

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 841553 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **841553**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.04.1984**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **18.04.1984**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **23.10.1984**

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

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

22.04.1983 CH 2178/83-0

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Ciba-Geigy AG, Klybeckstrasse 141, 4002 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Wenk, Paul, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

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

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

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

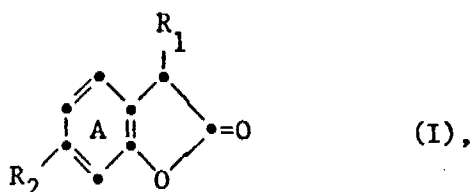
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä bentsofuranonien valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av bensofuranorer.

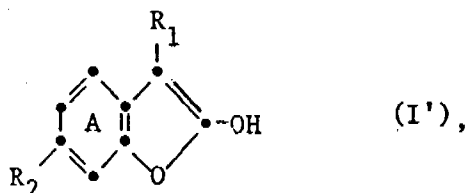
Menetelmä bentsofuranonien valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av bensofuranoner

Keksinnön kohteena on menetelmä yleisen kaavan



mukaisten bentsofuranonien, niiden suolojen, tautomeerien
5 ja/tai isomeerien valmistamiseksi, missä kaavassa R_1 merkitsee vetyä tai alifaattista tähdettä, R_2 merkitsee kaksiarvoisella hiilivetytähteellä disubstituoitua aminoryhmää ja aromaattinen rengas A voi olla lisäksi substituoitu.

Kaavan (I) mukaisia tautomeerejä ovat esimerkiksi kaavan (I) mukaisten 2,3-dihydro-2-okso-bentso(b)furaani-johdannais-
10 naisten kanssa tautomeerisessä tasapainossa olevan kaavan



mukaiset 2-hydroksi-bentso(b)furaani-yhdisteet, jolloin tasapaino on etupäässä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden puolella.

Alifaattinen tähte R_1 on etenkin tyydyttynyt ja substituoimaton ja se merkitsee ensisijassa alempialkyyli-
15 tähdettä.

Aromaattinen rengas A voi olla lisäksi alifaattisella tähteellä, kuten alempialkyyllillä, hydroksialempialkyyllillä, halogeenialempialkyyllillä, alempialkenyyllillä tai mahdollisesti haarautuneella, etenkin kaksi vierekkäistä C-atomia silloittavalla, 2- tai 4-jäsenisellä, 3-8 C-atomia sisältävällä
20 alkyleenillä, alempialkoksilla, alempialkyyli-tiolla, alempialkaanisulfinyyllillä, alempialkaanisulfonyyllillä, hydroksililla, halogeenilla, alempialkanoyylioksilla, alempialkanoyyllillä ja/tai nitrolla yhden tai useamman kerran substituoitu,
25 tai lukuunottamatta tähdettä R_2 , substituoimaton.

Kaksiarvoisella hiilivetytähteellä disubstituoidussa aminoryhmässä on tällaisena tähteenä kaksiarvoinen alifaattinen tähde, joka voi olla katkaistu myös atsalla, N-alempialkyyliatsalla, oksalla tai tialla, kuten alempialkyleeni, alempialkenyleeni tai kulloinkin atsalla, N-alempialkyyliatsalla, oksalla tai tialla katkaistu alempialkyleeni tai vast. alempialkenyleeni, jolloin alempialkyleeni tai vast. alempialkenyleeni voi olla kulloin myös haarautunut. Edelleen tällaisissa syklisissä amiineissa R_2 voi olla myös yksi tai kaksi orto-anelloitua bentsojärjestelmää. R_2 merkitsee mieluimmin kulloinkin 5-...8-jäsenistä alempialkyleeni-, alempialkenyleeni-, atsa-alempialkyleeni-, N'-alempialkyyliatsa-alempialkyleeni-, oksa-alempialkyleeni-, tia-alempialkyleeni-, atsa-alempialkenyleeni-, N'-alempialkyyliatsa-alempialkenyleeni-, oksa- tai vast. tia-alempialkenyleeni-aminoa, jolloin alempialkyleeni tai vast. alempialkenyleeni voi olla myös haarautunut ja se voi sisältää vastaavasti 4-14, mieluimmin 4-7 C-atomia.

Esimerkkeinä tällaisista tähteistä R_2 mainittakoon: pyroolidin-1-yyli, 2- tai 3-pyrrolin-1-yyli, pyrrol-1-yyli, piperidin-1-yyli, atsepin-1-yyli, imidatsolidin-1-yyli, 2-, 3- tai 4-imidatsolin-1-yyli, oksatsolidin-3-yyli, 4-oksatsolin-3-yyli, tiatsolidin-3-yyli, 4-tiatsolin-3-yyli, piperatsin-1-yyli, morfolin-4-yyli, tioformoflin-4-yyli, 3-metyyli-imidatsolidin-1-yyli, 4-metyyli-piperatsin-1-yyli.

Edelleen R_2 merkitsee yksi tai kaksi orto-anelloitua bentsojärjestelmää sisältävää alempialkyleeni- tai vast. alempialkenyleeni-aminoa, kuten indol-1-yyliä, indolin-1-yyliä, isoindol-2-yyliä, isoindolin-2-yyliä, karbatsol-9-yyliä tai β -karbolin-9-yyliä.

Edellä ja seuraavassa orgaanisilla tähteillä tai yhdisteillä, jotka on merkitty käsitteellä "alempi" tarkoitetaan mieluimmin sellaisia, jotka sisältävät korkeintaan 7, ennen kaikkea korkeintaan 4 hiiliatomia.

Esillä olevan tekstin puitteissa käytetyillä yleismää-

ritelmillä on ensisijassa seuraavat merkitykset:

Alempialkyyli on esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sek.-butyli, tert.-butyli ja edelleen se käsittää vastaavasti pentyyli-, heksyyli- tai heptyylitähteet.

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

Alempialkenyyli on esim. vinyli, 1- tai vast. 2-propenyli, 1-, 2- tai 3-butenyyli tai butadien-1,3-yyli.

3- tai 4-jäsenisessä alkyleenissä on etenkin 3-8 C-atomia ja se on suoraketjuinen, kuten tri- tai tetrametyleen, tai haarautunut, kuten 2,4-butyleeni, 1,4- tai vast. 2,4-pentyleeni tai 2-metyyli-1,3-propyleeni.

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

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

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

Halogeeni on esim. halogeeni, jonka atominumero on korkeintaan 35, kuten fluori, kloori tai bromi, ja se käsittää edelleen jodin.

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

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

Alempialkyleeni on esim. 4-...7-jäseninen alempialkyleeni ja siinä on esim. 4-10, etenkin 4-6 C-atomia, kuten tetra-, penta- tai heksametyleen, edelleen heptametyleen.

Alempialkenyleenissä on yksi tai kaksi kaksoissidosta ja se on esim. 4-...7-jäseninen, 4-7, etenkin 4-6 C-atomia sisältävä alempialkenyleeni, kuten but-2-en-1,4-yleeni, buta-1,3-dien-1,4-yleeni, pent-2-en-1,5-yleeni, panta-1,3-dien-1,5-yleeni, penta-1,4-dien-1,5-yleeni, heks-3-en-2,5-yleeni tai heksa-2,4-dien-2,4-yleeni.

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

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

Atsalla tai vast. N-alempialkyyliatsalla katkaistu, yksi tai kaksi kaksoissidosta sisältävä alempialkenyleeni on esim. 2-atsa-butan-1-yleeni, 2-atsa-buten-2-yleeni, 2-atsa-buten-3-yleeni, 2-metyyli-atsa-buten-3-yleeni tai 2-atsa-butadien-1,3-yleeni.

Keksinnön mukaisesti saatavien kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suolat ovat mieluummin farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja, kuten farmaseuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja. Nämä muodostetaan esimerkiksi vahvojen epäorgaanisten happojen, kuten mineraalihappojen, esim. rikkihapon, fosforihapon tai halogeenivetyhappojen kanssa, vahvojen orgaanisten karboksyylihappojen, kuten alempialkaanikarboksyylihappojen, esim. etikkahapon, kuten mahdollisesti tyydyttymättömien dikarboksyylihappojen, esim. oksaali-, maloni-, maleiini- tai furmaarihapon, tai kuten hydroksikarboksyylihappojen, esim. viinihapon tai sitruunahapon kanssa, tai sulfonihappojen, kuten alempialkaani- tai mahdollisesti substituoitujen bentseenisulfonihappojen, esim. metaani- tai p-tolueenisulfonihapon kanssa. Jos 1,2-fenyylitähteessä Ph on substituenttina hydroksi, voivat vastaavat yhdisteet muodostaa suoloja emästen kanssa. Sopivia emästen kanssa muodostettuja suoloja ovat esimerkiksi vastaavat alkalimetallit tai maa-alkalimetallisuolat, esim. natrium-, kalium- tai

magnesiumsuolat, farmaseuttisesti käyttökelpoiset siirtymämetallisuolat, kuten sinkki- tai kuparisuolat.

Kaavan (I) mukaiset isomeerit esiintyvät etenkin stereoisomeereinä. Jos esim. kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä on kiraalisia C-atomeja, ne voivat esiintyä diastereomeereinä, diastereomeeriseoksina, rasemaatteina tai puhtaan enantiomeerin muodossa.

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Etenkin niillä on selvä anti-inflammatorinen vaikutus, joka voidaan osoittaa esim karrageeninillä tuotetun rotan käpälöödeeman vähenemisellä alkaen noin 0,1 mg/kg:n p.o.-annoksesta julkaisussa Pasquale et al., Ag. and Actions 5, 256 (1975) esitetyn menetelmän mukaisesti sekä adjuvantti-artriitti-mallissa rotalla alkaen noin 1,0 mg/kg:n p.o.-annoksesta julkaisun L Riesterer et al., Pharmacology, 2, (1969) mukaisesti. Tämän lisäksi kaavan (I) mukaiset yhdisteet estävät in vitro noin 10 μ moolin/l:n konsentraatiosta alkaen prostaglandiinisynteesin arakidonihaposta julkaisussa H.L. White et al., Prostaglandins, 7, 123 (1974) esitetyn menetelmän mukaisesti.

Edelleen on kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä selvä antinosiseptiivinen vaikutuskomponentti, joka voidaan johtaa esim. julkaisussa L.C. Hendershot et al., J.Pharmacol.exp. Therap. 125, 237 (1959) esitetystä fenyyli-p-bentsokinonilla indusoidusta hiiren Writhing-syndroomasta alkaen noin 0,1 mg/kg:n annoksesta p.o.

Edelleen on kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä kyky absorboida UV-spektrin alueesta orvaskedessä punoitusta aiheuttavat säteet (290-320 nm), samalla kun aineet päästävät läpi noin 320 - noin 400 nm:n ruskettavasti vaikuttavat säteet.

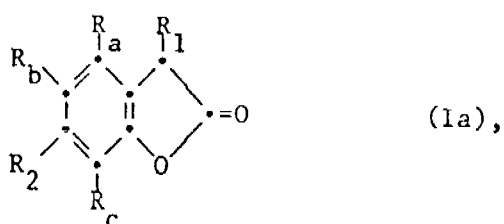
Tästä syystä näitä yhdisteitä voidaan käyttää anti-inflammatorisina aineina, (perifeerisinä) analgeettisinä aineina ja/tai valonsuoja-aineina, esim. kosmeettisiin tarkoituksiin.

Keksinnön kohteena on esimerkiksi menetelmän kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen, etenkin farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen ja isomeerien valmistami-

seksi, joissa yhdisteissä R_1 merkitsee vetyä tai tyydytty-
nyttä ja substituotonta alifaattista tähdettä, R_2 merkit-
see kaksiarvoisella alifaattisella tähteellä, joka voi olla
myös katkaistu atsalla, N-alempialkyyliatsalla, oksalla tai
5 tiällä, disubstituotua aminoryhmää ja aromaattinen rengas
A on lisäksi alifaattisella tähteellä, alempialkoksilla,
alempialkyyliotiolla, alempialkaanisulfinyyllillä, alempial-
kaanisulfonyyllillä, hydroksilla, halogeenilla, alempialka-
noyylioksilla, alempialkanoyyllillä ja/tai nitrolla yhden tai
10 useamman kerran substituoitu tai lukuunottamatta tähdettä
 R_2 , substituotaton.

Keksinnön kohteena on esimerkiksi menetelmä kaavan (I)
mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen, etenkin farmaseut-
tisesti käyttökelpoisten suolojen ja tautomeerien sekä iso-
15 meerien valmistamiseksi, joissa yhdisteissä R_1 merkitsee ve-
tyä tai alempialkyyliä, R_2 merkitsee alempialkyleenillä, alem-
pialkenyleenillä, atsa-alempialkyleenillä, N'-alempialkyyli-
atsa-alempialkyleenillä, atsa-alempialkenyleenillä, N'-alem-
pialkyyliatsa-alempialkenyleenillä tai oksa- tai vast. tia-
20 alempialkenyleenillä disubstituotua aminoryhmää, jolloin
alempialkyleenissä tai vast. alempialkenyleenissä on kulloin-
kin 4-10 C-atomia ja se voi olla myös haaratunut sekä se voi
olla yhdellä tai kahdella bentso-järestelmällä orto-anelloi-
tu, ja aromaattinen rengas A on lisäksi alempialkyyllillä, hyd-
25 roksialempialkyyllillä, halogeenialempialkyyllillä, alempialke-
nyyllillä, mahdollisesti haarautuneella 3- tai 4-jäsenisellä
alkyleenillä, alempialkoksilla, alempialkyyliotiolla, alempi-
alkaanisulfinyyllillä, alempialkaanisulfonyyllillä, hydroksil-
la, halogeenilla, alempialkanoyylioksilla, alempialkanoyyllil-
30 lä ja/tai nitrolla yhden tai useamman kerran substituoitu tai
lukuunottamatta tähdettä R_2 , substituotaton.

Keksinnön kohteena on etenkin menetelmä kaavan



mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen, etenkin farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen sekä tautomeerien valmistamiseksi, jossa kaavassa R_1 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä, kuten metyyliä, R_2 merkitsee kulloinkin 5-...8-jäsenistä alempialkyleeniaminoaa, kuten pyrrolidin-1-yyliä, alempialkenyleeniaminoaa, kuten pyrrol-1-yyliä tai 3-pyrrolin-1-yyliä, atsa-alempialkyleeniaminoaa, kuten piperatsin-1-yyliä, N'-alempialkyyliatsa-alempialkyleeniaminoaa, kuten 4-metyyli-piperatsin-1-yyliä, atsa-alempialkenyleeniaminoaa, kuten imidatsol-1-yyliä, N'-alempialkyyliatsa-alempialkenyleeni-aminoaa, kuten 3-metyyli-imidatsol-1-yyliä, oksa- tai vast. tia-alempialkyleeni-aminoaa, kuten morfolin-4-yyliä tai tiomorfolin-4-yyliä, isoindol-2-yyliä, isoindolin-2-yyliä, indolin-1-yyliä, tai indol-1-yyliä, ja R_a , R_b sekä R_c merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, alempialkyyliä, kuten metyyliä, hydroksialempialkyyliä, kuten hydroksimetyyliä, halogeenialempialkyyliä, kuten trifluorimetyyliä, alempialkenyyliä, kuten 2-propenyliä, alempialkoksia, kuten metoksia, alempialkyyliä, kuten metyyliä, tai nitroa tai R_a merkitsee yhdessä tähteen R_b kanssa 3- tai 4-jäsenistä alkyleeniä, kuten tetrametyyleeniä tai tähteellä R_c on edellä tähteelle R_c esitetty merkitykset.

Keksinnön kohteena on ennen kaikkea menetelmä kaavan (Ia) mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen, etenkin farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen sekä tautomeerien valmistamiseksi, joissa yhdisteissä R_1 merkitsee vetyä tai korkeintaan 4 C-atomia sisältävää alempialkyyliä, kuten metyyliä, R_2 merkitsee 5-...8-jäsenistä, 4-10 C-atomia sisältävää alempialkyleeni-aminoaa, kuten pyrrolidin-1-yyliä tai 3,4-dimetyyli-pyrrolidin-1-yyliä, 5-...8-jäsenistä alempialkenyleeni-aminoaa, jossa on yksi tai kaksi kaksoissidosta ja 4-10 C-atomia, kuten 3-pyrrolin-1-yyliä tai pyrrol-1-yyliä, 4-7 C-atomia sisältävää mono-oksa-alempialkyleeni-aminoaa, kuten

morfolin-4-yyliä, indolin-1-yyliä tai indol-1-yyliä, ja R_a ja R_b merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, alempialkyyliä, etenkin sellaista, jossa on korkeintaan 4 C-atomia, kuten metyyliä, tai halogeenia, etenkin sellaista, jonka atomi-
 5 numero on korkeintaan 35, kuten klooria tai bromia, tai R_a ja R_b merkitsevät yhdessä 3- tai 4-jäsenistä alkyleeniä, kuten tetrametyyleeniä ja R_c merkitsee vetyä.

Keksinnön kohteena on aivan ensisijassa menetelmä kaa-
 van (Ia) mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen, etenkin
 10 farmaseuttisesti käyttökelpoisen suolojen sekä tautomeerien valmistamiseksi, joissa yhdisteissä R_1 merkitsee vetyä tai korkeintaan 4 C-atomia sisältävää alempialkyyliä, etenkin metyyliä, R_2 merkitsee 1-pyrrolyyliä, 3-pyrrol-1-yyliä, pyrrolidin-1-yyliä tai piperidin-1-yyliä, R_a ja R_c merkitsevät
 15 kumpikin vetyä ja R_b merkitsee korkeintaan 4 C-atomia sisältävää alempialkyyliä, etenkin metyyliä, tai atominumeroltaan korkeintaan 35 olevaa halogeenia, etenkin klooria tai bromia.

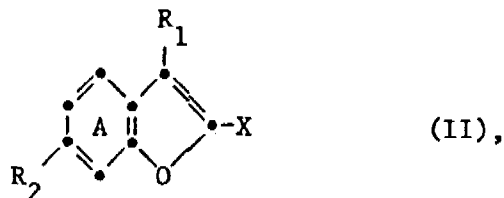
Keksinnön kohteena on ennen kaikkea menetelmä kaavan
 (Ia) mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen, etenkin far-
 20 maseuttisesti käyttökelpoisten suolojen sekä tautomeerien valmistamiseksi, joissa yhdisteissä R_1 merkitsee vetyä tai korkeintaan 4 C-atomia sisältävää alempialkyyliä, etenkin metyyliä, R_2 merkitsee 1-pyrrolyyliä, 4-morfolinyyliä, 3-pyrrolin-1-yyliä tai haarautumatonta 4-...6-jäsenistä alkyleeniaminoa,
 25 kuten piperidin-1-yyliä, R_a ja R_c merkitsevät kumpikin vetyä ja R_b merkitsee vetyä, korkeintaan 4 C-atomia sisältävää alempialkyyliä, etenkin metyyliä, tai atominumeroltaan korkeintaan 35 olevaa halogeenia, etenkin klooria tai bromia, tai R_c merkitsee vetyä ja R_a ja R_b merkitsevät yhdessä 3- tai 4-jä-
 30 senistä alkyleeniä, etenkin tetrametyyleeniä, tai toinen tähteistä R_a ja R_b merkitsee atominumeroltaan korkeintaan 35 olevaa halogeenia, etenkin bromia, ja toinen merkitsee korkeintaan 4 C-atomia sisältävää alempialkyleeniä, etenkin metyleeniä.

35 Keksinnön kohteena on aivan ensisijassa menetelmä kaa-
 van (Ia) mukasiten yhdisteiden ja niiden suolojen, etenkin farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen sekä niiden tauto-

meerien ja isomeerien valmistamiseksi, joissa yhdisteissä R_1 merkitsee korkeintaan 4 C-atomia sisältävää alempialkyyliä, etenkin metyyliä, R_2 merkitsee 5-...8-jäsenistä alempialkyleeniaminoaa, etenkin pyrrol-1-yyliä, R_a ja R_c merkitsevät vetyä ja R_b merkitsee korkeintaan 4 C-atomia sisältävää alempialkyyliä, etenkin metyyliä.

Keksinnön kohteena ovat samoin esimerkeissä mainitut uudet yhdisteet, niiden suolat, ennen kaikkea farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat, sekä tautomeerit, etenkin esimerkeissä mainitut menetelmät niiden valmistamiseksi.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi siten, että kaavan



mukaisessa yhdisteessä, jossa X merkitsee hydroksiksi muunnettavaa tähdettä, tai sen suolassa muunnetaan X hydroksiksi ja haluttaessa muunnetaan menetelmän mukaisesti saatava suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi ja/tai haluttaessa muunnetaan menetelmän mukaisesti saatava vapaa yhdiste joksikin toiseksi vapaaksi yhdisteeksi tai suolaksi ja/tai haluttaessa erotetaan menetelmän mukaisesti saatava isomeeriseos sen komponenteiksi.

Hydroksiksi muunnettavia ryhmiä ovat esimerkiksi esteröidyt hydroksiryhmä, eetteröidyt hydroksi- tai merkaptoryhmät ja mahdollisesti substituoidut aminoryhmät. Esteröity hydroksiryhmä on esimerkiksi mineraalilhapolla, sulfonilhapolla tai orgaanisella karboksyylihapolla esteröity hydroksi, kuten halogeeni, esim. kloori, bromi tai jodi, sulfonyylioksi, kuten hydroksisulfonyylioksi, halogeeni-, esim. fluorisulfonyylioksi, mahdollisesti esim. halogeenilla substituoitu alempi-alkaanisulfonyylioksi, esim. metaani- tai trifluorimetaanisulfonyylioksi, sykloalkaani-, esim. sykloheksaanisulfonyylioksi, tai mahdollisesti esim. alempialkyyllillä tai halogee-

nilla substituoitu bentseenisulfonyyliksi, esim. p-bromifenyli- tai p-tolueeni-sulfonyyliksi, tai asyyliksi, kuten mahdollisesti esim. halogeenilla substituoitu alempialkanyyliksi tai vast. bentsoyyliksi, esim. asetyyliksi. Eetteröity hydroksi on esimerkiksi mahdollisesti ω -hydroksyloitu alempialkoksi, kuten metoksi, etoksi, 2-hydroksietoksi tai 3-hydroksipropyliksi, mahdollisesti substituoitu fenoksi tai silyyliksi, kuten mahdollisesti esim. fenyyllillä substituoitu trialempialkyyli-silyyliksi, esim. trimetyyli-, triisopropyli-, tri-tert.-butyyli-, isopropyli-dimetyyli-, tert.-butyyli-dimetyyli-, trifenyylimetyyli-dimetyyli- tai tribentsyyli-silyyliksi, fenyyli-alempialkyyli-silyyliksi, esim. tert.-butyyli-difenyyli-silyyliksi, alempialkyleeni-alempialkyyli-silyyliksi, esim. tetrametyleeni-isopropyli-silyyliksi, tai mahdollisesti esim. alempialkyyllillä substituoitu trifenyli-silyyliksi. Eetteröidyllä merkaptolla tarkoitetaan esimerkiksi mahdollisesti ω -merkaptin sisältävää alempialkyyliä, esim. metyyliä, etyyliä, 2-merkaptetyyliä tai 3-merkaptopropyliä, samoin mahdollisesti substituoitua fenyyliä. Mahdollisesti substituoituna aminona mainittakoon esimerkiksi alifaattisesti disubstituoitu amino, kuten dialempialkyyli- tai alkyleeni- tai vast. atsa-, oksa- tai tio-alkyleeniamino, esim. dimetyyliamino, dietyyliamino, piperidino, pyrrolidino, morfolino tai tiomorfolino, tai alempialkoksikarbonyyliamino, kuten etoksikarbonyyliamino.

Menetelmän mukaisten reaktioiden suorittaminen sekä uusien lähtöaineiden tai vast. välituotteiden valmistus tapahtuu tunnettujen lähtöaineiden tai vast. välituotteiden reaktio- ja muodostustavan mukaisesti. Tällöin käytetään, myös silloin kun seuraavassa ei ole nimenomaan mainittu, kulloinkin tavanomaisia apuaineita, kuten katalysaattoreita, kondensointi- sekä solvolyyysiaineita ja/tai liuottimia tai vast. laimennusaineita, ja reaktio-, kuten lämpötila- ja paineolosuhteita sekä mahdollisesti suojakaasuja.

Tähteen X muunto hydroksiryhmäksi tapahtuu esimerkiksi hydrolyysin tai happokäsittelyn avulla. Hydrolyysi tapahtuu mieluummin neutraaleissa tai (miedosti) happamissa olosuh-

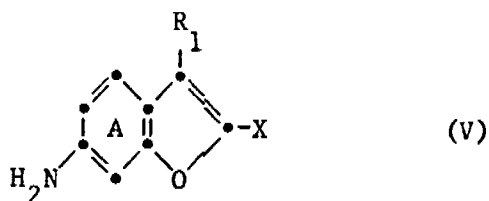
teissa , esim. sopivan happamen aineen, kuten mineraalihapon, esim. kloori- tai bromivetyhapon, tai orgaanisen sulfoli- tai karboksyylihapon, kuten alkaani- tai mahdollisesti substituoidun bentseenisulfonihapon tai alempialkaanihapon, esim. p-tolueenisulfonihapon, trifluorietikkahapon tai etikkahapon ekvimolaatisen määrän läsnäollessa, tai siten, että välituo- te II käytetään suolana, esim. hydrokloridina tai hydrobro- midina. Tarvittaessa työskennellään muiden apuaineiden, esim. puskurijärjestelmien läsnäollessa, lähdettäessä tioeettereis- tä II edelleen raskasmetallisuolojen tai hapettavien aineiden läsnäollessa tai vast. lähdettäessä N-substituoimattomista enamiineista II edelleen typpihapokkeen läsnäollessa. Sopivia raskasmetallisuoloja ovat tällöin esimerkiksi hopea-, eloho- pea- tai kuparisuolat, sopivia hapetusaineita ovat esimerkik- si hapettavat raskasmetalliyhdisteet, kuten kupari-II-, rau- ta-III-, kromi-VI-, mangaani-IV- ja mangaani-VII-yhdisteet, etenkin oksidit tai kloridit, halogeenit, kuten kloori tai jodi, tai asetaatit tai vast. halogeenivetyhapot tai niiden suolat. Happokäsittely tapahtuu esimerkiksi käsittelemällä mineraalihapolla, kuten halogeenivedyllä, esim. kloori- tai bromivedyllä, tai Lewis-hapolla, kuten koordinatiivisesti tyydyttämättömällä sinkki-, boori-, aluminium- tai antimoni- yhdisteellä, mieluummin vastaavalla halogenidilla, esim. boor- itribromidilla, edullisesti inertissä liuottimessa, kuten halogeenihiilivedyssä, esim. dikloorimetaanissa, tai eetteri- mäisessä liuottimessa, kuten dioksaanissa tai tetrahydrofu- raanissa. Tällöin muodostuu todennäköisesti ei-stabiileja komp- lekseja tai additioyhdisteitä, jotka vapauttavat kosteudessa tai vast. viimeistelyssä hydrolyyttisesti kaavan I mukaisen lopputuotteen. Silyylioksidit X voidaan muuntaa lisäksi hydroksiksi mahdollisesti kompleksien fluoridien, kuten ammo- niumfluoridien, etenkin tetra-n-butyylimmoniumfluoridin, edelleen alkalimetallifluoridien, esim. kaliumfluoridin, fluo- rivetyhapon tai tetrafluoriboraattien, esim. litium- tai tri- fenylimetyyli-tetrafluoriboraanin läsnäollessa.

Näissä reaktioissa työskennellään tavanomaisesti jääh- dyttären, huoneen lämpötilassa tai lämmittäen, mieluummin noin

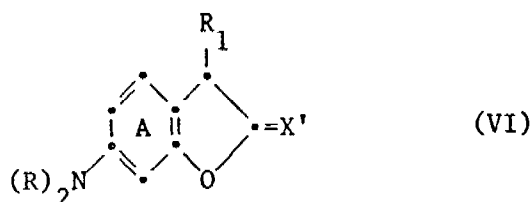
0 - noin 150°C:n lämpötiloissa tai vast. käytettäessä Lewis-happoja noin -40 - noin +25°C:n lämpötiloissa.

Parhaimpina pidettyjä silyylioksiditähteitä X ovat esimerkiksi tri-isopropyyli-, tri-tert.-butyyli tai trifenyylisilyylioksiditähteet, edelleen tert.-butyyli-dimetyyli-silyylioksi.

Välituotteet II valmistetaan esimerkiksi siten, että kaavan

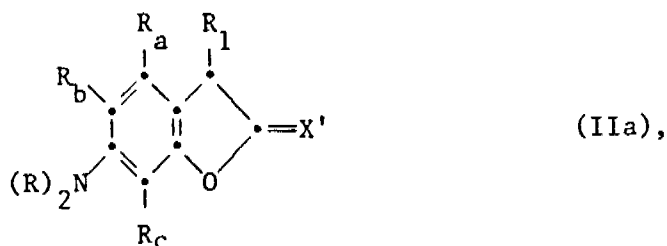


mukainen yhdiste saatetaan kaavan $Y_1-A_1-Y_2$ mukaisen emäksen läsnäollessa, jossa Y_1 ja Y_2 merkitsevät toisistaan riippumatta mahdollisesti esteröityä hydroksia, kuten halogeenia ja A_1 merkitsee kaksiarvoista hiilivetytähdettä, reagoimaan 2,5-dialempialkoksitetrahydraanin tai 1,4-dioksobutaanin kanssa. Lähtöaine V voidaan saada esimerkiksi siten, että



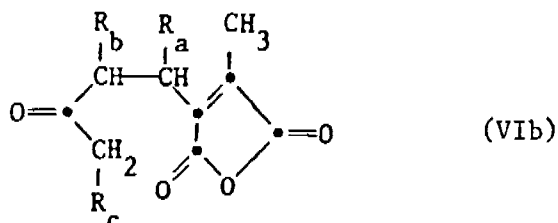
mukaisessa yhdisteessä, jossa R merkitsee aminosuojaryhmää, esim. bentsyyliä tai metoksibentsyyliä, ja X' merkitsee oksoa, tioksoa tai iminao, muunnetaan X' tähteeksi X, esimerkiksi okso dialempialkyyli-sulfaatin avulla alempialkoksiksi tai silylointiaineen avulla silyylioksiksi ja lohkaistaan suojaryhmä R, bentsyyli esim. katalyyttisen hydrauksen avulla ja p-metoksibentsyyli esim. trifluorietikkahapon avulla.

Kaavan VI puitteisiin kuuluvat kaavan



mukaiset yhdisteet, joissa R_1 merkitsee metyyliä ja R_a , R_b ja R_c merkitsevät kukin vetyä tai alempialkyyliä tai R_a ja R_b merkitsevät yhdessä 3- tai vast. 4-jäsenistä alkyleeniä ja tähteellä R_c on edellä esitetty merkitys ja X' merkitsee

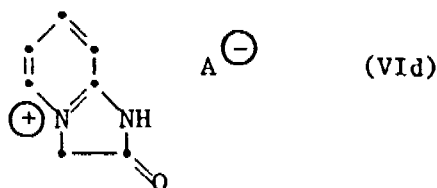
5 oksoa, voidaan valmistaa esimerkiksi siten, että kaavan



mukaiset yhdisteet, jotka ovat tunnettuja tai jotka voidaan valmistaa seuraavassa esitetyn menetelmän mukaisesti, saate-
taan reagoimaan kaavan $(R)_2NH$ (VIc) mukaisten amiinein tai
niiden happoadditiosuolojen kanssa.

- 10 Reaktio tapahtuu esimerkiksi korotetussa lämpötilassa, esim. sulassa tai liuottimen palautusjäähdytyslämpötilassa, esim. noin 80 - noin 200°C:n lämpötila-alueella. Sopivia inerttejä liuottimia ovat esimerkiksi korkeammassa lämpötilassa kiehuvat hiilivedyt, kuten aromaattiset hiilivedyt, esim.
- 15 bentseeni, tolueeni tai ksyleenit. Kaavan (VIc) mukaiset amiinit käytetään etenkin happoadditiosuoloina, esim. edullisesti bentsoaatteina.

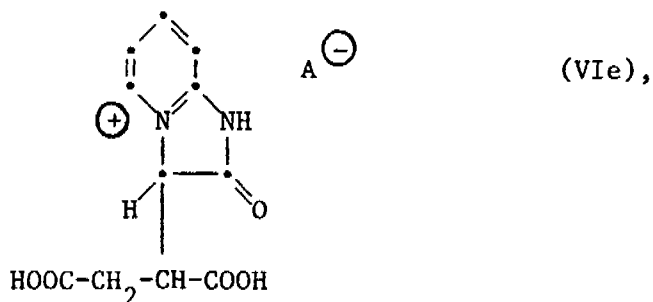
Kaavan (VIb) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_a merkitsee vetyä, lähdetään kaavan



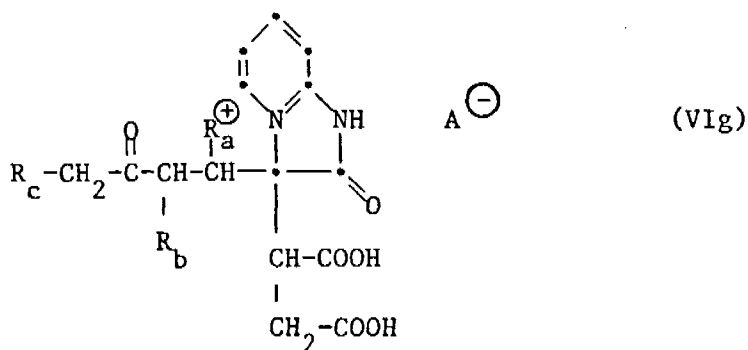
20 mukaisista yhdisteistä, jotka on mahdollisesti substituoitu

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

Tällä tavalla ensin saatavat vapaat yhdisteet muunnetaan käsittelemällä orgaanisilla tai epäorgaanisilla hapoilla kaavan

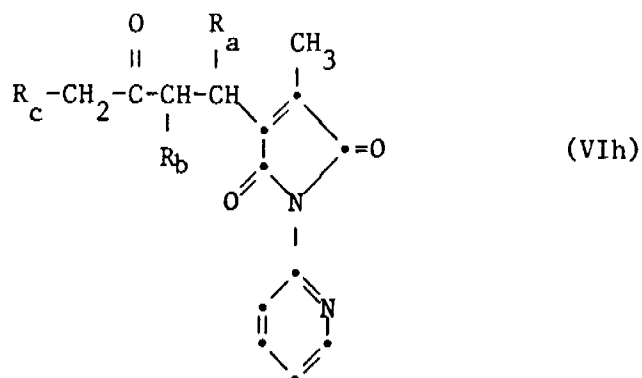


- 15 mukaisiksi yhdisteiksi. Nämä saatetaan seuraavassa reaktiovaiheessa mahdollisesti jonkin edellä mainitun emäksen läsnäollessa reagoimaan kaavan $R_a-CH=C(R_b)-CO-CH_2-R_c$ (VI f) mukaisien yhdisteiden kanssa kaavan



- 20 mukaisiksi yhdisteiksi, jotka muunnetaan seuraavassa reaktiovaiheessa kuumentamalla, esim. 80-160°C:n lämpötilaan dekar-

boksyloimalla kaavan

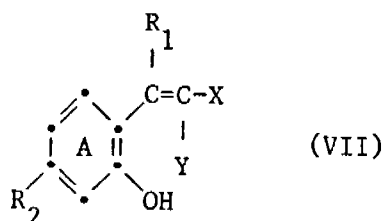


mukaisiksi yhdisteiksi. Kaavan (VIg) mukaisten yhdisteiden terminen muunto kaavan (VIh) mukaisiksi yhdisteiksi suoritetaan esimerkiksi mahdollisesti halogenoidussa aromaattisessa liuottimessa, kuten bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä tai klooribentseenissä, tai alempialkaanikarboksyylilihapossa, kuten jääetikassa. Tämän jälkeen hydrolysoidaan kaavan (VIh) mukaiset yhdisteet kaavan (VIb) mukaisiksi yhdisteiksi. Hydrolyysi suoritetaan esimerkiksi vesipitoisessa tai vesipitois-orgaanisessa väliaineessa. Orgaanisiksi liuottimiksi sopivat ennen kaikkea korkeassa lämpötilassa kiehuvat polaariset liuottimet, kuten eetterit, esim. dioksaani tai tetrahydrofuraani, N,N-dialkyyliamidit, esim. N,N-dimetyyliformamidi tai N,N-dimetyyliasetamidi, tai sykliset amidit, kuten N-metyylipyrrolidoni. Hydrolyysi tapahtuu esimerkiksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon avulla, jolloin epäorgaanisina happoina tulevat kysymykseen mineraalihapot, kuten halogeeniveytyhappo tai rikkihappo, ja orgaanisina happoina sulfonihapot, kuten alempialkaani- tai mahdollisesti substituoitunut bentseenisulfonihapot, kuten metaani- tai p-tolueenisulfonihappo, tai mahdollisesti substituoitunut alkaanikarboksyylilihapot, kuten jääetikka.

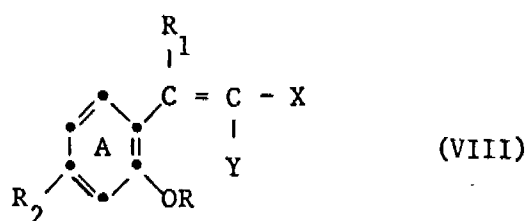
Kaavan (VIb) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_a on muu kuin vety, lähdetään kaavan (VIId) mukaisista yhdisteistä, ja saatetaan nämä ensin reagoimaan kaavan (VIf) mukaisten yhdisteiden ja tämän jälkeen fumaarihapon, maleiinihapon tai etenkin maleiinihappoanhydridin kanssa kaavan (VIg) mukaisiksi yhdisteiksi, jotka reagoivat puolestaan, kuten edellä on esitetty, edelleen vastaaviksi kaavan (VIb)

mukaisiksi yhdisteiksi.

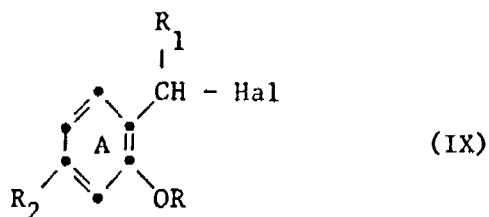
Kaavan (II) mukainen yhdiste voidaan kuitenkin valmistaa myös siten, että kaavan



- 5 mukainen yhdiste, jossa Y merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksia, eetteröityä hydroksia tai merkaptotai mahdollisesti substituotua aminoa, jolloin näillä ryhmillä on mahdollisesti tähteelle X esitetyt merkitykset, suljetaan renkaaksi syklisoivissa olosuhteissa ja lohkaistemalla yksi ekvivalentti yhdistettä H-Y, esimerkiksi lämmittämällä emäksen
- 10 läsnäollessa ja mahdollisesti lisäämällä raskasmetalli-, kuten kupari- tai nikkelisuoloja. Vastaavasti tyytee Y olemaan helposti lohkaistava tähde tähteenä X. Yhdisteet (VII) valmistetaan mieluummin in situ siten, että vastaavasta kaavan



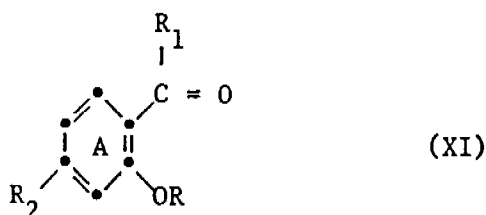
- 15 mukaisesta yhdisteestä, jossa R merkitsee hydroksisuojarahmää, esim. bentsyyliä, lohkaistaan R tavanomaisella tavalla, bentsyyli esim. käsittelemällä vedyllä palladiumin tai Raney-nikkelin läsnäollessa. Lähtöaineet (VIII) voidaan valmistaa esimerkiksi siten, että kaavan



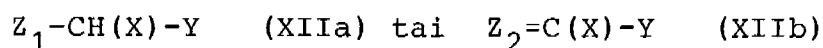
- 20 mukainen yhdiste muunnetaan ensin käsittelemällä magnesiumilla halogeenimagnesiumjohdannaiseksi ja tämä saatetaan reagoi-

- maan rikkihiilen kanssa ja tämän jälkeen metyylijodidin kahden ekvivalentin kanssa tai kaavan (IX) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan Li-C(X)(X)-Y (X) mukaisen yhdisteen kanssa ja tämän jälkeen eliminoidaan yksi ekvivalentti yhdistettä H-X .

Kaavan (VIII) mukainen yhdiste voidaan samoin valmistaa siten, että kaavan



mukainen yhdiste saatetaan tavanomaisella tavalla reagoimaan kaavan

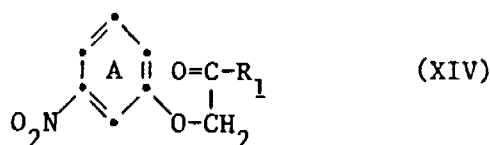


- 10 mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Z_1 merkitsee litiumia tai dialkoksi- tai difenoksifosfonoryhmää, esim. ryhmää $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{P(=O)-}$, ja Z_2 merkitsee fosforylidiryhmää, esim. ryhmää $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P=}$, mahdollisesti emäksen läsnäollessa, ja mikäli kaavan (XIIa) Z_1 merkitsee litiumia, lohkaistaan vastaavasta välillisesti muodostuneesta väliyhdisteestä yksi ekvivalentti vettä.

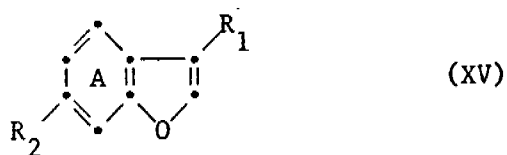
Kaavan (II) mukaisia yhdisteitä, joissa X merkitsee halogeenia, voidaan saada esimerkiksi siten, että kaavan



- 20 mukainen fenoli saatetaan reagoimaan alkyloivissa olosuhteissa kaavan $\text{Hal-CH}_2\text{-CO-R}_1$ (XIIIb) mukaisen yhdisteen kanssa, näin saatavassa kaavan



mukaisessa yhdisteessä muunnetaan nitroryhmä esimerkiksi katalyyttisen hydrauksen avulla aminoryhmäksi ja tämän jälkeen suoritetaan esim. vahvan hapon, esim. konsentroidun suolahapon läsnäollessa syklisointi vastaavaksi 6-amino-bentsofuraaniksi. Seuraavassa reaktiovaiheessa tapahtuu aminoryhmän muunto tähteeksi R_2 . Näin muodostetaan esimerkiksi pyrrolirengas R_2 saattamalla reagoimaan 2,5-dimetoksi-tetrahydrofuraanin kanssa hapon läsnäollessa. Näin saatavat kaavan



mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa tämän jälkeen halogenoimalla, esim. N-bromisukkinimidillä vastaaviksi kaavan (II) mukaisiksi yhdisteiksi.

Välituotteet (II), joissa X on alempialkoksikarbonyyliamino, saadaan esimerkiksi siten, että vastaava bentsofuraani-2-karboksyylihappo muunnetaan tionyylikloridilla happokloridiksi, saatetaan tämä reagoimaan natriumatsidin kanssa happoatsidiksi ja kuumennetaan tämä alempialkanolissa.

Keksinnön mukaisesti tai muulla tavoin saatavan kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla joksikin toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi.

Jos aromaattisessa renkaassa on substituenttina vetyatomi, niin tämä voidaan korvata halogenointiaineen avulla tavanomaisella tavalla halogeeniatomilla tai vast. hypobromihapon, asyylihypobromiittien tai muiden orgaanisten bromiyhdisteiden, esim. N-bromisukkinimidin, N-bromiasetamidin, N-bromiftaali-imidin, pyridinium-perbromidin, dioksaanidibromidin, 1,3-dibromi-5,5-dimetyylihydantoiinin, 2,4,4,6-tetrabromi-2,5-sykloheksadien-1-onin tai kloorauksen avulla, esim. N-kloorisukkinimidillä ja ennen kaikkea alkuainekloorilla.

Edelleen voidaan reagasjärjestelmän bentso-osa alkyloida alempialkanolilla tai vast. alempialkyylihalogenidilla tai fosforihappoalempialkyyliesterillä Lewis-happojen läs-

näollessa (Friedel-Crafts-alkylointi). Kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä, jossa aromaattinen rengas A sisältää bromin, voidaan esimerkiksi bromi korvata alempialkyyllillä saattamalla reagoimaan alempialkyylibromidin kanssa alkalimetallin
5 läsnäollessa.

Jos aromaattinen rengas A sisältää substituenttina vetätyämin, niin tämä voidaan vaihtaa sinänsä tunnetulla tavalla asyyliryhmäksi, esim. Friedel-Crafts-asyloinnin avulla saattamalla reagoimaan orgaanisen karboksyylihapon reaktiivisen funktionaalisen asyyl johdannaisen, kuten halogenidin
10 tai anhydridin kanssa Lewis-hapon, kuten aluminium-, antimoni-(III)- tai (V)-, rauta-(III)-, sinkki-(II)-kloridin tai booritrifluoridin läsnäollessa.

Jos aromaattinen rengas A sisältää substituenttina hydroksin, niin tämä voidaan eetteröidä sinänsä tunnetulla tavalla. Alkoholikomponentin, esim. alempialkanolin, kuten etanolin kanssa suoritettava reaktio happojen, esim. mineraalihapon, kuten rikkihapon, tai dehydratointiaineiden, kuten disykloheksyylikarbodiimidin läsnäollessa johtaa alempialkooksiin. Toisin päin voidaan eetterit lohkaista fenoleiksi
20 siten, että eetterilohkaisu suoritetaan happojen, kuten mineraalihappojen, esim. halogeenivetyhapon, kuten bromivetyhapon, tai kuten Lewis-happojen, esim. 3. pääryhmän alkuaineiden halogenidien, kuten booritribromidin avulla tai pyridiini-hypokloridin tai tiofenolin avulla.
25

Edelleen voidaan hydroksi muuntaa alempialkanoyylioksiksi, esimerkiksi saattamalla reagoimaan halutun alempialkaanikarboksyylihapon, kuten etikkahapon, tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa, esimerkiksi hapon, kuten protonihapon, esim. kloori-, bromivety-, rikki-, fosfori- tai bentseenisulfonihapon läsnäollessa, Lewis-hapon, esim. booritrifluoridi-eteraatin läsnäollessa, tai vettä sitovan aineen, kuten disykloheksyylikarbodiimidin läsnäollessa. Toisin päin voidaan esteröity hydroksi solvolysoida hydroksiksi esim. emäskatalyyysin avulla.
35

Mikäli rengas A on substituoitu alempialkyyliotiolla, tämä voidaan hapettaa tavanomaisella tavalla vastaavaksi alem-

pialkaanisulfinyyliksi tai vast. -sulfonyyliksi. Sopivana hapetusaineena sulfoksidivaiheeksi tapahtuvaa hapetusta varten tulevat kysymykseen esimerkiksi epäorgaaniset perhapot, kuten mineraalihappojen perhapot, esim. perjodihappo tai perrikkihappo, orgaaniset perhapot, kuten vastaavat perkarboksyyli- tai persulfonihapot, esim. permuurahais-, peretikka-, trifluoriperetikka- tai vast. perbentsoehappo tai p-tolueenipersulfonihappo, tai vetyperoksidin ja happojen seokset, esim. vetyperoksidin ja etikkahapon seos.

Usein hapetus suoritetaan sopivien katalysaattoreiden läsnäollessa, jolloin katalysaattoreina mainittakoon sopivat hapot, kuten mahdollisesti substituoidut karboksyylihapot, esim. etikkahappo tai trifluorietikkahappo, tai siirtymämetallioksidit, kuten sivuryhmien alkuaineiden oksidit, esim. vanadium-, molybdeen- tai wolframioksidi. Hapetus suoritetaan miedoissa olosuhteissa, esim. noin -50 - noin $+100^{\circ}\text{C}$:n lämpötiloissa. Sulfonivaiheeksi suoritettava hapetus voidaan suorittaa myös käyttämällä dityypitetetroksidia katalysaattorina hapen läsnäollessa alhaisissa lämpötiloissa vastaavasti, samoin kuin alempialkyyllition suora hapetus alempialkaanisulfonyyliksi. Kuitenkin hapetusainetta käytetään tällöin tavanomaisesti ylimääränä.

Vety R_1 voidaan muuntaa alkyyliseksi R_1 esimerkiksi alkyloimalla, esim. reaktiokykyisellä esteröidyllä kaavan $R_1\text{-OH}$ mukaisella alkoholilla, esim. vastaavalla halogenidilla tai sulfonyylioksi-johdannaisella, etenkin vahvan emäksen läsnäollessa. Alkylointi voi tapahtua myös esim. substituomalla ensin vety R_1 halogeenilla ja saattamalla tämän jälkeen reagoimaan kaavan $R_1\text{-Me}$ mukaisten metalliyhdisteiden kanssa, jolloin Me merkitsee esim. alkalimetallia, maa-alkalimetallihalogenidia tai yhdistettä Li-Cu.

Jos kaavan (I) mukaiset yhdisteet sisältävät tyydyttymättömiä tähteitä, kuten alempialkenyyli- tai alempialkyleeniryhmittymiä, nämä voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla tyydyttyneiksi tähteiksi. Näin tapahtuu esimerkiksi moninkertaissidosten hydraus katalyyttisen hydrauksen avulla hydrauskatalysaattoreiden läsnäollessa, jolloin tähän sopivat esim.

jalometallit tai vast. niiden johdannaiset, esim. oksidit, kuten nikkeli, Raney-nikkeli, palladium, platinaoksidi, jotka voi olla levitetty mahdollisesti kantoaineiden, esim. hiilen tai kalsiumkarbonaatin päälle. Hydraus voidaan suorittaa
 5 mieluimmin 1 - noin 100 atmosfäärin paineessa ja noin -80 - noin 200°C:n lämpötiloissa, ennen kaikkea huoneen lämpötilan ja noin 100°C:n välillä olevissa lämpötiloissa. Reaktio tapahtuu tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten vedessä, alempialkanolissa, esim. etanolissa, isopropanolissa tai n-
 10 butanolissa, eetterissä, esim. dioksaanissa, tai alempialkaanikarboksyylilihapossa, esim. etikkahapossa.

Toisin päin voidaan syklisiin järjestelmiin R₂ liittää yksi tai useampi moninkertaissidos. Tätä varten käytetään sopivia dehydrausaineita, esimerkiksi sivuryhmien alkuaineita,
 15 ta, mieluimmin jaksollisen järjestelmän VIII sivuryhmän alkuaineita, esim. palladiumia tai platinaa, tai vastaavia jalometallijohdannaisia, esim. ruterium-trifenyylifosfidi-kloridia, jolloin aineet voi olla levitetty sopivien kantoaineiden päälle. Muita sopivia dehydratointiaineita ovat esimerkiksi
 20 kinonit, kuten p-bentsokinonit, esim. tetrakloori-p-bentsokinoni tai 2,3-dikloori-5,6-disyano-p-bentsokinoni, tai kuten antrakininonit, fenantreeni-9,10-kinoni. Edelleen voidaan käyttää N-halogeeni-sukkinimidejä, kuten N-kloorisukkinimidiä, mangaaniyhdisteitä, kuten barium-manganaattia tai mangaani-
 25 dioksidia, ja seleenijohdannaisia, kuten seleenidioksidia tai difenyyliselenium-bis-trifluoriasetaattia.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suolat voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla. Näin saadaan esimerkiksi
 kaavan (I) mukaisten yhdisteiden happoadditiosuoloja käsittelemällä hapolla tai sopivalla ioninvaihdinhartsilla. Suolat
 30 voidaan muuntaa tavanomaisella tavalla vapaiksi yhdisteiksi, happoadditiosuolat esim. käsittelemällä sopivalla emäksisellä aineella.

Johtuen uusien vapaassa muodossa ja suolojensa muodossa esiintyvien yhdisteiden läheisestä suhteesta tarkoitetaan edellä ja seuraavassa vapailla yhdisteillä tai niiden
 35 suoloilla merkityksen- ja tarkoituksenmukaisesti mahdolli-

sesti myös vastaavia suoloja tai vast. vapaata yhdistettä.

Uudet yhdisteet mukaanlukien niiden suolat voidaan saada myös niiden hydraattien muodossa tai ne voivat sisältää muita kiteytykseen käytettyjä liuottimia.

5 Uudet yhdisteet voivat esiintyä riippuen lähtöaineiden ja työtapojen valinnasta jonkin mahdollisen isomeerin tai niiden seosten muodossa, esim. riippuen asymmetristen hiiliatomien määrästä puhtaina optisina isomeereinä, kuten antipodeina, tai isomeeriseoksina, kuten rasemaatteina, di-
10 astereomeeriseoksina tai rasemaattiseoksina.

Saadut diastereomeeriseokset ja rasemaattiseokset voidaan erottaa aineosien fysikaalis-kemiallisten erojen perusteella tunnetulla tavalla puhtaiksi isomeereiksi, diastereomeereiksi tai rasemaateiksi, esimerkiksi kromatografian ja/
15 tai jakokiteytyksen avulla. Saadut rasemaatit voidaan hajottaa edelleen tunnettujen menetelmien mukaisesti optisiksi antipodeiksi, esimerkiksi kiteyttämällä uudelleen optisesti aktiivisesta liuottimesta, mikro-organismien avulla tai muuntamalla diastereomeeriseksi suoloiksi tai estereiksi, esim.
20 saattamalla hapan lopputuote reagoimaan raseemisen hapon kanssa suoloja muodostavan optisesti aktiivisen emäksen tai optisesti aktiivisen karboksyylihapon tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa ja erottamalla tällä tavalla saatu diastereomeeriseos, esim. niiden erilaisten liukenevuuksien
25 perusteella diastereomeereiksi, joista haluttu enantiomeeri voidaan vapauttaa sopivien aineiden vaikutuksessa. Edullisesti eristetään tehokkaampi enantiomeeri.

Keksinnön kohteena ovat myös ne menetelmän suoritusmuodot, joiden mukaisesti lähdetään menetelmän jossakin vaiheessa välituotteena saatavasta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat vaiheet tai lähtöaine käytetään suolan tai vast. johdannaisen muodossa tai muodostetaan etenkin reaktio-olosuhteissa.

35 Esillä olevan keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään mieluummin sellaisia lähtöaineita, jotka johtavat alussa erittäin arvokkaiksi esitettyihin yhdisteisiin. Uudet lähtöaineet, jotka on kehitetty erityisesti kaavan I mukaisten

yhdisteiden valmistusta varten, niiden käyttö ja menetelmät niiden valmistamiseksi muodostavat samoin keksinnön kohteen, jolloin tähteillä R_1 , R_2 ja A on kulloinkin parhaimpana pidetyille kaavan I mukaisille yhdisteryhmille esitetty merkitykset.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat yllä esitetty keksintöä, mutta niiden tarkoituksena ei ole kuitenkaan rajoittaa sen laajuutta millään tavalla. Lämpötilat on esitetty Celsius-asteina.

10 Esimerkki 1:

Liukseen, jossa on 2,41 g (10,0 mmoolia) 3,5-dimetyyli-2-metoksi-6-(pyrrol-1-yyli)-bentsofuraania 5 ml:ssa abs. dioksaania, lisätään 20 ml n. 0,75-molaarista bromietyyliuosta ja sekoitetaan 24 tuntia huoneenlämpötilassa. Tämän jälkeen haihdutetaan tyhjökiertohaihduttimessa. Jäännös jaetaan veden ja metyleenikloridin välillä. Orgaaniset faasit pestään vedellä, yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjökiertohaihduttimessa. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelissä käyttämällä metyleenikloridia ajovälineena. Uudelleenkiteytys dibutyylieetteristä tuottaa 3,5-dimetyyli-6-(pyrrol-1-yyli)-bentsofuraan-2(3H)-onia, sp. 61-63°.

Lähtöaine voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

59 g 4-metyyli-3-(2-metyyli-3-okso-butyli)-maleiinihappoanhydridiä ja 240 g dibentsyyliammoniumbentsoaattia kuumennetaan 1000 ml:ssa bentseeniä vedenerottimessa 48 tuntia palautusjäähdyttäen. Tämän jälkeen haihdutetaan kuivaksi tyhjöössä ja jäännös kromatografoidaan piihappogeelin läpi. Saatu öljy kiteytyy isopropyylieetteristä. Näin saadaan 2-(4-dibentsyyliamino-2-hydroksi-5-metyyli-fenyyli)-propionihappo-dibentsyyliamidi, sp. 140-141°.

20 g 2-(4-dibentsyyliamino-2-hydroksi-5-metyyli-fenyyli)-propionihappo-dibentsyyliamidia kuumennetaan 40 ml:ssa 2-n suolahappoa ja 40 ml:ssa jääetikkaa 3 tuntia palautusjäähdyttäen. Tämän jälkeen haihdutetaan kuivaksi tyhjöössä ja jäännös jaetaan eetterin ja 1n natriumhydroksidin välillä. Tekemällä happameksi pH-arvoon 1 suolahapolla ja uuttamalla eetterillä saadaan 2-(4-dibentsyyliamino-2-hydroksi-5-metyyli-

li-fenyyli)-propionihappo, joka liuotetaan puhdistusta var-
ten metyleenikloridiin ja kromatografoidaan piihappogeelis-
sä. Värittömät kiteet sulatvat 174-175^o:ssa. 5 g näitä ki-
teitä liuotetaan 50 ml:aan eetteriä ja siihen lisätään 6 g
5 disykloheksyylikarbodi-imidiä. 30 minuutin kuluttua suodate-
taan pois muodostuneesta virtsa-aineesta ja suodos haihdute-
taan kuivaksi Näin saadaan 6-dibentsyyliamino-3,5-dimetyyli-
bentsofuran-2(3H)-oni, sp. 122-123^o.

Liuokseen, jossa on 3,57 g (10,0 mmoolia) 6-dibentsyy-
10 liamino-3,5-dimetyyli-bentsofuran-2(3)-onia 45 ml:ssa abs.
asetonia, lisätään 1,53 g (12,0 mmoolia) dimetyylisulfaattia
ja 1,65 g (12,0 mmoolia) kaliumkarbonaattia ja kuumennetaan
8 tuntia palautusjäähdyttäen. Reaktioseos kaadetaan tämän
jälkeen jään päälle ja uutetaan useita kertoja metyleeniklo-
15 ridilla. Orgaaniset faasit pestään vedellä, yhdistetään, kui-
vataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjökierto-
haihduttimessa. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelissä
käyttämällä n-heksaani/metyleenikloridia (2:1) ajoaineena.
Uudelleenkiteytys n-heksaanista tuottaa 6-dibentsyyliamino-
20 3,5-dimetyyli-2-metoksi-bentsofuraanin, sp. 130-132^o.

3,71 g (10,0 mmoolia) 6-dibentsyyliamino-3,5-dimetyy-
li-2-metoksi-bentsofuraania liuotetaan 40 ml:aan dioksaania
ja pelkistetään 370 mg:lla palladiumhiiltä (5 %) huoneen läm-
pötilassa normaalipaineessa vedyllä. Tämän jälkeen suodate-
25 taan, suodos haihdutetaan kuivaksi ja kitytetään uudelleen
metanolista. Näin saadaan 6-amino-3,5-dimetyyli-2-metoksi-
bentsofuraani, sp. 132-134^o.

1,91 g (10,0 mmoolia) 6-amino-3,5-dimetyyli-2-metoksi-
bentsofuraania liuotetaan 20 ml:aan dioksaania ja siihen li-
30 sätään sekoittaen huoneen lämpötilassa 2,6 g (10,0 mmoolia)
2,5-dimetoksi-tetrahydrofuraania ja 1,4 ml 37 %:sta suola-
happoa. 30 minuutin kuluttua laimennetaan metyleenikloridil-
la ja vesipitoinen faasi erotetaan. Orgaaninen faasi pestään
vedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan
35 tyhjökiertohaihduttimessa. Jäännös kromatografoidaan piihap-
pogeelissä käyttämällä n-heksaani/metyleenikloridia (2:1)
ajoaineena. Uudelleenkiteytys n-heksaanista tuottaa 3,5-di-

2(34)

metyyli-2-metoksi-6-(pyrrol-1-yyli)-bentsofuraanin, sp. 72-74^o.

Esimerkki 2:

- Liuos, jossa on 2,41 g (10,0 mmoolia) 3,5-dimetyyli-2-metoksi-6-(pyrrol-1-yyli)-bentsofuraania 25 ml:ssa abs. metyleenikloridia, jäädytetään asetoni/kuivajäällä -70^o:n lämpötilaan ja siihen lisätään 5 minuutin kuluessa tiipitain 5 ml 2,0-molaarista, abs. metyleenikloridissa olevaa booritribromidi-liuosta. Tämän jälkeen sekoitetaan vielä edelleen 15 minuuttia jäädyttäen, sitten lisätään vettä ja orgaaninen faasi erotetaan. Metyleenikloridifaasi pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjökiertohaihduttimessa. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelissä käyttämällä metyleenikloridia ajonaieena. Uudelleen kiteytys dibutyyliesteristä tuottaa 3,5-dimetyyli-6-(pyrrol-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onin, sp. 61-63^o.

Esimerkki 3:

- Seokseen, jossa on 1,9 g (5,9 mmoolia) elohopea(II)-asetaatia ja 30 ml trifluorietikkahappoa, lisätään 1,3 g (4,2 mmoolia) 2-bromi-3,5-dimetyyli-6-morfolino-bentsofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja tämän jälkeen sitä pidetään 14 tuntia 5^o:ssa. Liuotin poistetaan tyhjössä, jäännökseen lisätään ensin kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja sitten 6 N suolahappoa ja uutetaan dietyylieetterillä. Orgaanisen faasin kuivattamisen ja haihduttamisen jälkeen saatu jäännös kromatografoidaan petrolieetteri/eetterillä piihappogeelissä. Tuloksena saadaan 3,5-dimetyyli-6-morfolino-2(3H)-bentsofuranoni, sp. 103-104^o.

Lähtöaine voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti:

- Suspensioon, jossa on 61,25 g (0,4 moolia) 4-metyyli-3-nitrofenolia, 60,8 g (0,44 moolia) jauhettua kaliumkarbonaattia, 39,9 g (0,267 moolia) natriumjodidia ja 900 ml dimetyyliformamidia, lisätään tiipittain huoneen lämpötilassa sekoittaen 30 minuutin kuluessa 40,7 g (0,44 moolia) klooriasetonia. Pidetään 3 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen imusuodatetaan ja jäännös pestään dimetyyliformamidilla. Orgaaninen liuos haihdutetaan tyhjössä ja saatu raakatuote jaetaan metyleenikloridin ja veden välillä. Kuivatta-

misen ja metyleenikloridin poistamisen jälkeen jäljelle jäävä jäännös kromatografoidaan petrolieetteri/metyleenikloridilla piihappogeelissä. Tämän jälkeen suoritettava uudelleenkiteytys metyleenikloridi/petrolieetteristä tuottaa 1-(4-metyyli-3-nitrofenoksi)-2-propanonin, sp. 84-86°.

Seos, jossa on 96,2 g (0,46 moolia) 1-(4-metyyli-3-nitrofenoksi)-2-propanonia, 10 g %:sta Pd/C:tä ja 960 ml dioksaania, hydrataan 6 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen suodatetaan pois katalysaattorista ja haihdutetaan tyhjöissä. Saatu jäännös otetaan 2,5 litraan etanolia, siihen lisätään 400 ml kons. suolahappoa ja keitetään 30 tuntia palautusjäähdyttäen. Etanoli poistetaan tyhjöissä, jäännös laimennetaan jäävedellä, tehdään alkaliseksi 6 N natriumhydroksidilla ja uutetaan eetterillä. Kuivattamisen ja orgaanisen faasi haihduttamisen jälkeen saatu raakatuote kromatografoidaan metyleenikloridi/asetonilla piihappogeelissä. Puhtaiden fraktioiden uudelleenkiteytys petrolieetteristä tuottaa 6-amino-3,5-dimetyyllibentsofuranonin, sp. 64-65°.

Seosta, jossa on 22,8 g (0,141 moolia) 6-amino-3,5-dimetyyllibentsofuraania, 65,8 g (0,283 moolia) 2,2'-dibromidietyylieetteriä, 36,1 g (0,279 moolia) N-etyyli-di-isopropyyliamiinia ja 210 ml etanolia, keitetään 16 tuntia palautusjäähdyttäen. Etanolin tyhjöissä suoritettun poistamisen jälkeen saatu jäännös otetaan metyleenikloridiin ja pestään kaksi kertaa laimennetulla natriumbikarbonaattiliuoksella. Orgaaninen fasi kuivataan, haihdutetaan ja raakatuote kromatografoidaan petrolieetteri/eetterillä piihappogeelissä. 2,2'-dibromidietyylieetterin ylimäärä poistetaan vesisuihkutyhjöissä Vigreux-kolonnin läpi ja jäännös puhdistetaan kiintoainetislauksen avulla (110-115°/4·10⁻² torria). Saadaan 3,5-dimetyyli-6-morfolino-bentsofuraani, sp. 69-70°.

Seokseen, jossa on 2,3 g (0,01 moolia) 3,5-dimetyyli-6-morfolino-bentsofuraania ja 65 ml 95 %:sta tert.-butanolia, lisätään 5 minuutin kuluessa annoksittain 2,7 g (0,015 moolia) N-bromi-sukkinimidiä, ja tämän jälkeen sekoitetaan 48 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuotin poistetaan 30°:ssa tyhjöissä ja jäännös jaetaan metyleenikloridin ja veden välillä.

Orgaaninen faasi pestään suolavedellä, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännöksen puhdistus pylväskromatografialla (piihappogeeli, metyleenikloridi) ja puhtaiden fraktioiden uudelleenkiteytys eetteri/petroli-eetteristä tuottaa 2-bromi-3,5-dimetyyli-6-morfolino-bentsofuraanin, sp. 95-97°.

Esimerkki 4:

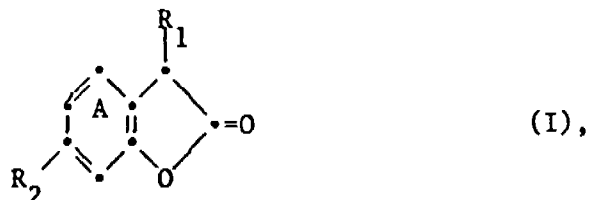
Vastaavalla esimerkesissä 1-3 esitetyllä tavalla voidaan edelleen valmistaa:

- 10 3-metyyli-6-morfolino-bentsofuran-2(3H)-oni, sp. 118-121°;
3-metyyli-6-(pyrrolidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, sp. 101-103°; *funnel*
3-metyyli-6-(piperidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, sp. 78-80°;
- 15 6-(heksahydroatsepin-1-yyli)-3-metyyli-bentsofuran-2(3H)-oni, sp. 57-59°;
3,5-dimetyyli-6-(pyrrolidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, sp. 67-69°;
3,5-dimetyyli-6-morfolino-bentsofuran-2(3H)-oni, sp. 108-109°;
- 20 3,4-dimetyyli-6-morfolino-bentsofuran-2(3H)-oni, sp. 95-96°;
5-kloori-3-metyyli-6-morfolino-bentsofuran-2(3H)-oni, sp. 103-105°; *funnel*
5-kloori-3-metyyli-6-(piperidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, sp. 112-113°;
- 25 5-kloori-3-metyyli-6-(pyrrolidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, sp. 60-62°;
5-bromi-3-metyyli-6-morfolino-bentsofuran-2(3H)-oni, sp. 99-100°;
5-bromi-3-metyyli-6-(pyrrolidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, sp. 73-75°;
- 30 5-bromi-3,4-dimetyyli-6-morfolino-bentsofuran-2(3H)-oni, sp. 146-149°;
5-kloori-6-(piperidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, sp. 129-131°;
6-(4-morfolino)-bentsofuran-2(3H)-oni, sp. 153-155°;
- 35 5-kloori-3-metyyli-6-(pyrrol-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, sp. 100-101°;
3,5-dimetyyli-6-(heksahydroatsepin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-

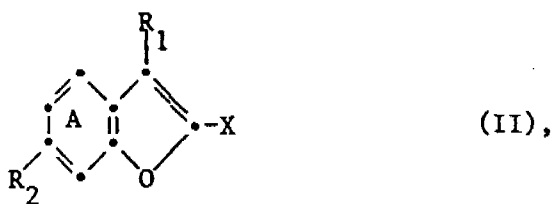
- oni, sp. 58-60⁰;
 3,5-dimetyyli-6-(piperidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni,
 sp. 61-63⁰;
 5-etyyli-3-metyyli-6-(pyrrolidin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-
 5 oni, öljy;
 3-metyyli-6-(pyrrolidin-1-yyli)-4,5-tetrametyleenibentso-
 furan-2(3H)-oni, sp. 99-101⁰;
 3,5-dimetyyli-6-(3-pyrrolin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni,
 68-69⁰;
 10 3,5-dimetyyli-6-(indolin-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, $K_{p0,001}$
 = 220⁰;
 3,5-dimetyyli-6-(indol-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni, $K_{p0,001}$
 = 220⁰;
 3,5-dimetyyli-6-(cis-3,5-dimetyyli-pyrrolidin-1-yyli)-bentso-
 15 furan-2(3H)-oni, $K_{p0,001} = 210^0$;
 3,5-dimetyyli-6-(trans-3,4-dimetyyli-pyrrolidin-1-yyli)-bent-
 sofuran-2(3H)-oni, sp. 104-105⁰;
 3,5-dimetyyli-6-(2,5-dimetyylipyrrol-1-yyli)-bentsofuran-
 2(3H)-oni, sp. 94-95⁰.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yleisen kaavan



mukaisten bentsofuranonien ja niiden suolojen, tautomeerien ja/tai isomeerien valmistamiseksi, missä kaavassa R_1 merkitsee vetyä tai alifaattista tähdettä, R_2 merkitsee kaksiarvoisella hiilivetytähteellä disubstituoitua aminoryhmää ja aromaattinen rengas A voi olla lisäksi substituoitu, t u n n e t t u siitä, että kaavan



mukaisessa yhdisteessä, jossa X merkitsee hydroksiksi muunnettavaa tähdettä, tai sen suolassa muunnetaan X hydroksiksi ja haluttaessa muunnetaan menetelmän mukaisesti saatava suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi ja/tai haluttaessa muunnetaan menetelmän mukaisesti saatava vapaa yhdiste joksikin toiseksi vapaaksi yhdisteeksi tai suolaksi ja/tai haluttaessa erotetaan menetelmän mukaisesti saatava isomeeriseos sen komponenteiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähdetään kaavan II mukaisesta yhdisteestä, jossa X merkitsee esteröityä hydroksiryhmää, eetteröityä hydroksi- tai merkptoryhmää tai mahdollisesti substituoitua aminoryhmää, tai sen suolasta.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähdetään kaavan II mukaisesta yhdisteestä, jossa X on alempialkoksi, tai sen suolasta.

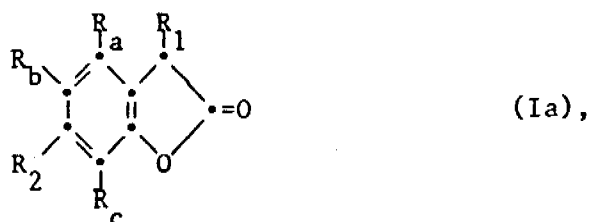
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että lähdetään kaavan II mukaisesta yhdis-
teestä, jossa X merkitsee halogeenia.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukainen menetel-
mä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukai-
sia yhdisteitä tai niiden suoloja, joissa yhdisteissä R_1 mer-
kitsee vetyä tai tyydyttynyttä ja substituoimatonta alifaat-
tista tähdettä, R_2 merkitsee kaksiarvoisella alifaattisella
tähteellä, joka voi olla katkaistu myös atsalla, N-alempial-
kyyliatsalla, oksalla tai tialla, disubstituoitua aminoryhmää
ja aromaattinen rengas A on lisäksi alifaattisella tähteel-
lä, alempialkoksilla, alempialkyyliotiolla, alempialkaanisul-
finyyllillä, alempialkaanisulfonyyllillä, hydroksilla, halogee-
nilla, alempialkanoyylioksilla, alempialkanoyyllillä ja/tai
nitrolla yhden tai useamman kerran substituoitu tai lukuun-
ottamatta tähdettä R_2 , substituoimaton.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukaisia
yhdisteitä tai niiden suoloja, joissa yhdisteissä R_1 merkit-
see vetyä tai alempialkyyliä, R_2 merkitsee alempialkyleenil-
lä, alempialkenyleenillä, atsa-alempialkyleenillä, N'-alempi-
alkyyliatsa-alempialkyleenillä, atsa-alempialkenyleenillä,
N'-alempialkyyliatsa-alempialkenyleenillä tai oksa- tai vast.
tia-alempialkenyleenillä disubstituoitua aminoryhmää, jolloin
alempialkyleenissä tai vast. alempialkenyleenissä on kulloin-
kin 4-...10 C-atomia ja se voi olla myös haarautunut sekä se
voi olla yhdellä tai kahdella bentsojärjestelmällä orto-
anelloitu, ja aromaattinen rengas A on lisäksi alempialkyy-
lillä, hydroksialempialkyyllillä, halogeenialempialkyyllillä,
alempialkenyyllillä, mahdollisesti haarautuneella 3- tai 4-
jäsenisellä alkyleenillä, alempialkoksilla, alempialkyyli-
otiolla, alempialkaanisulfinyyllillä, alempialkaanisulfonyy-
lillä, hydroksilla, halogeenilla, alempialkanoyylioksilla,
alempialkanoyyllillä ja/tai nitrolla yhden tai useamman ker-
ran substituoitu tai lukuunottamatta tähdettä R_2 , substituoii-
maton.

7. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukainen menetelmä,

t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan



mukaisia yhdisteitä tai niiden suoloja, missä kaavassa R_1 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä, R_2 merkitsee kulloinkin 5-...8-jäsenistä alempialkyleeniaminoa, alempialkenyleeni-
 5 aminoa, atsa-alempialkyleeni-amino, N' -alempialkyyliatsa-alempialkyleeni-amino, atsa-alempialkenyleeni-amino, N' -alempialkyyliatsa-alempialkenyleeni-amino, oksa- tai vast. tia-alempialkyleeni-amino, isoindol-2-yyliä, isoindolin-2-yyliä, indolin-1-yyliä tai indol-1-yyliä ja R_a , R_b sekä R_c
 10 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, alempialkyyliä, hydroksialempialkyyliä, halogeenialempialkyyliä, alempialkenyyliä, alempialkoksia, alempialkyyliä, alempialkaanisulfinyyliä, alempialkaanisulfonyyliä, hydroksia, halogeenia, alempialkanoyyliä, alempialkanoyyliä tai nitroa tai R_a
 15 merkitsee yhdessä tähteen R_b kanssa 3- tai 4-jäsenistä alkyleeniä ja tähteellä R_c on edellä tähteelle R_c esitetyt merkitykset.

8. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan Ia mukaisia
 20 yhdisteitä tai niiden suoloja, joissa yhdisteissä R_1 merkitsee vetyä tai korkeintaan 4 C-atomia sisältävää alempialkyyliä, R_2 merkitsee 1-pyrrolyyliä, 3-pyrrolin-1-yyliä, pyrrolidin-1-yyliä tai piperidin-1-yyliä, R_a ja R_c merkitsevät kumpikin vetyä ja R_b merkitsee korkeintaan 4 C-atomia sisältävää
 25 alempialkyyliä tai järjestysluvultaan korkeintaan 35 olevaa halogeenia.

9. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan Ia mukaisia
 yhdisteitä tai niiden suola, joissa yhdisteissä R_1 merkitsee
 30 korkeintaan 4 C-atomia sisältävää alempialkyyliä, R_2 merkitsee 5-...8-jäsenistä alempialkenyleeniaminoa, R_a ja R_c merkitsevät vetyä ja R_b merkitsee korkeintaan 4 C-atomia sisäl-

tävää alempialkyyliä.

10. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 3,5-dimetyyli-6-(pyrrol-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-oni tai sen suola.

L 12.

Hak.n:o 84 1553

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI H 823640 CO7D 307/83,

CH

DE H 2.503.233 CO7D 307/83

DK K 137274 CO7D 307/83.

FR

GB

NO

SE

US 3.829.446 CO7D 5/34, 4.013.690 CO7D 307/86,

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

17/11-89. P.S.

Allekirjoitus