6,33; Cl 7,77 %. Laskettu: C 64,22; H 3,82; N 6,24; Cl 7,89 %).

Vertailuesimerkki 48

6-Bromimetyylibentsoksatsoli

- 20 Seosta, jossa oli 6-metyylibentsoksatsolia (5,0 g; J.T. Gupton, K.F. Correia ja B.S. Foster, Synthetic Communications, 1986, 16, 365), N-bromisukkinimidiä (7,0 g) ja atsobisisobutyronitriiliä (0,55 g) kuivassa kloroformissa (100 ml), kuumennettiin refluksoiden 1 tunti. Jäähdytetty reaktioseos pestiin kolme kertaa vedellä (40 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäljelle jäänyt oranssinvärinen viskoosinen kiinteä aine jauhennettiin kahdesti pentaanin (50 ml) kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (6,20 g) ruskeankeltaisena kiinteänä aineena, sp. 52-56°C.

Vertailuesimerkki 49

Etyyli-(RS)- α -hydroksi-[2-(3-metyyli)tienyyli]asetaat

- 30 Sekoitettua etyyli-2-[2-(3-metyyli)tienyyli]-2-oksoasetaatia (5,5 g) liuosta tetrahydrofuraanissa (50 ml) ja vedessä (2 ml) jäähdytettiin asetoni/jäähäuteessa ja käsiteltiin natriumboorihydridillä (0,45 g). Kun seosta oli sekoitettu jäähäuteessa noin 1 tunti, lisättiin vähän asetonia boorihydridin ylimäärän tuhoamiseksi ja seos haihdutettiin pieneen määrään. Jäännös jaettiin etyyliasetaattiin ja 0,1N kloorivetyhappoon. Orgaaninen faasi pestiin 5-prosenttisellä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, sitten vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin ohjaamalla se lyhyen silikakerroksen läpi, eluoimalla aluksi dikloorimetaanin ja syk-

loheksaanin seoksella (1:1, v/v), sitten dikloorimetaanilla. Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,14 g) värittömänä liikkuvana öljynä.

5 Vertailuesimerkki 50

2-Fluori-4-(tiatsol-5-yylimetoksi)bentsonitriili

- Di-isopropyliatsidikarboksylaattia (4,0 g) liuotettiin pieneen määrään vedetöntä tetrahydrofuraania (noin 10 ml) ja se lisättiin tiputtamalla sekoitettuun trifenyylifosfiiniin (5,2 g) liuokseen vedettömässä tetrahydrofuraanissa (150 ml) 0°C:ssa typen alla.
- 10 Kun seosta oli sekoitettu 0°C:ssa 15 minuuttia, minä aikana muodostui valkoinen sakka, siihen lisättiin 2-fluori-4-hydroksibentsonitriiliin (S.M. Kelly. Helv. Chim. Acta. 1984, osa 67, s. 1572-1579) (2,0 g) ja tiatsoli-5-metanolin (2,3 g) seos vedettömässä tetrahydrofuraanissa (20 ml) tiputtamalla pitäen samalla lämpötilan 5°C:ssa tai sen alapuolella. Reaktioseosta sekoitettiin jäähdytyslauteessa vielä 2 tuntia, sitten
- 15 sen annettiin hitaasti lämmetä huoneenlämpötilaan. Kun reaktioseosta oli seisotettu huoneenlämpötilassa yön yli, se jaettiin etyyliasetaattiin (200 ml) ja kyllästettyyn ammoniumkloridin vesiliuokseen (200 ml). Kerrokset erotettiin ja orgaaninen faasi pestiin vedellä (100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja syk-
- 20 loheksaanin seoksella (1:1, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste vaaleankeltaisena kiinteänä aineena (2,0 g).

Vertailuesimerkki 51

- 25 Metyyli-(RS)-(2-kloorifenyyl)-[2-syano-3-fluori-5-(4-pyridyyliimetoksi)fenoksi]-asettaatti

- Seosta, jossa oli vertailuesimerkin 52 yhdistettä (0,6 g), 4-pikolyylidikloridihydrokloridia (0,32 g), kaliumkarbonaattia (1,24 g), kaliumjodidia (0,15 g) ja tetra-n-butyyliammoniumbromidia (20 mg) metyylietyyliketonissa (30 ml), kuumennettiin
- 30 refluksoiden ja sitä pidettiin yllä 1 tunti. Seos haihdutettiin kuivaksi ja jaettiin 10-prosenttiseen etikkahappoon (50 ml) ja etyyliasetaattiin (50 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (250 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kyllästetyllä suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,72 g) ruskeana öljynä, joka käytettiin enempää puhdistamatta.
- 35

Vertailuesimerkki 52Metyyli-(RS)-(2-kloorifenylyli)-[2-syano-3-fluori-5-hydroksifenoksi]asetaat

- 5 Typeä kuplitettiin liuoksen läpi, jossa oli vertailuesimerkin 53 yhdistettä (0,66 g) etanolissa (60) ja vettä (6 ml), 20 minuuttia. Diatsabisyklo[2.2.2]oktaania (0,04 g) ja tris(trifenyylifosfiini)rodium(I)kloridia (0,125 g) lisättiin ja seosta kuumennettiin refluksoiden. Kun reaktioseosta oli refluksoitu 4,5 tuntia, se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja jaettiin 1N kloorivetyhappoon (50 ml) ja etyyliasetaattiin (50 ml). Or-
- 10 gaaninen kerros erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kyllästetyllä suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Keltainen jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja petroleetterin seoksella (33:67, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,6 g) keltaisena öljynä.

15

Vertailuesimerkki 53Metyyli-(RS)-[5-allyylioksi-2-syano-3-fluorifenoksi]-(2-kloorifenylyli)asetaat

- 20 Vertailuesimerkin 54 yhdisteen (0,52 g) liuosta kuivassa dimetyyliformamidissa (30 ml) käsiteltiin typen alla natriumhydridillä (0,12 g, 60 % dispersio mineraaliöljyssä). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 20 minuuttia, sitten se käsiteltiin ti-
- 25 poittain vertailuesimerkin 10 yhdisteen (0,78 g) liuoksella kuivassa dimetyyliformamidissa (10 ml). Saatua liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti, sammutettiin vedellä (50 ml), liuos hapotettiin pH 1:een lisäämällä 1N kloorivetyhappoa ja uutettiin neljä kertaa dietyylieetterillä (40 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kyllästetyllä suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Punainen jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja petroleetterin seoksella (1:5, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,01 g) värittömänä vaahtona.
- 30

Vertailuesimerkki 544-Allyylioksi-2-fluori-6-hydroksibentsonitriili

- 35 Seosta, jossa oli vertailuesimerkin 55 yhdistettä (1,1 g) metanolissa (20 ml) ja 10-prosenttista kaliumkarbonaattiliuosta (13,5 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia ja haihdutettiin sitten pieneen tilavuuteen. Jäännös jaettiin veteen (50 ml) ja pentaaniin (50 ml). Vesipitoinen kerros hapotettiin pH 1:een lisäämällä 1N

kloorivetyhappoa ja uutettiin kolme kertaa dietyylieetterillä (40 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Vaaleanpunainen kiinteä jäännös jauhennettiin pentaanin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,87 g) vaaleanpunaisena kiinteänä aineena, sp. 153-155°C.

Vertailuesimerkki 55

2-Asetoksi-4-allyylioksi-6-fluoribentsonitriili

- 10 Seosta, joka sisälsi vertailuesimerkin 56 yhdistettä (0,96 g), natriumasetaattia (20 mg) ja etikkahappoanhydridiä, kuumennettiin refluksoiden 1, 5 tuntia. Reaktio-
- seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan, se laimennettiin vedellä (50 ml) ja uutettiin neljä kertaa dietyylieetterillä (30 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,13 g) punaisena/vaaleanpunaisena öljynä, joka käytettiin enempää puhdistamatta.

Vertailuesimerkki 56

4-Allyylioksi-2-fluori-6-hydroksibentsaldoksiimi

- 20 Seosta, joka sisälsi vertailuesimerkin 57 yhdistettä (0,92 g), hydroksyyliamiinihydrokloridia (0,33 g) ja pyridiiniä (0,37 g) etanolissa (50 ml), sekoitettiin refluksoiden 1 tunti. Seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja väkevöitiin pieneen tilavuuteen ja jaettiin veteen (50 ml) ja dietyylieetteriin (50 ml). Vesipitoinen kerros uutettiin kahdesti dietyylieetterillä (50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste vaaleanpunaisena öljynä (0,99 g), joka käytettiin enempää puhdistamatta.

Vertailuesimerkki 57

4-Allyylioksi-2-fluori-6-hydroksibentsaldehydi

- 30 Seosta, joka sisälsi vertailuesimerkin 46 yhdistettä (2 g), allyylibromidia (0,78 g), kaliumkarbonaattia (0,97 g) ja kaliumjodidia (0,14 g) metyylietyyliketonissa (100 ml), kuumennettiin refluksoiden 2 tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen (200 ml) ja uutettiin kolme kertaa dietyylieetterillä (100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä suolavedellä (200 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Ruskea jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla

silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (12:88, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,92 g) vaaleankeltaisena öljynä.

5 Vertailuesimerkki 58

(RS)-(2-Kloorifenyyli)-(1H-tetratsol-5-yyli)metanoli

- Sekoitettu seos, joka sisälsi vertailuesimerkin 59 yhdistettä (4,26 g) asetonitrilissä (400 ml) ja vedessä (50 ml) 5°C:ssa, käsiteltiin ammoniumcerium(IV)nitraatilla (35 g) 10 minuutin ajan. Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja sekoittamista jatkettiin 5 tuntia. Reaktioseos laimennettiin dikloorimetaanilla (800 ml) ja pestiin vedellä (600 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (1:1, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,33 g) kiinteänä aineena, sp. 130-132°C. (Alkuaineanalyysi: C 45,93; H 3,35; N 26,0 %. Laskettu: C 45,62; H 3,35; N 26,6 %).

Vertailuesimerkki 59

20 (RS)-(2-Kloorifenyyli)-[1-(4-metoksibentsyyli)-1H-tetratsol-5-yyli]metanoli

- Liuos, jossa oli 1-(4-metoksibentsyyli)tetratsolia (6,12 g; Y. Satoh ja N. Marcopulos, Tetrahedron Letters, 1995, 36, 1759-1762) ja N,N,N'-tetrametyylietyleenidiamiinia (10 ml) kuivassa tetrahydrofuraanissa (10 ml) typen alla, jäähdytettiin -95°C:seen ja käsiteltiin tiputtamalla n-butyylilitiumilla (2,5M liuos heksaaneissa) 15 minuutin kuluessa. Reaktioseos jätettiin -80°C:seen 15 minuutiksi, sitten lisättiin 2-klooribentsaldehydiä (4,53 g) tiputtamalla 10 minuutin kuluessa pitäen reaktioseoksen lämpötilan -80°C:ssa tai sen alapuolella. Seosta sekoitettiin -80°C:ssa tai sen alapuolella 30 minuuttia, sen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan, sammutettiin ammoniumkloridiliuoksella (50 ml) ja orgaaninen faasi erotettiin. Vesipitoinen faasi uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (50 ml), yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivatettiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden ensiksi etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (1:1, v/v), sitten etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (2:1, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,33 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 128-130°C. (Alkuaineanalyysi: C 58,22; H 4,74; N 17,15 %. Laskettu: C 58,1; H 4,57; N 16,94 %).

Vertailuesimerkki 60**Metyyli-(RS)-[3-kloori-2-syano-5-(4-pyridyylietoksi)fenoksi]-(2-kloorifenyyli)-asettaatti**

- Seosta, joka sisälsi vertailuesimerkin 61 yhdistettä (0,15 g), 4-pikolyylikloridi-
 5 hydrokloridia (0,15 g), kaliumkarbonaattia (0,59 g), kaliumjodidia (70 mg) ja tetra-n-
 butyyliammoniumbromidia (10 mg) metyylietyyliketonissa (20 ml), kuumennettiin
 refluksoiden 1 tunti. Reaktioseos haihdutettiin ja jaettiin 10-prosenttiseen etikkahap-
 10 poon (30 ml) ja etyyliasetaattiin (30 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja vesipitoinen
 kerros uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (30 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pes-
 tiin kyllästetyllä suolavedellä (30 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haih-
 dutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste vaaleanvihreänä kumina (0,3 g), joka käytet-
 tiin enempää puhdistamatta.

Vertailuesimerkki 61

- 15 **Metyyli-(RS)-[3-kloori-2-syano-5-hydroksifenoksi]-(2-kloorifenyyli)asettaatti**

- Typpeä kuplitettiin liuoksen läpi, jossa oli vertailuesimerkin 62 yhdistettä (0,66 g)
 etanolissa (20 ml) ja vedessä (2 ml), 20 minuuttia. Diatsobisyklo[2.2.2]oktaania
 (0,021 g) ja tris(trifenyylifosfiini)rodium(I)kloridia (61 mg) lisättiin ja seosta kuu-
 20 mennettiin refluksoiden 2 tuntia. Reaktioseos jaettiin 1N kloorivetyhappoon (40 ml)
 ja etyyliasetaattiin (40 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja vesipitoinen kerros uu-
 tettiin kahdesti etyyliasetaatilla (40 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kylläste-
 25 tyllä suolavedellä (40 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin.
 Keltainen jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografiolla silikalla eluoiden
 etyyliasetaatin ja petroleieetterin seoksella (33:67, v/v). Halutun tuotteen kanssa ho-
 mogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,3 g)
 värittömänä öljynä.

Vertailuesimerkki 62

- 30 **Metyyli-(RS)-[5-allyylioksi-3-kloori-2-syanofenoksi]-(2-kloorifenyyli)asettaatti**

- Liuokseen, jossa oli vertailuesimerkin 63 yhdistettä (0,37 g) kuivassa dimetyylifor-
 amidissa (20 ml) tyypikehässä, lisättiin natriumhydridiä (0,76 g, 60 % dispersio
 mineraaliöljyssä). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 20 minuuttia, sitten se
 35 käsiteltiin tiputtamalla vertailuesimerkin 10 yhdisteen (0,51 g) liuoksella kuivassa
 dimetyyliformamidissa (5 ml). Saatua liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tun-
 ti, se laimennettiin vedellä (50 ml), hapotettiin pH 1:een lisäämällä 1N kloorivety-
 happoa ja uutettiin kolme kertaa dietyylieetterillä (40 ml). Yhdistetyt orgaaniset uut-

- teet pestiin kyllästetyllä suolavedellä (40 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Keltainen jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja petrolieetterin seoksella (1:4, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste
- 5 (0,36 g) valkoisena kiinteänä aineena.

Vertailuesimerkki 63

4-Allyylioksi-2-kloori-6-hydroksibentsonitriili

- 10 Liuosta, jossa oli vertailuesimerkin 64 yhdistettä (0,63 g) metanolissa, ja 10-prosent-
- tista kaliumkarbonaattiliuosta (3 ml) sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia ja haihdutettiin pieneen tilavuuteen. Jäännös jaettiin veteen (50 ml) ja dietyylieetteriin (30 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja heitettiin pois. Vesipitoinen kerros hapotettiin pH 1:een lisäämällä 1N kloorivetyhappoa ja uutettiin kolme kertaa dietyylieetterillä (40 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kyllästetyllä suolavedellä (30 ml),
- 15 kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,37 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 175-176°C.

Vertailuesimerkki 64

- 20 2-Asetoksi-4-allyylioksi-6-klooribentsonitriili

Seosta, joka sisälsi vertailuesimerkin 65 yhdistettä (0,63 g), natriumasetaattia (20 mg) ja etikkahappoanhydridiä, kuumennettiin refluksoiden 1,5 tuntia. Reaktioseos laimennettiin vedellä (50 ml) ja uutettiin neljä kertaa dietyylieetterillä (30 ml).

25 Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kolme kertaa kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella (40 ml), kyllästetyllä suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste keltaisena/ruskeana kumina (0,75 g), joka käytettiin enempää puhdistamatta.

- 30 **Vertailuesimerkki 65**

4-Allyylioksi-2-kloori-6-hydroksibentsaldehydioksiimi

- Seosta, joka sisälsi vertailuesimerkin 66 yhdistettä (0,53 g), hydroksyyliamiinihydrokloridia (0,17 g), pyridiiniä (0,2 g) ja etanolia (30 ml), sekoitettiin refluksoiden
- 35 1 tunti. Seos väkevöitiin pieneen tilavuuteen ja jaettiin veteen (50 ml) ja dietyylieetteriin (50 ml). Vesipitoinen kerros erotettiin ja uutettiin kahdesti dietyylieetterillä (50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kyllästetyllä suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste val-

koisena kiinteänä aineena (0,63 g), sp. 65-66°C, joka käytettiin enempää puhdistamatta.

Vertailuesimerkki 66

5 4-Allyylioksi-2-kloori-6-hydroksibentsaldehydi

Seosta, joka sisälsi vertailuesimerkin 67 yhdistettä (3,7 g), allyylibromidia (1,3 g, kaliumkarbonaattia (1,5 g) ja kaliumjodidia (200 mg) metyylietyyliketonissa (100 ml), kuumennettiin refluksoiden 2 tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen 10 (200 ml) ja uutettiin kolme kertaa dietyylieetterillä (100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä suolavedellä (200 ml) ja kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Ruskea jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja petrolieetterin seoksella (1:8, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsik- 15 koyhdiste (0,53 g) vaaleankeltaisena kiteisenä aineena, sp. 35-36°C.

Vertailuesimerkki 67

2-Kloori-4,6-dihydroksibentsaldehydi

20 Pyrofosfonyylikloridia (19,49 g) lisättiin tiputtamalla dimetyyliformamidiin (10,84 ml) 20 minuutin kuluessa, pitäen lämpötilan 5°C:ssa. Viskoosiseen seokseen lisättiin vertailuesimerkin 68 yhdisteen (10,17 g) liuos dimetyyliformamidissa (5 ml). Seosta sekoitettiin voimakkaasti huoneenlämpötilassa 7 tuntia ja jätettiin seisomaan vielä 18 tunniksi. Reaktioseos neutraloitiin kyllästetyllä natriumasetaattiliuoksella 25 (1000 ml) ja sitten se uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (400 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä suolavedellä (300 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Oranssi jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden metanolin ja dikloorimetaanin seoksella (2:98, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 30 otsikkoyhdiste (3,7 g) keltaisena öljynä.

Vertailuesimerkki 68

5-Kloori-1,3-dihydroksibentseeni

35 Liuos, jossa oli 5-kloori-1,3-dimetoksibentseeniä (20,17 g) dikloorimetaanissa (50 ml) -78°C:ssa, käsiteltiin tiputtamalla booritribromidin (56 ml) liuoksella dikloorimetaanissa (250 ml), pitäen lämpötilan -78°C:ssa. Seos lämmitettiin hitaasti huoneenlämpötilaan ja jätettiin sitten huoneenlämpötilaan 48 tunniksi. Reaktioseos

sammutettiin vedellä (100 ml), (tarvittiin natriumhydroksidin esipuhdistin) ja se jaettiin veteen (1000 ml) ja dikloorimetaaniin (1000 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin kahdesti dikloorimetaanin ja metanolin seoksella (500 ml, 98:2, v/v). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kyllästetyllä suolavedellä (200 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (10,17 g) keltaisena/oranssina öljynä, joka käytettiin enempää puhdistamatta.

Vertailuesimerkki 69

10 Metyyli-(RS)-[5-(bentsoksatsol-6-yyli)metoksi]-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)-asettaatti

Seosta, joka sisälsi vertailuesimerkin 70 yhdistettä (3,24 g), vertailuesimerkin 48 yhdistettä (2,17 g) ja kaliumkarbonaattia (1,41 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (60 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa typen alla 18 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin, vettä (60 ml) lisättiin ja liuos uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (60 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kahdesti vedellä (40 ml), sitten suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännösmateriaali puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden dietyylieetterin ja pentaanin seoksella (1:1, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin. Kiinteä jäännös jauhennettiin kaksi kertaa pentaanin (10 ml) kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,49 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 157-159°C. (Alkuaineanalyysi: C 64,9; H 3,96; N 6,33; Cl 7,77 %. Laskettu: C 64,22; H 3,82; N 6,24; Cl 7,89 %).

25

Vertailuesimerkki 70

Metyyli-(RS)-(2-syano-5-hydroksifenoksi)-(2-metyylifenyyli)asettaatti

Sekoitettua vertailuesimerkin 71 yhdisteen (17,9 g) liuosta metanolissa (700 ml) käsiteltiin 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaanilla (11,9 g) ja tris(trifenyylifosfiini)-rodium(I)kloridilla (2,45 g) ja refluksoitiin 1 tunti. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös käsiteltiin 2N kloorivetyhapolla (400 ml). Tämä seos uutettiin neljä kertaa etyyliasetaatilla (200 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin vedellä, sitten suolavedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (1:1, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot haihdutettiin. Jäännös jauhennettiin pentaanin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (9,5 g) värittömänä kiinteänä aineena, sp. 114-121°C. (Alkuaineanalyysi: C 68,7; H 5,06; N 4,51 %. Lasket-

tu: C 68,7; H 5,09; N 4,71 %).

Vertailuesimerkki 71

Metyyli-(RS)-(5-allyylioksi-2-syanofenoksi)-(2-metyylifenyyli)asetaat

5

Sekoitettu vertailuesimerkin 4 yhdisteen (35,0 g) liuos kuivassa dimetyyliformamidissa (350 ml) käsiteltiin erissä natriumhydridillä (8,0 g; 60 % dispersio mineraaliöljyssä). Kun seosta oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 30 minuuttia, se käsiteltiin vertailuesimerkin 21 yhdisteellä (48,6 g) ja sekoittamista jatkettiin 24 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin (45°C/0,1 mm) ja jäännös käsiteltiin vedellä (250 ml) ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (250 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden dikloorimetaanilla. Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin. Jäännös jauhennettiin pentaanin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (46,6 g) värittömänä kiinteänä aineena, sp. 98-99°C. (Alkuaineanalyysi: C 71,2; H 5,71; N 4,07 %. Laskettu: C 71,2; H 5,68; N 4,15 %).

15

Vertailuesimerkki 72

20 (a) (S)-[5-(1,3-Bentsodioksol-5-yyliometoksi)-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)-etikkahappo, (-)-efedriinisuolo

Menetelmä A: Esimerkin 19 yhdisteen (0,5 g) liuos dietyylieetterissä (5 ml) käsiteltiin (-)-efedriinin (0,2 g) liuoksella dietyylieetterissä (10 ml). Kun seosta oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 30 minuuttia, seos haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin uudelleen kahdesti etyyliasetaatin ja pentaanin seoksesta, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,15 g, ee 99,7 %) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 171-173°C. (Alkuaineanalyysi: C 69,92; H 5,89; N 4,87 %. Laskettu C 70,09; H 5,88; N 4,81 %).

30 Menetelmä B: Vertailuesimerkin 87 yhdistettä (30,0 g, 73 % ee) lisättiin erissä (noin 2,5 g joka 15. minuutti) 3 tunnin kuluessa sekoitettuun, sakeaan valkoiseen lietteeseen, jossa oli vertailuesimerkin 15 yhdistettä (18,62 g) ja jauhettua kaliumfosfaattia (73,42 g) metyylietyyliketonissa (200 ml) noin 18°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa (noin 22°C:ssa) 2,5 tuntia. Demineralisoitua vettä (125 ml) lisättiin ja seoksen pH säädettiin pH 7 - 7,5:een lisäämällä kloorivetyhappoa (tiheys 1,18, noin 35 ml). Vesipitoinen kerros poistettiin ja sitten lisättiin tuoretta demineralisoitua vettä (150 ml) ja haihtuvat orgaaniset aineet poistettiin tislamalla, kunnes tisleen lämpötila oli 80°C. Etanolia (15 ml) lisättiin ja tislamista jatkettiin,

35

kunnes oli saatu vielä 15 ml tislettä. Jäännös kuumennettiin ja etanolia (95 ml) lisättiin hitaasti, jotta reaktioseoksesta saatiin homogeeninen kiehuva liuos, jota sitten sekoitettiin hitaasti samalla kun sen annettiin jäähtyä. 55°C:ssa lisättiin tuotteen ki-dealkioita ja jäähdyttämistä jatkettiin vähitellen 5°C:seen saakka. Tuote otettiin tal-
 5 teen suodattamalla, sitten se pestiin liettämällä se uudelleen kahdesti demineralisoi-
 tuun veteen (100 ml) ja kuivattiin imupaineella. Tuote lietettiin etyyliasetaatin
 (74 ml) ja *tert*-butyyylimetyylieetterin (222 ml) seokseen. Seosta kuumennettiin
 refluksoiden poistamalla vettä Dean ja Starkin atseotrooppisella menetelmällä vähin-
 tään 5 tunnin ajan. Lieke jäähdytettiin noin 20°C:seen ja suodatettiin. Tuote pestiin
 10 *tert*-butyyylimetyylieetterillä (20 ml), sitten se kuivattiin noin 50°C:ssa, jolloin saatiin
 otsikkoyhdiste (21,3 g, ee 97,2 %).

Menetelmä C: Kalium-*tert*-butoksidin (137,5 g) liuos tetrahydrofuraanissa (500 ml)
 lisättiin tiputtamalla 1 tunnin kuluessa sekoitettuun suspensioon, jossa oli vertai-
 15 luesimerkin 87 yhdistettä (207,1 g; ee 78 %) ja vertailuesimerkin 15 yhdistettä
 (94,27 g) tetrahydrofuraanissa (950 ml) pitäen lämpötilan 16°C:n ja 19°C:n välillä.
 Reaktioseosta sekoitettiin sitten huoneenlämpötilassa (noin 22°C:ssa) 1,5 tuntia.
 Demineralisoitua vettä (1050 ml) lisättiin 5 minuutin kuluessa. Saadun liuoksen pH
 säädettiin arvoon 7 - 7,5 lisäämällä kloorivetyhappoa (tiheys 1,18). Seos väkevöitiin
 20 tislamalla, kunnes tisleen lämpötila nousi noin 92°C:seen, sitten lisättiin etanolia
 (200 ml). Tislausta jatkettiin, kunnes tisleen lämpötila oli noin 91°C. Kuumaan seok-
 seen lisättiin etanolia (600 ml) noin 10 minuutin kuluessa reaktioseoksen tekemi-
 seksi tasa-aineiseksi kiehuvaan liuokseksi. Kuumentaminen lopetettiin ja liuosta se-
 koitettiin hitaasti antaen sen samalla jäähtyä 20°C:seen. Tuote suodatettiin, pestiin
 25 liettämällä se kahteen kertaan demineralisoituun veteen (500 ml) ja kuivaamalla
 imupaineella. Sitten tuote lietettiin etyyliasetaatin (375 ml) ja *tert*-butyyli-
 metyylietterin (1125 ml) seokseen. Seosta kuumennettiin refluksoiden poistamalla
 vettä Deanin ja Starkin atseotrooppisella menetelmällä vähintään 5 tuntia. Lieke
 jäähdytettiin noin 20°C:seen ja suodatettiin. Tuote pestiin *tert*-butyyylimetyyli-
 30 eetterillä (100 ml) ja kuivattiin sitten noin 50°C:ssa, jolloin saatiin otsikkoyhdis-
 te (107,7 g; ee 97,2 %).

(b) Samalla tavalla kuin menetelmässä A, mutta korvaamalla esimerkin 19 tuote
 esimerkin 42 tuotteella voidaan valmistaa (S)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yylietoksi)-
 35 2-syano-3-fluorifenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo, (-)-efedriinisuolo.

Vertailuesimerkki 73

Metyyli-(RS)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yylimetoksi)-2-syanofenoksi]-(2-metyyli-fenyyli)asettaatti

- 5 *Menetelmä A:* Seosta, joka sisälsi vertailuesimerkin 70 tuotetta (120 g), 3,4-metyleenidioksibentsyylikloridi (82,4 g) ja kaliumkarbonaattia (83,8 g) dimetyyli-formamidissa (650 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia, sitten 50°C:ssa 1,5 tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännös liuotettiin etyyli-
 10 asetaattiin (500 ml), pestiin kahdesti 1N natriumhydroksidilla (150 ml), sitten suola-
 vedellä (150 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös jau-
 hennettiin dietyylieetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (135,5 g) kermanvä-
 risenä kiinteänä aineena, sp. 107-108°C.

- Menetelmä B:* Vertailuesimerkin 15 yhdisteen (39,6 g) liuosta dimetyyliformami-
 15 dissa (500 ml) käsiteltiin natriumhydridillä (6 g, 60 % dispersio mineraaliöljyssä).
 Kun seosta oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 20 minuuttia, se käsiteltiin vertai-
 luesimerkin 21 yhdisteen (39,4 g) liuoksella dimetyyliformamidissa (50 ml) ja sekoit-
 tamista jatkettiin 3 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin ja jaettiin etyyliasetaattiin
 (500 ml) ja veteen (300 ml). Vesipitoinen faasi uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla
 20 (200 ml) jaa yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin suolavedellä (250 ml), kuivattiin
 magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös jauhennettiin dietyylieetterin
 kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (57,4 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 112-
 114°C.

25 **Vertailuesimerkki 74**

Metyyli-(RS)-[2-syano-5-(4-(3-fluoripyridyyli)metoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)-
 asetaatti

- Vertailuesimerkin 70 yhdisteen (0,26 g) liuos kuivassa dimetyyliformamidissa (5 ml)
 30 käsiteltiin kaliumkarbonaatilla (0,122 g) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa
 15 minuuttia. Vertailuesimerkin 75 yhdisteen (0,18 g) liuos kuivassa dimetyylifor-
 midissa (1 ml) lisättiin ja sekoittamista jatkettiin 3 tuntia. Reaktioseos laimennet-
 tiin vedellä (100 ml) ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla (20 ml). Yhdistetyt or-
 gaaniset uutteet pestiin suolavedellä (25 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja
 35 haihdutettiin. Jäännösöljy kiteytyi seistessään huoneenlämpötilassa yön yli. Jauhen-
 taminen dikloorimetaanin ja etyyliasetaatin seoksen (4:1, v/v) kanssa tuotti otsikko-
 yhdisteen (0,05 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 166-167°C. Liukoinen materi-
 aali puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden dikloorimetaanin ja

etyyliasettiin seoksella (9:1, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin ja keltainen öljy jauhennettiin pentaanin kanssa, jolloin saatiin lisämäärä otsikkoyhdistettä (0,1 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 167-168°C.

5

Vertailuesimerkki 75

4-Bromimetyyli-2-fluoripyridiini

2-Fluori-4-metyylipyridiiniin (0,5 g) liuos kloroformissa (50 ml) käsiteltiin N-bromisukkinimidillä (1,35 g) ja atsobisisobutyronitriilillä (0,25 g). Seosta kuumentettiin refluksoiden 30 tuntia, se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja pestiin vedellä (30 ml). Kloroformiliuos haihdutettiin ja saatu ruskea öljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden ensiksi etyyliasettiin ja pentaanin seoksella (1:9, v/v), sitten etyyliasettiin ja pentaanin seoksella (15:85, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,18 g) keltaisena öljynä.

15

Vertailuesimerkki 76

(RS)-(2-Metyylifenyyli)-(1H-tetratsol-5-yyli)metanoli

Vertailuesimerkin 77 yhdisteen (9,27 g) liuosta asetonitriilissä (250 ml) ja vedessä (40 ml), jota jäähdytettiin jäähauteessa, käsiteltiin erissä 10 minuutin kuluessa ammoniumcerium(IV)nitraatilla (82,2 g). Reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin 2,5 tuntia. Seos laimennettiin dikloorimetaanilla (800 ml) ja pestiin vedellä (400 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasettiin ja pentaanin seoksella (1:1, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (4,8 g) kermanvärisenä kiinteänä aineena, sp. 124-126°C.

25

Vertailuesimerkki 77

(RS)-[1-(4-Metoksibentsyyli)-1H-tetratsol-5-yyli]-(2-metyylifenyyli)metanoli

1-(4-Metoksibentsyyli)tetratsolin (7,04 g, Tetrahedron Letters, 1995, s. 1759-1762) sekoitettua liuosta kuivan tetrahydrofuraanin (120 ml) ja N,N,N',N'-tetrametyylietyleenidiamiinin (12 ml) seoksessa typen alla käsiteltiin -85°C:ssa tiputtamalla n-butyylilitiumilla (18 ml, 2,5M liuos heksaaneissa) 10 minuutin kuluessa. Kun seosta oli sekoitettu -85°C:ssa vielä 5 minuuttia, siihen sekoitettiin tiputtamalla o-tolu-aldehydin (4,45 g) liuos kuivassa tetrahydrofuraanissa (20 ml) 10 minuutin kuluessa.

35

Reaktioseosta sekoitettiin -85°C:ssa 30 minuuttia, sen annettiin lämmetä huoneen-
lämpötilaan, sitten se sammutettiin kyllästetyllä ammoniumkloridiliuoksella (50 ml).
Orgaaninen faasi erotettiin ja vesipitoinen faasi uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla
(100 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja
5 haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden en-
siksi etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (1:1, v/v), sitten etyyliasetaatin ja pentaanin
seoksella (66:34, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin
ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (9,8 g) valkoisena kiinteänä aineena,
sp. 90-92°C. (Alkuaineanalyysi: C 65,91; H 5,9; N 18,1 %. Laskettu: C 65,79,
10 H 5,85; N 18,05 %).

Vertailuesimerkki 78

Metyyli-(RS)-[2-syano-3-fluori-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyl)-
asettaatti

15

Seosta, joka sisälsi vertailuesimerkin 79 yhdistettä (0,5 g), 4-pikolylikloridi-
hydrokloridia (0,29 g), kaliumkarbonaattia (1,11 g), kaliumjodidia (130 mg) ja tetra-
n-butyylammoniumbromidia (20 mg) metyylietyyliketonissa (30 ml), kuumennettiin
refluksoiden 1 tunti. Seos haihdutettiin kuivaksi ja jaettiin 10-prosenttiseen etikka-
20 happoon (50 ml) ja etyyliasetaattiin (50 ml). Orgaaninen faasi erotettiin ja vesipitoi-
nen kerros uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (50 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit
pestiin kyllästetyllä suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja
haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,64 g) keltaisena öljynä, joka käytettiin
enempää puhdistamatta.

25

Vertailuesimerkki 79

Metyyli-(RS)-[2-syano-3-fluori-5-hydroksifenoksi]-(2-metyylifenyyl)asettaatti

30

Typeä kuplitettiin liuoksen läpi, jossa oli vertailuesimerkin 80 yhdistettä (3,1 g)
etanolin (100 ml) ja veden (10 ml) seoksessa, 20 minuuttia. Liuos käsiteltiin 1,4-
diatsabisyklo[2.2.2]oktaanilla (0,2 g) ja tris(trifenyylifosfiini)rodium(I)kloridilla
(610 mg) ja kuumennettiin refluksoiden 4,5 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin hu-
oneenlämpötilaan ja jaettiin 1N kloorivetyhappoon (50 ml) ja etyyliasetaattiin (50 ml).
Orgaaninen faasi erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin kolme kertaa etyyliase-
35 taatilla (50 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kyllästetyllä suolavedellä (50 ml),
kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste
(3,7 g) keltaisena kumina, joka käytettiin enempää puhdistamatta.

Vertailuesimerkki 80Metyyli-(RS)-[5-allyylioksi-2-syano-3-fluorifenoksi]-(2-metyylifenyli)asettaatti

- Sekoitettu vertailuesimerkin 54 yhdisteen (3,0 g) liuos kuivassa dimetyyliformamidissa (90 ml) tyypikehässä käsiteltiin natriumhydridillä (0,68 g, 60 % dispersio mineraaliöljyssä). Kun seosta oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 20 minuuttia, siihen lisättiin vertailuesimerkin 21 yhdisteen (4,15 g) liuos kuivassa dimetyyliformamidissa (10 ml) tiputtamalla. Saatua liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia, sitten se sammutettiin vedellä (200 ml). Liuos hapotettiin pH 1:een lisäämällä 1N kloorivetyhappoa ja uutettiin viisi kertaa dietyylieetterillä (50 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin kyllästetyllä suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Punainen jäännösöljy puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja petrolieetterin seoksella (1:5, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (3,1 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 100-102°C.

15

Vertailuesimerkki 81Metyyli-(RS)-[5-(bentsoksatsol-6-yyliimetoksi)-2-syano-3-fluorifenoksi]-(2-metyylifenyli)asettaatti

- Seosta, joka sisälsi vertailuesimerkin 79 yhdistettä (0,5 g), vertailuesimerkin 48 yhdistettä (0,37 g), kaliumkarbonaatti (1,11 g), kaliumjodidia (130 mg) ja tetra-n-butyylammoniumbromidia (20 mg) metyylietyyliketonissa (30 ml), kuumennettiin refluksoiden 1 tunti. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja jaettiin veteen (50 ml) ja etyyliasetaattiin (50 ml). Orgaaninen faasi erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kyllästetyllä suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Väritön jäännöskumi puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella (66:34, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,35 g) värittömänä kumina.

30

Vertailuesimerkki 82Metyyli-(RS)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yyliimetoksi)-2-syano-3-fluorifenoksi]-(2-metyylifenyli)asettaatti

35

- Seosta, joka sisälsi vertailuesimerkin 79 yhdistettä (0,5 g), 3,4-metyleenidioksi-bentsyylikloridia (0,30 g), kaliumkarbonaattia (1,11 g), kaliumjodidia (130 mg) ja tetra-n-butyylammoniumbromidia (20 mg) metyylietyyliketonissa (30 ml), kuumen-

nettiin refluksoiden 1 tunti. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös jaettiin veteen (50 ml) ja etyyliasetaattiin (50 ml). Orgaaninen faasi erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kyl-
 lästetyllä suolavedellä (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin,
 5 jolloin saatiin otsikkoyhdiste ruskeana öljynä (0,66 g), joka käytettiin enempää puh-
 distamatta.

Vertailuesimerkki 83

10 Metyyli-(RS)-[5-(bentsoksatsol-5-yyli)metoksi-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenylyli)-
 asetaatti

Seosta, joka sisälsi vertailuesimerkin 70 yhdistettä (0,50 g), vertailuesimerkin 84
 yhdistettä (0,35 g), kaliumkarbonaattia (0,23 g) ja dimetyyliformamidia (10 ml), se-
 koitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin, laimennettiin ve-
 15 dellä (30 ml) ja uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (50 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin
 kahdesti 1N natriumhydroksidin vesiliuoksella (20 ml), sitten suolavedellä (20 ml),
 kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Saatu jäännös puhdistettiin
 leimahduskromatografialla silikalla eluoiden etyyliasetaatin ja pentaanin seoksella
 (1:4, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutet-
 20 tiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,12 g) värittömänä öljynä.

Vertailuesimerkki 84

5-Bromimetyyllibentsoksatsoli

25 5-Metyyllibentsoksatsolin (0,5 g) liuosta kloroformissa (20 ml), joka sisälsi N-
 bromisukkinimidiä (0,18 g) ja atsoisobutyronitriiliä (0,05 g), refluksoitiin 2 tuntia.
 Kun reaktioseoksen oli annettu jäähtyä huoneenlämpötilassa, se käsiteltiin vedellä
 (30 ml). Orgaaninen faasi erotettiin ja vesipitoinen faasi uutettiin dikloorimetaanilla
 (30 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin suolavedellä (30 ml), kuivattiin mag-
 30 nesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös jauhennettiin pentaanin kanssa, jol-
 loin saatiin otsikkoyhdiste (0,36 g) harmaanvalkoisena kiinteänä aineena, sp. 90-93°.

Vertailuesimerkki 85

35 Metyyli-(RS)-(5-bentsyylioksi-2-syanofenoksi)-(2-metyylifenylyli)asetaatti

Seosta, joka sisälsi vertailuesimerkin 70 yhdistettä (0,50 g), bentsyylikloridia
 (0,24 ml), kaliumkarbonaattia (0,28 g) ja dimetyyliformamidia (10 ml), sekoitettiin
 huoneenlämpötilassa. 18 tunnin kuluttua reaktioseos laimennettiin vedellä (30 ml) ja

- 5 uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kahdesti 1N natriumhydroksidin vesiliuoksella (20 ml), sitten suolavedellä (20 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös jauhennettiin pentaanin ja etyyliasetaatin seoksen kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,49 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 134-136°C.

Vertailuesimerkki 86

Metyyli-(RS)-[2-syano-5-(furan-3-yyli-metoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)asetatti

- 10 Sekoitettu trifenyylifosfiinin (1,04 g) liuos tetrahydrofuraanissa (30 ml) käsiteltiin di-isopropyliatsodikarboksylaattilla (0,78 g) 0°C:ssa. Saatua suspensiota sekoitettiin 20 minuuttia, sitten se käsiteltiin vertailuesimerkin 70 yhdisteen (1,19 g) ja furan-3-metanolin (0,39 g) liuoksella tetrahydrofuraanissa (20 ml). Kun liuosta oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 2 tuntia, se haihdutettiin ja jäännös liuotettiin eetteriin (80 ml).
- 15 Liuos pestiin kahdesti vedellä (20 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Saatu jäännös puhdistettiin leimahduskromatografialla silikalla eluoiden pentaanin ja eetterin seoksella (3:2, v/v). Halutun tuotteen kanssa homogeeniset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,3 g) värittömänä kiinteänä aineena, jonka ¹H-NMR osoitti olevan di-isopropylihydratsiinidikarboksylaatin kontaminoima.
- 20

Vertailuesimerkki 87

α-Bromi-(2-metyylifenyyli)etikkahappo, (-)-efedriinisuolo

- 25 (-)-Efedriinin (27,17 g) liuos etyyliasetaatissa (198 ml) lisättiin tiputtamalla 3 tunnin kuluessa sekoitettuun liuokseen, jossa oli α-bromi-(2-metyylifenyyli)etikkahappoa (39,7 g) ja tetra-n-butyylammoniumbromidia (5,75 g) etyyliasetaatissa (278 ml) pitäen lämpötilan 20°C:n ja 23°C:n välillä. Saatua suspensiota sekoitettiin 20-23°C:ssa 2 tuntia ja se suodatettiin. Osa suodoksesta (300-350 ml) käytettiin apuna siirrettäessä reaktioseosta suodattimeen. Tuote pestiin kahdesti etyyliasetaatilla (100 ml), sitten se pestiin kolme kertaa *tert*-butyylimetyylieetterillä (100 ml) ja kuivattiin 35-40°C:ssa/40-50 torr (5,33 kPa - 6,66 kPa) paineessa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (47,2 g), ee 78 % [kysymyksessä oli α-bromi-(2-metyylifenyyli)etikkahappo] määritettiin kiraalisella HPLC:llä käyttäen Chiralpak AS -kolonnia (Diacel) ja liikkuvana faasina heptaani/isopropanoli/trifluoretikkahappoa (960/40/2, tilavuussuhde) UV-detektiota 254 nm:ssä.
- 30
- 35

In vitro* -kokeet*A) ET_A-reseptorien valmistus**

- 5 A10-soluja kasvatetaan niin, että pesäkkeet yhtyvät toisiinsa, Dulbeccon muunnetus-
 sa essentiaalisessa kasvatusliuoksessa, joka sisältää 10-prosenttista vasikansikiönsee-
 rumia. Kahden vuorokauden kuluttua viimeisen vaihtoliuoksen solut korjataan raa-
 puttamalla pullon pohjasta ja lingotaan nopeudella 1500 rpm 10 minuuttia 4°C:ssa
 pöytäsentrifugissa. Muodostuneet pelletit pestään 50 mM:lla Hepes-puskuria,
 pH 7,3, joka sisältää kaliumkloridia (1 mM) ja magnesiumkloridia (5 mM), ja liete-
 10 tään uudelleen tiheydellä 140 000 solua/ml samaan puskuriin. Solususpensiot pakas-
 tetaan sitten käyttäen metanolin ja kiinteän hiilidioksidin seosta ja varastoidaan
 -20°C:seen, kunnes niitä tarvitaan. Kokeissa käyttöä varten solut laimennetaan halut-
 tuun tiheyteen Hepes-puskurilla, pH 7,3.

15 B) ET_B-reseptorien valmistus:

- Rottia lopetetaan taittamalla niiltä niska ja pikkuaivokudosta pannaan jääkylmään
 Tris-puskuriin, pH 7,4, joka sisältää sakkaroosia (0,25 M), etyleenidiamiinitetraetik-
 kahappoa (3 mM) ja proteaasin estäjien sekoitus. Homogenisoinnin, jossa käytetään
 20 manuaalista lasi/teflonhomogenisaattoria, jälkeen näytteitä sentrifugoidaan 4°C:ssa
 17 minuuttia nopeudella 1000 g, ja saadut supernatantit otetaan talteen. Tätä materi-
 aalia sentrifugoidaan nopeudella 4000 g 35 minuuttia 4°C:ssa ja pelletit lietetään uu-
 delleen 50 mM:iin Tris-puskuria, pH 7,4, ja proteiinipitoisuus mitataan. 100 ml:n
 alikvootteja pakastetaan metanolin ja kiinteän hiilidioksidin seoksessa ja varastoi-
 25 daan -20°C:seen, kunnes niitä tarvitaan. Kokeessa käyttöä varten solut laimennetaan
 haluttuun pitoisuuteen Tris-puskurilla, pH 7,4, joka sisältää 0,1 % naudan seeru-
 min albumiinia.

C) Tutkimusmenetelmä

- 30 Kokeita suoritetaan käyttämällä Milliporen 96-kuoppaisia suodatuslevyjä, joissa on
 0,22 µm suodattimet, 250 ml:n lopullisessa tilavuudessa. Seoksia, jotka sisältävät ko-
 eyhdisteitä ja [¹²⁵I]-ET-1:tä (20 pM) puskurissa, pH 7,4, joka sisältää 0,1 % naudan
 seerumin albumiinia, käsitellään joko A10-soluilla tai pikkuaivoproteiiniilla. Koko-
 nais- ja epäspesifinen sitoutuminen määritetään ilman leimaamatonta ET-1:tä tai sen
 35 kanssa (100 nM). Kuoppaa kohti käytetään noin 60 000 A10-solua tai 5 µg pikkuai-
 voproteiinia. Levyjä inkuboidaan 2 tuntia 37°C:ssa, ennen kuin reaktio pysäytetään
 alipainesuodatuksella. Levyt pestään kaksi kertaa koepuskurilla 4°C:ssa ja suodatti-

met stanssataan gammalaskentaa varten.

D) Tulokset

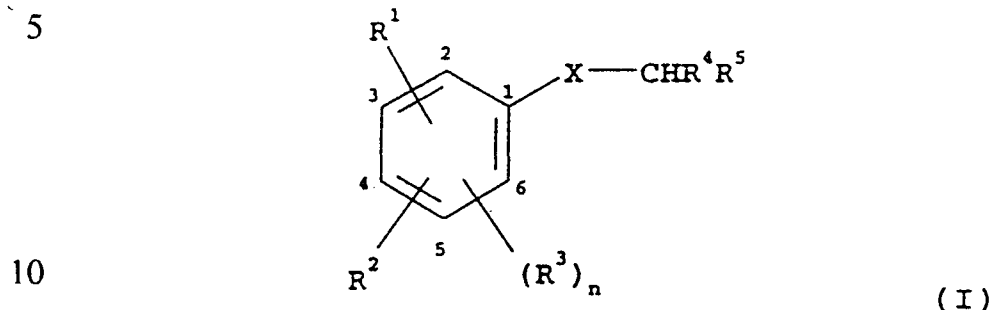
- 5 Keksinnön suoja-alaan kuuluvat yhdisteet estävät 50-prosenttisesti [125 I]-ET-1:n sitoutumisen A10-solujen ET_A-reseptoreihin noin 10^{-9} M - noin 10^{-6} M:n pitoisuuksina, edullisesti noin 10^{-9} M - noin 1^{-8} M:n pitoisuuksina. Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat noin 19 000 - noin 50 kertaa selektiivisempiä ET_A-reseptoreiden suhteen kuin ET_B-reseptoreiden suhteen.

10 *In vivo* -kokeet

- ET_A-antagonistien annoksesta riippuvainen vaikutus määritettiin ET-1-välitteisellä painevasteella BQ 788:n läsnäollessa rotassa, jolta oli poistettu selkäydin. Sprague Dawley -urosrotat (250 - 350 g) nukutettiin isofluraanilla, niiltä poistettiin selkäydin
15 ja niitä pidettiin keinoitekoisesti hengissä. Kaulalaskimo ja kaulavaltimo kanyloitiin vehikkelin tai koeyhdisteen antoa varten ja verenpaineen ja pulssin määrittämistä varten. BQ 788:a (3 mg/kg) ja yhdisteitä annettiin annoksina 25 µmol/kg i.v. 10 minuuttia ennen ET-1:n kumulatiivisen annosvastekäyrän määrittämistä (0,01 - 10 nmol/kg). Selkäytimettömässä rotassa tämä keksintö aiheutti samansuuntaisia an-
20 noksesta riippuvaisia siirtymiä oikealle vehikkeliverrokkiin nähden. Muutos vehikkeliin nähden laskettiin kunkin ET-antagonistin kohdalla käyttämällä ET-1-annosta, joka aiheutti 40 mmHg:n muutoksen diastolisessa paineessa. Muutosalue, jonka keksinnön alaan kuuluvat yhdisteet saivat aikaan annoksella 25µmol/kg i.v. annettuna, oli 3-kertaisesta 80-kertaiseen, edullisen aktiivisuuden ollessa lähempänä 80-kertaista.
25

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, **tunnettu** siitä, että sillä on kaava (I):



jossa

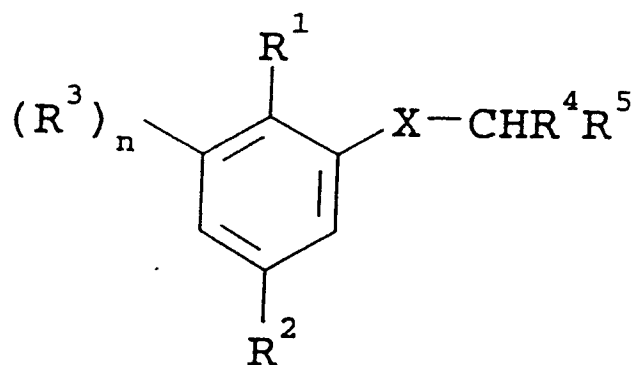
- R^1 on CN, CH_2CN , $CH=CHCN$, CHO tai $CH=CHCO_2H$;
- R^2 on aryyli-alempi alkoksi, heteroalkyyli-alempi alkoksi, aryyli-alempi alkyylitio tai heteroaryyli-alempi alkyylitio, joissa kukin aryyli- ja heteroaryyliosa voi olla substituoitu;
- R^3 on halogeeni;
- R^4 on valinnaisesti substituoitu aryyli tai valinnaisesti substituoitu heteroaryyli;
- R^5 on karboksi tai jokin happososteeri;
- X on happi tai rikki, ja
- n on nolla tai 1; ja sen N-oksidit ja ahiot ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R^1 on kiinnittynyt renkaan 2-asemaan.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R^2 on kiinnittynyt renkaan 5-asemaan.

4. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R^3 on kiinnittynyt renkaan 3-asemaan.

5. Yhdiste, **tunnettu** siitä, että sillä on kaava (Ia):



(Ia)

10 jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n ja X ovat kuten patenttivaatimuksessa 1 määriteltiin, ja sen N-oksidit ja aihiot ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

6. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R^1 on CN.

15

7. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R^2 on heteroaryyli-alempi alkoksi.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R^2 on heteroaryylimetoksi.

20

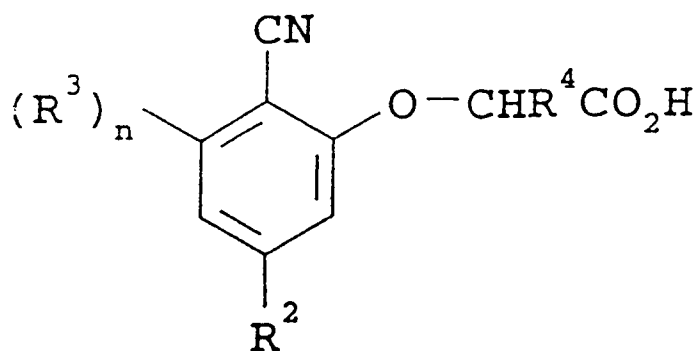
9. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R^4 on valinnaisesti substituoitu aryyli.

25 10. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R^5 on karboksi.

11. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että X on happi.

30

12. Yhdiste, **tunnettu** siitä, että sillä on kaava (Ib):



(Ib)

35

jossa R^2 , R^3 , R^4 ja n ovat kuten missä tahansa edellä olevassa relevantissa patenttivaatimuksessa määritellään, ja sen N-oksidi ja ahiot ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

- 5 13. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R^2 on pyridyylimetoksi, pyridatsinyylimetoksi, tienyylimetoksi, isotiatsolyylimetoksi tai 1,3-bentsodioksolyylimetoksi.
14. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, 10 että R^3 on fluoriatomi.
15. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että R^4 on fenyylili, joka substituoitu orto-asemassa suhteessa fenyyliryhmän kiinnittymiseen R^4 -osan muuhun osaan alemmalla alkyylillä, CF_3 :llä tai kloorilla ja joka on 15 valinnaisesti edelleen substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, alemmalla alkyylillä, CN:llä tai alemmalla alkoksilla.
16. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että kiraliakeskuksella, joka on kiinnittynyt hiiliatomilla α osaan X ryhmässä $-X-CHR^4R^5$ tai hiiliatomilla α happiatomiin ryhmässä $-O-CHR^4CO_2H$, on (S)-konfiguraatio. 20
17. Yhdiste, **tunnettu** siitä, että se on jokin seuraavista:
- (RS)-(2-kloorifenyylili)-[2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;
- 25 (RS)-[2-syano-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]-fenyylietikkahappo;
- (RS)-(2-kloorifenyylili)-[2-syano-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;
- (RS)-[5-(1,3-bentsodioksoli)-5-yyylimetoksi]-2-syanofenoksi]-fenyylietikkahappo;
- (RS)-[5-(1,3-bentsodioksoli)-5-yyylimetoksi]-2-syanofenoksi]-(2-trifluorimetyylifenyylili)etikkahappo;
- 30 (RS)-[2-syano-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyylili)etikkahappo;
- (RS)-[5-(1,3-bentsodioksoli)-5-yyylimetoksi]-2-syanofenoksi]-(2-kloorifenyylili)etikkahappo;
- (RS)-(2-bromifenyylili)-[2-syano-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;
- (RS)-(3-kloorifenyylili)-[2-syano-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;
- 35 (R)-(2-kloorifenyylili)-[2-syano-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;
- (S)-(2-kloorifenyylili)-[2-syano-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;
- (RS)-[2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]fenyylietikkahappo;
- (RS)-[2-syano-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]-(2-fluorifenyylili)etikkahappo;

- (RS)-[2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo;
 (RS)-[2-syano-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]-(2-trifluorimetyylifenyyli)etikkahappo;
 (RS)-(2-bromifenyyli)-[2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;
 (RS)-[2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-(2-trifluorimetyylifenyyli)etikkahappo;
 5 (S)-[2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo;
 (RS)-(2-kloorifenyyli)-[2-syano-5-(pyridatsin-4-yylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;
 (RS)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yylimetoksi)-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikka-
 happo;
 (RS)-(2-kloorifenyyli)-[2-syano-5-(isotiatsol-4-yylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;
 10 (RS)-[2-syano-5-(3-pyridyylimetoksi)fenoksi]fenyylietikkahappo;
 (RS)-[2-formyyli-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]fenyylietikkahappo;
 (RS)-N-{[2-syano-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]fenyyliasetyyli}-4-isopropyylibent-
 seenisulfonamidi;
 (RS)-[2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo, asetok-
 15 simetyyliesteri;
 (RS)-(2-kloorifenyyli)-[2-syano-3-fluori-5-(3-tienyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;
 (RS)-[5-bentsoksatsol-6-yylimetoksi]-2-syanofenoksi]-(2-kloorifenyyli)etikkahappo;
 (RS)-[2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-[2-(3-metyyli)tienyyli]etikkahappo;
 (RS)-[(2-syano-5-(tiatsol-5-yylimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo;
 20 (RS)-(2-kloorifenyyli)-[2-syano-3-fluori-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]etikkahappo;
 (RS)-2-[(2-kloorifenyyli)-(1H-tetratsol-5-yyli)metoksi]-4-(4-pyridyylimetoksi)bentso-
 nitrili;
 (RS)-[3-kloori-2-syano-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-(2-kloorifenyyli)etikkahappo;
 (RS)-[5-(bentsoksatsol-6-yylimetoksi)-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikka-
 25 happo;
 (S)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yylimetoksi)-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikka-
 happo;
 (S)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yylimetoksi)-2-syano-3-fluorifenoksi]-(2-metyylifenyyli)-
 etikkahappo;
 30 (RS)-[2-syano-5-(4-(3-fluoripyridyyli)metoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikka-
 happo;
 (RS)-2-[(2-metyylifenyyli)-(1H-tetratsol-5-yyli)metoksi]-4-(4-pyridyylimetoksi)-
 bentsonitrili;
 (RS)-4-(1,3-bentsodioksol-5-yylimetoksi)-2-[(2-metyylifenyyli)-(1H-tetrasol-5-yyli)-
 35 metoksi]bentsonitrili;
 (RS)-[2-syano-3-fluori-5-(4-pyridyylimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikka-
 happo;
 (RS)-[5-(bentsoksatsol-6-yylimetoksi)-2-syano-3-fluorifenoksi]-(2-metyylifenyyli)-

etikkahappo;

(RS)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yylimetoksi)-2-syano-3-fluorifenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo;

(RS)-[5-(bentsoksatsol-5-yyli)metoksi-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo;

(RS)-(5-bentsyylioksi-2-syanofenoksi)-(2-metyylifenyyli)etikkahappo;

(RS)-[2-syano-5-(furan-3-yylimetoksi)fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo;

(RS)-N-metoksi-[2-syano-5-(3-tienyyli)metoksi]fenoksi]-(2-metyylifenyyli)asetamidi;

ja niiden solvaatit (esimerkiksi hydraatit) ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

18. Yhdiste, **tunnettu** siitä, että se on jokin seuraavista:

(RS)-(2-kloorifenyyli)-[2-syano-5-(4-pyridyyli)metoksi]fenoksi]etikkahappo;

(S)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yyli)metoksi]-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo;

(RS)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yyli)metoksi]-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo;

(RS)-[2-syano-5-(4-pyridyyli)metoksi]fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo;

(S)-[2-syano-5-(4-pyridyyli)metoksi]fenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo;

(RS)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yyli)metoksi]-2-syano-3-fluorifenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo;

(S)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yyli)metoksi]-2-syano-3-fluorifenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo; ja

niiden solvaatit (esimerkiksi hydraatit) ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

19. (S)-[5-(1,3-bentsodioksol-5-yyli)metoksi]-2-syanofenoksi]-(2-metyylifenyyli)etikkahappo ja sen solvaatit (esimerkiksi hydraatit) ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

20. Farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että se käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen ja jonkin farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai täyteaineen.

21. Farmaseuttinen koostumus, joka on tarkoitettu käytettäväksi sellaisen taudin hoitoon, joka liittyy fysiologisesti haitalliseen ylimäärään endoteliinia, tai sellaisen taudin hoitoon, joka liittyy patologiisiin tiloihin, joita voidaan muuttaa estämällä endoteliinia, **tunnettu** siitä, että se käsittää tehokkaan määrän patenttivaatimuksen 1

mukaista yhdistettä.

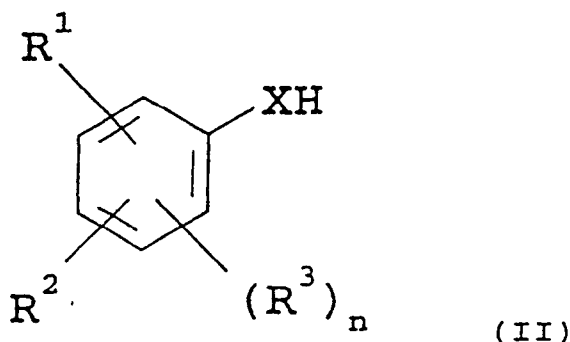
22. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että se on tarkoitettu käytettäväksi terapeuttisesti.

23. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö valmistettaessa lääkettä, joka on tarkoitettu käytettäväksi sellaisen taudin hoitoon, joka liittyy fysiologisesti haitalliseen ylimäärään endoteliinia, tai sellaisen taudin hoitoon, joka liittyy patologistiin tiloihin, joita voidaan muuttaa estämällä endoteliinia.

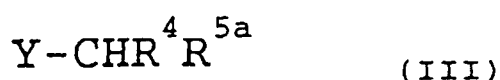
24. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö yhdistelmähoidossa yhden tai useamman endoteliinia muuttavan entsyymi-inhibiittorin, angiotensiini II:n reseptoriantagonistin, reniinin estäjän, angiotensiiniä muuttavan entsyymi-inhibiittorin, α - ja β -adrenoseptoriagonistin ja -antagonistin, diureetin, kaliumkanavien aktivaattorin, kalsiumkanavien antagonistin, nitraatin, antiarytmisen aineen, positiivisen inotrooppisen aineen, serotoniinireseptorien agonistin ja antagonistin, verihiutaleita aktivoivan tekijän antagonistin, histamiinireseptorin antagonistin, protonipumpun estäjän, antitromboottisen ja trombolyyttisen aineen, lipidipitoisuutta alentavan aineen, antibiootin ja fosfodiesteriäasin estäjän kanssa hoidettaessa sellaista tautia, joka liittyy fysiologisesti haitalliseen ylimäärään endoteliinia, tai sellaista tautia, joka liittyy patologistiin tiloihin, joita voidaan muuttaa estämällä endoteliinia.

25. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen kaavan (I) yhdisteen valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että:

(A) yhdisteen, jolla on kaava (II)

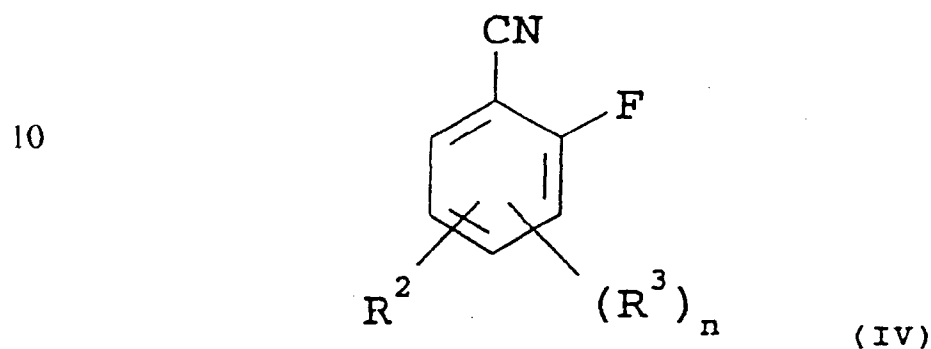


annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava (III)

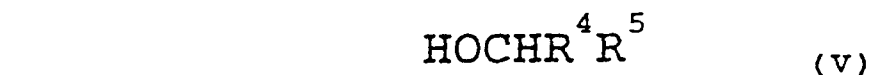


jossa Y on jokin lähtevä ryhmä, kuten halogeeniatomi tai aryyli- tai alkyyli-sulfonyylioksiryhmä (esimerkiksi metaani- tai p-tolueenisulfonyylioksi) ja R^{5a} on jokin R^5 :n suojattu johdos, mukaan luettuina karboksyylihapon ammoniumsuolat, minkä jälkeen suojaava ryhmä poistetaan, tai

- 5 (B) kun R^1 on CN, joka on kiinnittynyt renkaan 2-asemaan, yhdisteen, jolla on kaava (IV)

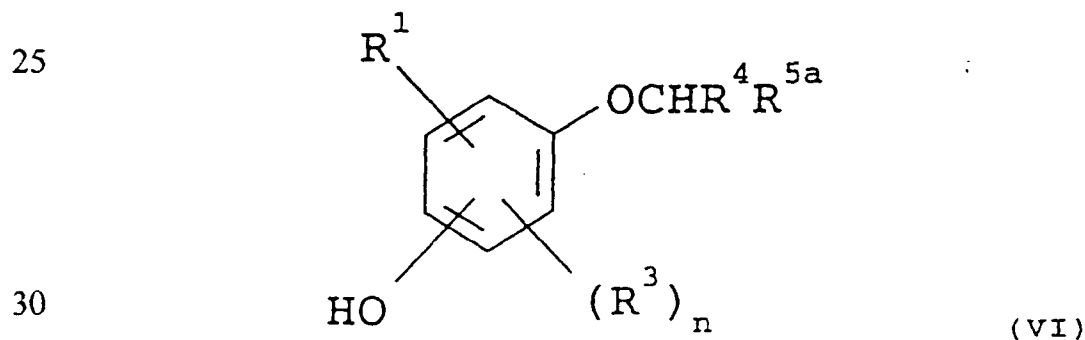


annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava (V)



tai jonkin vastaavan tiolin kanssa; tai

- (C) kun X on happi ja R^2 on aryyli-alempi alkoksi tai heteroaryyli-alempi alkoksi, yhdiste, jolla on kaava (VI)



jossa R^{5a} on jokin R^5 :n suojattu johdos, käsitellään jollakin aryylialkyyli- tai heteroaryylialkyylihalidilla jonkin sopivan emäksen läsnäollessa, minkä jälkeen tarpeen vaatiessa poistetaan mahdolliset läsnäolevat suojaryhmät;

- 35 ja muodostetaan suola ja aihio ja muutetaan R^5 karboksyylihappoisosteeriksi valinnaisina lisävaiheina.

26. Menetelmä sellaisen tautitilan hoitamiseksi, jota voidaan parantaa antamalla jo-

takin endoteliinin estäjää, **tunnettu** siitä, että mainittua tautia sairastavalle potilaalle annetaan tehokas määrä jotakin patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä.

27. Yhdiste, **tunnettu** siitä, että se on olennaisesti kuten tässä on esimerkkien yhteydessä kuvattu.

5

