

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 925255 A7

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **925255**

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

C07C217/18

C07C217/70

C07C235/34

C07C259/06

C07D277/34

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **19.11.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **19.11.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **21.05.1993**

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

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

20.11.1991 JP 3-304581P

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sankyo Company Limited, 5-1, Nihonbashi Honcho, 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 103, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Fujita, Takashi, Tokyo, JAPAN, (JP)

2 • Yoshioka, Takao, Tokyo, JAPAN, (JP)

3 • Horikoshi, Hiroyoshi, Tokyo, JAPAN, (JP)

4 • Yoshioka, Shinji, Tokyo, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Forssén & Salomaa Oy, Lautatarhankatu 8 B, 00580 Helsinki

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

Aromaattiset amino-alkoholin johdannaiset, joilla on sokeritautia ja liikalihavuutta ehkäiseviä ominaisuuksia, niiden valmistus ja terapeuttinen käyttö

Aromatiska amino-alkoholderivat med egenskaper som motverkar sockersjuka och fetma, deras framställning och terapeutiska användningar

Aromaattiset aminoalkoholin johdannaiset, joilla on sokeritautia ja liikalihavuutta vastustavia ominaisuuksia, niiden valmistus ja niiden terapeuttiset käytöt

- 5 Aromatiska aminoalkoholderivat som motverkar diabetes och övervikt, deras framställning och terapeutiska användningar

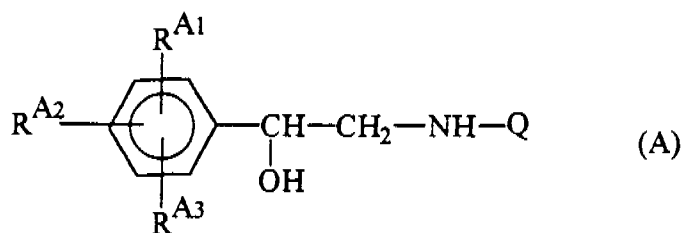
- 10 Esillä oleva keksintö liittyy joukkoon yhdisteitä, joille on tunnusomaista 2-[2-(substituoitu fenyyl-oksi, -tio tai -metyyli)-1-metyylietyyli]aminoetanolirakenne ja joilla on arvokkaita sokeritautia vastustavia ja liikalihavuutta vastustavia vaikutuksia; lisäksi niillä on kykyä hoitaa tai ennaltaehkäistä veren runsasrasvaisuutta ja veren liikasokerisuutta ja inhiboimalla aldoosireduktaasin vaikutusta ne ovat
15 myös tehokkaita sokeritaudin komplikaatioiden hoidossa ja ennaltaehkäisyssä. Ne ovat myös tehokkaita liikalihavuuteen liittyneen korkean verenpaineen ja osteoporoosin (luukadon) hoidossa. Keksinnössä saadaan myös aikaan menetelmiä esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, kuten myös menetelmiä ja koostumuksia näiden käyttämiseksi.

20

Joukko tämän yleisen tyyppisiä yhdisteitä tunnetaan ja joidenkin on esitetty omaavan sokeritautia vastustavaa ja/tai liikalihavuutta vastustavaa vaikutusta. Tunnetut yhdisteet, jotka rakenteellisesti liittyvät esillä olevan keksinnön mukaisiin yhdisteisiin voidaan esittää seuraavalla yleisellä kaavalla (A):

25

30

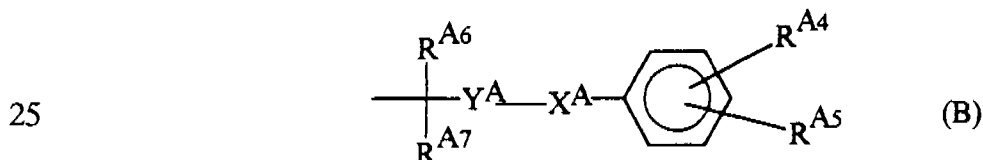


Esimerkiksi D.T. Collin *et al.* [J. Med. Chem., **13**, 674-680 (1970)] esittää yhdisteitä, joissa Q on *inter alia*, isopropyyliryhmä, t-butyyliryhmä tai 2-fenyyli-1-metyylietyyliryhmä ja ainakin yksi ryhmistä R^{A1} , R^{A2} ja R^{A3} on vetyatomi ja muut kaksi ryhmistä R^{A1} , R^{A2} ja R^{A3} ovat esimerkiksi hydroksiryhmiä, alkoksiryhmiä, 5 karboksiryhmiä (tai esteröityneitä karboksiryhmiä) tai hydroksimetyyliryhmiä. Näiden yhdisteiden sanotaan omaavan toiminnallista vaikutusta β -adrenergiinireseptoreita vastaan ja niillä ei ole esitetty olevan samantyyppisiä vaikutuksia kuin esillä olevan keksinnön yhdisteillä.

10 UK-patenttijulkaisu n:o 1 551 260 esittää myös yhdisteitä, joilla on yleinen kaava (A), mutta joissa Q on fenyyliaminoetyyliryhmä, ja joilla on samanlaista vaikutusta.

UK-patenttijulkaisu n:o 1 200 886 esittää myös yhdisteitä, joilla on yleinen kaava 15 (A), mutta joissa Q on hydroksibentsyyli-, alkoksibentsyyli- tai 2-fenoksi-1-metyylietyyliryhmä ja näillä yhdisteillä sanotaan myös olevan β -adrenergiiniä stimuloivia ja estäviä vaikutuksia.

20 Euroopan patenttijulkaisu n:o 6735 esittää myös joukon kaavan (A) mukaisia yhdisteitä, joissa Q on kaavan (B) mukainen ryhmä:

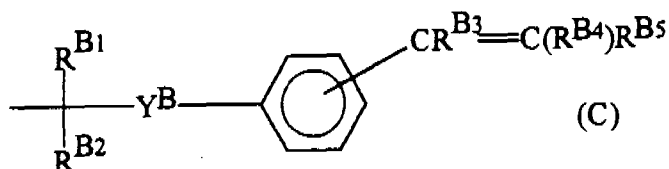


30 jossa R^{A4} on karboksiryhmä tai sen suola, alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on 2-5 hiiliatomia tai alkyylikarbonyyliryhmä, jossa on 2-5 hiiliatomia; R^{A5} on vety-, kloori- tai fluoriatomi; metyyliiryhmä, metoksiryhmä, hydroksiryhmä, karboksiryhmä tai niiden suola, alkyylioksikarbonyyliryhmä, jossa on 2-5 hiiliatomia tai

alkyylikarbamoyyliryhmä, jossa on 2-5 hiiliatomia; R^{A6} on vetyatomi tai metyyli-, etyyli- tai propyyli-ryhmä; R^{A7} on vetyatomi tai metyyli-, etyyli- tai propyyli-ryhmä; X^A on happiatomi tai yksinkertainen sidos; ja Y^A on alkyleeniryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia tai yksinkertainen sidos ja näillä sanotaan olevan veren liikasokerisuutta vastustavia ja liikalihavuutta vastustavia vaikutuksia.

Euroopan patenttijulkaisu n:o 21 636, jota tällä hetkellä pidetään lähimpänä tekniikan tasona tälle keksinnölle, esittää yhdisteitä, joilla on yleinen kaava (A), jossa Q on kaavan (B) mukainen ryhmä ja jossa: R^{A1} ja R^{A2} kumpikin on vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksiryhmä, hydroksimetyyliryhmä tai trifluorimetyyliryhmä ja R^{A1} ja R^{A2} voivat olla samanlaisia tai erilaisia; R^{A3} on vetyatomi; R^{A4} on hydroksiryhmä tai alempi alkyyli-ryhmä, joka on substituoitu alemmalla alkoksi- tai alemmalla asyylioksi-ryhmällä; R^{A5} on vetyatomi; R^{A6} ja R^{A7} kumpikin on vetyatomi tai metyyli-ryhmä ja R^{A6} ja R^{A7} voivat olla samanlaisia tai erilaisia; X^A on happiatomi tai yksittäinen sidos; ja Y^A on metyleeni- tai etyleeniryhmä. Myös näillä sanotaan olevan veren liikasokerisuutta ja liikalihavuutta vastustavia vaikutuksia. Tietyt esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet on valittu niistä, jotka on esitetty tässä asiakirjassa ja niillä on se etu, että niillä on pientä vaikutusta keskushermoston reseptoreihin, kuten muskariini, N-metyyli-D-aspartaatti ja serotoniini ($5-HT_1$, $5-HT_2$ ja $5-HT_3$)-reseptorit. Niillä ei myöskään ole vaikutusta sydänverisuonijärjestelmään, koska niillä ei ole inotrooppista vaikutusta (oikea kammio) tai kronotooppista vaikutusta (oikea kammio). Tämän tuloksena esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on paljon vähemmän sivuvaikutuksia ja voidaan odottaa, että niille löytyy paljon käyttöä käytännössä.

Euroopan patenttijulkaisu n:o 25 331 esittää yhdisteitä, joilla on yleinen kaava (A), jossa Q on kaavan (C) mukainen ryhmä:



- ja R^{A1} , R^{A2} ja R^{A3} ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomi tai trifluorimetyyliryhmä; R^{B1} , R^{B2} , R^{B3} ja R^{B4} jokainen on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä ja R^{B1} , R^{B2} , R^{B3} ja R^{B4} voivat olla samanlaisia tai erilaisia; R^{B5} on karboksiryhmä, sen alempi alkyylesteri tai
- 5 kaavan $-\text{CONHR}^{B6}$ mukainen ryhmä (jossa R^{B6} on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä); ja Y^B on alkyleeniryhmä, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia. Näillä sanotaan olevan veren liikasokerisuutta tai liikalihavuutta vastustavia vaikutuksia.

- US-patentti n:o 4,338,333 esittää, että yhdisteillä, joilla on yleinen kaava (A),
- 10 jossa Q on kaavan (B) mukainen ryhmä ja R^{A1} on vety- tai halogeeniatomi tai hydroksi-, hydroksimetyyli- tai trifluorimetyyliryhmä; R^{A2} ja R^{A3} ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vety- tai halogeeniatomi tai hydroksiryhmä; R^{A6} ja R^{A7} ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai metyyliryhmä; R^{A4} on vetyatomi; X^A on happiatomi tai yksittäinen sidos; Y^A on metyleeni- tai
- 15 etyleeniryhmä; R^{A5} on kaavan $-\text{O}-Z^A-\text{COOH}$ mukainen ryhmä, jossa Z^A on alkyleeniryhmä, jossa on vähemmän kuin 3 hiiliatomia tai alkyleeniryhmä, jossa on vähemmän kuin 3 hiiliatomia ja niiden suoloilla, estereillä ja amideilla on ennaltaehkäisevää vaikutusta veren liikasokerisuuteen ja liikalihavuuteen.

- 20 Euroopan patenttijulkaisu n:o 262 785 lisäksi esittää, että yhdisteet, joilla on tämä kaava, 2-[2-(4-karboksimetoksifenyli)-1(R)-1-metyylietyyli]amino-1(R)-(3-kloorifenyli)etanoli ja sen metyyliesteri ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat (joihin viitataan "RR-isomeerinä"), jotka valinnaisesti voivat sisältää jonkin verran 2-[2-(4-karboksimetoksifenyli)-1(S)-1-metyylietyyli]amino-1(S)-(3-kloorifenyli)etanolia ja sen metyyliesteriä ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ("SS-isomeeri"), sillä edellytyksellä että SS-isomeerin sisältö ei ole enemmän kuin
- 25 50 paino-% RR- ja SS-isomeerien seoksista, ovat erityisen tehokkaita lääkkeitä veren liikasokerisuutta ja liikalihavuutta vastaan.

- 30 Olemm nyt löytäneet rajoitetun joukon uusia 2-[2-(substituoitu fenyyli-oksi, -tio tai -metyyli)-1-metyylietyyli]aminoetanoli johdannaisia, joilla on arvokkaita sokeritautia ja liikalihavuutta vastustavia vaikutuksia, alhainen myrkyllisyys, ja

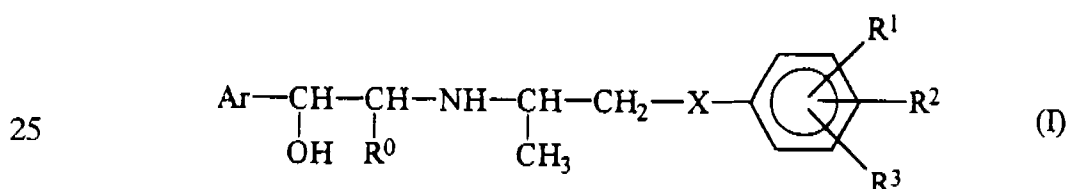
- joihin liittyy paljon vähemmän sivuvaikutuksia; esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on lisäksi kykyä inhiboida aldoosireduktaasin vaikutusta ja siten ne voivat myös olla tehokkaita sokeritaudin komplikaatioiden hoidossa ja ennaltaehkäisyssä. Ne ovat myös tehokkaita liikalihavuuteen liittyvän korkean verenpaineen ja osteoporoosin (luukadon) hoidossa ja ennaltaehkäisyssä.

Siksi esillä olevan keksinnön kohteena on saada aikaan tämän tyyppisten yhdisteiden joukko.

- 10 Keksinnön vielä eräänä ja erityisempänä kohteena on saada aikaan sellaisia yhdisteitä, joilla on sokeritautia ja liikalihavuutta vastustavia vaikutuksia ja edullisesti niillä on alempi myrkyllisyys ja niihin liittyy vähemmän sivuvaikutuksia.
- 15 Keksinnön lisäkohteena on saada aikaan menetelmiä ja koostumuksia näiden yhdisteiden käyttämiseksi.

Muut kohteet ja edut selvenevät sitä mukaa kuin selitys etenee.

- 20 Esillä olevan keksinnön yhdisteet ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet:



- 30 joissa:

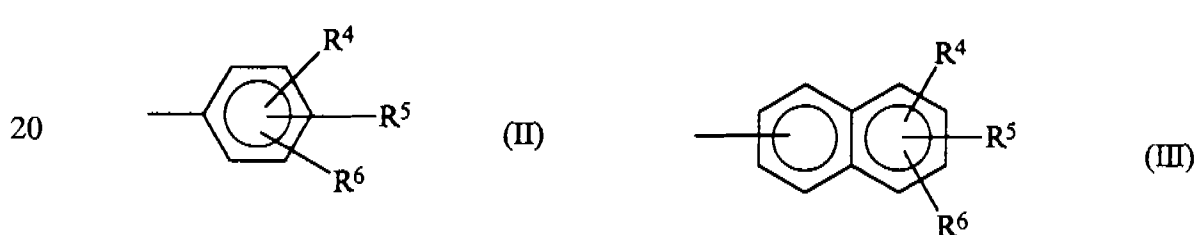
R^0 on vetyatomi, metyyliiryhmä tai hydroksimetyyliiryhmä;

R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-12 hiiliatomia, joka ryhmä on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit A, jotka määritellään myöhemmin;

- 5 R^2 ja R^3 on itsenäisesti valittu ryhmästä, johon kuuluu: vetyatomit; halogeeniatomit; hydroksiryhmät; alkoksiryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia; karboksiryhmät; alkoksikarbonyliryhmät, joissa on 2-7 hiiliatomia; alkyyliryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia; nitroryhmät; haloalkyyliryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia; ja substituoitua alkyyliryhmät, joissa on 1-12 hiiliatomia ja jotka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit A, jotka määritellään myöhemmin;

X on happi- tai rikkiatomi; ja

- 15 Ar on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä:



- 25 jossa:

R^4 on vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksiryhmä, hydroksimetyyliryhmä, alkoksiryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, alifaattinen karboksyylinen asyylioksiryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, nitroryhmä, syanoryhmä, aralkyylioksiryhmä, jossa aralkyyliosaa on, kuten määritellään myöhemmin, aryylioksiryhmä, jossa aryyliosaa on, kuten määritellään myöhemmin, aryyliiryhmä, kuten määritellään myöhemmin tai haloalkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia;

R^5 on vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksiryhmä, alkoksiryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia tai nitroryhmä; ja

R^6 on vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksiryhmä, alkoksiryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia tai alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia;

mainittu aralkyyliosassa on alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia ja joka on substituoitu yhdellä tai kahdella aryyyliryhmällä, kuten määritellään myöhemmin;

10 mainitut aryyyliryhmät ovat karbosyklisiä aryyyliryhmiä, joissa on 6-10 rengashiiliatomia ja jotka ovat substituoimattomia tai ovat substituoituja ainakin yhdellä substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit B, jotka määritellään myöhemmin;

15 mainitut substituentit A on valittu ryhmästä, johon kuuluu karboksiryhmät, alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-7 hiiliatomia, aryylioksikarbonyyliryhmät, joissa aryyliosassa on, kuten määritellään myöhemmin, aralkyylioksikarbonyyliryhmät, joissa aralkyyliosassa on, kuten määritellään myöhemmin, alkyylikarbamoyyliryhmät, joissa alkyyliosassa on 1-6 hiiliatomia, dialkyylikarbamoyyliryhmät, joissa jokaisessa alkyyliosassa on 1-4 hiiliatomia, karbamoyyliryhmät, hydroksikarbamoyyliryhmät, hydroksiryhmät, karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 1-6 hiiliatomia ja 2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliiryhmät; ja

25 mainitut substituentit B on valittu ryhmästä, johon kuuluu halogeeniatomit, alkyyliryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, alkoksiryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia, nitroryhmät, haloalkyyliiryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia ja hydroksiryhmät;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

30 Keksintö saa myös aikaan farmaseuttisen koostumuksen sokeritaudin, liikalihavuuden, veren runsasrasvaisuuden, veren liikasokerisuuden, sokeritaudin komplikaatioiden, liikalihavuuteen liittyvän korkean verenpaineen ja osteoporoosin

hoitoon tai ennaltaehkäisyyn, joka koostumus käsittää tehokkaan määrän aktiivista yhdistettä sekoitettuna farmaseuttisesti hyväksyttävään kantajaan tai laimentimeen, jossa aktiivinen yhdiste on valittu ryhmästä, johon kuuluu kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

5

Keksinnössä saadaan myös aikaan menetelmä sokeritaudin, liikalihavuuden, veren runsasrasvaisuuden, veren liikasokerisuuden, sokeritaudin komplikaatioiden, liikalihavuuteen liittyvän korkean verenpaineen ja osteoporoosin hoitoon tai ennaltaehkäisyyn nisäkkäässä, joka voi olla ihminen, joka menetelmä käsittää

10 aktiivisen yhdisteen tehokkaan määrän annostelemisen mainitulle nisäkkäälle, jolloin aktiivinen yhdiste on valittu ryhmästä, johon kuuluu kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Keksintö tarjoaa myös menetelmiä esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jotka kuvataan yksityiskohtaisemmin seuraavassa.

15

Esillä olevan keksinnön mukaisissa yhdisteissä, R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-12 hiiliatomia, joka ryhmä on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit A, jotka on määritelty

20 edellä ja joista on esimerkkejä seuraavassa. Tämä voi olla suora tai haarautunut alkyyliketju, jossa on 1-12 hiiliatomia ja esimerkkejä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli-, pentyyli-, heksyyli-, heptyyli-, oktyyli-, nonyyli-, dekyyli-, undekyyli-, dodekyyli-, isopropyyli-, isobutyli-, sek-butyli-, t-butyli-, 1-metyylibutyli-, 2-metyylibutyli-, 3-metyylibutyli-, 1-etyylipropyyli-, 1,1-dimetyylipropyyli-, 1,2-dimetyylipropyyli-, 2,2-dimetyylipropyyli-, 3-heksyyli-, 1-metyylipentyyli-, 2-metyylipentyyli-, 3-metyylipentyyli-, 4-metyylipentyyli-, 1,1-dimetyylibutyli-, 1,2-dimetyylibutyli-, 1,3-dimetyylibutyli-, 2,2-dimetyylibutyli-, 2,3-dimetyylibutyli-, 3,3-dimetyylibutyli-, 1,1,2-trimetyylipropyyli-, 1,2,2-trimetyylipropyyli-, 1-metyyliheksyyli-, 1-etyylipentyyli- ja 1-propyylibutyyliryh-

25

30 mät. Näistä edullisia ovat suorat tai haarautuneet alkyyliketjut, joissa on 1-6 hiiliatomia ja edullisimpia suorat tai haarautuneet alkyyliketjut, joissa on 1-3 hiiliatomia.

- Tämä alkyyliryhmä, jota R^1 edustaa, on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla A. Näiden substituenttien lukumäärää ei erityisemmin rajoiteta, paitsi mahdollisesti substituoitavien hiiliatomien lukumäärällä tai mahdollisesti steerisillä tekijöillä. Yleensä on kuitenkin edullista, että substituenttien lukumäärä olisi $1-\underline{n}$, jossa $\underline{n}$ on vetyatomien lukumäärä substituoimattomassa alkyyliryhmässä tai 8, joka tapauksessa on vähemmän. Siten metyyli-ryhmän tapauksessa substituenttien lukumäärä on 1-3; etyyli-ryhmän tapauksessa se on 1-7; butyyli- ja korkeampien alkyyliryhmien tapauksessa se on 1-8. Kaikissa tapauksissa maksimiin vaikuttaa steeriset vaikutukset, kuten hyvin tiedetään alalla. Esimerkkejä sellaisista substituteista A, ovat:

Substituentti A voi olla karboksi-, karbamoyyli-, hydroksikarbamoyyli-, hydroksi- tai 2,4-dioksitiatsolidin-5-yyli-ryhmä.

- Vaihtoehtoisesti, kun substituentti A on alkoksikarbonyyli-ryhmä, tämä voi olla suora tai haarautunut ketju, jossa on 2-7 hiiliatomia, joista esimerkkejä ovat metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-, propoksikarbonyyli-, isopropoksikarbonyyli-, butoksikarbonyyli-, isobutoksikarbonyyli-, sek-butoksikarbonyyli-, t-butoksikarbonyyli-, pentyylioksikarbonyyli- ja 2,2-dimetyylipropoksikarbonyyli-ryhmät, joista edullisia ovat suorat tai haarautuneet alkoksikarbonyyliketjut, joissa on 2-5 hiiliatomia ja edullisimpia suorat alkoksikarbonyyliketjut, joissa on 2 tai 3 hiiliatomia.

- Kun substituentti A on valinnaisesti substituoitu aryylioksikarbonyyli-ryhmä, aryyliosaa on, kun on määritelty edellä ja josta on esimerkkejä seuraavassa. Näissä ryhmissä on yhteensä 7-11 hiiliatomia ja ne voivat olla substituoimattomia tai voivat olla substituoituja ainakin yhdellä substituentilla B, jotka on määritelty edellä ja joista on esimerkkejä seuraavassa. Substituentin lukumäärää ei erityisemmin rajoiteta, paitsi mahdollisesti substituoitavien hiiliatomien lukumäärällä tai mahdollisesti steerisillä esteillä; yleensä kuitenkin 1-5 substituenttia pidetään edullisena, 1-3 substituenttia edullisempina. Esimerkkejä substituoimattomista aryylioksikarbonyyli-ryhmistä ovat fenoksikarbonyyli-, 1-naftyylioksikarbonyyli-

ja 2-naftyylioksikarbonyyliryhmät. Esimerkkejä substituoiduista aryylioksikarbonyyliryhmistä ovat mitkä vain substituomattomista ryhmistä, josta on esimerkkejä edellä, mutta joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla B ja erityisiä esimerkkejä sellaisista substituoiduista ryhmistä ovat o-, m- tai p-fluorifenoksikarbonyyli-, o-, m- tai p-kloorifenoksikarbonyyli-, o-, m- tai p-metyylifenoksikarbonyyli-, o-, m- tai p-metoksifenoksikarbonyyli-, o-, m- tai p-nitrofenoksikarbonyyli-, o-, m- tai p-trifluorimetyylifenoksikarbonyyli- ja o-, m- tai p-hydroksifenoksikarbonyyliryhmät. Näistä edullisia ovat ne aryylioksikarbonyyliryhmät, jotka ovat substituomattomia tai joissa on 1-3 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu halogeeniatomit, alkyyliryhmät, joissa on 1 tai 2 hiiliatomia, alkoksiryhmät, joissa on 1 tai 2 hiiliatomia ja trifluorimetyyliryhmät. Edullisin on fenoksikarbonyyliryhmä, joka on substituomaton tai jossa on 1 tai 2 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu fluoriatomit, klooriatomit, metyyliryhmät, metoksiryhmät ja trifluorimetyyliryhmät.

15

Kun substituentti A on valinnaisesti substituoitu aralkyylioksikarbonyyliryhmä, aralkyyliosassa on kuten edellä määriteltiin. Substituomattomassa ryhmässä on yhteensä 8-14 hiiliatomia. Kun ryhmä on substituoitu, substituenttien lukumäärää ei erityisemmin rajoiteta ja normaalisti lukumäärää rajoittaa ainoastaan substituoitavien hiiliatomien lukumäärä tai mahdollisesti steeriset tekijät. Yleensä 1-5 substituenttia on edullista, 1-3 substituenttia ollessa edullisempi. Kun ryhmä on substituoitu, substituentti on ainakin yksi substituentteista B, jotka määriteltiin edellä ja joista annetaan esimerkkejä myöhemmin. Ryhmän aralkyyliosassa on alkyyliosa, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella aryylyryhmällä. Sopivia

20

alkyylyryhmiä, joissa on 1-3 hiiliatomia, ovat metyyli-, etyyli-, propyyli- ja isopropyylyliryhmät ja nämä voivat olla substituoituja yhdellä tai kahdella aryylyryhmällä, kuten fenyyli- tai naftyylyryhmällä. Esimerkkejä substituomattomista aralkyylioksikarbonyyliryhmistä ovat bentsyylioksikarbonyyli-, fenetyylioksikarbonyyli-, 1-fenyylietyylioksikarbonyyli-, 3-fenyylipropyylioksikarbonyyli- ja naftyylietoksikarbonyyliryhmät. Esimerkkejä substituoiduista aralkyylioksikarbonyyliryhmistä ovat mitkä vain niistä substituomattomista ryhmistä, joista on annettu esimerkkejä edellä, mutta jotka on substituoitu ainakin yhdellä substi-

25

30

tuentilla B ja erityisiä esimerkkejä sellaisista substituoiduista ryhmistä ovat o-, m- tai p-fluoribentsyylioksikarbonyyli-, o-, m- tai p-klooribentsyylioksikarbonyyli-, o-, m- tai p-metylibentsyylioksikarbonyyli-, o-, m- tai p-metoksibentsyylioksikarbonyyli-, o-, m- tai p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-, o-, m- tai p-trifluorimetyyli-

5 bentsyylioksikarbonyyli-, o-, m- tai p-hydroksibentsyylioksikarbonyyli-, 3,5-di-t-butyli-4-hydroksibentsyylioksikarbonyyli- ja 3,4,5-trimetoksibentsyylioksikarbonyyliryhmät. Näistä edullisia ovat ne aralkyylioksikarbonyyliryhmät, jotka ovat substituomattomia tai joissa on 1-3 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu halogeeniatomit, alkyyliryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, alkoxi-

10 ryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia, trifluorimetyyliryhmät tai hydroksiryhmät. Edullisin ryhmä on bentsyylioksikarbonyyliryhmä, joka voi olla substituomaton tai jossa voi olla 1 tai 2 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu fluoriatomit, klooriatomit, metyyliryhmät tai metoksiryhmät.

15 Kun substituentti A on monoalkyylikarbamoyyliryhmä, alkyyliosassa on 1-6 hiiliatomia, s.o. ryhmässä kokonaisuudessaan on 2-7 hiiliatomia. Alkyyliosa voi olla suora tai haarautunut ketju ja esimerkkejä sellaisista alkyyliekarbamoyyliryhmistä ovat metyylikarbamoyyli-, etyylikarbamoyyli-, propyylikarbamoyyli-, isopropyylikarbamoyyli-, butyylikarbamoyyli-, isobutylikarbamoyyli-, sek-

20 butyylikarbamoyyli-, t-butylikarbamoyyli-, pentyylikarbamoyyli- ja 2,2-dimetyylipropyylikarbamoyyliryhmät. Näistä edullisia ovat ne alkyyliekarbamoyyliryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia.

Kun substituentti A on dialkyyliekarbamoyyliryhmä, jokaisessa alkyyliosassa on 1-4

25 hiiliatomia, s.o. ryhmässä kokonaisuudessaan on 3-9, edullisesti 3-7, hiiliatomia. Alkyyliosat voivat olla suora tai haarautunut ketju ja nämä kaksi alkyyliryhmää voivat olla samanlaisia tai erilaisia. Esimerkkejä sellaisista dialkyyliekarbamoyyliryhmistä ovat dimetyyliekarbamoyyli-, dietyyliekarbamoyyli-, N-metyyli-N-etyyli-

30 karbamoyyli, N-metyyli-N-propyylikarbamoyyli-, N-metyyli-N-butyylikarbamoyyli-, N-etyyli-N-propyylikarbamoyyli- ja N-etyyli-N-isopropyylikarbamoyyliryhmät. Näistä edullisia ovat ne alkyyliekarbamoyyliryhmät, joissa on 3-5 hiiliatomia. Monoalkyylikarbamoyyliryhmät ovat edullisempia dialkyyliekarbamoyyliryhmiin nähden.

Kun substituentti A on asyylioksiryhmä, tämä on alifaattinen, kabroksyylinen asyylioksiryhmä, joka voi olla suora tai haarautunut ketju, jossa on 1-6 hiiliatomia. Esimerkkejä ovat formyylioksi-, asetoksi-, propionyylioksi-, butyryylioksi-, isobutyryylioksi-, valeryylioksi-, isovaleryylioksi-, pivaloyylioksi- ja heksanoyylioksiryhmät. Näistä edullisia ovat ne suorat tai haarautuneet ketjut, joissa on 1-5 hiiliatomia ja edullisimpia ovat ne asyylioksiryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia.

Esimerkkejä ryhmistä ja atomeista, joita voidaan sisällyttää substituentteihin B, ovat seuraavat:

10

halogeeniatomit, esimerkiksi fluori-, kloori-, bromi- ja jodiatomit, edullisesti fluori-, kloori- tai bromiatomit;

alkyyliiryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, jotka voivat olla suoria tai haarautuneita ketjuja, kuten metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli-, isopropyyli- ja t-butyyliryhmät;

alkoksiryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia ja jotka voivat olla suoria tai haarautuneita ketjuja, kuten metoksi-, etoksi-, propoksi- ja isopropoksiryhmät;

20

nitroryhmä;

haloalkyyliiryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia ja edullisesti 1-3 hiiliatomia, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, kuten trifluorimetyyli-, trikloorimetyyli-, difluorimetyyli-, dikloorimetyyli-, dibromimetyyli-, 2,2,2-trikloorietyyli-, 2,2,2-trifluorietyyli-, 2-fluorietyyli-, 2,2-dibromietyyli-, 3-klooripropyyli-, 3,3,3-trifluoripropyyli- ja 4-fluoributyyliryhmät, joista edullisia ovat alkyyliiryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia, jotka ovat substituoituja 1-3 halogeeniatomilla (ja, kun on 2 tai 3 halogeeniatomia, nämä ovat samanlaisia), edullisempia metyyli- ja etyyliiryhmät, jotka on substituoitu 1-3 fluori- tai klooriatomilla; edullisimpia erityisiä ryhmiä ovat trifluorimetyyli-, trikloorimetyyli-, difluorimetyyli- ja 2-fluorietyyliryhmät, varsinkin trifluorietyyliryhmä; ja

30

hydroksiryhmä.

R^2 ja R^3 voivat olla samanlaisia kumpikin tai ne voivat olla erilaisia. Kun R^2 tai R^3 on halogeeniatomi, tämä voi olla esimerkiksi fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomi, edullisesti fluori-, kloori- tai bromiatomi, edullisemmin fluori- tai klooriatomi.

Kun R^2 tai R^3 on alkoksiryhmä, tämä voi olla suora tai haarautunut alkoksiketju, jossa on 1-5, edullisesti 1-3, hiiliatomia ja esimerkkejä ovat metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi-, butoksi-, isobutoksi- ja pentyylioksiryhmät. Näistä edullisia ovat ne alkoksiryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia, edullisempia metoksi- ja etoksiryhmät.

Kun R^2 tai R^3 on alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on 2-7 hiiliatomia, tämä voi olla suora tai haarautunut alkoksikarbonyyliketju ja alkoksiosassa on 1-6 hiiliatomia. Esimerkkejä sellaisista ryhmistä ovat metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-, propoksikarbonyyli-, isopropoksikarbonyyli-, butoksikarbonyyli-, isobutoksikarbonyyli-, sek-butoksikarbonyyli-, t-butoksikarbonyyli-, pentyylioksikarbonyyli-, 2,2-dimetyylipropoksikarbonyyli- ja heksyylioksikarbonyyliryhmät. Näistä edullisia ovat ne suorat tai haarautuneet alkoksikarbonyyliketjut, joissa on 2-5 hiiliatomia ja edullisempia ne alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2 tai 3 hiiliatomia, esim. metoksikarbonyyli- ja etoksikarbonyyliryhmät.

Kun R^2 tai R^3 on alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, tämä voi olla suora tai haarautunut ketju ja esimerkkejä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli-, pentyyli-, isopropyyli-, isobutyyli-, sek-butyyli-, t-butyyli-, 2-pentyyli-, 3-pentyyli-, 2-metyylibutyyli-, 3-metyylibutyyli-, 1,1-dimetyylipropyyli-, 1,2-dimetyylipropyyli- ja 2,2-dimetyylipropyyli-ryhmät. Näistä edullisia ovat ne suorat tai haarautuneet alkyyliketjut, joissa on 1-4 hiiliatomia ja edullisempia ne suorat tai haarautuneet alkyyliketjut, joissa on 1-3 hiiliatomia.

Kun R^2 tai R^3 on haloalkyyli-ryhmä, jossa on 1-4 halogeeni-atomia, tässä on

edullisesti 1-3 halogeeniatomia, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia ja
 esimerkkejä sellaisista ryhmistä ovat trifluorimetyyli-, trikloorimetyyli-, difluori-
 metyyli-, dikloorimetyyli-, dibromimetyyli-, 2,2,2-trikloorietyyli-, 2,2,2-tri-
 fluorietyyli-, 2-fluorietyyli-, 2,2-dibromietyyli-, 3-klooripropyli-, 3,3,3-trifluori-
 5 propyyli- ja 4-fluoributyyliryhmät, joista edullisia ovat alkyyliryhmät, joissa on
 1-3 hiiliatomia, jotka on substituoitu 1-3 halogeeniatomilla (ja, kun on 2 tai 3
 halogeeniatomia, ne ovat samanlaisia), edullisempia metyyli- tai etyyli-
 ryhmät, jotka on substituoitu 1-3 fluori- tai klooriatomilla; edullisimmat erityiset ryhmät
 ovat trifluorimetyyli-, trikloorimetyyli-, difluorimetyyli- ja 2-fluorietyyliryhmät,
 10 erityisesti trifluorimetyyliryhmä.

Kun R^2 tai R^3 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-12 hiiliatomia, joka ryhmä
 on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu ryhmästä, johon
 kuuluu substituentit A, jotka määriteltiin ja joista on annettu esimerkkejä edellä,
 15 tämä voi olla jokin niistä ryhmistä, joista on annettu esimerkkejä edellä sa-
 manlaisten ryhmien yhteydessä, joita ryhmä R^1 voi edustaa.

Kun R^4 on alkoksiryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, tämä voi olla suora tai
 haarautunut alkoksiketju, jossa on 1-5, edullisesti 1-3, hiiliatomia ja esimerkkejä
 20 ovat metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi-, butoksi-, isobutoksi- ja
 pentylioksisryhmät. Näistä edullisia ovat ne alkoksiryhmät, joissa on 1-3 hiiliato-
 mia, edullisempia metoksi- ja etoksiryhmät.

Kun R^4 on alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, tämä voi olla suora tai haarau-
 tunut ketju ja esimerkkejä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli-, pentyyli-,
 25 isopropyyli-, isobutyli-, sek-butyli-, t-butyli-, 2-pentyli-, 3-pentyli-, 2-
 metyylibutyli-, 3-metyylibutyli-, 1,1-dimetyylipropyyli-, 1,2-dimetyylipropyyli-
 ja 2,2-dimetyylipropyyli-ryhmät. Näistä edullisia ovat ne suorat tai haarautuneet
 alkyyliketjut, joissa on 1-4 hiiliatomia ja edullisempia ne suorat tai haarautuneet
 30 alkyyliketjut, joissa on 1-3 hiiliatomia.

Kun R^4 on asyylioksisryhmä, tämä voi olla alifaattinen, karboksyylinen asyylioksi-

ryhmä, joka voi olla suora tai haarautunut ketju, jossa on 1-6 hiiliatomia. Esimerkkejä ovat formyylioksi-, asetoksi-, propionyylioksi-, butyryylioksi-, isobutyryylioksi-, valeryylioksi-, isovaleryylioksi-, pivaloyylioksi- ja heksanoyylioksi-ryhmät. Näistä edullisia ovat ne asyylioksiryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia ja
 5 edullisempia ne asyylioksiryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia. Edullisin asyylioksiryhmä on asetoksiryhmä.

Kun R^4 on aralkyylioksiryhmä, aralkyyliosaa on, kuten edellä määriteltiin ja alkyyliosaa voi olla, kuten on annettu esimerkkejä edellä aralkyylioksikarbonyyli-
 10 ryhmien yhteydessä. Esimerkkejä substituomattomista aralkyylioksiryhmistä ovat bentsyylioksi-, fenetyylioksi-, 1-fenyylitoksi-, 3-fenyylipropoksi- ja naftyylime-
 toksiryhmät. Esimerkkejä substituoiduista aralkyylioksiryhmistä ovat mitkä vain substituomattomista ryhmistä, joista on esimerkkejä edellä, mutta jotka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla B ja erityisiä esimerkkejä sellaisista
 15 substituoiduista ryhmistä ovat o-, m- tai p-fluoribentsyylioksi-, o-, m- tai p-klooribentsyylioksi-, o-, m- tai p-metyylibentsyylioksi-, o-, m- tai p-metoksibentsyylioksi-, o-, m tai p-nitrobentsyylioksi-, o-, m- tai p-trifluorimetyylibentsyylioksi-, o-, m- tai p-hydroksibentsyylioksi-, 3,5-di-t-butyli-4-hydroksibentsyylioksi-
 ja 3,4,5-trimetoksibentsyylioksiryhmät. Näistä edullisia ovat ne aralkyylioksiryh-
 20 mät, jotka ovat substituomattomia tai joissa on 1-3 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu halogeeniatomit, alkyyli-ryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, alkoksiryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia, trifluorimetyyli-ryhmät tai hydroksiryhmät. Edullisin ryhmä on bentsyylioksiryhmä, joka on edullisesti substituomaton, mutta jossa voi olla 1 tai 2 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu fluoriatomit, klooriatomit, metyyli-ryhmät tai metoksiryhmät.
 25

Kun R^4 on arylioksiryhmä, aryyliosaa on, kuten määriteltiin edellä. Esimerkkejä substituomattomista arylioksiryhmistä ovat fenyylioksi- ja 1- ja 2-naftyylioksiryhmät. Esimerkkejä substituoiduista arylioksiryhmistä ovat mitkä vain substituoi-
 30 mattomat ryhmät, joista on annettu esimerkkejä edellä, mutta jotka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla B ja erityisiä esimerkkejä sellaisista substituoiduista ryhmistä ovat o-, m- tai p-fluorifenyylioksi-, o-, m- tai p-kloori-

- fenylioksi-, o-, m- tai p-metyylifenylioksi-, o-, m- tai p-metoksifenylioksi-, o-, m- tai p-nitrofenylioksi-, o-, m- tai p-trifluorimetyylifenylioksi-, o-, m- tai p-hydroksifenylioksi-, 3,5-di-*t*-butyyli-4-hydroksifenylioksi- ja 3,4,5-trimetoksifenylioksiryhmät. Näistä edullisia ovat ne arylioksiryhmät, jotka ovat substituoi-
- 5 mattomia tai joissa on 1-3 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu halogeeniatomit, alkyyliryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, alkoksiryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia, trifluorimetyyliryhmät tai hydroksiryhmät. Edullisin ryhmä on fenylioksiryhmä, joka on edullisesti substituomaton, mutta jossa voi olla 1 tai 2 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu fluoriatomit, klooriatomit,
- 10 metyyliryhmät tai metoksiryhmät.

- Kun R^4 on aryliryhmä, aryliliosa on, kuten edellä määriteltiin. Esimerkkejä substituomattomista aryliryhmistä ovat fenyli- ja 1- ja 2-naftyyli-ryhmät. Esimerkkejä substituoiduista aryliryhmistä ovat mitkä vain substituomattomista
- 15 ryhmistä, joista on annettu esimerkkejä edellä, mutta jotka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla B ja erityisiä esimerkkejä sellaisista substituoiduista ryhmistä ovat o-, m- tai p-fluorifenyli-, o-, m- tai p-kloorifenyli-, o-, m- tai p-metyylifenyli-, o-, m- tai p-metoksifenyli-, o-, m- tai p-nitrofenyli-, o-, m- tai p-trifluorimetyylifenyli-, o-, m- tai p-hydroksifenyli-, 3,5-di-*t*-butyyli-4-
- 20 hydroksifenyli- ja 3,4,5-trimetoksifenyli-ryhmät. Näistä edullisia ovat ne aryliryhmät, jotka ovat substituomattomia ja joissa on 1-3 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu halogeeniatomit, alkyyliryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, alkoksiryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia, trifluorimetyyliryhmät tai hydroksiryhmät. Edullisin on fenyli-ryhmä, joka on edullisesti substituomaton,
- 25 mutta jossa voi olla 1 tai 2 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu fluoriatomit, klooriatomit, metyyliryhmät tai metoksiryhmät.

- Kun R^4 on haloalkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, tässä on edullisesti 1-3 halogeeniatomia, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia ja esimerkkejä sellaisista ryhmistä ovat trifluorimetyyli-, trikloorimetyyli-, difluorimetyyli-, dikloorimetyyli-, dibromimetyyli-, 2,2,2-trikloorietyyli-, 2,2,2-trifluorietyyli-, 2-
- 30 fluorietyyli-, 2,2-dibromietyyli-, 3-klooripropyli-, 3,3,3-trifluoripropyli- ja 4-

fluoributyyli-ryhmät, joista edullisia ovat alkyyli-ryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia, jotka on substituoitu 1-3 halogeeniatomilla (ja, kun on 2 tai 3 halogeeniatomia, nämä ovat samanlaisia), edullisempia metyyli- tai etyyli-ryhmät, jotka on substituoitu 1-3 fluori- tai klooriatomilla; edullisimmat ryhmät ovat trifluorimetyyli-,
 5 trikloorimetyyli-, difluorimetyyli- ja 2-fluorietyyli-ryhmät, erityisesti trifluorimetyyli-ryhmä.

Kun R^4 tai R^5 on halogeeniatomi, tämä voi esimerkiksi olla fluori-, kloori-,
 10 bromi- tai jodiatomi, edullisesti fluori-, kloori- tai bromiatomi, edullisemmin fluori- tai klooriatomi.

Kun R^5 on alkoksiryhmä, tämä voi olla suora tai haarautunut alkoksiketju, jossa on 1-5, edullisesti 1-3, hiiliatomia ja esimerkkejä ovat metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi-,
 15 butoksi-, isobutoksi- ja pentyylioksi-ryhmät. Näistä edullisia ovat ne alkoksiryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia, edullisempi metoksiryhmä.

Kun R^5 on alkyyli-ryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, tämä voi olla suora tai haarautunut ketju ja esimerkkejä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli-, pentyyli-, isopropyyli-, isobutyyli-, sek-butyli-, t-butyli-, 2-pentyyli-, 3-pentyyli-, 2-metyylibutyli-,
 20 3-metyylibutyli-, 1,1-dimetyylipropyyli-, 1,2-dimetyylipropyyli- ja 2,2-dimetyylipropyyli-ryhmät. Näistä edullisia ovat ne suorat tai haarautuneet alkyyli-ryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia ja edullisempia ne suorat tai haarautuneet alkyyli-ryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia.

Kun R^6 on halogeeniatomi, tämä voi olla esimerkiksi fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomi, edullisesti fluori-, kloori- tai bromiatomi, edullisemmin fluori- tai klooriatomi.

Kun R^6 on alkoksiryhmä, tämä voi olla suora tai haarautunut alkoksiketju, jossa on 1-5, edullisesti 1-3, hiiliatomia ja esimerkkejä ovat metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi-,
 30 butoksi-, isobutoksi- ja pentyylioksi-ryhmät. Näistä edullisia ovat ne alkoksiryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia, edullisempi metoksiryhmä.

Kun R^6 on alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, tämä voi olla suora tai haarautunut ketju ja esimerkkejä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli-, pentyyli-, isopropyyli-, isobutyyli-, sek-butyyli-, t-butyyli-, 2-pentyyli-, 3-pentyyli-, 2-metyylibutyyli-, 3-metyylibutyyli-, 1,1-dimetyylipropyyli-, 1,2-dimetyylipropyyli- ja 2,2-dimetyylipropyyli-ryhmät. Näistä edullisia ovat ne suorat tai haarautuneet alkyyliketjut, joissa on 1-4 hiiliatomia ja edullisempia ne suorat tai haarautuneet alkyyliketjut, joissa on 1-3 hiiliatomia. Edullisin alkyyliryhmä on metyyli-ryhmä.

Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden edullinen luokka on ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden suolat, joissa:

R^0 on vetyatomi, metyyli-ryhmä tai hydroksimetyyli-ryhmä;

R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-12 hiiliatomia ja on substituoitu ainakin yhdellä eikä enemmällä kuin kahdeksalla substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit A^1 , jotka määritellään myöhemmin;

R^2 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksisiryhmä, etoksisiryhmä, karboksiryhmä, alkoksikarbonyyli-ryhmä, jossa on 2-7 hiiliatomia, alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, nitro-ryhmä, trifluorimetyyli-ryhmä tai substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-12 hiiliatomia ja on substituoitu ainakin yhdellä eikä enemmällä kuin kahdeksalla substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit A^1 , jotka määritellään myöhemmin;

X on happi- tai rikkiatomi;

Ar on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä, jotka määriteltiin edellä;

R^4 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, hydroksimetyyli-ryhmä, metoksisiryhmä, etoksisiryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, asetoksisiryhmä, nitro-ryhmä, syanoryhmä, bentsyylioksisiryhmä, fenoksisiryhmä,

fenyyliryhmä tai trifluorimetyyliryhmä;

R^5 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksi-ryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia tai nitroryhmä; ja

5

R^6 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksi-ryhmä tai metyyliryhmä; ja

mainitut substituentit A^1 on valittu ryhmästä, johon kuuluu karboksiryhmät, alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-7 hiiliatomia, aryylioksikarbonyyliryhmät, joissa aryyliosaa on, kuten edellä määriteltiin, aralkyylioksiryhmät, joissa aralkyyliosaa on, kuten edellä määriteltiin, mono- ja di-alkyylikarbamoyyliryhmät, hydroksikarbamoyyliryhmät, hydroksiryhmät, alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 1-6 hiiliatomia ja 2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli-ryhmät.

15

Esillä olevan keksinnön edullisempia yhdisteitä ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa:

20

R^0 on vetyatomi tai metyyliryhmä;

R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-12 hiiliatomia ja joka on substitoitu ainakin yhdellä eikä enemmällä kuin kahdeksalla substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit A^2 , jotka määritellään myöhemmin;

25

R^2 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksi-ryhmä, etoksi-ryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, nitroryhmä tai substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia ja jossa on 1-3 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu karboksiryhmät, alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2 tai 3 hiiliatomia, metyylikarbamoyyliryhmät, karbamoyyliryhmät, hydroksiryhmät ja alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia;

30

R^3 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksiryhmä, metyyliiryhmä tai t-butyyliryhmä;

X on happi- tai rikkiatomi; ja

5

Ar on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä, kuten edellä määriteltiin;

R^4 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, hydroksi-metyyliiryhmä, metoksiryhmä, etoksiryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, asetoksiryhmä, nitroryhmä, bentsyylioksiryhmä, fenoksiryhmä, fenyyliryhmä tai trifluorimetyyliiryhmä.

10

15

R^5 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksi-ryhmä tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia;

R^6 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksiryhmä tai metyyliiryhmä; ja

20

mainitut substituentit A^2 on valittu ryhmästä, johon kuuluu:

karboksiryhmät,

alkoksikarbonyyliiryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia,

25

fenoksikarbonyyliiryhmät, jotka ovat substituoimattomia tai jotka on substituoitu 1-3 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu halogeeniatomit, alkyyliryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, alkoksiryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia, nitroryhmät, trifluorimetyyliiryhmät ja hydroksiryhmät, bentsyylioksikarbonyyli- ja fenetyylioksikarbonyyliiryhmät, jotka ovat substituoimattomia tai jotka on substitu-

30

oituu 1-3 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu halogeeniatomit, alkyyliryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, alkoksiryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia, nitroryhmät, trifluorimetyyliiryhmät ja hydroksiryhmät,

monoalkyylikarbonyyliryhmät, joissa on 2-4 hiiliatomia,

karbamoyyliryhmät,

5 hydroksikarbamoyyliryhmät,

hydroksiryhmät,

alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 1-6 hiiliatomia, ja

10

2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliiryhmät.

Vielä edullisempi esillä olevan keksinnön yhdisteiden luokka ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa:

15

R^0 on vetyatomi tai metyyliiryhmä;

20

R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä ja ei enemmällä kuin kuudella substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit A^3 , jotka määritellään myöhemmin;

25

R^2 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksi-ryhmä, etoksi-ryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia tai substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia ja joka on substituoitu 1-3 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu karboksiryhmät, alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2 tai 3 hiiliatomia, metyylikarbamoyyliryhmät, karbamoyyliryhmät, hydroksiryhmät ja alifaattiset karboksyyliasyylioksiryhmät, joissa on 2-5 hiiliato-

30

R^3 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksi-ryhmä, metyyliiryhmä tai t-butyyliryhmä;

X on happi- tai rikkiatomi;

Ar on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä, kuten edellä määriteltiin;

5 R^4 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, hydroksimetyyliryhmä, metoksyryhmä, etoksyryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, asetoksyryhmä, nitroryhmä, bentsyylioksyryhmä, fenoksyryhmä, fenyyliiryhmä tai trifluorimetyyliryhmä;

10 R^5 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksyryhmä tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia;

R^6 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksyryhmä tai metyyliiryhmä; ja

15

mainitut substituentit A^3 on valittu ryhmästä, johon kuuluu:

karboksiryhmät,

20 alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia,

bentsyylioksikarbonyyli- ja fenetyylioksikarbonyyliryhmät, jotka ovat substituomattomia tai jotka on substituoitu 1-3 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu halogeeniatomit, alkyyliryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia, alkoksiryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia, nitroryhmät, trifluorimetyyliryhmät tai hydroksiryhmät,

25

monoalkyylikarbamoyyliryhmät, joissa on 2-4 hiiliatomia,

30

karbamoyyliryhmät,

hydroksikarbamoyyliryhmät,

hydroksiryhmät,

alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 1-6 hiiliatomia, ja

5 2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliiryhmät.

Vielä edullisempia esillä olevan keksinnön yhdisteistä, ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa:

10 R^0 on vetyatomi tai metyyliiryhmä;

R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä ja ei enemmällä kuin neljällä substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit A^4 , jotka määritellään myöhemmin;

15

R^2 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksyryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia tai hydroksimetyyliiryhmä;

20

R^3 on vetyatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksyryhmä tai metyyliiryhmä;

X on happiatomi;

Ar on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä, kuten määriteltiin edellä;

25

R^4 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, hydroksimetyyliiryhmä, metoksyryhmä, etoksyryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, asetoksyryhmä, nitroryhmä, bentsyylioksiryhmä, fenoksyryhmä, fenyyliiryhmä tai trifluorimetyyliiryhmä;

30

R^5 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksyryhmä tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia;

R^6 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksyryhmä tai metyyliiryhmä; ja

mainitut substituentit A^4 on valittu ryhmästä, johon kuuluu:

5

karboksiryhmät,

alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia, bentsyylioksikarbonyyliryhmät, jotka ovat substituomattomia tai jotka on substituoitu 1-3 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu alkyyliryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia ja hydroksiryhmät, monoalkyylikarbamoyyliryhmät, joissa on 2-4 hiiliatomia,

karbamoyyliryhmät,

15

hydroksikarbamoyyliryhmät,

hydroksiryhmät,

20 alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 1-6 hiiliatomia, ja
2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliiryhmät.

Vielä edullisempia esillä olevan keksinnön yhdisteitä, ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa:

25

R^0 on vetyatomi tai metyyliiryhmä;

30 R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä ja ei enemmällä kuin neljällä substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit A^5 , jotka määritellään myöhemmin;

R^2 on vetyatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksyryhmä, metyyliiryhmä tai

hydroksimetyyliryhmä;

R^3 on vetyatomi tai metyyliiryhmä;

5 X on happiatomi;

Ar on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä, kuten edellä määriteltiin;

10 R^4 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, hydroksimetyyliiryhmä, metoksyryhmä, etoksyryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, asetoksyryhmä, nitroryhmä, bentsyylioksyryhmä, fenoksyryhmä, fenyyliryhmä tai trifluorimetyyliiryhmä;

15 R^5 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksyryhmä tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia;

R^6 on vetyatomi, hydroksiryhmä, metoksyryhmä tai metyyliiryhmä; ja

mainitut substituentit A^5 on valittu ryhmästä, johon kuuluu:

20

karboksiryhmät,

alkoksikarbonyyliiryhmät, joissa on 2-4 hiiliatomia, bentsyylioksidikarbonyyliiryhmät, jotka ovat substituomattomia tai jotka on substituoitu 1-3 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu alkyyliryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia ja hydroksiryhmät, monoalkyylikarbamoyyliiryhmät, joissa on 2 tai 3 hiiliatomia,

25

karbamoyyliiryhmät,

30

hydroksikarbamoyyliiryhmät,

hydroksiryhmät,

alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia, ja

2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliiryhmät.

- 5 Vielä edullisempia esillä olevan keksinnön yhdisteitä, ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa:

R^0 on vetyatomi;

- 10 R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä ja ei enemmällä kuin neljällä substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit A^6 , jotka määritellään myöhemmin;

- 15 R^2 on vetyatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksyryhmä, metyyliiryhmä tai hydroksimetyyliiryhmä;

R^3 on vetyatomi;

- 20 X on happiatomi;

Ar on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä, kuten edellä määriteltiin;

- 25 R^4 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, metoksyryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, fenoksyryhmä tai trifluorimetyyliiryhmä;

- 30 R^5 on vetyatomi, klooriatomi, metoksyryhmä tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia;

R^6 on vetyatomi, hydroksiryhmä tai metoksyryhmä; ja

mainitut substituentit A^6 on valittu ryhmästä, johon kuuluu:

karboksiryhmät,

alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-4 hiiliatomia,

5 monoalkyylikarbonyyliryhmät, joissa on 2 tai 3 hiiliatomia,

karbamoyyliryhmät,

hydroksikarbamoyyliryhmät,

10

hydroksiryhmät,

alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia, ja

15 2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliiryhmät.

Vielä edullisempia esillä olevan keksinnön yhdisteitä, ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa:

20 R^0 on vetyatomi;

R^1 on alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia ja joka on substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit A⁷, jotka määritellään myöhemmin;

25

R^2 on vetyatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä tai hydroksimetyyliryhmä;

R^3 on vetyatomi;

30

X on happiatomi;

Ar on fenyyli-, 2-kloorifenyyli-, 3-kloorifenyyli-, 4-kloorifenyyli-, 3-bromifenyyli-

li-, 3-fluorifenyyli-, 3-fenoksifenyyli-, 3-metyylifenyyli-, 3-metoksifenyyli-, 3,5-dikloorifenyyli-, 3,5-di-t-butyli-4-hydroksifenyyli-, 3,4,5-trimetoksifenyyli-, 3-trifluorimetyylifenyyli-, 3-kloori-4-fluorifenyyli-, 1-naftyyli- tai 2-naftyyli-ryhmät; ja

5

mainitut substituentit A⁷ on valittu ryhmästä, johon kuuluu alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-4 hiiliatomia, hydroksiryhmät, alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia ja 2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli-ryhmät.

- 10 Vielä edullisempia esillä olevan keksinnön yhdisteitä, ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa:

R⁰ on vetyatomi;

- 15 R¹ on metoksikarbonyylimetyyli-, etoksikarbonyylimetyyli-, 2-metoksikarbonyylietyyli-, bis(metoksikarbonyyli)metyyli-, hydroksimetyyli-, 2-hydroksietyyli-, 1,2-dihydroksietyyli-, 1,3-dihydroksi-2-propyyli-, 1-metoksikarbonyyli-1-hydroksimetyyli-, 2-metoksikarbonyyli-2-hydroksietyyli-, 2-asetyylioksietyyli- tai 2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli-ryhmä;

20

R² on vetyatomi, klooriatomi tai hydroksimetyyli-ryhmä;

R³ on vetyatomi;

- 25 X on happiatomi; ja

Ar on fenyyli-, 2-kloorifenyyli-, 3-kloorifenyyli-, 4-kloorifenyyli-, 3-bromifenyyli-, 3-fluorifenyyli-, 3-metyylifenyyli-, 3-metoksifenyyli-, 3,5-di-t-butyli-4-hydroksifenyyli-, 3-trifluorimetyylifenyyli-, 3-kloori-4-fluorifenyyli- tai 2-naftyyli-ryhmä.

30

Edullisimmat esillä olevan keksinnön yhdisteet ovat ne kaavan (I) mukaiset

R^0 on vetyatomi;

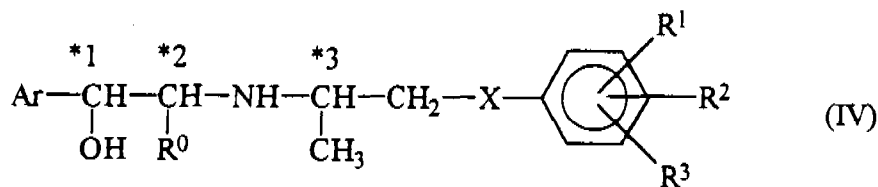
- R^2 on vetyatomi:

R³ on vetyatomi;

X on happiatomi; ja

- 15 Ar on fenyyli-, 3-kloorifenyyli-, 3-bromifenyyli-, 3-trifluorimetyylifenyyli-, 3-kloori-4-fluorifenyyli- tai 2-naftyyliyryhmä.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla erilaisten stereoisomeerien muodossa, kuten on esitetty kaavassa (IV):

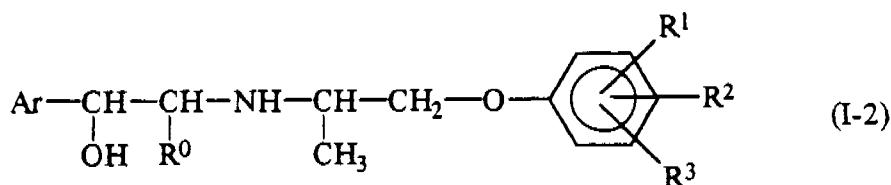
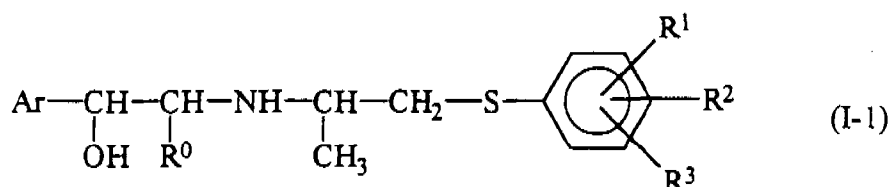


- 30 jossa R^0, R^1, R^2, R^3, X ja Ar on, kuten edellä määriteltiin. Kun R^0 on vetyatomi, on vähintään kaksi asymmetristä hiiliatomia (merkitty *1 ja *3) ja kun R^0 on metyyli- tai hydroksimetyyli-ryhmä, on vähintään kolme asymmetristä hiiliatomia

(merkitty *1, *2 ja *3). Vaikka näitä kaikkia esitetään tässä yhdellä ainoalla molekyylikaavalla, esillä olevaan keksintöön kuuluu sekä yksittäiset, eristetyt isomeerit että seokset (jolloin isomeerien määrät voivat olla samat tai eri), mukaanlukien niiden rasemaatit. Kun stereospesifisiä synteetikniikoita käytetään tai optisesti aktiivisia yhdisteitä käytetään lähtöaineena, yksittäiset isomeerit voidaan valmistaa suoraan; toisaalta, jos valmistetaan isomeerien seos, yksittäiset isomeerit voidaan saada tavanomaisilla erottelutekniikoilla.

Keksinnön mukaisista yhdisteistä, ne isomeerit ovat edullisia, joissa asymmetriset hiiliatomit, jotka on merkitty *1 ja *3 ovat R-konfiguroinnissa.

Esimerkkejä keksinnön erityisistä yhdisteistä ovat kaavan (I-1) mukaiset yhdisteet, joissa eri substituenttiryhmät on määritelty taulukossa 1 ja kaavan (I-2) mukaiset yhdisteet, joissa eri substituenttiryhmät on määritelty taulukoissa 2-8.



Taulukoissa käytetään seuraavia lyhennyksiä:

	Ac	asetyyli
	Boc	butoksikarbonyyli
5	iBoc	isobutoksikarbonyyli
	sBoc	sek-butoksikarbonyyli
	tBoc	t-butoksikarbonyyli
	Bu	butyyli
	tBu	t-butyyli
10	Byr	butyryyli
	iByr	isobutyryyli
	Bzc	bentsyylioksikarbonyyli
	Et	etyyli
	Etc	etoksikarbonyyli
15	Me	metyyli
	Mec	metoksikarbonyyli
	Np	naftyyli
	Ph	fennyli
	Piv	pivaloyyli
20	Pr	propyyli
	iPr	isopropyyli
	iPrc	isopropoksikarbonyyli
	Prn	propionyyli
	Tfm	trifluorimetyyli
25	Thiz	tiatsolidin-5-yyli
	Val	valeryyli
	iVal	isovaleryyli

Taulukko 1

5	Yhd. n:o	Ar	R ⁰	R ¹	R ²	R ³
	1-1	Ph	-CH ₂ OH	4-HOOCCH ₂ -	H	H
	1-2	3-ClPh	Me	4-MecCH ₂ -	H	H
	1-3	3-ClPh	H	4-MecCH ₂ -	H	H
10	1-4	3-ClPh	H	4-EtcCH ₂ -	H	H
	1-5	3-ClPh	H	4-Mec ₂ CH-	H	H
	1-6	3-ClPh	H	4-BzcCH ₂ -	H	H
	1-7	3-ClPh	H	4-(2,2-diEtcEt)-	H	H
	1-8	3-ClPh	H	4-HOCH ₂ -	H	H
15	1-9	3-ClPh	H	4-HOCH ₂ -	3-HOCH ₂ -	H
	1-10	3-ClPh	H	4-(2-HOEt)-	H	H
	1-11	3-ClPh	H	4-(3-HOPr)-	H	H
	1-12	3-ClPh	H	4-(2-AcOEt)-	H	H
	1-13	3-ClPh	H	4-(HOCH ₂) ₂ -CH-	H	H
20	1-14	3-FPh	H	4-MecCH ₂ -	H	H
	1-15	3-TfmPh	H	4-MecCH ₂ -	H	H
	1-16	3-BrPh	H	4-MecCH ₂ -	H	H
	1-17	3,5-di ^t Bu-4-HOPh	H	4-MecCH ₂ -	H	H
	1-18	3-Cl-4-FPh	H	4-(Mec)(HO)CH-	H	H
25	1-19	3,5-diClPh	H	4-(Mec-HOCH)CH ₂ -	H	H
	1-20	2-Np	H	4-MecCH ₂ -	H	H
	1-21	3-ClPh	H	4-(2-PivOEt)-	H	H

Taulukko 2

5	Yhd. n:o	Ar	R ⁰	R ¹	R ²	R ³
	2-1	3-ClPh	H	4-HOOCCH ₂ -	H	H
	2-2	3-Cl-4-FPh	H	4-HOOCCH ₂	H	H
	2-3	3-ClPh	H	4-(2-HOOC ₂ Et)-	H	H
10	2-4	3-FPh	H	4-HOOCCH ₂ -	H	H
	2-5	3-BrPh	H	4-(HOOC)-(HO)CH-	H	H
	2-6	3-TfmPh	H	4-HOOCCH ₂ -	H	H
	2-7	3-MePh	H	4-HOOCCH ₂ -	H	H
	2-8	4-ClPh	H	4-HOOCCH ₂ -	H	H
15	2-9	2-ClPh	H	4-HOOCCH ₂ -	H	H
	2-10	2-Np	H	4-HOOCCH ₂ -	H	H
	2-11	3-ClPh	H	4-(HOOC)-(HO)CH-	H	H
	2-12	3-ClPh	H	4-HOOCCH ₂ -	2-Cl	H

Taulukko 3

5	Yhd. n:o	Ar	R ⁰	R ¹	R ²	R ³
10	3-1	3-ClPh	H	4-MecCH ₂ -	H	H
	3-2	3-ClPh	H	3-MecCH ₂ -	H	H
	3-3	3-ClPh	H	2-MecCH ₂ -	H	H
	3-4	3-ClPh	H	4-(2-MecEt)-	H	H
	3-5	Ph	H	4-(2-MecEt)-	H	H
	3-6	Ph	-CH ₂ OH	4-MecCH ₂ -	H	H
	3-7	2-Np	H	4-MecCH ₂ -	H	H
	3-8	1-Np	H	4-MecCH ₂ -	H	H
15	3-9	Ph	Me	4-MecCH ₂ -	H	H
	3-10	3-ClPh	H	3-MecCH ₂ -	4-MecCH ₂ -	H
	3-11	2-ClPh	H	4-MecCH ₂ -	H	H
	3-12	4-ClPh	H	4-MecCH ₂ -	H	H
	3-13	3-FPh	H	4-MecCH ₂ -	H	H
	3-14	3-BrPh	H	4-MecCH ₂ -	H	H
	3-15	3,5-diClPh	H	4-MecCH ₂ -	H	H
	3-16	3,4,5-triMeOPh	H	4-MecCH ₂ -	H	H
20	3-17	3,4,5-triMeOPh	H	4-(2,2-diEtcEt)-	H	H
	3-18	3-ClPh	H	4-Mec ₂ CH-	H	H
	3-19	3-ClPh	H	4-EtcCH ₂ -	H	H
	3-20	3-ClPh	H	4-iPrCH ₂ -	H	H
	3-21	3-ClPh	H	4-BocCH ₂ -	H	H
	3-22	3-ClPh	H	4-[1,1,2,2-(Etc) ₄ Et]-	H	H
	3-23	3-ClPh	H	4-MecCH ₂ -	2-HO	H
	3-24	3-ClPh	H	4-MecCH ₂ -	2-HO	2-HO
30	3-25	3-ClPh	H	3-MecCH ₂ -	2-HO	H
	3-26	3-PhOPh	H	4-MecCH ₂ -	H	H
	3-27	3,5-di ^t Bu-4-HOPh	H	4-MecCH ₂ -	H	H

Taulukko 3 (jatk.)

5	Yhd. n:o	Ar	R ⁰	R ¹	R ²	R ³
	3-28	3-ClPh	H	4-MecCH ₂ -	2-Cl	H
	3-29	Ph	H	4-MecCH ₂ -	H	H
	3-30	3,5-di <i>t</i> Bu-4-HOPh	H	5-EtcCH ₂ -	2-HO	H
10	3-31	3-ClPh	H	2-MecCH ₂ -	5-MecCH ₂ -	4-HO
	3-32	2,5-diClPh	H	4-MecCH ₂ -	2-HO	H
	3-33	3,5-di <i>t</i> -Bu-4-HOPh	H	4-MecCH ₂ -	2-F	H
	3-34	3-ClPh	H	4-MecCH ₂ -	2-MeO	H
	3-35	3,5-di <i>t</i> Bu-4-HOPh	H	5-MecCH ₂ -	2-MeO	H
15	3-36	3,5-diMe-4-HOPh	H	5-BocCH ₂ -	2-EtO	H
	3-37	3-ClPh	H	4-MecCH ₂ -	2-MeO	6-MeO
	3-38	3-ClPh	H	4- <i>i</i> -PrCH ₂ -	2-EtO	H
	3-39	3-ClPh	H	4-EtcCH ₂ -	2-Me	H
	3-40	2-F-4-BrPh	H	4-Mec ₂ CH-	H	H
20	3-41	3-Cl-4-FPh	H	4-MecCH ₂ -	H	H
	3-42	3-TfmPh	H	4-Bzc ₂ CH-	H	H
	3-43	3,4-diClPh	H	4-[3,5-di <i>t</i> Bu- -4-HOBzc)CH ₂ -	H	H
	3-44	3-TfmPh	H	4-EtcCH ₂ -	3-EtcCH ₂ -	H
25	3-45	3-ClPh	H	4- <i>i</i> BocCH ₂ -	H	H
	3-46	3-ClPh	H	4- <i>s</i> -BocCH ₂ -	H	H
	3-47	3-ClPh	H	4- <i>t</i> BocCH ₂ -	H	H
	3-48	3-ClPh	H	4- <i>i</i> PrCH ₂ -	H	H
	3-49	3-ClPh	H	4-(2,2-diMecEt)-	H	H
30	3-50	3-ClPh	H	4-(Mec)(Me)CH-	H	H
	3-51	3-BrPh	H	4[1,1,2,2- -(Etc) ₄ Et]-	H	H
	3-52	3-ClPh	H	4-PhOCOCH ₂ -	H	H

Taulukko 3 (jatk.)

5	Yhd. n:o	Ar	R ⁰	R ¹	R ²	R ³
	3-53	Ph	Me	4-(3-F-PhOCO)CH ₂ -	H	H
	3-54	3-ClPh	H	4-(PhOCO) ₂ CH-	H	H
	3-55	3-ClPh	H	4-(4-MeOBzc) ₂ CH-	H	H
10	3-56	2-Np	H	4-[(2-PhEtc)CH ₂]-	H	H
	3-57	3-Cl-Ph	H	4-(3,5-di <i>t</i> Bu- -4-HOBzc)CH ₂ -	H	H
	3-58	3-ClPh	H	4-Bzc ₂ CH-	H	H
	3-59	3-FPh	H	4-(2,2-diBzcEt)-	H	H
15	3-60	Ph	H	3-MecCH ₂ -	4-HO	H
	3-61	3-MePh	H	4-MecCH ₂ -	H	H
	3-62	3-MeOPh	H	4-MecCH ₂ -	H	H
	3-63	3,5-diClPh	H	4-MecCH ₂ -	H	H
	3-64	2-Np	H	4-MecCH ₂ -	H	H
20	3-65	3-TfmPh	H	4-MecCH ₂ -	4-HO	H
	3-66	3-TfmPh	H	4-MecCH ₂ -	H	H

Taulukko 4

5	Yhd. n:o	Ar	R ⁰	R ¹	R ²	R ³
10	4-1	3-ClPh	H	4-HOHNCOCH ₂ -	H	H
	4-2	3-ClPh	H	4-H ₂ NCOCH ₂ -	H	H
	4-3	3-ClPh	H	4-MeHNCOCH ₂ -	H	H
	4-4	3-ClPh	H	4-BuHNCOCH ₂ -	H	H
	4-5	3-ClPh	H	4-Et ₂ NCOCH ₂ -	H	H
	4-6	3-ClpH	H	4-H ₂ NCOCH ₂ -	2-Cl	H
	4-7	3-ClPh	H	4-(2-H ₂ NCOEt)-	H	H
	4-8	3-ClPh	H	4-EtHNCOCH ₂ -	H	H
15	4-9	2-Np	H	4-PrHNCOCH ₂ -	H	H
	4-10	3-BrPh	H	4-iPrHNCOCH ₂ -	H	H
	4-11	3-ClPh	H	4-(H ₂ NCO) ₂ CH-	H	H
	4-12	3-ClPh	H	4-[2,2-di- -(H ₂ NCO)Et]-	H	H
	4-13	2-Np	H	4-(H ₂ NCO) ₂ CH-	H	H
20	4-14	3,5-di <i>t</i> Bu-4-HOPh	H	4-(H ₂ NCO) ₂ CH-	H	H
	4-15	3-ClPh	H	4-HOHNCOCH ₂ -	2-Cl	H
	4-16	3-FPh	H	4-iPrHNCOCH ₂ -	H	H
	4-17	3-TfmPh	H	4-H ₂ NCOCH ₂ -	H	H
	4-18	3-MeOPh	H	4-H ₂ NCOCH ₂ -	H	H
25						

Taulukko 5

5	Yhd.	Ar	R ⁰	R ¹	R ²	R ³
	n:o					
10	5-1	3-ClPh	H	4-(2,4-dioksoThiz)CH ₂ -	H	H
	5-2	2-Np	H	4-(2,4-dioksoThiz)CH ₂ -	H	H
	5-3	3-TfmPh	H	4-(2,4-dioksoThiz)CH ₂ -	H	H
	5-4	3-Cl-4-FPh	H	4-(2,4-dioksoThiz)CH ₂ -	H	H
	5-5	3,5-di $\bar{t}$ Bu-4-HOPh	H	4-(2,4-dioksoThiz)CH ₂ -	H	H
	5-6	3-MeOPh	H	4-(2,4-dioksoThiz)CH ₂ -	H	H
	5-7	Ph	Me	4-(2,4-dioksoThiz)CH ₂ -	H	H
	5-8	Ph	-CH ₂ OH	4-(2,4-dioksoThiz)CH ₂ -	H	H
15						

Taulukko 6

5	Yhd. n:o	Ar	R ⁰	R ¹	R ²	R ³
10	6-1	3-ClPh	H	4-(Mec)(HO)CH-	H	H
	6-2	3-ClPh	H	4-(2-Mec-2-HOEt)-	H	H
	6-3	3,5-diMeOPh	H	4-(H ₂ NCO)(HO)CH-	H	H
	6-4	3-F-4-MeOPh	H	4-(3-F-PhOCO)CH-	H	H
	6-5	3,5-diMe-4-HOPh	H	4-(Mec)(HO)CH-	H	H
	6-6	1-HO-4-Br-2-Np	H	4-(2-Etc-1-HOEt)-	H	H
	6-7	3-ClPh	H	4-(HOOC)(HO)CH-	H	H
	6-8	3-ClPh	H	4-(3-HOOC-2-HOPr)-	H	H
15	6-9	3-ClPh	H	4-(H ₂ NCO)(HO)CH-	H	H
	6-10	2-Np	H	4-(iPr)(HO)CH-	H	H
	6-11	3-ClPh	H	4-(Etc)(HO)CH-	H	H
	6-12	3-ClPh	H	4-(2-Etc-1-HOEt)-	H	H
	6-13	3-ClPh	H	4-(4-TfmPhOCO)(HO)CH-	H	H
	6-14	3-FPh	H	4-(PhOCO)(HO)CH-	H	H
20	6-15	3-ClPh	H	4-(PhOCO)(HO)CHCH ₂ -	H	H
	6-16	3-ClPh	H	4-(2-PhOCO-2-AcOEt)-	H	H
	6-17	3-ClPh	H	4-(2-H ₂ NCO-2-HOEt)-	H	H
	6-18	3,4,5-triMeO-Ph	H	4-(2-MeHNCO-2-HOEt)-	H	H
	6-19	3-ClPh	H	4-(2-H ₂ NCO-2-AcOEt)-	H	H
	6-20	3-TfmPh	H	4-Mec)(HO)CH-	H	H

Taulukko 7

	Yhd. n:o	Ar	R ⁰	R ¹	R ²	R ³
5	7-1	Ph	H	4-(2-HOEt)-	H	H
	7-2	3-ClPh	H	4-HOCH ₂ -	H	H
	7-3	3-ClPh	H	4-(2-HOEt)-	H	H
	7-4	3-ClPh	H	4-(3-HOPr)-	H	H
10	7-5	3-ClPh	H	4-(1,2-diHOEt)-	H	H
	7-6	3-ClPh	H	4-(2,3-diHOPr)-	H	H
	7-7	3-ClPh	H	4-HOCH ₂ -	3-HOCH ₂ -	H
	7-8	3-ClPh	H	4-HOCH ₂ -	2-HOCH ₂ -	H
	7-9	3-ClPh	H	4-[1,1,2,2-tetra- -(HOCH ₂)Et]-	H	H
15	7-10	3-ClPh	H	4-(HOCH ₂)CH-	H	H
	7-11	3-ClPh	H	4-[2,2-di- -(HOCH ₂)Et]-	H	H
	7-12	3-ClPh	H	4-(1-HOEt)-	3-(2-HOEt)-	H
20	7-13	3-ClPh	H	4-(2-HOEt)-	3-Tfm	H
	7-14	3-ClPh	H	4-HOCH ₂ -	H	H
	7-15	3-FPh	H	4-(HOCH ₂) ₂ CH-	H	H
	7-16	4-MePh	H	4-(1,2-diHOEt)-	H	H
	7-17	2-Np	H	4-(2-HOPr)-	H	H
25	7-18	2-Np	H	4-(1-HOEt)-	H	H
	7-19	4-MeONp	H	4-(2,3-diHOPr)-	H	H
	7-20	3,5-di ^t Bu-4-HOPh	H	4-(2-HOEt)-	H	H
	7-21	3-ClPh	H	4-(2-HOEt)-	2-Cl	H
	7-22	3-ClPh	H	4-(2-HOEt)-	2-HO	H
30	7-23	3-TfmPh	H	4-(2-HOEt)-	H	H
	7-24	3-FPh	H	4-(2-HOEt)-	H	H
	7-25	3-MePh	H	4-(2-HOEt)-	H	H
	7-26	3-MeOPh	H	4-(2-HOEt)-	H	H

Taulukko 7 (jatk.)

	Yhd. n:o	Ar	R ⁰	R ¹	R ²	R ³
5	7-27	2-Np	H	4-(2-HOEt)-	H	H
	7-28	3-Cl-4-FPh	H	4-(2-HOEt)-	H	H
	7-29	3-BrPh	H	4-(2-HOEt)-	H	H
	7-30	2-Np	H	4-(HOCH ₂) ₂ CH-	H	H
10	7-31	1-Np	H	4-(2-HOEt)-	H	H
	7-32	3,4,5-triMeO-Ph	H	4-(2-HOEt)-	H	H
	7-33	3-ClPh	H	4-HO	3-(2-HOEt)	H
	7-34	3-ClPh	H	4-HOCH ₂ -	2-Me	6-Me
	7-35	3-ClPh	H	4-(2-HOPr)-	H	H
15	7-36	2-Np	H	4-(1,2-diHOEt)-	H	H
	7-37	3-TfmPh	H	4-(1,2-diHOEt)-	H	H
	7-38	3,5-di ^t Bu-4-HOPh	H	4-(1,2-diHOEt)-	H	H
	7-39	3,5-diClPh	H	4-(1,2-diHOEt)-	H	H
	7-40	2-Np	H	4-(2,3-diHOPr)-	H	H
20	7-41	3,4-diClPh	H	4-(2,3-diHOPr)-	H	H
	7-42	3-TfmPh	H	4-(HOCH ₂) ₂ CH-	H	H
	7-43	Ph	Me	4-(HOCH ₂) ₂ CH-	H	H
	7-44	3,5-diClPh	H	4-(HOCH ₂) ₂ CH-	H	H
	7-45	3,4-diClPh	H	4-(HOCH ₂) ₂ CH-	H	H
25	7-46	3,5-diMe-4-HOPh	H	4-(HOCH ₂) ₂ CH-	H	H
	7-47	3,4,5-triMeO-Ph	H	4-(HOCH ₂) ₂ CH-	H	H
	7-48	3-Cl-4-FPh	H	4-(HOCH ₂) ₂ CH-	H	H
	7-49	2-F-4-BrPh	H	4-(HOCH ₂) ₂ CH-	H	H
30	7-50	Ph	H	4-(HOCH ₂) ₂ CH-	H	H

Taulukko 7 (jatk.)

	Yhd. n:o	Ar	R ⁰	R ¹	R ²	R ³
5	7-51	3-PhOPh	H	4-(HOCH ₂) ₂ Ch-	H	H
	7-52	3,5-di <i>t</i> Bu-4-HOPh	H	4-(HOCH ₂) ₂ CH-	H	H
	7-53	2-Np	H	4-[1,2-di(HOCH ₂) ₂ Et]-	H	H
	7-54	3,4-diClPh	H	4-[1,2-di(HOCH ₂) ₂ Et]-	H	H
10	7-55	3,5-diClPh	H	4-[1,2-di(HOCH ₂) ₂ Et]-	H	H

Taulukko 8

5	Yhd. n:o	Ar	R ⁰	R ¹	R ²	R ³
	8-1	3-ClPh	H	4-(2-AcOEt)-	H	H
	8-2	3-ClPh	H	4-(2-PivOEt)-	H	H
	8-3	3-MeOPh	H	4-(AcOCH ₂) ₂ CH-	H	H
10	8-4	3-ClPh	H	4-AcOCH ₂ -	H	H
	8-5	3-FPh	H	4-PrnOCH ₂ -	2-Me	H
	8-6	3,4,5-triMeO-Ph	H	4-ByrOCH ₂ -	H	H
	8-7	3-ClPh	H	4-iByrOCH ₂ -	H	H
	8-8	3-ClPh	H	4-(2-PrnOEt)-	H	H
15	8-9	3-ClPh	H	4-(2-ByrOEt)-	H	H
	8-10	3-ClPh	H	4-(2-iByrOEt)-	H	H
	8-11	3,4-diClPh	H	4-(2-ValOEt)-	H	H
	8-12	3,5-diClPh	H	4-(2-iValOEt)-	H	H
	8-13	2-Np	H	4-(2-PivOEt)-	H	H
20	8-14	3-TfmPh	H	4-(1-AcOEt)-	H	H
	8-15	Ph	Me	4-(2-AcOEt)-	H	H
	8-16	3-ClPh	H	4-(1,2-diAcOEt)-	H	H
	8-17	2-Np	H	4-(1,2-diAcOEt)-	H	H
	8-18	3-ClPh	H	4-(2-AcO-1-HOEt)-	H	H
25	8-19	3-ClPh	H	4-(2,3-diAcOOEt)-	H	H
	8-20	3-ClPh	H	4-(AcOCH ₂) ₂ CH-	H	H
	8-21	2-Np	H	4-(PivOCH ₂) ₂ CH-	H	H
	8-22	3-ClPh	H	4-[2,2-di(AcOCH ₂)Et]-	H	H
	8-23	3-Cl-4-FPh	H	4-(2-AcO-1-HOEt)-	H	H
30						

Edellä luetelluista yhdisteistä edullisia yhdisteitä ovat yhdisteet n:ot:

- 3-1. 2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-kloorifenyli)etanoli;
- 5
- 3-5. 2-{2-[4-(2-Metoksikarbonylietyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-fenylietanoli;
- 3-14. 2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-bromifenyli)etanoli;
- 10
- 3-15. 2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3,5-dikloorifenyli)etanoli;
- 15
- 3-29. 2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-fenylietanoli;
- 3-41. 2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]-1-(3-kloori-4-fluorifenyli)etanoli;
- 20
- 3-62. 2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-metoksifenyli)etanoli;
- 3-66. 2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-trifluorimetyylifenyli)etanoli;
- 25
- 5-1. 5-[4-{2-[2-(3-Kloorifenyli)-2-hydroksietyyliamino]propoksi}bentsyyli]tiatsolidiini-2,4-dioni;
- 5-3. 5-[4-{2-[2-(3-Trifluorimetyylifenyli)-2-hydroksietyyliamino]propoksi}bentsyyli]tiatsolidiini-2,4-dioni;
- 30

6-1. 2-{2-[4-(α -Metoksikarbonyyli- α -hydroksimetyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli;

6-2. 2-{2-[4-(2-Metoksikarbonyyli-2-hydroksietyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli;

7-2. 2-[2-(4-Hydroksimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli;

7-3. 2-{2-[4-(2-Hydroksietyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli;

7-4. 2-{2-[4-(3-Hydroksipropyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli;

15

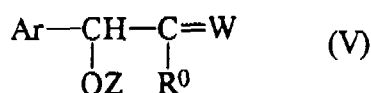
ja niiden suolat.

Edullisimmat yhdisteet ovat yhdisteet n:ot:

3-1, 3-14, 3-29, 3-41, 3-66, 5-1, 5-3, 6-2 ja 7-3 ja niiden suolat.

Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa erilaisilla hyvin tunnetuilla menetelmillä, jotka ovat sinänsä tunnettuja. Esimerkiksi yleisesti ottaen ne voidaan valmistaa antamalla kaavan (V) mukaisen yhdisteen:

25

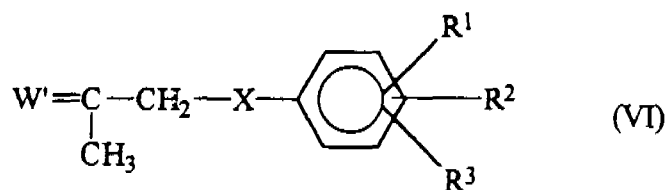


30

(jossa Ar ja R^0 on määritelty kuten edellä; Z on vetyatomi tai hydroksia suojaava ryhmä; ja W on happiatomi tai se on vetyatomi liittyneen hiiliatomin yhdessä

sidoksessa ja aminoryhmä tai halogeeniatomi liittyneen hiiliatomin toisessa sidoksessa) tai epoksidin, joka vastaa mainittua kaavan (V) mukaista yhdistettä, jossa W on vetyatomi ja halogeeniatomi kaavan (VI) mukaisen yhdisteen kanssa:

5



10

(jossa X, R¹, R² ja R³ on määritelty kuten dellä; ja kun W on mainittu vetyatomi ja mainittu halogeeniatomi tai W on mainittu happiatomi, W' on vetyatomi
 15 liittyneen hiiliatomin yhdessä sidoksessa ja aminoryhmä liittyneen hiiliatomin toisessa sidoksessa tai kun W on mainittu vetyatomi ja mainittu aminoryhmä, W' on happiatomi);

ja tarvittaessa pelkistetään tuloksena saatu yhdiste;

20

ja tarvittaessa poistetaan mahdollinen suojaryhmä;

ja valinnaisesti muodostetaan tuloksena saadun yhdisteen suola.

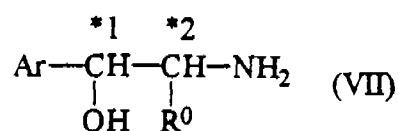
25 Kuten selitetään yksityiskohtaisemmin myöhemmin, luvussa Menetelmä 1, jossa W on vetyatomi ja aminoryhmä ja W' on happiatomi, kaavojen (V) ja (VI) mukaisten yhdisteiden reaktiotuote sisältää kaksoissidoksen ja pelkistetään kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi. Epoksidia, joka vastaa kaavan (V) mukaista yhdistettä, jossa W on vetyatomi ja halogeeniatomi, voidaan käsitellä
 30 olennaisesti samalla tavalla kuin sitä yhdistettä, jossa W on vetyatomi ja halogeeniatomi, myös sillä tavalla kuten selitetään yksityiskohtaisemmin myöhemmin, luvussa Menetelmä-3.

Erityisiä esimerkkejä menetelmistä, joita voidaan käyttää esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, on esitetty seuraavissa luvuissa Menetelmät 1-6.

5 Menetelmä 1

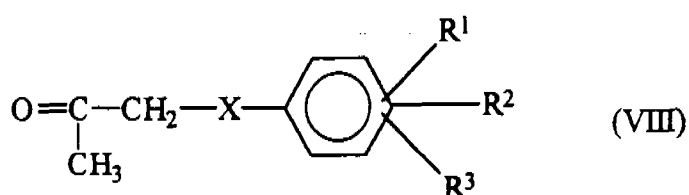
Tässä menetelmässä kaavan (VII) mukaisen aminoalkoholin:

10



- 15 (jossa R^0 ja Ar on määritelty kuten edellä) [katso esimerkiksi D.T. Collins, J. Med. Chem., **13**, 674-680 (1970)] annetaan reagoida kaavan (VIII) mukaisen ketoyhdisteen kanssa:

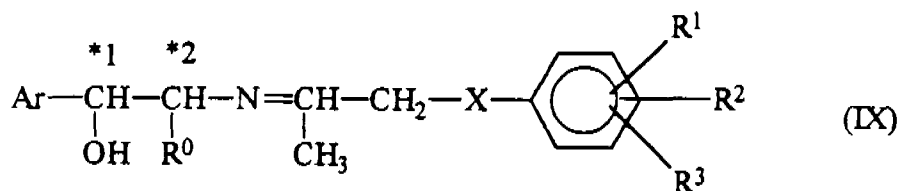
20



25

(jossa R^1 , R^2 , R^3 ja X on määritelty kuten edellä), kaavan (IX) mukaisen yhdisteen saamiseksi:

30



(jossa R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , X ja Ar on määritelty kuten edellä) [vaihe A] ja sitten tuloksena saatu yhdiste pelkistetään [vaihe B].

- 5 Kaavan (VIII) mukainen yhdiste voidaan valmistaa tavanomaisin keinoin, esimerkiksi antamalla haloasetonin reagoida fenolin tai tiofenoliyhdisteen kanssa, käyttämällä alalla hyvin tunnettuja menetelmiä.

- 10 Tämän reaktion vaiheessa A kaavan (IX) mukainen yhdiste valmistetaan antamalla aavan (VII) mukaisen aminoalkoholin reagoida kaavan (VIII) mukaisen ketoyhdisteen kanssa. Reaktio voidaan suorittaa vettä poistavan aineen läsnäollessa tai ilman sellaista, esimerkiksi vedetön natriumkarbonaatti, vedetön kaliumkarbonaatti, vedetön natriumsulfaatti, vedetön kalsiumkloridi, vedetön magnesiumsulfaatti tai vettä poistavalla molekyyliseulalla.

- 15 Yleensä reaktio edullisesti suoritetaan liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittinen, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: hiilivedyt, jotka voivat olla alifaattisia tai aromaattisia, kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni, heksaani ja heptaani; halogenisoidut hiilivedyt, erityisesti halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten kloroformi, metyleenikloridi ja hiilitetrakloridi; eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani ja dioksaani; amidit, kuten dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi, heksametyyli-
- 20 foritriamidi; alkoholit, kuten metanoli ja etanoli; sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi; sulfolaani; ja minkä vain kahden tai useamman edellä kuvatun liuottimen seokset.
- 25

- 30 Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila, joka valitaan, ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa, joka on alueella jäädäyttävä - käytetyn liuottimen kiehumapisteeseen. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu. Useimmissa tapauksissa, kun reaktio suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuh-

teissa, yleensä kuitenkin 0,5-10 tuntia riittää.

Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, joka esimerkiksi on hiilivety tai alkoholi, 1-5 tuntia lämpötilassa jäädyttävä - palautuslämpötila.

- 5 Edullisemmin reaktio suoritetaan bentseenissä kuumentamalla palautuksessa 1-3 tuntia ja poistamalla tuloksena saatu vesi.

Vaiheessa B kaavan (I) mukainen yhdiste valmistetaan pelkistämällä kaavan (IX) mukainen yhdiste, joka on saatettu valmistaa, kuten on kuvattu vaiheessa A.

- 10 Reaktio suoritetaan normaalisti käyttämällä pelkistysainetta tai hydraamalla katalysaattorin läsnäollessa. Kun pelkistys suoritetaan käyttämällä pelkistysainetta, pelkistysaineen laatu ei ole kriittinen esillä olevalle keksinnölle ja mitä vain tavallisesti käytettyä tämän tyyppisiin reaktioihin käytettyä pelkistysainetta voidaan yhtä hyvin käyttää tässä.

15

Esimerkkejä sopivista pelkistysaineista ovat: metallihydridit, kuten litiumboorihydridi, natriumboorihydridi, natriumsyanoboorihydridi, litiumaluminiumhydridi tai di-isobutyylialuminiumhydridi. Yleensä reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittinen, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: hiilivedyt, jotka voivat olla alifaattisia tai aromaattisia, kuten bentseeni, tolueni, ksyleeni, heksaani tai heptaani; eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; amidit, kuten dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi tai heksametyylifosforitriamidi; alkoholit, kuten metanoli, etanoli tai isopropanoli; ja minkä vain kahden tai useamman edellä kuvattujen liuottimien seokset.

20

25

30

Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen valittu lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio missä vain lämpötilassa jäädyttävä - kuumentava, esimerkiksi 50 °C tai enemmän. Reaktion vaadittu aika voi samoin vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu. Kuitenkin useim-

missa tapauksissa 0,5 tuntia - useita päiviä normaalisti riittää.

Reaktio suoritetaan edullisesti käyttämällä natriumboorihydridiä tai natriumsyanooborihydridiä alkoholiliuottimen läsnäollessa ja lämpötilassa jäädyttävä -

5 50 °C 1-24 tuntia.

Kun pelkistys suoritetaan hydraamalla katalysaattorin läsnäollessa, katalysaattori voi olla mikä vain katalyyttiseen pelkistykseen tavallisesti käytetty katalysaattori ja katalysaattorin laatu ei ole kriittinen esillä olevalle keksinnölle. Esimerkkejä edullisista katalysaattoreista ovat palladium puuhiilellä tai platinaoksidi. Yleensä reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittinen, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; amidit, kuten dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi; alkoholit, kuten metanoli, etanoli tai isopropanoli; esterit, kuten metyyliasetatti tai etyyliasetatti; ja minkä vain kahden tai useamman edellä kuvattujen liuottimien seokset. Kun käytetään palladiumkatalysaattoria, katalyyttinen hydraus suoritetaan edullisesti keskipaineessa - korkeassa paineessa, edullisesti paineessa 1-5 kg/cm². Kun käytetään platinakatalysaattoria, hydraus suoritetaan edullisesti atmosfäärisessä paineessa. Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila, joka valitaan, ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa alueella huoneen lämpötila - 50 °C. Se suoritetaan myös edullisesti alkoholiliuottimen läsnäollessa, varsinkin metanolin tai etanolin.

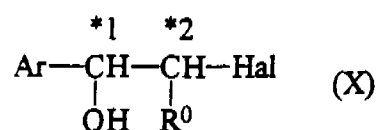
25

Kun kaavan (VII) mukainen yhdiste on optisesti aktiivi yhdiste, asymmetristen hiiliatomien läsnäolosta johtuen asemassa, jotka on merkitty *1 ja/tai *2, stereokemiallinen yhtenäisyys voidaan säilyttää kaavan (IX) mukaisessa yhdisteessä ja siten näin tuotetussa kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä. Lisäksi vaiheessa B, jossa voidaan suorittaa tavanomainen asymmetrinen hydrausreaktio, kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa stereoisomeerinä, jolla on asymmetrinen hiiliatomi asemassa, joka on merkitty *3.

Menetelmä 2

Tässä menetelmässä valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste antamalla yleisen kaavan (X) mukaisen halohydridiinin:

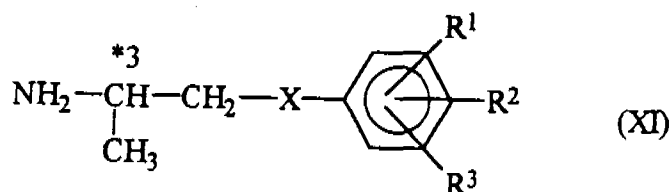
5



10

(jossa R^0 ja Ar on määritelty kuten edellä ja Hal on halogeeniatomi, kloori- tai bromiatomi) reagoida kaavan (XI) mukaisen amiinin kanssa:

15



20

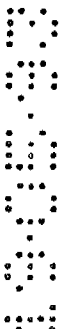
(jossa R^1 , R^2 , R^3 ja X on määritelty kuten edellä).

- 25 Reaktio voidaan suorittaa happoa poistavan aineen läsnäollessa tai poissaollessa, joka voi olla emäs, kuten natriumkarbonaatti, natriumvetykarbonaatti, kaliumkarbonaatti tai trietyyliamiini. Se suoritetaan myös edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittinen, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: hiilivedyt, jotka voivat olla alifaattisia tai aromaattisia, kuten bentseeni, tolueni, ksyleeni tai heptaani; halogenisoidut hiilivedyt, erityisesti halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten
- 30

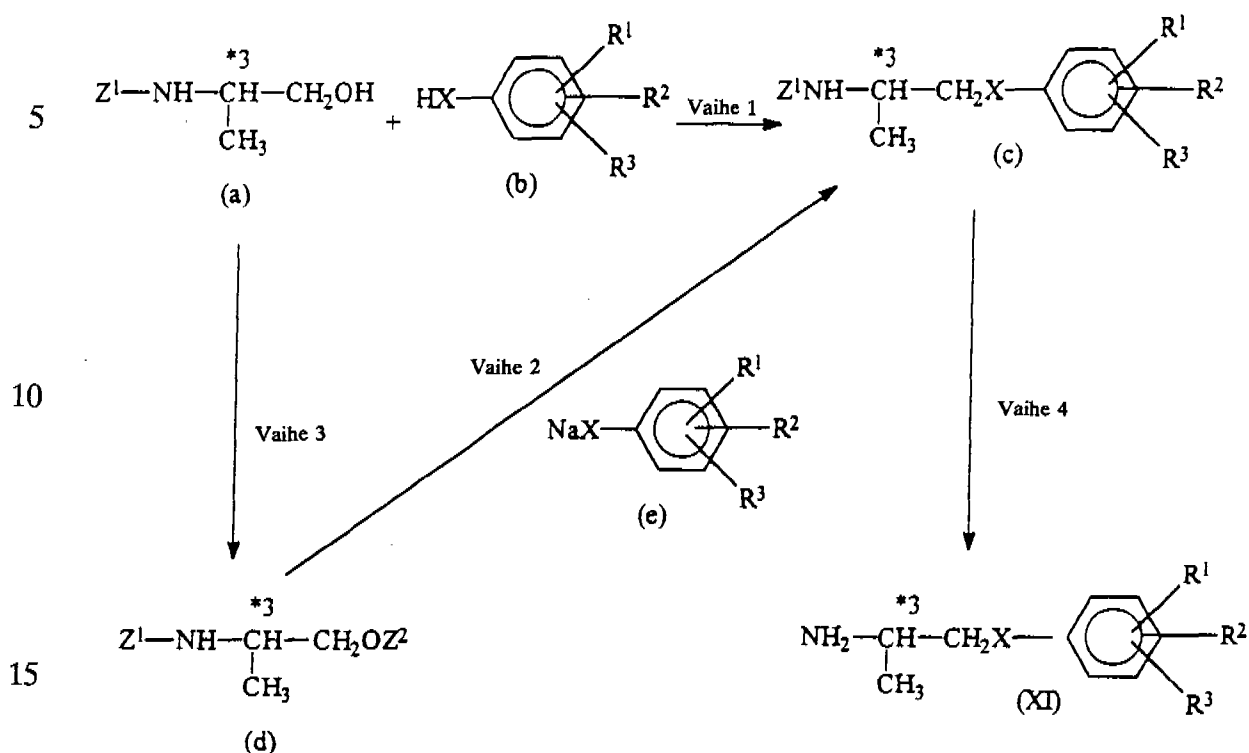
- 5 kloroformi, metyleenikloridi tai hiilitetrakloridi; eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; amidit, kuten dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi tai heksametyylifosforitriamidi; alkoholit, kuten metanoli, etanoli tai isopropanoli; sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi; ja edellä kuvattujen liuottimien seokset.

- 10 Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio missä vain lämpötilassa alueella huoneen lämpötila - käytetyn aineen palautuslämpötila. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu. Useimmissa tapauksissa kuitenkin 1 tunti - useita päiviä tavallisesti riittää. Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, kuten alkoholin, amidin tai sulfoksidin, lämpötila-alueella huoneen lämpötila - 60 °C ja kestää 3 tuntia - 3 päivää.

- 15 Kaavan (XI) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa menetelmällä, josta on tehty yhteenveto seuraavassa reaktiokaaviossa A:



Reaktiokaavio A



- 20 Edellä olevissa kaavoissa R^1 , R^2 , R^3 ja X on määritelty kuten edellä; Z^1 on aminoa suojaava ryhmä, esimerkiksi alkoksikarbonyyliryhmä tai aryylioksikarbonyyliryhmä, joka voi olla kuten on määritelty ja annettu esimerkkejä edellä samanlaisten ryhmien yhteydessä, jotka voidaan sisällyttää edellä oleviin substituentteihin A, kuten t-butoksikarbonyyliryhmä tai bentsyylioksikarbonyyliryhmä;
- 25 ja Z^2 on sulfonyyliryhmä, kuten alkaanisulfonyyliryhmä, jossa alkyylisuudessa on edullisesti on 1-4 hiiliatomia tai aryylisulfonyyliryhmä, jossa aryyliosaa voi olla kuten aikaisemmin määriteltiin ja josta annettiin esimerkkejä, esimerkiksi mesyyli (metaanisulfonyyli)ryhmä tai tosyyl (tolueenisulfonyyli-, edullisesti p-tolueenisulfonyyli)ryhmä.

30

Tämän reaktiokaavion vaiheessa 1 kaavan (c) mukainen yhdiste valmistetaan antamalla N-suojatun kaavan (a) mukaisen aminoalkoholin reagoida kaavan (b)

mukaisen fenyylilyhdisteen kanssa. Tämä reaktio voidaan suorittaa tavanomaisilla menetelmillä, esimerkiksi käyttämällä Mitsunobu -reaktiota [O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1 (1981)]. Yleisesti reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: hiilivedyt, jotka voivat olla alifaattisia tai aromaattisia, kuten bentseeni, tolueni, ksyleeni, heksaani tai heptaani; halogenisoidut hiilivedyt, erityisesti halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten kloroformi, metyleenikloridi tai hiilitetrakloridi; eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; amidit, kuten dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi tai heksametyylifosforitriamidi; ja minkä vain kahden tai useamman edellä kuvattujen liuottimien seokset. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa alueella jäävesihauteen lämpötila - jonkun verran kuumentava, edullisemmin alueella jäädyttävä - 60 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytetyn liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, useita tunteja - useita päiviä, edullisemmin 5 tuntia - 3 päivää, tavallisesti riittää.

Kaavan (c) mukainen yhdiste voidaan myös valmistaa kuten on näytetty vaiheessa 2, antamalla kaavan (d) mukaisen yhdisteen reagoida kaavan (e) mukaisen yhdisteen kanssa. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: hiilivedyt, jotka voivat olla alifaattisia tai aromaattisia, kuten bentseeni, tolueni, ksyleeni, heksaani tai heptaani; eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; amidit, kuten dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi tai heksametyylifosforitriamidi; ja minkä vain kahden

tai useamman edellä kuvattujen liuottimien seokset. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa alueella jäävesihauteen lämpötila - jonkin verran kuumentava, edullisemmin jäädyttävä - 60 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytetyn liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 1 tunti - useita päiviä, edullisemmin 1-24 tuntia, tavallisesti riittää. Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa lämpötilassa jäädyttävä - 60 °C 1-24 tunnin aikana.

Kaavan (d) mukainen yhdiste voidaan valmistaa, kuten on esitetty vaiheessa 3, suojaamalla aminoryhmä, esimerkiksi mesyloimalla tai tosyloimalla kaavan (a) mukainen yhdiste. Reaktio voidaan suorittaa happoa poistavan aineen läsnäollessa tai poissaollessa, kuten natriumkarbonaatti, natriumvetykarbonaatti, kaliumkarbonaatti, trietyyliamiini tai pyridiini ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: hiilivedyt, jotka voivat olla alifaattisia tai aromaattisia, kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni, heksaani tai heptaani; halogenisoidut hiilivedyt, erityisesti halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten kloroformi, metyleenikloridi tai hiilitetrakloridi; eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; amidit, kuten dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi tai heksametyylifosforiamidi; sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi; ja minkä vain kahden tai useamman edellä kuvattujen liuottimien seokset. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa jäävesihauteen lämpötila - jonkin verran kuumentava, edullisemmin jäädyttävä - 60 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytetyn liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa,

1 tunti - useita päiviä, edullisemmin 1-24 tuntia, tavallisesti riittää. Reaktio suoritetaan edullisesti trietyyliamiinin läsnäollessa lämpötilassa jäädyttävä - 60 °C 1-24 tunnin aikana.

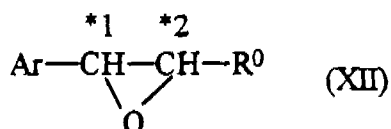
- 5 Kaavan (XI) mukainen yhdiste voidaan sitten valmistaa, kuten on esitetty vaiheessa 4, poistamalla aminoa suojaavat ryhmät, kuten t-butoksikarbonyyli- tai bentsyylioksikarbonyyliryhmät, kaavan (c) mukaisesta yhdisteestä tavanomaisin keinoin (esimerkiksi kuten T.W. Green, on kuvannut "*Protective Groups in Organic Synthesis*", John Wiley & Sons ja J.F.W. McOmie "*Protective Groups in Organic Chemistry*", Plenum Press).

Kaavan (XI) mukaisesti optisesti aktiivisia yhdisteitä voidaan valmistaa käyttämällä kaavan (a) optisesti aktiivista yhdistettä lähtöaineena.

- 15 Kun kaavojen (X) ja (XI) mukaiset yhdisteet ovat optisesti aktiivisia, näiden välinen reaktion antaa vastaavat stereoisomeerit, koska niillä on asymmetrisiä hiiliatomeja asemissa, jotka on merkitty *1, *2 ja 3*, kuten on esitetty kaavoissa (IV), (X) ja (XI).

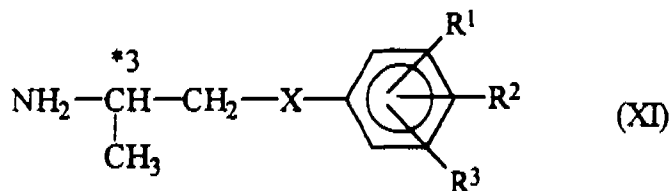
20 Menetelmä 3

Kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan valmistaa antamalla kaavan (XII) mukaisen epoksoidun yhdisteen:



(jossa R⁰ ja Ar on määritelty kuten edellä) reagoida kaavan (XI) mukaisen aminoyhdisteen kanssa:

5



10

(jossa R^1 , R^2 ja X on määritelty kuten edellä).

Reaktio voidaan suorittaa happokatalysaattorin läsnäollessa tai poissaollessa, kuten kloorivety, rikkihappo, booritrifluoridi tai alumiinikloridi tai emäksinen alumiinioksidi ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat:

hiilivedyt, jotka voivat olla alifaattisia tai aromaattisia, kuten bentseeni, tolueni, ksyleeni, heksaani tai heptaani; halogenisoidut hiilivedyt, erityisesti halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten kloroformi, metyleenikloridi tai hiilitetra-

kloridi; eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; amidit, kuten dimetyyliformamidi, dimetyyliaasetamidi tai heksametyylifosforitriamidi;

alkoholit, kuten metanoli, etanoli tai isopropanoli; sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi; nitrilit, kuten asetnitrili; vesi; ja minkä vain kahden tai useamman edellä kuvattujen liuottimien seokset. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-

alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa jäävesihauteen lämpötila -

jonkin verran kuumentava, edullisemmin jäädyttävä - 120°C . Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytetyn liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä

että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 1 tunti - useita päiviä, edullisemmin 1-24 tuntia, tavallisesti riittää. Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa lämpötilassa 30-120 °C 1-24 tunnin aikana.

5

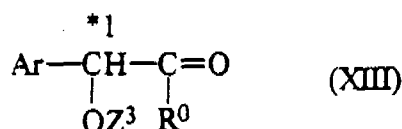
Kun kaavojen (XI) ja (XII) mukaiset yhdisteet ovat optisesti aktiivisia, näiden kahden yhdisteen reaktio antaa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden vastaavat stereoisomeerit asymmetristen hiiliatomien johdosta, jotka ovat asemissa, jotka on merkitty *1, *2 ja *3, kuten on esitetty kaavoissa (IV), (XI) ja (XII).

10

Menetelmä 4

Kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan valmistaa [vaihe A1] antamalla kaavan (XIII) mukaisen karbonyyliyhdisteen:

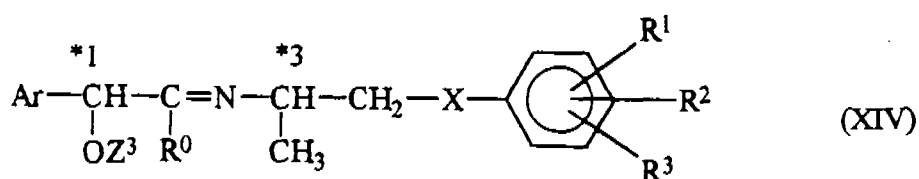
15



20

(jossa R^0 ja Ar on määritelty kuten edellä ja Z^3 on vetyatomi tai hydroksia suojaava ryhmä) reagoida kaavan (XI) mukaisen aminoyhdisteen kanssa, kuten on esitetty edellä kaavan (XIV) mukaisen yhdisteen saamiseksi:

25

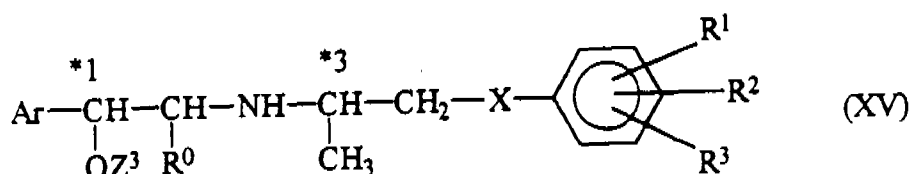


30

(jossa R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , X, Ar ja Z^3 on määritelty kuten edellä) ja sitten [vaihe B1] pelkistämällä kaavan (XIV) mukainen tuloksena saatu yhdiste kaavan (XV) mukaisen yhdisteen saamiseksi:

5

10



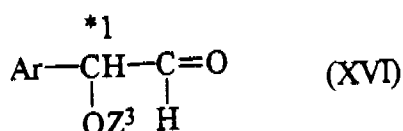
- 15 (jossa R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , X, Ar ja Z^3 on määritelty kuten edellä) ja sitten tarvittaessa poistamalla yhdisteistä suoja, kun Z^3 on hydroksia suojaava ryhmä, kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi.

20 Vaiheet A1 ja B1 ovat olennaisesti samat kuin ja voidaan suorittaa samoissa olosuhteissa kuin on kuvattu menetelmän 1 vaiheissa A ja B.

- 25 Ryhmän Z^3 hydroksia suojaavan ryhmän laatu ei ole kriittinen esillä olevalle keksinnölle ja mitä vain sellaista ryhmää, jota tavallisesti käytetään hydroksia suojaavana ryhmänä, voidaan yhtä hyvin käyttää tässä reaktiossa. Esimerkkejä sellaisista ryhmistä ovat tetrahydropyranyyli-, metoksimetyyli-, difenylimetyyli-, trityyli-, trimetyylisilyyli-, t-butyylidimetyylisilyyli- ja t-butyylidifenyyllisilyyliryhmät. Seuraamalla vaiheita A1 ja B1, jos suojaryhmät pitää poistaa, poistoreaktion laatu riippuu suojaryhmän laadusta, kuten hyvin tiedetään alalla ja käytetyt reaktiot ovat myös hyvin tunnettuja. Esimerkkejä sellaisista poistoreaktioista on antanut T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons; ja J.F.W. McOmie "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, joiden sisältöön viitataan tässä.
- 30

Ne kaavan (XIII) mukaiset yhdisteet, joissa R^0 on vetyatomi, toisin sanoen kaavan (XVI) mukaiset yhdisteet:

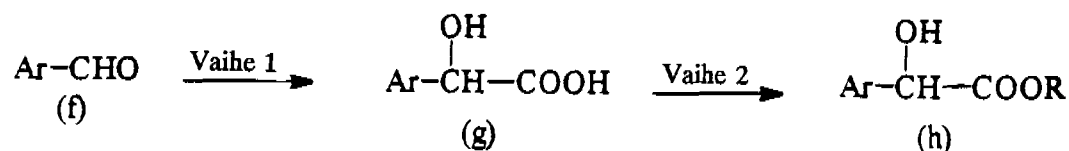
5



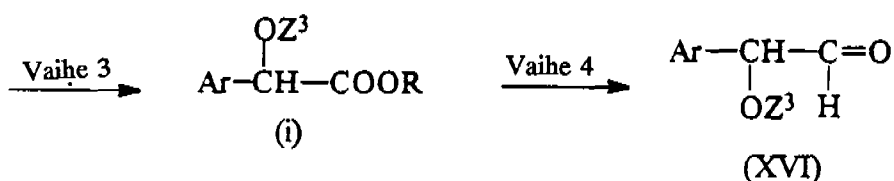
10 voidaan valmistaa menetelmällä, joista on yhteenveto seuraavassa reaktiokaaviossa B.

Reaktiokaavio B

15



20



25

Edellä olevissa kaavoissa Ar ja Z^3 on määritelty kuten edellä ja R on alempi alkyyli-ryhmä, edullisesti sellainen, jossa on 1-4 hiiliatomia, esimerkiksi sellainen, josta on annettu esimerkkejä edellä substituenttien B yhteydessä.

30

Tämän reaktiokaavion vaiheessa 1 kaavan (f) mukaista yhdistettä käsitellään tavanomaisin keinoin, esimerkiksi kuten on kuvattu Organic Synthesis I, sivu 336,

jonka sisältöön viitataan tässä, kaavan (g) mukaisen yhdisteen saamiseksi.

- Reaktio suoritetaan normaalisti antamalla kaavan (f) mukaisen yhdisteen reagoida vetysyanidin kanssa tai trimetyylisilyylisyanidin kanssa sinkkijodidin läsnäollessa ja ilman liuotinta tai liuottimen läsnäollessa syanohydridijohdannaisen valmistamiseksi ja sitten hydrolysoimalla tuloksena saatu syanohydriiniyhdiste, jota katalysoi happo. Reaktio syanohydriiniyhdisteen muodostamiseksi suoritetaan normaalisti laajalla lämpötila-alueella, esimerkiksi jääkylmästä kuumaan, edullisesti lämpötilassa, joka on alueella huoneen lämpötila - 100 °C.
- 10 Hapon katalysoima hydrolyysi suoritetaan normaalisti käyttämällä tavanomaista happoa, esimerkiksi epäorgaanista happoa, kuten kloorivetyhappoa tai rikkihappoa tai orgaanista happoa, kuten *p*-tolueenisulfonihappoa tai etikkahappoa veden ylimäärän läsnäollessa lämpötilassa alueella huoneen lämpötila - reaktioseoksen palautuslämpötila useista kymmenistä minuuteista useaan kymmeneen tuntiin.
- 15 Reaktio suoritetaan edullisesti kuumentamalla palautuksessa kloorivetyhapon tai rikkihapon läsnäollessa 30 minuuttia - 10 tuntia.

- Sen jälkeen näin saadun kaavan (g) mukaisen yhdisteen esteröinti voidaan suorittaa happokatalysoidulla esteröinnillä tai käsittelemällä esteröintiaineella,
- 20 kuten diatsoalkaanilla tai alkyylihalidilla plus alkaalilla, kaavan (h) mukaisen yhdisteen saamiseksi.

- Hapolla katalysoitu esteröinti voidaan suorittaa antamalla kaavan (g) mukaisen yhdisteen reagoida esimerkiksi alkoholin ylimäärän kanssa liuottimen läsnäollessa tai poissaollessa ja edullisesti epäorgaanisen hapon läsnäollessa, kuten kloorivetyhapon tai rikkihapon tai orgaanisen hapon, kuten *p*-tolueenisulfonihapon sopivassa lämpötilassa esimerkiksi lämpötila-alueella huoneen lämpötila - kuumentava, sopivan ajan esimerkiksi useista tunneista useaan päivään.

- 30 Esteröinti käyttämällä diatsoalkaania suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, joka on esimerkiksi: alkoholi, kuten metanoli tai etanoli; hiilivety, joka voi olla alifaattinen tai aromaattinen, kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni, heksaani

5 tai heptaani; eetteri, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai sioksaani; tai minkä vain kahden tai useamman edellä kuvattujen liuottimien seos. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa

5 jäädyttävä - kuumentava, edullisemmin lämpötilassa jäädyttävä - 60 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytetyn liuottimen laatu.

10 Esteröintireaktiossa käyttämällä alkalia ja alkyylihalidia, ja esimerkkejä alkaaleista, joita voidaan käyttää, ovat alkalimetallikarbonaatit, kuten kaliumkarbonaatti tai natriumkarbonaatti. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä 15 sopivista liuottimista ovat: alkoholit, kuten metanoli tai etanoli; eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni, heksaani tai heptaani; amidit, kuten dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi tai heksametyylifosforitriamidi; ja minkä vain edellä kuvattujen liuottimien seokset. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja

20 täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa alueessa huoneen lämpötila - kuuma. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytetyn liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa

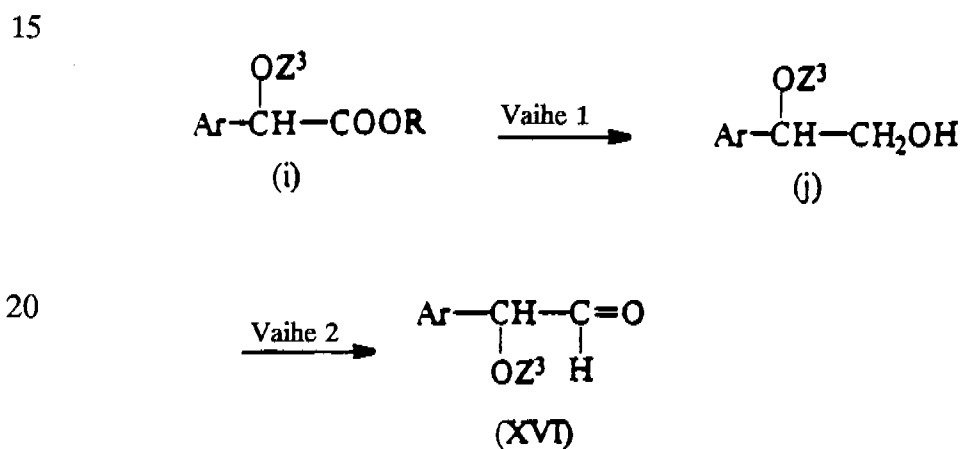
25 edullisissa olosuhteissa, ajanjakso useista tunneista useisiin tunteihin tavallisesti riittää.

30 Vaiheessa 3 siten saatu kaavan (h) mukainen yhdiste suojataan käyttämällä tavanomaista hydroksia suojaavaa ryhmää kaavan (i) mukaisen yhdisteen saamiseksi. Esimerkkejä hydroksia suojaavista ryhmistä, joita voidaan käyttää, ovat: tetrahydropyranyyli-, metoksimetyyli-, difenyylimetyyli-, trityyli-, trimetyylisilyyli-, t-butyylidimetyylisilyyli- ja t-butyylidifenyylysilyyliryhmät, esimerkiksi, kuten

on kuvannut T.W. Green, "*Protective Groups in Organic Synthesis*", Joh Wiley & Sons; ja J.F.W. McOmie, "*Protective Groups in Organic Chemistry*", Plenum Press.

- Vaiheessa 4 voidaan sitten valmistaa kaavan (XVI) mukainen yhdiste tavanomaisilla keinoilla kaavan (i) mukaisesta yhdisteestä, esimerkiksi antamalla kaavan (i) mukaisen yhdisteen reagoida di-isobutyrylialumiinihydridin kanssa hiilivetyliuotissa, joka esimerkiksi on heksaani, heptaani, bentseenitolueeni tai ksyleeni, joka on esijäähdytetty asetonikuivassa jäähäuteessa.
- 10 Kaavan (XVI) mukainen yhdiste voidaan myös valmistaa menetelmällä, josta on yhteenveto seuraavassa reaktiokaaviossa C:

Reaktiokaavio C



(jossa Ar, Z³ ja R on määritelty kuten edellä).

- Tämän reaktiokaavion vaiheessa 1 kaavan (i) mukaisen yhdisteen annetaan reagoida tavanomaisella tavalla esimerkiksi metallihydridin kanssa, kuten
- 30 litiumalumiinihydridin tai di-isobutyrylialumiinihydridin, kaavan (j) mukaisen yhdisteen saamiseksi.

Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani ja dioksaani.

Siten saatu kaavan (j) mukainen yhdiste hapetetaan vaiheessa 2 tavanomaisin keinoin, esimerkiksi käyttämällä rikkitrioksidi/pyridiinikompleksia tai kromihapetusainetta tai tekemällä Swern -hapetusreaktio kaavan (XVI) mukaisen yhdisteen saamiseksi.

Kun kaavan (XVI) mukainen yhdiste on optisesti aktiivinen, on mahdollista saada kaavan (XIV) mukaisia steroisomeerejä, joilla on asymmetrinen hiiliatomi asemassa, joka on merkitty *1. Tämä tarkoittaa sitä, että kun kaavan (XIV) mukainen aminoyhdiste on optisesti aktiivinen ja R^0 on vetyatomi, voidaan erikseen valmistaa kaavan (XIV) mukaisia yhdisteitä, joiden stereokemia on mikä vain seuraavista halutuista yhdistelmistä: (*1R, *3R), (*1R, *3S), (*1S, *3R) tai (*1S, *3S).

Lisäksi kaavan (g) mukainen yhdiste voidaan erottaa (R) ja (S) -yhdisteiksi käyttämällä mitä vain optisesti aktiivista amiinia, jota voidaan käyttää tavanomaiseen optiseen erotteluun esimerkiksi (+)- tai (-)-efedriiniä tai (d)- tai (l)-1-fenyylieetyyliamiinia.

25 Menetelmä 5

Yhdiste, jossa R^1 , R^2 tai R^3 on hydroksialkyyli-ryhmä, voidaan valmistaa pelkistämällä vastaava yhdiste, jossa R^1 , R^2 tai R^3 on alkoksikarbonyyli-ryhmä. Reaktio suoritetaan normaalisti käyttämällä pelkistysainetta. Esimerkkejä pelkistysaineista, joita voidaan käyttää, ovat: metallihydridit, kuten litiumboorihydridi, natriumboorihydridi, natriumsyanoboorihydridi, litiumalumiinihydridi tai di-isobutyylialumiinihydridi. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäolles-

- sa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: hiilivedyt, jotka voivat olla alifaattisia tai aromaattisia, kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni, heksaani tai heptaani; eetterit, kuten dietyyli-eetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; amidit, kuten dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi tai heksametyylifosforitriamidi; alkoholit, kuten metanoli, etanoli tai isopropanoli; ja minkä vain kahden tai useamman edellä kuvattujen liuottimien seokset. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa jääkylmä - kuuma, esimerkiksi reaktioseoksen palautuslämpötilassa tai korkeintaan siinä. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytetyn liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisilla olosuhteissa, 0,5 tuntia - useita päiviä tavallisesti riittää. Reaktio suoritetaan edullisesti käyttämällä natriumboorihydridiä tai litiumboorihydridiä alkoholiliuottimen läsnäollessa lämpötilassa jääkylmä - reaktioseoksen palautuslämpötila 1-24 tunnin aikana. Vaihtoehtoisesti reaktio voidaan myös suorittaa käyttämällä litiumalumiinihydridiä eetteriliuottimen läsnäollessa lämpötilassa jääkylmä - reaktioseoksen palautuslämpötila 1-24 tunnin aikana.

Menetelmä 6

- 25 Yhdiste, joka vastaa kaavan (I) mukaista yhdistettä, mutta jossa substituoitu alkyyliryhmä, jota R^1 edustaa ja valinnaisesti R^2 ja/tai R^3 , korvataan substituoidulla alkenyyliryhmällä, voidaan muttaa vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi katalyyttisellä hydrauksella.
- 30 Katalysaattori, jota käytetään, voi olla mikä vain katalysaattori, jota yleisesti käytetään katalyyttisessä pelkistyksessä ja katalysaattorin laatu ei ole kriittinen esillä olevalle keksinnölle. Esimerkkejä edullisista katalysaattoreista ovat palla-

dium puuhiilellä tai platinaoksidi. Yleensä reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittinen, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon ja että se kykenee liuottamaan pelkistettävän yhdisteen ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: eetterit, 5 kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; amidit, kuten dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi; alkoholit, kuten metanoli, etanoli tai isopropanoli; esterit, kuten metyyliasetatti tai etyyliasetatti; ja minkä vain kahden tai useamman edellä kuvattujen liuottimien seokset. Kun käytetään palladiumkatalyysaattoria, katalyyttinen hydraus suoritetaan edullisesti keskipaineesta korkeaan 10 paineeseen, edullisesti 1-5 kg/cm³. Kun käytetään platinakatalyysaattoria, hydraus suoritetaan edullisesti atmosfäärissä paineessa. Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa alueella huoneen lämpötila - 50 °C. Se on myös edullista suorittaa alkoholiliuottimen läsnäollessa, 15 varsinkin metanolin tai etanolin.

Jollakin menetelmillä 1-6 saadut halutut yhdisteet voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin sen jälkeen kun reaktio on mennyt loppuun. Siten saadut yhdisteet voidaan haluttaessa puhdistaa edelleen standarditekniikoil- 20 la esimerkiksi erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon kolonnikromatografia ja/tai jälleenkiteytys, jälleensaostus tai vastaava. Eräs sopiva talteenotto- ja puhdistustekniikka käsittää seuraavaa: lisätään sopiva liuotin reaktioseokseen; uutetaan tuote liuottimeen; poistetaan liuotin tislamalla uutteesta; ja puhdistetaan jäännös kolonnikromatografialla silikageelin tai 25 vastaavan läpi halutun yhdisteen saamiseksi puhtaassa tilassa.

BIOLOGINEN VAIKUTUS

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä 30 suoloilla on erilaisia arvokkaita fysiologisia vaikutuksia, jotka tekevät ne hyvin mahdollisiksi erilaisten fysiologisten tautien hoitoon tai ennaltaehkäisyyn. Ne parantavat esimerkiksi veren liikasokerisuutta, lisäävät glukoosin sietokykyä, joka

- on ehkä häiriintynyt liikalihavilla, ne ehkäisevät aldoosireduktaasin vaikutusta ja parantavat sokerin muodostumista maksassa ja veren runsasrasvaisuutta; ne ovat käyttökelpoisia veren runsassokerisuuden ehkäisemiseksi ja/tai terapeuttisina aineina liikalihavuuteen, veren runsasrasvaisuuteen ja sellaisiin sokeritaudin
- 5 komplikaatioihin, kuten verkkokalvosairaus, munuaissairaus, hermosairaus, harmaakaihi, sepelvaltimosairaudet ja valtimon kovetustauti; ne ovat myös käyttökelpoisia liikalihavuuteen liittyvään korkean verenpaineen ja osteoporoosin käsittelyyn ja ennaltaehkäisyyn. Lisäksi, koska esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on hyvin alhainen myrkyllisyys, ne ovat käyttökelpoisia edellä mainit-
- 10 tujen sairauksien ja häiriöiden ennaltaehkäiseminen ja/tai terapeuttisina aineina.

Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden biologiset vaikutukset kuvataan seuraavilla kokeilla, joissa keksinnön mukaiset yhdisteet tunnistetaan jonkin seuraavan esimerkin numerolla, jossa sen valmistus on kuvattu.

15

KOE 1

Hypoglykeeminen vaikutus glukoosikuormituksen aikana

- 20 Esillä olevan keksinnön yhdisteiden hypoglykeeminen vaikutus glukoosin kuormituksen aikana hiirissä mitattiin seuraavalla tavalla.

- Kolmen kuukauden vanhoja KK uroshiiriä, jokaisen painaessa 28-30 g, paastosivat yön yli ja sitten niille annosteltiin suun kautta 1 mg/kg testattavaa yhdistettä tai karboksimeetyliselluloosaa (CMC) vertailuksi. 50 minuutin jälkeen 1,2 g/kg
- 25 D-glukoosia annosteltiin ihonalaisesti. Sitten 60 ja 120 minuuttia ihonalaisen glukoosiruiskun jälkeen otettiin verinäytteitä ja glukoosin arvot määriteltiin glukoosianalysointilaitteen avulla (GL-01, yhtiön Mitsubishi-Kasei, Co. tuote). Testiyhdisteen verensokeria vähentävät (hypoglykeemiset) arvot (R) glukoosin
- 30 kuormituksen aikana laskettiin seuraavalla kaavalla:

$$R = [1 - (B/A)] \times 100$$

jossa

A: Veren glukoosiarvo ryhmässä, jolle oli annosteltu CMC:tä

5 B: Veren glukoosiarvo ryhmässä, jolle oli annosteltu testiyhdistettä.

Tulokset on esitetty taulukossa 9.

Taulukko 9

10

15

20

25

Esimerkin n:o yhd.	Annos (mg/kg)	Hiirien lukumäärä	Verensokeria vähentävä arvo glukoosin kuormituksen aikana (%)	
			60 min.	120 min.
3	1	4	67,3	56,5
6	1	4	43,4	40,5
8	1	4	56,8	45,1
24	1	4	61,4	56,9
27	1	4	68,4	52,1
40	1	4	37,9	24,5
41	1	4	50,1	43,0
42	1	4	60,9	57,6
43	1	4	66,5	58,6
44	1	4	38,1	24,8
47	1	4	60,9	51,5

30

Kuten on selvästi osoitettu taulukossa 9, kaikilla testatuilla yhdisteillä oli erinomainen verensokeria vähentävä vaikutus.

KOE 2

Aldoosireduktaasin inhibointi

- 5 Härän linssialdoosireduktaasi erotettiin ja osittain puhdistettiin menetelmällä S. Hyman ja J.H. Kinoshita [J. Biol. Chem., 24, 877 (1965)] ja K. Inagaki, I. Miwa ja J. Okuda [Arch. Biochem. Biophys., 316, 337 (1982)] ja sen vaikutus määriteltiin fotometrisesti menetelmällä Varma *et al.* [Biochem. Pharmac., 25, 2505 (1976)]. Esillä olevan keksinnön yhdisteiden entsyymivaikutuksen inhibointi
- 10 mitattiin konsentraatiossa 5 μ g/ml ja tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa 10.

Taulukko 10

15

Aldoosireduktaasin inhibointi

Esimerkin n:o yhd.	Inhibointi (%) konsentraatiossa 5 μ g/ml	IC ₅₀ (μ g/ml)
20 34	63,3	2,6
36	60,4	2,9
48	47,5	-
25		

KOE 3

Myrkyllisyys

30

Käytetyt koe-eläimet olivat ddY -kannan uroshiiriä. Eläimiä käytettiin kolmen ryhmässä. Testiyhdistettä annosteltiin suun kautta jokaiselle eläimelle annoksella 300 mg/kg ruumiin painoa. Käytetyt yhdisteet olivat ne, jotka oli valmistettu

kuten on kuvattu esimerkeissä 1, 3, 8, 24, 47 ja 48. Eläimiä tarkkailtiin sitten yhden viikon ajan tämän annostelun jälkeen ja tarkkailuaikana niillä ei ollut mitään poikkeavuutta, jotka voitaisiin liittää testiyhdisteisiin. Kaikki eläimet olivat elossa tarkkailuajan lopussa.

5

Ottamalla huomioon annos, joka oli annettu jokaiselle eläimelle, nollakuolleisuus tarkoittaa, että esillä olevan mukaisella yhdisteellä on hyvin alhainen myrkyllisyys.

- 10 Esillä olevan keksinnön yhdisteitä voidaan annostaa eri muodoissa, riippuen potilaasta ja halutusta annostelureitistä. Sopivia formulointeja suun kautta tapahtuvaan annosteluun ovat tabletit, kapselit, rakeet, pulverit tai siirapit; ja sopivia formulointeja ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen annosteluun ovat ruiskut (joka voi olla suonensisäinen, lihaksensisäinen tai ihonalainen), tipat tai
- 15 puikot. Nämä eri valmisteet voidaan valmistaa tavanomaisin keinoin, jossa aktiivinen yhdiste sekoitetaan johonkin tunnettuun apuaineeseen, jota yleensä käytetään farmaseuttisella valmistealalla, kuten kuljetusaineet, sideaineet, hajoamisaineet, voiteluaineet, korjausaineet, solubilisointiaineet, suspensointiaineet ja päällystysaineet. Annos saattaa vaihdella riippuen potilaan oireista, iästä
- 20 ja ruumiinpainosta, annostelureitistä ja valmistemuodosta. 0,01 mg - 2000 mg:n päivittäinen annos, joka voidaan annostella yhtenä annoksena tai jaettuina annoksina, tavallisesti kuitenkin on sopiva aikuiselle ihmispotilaalle.

- Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta kuvataan vielä
- 25 seuraavien ei-rajoittavien esimerkkien avulla ja useiden lähtöaineiden valmistus esitetään sen jälkeisissä valmistusesimerkeissä.

ESIMERKKI 1

**2-[2-(4-Hydroksimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli
1/6 etyyliasetaatti (yhdiste n:o 7-2)**

5

0,83 mg litiumalumiinihydridiä lisättiin hitaasti sekoittaen liuokseen, joka sisälsi 1,95 g 2-[2-(4-metoksikarbonyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-kloorifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 1) liuotettiin

70 ml:aan tetrahydrofuraania ja tuloksena saadun seoksen annettiin reagoida huoneen lämpötilassa kaksi tuntia. Tämän jälkeen 0,9 ml vettä, 0,9 ml natriumhydroksidin 15 % p/t vesiliuosta ja 3 ml vettä lisättiin mainitussa järjestyksessä reaktioseokseen ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa. Sitteen reaktioseos suodatettiin käyttämällä Celite (tavaramerkki) suodatinapuainetta ja suodos vapautettiin liuottimesta tislaamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 1,5 g otsikkoyhdistettä lasimaisen aineen muodossa, jonka $R_f = 0,55$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 4:1 tilavuusseosta kehitysliuottimena).

20

Tuote sisältää jonkin verran etyyliasetaattia, mutta ei uskota olevan kompleksi.

ESIMERKKI 2

5-[4-{2-[2-(3-Kloorifenyyli)-2-hydroksiettyyliamino]propoksi}bentsyyli]tiatsolidiini-2,4-dioni 1/2 etyyliasetaatti (yhdiste n:o 5-1)

Liuos, joka sisälsi 2,5 g 2-amino-1-(3-kloorifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 8) ja 3,58 g 5-[4-(2-oksopropoksi)bentsyyli]tiatsolidiini-2,4-dionia 50 ml:ssa bentseeniä kuumennettiin palautuksessa 1,5 tuntia, samalla kun vettä, jota muodostui reaktion aikana, poistettiin jatkuvasti. Tämän jälkeen bentseeni poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu

- jäännös liuotettiin 100 ml:aan absoluuttista metanolia ja sitten 3 g natriumboori-
hydriä lisättiin tuloksena saatuun liuokseen. Reaktioseoksen annettiin seistä
yön yli huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen se väkevöitiin haihduttamalla
alennetussa paineessa ja konsentraatti sekoitettiin veteen. Tuloksena saatu
5 vesiseos uutettiin etyyliasetaatilla ja uute kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin
avulla. Liuotin poistettiin tislamalla alennetussa ja paineessa ja tuloksena saatu
jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä
ettyliasetaattia, jota seurasi etyyliasetaatin ja etanolin välinen 10:1 tilavuusseos
eluenttina. Tuote jälleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 0,74 g otsikko-
10 yhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 100-125 °C.

ESIMERKKI 3

- 2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-kloorifenyy-
15 li)etanolia (yhdiste n:o 3-3)

- Liuos, joka sisälsi 2,2 g 2-amino-1-(3-kloorifenyyli)etanolia (valmistettu kuten
kuvataan valmistusesimerkissä 8) ja 2,6 g metyyli-4(2-oksopropoksi)fenyy-
liasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3) 200 ml:ssa
20 bentseeniä, kuumennettiin palautuksessa noin kaksi tuntia samalla kun vettä, jota
muodostui reaktion aikana, poistettiin jatkuvasti. Tämän jälkeen reaktioseos
vapautettiin bentseenistä, jota käytettiin liuottimena, tislamalla alennetussa
paineessa ja tuloksena saatu jäännös liuotettiin 150 ml:aan absoluuttista me-
tanolia. 1 g natriumboorihydriä lisättiin tähän liuokseen samalla jäähdyttäen
25 jäällä ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5 tuntia. Sitten
reaktioseos sekoitettiin etyyliasetaatin ja natriumkloridin kyllästetyn vesiliuoksen
kanssa. Orgaaninen kerros erotettiin ja kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin
avulla ja liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu
jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä
30 etyyliasetaatin, etanolin ja trietyyliamiinin välistä 40:1:1 tilavuusseosta eluenttina,
jolloin saatiin 2,3 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,44$ (ohutkerroskromatografia
silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin, etanolin ja trietyyliamiinin välistä 40:1:1

tilavuusseosta kehitysluottimena).

ESIMERKKI 4

5 2-{2-[4-(4-Hydroksipropyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-(3-kloorifenyli)etanoli (yhdiste n:o 7-4)

Samanlainen menettely kuin esimerkissä 3 kuvattiin toistettiin, paitsi että käytettiin 4,3 g 2-amino-1-(3-kloorifenyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 8), 3,5 g metyyli-3-[4-(2-oksopropoksi)fenyyli]propionaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 5), 150 ml bentseeniä, 150 ml absoluuttista metanolia ja 6,12 g natriumboorihydridiä. Raakatuote saatiin ja tämä puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 2,9 g
15 otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,40$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 10:1 tilavuusseosta kehitysluottimena).

ESIMERKKI 5

20

2-{2-[4-(2-Metoksikarbonylietyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-fenylietanoli (yhdiste n:o 3-5)

2,2 g 2-{2-[4-(2-metoksikarbonylietyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-(3-kloorifenyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 53)
25 liuotettiin 200 ml:aan metanolia ja hydrattiin kuplittamalla vetyä liuoksen läpi ilmakehän paineessa ja huoneen lämpötilassa 0,5 g 10 % t/t palladium-puuhiilen läsnäollessa kolme tuntia. Katalysaattori poistettiin suodattamalla ja suodosväkevoitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Konsentraatti liuotettiin
30 etyyliasetaattiin ja tuloksena saatu liuos pestiin kaliumkarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä mainitussa järjestyksessä, jonka jälkeen se kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Sitten liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa

ja jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaattia eluenttina. Siten saatu tuote jälleenkiteytettiin etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta, jolloin saatiin 1,2 g otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 103-104 °C.

5

ESIMERKKI 6

2-{2-[4-(2-Metoksikarbonyyli-2-hydroksietyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-(3-kloorifenyli)etanoli (yhdiste n:o 6-2)

10

Seos, joka sisälsi 1,6 g 2-amino-1-(3-kloorifenyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 8), 1,71 g metyyli-3-[4-(2-oksopropoksi)fenyyli]asetaatia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 6) ja 40 ml bentseeniä kuumennettiin palautuksessa 3,5 tuntia samalla kun vettä, jota muodostui reaktion aikana, poistettiin jatkuvasti. Reaktion mentyä loppuun, reaktiossa käytetty bentseeni poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin 50 ml:aan absoluuttista metanolia. 2,04 g natriumsyanoboorihydridiä lisättiin samalla jäähdyttäen jäällä liuokseen ja tuloksena saadun seoksen annettiin reagoida yön yli huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen metanoli poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös sekoitettiin etyyliasetaatin ja natriumkloridin vesiliuoksen kanssa. Etyyliasetaattikerros erotettiin, pestiin natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin sitten vedettömän natriumsulfaatin avulla. Sitten liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaattia eluenttina, jolloin saatiin 1,9 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,30$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaattia kehitysluottimena).

20

25

ESIMERKKI 7

2-{2-[4-(2-Metoksikarbonyylietyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}-1-(3-kloorifenyli)etanoli (yhdiste n:o 3-4)

5

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 6, mutta käyttämällä 4,5 g 2-amino-1-(3-kloorifenyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 8), 3,5 g metyyli-3-[4-(2-oksopropoksi)fenyyli]propionaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 5), 100 ml bentseeniä, 100 ml absoluuttista metanolia ja 2,6 g natriumsyanoboorihydridiä, saatiin 2,8 g otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 65-73 °C.

ESIMERKKI 8

15 **2-{2-[4-(2-Hydroksietyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-(3-kloorifenyli)etanoli (yhdiste n:o 7-3)**

20 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 2, mutta käyttämällä 2,0 g 2-amino-1-(3-kloorifenyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 8), 2,13 g 2-[4-(2-oksopropoksi)fenyyli]etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 7), 100 ml bentseeniä, 100 ml absoluuttista metanolia ja 0,95 g natriumboorihydridiä, saatiin raakatuote. Tämä tuote puhdistettiin ensin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 20:1 tilavuusseosta eluenttina ja sitten jäl-

25 leenkiteyttämällä etyyliasetaatista, jolloin saatiin 1,18 g ja 1,02 g kahdenlaisia kiteitä, jotka ovat otsikkoyhdisteen diastetreomeerejä, joiden sulamispiste oli 108-111 °C ja vast. 78-80 °C.

ESIMERKKI 9

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-2-(S)-hydroksimetyyli-1(S)-fenyylietanoli (yhdiste n:o 3-6)

5

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 6, mutta käyttämällä 5,7 g (1S,2S)-(+)-2-amino-1-fenyyli-1,3-propaanidolia, 5 g metyyli-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3), 250 ml bentseeniä, 250 ml absoluuttista metanolia ja 4,34 g natriumsyanoboorihydridiä, saatiin 1,54 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,27$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 2:1 tilavuusseosta kehitysluottimena).

10

ESIMERKKI 10

15

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(2-naftyyli)etanoli (yhdiste n:o 3-7)

20

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 6, mutta käyttämällä 3 g 2-amino-1-(2-naftyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 9), 3,87 g metyyli-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3), 60 ml bentseeniä, 50 ml absoluuttista metanolia ja 2,49 g natriumsyanoboorihydridiä, saatiin 3,23 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,15$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaattia kehitysluottimena).

25

ESIMERKKI 11

30

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(1-naftyyli)etanoli (yhdiste n:o 3-8)

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 6, mutta

- käyttämällä 3 g 2-amino-1-(1-naftyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 10), 3,87 g metyyli-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3), 60 ml bentseeniä, 50 ml absoluuttista metanolia ja 3 g natriumsyanoboorihydridiä, saatiin 1,9 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,35$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaattia kehitysluottimena).

ESIMERKKI 12

- 10 **2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-2-(S)-metyyli-1(R)-fenyylietanoli** (yhdiste n:o 3-9)

- 15 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 6, mutta käyttämällä 3 g (1R,2S)-(-)-norefedriiniä, 4,36 g metyyli-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3), 60 ml bentseeniä, 50 ml absoluuttista metanolia ja 3,41 g natriumsyanoboorihydridiä, saatiin 2,65 g otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 124 °C (jälleenkiteytyksen jälkeen etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta).

20

ESIMERKKI 13

- 2-]2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]-2(R)-metyyli-1(S)-fenyylietanoli (yhdiste n:o 3-9)

25

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 12, mutta käyttämällä 3 g (1S,2R)-(+)-1-norefedriiniä, 4,36 g metyyli-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3), 60 ml bentseeniä ja 50 ml absoluuttista metanolia ja 3,57 g natriumsyanoboorihydridiä, saatiin 2,41 g otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 122 °C.

30

ESIMERKKI 14

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(2-kloorifenyyli)etanoli (yhdiste n:o 3-11)

5

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 6, mutta käyttämällä 2 g 2-amino-1-(2-kloorifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 11), 3,11 g metyyli-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3), 60 ml bentseeniä, 50 ml absoluuttista metanolia ja 2,3 g natriumsyanoboorihydridiä, saatiin 3,25 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,39$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaattia kehitysliuottimena).

10

ESIMERKKI 15

15

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(4-kloorifenyyli)etanoli (yhdiste n:o 3-12)

20

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 12, mutta käyttämällä 2 g 2-amino-1-(4-kloorifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 12), 3,11 g metyyli-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3), 60 ml bentseeniä, 50 ml absoluuttista metanolia ja 2,7 g natriumsyanoboorihydridiä, saatiin 1,54 g otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 78-79 °C.

25

ESIMERKKI 16

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-fluorifenyyli)etanoli (yhdiste n:o 3-13)

30

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 6, mutta käyttämällä 2 g 2-amino-1-(3-fluorifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan

valmistusesimerkissä 13), 3,44 g metyyli-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3), 60 ml bentseeniä, 60 ml absoluuttista metanolia ja 3,6 g natriumsyanoboorihydridiä, saatiin 1,18 g otsikkoyhdistettä kiteiden muodossa, joiden sulamispiste oli 52 °C.

5

ESIMERKKI 17

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3,4,5-trimetoksifenyyli)etanoli (yhdiste n:o 3-16)

10

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 6, mutta käyttämällä 2 g 2-amino-1-(3,4,5-trimetoksifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 14), 2,35 g metyyli-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3), 70 ml bentseeniä, 60 ml absoluuttista metanolia ja 4,8 g natriumsyanoboorihydridiä, saatiin 3,14 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,21$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaattia kehitysluottimena).

15

ESIMERKKI 18

20

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-fenoksifenyyli)etanoli (yhdiste n:o 3-26)

25

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 6, mutta käyttämällä 2 g 2-amino-1-(3-fenoksifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 15), 3,4 g metyyli-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3), 70 ml bentseeniä, 60 ml absoluuttista metanolia ja 3,7 g natriumsyanoboorihydridiä, saatiin 1,27 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,26$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaattia kehitysluottimena).

30

ESIMERKKI 19

2-{2-[4-(2-Hydroksietyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1(S)-fenyylietanoli
(yhdiste n:o 7-1)

5

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 3, mutta käyttämällä 1,4 g 2-amino-1(S)-fenyylietanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 16), 2,4 g 2-[4-(2-oksopropoksi)fenyyli]etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 7), 100 ml bentseeniä, 100 ml absoluuttista metanolia ja 0,95 g natriumsyanoboorihydridiä käytettiin ja että reaktion mentyä loppuun reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute väkevöitiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa ja konsentraatti puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin 30:1 välistä tilavuusseosta eluenttina. 0,53 g otsikkoyhdistettä saatiin kiteinä, joiden sulamispiste oli 93-96 °C (jälleenkiteytyksen jälkeen etyyliasetaatista).

ESIMERKKI 20

20 **2-[2-(3-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli 1/4 hydraatti** (yhdiste 3-2)

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 6, mutta käyttämällä 2 g 2-amino-1-(3-kloorifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 8), 3,11 g metyyli-3-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 17), 70 ml bentseeniä, 60 ml absoluuttista metanolia ja 2,45 g natriumsyanoboorihydridiä, saatiin 2,57 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,38$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaattia kehitysluottimena).

30

ESIMERKKI 21

2-[2-(2-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli (yhdiste n:o 3-3)

5

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 6, mutta käyttämällä 2 g 2-amino-1-(3-kloorifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 8), 3,11 g metyyli-2-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 18), 70 ml bentseeniä, 60 ml absoluuttista metanolia ja 2,5 g natriumsyanoboorihydridiä, saatiin 3,11 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,30$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaattia kehitysliuottimena).

10

ESIMERKKI 22

15

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyyli-2-kloorifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli (yhdiste n:o 3-28)

20

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 6, mutta käyttämällä 5,15 g 2-amino-1-(3-kloorifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 8), 10,3 g metyyli-3-kloori-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 19), 200 ml bentseeniä, 100 ml absoluuttista metanolia ja 6 g natriumsyanoboorihydridiä, saatiin 1,2 g otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 83-103 °C (jälleenkiteytyksen jälkeen etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta).

25

ESIMERKKI 23

30

2-[2-(4-Karbamoyylimetyyli-2-kloorifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli 1/8 hydraatti (yhdiste n:o 4-6)

Liuos, joka sisälsi 2 g 2-[2-(4-metoksikarbonyylimetyyli-2-kloorifenoksi)-1-

- metyylietyyli]amino-1-(3-kloorifenyli)etanolia (valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä 22) liuotettiin 50 ml:aan metanolia, kyllästettiin kaasumaisella ammoniakilla reaktioastiassa samalla jäähdyttäen jäällä, jonka jälkeen reaktioastia suljettiin tiiviisti ja annettiin seistä huoneen lämpötilassa yhden viikon ajan.
- 5 Tämän jälkeen liuotin (metanoli) poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa ja jäännös jälleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 0,55 g otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 99-101 °C.

ESIMERKKI 24

10

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-kloorifenyli)etanolin fumaraatti (yhdisteen n:o 3-1 fumaraatti)

- Seos, joka sisälsi 10,0 g 2-[2-(4-metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-kloorifenyli)etanolia (valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä 3) ja 2,8 g muurahaishappoa, liuotettiin metanoliin ja sitten metanoli poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Jäännös jälleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 11,5 g otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 130-146 °C.

20

ESIMERKKI 25

2-{2-[3,4-Bis(hydroksimetyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-(3-kloorifenyli)etanoli (yhdiste n:o 7-7)

- 25 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1, mutta käyttämällä 2,53 g 2-{2-[3,4-bis(metoksikarbonyyli)fenoksi]1-metyylietyyli}amino-1-(3-kloorifenyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 20), 0,91 g litiumalumiinihydridiä ja 100 ml kuivaa tetrahydrofuraania ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 5:1 tilavuusseosta eluenttina, saatiin 1,04 g
- 30 otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,37$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 5:1 tilavuusseosta kehitysliuot-

timena).

ESIMERKKI 26

- 5 **2-{2-[4-(1,1,2,2-Tetrakis(etoksikarbonyyli)etyyli]fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-(3-kloorifenyli)etanoli** (yhdiste n:o 3-22)

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 6, mutta käyttämällä 1 g 2-amino-1-(3-kloorifenyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 8), 3 g 4-[1,1,2,2-tetrakis(etoksikarbonyyli)etyyli]fenoksisasetonia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 22), 100 ml kuivaa bentseeniä, 50 ml absoluuttista metanolia ja 920 mg natriumsyanoboorihydridiä ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, saatiin 0,4 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,35$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaattia kehitysluottimena).

ESIMERKKI 27

- 20 **2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1(R)-metyylietyyli]amino-1(R)-fenyylietanoli** (yhdiste n:o 3-29)

870 mg tetrabutyylammoniumkloridia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 510 mg N-[2-(4-metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1(R)-metyylietyyli]-2(R)-t-butyylidime-tyylisilyylioksi-2-fenyylietaaniamiinia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 29) 15 ml:ssa tetrahydrofuraania ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kaksi tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin vedellä ja vesiseos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla ja sitten liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaattia eluenttina, jolloin saatiin 0,23 g otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 69-70 °C.

$[\alpha]_D^{23} -20,0^\circ$ (c = 1,000, kloroformi).

5

ESIMERKKI 28

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1(S)-metyylietyyli]amino-1(S)-fenyylietanoli (yhdiste n:o 3.29)

- 10 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 27, mutta käyttämällä 970 mg N-[2-(4-metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1(S)-metyylietyyli]-2(S)-t-butyylidimetyylisilylioksi-2-fenyylietaaniamiinia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 30), 20 ml tetrahydrofuraania ja 1,7 g tetrabutyyliammoniumfluoridia, saatiin 0,58 g otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden
- 15 sulamispiste oli 70-71 °C.

$[\alpha]_D^{23} +21,2^\circ$ (c = 1,02, kloroformi).

20

ESIMERKKI 29

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1(S)-metyylietyyli]amino-1(R)-fenyylietanoli (yhdiste n:o 3.29)

25

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 27, mutta käyttämällä 460 mg N-[2-(4-metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1(S)-metyylietyyli]-2(R)-t-butyylidimetyylisilylioksi-2-fenyylietaaniamiinia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 31), 15 ml tetrahydrofuraania ja 780 mg
- 30 tetrabutyyliammoniumfluoridia, saatiin 0,23 g otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 89-90 °C.

$[\alpha]_D^{23} -44,9^\circ$ (c = 1,002, kloroformi).

35

ESIMERKKI 30

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1(R)-metyylietyyli]amino-1(S)-fenyylietanoli (yhdiste n:o 3-29)

5

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 27, mutta käyttämällä 880 mg N-[2-(4-metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1(R)-metyylietyyli]-2(S)-t-butyylidimetyylisilyylioksi-2-fenyylietaaniamiinia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 32), 20 ml tetrahydrofuraania ja 1,5 g tetra-

10 rabutyyliammoniumfluoridia, saatiin 0,5 g otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 90-91 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +45,2^{\circ}$ (c = 1,000, kloroformi).

15

ESIMERKKI 31

2-[2-(3-Metoksikarbonyylimetyyli-4-hydroksifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-fenyylietanoli 1/4 hydraatti (yhdiste n:o 3-60)

20

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 6, mutta käyttämällä 0,72 g 2-amino-1-fenyylietanoliä, 1,5 g metyyli-2-hydroksi-5-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä

25 21), 60 ml bentseeniä, 50 ml absoluuttista metanolia ja 1,9 g natriumsyano-

boorihydridiä ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, saatiin 0,7 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,40$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 10:1 tilavuusse-

30 osta kehitysluottimena).

ESIMERKKI 32

2-{2-[2,4-Bis(hydroksimetyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli 1/4 hydraatti (yhdiste n:o 7-8)

5

Suorittamalla samnlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1, mutta käyttämällä 1,28 g 2-{2-[2,4-bis(metoksikarbonyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-(3-kloorifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 33), 0,463 g litiumalumiinihydridiä ja 70 ml kuivaa tetrahydrofuraania ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 4:1 tilavuusseosta eluenttina, saatiin 0,78 g

10 otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,34$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 4:1 tilavuusseosta kehitysliuottime-
na).

15

ESIMERKKI 33

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyyli-2-hydroksifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli (yhdiste n:o 3-23)

20

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 6, mutta käyttämällä 2 g 2-amino-1-(3-kloorifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 8), 3,07 g metyyli-3-hydroksi-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 34), 70 ml kuivaa bentseeniä, 60 ml absoluuttista metanolia ja 1,7 g natriumsyanoboorihydridiä ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaattia eluenttina, saatiin 2,62 g otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 68 °C.

25

30

ESIMERKKI 34

2-{2-[2-Kloori-4-(N-hydroksikarbamoyylimetyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}-1-(3-kloorifenyli)etanoli (yhdiste n:o 4-15)

5

Seos, joka sisälsi 2,0 g 2-[2-(4-metoksikarbonyylimetyyli-2-kloorifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-kloorifenyli)etanolia (valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä 22), 6,25 g hydroksyyliamiinin hydrokloridia, 50 ml metanolia ja 11 ja trietyyliamiinia, annettiin seistä huoneen lämpötilassa 8 päivää ja sitten liuotin (metanoli) poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös sekoitettiin etyyliasetaattiin ja natriumkloridin vesiliuokseen. Sitten etyyliasetaattikeroos erotettiin ja pestiin natriumkloridin vesiliuoksella; se kuivattiin sitten vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 5:2 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 1,1 g otsikkoyhdistettä lasimaisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 65-67 °C.

10

15

ESIMERKKI 35

20

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3,5-t-butyli-4-hydroksifenyli)etanoli 1/2 fumaraatti (yhdisteen 3-27 1/2 fumaraatti)

25

Samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 6, toistettiin, paitsi että käytettiin 3 g 2-amino-1-(3,5-di-t-butyli-4-hydroksifenyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 35), 2,2 g metyyli-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3), 100 ml bentseeniä, 60 ml absoluuttista metanolia ja 4 g natriumsyanoboorihydridiä ja että tuote puhdistettiin toistuvalla kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä sitten bentseenin ja etyyliasetaatin välistä 1:1 tilavuusseosta. 2,1 g 2-[2-(4-metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3,5-di-t-butyli-4-hydroksifenyli)etanolia saatiin. Tämä tuote sekoitettiin sitten 246 mg:aan

30

muurahaishappoa ja seos jälleenkiteytettiin etyyliasetaatista, saatiin 1,5 g otsikkoyhdistettä kiteinä, joisen sulamispiste oli 171-174 °C.

ESIMERKKI 36

5

2-[2-(4-Karboksimetyyli-2-kloorifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli 1/4 hydraatti (yhdiste n:o 2-12)

10 Liuos, joka sisälsi 6,0 g kaliumhydroksidia 10 ml:ssa vettä, lisättiin liuokseen, joka sisälsi 2,3 g 2-[2-(4-metoksikarbonyylimetyyli-2-kloorifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-kloorifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä 22) 90 ml:ssa metanolia ja tuloksena saadun seoksen annettiin seistä yön yli. Tämän jälkeen reaktioseos kaadettiin jääveteen ja seoksen pH säädettiin arvoon 7 lisäämällä 1 N vesipitoista kloorivetyhappoa, jonka jälkeen sitä säteilytettiin ultraäänialloilla. Kiteet, jotka saostuivat, kerättiin suodattamalla ja jälleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 0,97 g otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 188-192 °C.

15

ESIMERKKI 37

20

2-{2-[4-(Ó-Metoksikarbonyyli-Ó-hydroksimetyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-(3kloorifenyyli)etanoli (yhdiste n:o 6-11)

25 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 6, mutta käyttämällä 5,2 g metyyli-4-(2-oksopropoksi)mandelaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 8), 80 ml kuivaa bentseeniä, 80 ml absoluuttista metanolia ja 4,2 g natriumsyanoboorihydridiä ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaattia eluenttia, saatiin 3,87 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,27$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaattia kehitysliuoksena).

30

ESIMERKKI 38

2-{2-[4-(2-Asetoksietyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli} amino-1-(3-kloorifenyli)etanoli
(yhdiste n:o 8-1)

5

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 6, mutta käyttämällä 2 g 2-[4-(2-oksopropoksi)fenyyli]etyyliasetaatia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 37), 1,45 g 2-amino-1-(3-kloorifenyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 8), 60 ml kuivaa bentseeniä,
10 50 ml absoluuttista isopropanolia ja 2,06 g natriumsyanoboorihydridiä ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatia ja heksaanin välistä 1:1 tilavuusseosta eluenttina, saatiin 0,49 g
15 otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,34$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatia ja heksaanin välistä 1:1 tilavuusseosta kehitysliuoksena).

ESIMERKKI 39

2-{2-[4-Bis(metoksikarbonyyli)metyylifenoksi]-1-metyylietyyli} amino-1-(3-kloorifenyli)etanoli (yhdiste n:o 3-18)

20

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 6, mutta käyttämällä 0,42 g dimetyyli-4-(2-oksopropoksi)fenyylimalonaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 38), 0,26 g 2-amino-1-(3-kloorifenyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 8), 50 ml kuivaa bentseeniä, 50 ml absoluuttista metanolia ja 0,9 g natriumsyanoboorihydridiä ja
25 sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatia eluenttina, saatiin 0,4 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,28$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatia kehitysliuottimena).
30

ESIMERKKI 40

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3,5-dikloori-fenyyli)etanoli (yhdiste n:o 3-15)

5

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 3, mutta käyttämällä 3,0 g 2-amino-1-(3,5-dikloorifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 39), 3,87 g metyyli-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasettaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3), 80 ml bentseeniä, 60 ml absoluuttista metanolia ja 2,9 g natriumsyanoboorihydridiä ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasettaattia eluenttina, saatiin 3,6 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,51$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasettaattia kehitysluottimena).

15

ESIMERKKI 41

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-kloori-4-fluorifenyyli)etanoli (yhdiste n:o 3-41)

20

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 3, mutta käyttämällä 3,0 g 2-amino-1-(3-kloori-4-fluorifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 40), 4,22 g metyyli-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasettaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3), 80 ml bentseeniä, 60 ml absoluuttista metanolia ja 3,5 g natriumsyanoboorihydridiä ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasettaattia eluenttina, saatiin 3,31 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,22$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasettaattia kehitysluottimena).

25
30

ESIMERKKI 42

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-bromifenyyli)etanolia (yhdiste n:o 3-14)

5

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 3, mutta käyttämällä 3,0 g 2-amino-1-(3-bromifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 41), 3,67 g metyyli-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3), 80 ml bentseeniä, 60 ml
10 absoluuttista metanolia ja 3,1 g natriumsyanoboorihydriä ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaattia eluenttina, saatiin 3,33 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,25$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaattia kehitysliuottimena).

15

ESIMERKKI 43

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-trifluorimetyylifenyyli)etanoli (yhdiste n:o 3-66)

20

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 3, mutta käyttämällä 3,0 g 2-amino-1-(3-trifluorimetyylifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 42), 3,89 g metyyli-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3), 80 ml bentseeniä, 60 ml absoluuttista metanolia ja 4,0 g natriumsyanoboorihydriä ja
25 sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaattia eluenttina, saatiin 2,2 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,32$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaattia kehitysliuottimena).

30

ESIMERKKI 44

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-metoksifenyli)etanoli (yhdiste n:o 3-62)

5

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 3, mutta käyttämällä 2,5 g 2-amino-1-(3-metoksifenyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 43), 4,0 g metyyli-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3), 80 ml bentseeniä, 60 ml absoluuttista metanolia ja 2,75 g natriumsyanoboorihydridiä ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaattia eluenttina, saatiin 3,11 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,21$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaattia kehitysluottimena).

15

ESIMERKKI 45

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-metyylifenyyli)etanoli (yhdiste n:o 3-61)

20

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 3, mutta käyttämällä 2,5 g 2-amino-1-(3-metyylifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 44), 4,4 g 4-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 3), 80 ml bentseeniä, 60 ml absoluuttista metanolia ja 4,5 g natriumsyanoboorihydridiä ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaattia eluenttina, saatiin 3,2 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,24$ (ohutkerroskromatografia käyttämällä etyyliasetaattia kehitysluottimena).

25

ESIMERKKI 46

2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1(R)-metyylietyyli]amino-1(R)-(3-kloorifenyyli)etanoli (yhdiste n:o 3-1)

5

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 27, mutta käyttämällä 3,02 g N-[2-(4-metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1(R)-metyylietyyli]-2(R)-t-butyylidimetyylisilylioksi-2-(3-kloorifenyyli)etaaniamiinia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 50), 4,81 g tetrabutyylammoniumfluoridia ja 100 ml tetrahydrofuraania, saatiin 1,7 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,39$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaattia kehitysliuottimena).

10

15 $[\alpha]_D^{23} -13,2^\circ$ ($c = 0,99$, metanoli).

ESIMERKKI 47

20 **2-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1(R)-metyylietyyli]amino-1(R)-(3-kloorifenyyli)etanolin fumaraatti (yhdisteen n:o 3-1 fumaraatti)**

30 ml heksaania lisättiin hitaasti liukseen, joka sisälsi 1,6 g 2-[2-(4-metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1(R)-metyylietyyli]-1(R)-(3-kloorifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä 46) ja 491 mg muurahaishappoa 5 ml:ssa etyyliasetaattia samalla kun säteilytettiin ultraääniäalloilla. Kiteet, jotka saostuivat, kerättiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,95 g otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 73-78 °C.

30 $[\alpha]_D^{23} -19,4^\circ$ ($c = 1,01$, metanoli).

ESIMERKKI 48

5-[4-{2(R)-[2(R)-(3-Kloorifenyli)-2-hydroksietyyliamino]propoksi}bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dioni (yhdiste n:o 5-1)

5

88 g tetrabutyyliammoniumfluoridia lisättiin samalla jäähdyttäen jäällä liuokseen, joka sisälsi 46,2 g 5-[4-{2(R)-[2(R)-(3-kloorifenyli)-2-t-butyylidimetyylisilyyliok-siketyyliamino]propoksi}bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dionia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 52) 500 ml:ssa tetrahydrofuraania ja tuloksena
 10 saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15 tuntia. Tämän jälkeen tetrahydrofuraaniliuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös sekoitettiin veteen ja uutettiin sitten etyyliasetaatilla. Uute pestiin natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin sitten vedettömän natriumsulfaatin avulla. Etyyliasetaattikerros poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja
 15 etanolin välistä 5:1 tilavuusseosta eluenttina. Näin saadut raakakiteet jälleenkiteytettiin etyyliasetaatin ja etanolin seoksesta, jolloin saatiin 27,1 g otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 100-112 °C.

20 $[\alpha]_D^{23} -4,4^\circ$ (c = 1,005, metanoli).

ESIMERKKI 49

25

5-[4-{2-[2-(2-Naftyli)-2-hydroksietyyliamino]propoksi}bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dioni (yhdiste n:o 5-2)

30

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 2, mutta käyttämällä 520 mg 2-amino-1-(2-naftyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 9), 650 mg 5-[4-(2-oksopropoksi)bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dionia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 2), 150 ml bentseeniä, 100 ml absoluuttista metanolia ja 1,25 g natriumboorihydridiä ja sitten puhdistaa-

malla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 5:1 tilavuusseosta eluenttina, saatiin 0,49 g otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulmaisipiste oli 115-145 °C.

5

ESIMERKKI 50

5-[4-{2-[2-(3-Trifluorimetyylifenyyli)-2-hydroksietyyliamino]propoksi}bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dioni (yhdiste n:o 5-3)

- 10 Suorittamalla samnlainen menettely kuin esimerkissä 2, mutta käyttämällä 5,88 g 2-amino-1-(3-trifluorimetyylifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 42), 8 g 5-[4-(2-oksopropoksi)bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dionia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 2), 200 ml bentseeniä, 150 ml absoluuttista metanolia ja 5,4 g natriumsyanoboorihydridiä ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaattia eluenttina, saatiin 4,8 g otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamisipiste oli 100-105 °C.

VALMISTUSESIMERKKI 1

20

2-[2-(4-Metoksikarbonyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli

25

Samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 22, toistettiin, paitsi että käytettiin 3,43 g 2-amino-1-(3-kloorifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 8), 4,5 g metyyli-4-(2-oksopropoksi)bentsoaattia (valmistettu kuten kuvataan Euroopan patenttijulkaisussa n:o 6735), 100 ml bentseeniä, 100 ml absoluuttista metanolia ja 2,7 g natriumboorihydridiä, saatiin otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamisipiste oli 99-101 °C.

30

VALMISTUSESIMERKKI 2

5-[4-(2-Oksopropoksi)bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dioni

5 2(a) 1-(4-Aminofenoksi)propan-2-onin hydrokloridi

Vetyvirta laskettiin seoksen läpi, joka sisälsi 19,6 g 1-(4-nitrofenoksi)propan-2-onia, 300 ml metanolia, 30 ml väkevöityä vesipitoista kloorivetyhappoa ja 4 g 10 % p/t palladium-puuhiilellä huoneen lämpötilassa 5 tuntia. Tämän jälkeen katalysaattori suodatettiin pois ja suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin 20 g otsikkoyhdistettä.

2(b) Etyyli-2-kloori-3-[4-(2-oksopropoksi)fennyli]propionaatti

15 50 ml 35 % p/t vesipitoista kloorivetyhappoa lisättiin seokseen, joka sisälsi 20 g 1-(4-aminofenoksi)-propan-2-onin hydrokloridia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] ja 400 ml asetonia ja sitten liuos, joka sisälsi 12 g natriumnitriittiä 20 ml:ssa vettä, lisättiin pisara kerrallaan tuloksena saatuun seokseen samalla jäähdyttäen jäällä; seosta sekoitettiin sitten samassa lämpötilassa 20 20 minuuttia. Tämän jälkeen lisättiin 130 g etyyliakrylaattia ja sitten 3,2 g kuparioksidia annoksina seokseen ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yhden tunnin ajan. Sitten reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa ja konsentraatti sekoitettiin veteen ja etyyliasetaattiin. Etyyliasetaattikerros erottiin, pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla; liuotin poistettiin sitten tislaamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä hekseenin ja etyyliasetaatin välistä 5:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 11,3 g otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,31$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä hekseenin ja etyyliasetaatin välistä 5:1 tilavuusseosta kehitysluottimena).

2(c) 5-[4-(2-Oksopropoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni

- Seos, joka sisälsi 12 g etyyli-2-kloori-3-[4-(2-oksopropoksi)fenyyli]propionaattia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä], 5 g tioureaa ja 30 ml sulfolaa-
- 5 nia, kuumennettiin lämpötilassa 90 °C kolme tuntia ja sitten lisättiin 100 ml metoksisetanolia seokseen, jota sitten kuumennettiin vielä 4 tuntia. Tämän jälkeen lisättiin 40 ml vettä ja 20 ml väkevöityä vesipitoista kloorivetyhappoa reaktio-
- 10 seokseen ja tuloksena saatua seosta kuumennettiin 4,5 tuntia öljyhauteessa, joka pidettiin lämpötilassa 100 °C. Tämän jälkeen reaktioseos sekoitettiin veteen ja etyyliasetaattiin ja sitten etyyliasetaattikerros erotettiin, pestiin vedellä ja
- kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla; liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatogra-
- 15 fialla silikageelin läpi käyttämällä gradientteliuointimenetelmää ja heksaanin ja etyyliasetaatin 3:2 ja 2:3 tilavuusseoksella eluenttina, jota seurasi jälleenkiteytys etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä kiteinä,
- joiden sulamispiste oli 158-159 °C.

VALMISTUSESIMERKKI 3**20 Metyyli-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaatti**

- Seos, joka sisälsi 74,6 g metyyli-4-hydroksifenyyliasetaattia, 92,2 g bromiasetonia, 125 g kaliumkarbonaattia ja 750 ml dimetyyliformamidia sekoitettiin huoneen lämpötilassa yksi päivä. Tämän jälkeen reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla
- 25 alennetussa paineessa. Tuloksena saatu konsentraatti sekoitettiin veteen ja uutettiin sitten etyyliasetaatilla. Uute pestiin natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla; liuotin poistettiin sitten tislaamalla alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja bentseenin välistä 1:8 tilavuusseosta eluenttina,
- 30 jolloin saatiin otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,43$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin ja bentseenin välistä 1:7 tilavuusseosta kehitysluottimena).

VALMISTUSESIMERKKI 4

Metyyli-4(2-oksopropoksi)sinnamaatti

- 5 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 3, mutta käyttämällä 16 g metyyli-4-hydroksisinnamaattia, 14,9 g bromiasetonia, 20 g kaliumkarbonaattia ja 150 ml dimetyyliformamidia, saatiin otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 117-118 °C (jälleenkiteytyksen jälkeen etyyliasetaatista).

10

VALMISTUSESIMERKKI 5

Metyyli-3-[4-(2-oksopropoksi)fenyyli]propionaatti

- 15 Vetyvirta laskettiin liuoksen läpi, joka sisälsi 4 g 4-(2-oksopropoksi)sinnamaattia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 4) seoksessa, joka sisälsi 200 ml metanolia ja 100 ml tetrahydrofuraania ja 2 g 10 % P7P palladium-puuhiilen läsnäollessa huoneen lämpötilassa kaksi tuntia. Tämän jälkeen katalysaattori suodatettiin pois ja suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa.
- 20 Tuloksena saatu konsentraatti puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatia eluenttina, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,54$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 2:1 tilavuusseosta kehitysluottimena).

25

VALMISTUSESIMERKKI 6

Metyyli-3[4-(oksi)propoksi)fenyyli]laktaatti

- 30 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 3, mutta käyttämällä 1,8 g metyyli-4-hydroksifenyyllilaktaattia, 1,63 g bromiasetonia, 1,65 g kaliumkarbonaattia ja 150 ml dimetyyliformamidia, saatiin otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,32$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä

heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 1:1 tilavuusseosta kehitysliuottimena).

VALMISTUSESIMERKKI 7

5 2-[4-(2-Oksopropoksi)fenyli]etanoli

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 3, mutta käyttämällä 10 g 2-(4-hydroksifenyli)etanolia, 21,6 g bromiasetonia, 30 g kaliumkarbonaattia ja 100 ml dimetyyliformamidia, saatiin otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,31$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 1:1 tilavuusseosta kehitysliuottimena).

VALMISTUSESIMERKKI 8

15 2-Amino-1-(3-kloorifenyli)etanoli

140 g 3-klooribentsaldehydiä lisättiin pisara kerrallaan seokseen, joka sisälsi 112 g trimetyylisilyylinitriiliä ja 0,1 g sinkkijodidia ja tuloksena saatu seos kuumennettiin öljyhautteessa, joka pidettiin lämpötilassa 90 °C 2,5 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos lisättiin pisara kerrallaan seokseen, joka sisälsi 50 mg litiumalumiinihydridiä ja 1200 ml tetrahydrofuraania ja sitten seosta kuumennettiin palautuksessa 40 minuuttia. Sitten se jäähdytettiin jäällä, jonka jälkeen lisättiin 50 ml vettä, 50 ml natriumhydroksidin 15 % p/t vesiliuosta ja 50 ml vettä mainitussa järjestyksessä. Liukenemattomat aineet suodatettiin pois ja suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Konsentraatti puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin, etanolin ja trietyyliamiinin välistä 10:4:1 tilavuusseosta eluenttina, jota seurasi tisläminen in vacuo, jolloin saatiin otsikkoyhdiste nesteenä, jonka kiehumispiste oli 140-141 °C/2,5 mmHg (333 Pa).

30

VALMISTUSESIMERKKI 9

2-Amino-1-(2-naftyyli)etanoli

- 5 Seos, joka sisälsi 7,4 g 2-naftaldehydiä, 9,93 g trimetyylisilyyliniiriä ja katalyyttisen määrän sinkkijodidia, kuumennettiin öljyhauteessa, joka pidettiin lämpötilassa 90 °C kaksi tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos lisättiin pisara kerrallaan seokseen, joka sisälsi 5,7 g litiumalumiinihydridiä ja 500 ml tetrahydrofuraania samalla jäähdyttäen jäällä ja tuloksena saatua seosta kuumennettiin sitten
- 10 palautuksessa kolme tuntia, jonka jälkeen lisättiin 5,7 ml vettä, 5,7 ml natriumhydroksidin 15 % p/t vesiliuosta ja 17,1 ml vettä pisara kerrallaan mainitussa järjestyksessä. Liukenemattomat aineet suodatettiin pois ja suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Kiteet, jotka saatiin konsentraatista, jälleenkiteytettiin etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 113-116 °C.
- 15

VALMISTUSESIMERKKI 10

2-Amino-1-(1-naftyyli)etanoli

20

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 9, mutta käyttämällä 7,4 g 1-naftaldehydiä, 9,93 g trimetyylisilyyliniiriä, katalyyttistä määrää sinkkijodidia ja 500 ml tetrahydrofuraania, saatiin otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 124-126,5 °C.

25

VALMISTUSESIMERKKI 11

2-Amino-1-(2-kloorifenyli)etanoli

30

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 8, mutta käyttämällä 6,75 g 2-klooribentsaldehydiä, 9,93 g trimetyylisilyyliniiriä, katalyyttistä määrää sinkkijodidia, 5,7 g litiumalumiinihydridiä ja 500 ml

tetrahydrofuraania, saatiin otsikkoyhdistettä nesteenä, jonka kiehumispiste oli 132 °C/2 mmHg (266 Pa).

VALMISTUSESIMERKKI 12

5

2-Amino-1-(4-kloorifenyli)etanoli

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 8, mutta käyttämällä 6,75 g 4-klooribenstaldehydiä, 9,93 g trimetyylisilyylnitriiliä, 10 katalyyttistä määrää sinkkijodidia, 5,7 g litiumalumiinihydridiä ja 500 ml tetrahydrofuraania, saatiin otsikkoyhdistettä nesteenä, jonka kiehumispiste oli 141 °C /2 mmHg (266 Pa).

VALMISTUSESIMERKKI 13

15

2-Amino-1(3-fluorifenyli)etanoli

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 8, mutta käyttämällä 6 g 3-fluoribentsaldehydiä, 12,5 ml trimetyylisilyylnitriiliä, 20 katalyyttistä määrää sinkkijodidia, 5,7 g litiumalumiinihydridiä ja 500 ml tetrahydrofuraania, saatiin otsikkoyhdistettä nesteenä, jonka kiehumispiste oli 117 °C/1,5 mmHg (200 Pa).

VALMISTUSESIMERKKI 14

25

2-Amino-1-(3,4,5-trimetoksifenyli)etanoli

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 9, mutta käyttämällä 9,42 g 3,4,5-trimetoksibentsaldehydiä, 12,5 ml trimetyylisilyylnitriiliä, katalyyttistä määrää sinkkijodidia, 5,7 g litiumalumiinihydridiä ja 30 500 ml tetrahydrofuraania, saatiin otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 141 °C (jääleenkiteytyksen jälkeen etyyliasetaatista).

VALMISTUSESIMERKKI 15

2-Amino-1-(3-fenoksifenyli)etanoli

- 5 10 g 3-fenoksibentsaldehydin syanohydriiniä lisättiin pisara kerrallaan seokseen, joka sisälsi 5,1 g litiumalumiinihydridiä ja 500 ml tetrahydrofuraania samalla jäähdyttäen jäällä ja tuloksena saatua seosta kuumennettiin palautuksessa 4 tuntia. Tämän jälkeen lisättiin 5 ml vettä, 6 ml natriumhydroksidin 15 % p/t vesiliuosta ja 18 ml vettä mainitussa järjestyksessä reaktioseokseen samalla
- 10 jäähdyttäen jäällä. Liukenemattomat aineet suodatettiin pois ja suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Konsentraatti puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 3:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,32$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin, etanolin ja trietyyliamiinin välistä 5:5:1 tilavuusseosta kehitysluottimena).
- 15

VALMISTUSESIMERKKI 16

20 **16(a) Etyyli-(S)- α -t-butyylidimetyylisilyyloksi- α -fenyyliasetaatti**

Liuos, joka sisälsi 31,4 g t-butyylidimetyylisilyylikloridia 200 ml:ssa dimetyyliformamidia lisättiin pisara kerrallaan liuokseen, joka sisälsi 25 g etyyli-(S)-(+)-mandelaattia ja 28,4 g imidatsolia 800 ml:ssa dimetyyliformamidia ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin yön yli lämpötilassa 40 °C. Tämän jälkeen dimetyyliformamidiliuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä hekseenin ja etyyliasetaatin välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin otsikkoyhdiste, jonka $R_f = 0,84$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä hekseenin ja etyyliasetaatin välistä 10:1 tilavuusseosta kehitysluottimena).

25

30

16(b) 2(S)-t-Butyylidimetyylisilyylioksi-2-fenyylietanoli

15,5 g natriumboorihydridiä lisättiin annoksittain samalla jäähdyttäen jäällä liuokseen, joka sisälsi 20 g etyyli-(S)- α -t-butyylidimetyylisilyylioksi- α -fenyyliasettaattia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 500 ml:ssa absoluuttista metanolia ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin yön yli huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen lisättiin 10 g natriumboorihydridiä annoksittain samalla jäähdyttäen jäällä. Sitten reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5 tuntia, jonka jälkeen se väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa ja konsentraatti sekoitettiin veteen ja etyyliasetattiin. Etyyliasetattikerros erotettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla ja sitten liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä raaka-
 tuotteena.

15 16(c) 2(S)-t-Butyylidimetyylisilyylioksi-2-fenyylieytyyliatsidi

Liuos, joka sisälsi 13,36 g raakaa 2(S)-t-butyylidimetyylisilyylioksi-2-fenyylietanolia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] ja 5,36 g trietyyliammiinia 450 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytettiin jää-asetoni-hauteessa. Liuos, joka sisälsi 6,68 g metaanisulfonyylikloridia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin pisara kerrallaan liuokseen ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin yhden tunnin ajan samalla jäähdyttäen jäällä. Tetrahydrofuraaniliuotin poistettiin sitten tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös sekoitettiin veteen, etyyliasetattiin ja natriumkloridin vesiliuokseen. Etyyliasetattikerros erotettiin, pestiin natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla; liuotin poistettiin sitten tislamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös liuotettiin 300 ml:aan dimetyyliformamidia ja 10,48 g natriumatsidia lisättiin näin saatuun liuokseen, jota sitten sekoitettiin yön yli lämpötilassa 80 °C. Tämän jälkeen reaktioseos vapautettiin dimetyyliformamidiluottimesta tislamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös sekoitettiin etyyliasetattiin ja natriumkloridin vesiliuokseen. Etyyliasetattikerros erotettiin, pestiin natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Etyy-

liasetaattikerros poistettiin sitten tislaamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja hekseen välistä 1:50 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä.

5

16(d) 2-Amino-1(S)-fenyylietanoli

Seos, joka sisälsi 2,6 g litiumalumiinihydridiä 400 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytettiin jää-asetoni-hauteessa ja liuos, joka sisälsi 9,4 g 2(S)-t-butyylidime-
 10 tyylisilylioksi-2-fenyylietyyliatsidia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (c) edel-
 lä] 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin pisara kerrallaan jäähtyneeseen seokseen. Seosta sekoitettiin yhden tunnin ajan samalla jäähdyttäen jäällä, jonka jälkeen lisättiin 2,6 ml vettä, 2,6 ml natriumhydroksidin 15 % p/t vesiliuosta ja 7,8 ml vettä pisara kerrallaan reaktioseokseen mainitussa järjestyksessä. Liu-
 15 kenemattomat aineet suodatettiin pois ja suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatogra-
 fialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 1:2 tilavuusse-
 osta eluenttina, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 69-70 °C.

20

VALMISTUSESIMERKKI 17

Metyyli-3-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaatti

25 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 3, mutta käyttämällä 2,8 g metyyli-3-hydroksifenyyliasetaattia, 3,5 g bromiaseto-
 nia, 4 g kaliumkarbonaattia ja 30 ml dimetyyliformamidia, saatiin otsikkoyhdistet-
 tä, jonka $R_f = 0,41$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyy-
 liasetaatin ja hekseen välistä 2:5 tilavuusseosta kehitysliuottimena).

30

VALMISTUSESIMERKKI 18

Metyyli-2-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaatti

- 5 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 3, mutta käyttämällä 15,6 g metyyli-2-hydroksifenyyliasetaattia, 34 g bromiasetonia, 25 g kaliumkarbonaattia ja 170 ml dimetyyliformamidia, saatiin otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,39$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 3:1 tilavuusseosta kehitysluottimena).

10

VALMISTUSESIMERKKI 19

Metyyli-3-kloori-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaatti

- 15 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 3, mutta käyttämällä 20 g metyyli-3-kloori-4-hydroksifenyyliasetaattia, 27 g bromiasetonia, 28 g kaliumkarbonaattia ja 300 ml dimetyyliformamidia, saatiin otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,33$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 3:1 tilavuusseosta kehitysluottimena).

20

VALMISTUSESIMERKKI 20

2-{2-[3,4-Bis(metoksikarbonyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli

25

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 6, mutta käyttämällä 2 g 2-amino-1-(3-kloorifenyyli)etanolia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 8), 3,73 g dimetyyli-4-(2-oksopropoksi)ftalaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 54), 70 ml bentseeniä, 60 ml absoluuttista metanolia ja 1,32 g natriumboorihydridiä, saatiin otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,29$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaattia kehitysluottimena).

30

uottimena).

VALMISTUSESIMERKKI 21

5 Metyyli-2-hydroksi-5-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaatti

Seos, joka sisälsi 5 g 2,5-dihydroksifenyylietikkahappoa 15 ml:ssa absoluuttista metanolia ja 15 ml vetykloridin 4 N liuosta dioksaanissa, annettiin seistä yön yli, jonka jälkeen liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Jäännös
 10 liuotettiin etyyliasetaattiin ja tuloksena saatu liuos pestiin kaksi kertaa vedellä ja kuivattiin sitten vedettömän natriumsulfaatin avulla. Etyyliasetaattiliuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa, jonka jälkeen 4 g jäännöstä sekoitettiin 70 ml:aan vedetöntä dimetyyliformamidia, 3,32 g bromiasetonia ja 3,04 g kaliumkarbonaattia ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin yön yli huoneen
 15 lämpötilassa. Tämän jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen, neutralisoitiin kloorivetyhapon vesiliuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Sitten liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä ensin etyyliasetaatin ja heksaanin
 20 välistä 1:2 ja sitten 3:4 tilavuusseosta eluenttia, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,43$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 1:2 tilavuusseosta kehitysliuottimena).

VALMISTUSESIMERKKI 22

25

p-[1,1,2,2-Tetrakis(etoksikarbonyyli)etyyli]fenoksiasetoni

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 3, mutta käyttämällä 11,7 g p-[1,1,2,2-tetrakis(etoksikarbonyyli)etyyli]fenolia, 7,9 g bromiasetonia, 7,9 g kaliumkarbonaattia ja 100 ml dimetyyliformamidia ja
 30 sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 1:2 tilavuusseosta eluenttina,

saatiin otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,21$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 1:2 tilavuusseosta kehitysluottimena).

5

VALMISTUESIMERKKI 23

Etyyli-(R)- α -(t-butyylidimetyylisilyylioksi)- α -fenyyliasetaatti

10 Liuos, joka sisälsi 31,4 g t-butyylimetyylisilyyliokloridia 200 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin pisara kerrallaan liuokseen, joka sisälsi 25 g etyyli-(R)-(-)-mandelaattia ja 28,4 g imidatsolia 600 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin yön yli lämpötilassa 40 °C. Dimetyyliformamidiliuos poistettiin sitten tislaamalla alennetussa paineessa ja jäännös sekoitettiin veteen ja uutettiin sitten etyyliasetaatilla ja liuotin poistettiin sitten tislaamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 1:10 tilavuusseosta eluenttina. Saatiin otsikkoyhdiste nesteenä, jonka kiehumispiste oli 129 °C/3,5 mmHg (466 Pa) tislaamalla in vacuo.

20 $[\alpha]_D^{23} -40,8^\circ$ ($c = 1,07$, kloroformi).

VALMISTUESIMERKKI 24

25

Etyyli-(S)- α -(t-butyylidimetyylisilyylioksi)- α -fenyyliasetaatti

30 Suorittamalla samnlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 23, mutta käyttämällä 23,8 g etyyli-(S)-(+)-mandelaattia, 26,6 g imidatsolia, 400 ml dimetyyliformamidia, 30,1 g t-butyylidimetyylisilyyliokloridia ja 100 ml dimetyyliformamidia, saatiin otsikkoyhdiste nesteenä, jonka kiehumispiste oli 125,5 °/3,0 mmHg (400 Pa).

$[\alpha]_D^{23} + 40,9^\circ$ ($c = 1,02$, kloroformi).

5

VALMISTUSESIMERKKI 25

(R)- α -(t-Butyylimetyylisilylioksi)- α -fenyliasetaldehydi

- 20 ml di-isobutyylialumiinihydridin 1M heksaaniliuosta lisättiin pisara kerrallaan
 10 lämpötilassa -65°C ja typpiatmosfäärissä liuokseen, joka sisälsi 5,9 g etyyli-(R)- α -(t-butyylimetyylisilylioksi)- α -fenyliasetaatia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 23) 100 ml:ssa kuivaa heksaania ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin lämpötilassa -40°C 4 tuntia. Tämän jälkeen 10 ml tetrahydrofu-
 raaniliuosta, joka sisälsi 1 ml vettä, lisättiin pisara kerrallaan reaktioseokseen
 15 lämpötilassa -40°C ja sitten seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia. Sitten reaktioseos suodatettiin käyttämällä Celite (tavaramerkki) suodatinapu-
 ainetta ja suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena
 saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä
 etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 1:60 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin
 20 otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,64$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttä-
 mällä etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 1:50 tilavuusseosta).

VALMISTUSESIMERKKI 26

25 (S)- α -(t-Butyylidimetyylisilylioksi)- α -fenyliasetaldehydi

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä
 25, mutta käyttämällä 8,8 g etyyli-(S)- α -(t-butyylidimetyylisilylioksi)- α -feny-
 liasetaatia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 24), 300 ml kuivaa
 30 heksaania ja 30 ml di-isobutyylialumiinihydridin 1 M liuosta ja puhdistamalla
 sitten reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyy-
 liasetaatin ja heksaanin välistä 1:609 tilavuusseosta eluenttina, saatiin otsikkoyh-
 distettä, jonka $R_f = 0,29$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä

etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 1:80 tilavuusseosta kehitysluottimena).

VALMISTUSESIMERKKI 27

5 Metyyli-4-[2-(R)-amino-1-propoksi]fenyyliasetaat

- 16,6 g dietyyliatsodikarboksylaattua lisättiin samalla jäähdyttäen jäällä liuokseen, joka sisälsi 16,8 g (R)-2-t-butoksikarbonyyliamino-1-propanolia, 10,0 g metyyli-4-hydroksifenyyliasetaatia ja 24,0 g trifenyylifosfiinia 50 ml:ssa kuivaa bentseeniä
- 10 ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kaksi päivää. Tämän jälkeen bentseeniliuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös liuotettiin 100 ml:aan metanolia ja 200 ml hydrokloridin 4 N liuosta dioksaanissa lisättiin näin saatuun liuokseen samalla jäähdyttäen jäällä, jonka jälkeen seoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Sitten
- 15 reaktioseos kaadettiin veteen ja vesiseoksen pH säädettiin arvoon 8-9 lisäämällä kaliumkarbonaatin vesiliuosta ja sitten seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla ja etyyliasetaatikerros poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonni-
- 20 kromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 3:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä.

$[\alpha]_D^{23} -13,2^\circ$ (c = 1,048, kloroformi).

25

VALMISTUSESIMERKKI 28

Metyyli-4-[2(S)-amino-1-propoksi]fenyyliasetaat

- 30 Suorittamalla samnlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 27, mutta käyttämällä 15,8 g (S)-2-t-butoksikarbonyyliamino-1-propanolia, 10,0 g metyyli-4-hydroksifenyyliasetaatia, 24 g trifenyylifosfiinia, 70 ml kuivaa bentseeniä, 15,7 g dietyyliatsodikarboksylaattia, 50 ml metanolia ja 70 ml hydroklori-

din 4 N liuosta, saatiin otsikkoyhdistettä.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 12,1^\circ$ ($c = 1,054$, kloroformi).

5

VALMISTUSESIMERKKI 29

10 **N-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1(R)-metyylietyyli]-2(R)-t-butyylidime-
tyylisilyylioksi-2-fenyylietaaniamiini**

630 mg natriumsyanoboorihydridiä lisättiin samalla jäähdyttäen jäällä liuokseen, joka sisälsi 1,01 g (R)-Ó-(t-butyylidimetyylisilyylioksi)-Ó-fenyyliasetaldehydiä (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 25) ja 750 mg metyyli-4-(2(R)-
15 amino-1-propoksi)fenyyliasetaatia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 27) 10 ml:ssa absoluuttista metanolia ja tuloksena saadun seoksen annettiin seistä yön yli huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen reaktioseos sekoitettiin etyyliasetattiin ja veteen. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä ja kuivat-
tiin vedettömän natriumsulfaatin avulla, jonka jälkeen liuotin poistettiin tislaa-
20 malla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikro-
matografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatia ja heksaanin välistä 1:4
tilavuusseosta eluentina, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä.

25 $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -38,3^\circ$ ($c = 1,138$, kloroformi).

VALMISTUSESIMERKKI 30

30 **N-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)1(S)-metyylietyyli]-2(S)-t-butyylidime-
tyylisilyylioksi-2-fenyylietaaniamiini**

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 29, mutta käyttämällä 1,5 g (S)-α-(t-butyylidimetyylisilyylioksi)-α-fenyyliasetalde-

hydiä (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 26), 1,1 g metyyli-4-[2(S)-amino-1-propoksi]fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 28), 10 ml absoluuttista metanolia ja 950 mg natriumboorihydridiä, saatiin otsikkoyhdistettä.

5

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 38,3^\circ$ (c = 1,116, kloroformi).

10

VALMISTUSESIMERKKI 31

N-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1(S)-metyylietyyli]-2(R)-t-butyylidimetyylisilylioksi-2-fenyylietaaniamiini

- 15 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 29, mutta käyttämällä 750 mg (R)- α -(t-butyylidimetyylisilylioksi)- α -fenyyliasetaldehydiä (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 25), 920 mg metyyli-4-[2(S)-amino-1-propoksi]fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 28), 10 ml absoluuttista metanolia ja 500 mg natriumsyanoboorihydridiä, saatiin otsikkoyhdistettä.

20

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} - 58,6^\circ$ (c = 0,998, kloroformi).

25

VALMISTUSESIMERKKI 32

N-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1(R)-metyylietyyli]2(S)-t-butyylidimetyylisilylioksi-2-fenyylietaaniamiini

30

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 29, mutta käyttämällä 1,5 g (S)- α -(t-butyylidimetyylisilylioksi)- α -fenyyliasetaldehydiä (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 26), 1,1 g metyyli-4-[2(R)-amino-1-propoksi]fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimer-

kissä 27), 10 ml absoluuttista metanolia ja 950 mg natriumsyanoboorihydridiä, saatiin otsikkoyhdistettä.

5 $[\alpha]_D^{23} + 58,4^\circ$ ($c = 0,998$, kloroformi).

VALMISTUSESIMERKKI 33

10 **2-{2-[2,4-Bis(metoksikarbonyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-(3-kloorifenyyl)etanoli**

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 8, mutta käyttämällä 1,3 g 2-amino-1-(3-kloorifenyyl)etanolia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 8), 2,31 g dimetyyli-4-(2-oksopropoksi)isofalaattia (valmis-
15 tettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 55), 60 ml bentseeniä, 50 ml absoluuttista metanolia ja 0,73 g natriumboorihydridiä ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, saatiin otsikkoyhdistettä kiteinä,
20 joiden sulamispiste oli 112 °C.

VALMISTUSESIMERKKI 34

Metyyli-3-hydroksi-4-(2-oksopropoksi)fenyyliasetaatti

25

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 21, mutta käyttämällä 10 g 3,4-dihydroksifenyylietikkahappoa, 30 ml absoluuttista metanolia, 20 ml hydrokloridin 4 N liuosta dioksaanissa, 200 ml vedetöntä dimetyyliformamidia, 8,74 g bromiasetonia ja 8,02 g kaliukarbonaattia, saatiin
30 otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,37$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 1:2 tilavuusseosta kehitysluottimena).

VALMISTUSESIMERKKI 35

2-Amino-1-(3,5-di-t-butyli-4-hydroksifenyyli)etanoli

- 5 Seos, joka sisälsi 44 g 3,5-di-t-butyli-4-hydroksibentsaldehydiä, 25 ml trimetyylisilyliniiriä ja katalyyttisen määrän sinkkijodidia kuumennettiin lämpötilassa 90 °C yhden tunnin ajan samalla jäähdyttäen jäällä. Reaktioseos lisättiin sitten pisara kerrallaan seokseen, joka sisälsi 16 g litiumalumiinihydridiä ja 600 ml tetrahydrofuraania samalla jäähdyttäen jäällä ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin kaksi tuntia samalla jäähdyttäen jäällä. Tämän jälkeen 16 ml vettä, 16 ml natriumhydroksidin 15 % p/t vesiliuosta ja 50 ml vettä lisättiin seokseen mainitussa järjestyksessä. Liukenemattomat aineet suodatettiin pois ja suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin, etanolin ja trietyyliamiinin välistä 20:20:1 eluenttina ja jälleenkiteyttämällä etyyliasetaatista, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 137-140 °C.

VALMISTUSESIMERKKI 36

20 Metyyli-4-(2-oksopropoksi)mandelaatti

- 100 ml 10 % p/p trimetyylisilyliidiatsometaanin liuosta heksaanissa lisättiin pisara kerrallaan samalla jäähdyttäen jäällä liuokseen, joka sisälsi 12,38 g 4-hydroksimaneteli happoa seoksessa, joka sisälsi 150 ml tetrahydrofuraania ja 30 ml metanolia ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yhden tunnin ajan, jonka jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu seos sekoitettiin 250 ml:aan dimetyyliformamidia, 25,2 g:aan bromiasetonia ja 25,4 g:aan kaliumkarbonaattia. Sitten reaktioseos työstettiin samanlaisella tavalla kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 3, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,39$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 1:1 tilavuusseosta kehitysluottimena).

VALMISTUSESIMERKKI 37

2-[4-(2-Oksopropoksi)fenyyli]etyyliasetaat

- 5 1,96 g etikkahapon anhydridiä lisättiin samalla jäähdyttäen jäällä seokseen, joka sisälsi 3,1 g 2-[4-(2-oksopropoksi)fenyyli]etanolia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 7), 50 ml vedetöntä tetrahydrofuraania ja 2,53 g pyridiiniä ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3,5 tuntia. Tämän jälkeen lisättiin 12,5 g pyridiiniä ja 9,8 g etikkahapon anhydridiä samalla jäähdyttäen jäällä ja seoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa yhden tunnin ajan,
- 10 jonka jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös sekoitettiin veteen ja uutettiin sitten etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla ja liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,71$ (ohutkerroskromatografia
- 15 silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 1:1 tilavuusseosta kehitysluottimena).

VALMISTUSESIMERKKI 38

20 Dimetyyli-4-(2-oksopropoksi)fenyyli]malonaatti

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 3, mutta käyttämällä 0,5 g dimetyyli-4-hydroksifenyylimalonaattia, 0,612 g bromiasetonia, 0,616 g kaliumkarbonaattia ja 90 ml dimetyyliformamidia ja sitten
- 25 puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 2:3 tilavuusseosta eluenttina, saatiin otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,37$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 2:3 tilavuusseosta kehitysluottimena).

VALMISTUSESIMERKKI 39

2-Maino-1-(3,5-dikloorifenyli)etanoli

- 5 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 8, mutta käyttämällä 10 g 3,5-diklooribentsaldehydiä, 6,23 g trimetyylisilyylinitriiliä, katalyyttistä määrää sinkkijodidia, 5,4 g litiumalumiinihydridiä ja 200 ml tetrahydrofuraania ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 2:1 tilavuusseosta
- 10 eluenttina, saatiin otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,19$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin, etanolin ja trietyyliamiinin välistä 10:3:1 tilavuusseosta kehitysluottimena) ja joka sulii lämpötilassa 66 °C.

VALMISTUSESIMERKKI 40

15

2-Amino-1-(3-kloori-4-fluorifenyli)etanoli

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 8, mutta käyttämällä 10 g 3-kloori-4-fluoribentsaldehydiä, 6,89 g trimetyylisilyylinitriiliä, katalyyttistä määrää sinkkijodidia, 5,99 g litiumalumiinihydridiä ja
- 20 200 ml tetrahydrofuraania ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 2:1 tilavuusseosta eluenttia, saatiin otsikkoyhdistettä, jonka $E_f = 0,21$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin, etanolin ja trietyyliamiinin
- 25 välistä 10:3:1 tilavuusseosta kehitysluottimena).

VALMISTUSESIMERKKI 41

2-Amino-1-(3-bromifenyli)etanoli

30

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 8, mutta käyttämällä 25 g 3-bromibentsaldehydiä, 14,78 g trimetyylisilyylinitriiliä,

- katalyyttistä määrää sinkkijodidia, 13,2 g litiumalumiinihydridiä ja 400 ml tetrahydrofuraania ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 2:1 tilavuusseosta eluenttina, saatiin otsikkoyhdiste, jonka $R_f = 0,22$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin, etanolin ja trietyyliamiinin välistä 10:3:1 tilavuusseosta kehitysluottimena).

VALMISTUSESIMERKKI 42

10 2-Amino-1-(3-trifluorimetyylifenyyli)etanoli

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 8, mutta käyttämällä 25 g 3-trifluorimetyylibentsaldehydiä, 15,71 g trimetyylisilyylinitriiliä, katalyyttistä määrää sinkkijodidia, 12,8 g litiumalumiinihydridiä ja 400 ml tetrahydrofuraania ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 2:1 tilavuusseosta eluenttina, saatiin otsikkoyhdiste, jonka $R_f = 0,25$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin, etanolin ja trietyyliamiinin välistä 10:3:1 tilavuusseosta kehitysluottimena).

VALMISTUSESIMERKKI 43

2-Amino-1-(3-metoksifenyyli)etanoli

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 8, mutta käyttämällä 28 g 3-metoksibentsaldehydiä, 22,92 g trimetyylisilyylinitriiliä, katalyyttistä määrää sinkkijodidia, 19,92 g litiumalumiinihydridiä ja 400 ml tetrahydrofuraania ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 2:1 tilavuusseosta eluenttina, saatiin otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,18$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin, etanolin ja trietyyliamiinin välistä 10:3:1 tilavuusseosta kehitysluottimena).

VALMISTUSESIMERKKI 44

2-Amino-1-(3-metyylifenyyli)etanoli

- 5 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 8, mutta käyttämällä 25,75 g 3-metyylibentsaldehydiä, 23,35 g trimetyylisilyylinitriiliä, katalyyttistä määrää sinkkijodidia, 20,3 g litiumalumiinihydridiä ja 400 ml tetrahydrofuraania ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 2:1 tilavuusseosta
- 10 eluenttina, saatiin otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,22$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin, etanolin ja trietyyliamiinin välistä 10:3:1 tilavuusseosta kehitysluottimena).

VALMISTUSESIMERKKI 45

15

3-Kloorimantelihappo

- Seos, joka sisälsi 158 g 3-klooribentsaldehydiä, 111,6 g trimetyylisilyylinitriiliä ja katalyyttisen määrän sinkkijodidia, kuumennettiin lämpötilassa 90 °C kaksi tuntia sekoittaen. Reaktioseos jäähdytettiin jäällä ja 350 ml väkevöityä kloorivetyhappovesiliuosta lisättiin siihen. Tuloksena saatua seosta kuumennettiin sitten palautuksessa yhden tunnin ajan, jonka jälkeen se sekoitettiin veteen ja etyyliasetaattiin. Etyyliasetaattikerros erotettiin ja sekoitettiin natriumhydroksidin 30 % p/t vesiliuokseen. Vesikerros erotettiin, pestiin kolme kertaa etyyliasetaatilla ja tehtiin sitten happamaksi väkevöidyllä kloorivetyhappovesiliuoksella, jonka jälkeen se uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin poistettiin sitten tislamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 110-114 °C.

30

VALMISTUSESIMERKKI 46

(R)-3-Kloorimanteli-happo ja (S)-3-kloorimanteli-happo

- 5 Seos, joka sisälsi 100 g 3-kloorimanteli-happoa (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 45) ja 32,7 g (R)-(+)-1-fenetyyliamiinia liuotettiin ja jälleenkiteytettiin metanolin ja dietyylieetterin seoksesta. Tuloksena saadut kiteet kerättiin suodattamalla, jälleenkiteytettiin kolme kertaa metanolin ja dietylieetterin seoksesta ja sekoitettiin kloorivetyhapon vesiliuokseen. Uute kuivattiin
- 10 vedettömän natriumsulfaatin avulla ja liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin (R)-3-kloorimanteli-happoa kiteinä, joiden sulamispiste oli 102-105 °C.

- 15 $[\alpha]_D^{23} -153,7^\circ$ (c = 1,026, kloroformi).

- Kloorivetyhappoa lisättiin suodokseen, joka saatiin kuten edellä kuvattiin ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla ja
- 20 liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös sekoitettiin 32,7 g:aan (S)-(+)-1-fenetyyliamiinia ja jälleenkiteytettiin kolme kertaa metanolin ja dietylieetterin seoksesta, jolloin saatiin (S)-3-kloorimanteli-happoa kiteinä, joiden sulamispiste oli 101-104 °C.

- 25 $[\alpha]_D^{23} +151,9^\circ$ (c = 1,008, kloroformi).

VALMISTUSESIMERKKI 47

30

Metyyli-(R)-3-kloorimandelaatti

18,3 g trimetyylisilyylidiatsomeetanin 10 % p/t liuosta heksaanissa lisättiin pisara kerrallaan liuokseen, joka sisälsi 28 g (R)-3-kloorimanteli-happoa (valmistettu

kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 46) seokseen, joka sisälsi 300 ml metanolia ja 700 ml bentseeniä ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin yhden tunnin ajan. Tämän jälkeen liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin
 5 otsikkoyhdistettä, jossa oli $[\alpha]_D^{23} + 119,3^\circ$ ($c = 1,00$, kloroformi) ja $R_f = 0,36$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 1:5 tilavuusseosta) raakatuotteena.

VALMISTUSESIMERKKI 48

10

Metyyli-(R)- α -t-butyylidimetyylisilyylioksi-3-kloorifenyyliasetaatti

Liuos, joka sisälsi 31,6 g t-butyylidimetyylisilyylikloridia 200 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin pisara kerrallaan samalla jäähdyttäen jäällä liuokseen, joka
 15 sisälsi 28 g metyyli-(R)-3-kloorimandelaattia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 47) ja 28,5 g imidatsolia 300 ml:ssa dimetyyliformamidia ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia, jonka jälkeen sen annettiin seistä yön yli lämpötilassa 40°C . Tämän jälkeen reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa ja jäännös sekoitettiin veteen
 20 ja etyyliasetaattiin. Etyyliasetaattikerros erotettiin ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla ja sitten liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 1:15 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 36-
 25 38°C .

30 $[\alpha]_D^{23} -39,1^\circ$ ($c = 1,014$, kloroformi).

VALMISTUSESIMERKKI 49

(R)- α -t-Butyylidimetyylisilyylioksi- α -(3-kloorifenyli)asetaldehydi

- 5 Liuos, joka sisälsi 26 g metyyli-(R)- α -t-butyylidimetyylisilyylioksi-3-kloorifenyli-
 liasettaattia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 48) seoksessa, joka
 sisälsi 1000 ml vedetöntä heksaania ja 500 ml kuivaa tolueenia, jäähdytettiin
 lämpötilassa -60 °C ja sitten lisättiin 124 ml di-isobutyylialumiinihydridin 1 M
 liuosta heksaanissa pisara kerrallaan jäähdytettyn liuokseen. Tuloksena saatua
 10 seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 3 tuntia, jonka jälkeen siihen lisättiin
 10 ml vettä ja seoksen lämpötilan annettiin vähitellen kohota huoneen lämpöti-
 laan. Sitten reaktioseokseen sekoitettiin vettä ja etyyliasetaattia, jonka jälkeen
 sitä sekoitettiin 30 minuuttia. Liukenemattomat aineet suodatettiin pois käyttä-
 mällä Celite (tavaramerkki) suodatinta ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin
 15 avulla. Etyyliasetatiliuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja
 jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä
 etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 1:60 tilavuusseosta eluenttia, jolloin saatiin
 otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,36$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä
 käyttämällä etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 1:60 tilavuusseosta kehitysluotti-
 20 menä).

VALMISTUSESIMERKKI 50

- 25 **N-[2-(4-Metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1(R)-metyylietyyli]-2(R)-t-butyylidime-
 tyylisilyylioksi-2-(3-kloorifenyli)etaaniamiini**

- 30 Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä
 29, mutta käyttämällä 5,2 g (R)- α -t-butyylidimetyylisilyylioksi- α -(3-kloorifenyli)-
 asetalehydiä (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 49), 4,24 g
 metyyli-4-[2(R)-amino-1-propoksi]fenyyliasetaattia (valmistettu kuten kuvattiin
 valmistusesimerkissä 27), 50 ml absoluuttista metanolia ja 3,4 g natriumsyano-
 boorihydridiä, saatiin otsikkoyhdistettä, jonka $R_f = 0,20$ (ohutkerroskromatogra-

fia silikageelillä käyttämällä etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 1:4 tilavuusseosta kehitysluottimena).

5 $[\alpha]_D^{23} -34,7^\circ$ ($c = 1,024$, kloroformi).

VALMISTUSESIMERKKI 51

10 **5-{4-[2(R)-Amino-1-propoksi]bentsyyli}tiatsolidini-2,4-dionin trifluoriasetaatti**

51(a) 5-(4-Asetoksibentsylideeni)tiatsolidini-2,4-dioni

Seos, joka sisälsi 200 g p-hydroksibentsaldehydiä, 229 g tiatsolidini-2,4-dionia,
15 280 g natriumasetaattia ja 660 ml dimetyyliasetamidia, sekoitettiin lämpötilassa 150° yhden tunnin ajan. Sitten se jäähdytettiin ja 540 ml dimetyyliasetamidia ja 370 ml etikkahapon anhydridiä lisättiin reaktioseokseen. Tuloksena saatua seosta sekoitettiin sitten lämpötilassa 50 °C 1,5 tuntia, jonka jälkeen se kaadettiin veteen. Kiinteä aine, joka saostui, kerättiin suodattamalla, pestiin vedellä ja
20 kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä.

51(b) 5-(4-Asetoksibentsyyli)tiatsolidini-2,4-dioni

2,0 g 5-(4-asetoksibentsylideeni)tiatsolidini-2,4-dionia [valmistettu kuten kuvattiin
25 vaiheessa (a) edellä], liuotettiin 80 ml:aan etikkahappoa ja hydrattiin antamalla vedyn kulkea ilmakehän paineessa liuoksen läpi lämpötilassa 90 °C 5 tuntia
2,0 g:n 10 % p/p palladium-puuhiilellä läsnäollessa. Tämän jälkeen katalysaattori suodatettiin pois ja suodos laimennettiin tolueenilla. Etikkahappoliuotin poistettiin sitten tislamalla tuloeeniatseotrooppina. Kiteet, jotka erottuivat, kun lisättiin
30 tolueenia ja heksaania konsentraattiin, kerättiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä.

51(c) 5-(4-Asetoksibentsyyli)-3-trifenyylimetyyliatiatsolidini-2,4-dioni

3,43 g trimetyyliamiinia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 9,0 g 5-(4-asetoksibentsyyli)tiatsolidini-2,4-dionia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä]

- 5 70 ml:aan metyleenikloridia ja liuos, joka sisälsi 9,45 g trifenyylimetyylikloridia
30 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin pisara kerrallaan tuloksena saatuun seokseen. Seosta sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa yhden tunnin ajan, jonka jälkeen sen annettiin seistä yön yli samassa lämpötilassa. Tämän jälkeen reaktioseos sekoitettiin veteen ja etyyliasetaattiin ja orgaaninen kerros erotettiin,
- 10 pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Kiteet, jotka erottuivat, kun liuotin tislaattiin pois alennetussa paineessa, pestiin heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä.

15 51(d) 5-(4-Hydroksibentsyyli)-2-trifenyylimetyyliatiatsolidini-2,4-dioni

Liuos, joka sisälsi 2,99 g natriummetoksidin 28 % p/t metanoliliuosta 10 ml:ssa metnaolia, lisättiin pisara kerrallaan samalla jäähdyttäen jäällä liuokseen, joka sisälsi 7,86 g 5-(4-asetoksibentsyyli)-3-trifenyylimetyyliatiatsolidini-2,4-dionia

20 [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (c) edellä] 70 ml:aan tolueenia ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yhden tunnin ajan, jonka jälkeen sen annettiin seistä yön yli samassa lämpötilassa. Reaktioseoksen pH säädettiin sitten arvoon 4 lisäämällä 1 N vesipitoista kloorivetyhappoa ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla.

25 Liuotin poistettiin sitten tislaamalla alennetussa paineessa ja kiteet, jotka esiintyivät jäännöksessä, kerättiin, pestiin heksaanilla ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä.

51(e) 5-{4-[2(R)-t-Butoksikarbonyyliaminopropoksi]bentsyyli}-3-trifenyylimetyyliatiatsolidini-2,4-dioni

13,2 g dietyyliatsodikarboksylaattia lisättiin pisara kerrallaan liuokseen, joka

- sisälsi 20,7 g trifenyylifosfiinia 300 ml:ssa bentseeniä ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. Tämän jälkeen 25,0 g 5-(4-hydroksibentsyyli)-3-trifenyylimetyyliatiatsolidini-2,4-dionia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (d) edellä], lisättiin seokseen ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yhden tunnin ajan. 13,2 g (**R**)-2-t-butoksikarbonyyliamino-1-propanolia lisättiin seokseen, jonka annettiin sitten seistä yön yli. Tämän jälkeen lisättiin 23,68 ml dietyyliatsodikarboksylaattia ja 33 g (**R**)-2-t-butoksikarbonyyliamino-1-propanolia reaktioseokseen, mainitussa järjestyksessä, kolmena tai neljänä erillisenä annoksena ja seosta sekoitettiin sitten kaksi päivää. Tämän jälkeen bentseeniliuotin poistettiin reaktioseoksesta tislaamalla alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 1:3 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 30 g otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 153-157 °C.
- 15 $[\alpha]_D^{23} +19,5^\circ$ (c = 1,000, kloroformi).

20 **51(f) 5-{4-[2(**R**)-Aminopropoksi]bentsyyli}tiatsolidini-2,4-dionin trifluori-asetatti**

- 500 ml trifluorietikkahappoa lisättiin pisara kerrallaan samalla jäähdyttäen jäällä liuokseen, joka sisälsi 85,5 g 5-{4-[2(**R**)-t-butoksikarbonyyliaminopropoksi]bentsyyli}-3-trifenyylimetyyliatiatsolidini-2,4-dionia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (e) edellä] 700 ml:ssa metyleenikloridia ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos vapautettiin metyleenikloridiliuottimesta ja trifluorietikkahaposta tislaamalla alennetussa paineessa ja seos, joka sisälsi bentseeniä ja pieni määrä etyyliasetaattia, lisättiin jäännökseen. Kiteet, jotka saostuivat, kerättiin suodattamalla ja jälleenkiteytettiin metanolin ja etyyliasetaatin seoksesta, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 162-166 °C.
- 30 $[\alpha]_D^{23} -13,0^\circ$ (c = 0,885, metanoli).

VALMISTUSESIMERKKI 52

5-[4-{2(R)-[2(R)-(3-Kloorifenyli)-2-t-butyylidimetyylisilylioksietyyliamino]propoksi}bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dioni

5

Seos, joka sisälsi 36,5 g 5-{4-[2(R)-aminopropoksi]bentsyyli}tiatsolidini-2,4-dionin trifluorietikkahappoa (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 51), 98,4 g (R)- α -t-butyylidimetyylisilylioksi)- α -fenyyliasetaldehydiä (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 25) ja 400 ml absoluuttista metanolia, sekoitettiin hioneen lämpötilassa 2,5 tuntia ja sitten lisättiin 29,0 g natriumsyano-

10 boorihydridiä annoksittain seokseen samalla jäähdyttäen sitä jää-natriumkloridihauteessa. Reaktioseoksen annettiin sitten seistä yön yli huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen metanoliliuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös sekoitettiin veteen ja etyyliasetaattiin. Etyyliasetaattiker-

15 ros erotettiin, pestiin natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Etyyliasetaattiliuotin poistettiin sitten tislaamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä etyyliasetaatin ja heksaanin välistä 2:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä.

20

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -26,3^{\circ}$ (c = 0,988, kloroformi).

25

VALMISTUSESIMERKKI 53

2-{2-[4-(2-Metoksikarbonyylietenyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-(3-kloorifenyli)etanoli

30

Liuos, joka sisälsi 6,07 g 2-amino-1-(3-kloorifenyli)etanolia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 8) ja 6,5 g metyyli-4-(2-oksopropoksi)sinnamaattia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 4) 100 ml:ssa bentseeniä, kuumennettiin palautuksessa 3,5 tuntia ja vettä, jota muodostui reaktion aikana,

- poistettiin jatkuvasti. Tämän jälkeen reaktioseos vapautettiin bentseenistä, jota käytettiin liuottimena, tislaamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös liuotettiin 100 ml:aan absoluuttista metanolia. 3 g natriumboorihydridiä lisättiin tähän liukseen samalla jäähdyttäen jäällä ja tuloksena saatua seosta
- 5 sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli ja sitten lämpötilassa 60 °C 5 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa ja konsent-raatti uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi
- 10 käyttämällä etyyliasetaatin ja etanolin välistä 10:1 tilavuusseosta eluentina, jolloin saatiin kaksi fraktiota. Näin saatu tuote jälleenkiteytettiin etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste oli 97-103 °C.

15

VALMISTUSESIMERKKI 54

Dimetyyli-4-(2-oksopropoksi)ftalaatti

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä
- 20 1, mutta käyttämällä 10,5 g dimetyyli-4-hydroksiftalaattia, 13,7 g bromiasetonia, 14 g kaliumkarbonaattia ja 150 ml dimetyyliformamidia, saatiin otsikkoyhdistettä öljynä, jonka $R_f = 0,48$ (ohutkerroskromatografia silikageelillä käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 1:1 tilavuusseosta kehitysluottimena).

25

VALMISTUSESIMERKKI 55

Dimetyyli-4-(2-oksopropoksi)isoftalaatti

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä
- 30 3, mutta käyttämällä 10,5 g dimetyyli-4-hydroksi-isoftalaattia, 15 g bromiasetonia, 17 g kaliumkarbonaattia ja 100 ml dimetyyliformamidia ja sitten puhdistamalla reaktiotuote kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja

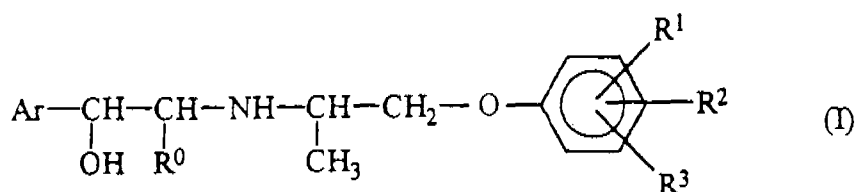
etyyliasetaatin välistä 2:1 tilavuusseosta eluenttina, saatiin otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 115-116 °C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisen lääkeaineena käyttökelpoisen (2-aryyli-2'-aryylioksi-2-hydroksi-1'-metyyli)dietyyliamiiniyhdisteen valmistamiseksi:

5

10



15 missä:

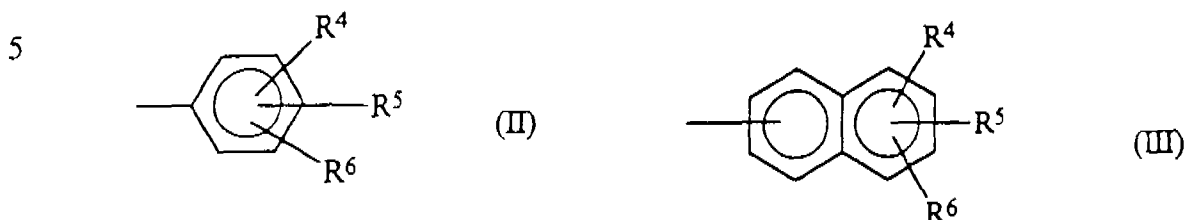
R^0 on vetyatomi, metyyliryhmä tai hydroksimetyyyliryhmä;

20 R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-12 hiiliatomia, joka ryhmä on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla A, joka määritellään myöhemmin;

25 R^2 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on: vetyatomi; halogeeniatomi; hydroksiryhmä; alkoksiryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia; karboksiryhmä; alkoksi-karbonyyliryhmä, jossa on 2-7 hiiliatomia; alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia; haloalkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia; tai substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-12 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla A, joka määritellään myöhemmin; ja

Ar on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä:

30



10

missä:

15 R^4 on vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksiryhmä, hydroksimetyyliryhmä, alkoksiryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, fenoksiryhmä tai trifluorimetyyliryhmä;

R^5 on vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksiryhmä, alkoksiryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia tai alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia; ja

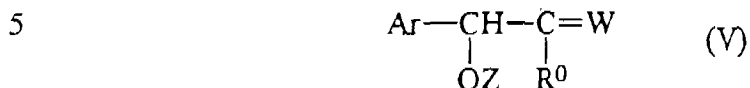
20 R^6 on vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksiryhmä, alkoksiryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia tai alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia;

mainitut substituentit A on valittu seuraavista: karboksiryhmät, alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-7 hiiliatomia, karbamoyyliryhmät, hydroksikarbamoyyliryhmät, 25 hydroksiryhmät, karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 1-6 hiiliatomia ja 2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliiryhmät; ja

niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,

30 t u n n e t t u siitä, että menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

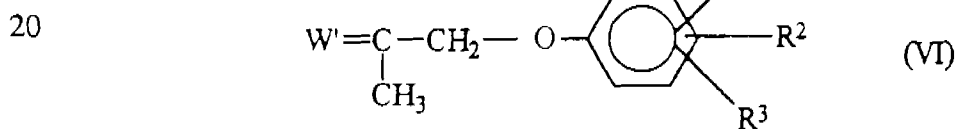
annetaan kaavan (V) mukaisen yhdisteen:



- 10 (missä Ar ja R⁰ on määritelty kuten edellä; Z on vetyatomi tai hydroksia suojaava ryhmä; ja W on happiatomi tai ryhmän C=W edustama kaavan CHNH₂ tai CHHal mukainen ryhmä, missä Hal on halogeeniatomi tai epoksidi, joka on saatu eliminoimalla kaavan (V) mukaisesta yhdisteestä HHal, missä C=W mukainen ryhmä on kaavan CHHal mukainen ryhmä ja Z on vetyatomi)

15

reagoida kaavan (VI) mukaisen yhdisteen kanssa:



- 25 (missä X, R¹, R² ja R³ on määritelty kuten edellä; ja kun W on mainittu happiatomi tai kaavan C=W mukainen ryhmä on kaavan CHHal mukainen ryhmä, kaavan W'=C mukainen ryhmä on kaavan NH₂CH mukainen ryhmä,

tai kun kaavan C=W mukainen ryhmä on kaavan CHNH₂ mukainen ryhmä,

- 30 W' on happiatomi;

ja tarvittaessa pelkistetään tuloksena saatu yhdiste;

ja tarvittaessa poistetaan mahdollinen suojaryhmä;

ja valinnaisesti muodostetaan tuloksena saadun yhdisteen suola.

5 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^0 on vetyatomi tai metyyliryhmä.

10 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^0 on vetyatomi.

15 4. Jonkun patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-12 hiiliatomia ja on substitoitu ainakin yhdellä ja enintään kahdeksalla substituentilla A^1 , jotka määritellään seuraavassa;

20 mainitut substituentit A^1 on valittu seuraavista: karboksiryhmät, alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-7 hiiliatomia, karbamoyyliryhmät, hydroksikarbamoyyliryhmät, hydroksiryhmät, alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 1-6 hiiliatomia ja 2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliiryhmät.

25 5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-12 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä ja enintään kuudella substituentilla, jotka on valittu substituentteista A^2 , jotka määritellään seuraavassa;

30 mainitut substituentit A^2 on valittu seuraavista:

karboksiryhmät,

alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia,

5 karbamoyyliryhmät,

hydroksikarbamoyyliryhmät,

hydroksiryhmät,

10

alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 1-6 hiiliatomia, ja

2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliiryhmät.

15 6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä ja enintään kuudella substituentilla, jotka on valittu substitueista A^3 , jotka määritellään seuraavassa;

20

mainitut substituentit A^3 on valittu seuraavista:

karboksiryhmät,

25 alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia,

karbamoyyliryhmät,

hydroksikarbamoyyliryhmät,

30

hydroksiryhmät,

alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 1-6 hiiliatomia, ja

2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliiryhmät.

- 5 7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä ja enintään neljällä substituentilla, jotka on valittu substitueista A^4 , jotka määritellään seuraavassa;

10

mainitut substituentit A^4 on valittu seuraavista:

karboksiryhmät,

- 15 alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on 2-5 hiiliatomia,

karbamoyyliryhmät,

hydroksikarbamoyyliryhmät,

20

hydroksiryhmät,

alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 1-6 hiiliatomia, ja

- 25 2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliiryhmät.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä ja enintään neljällä substituentilla, jotka on valittu substitueista A^5 , jotka määritellään seuraavassa;
- 30

mainitut substituentit A^5 on valittu seuraavista:

karboksiryhmät,

5 alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on 2-4 hiiliatomia,

karbamoyyliryhmät,

hydroksikrbamoyyliryhmät,

10

hydroksiryhmät,

alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia, ja

15 2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliiryhmät.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia
 20 ja joka on substituoitu ainakin yhdellä ja enintään neljällä substituentilla, jotka on valittu substituentteista A^6 , jotka määritellään seuraavassa;

mainitut substituentit A^6 on valittu seuraavista:

25 karboksiryhmät,

alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-4 hiiliatomia,

karbamoyyliryhmät,

30

hydroksikrbamoyyliryhmät,

hydroksiryhmät,

alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia, ja

5 2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliryhmät.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^1 on alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia ja joka on
10 substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on valittu substitueista A^7 , jotka määritellään seuraavassa;

mainitut substituentit A^7 on valittu seuraavista: alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on 2-4 hiiliatomia, hydroksiryhmät, alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa
15 on 2-5 hiiliatomia ja 2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliryhmät.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^1 on metoksikarbonyylimetyyli-, etoksikarbonyylimetyyli-,
20 2-metoksikarbonyylietyyli-, bis(metoksikarbonyyli)metyyli-, hydroksimetyyli-, 2-hydroksietyyli-, 1,2-dihydroksietyyli-, 1,3-dihydroksi-2-propyyli-, 1-metoksikarbonyyli-1-hydroksimetyyli-, 2-metoksikarbonyyli-2-hydroksietyyli-, 2-asetyylioksietyyli- tai 2,4-dioksotiatsolidin-5-yylimetyyliryhmä.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^1 on metoksikarbonyylimetyyli-, etoksikarbonyylimetyyli-, 2-metoksikarbonyylietyyli-, bis(metoksikarbonyyli)metyyli-, hydroksimetyyli-, 2-hydroksietyyli-, 2-metoksikarbonyyli-2-hydroksietyyli- tai 2,4-dioksotiatsolidin-4-yylimetyyliryhmä.
30

13. Jonkin patenttivaatimuksen 1-12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^2 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksiryhmä, etoksiryhmä, karboksiryhmä, alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on 2-7 hiiliatomia, alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, trifluorimetyyliryhmä tai substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-12 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä ja enintään kahdeksalla substituentilla, jotka on valittu substitueista A, jotka määritellään vaatimuksessa 1.
14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^2 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksiryhmä, etoksiryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, tai substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia ja joka on substituoitu 1-3 substituentilla, jotka on valittu seuraavista: karboksiryhmät, alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2 tai 3 hiiliatomia, karbamoyyliryhmät, hydroksiryhmät ja alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia.
15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^2 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksiryhmä, etoksiryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia tai substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia ja joka on substituoitu 1-3 substituentilla, jotka on valittu seuraavista: karboksiryhmät, alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2 tai 3 hiiliatomia, karbamoyyliryhmät, hydroksiryhmät ja alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia.
16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^2 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, hydroksiryh-

mä, metoksiryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia tai hydroksimetyyliryhmä.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että
5 reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^2 on vetyatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksiryhmä, metyyliryhmä tai hydroksimetyyliryhmä.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että
10 reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^2 on vetyatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä tai hydroksimetyyliryhmä.

19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että
15 reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^2 on vetyatomi, klooriatomi tai hydroksimetyyliryhmä.

20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että
20 reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^2 on vetyatomi.

21. Jonkin patenttivaatimuksen 13-20 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^3 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksiryhmä, metyyliryhmä tai t-butyyliryhmä.
25

22. Patenttivaatimuksen 21 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^3 on vetyatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksiryhmä tai metyyliryhmä.
30

23. Patenttivaatimuksen 22 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^3 on vetyatomi tai metyyyliryhmä.
- 5 24. Patenttivaatimuksen 23 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^3 on vetyatomi.
25. Jonkin patenttivaatimuksen 1-24 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^4 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, hydroksimetyyliryhmä, metoksiryhmä, etoksiryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, fenoksiryhmä tai trifluorimetyyliryhmä.
- 10 26. Patenttivaatimuksen 25 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^4 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, hydroksimetyyliryhmä, metoksiryhmä, etoksiryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, fenoksiryhmä tai trifluorimetyyliryhmä.
- 15 27. Patenttivaatimuksen 26 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^4 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, metoksiryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, fenoksiryhmä tai trifluorimetyyliryhmä.
- 20 28. Jonkin patenttivaatimuksen 1-27 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^5 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksiryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia.
- 25 30

29. Patenttivaatimuksen 28 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^5 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksyryhmä tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia.

5

30. Patenttivaatimuksen 29 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^5 on vetyatomi, klooriatomi, metoksyryhmä tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia.

10

31. jonkin patenttivaatimuksen 1-30 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^6 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksyryhmä tai metyyliiryhmä.

15

32. Patenttivaatimuksen 31 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^6 on vetyatomi, hydroksiryhmä, metoksyryhmä tai metyyliiryhmä.

20

33. Patenttivaatimuksen 32 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä R^6 on vetyatomi, hydroksiryhmä tai metoksyryhmä.

25

34. Jonkin patenttivaatimuksen 1-24 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä Ar on fenyyli-, 2-kloorifenyyli-, 3-kloorifenyyli-, 4-kloorifenyyli-, 3-bromifenyyli-, 3-fluorifenyyli-, 3-fenoksifenyyli-, 3-metyylifenyyli-, 3-metoksifenyyli-, 3,5-dikloorifenyyli-, 3,5-di-t-butyli-4-hydroksifenyyli-, 3,4,5-trimetoksifenyyli-, 3-trifluorimetyylifenyyli-, 3-kloori-4-fluorifenyyli-, 1-naftyyli- tai 2-naftyyliiryhmä.

30

35. Patenttivaatimuksen 34 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä Ar on fenyyli-, 2-kloorifenyyli-, 3-kloorifenyyli-, 4-kloorifenyyli-, 3-bromifenyyli-, 3-fluorifenyyli-, 3-metyylifenyyli-, 3-metoksi-
 5 fenyyli-, 3,5-di-t-butyli-4-hydroksifenyyli-, 3-trifluorimetyylifenyyli-, 3-kloori-4-fluorifenyyli- tai 2-naftyyli- tai 2-naftyyli-ryhmä.

36. Patenttivaatimuksen 35 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I)
 10 mukainen yhdiste, missä Ar on fenyyli-, 3-kloorifenyyli-, 3-bromifenyyli-, 3-trifluorimetyylifenyyli-, 3-kloori-4-fluorifenyyli- tai 2-naftyyli-ryhmä.

37. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I)
 15 mukainen yhdiste, missä

R^0 on vetyatomi, metyyli-ryhmä tai hydroksimetyyli-ryhmä;

R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-12 hiiliatomia ja joka on substituoitu
 20 ainakin yhdellä ja enintään kahdeksalla substituentilla, jotka on valittu substitueista A^1 , jotka määritellään myöhemmin;

R^2 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on: vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksyryhmä, etoksyryhmä, karboksiryhmä, alkoksikarbonyyli-ryhmä, jossa on 2-7 hiiliatomia, alkyyliryhmä, jossa on
 25 1-5 hiiliatomia, trifluorimetyyli-ryhmä tai substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-12 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä ja enintään kahdeksalla substituentilla, jotka on valittu substitueista A^1 , jotka määritellään myöhemmin;

30 Ar on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä, joka on määritelty patenttivaatimuksessa 1;

R^4 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, hydroksimetyyliryhmä, metoksiryhmä, etoksiryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, fenoksiryhmä tai trifluorimetyyliryhmä;

- 5 R^5 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksiryhmä tai alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia; ja

R^6 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksiryhmä tai metyylliryhmä; ja

10

mainitut substituentit A^1 on valittu seuraavista: karboksiryhmät, alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-7 hiiliatomia, karbamoyyliryhmät, hydroksikarbamoyyliryhmät, hydroksiryhmät, alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 1-6 hiiliatomia ja 2,4-dioksotiatsolidin-5-yylliryhmät.

15

38. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä

- 20 R^0 on vetyatomi tai metyylliryhmä;

R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-12 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä ja enintään kuudella substituentilla, jotka on valittu substituentteista A^2 , jotka määritellään myöhemmin;

25

R^2 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksiryhmä, etoksiryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, tai substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia ja joka on substituoitu 1-3 substituentilla, jotka on valittu seuraavista: karboksiryhmät, alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on

30

2 tai 3 hiiliatomia, karbamoyyliryhmät, hydroksiryhmät ja alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia;

R^3 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksyryhmä, metyyli-ryhmä tai t-butyyliryhmä;

Ar on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä, kuten määriteltiin patenttivaatimuksessa 1;

R^4 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, hydroksimetyyliryhmä, metoksyryhmä, etoksyryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, fenoksyryhmä tai trifluorimetyyliryhmä;

10

R^5 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksyryhmä tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia;

R^6 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksyryhmä tai metyyli-ryhmä; ja

15

mainitut substituentit A^2 on valittu seuraavista:

karboksiryhmät,

20

alkoksykarbonyyliryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia,

karbamoyyliryhmät,

25 hydroksikarbamoyyliryhmät,

hydroksiryhmät,

alifaattiset karboksyylinen asyylioksyryhmät, joissa on 1-6 hiiliatomia, ja

30

2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli-ryhmät.

39. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä

5 R^0 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä;

R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä ja enintään kuudella substituentilla, jotka on valittu substituen-
teista A^3 , jotka määritellään myöhemmin;

10

R^2 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksi-
ryhmä, etoksiryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia tai substituoitu alkyyli-
ryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia ja joka on substituoitu 1-3 substituentilla, jotka on
valittu seuraavista: karboksiryhmät, alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2- tai 3
15 hiiliatomia, karbamoyyliryhmät, hydroksiryhmät ja alifaattiset karboksyylliset
asyylioksiryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia;

R^3 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksiryhmä, metyyli-
ryhmä tai t-butyyliryhmä;

20

Ar on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä, kuten määriteltiin patenttivaatimuk-
sessa 1;

R^4 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, hydroksi-
metyyli-ryhmä, metoksiryhmä, etoksiryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia,
25 fenoksiryhmä tai trifluorimetyyli-ryhmä;

R^5 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksi-
ryhmä tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia;

30

R^6 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksiryhmä tai metyyliiryhmä; ja

mainitut substituentit A^3 on valittu seuraavista:

5

karboksiryhmät,

alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia,

10

karbamoyyliryhmät,

hydroksikarbamoyyliryhmät,

15

hydroksiryhmät,

alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 1-6 hiiliatomia, ja

2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliiryhmät.

20

40. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä

R^0 on vetyatomi tai metyyliiryhmä;

25

R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä ja enintään neljällä substituentilla, jotka on valittu substitueisteista A^4 , jotka määritellään myöhemmin

30

R^2 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksiryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia tai hydroksimetyyliiryhmä;

R^3 on vetyatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksiryhmä tai metyyliiryhmä;

Ar on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä, joka määriteltiin patenttivaatimuksessa 1;

5

R^4 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, hydroksimetyyliiryhmä, metoksiryhmä, etoksiryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, fenoksiryhmä tai trifluorimetyyliiryhmä;

10 R^5 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksiryhmä tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia;

R^6 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksiryhmä tai metyyliiryhmä; ja

15

mainitut substituentit A^4 on valittu seuraavista:

karboksiryhmät,

20 alkoksikarbonyyliiryhmä, jossa on 2-5 hiiliatomia,

karbamoyyliiryhmät,

hydroksikarbamoyyliiryhmät,

25

hydroksiryhmät,

alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 1-6 hiiliatomia, ja

30 2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliiryhmät.

41. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä

5 R^0 on vetyatomi tai metyyliryhmä;

R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä ja enintään neljällä substituentilla, jotka on valittu substituen-
teista A^5 , jotka määritellään myöhemmin;

10

R^2 on vetyatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksyryhmä, metyyliryhmä tai hydroksimetyyliryhmä;

R^3 on vetyatomi tai metyyliryhmä;

15

Ar on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä, joka on määritelty patenttivaatimuksessa 1;

20

R^4 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, hydroksimetyyliryhmä, metoksyryhmä, etoksyryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, fenoksyryhmä tai trifluorimetyyliryhmä;

25

R^5 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, hydroksiryhmä, metoksyryhmä tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia;

R^6 on vetyatomi, hydroksiryhmä, metoksyryhmä tai metyyliryhmä; ja

mainitut substituentit A^5 on valittu seuraavista:

30

karboksiryhmät,

alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on 2-4 hiiliatomia,

karbamoyyliryhmät,

hydroksikrbamoyyliryhmät,

5 hydroksiryhmät,

alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia, ja

2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliryhmät.

10

42. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä

15

R^0 on vetyatomi;

R^1 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä ja enintään neljällä substituentilla, jotka on valittu substitueis-
20 ta A^6 , jotka määritellään myöhemmin;

R^2 on vetyatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä, metoksiryhmä, metyyliiryhmä tai hydroksimetyyliiryhmä;

25 R^3 on vetyatomi;

Ar on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä, joka määriteltiin patenttivaatimuksessa 1;

30 R^4 on vetyatomi, fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi, metoksiryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, fenoksiryhmä tai trifluorimetyyliiryhmä;

R^5 on vetyatomi, klooriatomi, metoksiryhmä tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia;

5 R^6 on vetyatomi, hydroksiryhmä tai metoksiryhmä; ja

mainitut substituentit A^6 on valittu seuraavista:

karboksiryhmät,

10 alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-4 hiiliatomia,

karbamoyyliryhmät,

hydroksikarbamoyyliryhmät,

15

hydroksiryhmät,

alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia, ja

20 2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliiryhmät.

43. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä

25

R^0 on vetyatomi;

R^1 on alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia ja joka on substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on valittu substitueista A^7 , jotka määritellään
30 myöhemmin;

R^2 on vetyatomi, klooriatomi, hydroksiryhmä tai hydroksimetyyliryhmä;

R^3 on vetyatomi;

Ar on fenyyli-, 2-kloorifenyyli-, 3-kloorifenyyli-, 4-kloorifenyyli-, 3-bromifenyyli-, 3-fluorifenyyli-, 3-fenoksifenyyli-, 3-metyylifenyyli-, 3-metoksifenyyli-, 3,5-dikloorifenyyli-, 3,5-di-t-butyli-4-hydroksifenyyli-, 3,4,5-trimetoksifenyyli-, 3-trifluorimetyylifenyyli-, 3-kloori-4-fluorifenyyli-, 1-naftyyli- tai 2-naftyyliyryhmä; ja

mainitut substituentit A^7 on valittu seuraavista: alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on 2-4 hiiliatomia, hydroksiryhmät, alifaattiset karboksyylliset asyylioksiryhmät, joissa on 2-5 hiiliatomia ja 2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliiryhmät.

44. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä

R^0 on vetyatomi;

R^1 on metoksikarbonyylimetyyli-, etoksikarbonyylimetyyli-, 2-metoksikarbonyylietyyli-, bis(metoksikarbonyyli)metyyli-, hydroksimetyyli-, 2-hydroksietyyli-, 1,2-dihydroksietyyli-, 1,3-dihydroksi-2-propyyli-, 1-metoksikarbonyyli-1-hydroksimetyyli-, 2-metoksikarbonyyli-2-hydroksietyyli-, 2-asetyylioksietyyli- tai 2,4-dioksotiatsolidin-5-ylimetyyliiryhmä;

R^2 on vetyatomi, klooriatomi tai hydroksimetyyliiryhmä;

R^3 on vetyatomi; ja

Ar on fenyyli-, 2-kloorifenyyli-, 3-kloorifenyyli-, 4-kloorifenyyli-, 3-bromifenyyli-, 3-fluorifenyyli-, 3-metyylifenyyli-, 3-metoksifenyyli-, 3,5-di-t-butyli-4-hydroksifenyyli-, 3-trifluorimetyylifenyyli-, 3-kloori-4-fluorifenyyli- tai 2-naftyyliyryhmä.

45. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, missä

5 R^0 on vetyatomi;

R¹ on metoksikarbonyylimetyyli-, etoksikarbonyylimetyyli-, 2-metoksikarbonyylietyyli-, bis(metoksikarbonyyli)metyyli-, hydroksimetyyli-, 2-hydroksietyyli-, 2-metoksikarbonyyli-2-hydroksietyyli- tai 2,4-dioksotiatsolidin-5-yylimetyyliyryhmä;

10

 R^2 on vetyatomi;

R^3 on vetyatomi; ja

15 Ar on fenyyli-, 3-kloorifenyyli-, 3-bromifenyyli-, 3-trifluorimetyylifenyyli-, 3-kloori-4-fluorifenyyli- tai 2-naftyyyliryhmä.

46. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan siten, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jotka on valittu seuraavien yhdisteiden joukosta:

20

2-[2-(4-metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli;

25 2-{2-[4-(2-metoksikarboxyylietyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-fenylietanoli;

2-[2-(4-metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-bromifenyyli)etanoli;

30 2-[2-(-4-metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3,5-dikloori-
fenyyli)etanoli;

2-[2-(4-metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-fenyylietanoli;

2-[2-(4-metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-kloori-4-fluorifenyyli)etanoli;

5

2-[2-(4-metoksikarbonyylimetyylifenoksi) -1-metyylietyyli]amino-1-(3-metoksifenyyli)etanoli;

10

2-[2-(4-metoksikarbonyylimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-trifluorimetyylifenyyli)etanoli;

5-[4-{2-[2-(3-kloorifenyyli)-2-hydroksietyyliamino]propoksi}bentsyyli]tiatsolidiini-2,4-dioni;

15

5-[4-{2-[2-(3-trifluorimetyylifenyyli)-2-hydroksietyyliamino]propoksi}bentsyyli]tiatsolidiini-2,4-dioni;

20

2-{2-[4-(α -metoksikarbonyyli- α -hydroksimetyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli;

2-{2-[4-(2-metoksikarbonyyli-2-hydroksimetyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli;

25

2-[2-(4-hydroksimetyylifenoksi)-1-metyylietyyli]amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli;

2-{2-[4-(2-hydroksietyyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli;

2-{2-[4-(3-hydroksipropyli)fenoksi]-1-metyylietyyli}amino-1-(3-kloorifenyyli)etanoli;

30

ja niiden suolat.

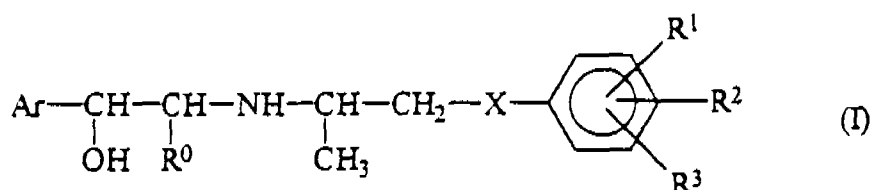
47. Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi sokeritaudin, liikalihavuuden, veren runsasrasvaisuuden, veren liikasokerisuuden, sokeritaudin jälkitautien, liikalihavuuteen liittyvän korkean verenpaineen ja osteoporoosin hoitoon tai ennaltaehkäisyyn, t u n n e t t u siitä, että ainakin jonkin patenttivaatimuksen 1-46 mukaisella menetelmällä valmistettavaa yhdistettä sekoitetaan farmaseuttisesti hyväksyttävään kantajaan tai laimentimeen.

48. Jonkin patenttivaatimuksen 1-47 mukaisella menetelmällä valmistetun yhdisteen käyttö lääkkeen valmistamiseksi sokeritaudin, liikalihavuuden, veren runsasrasvaisuuden, veren liikasokerisuuden, sokeritaudin jälkitautien, liikalihavuuteen liittyvän korkean verenpaineen ja osteoporoosin käsittelyyn tai ennaltaehkäisyyn.

Patentkrav

1. Föreningar med formeln (I):

5



10

där:

R^0 är en väteatom, en metylgrupp eller en hydroximetylgrupp;

15

R^1 avser en substituerad alkylgrupp med 1-12 kolatomer, vilken grupp är substituerad med åtminstone en av substituenterna A, såsom definieras nedan;

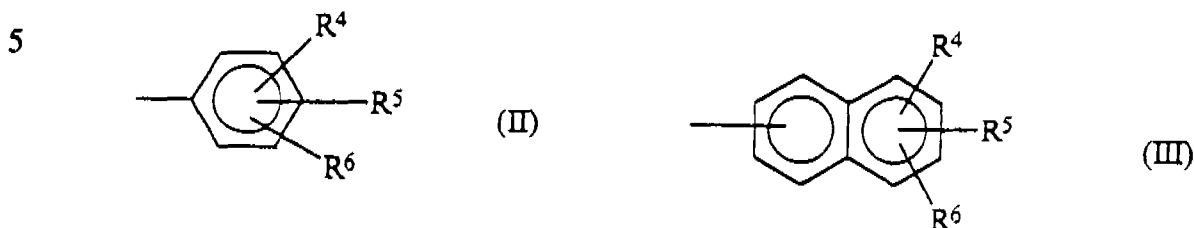
20

R^2 och R^3 är likadana eller olika och vardera avser: en väteatom; en halogenatom; en hydroxigrupp; en alkoxigrupp med 1-5 kolatomer; en karboxigrupp; en alkoxikarbonylgrupp med 2-7 kolatomer; en alkylgrupp med 1-5 kolatomer; en nitrogrupp; en haloalkylgrupp med 1-4 kolatomer; eller en substituerad alkylgrupp som har 1-12 kolatomer och som är substituerad med åtminstone en av substituenterna A, såsom definieras nedan;

25

X avser en syre- eller svavelatom; och

Ar avser en grupp med formeln (II) eller (III):



där:

15 R^4 avser en väteatom, en halogenatom, en hydroxigrupp, en hydroximetylgrupp, en alkoxigrupp med 1-5 kolatomer, en alkylgrupp med 1-5 kolatomer, en alifatisk karboxylisk acyloxigrupp med 1-6 kolatomer, en nitrogrupp, en cyanogrupp, en aralkyloxigrupp, där aralkyldelen är såsom definieras nedan, en aryloxigrupp där aryldelen är såsom definieras nedan, en arylgrupp såsom definieras nedan eller en haloalkylgrupp med 1-4 kolatomer;

20 R^5 avser en väteatom, en halogenatom, en hydroxigrupp, en alkoxigrupp med 1-5 kolatomer, en alkylgrupp med 1-5 kolatomer eller en nitrogrupp; och

25 R^6 avser en väteatom, en halogenatom, en hydroxigrupp, en alkoxigrupp med 1-5 kolatomer eller en alkylgrupp med 1-5 kolatomer;

nämnda aralkyldel är en alkylgrupp med 1-3 kolatomer och som är substituerad med 1 eller 2 arylgrupper såsom definieras nedan;

30 nämnda arylgrupper är karbocykliska arylgrupper som har 6-10 ringkolatomer och som är icke-substituerade eller är substituerade med åtminstone en av substituenterna B, såsom definieras nedan;

- nämnda substituent A är valda från karboxigrupper, alkoxikarbonylgrupper med 2-7 kolatomer, aryloxikarbonylgrupper där aryldelen är såsom definierades ovan, aralkyloxikarbonylgrupper där aralkyldelen är såsom definierades ovan, alkylkarbamoylgrupper där alkylgruppen har 1-6 kolatomer, dialkylkarbamoylgrupper där varje alkylgrupp har 1-4 kolatomer, karbamoylgrupper, hydroxikarbamoylgrupper, hydroxigrupper, karboxyliska acyloxigrupper med 1-6 kolatomer och 2,4-dioxotiazolidin-5-ylgrupper; och

- nämnda substituent B är valda från halogenatomer, alkylgrupper med 1-4 kolatomer, alkoxigrupper med 1-3 kolatomer, nitrogrupper, haloalkylgrupper med 1-4 kolatomer och hydroxigrupper;

och farmaceutiskt acceptabla salter av dessa.

2. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 avser en väteatom eller en metylgrupp.

3. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 avser en väteatom.

4. Förening enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 avser en substituerad alkylgrupp med 1-12 kolatomer och substituerade med åtminstone 1 och icke mera än 8 av substituenterna A^1 såsom definieras nedan;

- nämnda substituent A^1 är valda från karboxigrupper, alkoxikarbonylgrupper med 2-7 kolatomer, aryloxikarbonylgrupper där aryldelen är såsom definierades i patentkrav 1, aralkyloxikarbonylgrupper där aralkyldelen är såsom definierades i patentkrav 1, mono- och dialkylkarbamoylgrupper med 2-7 kolatomer, karbamoylgrupper, hydroxikarbamoylgrupper, hydroxigrupper, alifatiska karboxyliska acyloxigrupper med 1-6 kolatomer och 2,4-dioxotiazolidin-5-ylgrupper.

5. Förening enligt patentkrav 4, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 avser en

substituerad alkylgrupp som har 1-12 kolatomer och som är substituerad med åtminstone 1 och icke mera än 6 substituenten valda från substituenterna A² såsom definieras nedan;

- 5 nämnda substituenten A² är valda från:

karboxigrupper,

alkoxikarbonylgrupper med 2-5 kolatomer,

10

fenoxikarbonylgrupper som är icke-substituerade eller som är substituerade med 1-3 substituenten valda från halogenatomer, alkylgrupper med 1-4 kolatomer, alkoxigrupper med 1-3 kolatomer, nitrogrupper, trifluormetylgrupper och hydroxigrupper,

- 15 benzyloxikarbonylgrupper- och fenetyloxikarbonylgrupper, som är icke-substituerade eller som är substituerade med 1-3 substituenten valda från halogenatomer, alkylgrupper med 1-4 kolatomer, alkoxigrupper med 1-3 kolatomer, nitrogrupper, trifluormetylgrupper och hydroxigrupper,

- 20 monoalkylkarbamoylgrupper med 2-4 kolatomer,

karbamoylgrupper,

hydroxikarbamoylgrupper,

25

hydroxigrupper,

alifatiska karboxyliska acyloxigrupper med 1-6 kolatomer, och

- 30 2,4-dioxotiazolidin-5-ylgrupper.

6. Förening enligt patentkrav 5, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 avser en substituerad alkylgrupp som har 1-6 kolatomer och som är substituerad med åtminstone 1 och icke mera än 6 substituenten valda från substituenterna A^3 såsom definieras nedan;

5

nämnda substituenten A^3 är valda från:

karboxigrupper,

10

alkoxikarbonylgrupper med 2-5 kolatomer,

benzyloxikarbonyl- och fenetyloxikarbonylgrupper som är icke-substituerade eller som är substituerad med 1-3 substituenten valda från halogenatomer, alkylgrupper med 1-3 kolatomer, alkoxigrupper med 1-3 kolatomer, nitrogrupper, trifluometylgrupper och hydroxigrupper,

15

monoalkylkarbamoylgrupper med 2-4 kolatomer,

karbamoylgrupper,

20

hydroxikarbamoylgrupper,

hydroxigrupper,

25

alifatiska karboxyliska acyloxigrupper med 1-6 kolatomer, och

2,4-dioxotiazolidin-5-ylgrupper.

30

7. Förening enligt patentkrav 6, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 avser en substituerad alkylgrupp som har 1-3 kolatomer och som är substituerad med åtminstone 1 och icke mera än 4 substituenten valda från substituenterna A^4 såsom definieras nedan;

nämnda substituenten A^4 är valda från:

karboxigrupper,

5 alkoxykarbonylgrupper med 2-5 kolatomer,

benzyloxykarbonylgrupper som är icke-substituerad eller som är substituerad med 1-3 substituenten valda från alkylgrupper med 1-4 kolatomer och hydroxigrupper,

10 monoalkylkarbamoylgrupper med 2-4 kolatomer,

karbamoylgrupper,

hydroxykarbamoylgrupper,

15

hydroxigrupper,

alifatiska karboxyliska acyloxygrupper med 1-6 kolatomer, och

20 2,4-dioxotiazolidin-5-ylgrupper.

8. Förening enligt patentkrav 7, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 avser en substituerad alkylgrupp som har 1-3 kolatomer och som är substituerad med åtminstone 1 och icke mera än 4 substituenten valda från substituenterna A^5 såsom

25 definieras nedan;

nämnda substituenten A^5 är valda från:

karboxigrupper,

30

alkoxykarbonylgrupp med 2-4 kolatomer,

benzyloxikarbonylgrupper som är icke-substituerade eller som är substituerad med 1-3 substituenten valda från alkylgrupper med 1-4 kolatomer och hydroxigrupper,

monoalkylkarbamoylgrupper med 2 eller 3 kolatomer,

5

karbamoylgrupper,

hydroxikarbamoylgrupper,

10

hydroxigrupper,

alifatiska karboxyliska acyloxigrupper med 2-5 kolatomer, och

2,4-dioxotiazolidin-5-ylgrupper,

15

9. Förening enligt patentkrav 8, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 avser en substituerad alkylgrupp som har 1-3 kolatomer och som är substituerad med åtminstone 1 och icke mera än 4 substituenten valda från substituenterna A^6 såsom definieras nedan;

20

nämnda substituenten A^6 är valda från:

karboxigrupper,

25

alkoxikarbonylgrupper med 2-4 kolatomer,

monoalkylkarbamoylgrupper med 2 eller 3 kolatomer,

karbamoylgrupper,

30

hydroxikarbamoylgrupper,

hydroxigrupper,

alifatiska karboxyliska acyloxigrupper med 2-5 kolatomer, och

5 2,4-dioxotiazolidin-5-ylgrupper.

10. Förening enligt patentkrav 9, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 avser en alkylgrupp som har 1-3 kolatomer och som är substituerad med 1 eller 2 substituenten valda från substituenterna A^7 såsom definieras nedan;

10

nämnda substituenten A^7 är valda från alkoxikarbonylgrupper med 2-4 kolatomer, hydroxigrupper, alifatiska karboxyliska acyloxigrupper med 2-5 kolatomer och 2,4-dioxotiazolidin-5-ylgrupper.

15 11. Förening enligt patentkrav 10, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 avser en metoxikarbonylmetyl-, etoxikarbonylmetyl-, 2-metoxikarbonyletyl-, bis(metoxikarbonyl)metyl-, hydroximetyl-, 2-hydroxietyl-, 1,2-dihydroxietyl-, 1,3-dihydroxi-2-propyl-, 1-metoxikarbonyl-1-hydroximetyl-, 2-metoxikarbonyl-2-hydroxietyl-, 2-acetoxietyl- eller 2,4-dioxotiazolidin-5-ylmetylgrupp.

20

12. Förening enligt patentkrav 11, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 avser en metoxikarbonylmetyl-, etoxikarbonylmetyl-, 2-metoxikarbonyletyl-, bis(metoxikarbonyl)metyl-, hydroximetyl-, 2-hydroxietyl-, 2-metoxikarbonyl-2-hydroxietyl- eller 2,4-dioxotiazolidin-5-ylmetylgrupp.

25

13. Förening enligt något av patentkraven 1-12, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^2 och R^3 är likadana eller olika och vardera avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp, en etoxigrupp, en karboxigrupp, en alkoxikarbonylgrupp med 2-7 kolatomer, en alkylgrupp med 1-5 kolatomer, en nitrogrupp, en trifluormetylgrupp eller en substituerad alkylgrupp med 1-12 kolatomer och substituerad med åtminstone 1 och icke mera än 8 substituenten valda från substituenterna A^1 såsom definieras nedan;

30

nämnda substituenten A^1 är valda från karboxigrupper, alkokikarbonylgrupper med 2-7 kolatomer, aryloxikarbonylgrupper där aryldelen är såsom definierades i patentkrav 1, aralkyloxikarbonylgrupper där aralkyldelen är såsom definierades i patentkrav 1, mono- och dialkylkarbamoylgrupper med 2-7 kolatomer, karbamoylgrupper, hydroxikarbamoylgrupper, hydroxigrupper, alifatiska karboxyliska acyloxigrupper med 1-6 kolatomer och 2,4-dioxotiazolidin-5-ylgrupper.

14. Förening enligt patentkrav 13, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^2 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp, en etoxigrupp med 1-4 kolatomer, en nitrogrupp eller en substituerad alkylgrupp som har 1-4 kolatomer och som är substituerad med 1-3 substituenten valda från karboxigrupper, alkokikarbonylgrupper med 2 eller 3 kolatomer, metylkarbamoylgrupper, karbamoylgrupper, hydroxigrupper och alifatiska karboxyliska acyloxigrupper med 2-5 kolatomer.

15. Förening enligt patentkrav 14, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^2 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp, en etoxigrupp, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer eller en substituerad alkylgrupp som har 1-3 kolatomer och som är substituerad med 1-3 substituenten som är valda från karboxigrupper, alkokikarbonylgrupper med 2 eller 3 kolatomer, metylkarbamoylgrupper, karbamoylgrupper, hydroxigrupper och alifatiska karboxyliska acyloxigrupper med 2-5 kolatomer.

16. Förening enligt patentkrav 15, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^2 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer eller en hydroximetylgrupp.

17. Förening enligt patentkrav 16, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^2 avser en väteatom, en kloratom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp, en metylgrupp eller en hydroximetylgrupp.

18. Förening enligt patentkrav 17, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^2 avser en

väteatom, en kloratom, en hydroxigrupp eller en hydroximetylgrupp.

19. Förening enligt patentkrav 18, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^2 avser en väteatom, en kloratom eller en hydroximetylgrupp.

5

20. Förening enligt patentkrav 19, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^2 avser en väteatom.

10

21. Förening enligt något av patentkraven 13-20, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^3 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp, en metylgrupp eller en t-butylgrupp.

15

22. Förening enligt patentkrav 21, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^3 avser en väteatom, en kloratom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp eller en metylgrupp.

23. Förening enligt patentkrav 22, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^3 avser en väteatom eller en metylgrupp.

20

24. Förening enligt patentkrav 23, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^3 avser en väteatom.

25

25. Förening enligt något av patentkraven 1-24, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^4 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en hydroxigrupp, en hydroximetylgrupp, en metoxigrupp, en etoxigrupp, en alkylgrupp med 1-5 kolatomer, en acetoxigrupp, en nitrogrupp, en cyanogrupp, en benzyloxigrupp, en fenoxigrupp, en fenylgrupp eller en trifluormetylgrupp.

30

26. Förening enligt patentkrav 25, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^4 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en hydroxigrupp, en hydroximetylgrupp, en metoxigrupp, en etoxigrupp, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, en acetoxigrupp, en nitrogrupp, en benzyloxigrupp, en fenoxigrupp, en fenylgrupp eller en trifluormetylgrupp.

27. Förening enligt patentkrav 26, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^4 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en metoxigrupp, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, en fenoxigrupp eller en trifluometylgrupp.

5 28. Förening enligt något av patentkraven 1-27, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^5 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp, en alkylgrupp med 1-5 kolatomer eller en nitrogrupp.

10 29. Förening enligt patentkrav 28, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^5 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer.

30. Förening enligt patentkrav 29, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^5 avser en väteatom, en kloratom, en metoxigrupp eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer.

15

31. Förening enligt något av patentkraven 1-30, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^6 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp eller en metylgrupp.

20 32. Förening enligt patentkrav 31, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^6 avser en väteatom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp eller en metylgrupp.

33. Förening enligt patentkrav 32, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^6 avser en väteatom, en hydroxigrupp eller en metoxigrupp.

25

34. Förening enligt något av patentkraven 1-24, k ä n n e t e c k n a d därav, att Ar avser en fenyl-, 2-klorfenyl-, 3-klorfenyl-, 4-klorfenyl-, 3-bromfenyl-, 3-fluorfenyl-, 3-fenoxifenyl-, 3-metylfenyl-, 3-metoxifenyl-, 3,5-diklorfenyl-, 3,5-di-t-butyl-4-hydroxifenyl-, 3,4,5-trimetoxifenyl-, 3-trifluormetylfenyl-, 3-klor-4-fluorfenyl-, 1-naftyl- eller 2-naftylgrupp.

30

35. Förening enligt patentkrav 34, k ä n n e t e c k n a d därav, att Ar avser en

fenyl-, 2-klorfenyl-, 3-klorfenyl-, 4-klorfenyl-, 3-bromfenyl-, 3-fluorfenyl-, 3-metylfenyl-, 3-metoxifenyl-, 3,5-di-t-butyl-4-hydroxifenyl-, 3-trifluormetylfenyl-, 3-klor-4-fluorfenyl- eller 2-naftylgrupp.

- 5 36. Förening enligt patentkrav 35, k ä n n e t e c k n a d därav, att Ar avser en fenyl-, 3-klorfenyl-, 3-bromfenyl-, 3-trifluormetylfenyl-, 3-klor-4-fluorfenyl- eller 2-naftylgrupp.

- 10 37. Förening enligt något av patentkraven 1-36, k ä n n e t e c k n a d därav, att X avser en syreatom.

38. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att:

- 15 R^0 avser en väteatom, en metylgrupp eller en hydroximetylgrupp;

R^1 avser en substituerad alkylgrupp med 1-12 kolatomer och substituerad med åtminstone 1 och icke mera än 8 substituenten valda från substituenterna A^1 såsom definieras nedan;

- 20 R^2 och R^3 är likadana eller olika och vardera avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp, en etoxigrupp, en karboxigrupp, en alkoxikarbonylgrupp med 2-7 kolatomer, en alkylgrupp med 1-5 kolatomer, en nitrogrupp, en trifluormetylgrupp eller en substituerad alkylgrupp med 1-12 kolatomer och substituerad med åtminstone 1 och icke mera än 8 substituenten valda från substituenterna A^1 såsom definieras nedan;
- 25

X avser en syre- eller svavelatom;

- 30 Ar avser en grupp med formeln (II) eller (III) såsom definierades i patentkrav 1;

R^4 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en hydroxigrupp, en hydroximetylgrupp, en metoxigrupp, en etoxigrupp, en alkylgrupp med 1-5 kolatomer, en acetoxigrupp, en nitrogrupp, en cyanogrupp, en benzyloxigrupp, en fenoxigrupp, en fenylgrupp eller en trifluormetylgrupp;

5

R^5 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp, en alkylgrupp med 1-5 kolatomer eller en nitrogrupp; och

R^6 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp eller en metylgrupp; och

10

nämnda substituenten A^1 är valda från karboxigrupper, alkoxikarbonylgrupper med 2-7 kolatomer, aryloxikarbonylgrupper där aryldelen är såsom definierades i patentkrav 1, aralkyloxikarbonylgrupper där aralkyldelen är såsom definierades i patentkrav 1, mono- och dialkylkarbamoylgrupper med 2-7 kolatomer, karbamoylgrupper, hydroxikarbamoylgrupper, hydroxigrupper, alifatiska karboxyliska acyloxigrupper med 1-6 kolatomer och 2,4-dioxotiazolidin-5-ylgrupper.

15

39. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att:

20

R^0 avser en väteatom eller en metylgrupp;

R^1 avser en substituerad alkylgrupp som har 1-12 kolatomer och som är substituerad med åtminstone 1 och icke mera än 6 substituenten valda från substituenterna A^2 såsom definieras nedan;

25

R^2 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp, en etoxigrupp, en alkylgrupp med 1-4-kolatomer, en nitrogrupp eller en substituerad alkylgrupp som har 1-4 kolatomer och som är substituerad med 1-3 substituenten valda från karboxigrupper, alkoxikarbonylgrupper med 2 eller 3 kolatomer, metylkarbamoylgrupper, karbamoylgrupper, hydroxigrupper och alifatiska karboxyliska acyloxigrupper med 2-5 kolatomer;

30

R^3 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp, en metyl grupp eller en t-butylgrupp;

X avser en syre- eller svavelatom; och

5

Ar avser en grupp med formeln (II) eller (III) såsom definierades i patentkrav 1;

R^4 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en hydroxigrupp, en hydroximetylgrupp, en metoxigrupp, en etoxigrupp, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, en acetoxigrupp, en nitrogrupp, en benzyloxigrupp, en fenoxigrupp, en fenylgrupp eller en trifluormetylgrupp;

10

R^5 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer;

15

R^6 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp eller en metylgrupp; och

nämnda substituenten A^2 är valda från:

20

karboxigrupper,

alkoxikarbonylgrupper med 2-5 kolatomer,

25

fenoxikarbonylgrupper som är icke-substituerade eller som är substituerade med 1-3 substituenten valda från halogenatomer, alkylgrupper med 1-4 kolatomer, alkoxigrupper med 1-3 kolatomer, nitrogrupper, trifluormetylgrupper och hydroxigrupper,

30

benzyloxikarbonyl- och fenetyloxikarbonylgrupper som är icke-substituerade eller som är substituerade med 1-3 substituenten valda från halogenatomer, alkylgrupper

med 1-4 kolatomer, alkoxigrupper med 1-3 kolatomer, nitrogrupper, trifluormetylgrupper och hydroxigrupper,

monoalkylkarbamoylgrupper med 2-4 kolatomer,

5

karbamoylgrupper,

hydrikarbamoylgrupper,

10

hydroxigrupper,

alifatiska karboxyliska acyloxigrupper med 1-6 kolatomer, och

2,4-dioxotiazolidin-5-ylgrupper.

15

40. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att:

R^0 avser en väteatom eller en metylgrupp;

20 R^1 avser en substituerad alkylgrupp som har 1-6 kolatomer och som är substituerad med åtminstone 1 och icke mera än 6 substituenten valda från substituenterna A^3 som definieras nedan;

25 R^2 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp, en etoxigrupp, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer eller en substituerad alkylgrupp som har 1-3 kolatomer och som är substituerad med 1-3 substituenten valda från karboxigrupper, alkoxikarbonylgrupper med 2 eller 3 kolatomer, metylkarbamoylgrupper, karbamoylgrupper, hydroxigrupper och alifatiska karboxyliska acyloxigrupper med 2-5 kolatomer;

30

R^3 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp, en metylgrupp eller en t-butylgrupp;

X avser en syre- eller svavelatom;

Ar avser en grupp med formeln (II) eller (III) såsom definierades i patentkrav 1;

- 5 R^4 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en hydroxigrupp, en hydroximetylgrupp, en metoxigrupp, en etoxigrupp, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, en acetoxigrupp, en nitrogrupp, en benzyloxigrupp, en fenoxigrupp, en fenylgrupp eller en trifluormetylgrupp;
- 10 R^5 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer;

R^6 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp eller en metylgrupp; och

- 15 nämnda substituenten A^3 är valda från:

karboxigrupper,

- 20 alkoxikarbonylgrupper med 2-5 kolatomer,

benzyloxikarbonyl- och fenetyloxikarbonylgrupper som är icke-substituerade eller som är substituerade med 1-3 substituenten valda från halogenatomer, alkylgrupper med 1-3 kolatomer, alkoxigrupper med 1-3 kolatomer, nitrogrupper, trifluormetylgrupper och hydroxigrupper,

25

monoalkylkarbamoylgrupper med 2-4 kolatomer,

karbamoylgrupper,

30

hydroxikarbamoylgrupper,

hydroxigrupper,

alifatiska karboxyliska acyloxigrupper med 1-6 kolatomer, och

5 2,4-dioxotiazolidin-5-ylgrupper.

41. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att:

R^0 avser en väteatom eller en metylgrupp;

10

R^1 avser en substituerad alkylgrupp som har 1-3 kolatomer och som är substituerad med åtminstone 1 och icke mera än 4 substituenten valda från substituenterna A^4 som definieras nedan;

15 R^2 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer eller en hydroximetylgrupp;

R^3 avser en väteatom, en kloratom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp eller en metylgrupp;

20

X avser en syreatom;

Ar avser en grupp med formeln (II) eller (III) såsom definierades i patentkravet 1;

25

R^4 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en hydroxigrupp, en hydroximetylgrupp, en metoxigrupp, en etoxigrupp, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, en acetoxigrupp, en nitrogrupp, en benzyloxigrupp, en fenoxigrupp, en fenylgrupp eller en trifluormetylgrupp;

30

R^5 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer;

R^6 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp eller en metylgrupp; och

nämnda substituenten A^4 är valda från:

5

karboxigrupper,

alkoxikarbonylgrupper med 2-5 kolatomer,

10 benzyloxikarbonylgrupper som är icke-substituerade eller som är substituerade med 1-3 substituenten valda från alkylgrupper med 1-4 kolatomer och hydroxigrupper,

monoalkylkarbamoylgrupper med 2-4 kolatomer,

15 karbamoylgrupper,

hydroxikarbamoylgrupper,

hydroxigrupper,

20

alifatiska karboxyliska acyloxigrupper med 1-6 kolatomer, och

2,4-dioxotiazolidin-5-ylgrupper.

25

42. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att:

R^0 avser en väteatom eller en metylgrupp;

30

R^1 avser en substituerad alkylgrupp som har 1-3 kolatomer och som är substituerad med åtminstone 1 och icke mera än 4 substituenten valda från substituenterna A^5 som definieras nedan;

R^2 avser en väteatom, en kloratom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp, en metylgrupp eller en hydroximetylgrupp;

R^3 avser en väteatom eller en metylgrupp;

5

X avser en syreatom;

Ar avser en grupp med formeln (II) eller (III) såsom definierades i patentkrav 1;

10 R^4 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en hydroxigrupp, en hydroximetylgrupp, en metoxigrupp, en etoxigrupp, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, en acetoxigrupp, en nitrogrupp, en benzyloxigrupp, en fenoxigrupp, en fenylgrupp eller en trifluormetylgrupp;

15 R^5 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer;

R^6 avser en väteatom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp eller en metylgrupp; och

20 nämnda substituenten A^5 är valda från:

karboxigrupper,

alkoxikarbonylgrupper med 2-4 kolatomer,

25

benzyloxikarbonylgrupper som är icke-substituerade eller som är substituerade med 1-3 substituenten valda från alkylgrupper med 1-4 kolatomer och hydroxigrupper,

monoalkylkarbamoylgrupper med 2 eller 3 kolatomer,

30

karbamoylgrupper,

hydroxikarbamoylgrupper,

5 hydroxigrupper,

alifatiska karboxyliska acyloxigrupper med 2-5 kolatomer, och

2,4-dioxotiazolidin-5-ylgrupper.

10

43. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att:

R^0 avser en väteatom;

15 R^1 avser en substituerad alkylgrupp som har 1-3 kolatomer och som är substituerad med åtminstone 1 och icke mera än 4 substituenten valda från substituenterna A^6 som definieras nedan;

20 R^2 avser en väteatom, en kloratom, en hydroxigrupp, en metoxigrupp, en metylgrupp eller en hydroximetylgrupp;

R^3 avser en väteatom;

X avser en syreatom;

25

Ar avser en grupp med formeln (II) eller (III) såsom definierades i patentkrav 1;

30 R^4 avser en väteatom, en fluoratom, en kloratom, en bromatom, en metoxigrupp, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, en fenoxigrupp eller en trifluormetylgrupp;

R^5 avser en väteatom, en kloratom, en metoxigrupp eller en alkylgrupp med 1-4

kolatomer;

R^6 avser en väteatom, en hydroxigrupp eller en metoxigrupp; och

5 nämnda substituenten A^6 är valda från:

karboxigrupper,

alkoxikarbonylgrupper med 2-4 kolatomer,

10

monoalkylkarbamoylgrupper med 2 eller 3 kolatomer,

karbamoylgrupper,

15 hydroxikarbamoylgrupper,

hydroxigrupper,

alifatiska karboxyliska acyloxigrupper med 2-5 kolatomer, och

20

2,4-dioxotiazolidin-5-ylgrupper.

44. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att:

25 R^0 avser en väteatom;

R^1 avser en alkylgrupp som har 1-3 kolatomer och som är substituerad med 1 eller 2 substituenten valda från substituenterna A^7 som definieras nedan;

30 R^2 avser en väteatom, en kloratom, en hydroxigrupp eller en hydroximetylgrupp;

R^3 avser en väteatom;

X avser en syreatom;

Ar avser en fenyl-, 2-klorfenyl-, 3-klorfenyl-, 4-klorfenyl-, 3-bromfenyl-, 3-fluorfenyl-, 3-fenoxifenyl-, 3-metylfenyl-, 3-metoxifenyl-, 3,4,5-trimetoxifenyl-,
5 3-trifluormetylfenyl-, 3-klor-4-fluorfenyl-, 1-naftyl- eller 2-naftylgrupp; och

nämnda substituenten A⁷ är valda från alkoxikarbonylgrupper med 2-4 kolatomer, hydroxigrupper, alifatiska karboxyliska acyloxigrupper med 2-5 kolatomer och 2,4-dioxotiazolidin-5-grupper.

10

45. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att:

R⁰ avser en väteatom;

15 R¹ avser en metoxikarbonylmetyl-, etoxikarbonylmetyl-, 2-metoxikarbonyletyl-, bis(metoxikarbonyl)metyl-, hydroximetyl-, 2-hydroxietyl-, 1,2-dihydroxietyl-, 1,3-dihydroxi-2-propyl-, 1-metoxikarbonyl-1-hydroximetyl-, 2-metoxikarbonyl-2-hydroxietyl-, 2-acetyloxietyl- eller 2,4-dioxotiazolidin-5-ylmetylgrupp;

20 R² avser en väteatom, en kloratom eller en hydroximetylgrupp;

R³ avser en väteatom;

X avser en syreatom; och

25

Ar avser en fenyl-, 2-klorfenyl-, 3-klorfenyl-, 4-klorfenyl-, 3-bromfenyl-, 3-fluorfenyl-, 3-metylfenyl-, 3-metoxifenyl-, 3,5-di-t-butyl-4hydroxifenyl-, 3-trifluormetylfenyl-, 3-klor-4-fluorfenyl- eller 2-naftylgrupp.

30 46. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att:

R⁰ avser en väteatom;

R^1 avser en metoxikarbonylmetyl-, etoxikarbonylmetyl-, 2-metoxikarbonyletyl-, bis(metoxikarbonyl)metyl-, hydroximetyl-, 2-hydroxietyl-, 2-metoxikarbonyl-2-hydroxietyl- eller 2,4-dioxotiazolidinmetylgrupp;

5 R^2 avser en väteatom;

R^3 avser en väteatom;

X avser en syreatom; och

10

Ar avser en fenyl-, 3-klorfenyl-, 3-bromfenyl-, 3-trifluormetylfenyl-, 3-klor-4-fluorfenyl- eller 2-naftylgrupp.

47. Följande föreningar enligt patentkrav 1:

15

2-[2-(4-metoxikarbonylmetylfenoxi)-1-metyletyl]amino-1-(3-klorfenyl)etanol;

2-{2-[4-(2-metoxikarbonyletyl)fenoxi]-1-metyletyl}amino-1-fenyletanol;

20

2-[2-(4-metoxikarbonylmetylfenoxi)-1-metyletyl]amino-1-(3-bromfenyl)etanol;

2-[2-(4-metoxikarbonylmetylfenoxi)-1-metyletyl]amino-1-(3,5-diklorfenyl)etanol;

2-[2-(4-metoxikarbonylmetylfenoxi)-1-metyletyl]amino-1-fenyletanol;

25

2-[2-(4-metoxikarbonylmetylfenoxi)-1-metyletyl]amino-1-(3-klor-4-fluorfenyl)-etanol;

2-[2-(4-metoxikarbonylmetylfenoxi)-1-metyletyl]amino-1-(3-metoxifenyl)etanol;

30

2-[2-(4-metoxikarbonylmetylfenoxi)-1-metyletyl]amino-1-(3-trifluormetylfenyl)etanol;

5-[4-{2-[2-(3-klorfenyl)-2-hydroxietyl amino]propoxi}benzyl]tiazolidin-2,4-dion;

5-[4-{2-[2-(3-trifluormetyl fenyl)-2-hydroxietyl amino]propoxi}benzyl]tiazolidin-2,4-dion;

5

2-{2-[4-(α -metoxikarbonyl- α -hydroximetyl)fenoxi]-1-metyletyl}amino-1-(3-klorfenyl)etanol;

10

2-{2-[4-(2-metoxikarbonyl-2-hydroximetyl)fenoxi]-1-metyletyl}amino-1-(3-klorfenyl)etanol;

2-[2-(4-hydroximetyl fenoxi)-1-metyletyl]amino-1-(3-klorfenyl)etanol;

2-{2-[4-(2-hydroxietyl)fenoxi]-1-metyletyl}amino-1-(3-klorfenyl)etanol;

15

2-{2-[4-(3-hydroxietyl)fenoxi]-1-metyletyl}amino-1-(3-klorfenyl)etanol;

och deras salter.

20

48. Farmaceutiskt sammansättning för behandling eller förebyggande av diabetes, övervikt, hög fetthalt i blodet, för hög sockerhalt i blodet, komplikationer av diabetes, högt blodtryck i samband med övervikt och osteoporos, k ä n n e -

t e c k n a d därav, att den innefattar åtminstone en förening enligt något av patentkraven 1-47 blandad med en farmaceutiskt acceptabel bärare eller uspädningsmedel.

25

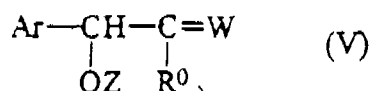
49. Förfarande för behandling eller förebyggande av diabetes, övervikt, hög fetthalt i blodet, för hög sockerhalt i blodet, komplikationer av diabetes, högt blodtryck i samband med övervikt och osteoporos i ett däggdjur som kan vara en människa,

30

k ä n n e t e c k n a t därav, att vid förfarandet administreras till nämnda däggdjur en effektiv mängd av en aktiv förening där den aktiva föreningen är åtminstone en förening enligt något av patentkraven 1-47.

50. Förfarande för framställning av en förening enligt något av patentkraven 1-47,
k ä n n e t e c k n a t därav, att förfarandet innefattar följande steg:

man låter en förening med formeln (V):

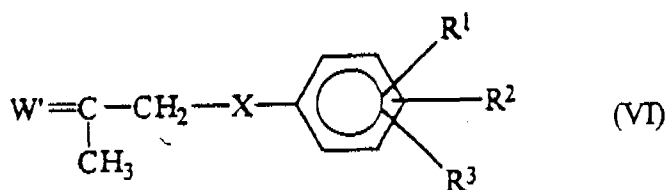


10

(där Ar och R⁰ är definierade som i patentkrav 1; Z avser en väteatom eller en
hydrokxi skyddande grupp; och W avser en syreatom eller den avser en väteatom
på en bindning av den associerade kolatomen och en aminogrupp eller en halogena-
tom på den andra bindningen av den associerade kolatomen) eller en epoxid som
svarar mot nämnda förening med formeln (V) där W avser en väteatom och en
halogenatom

reagera med en förening med formeln (VI):

20



25

(där X, R¹, R² och R³ är definierade som i patentkrav 1; och då W avser nämnda
väteatom och nämnda halogenatom eller W avser nämnda syreatom, avser W' en
väteatom på en bindning av den associerade kolatomen och en amino grupp på den
andra bindningen av den associerade kolatomen och då W avser nämnda väteatom
och nämnda aminogrupp, avser W' en syreatom);

30

och vid behov reduceras den resulterande föreningen;

och vid behov avlägsnas eventuell skyddsgrupp;

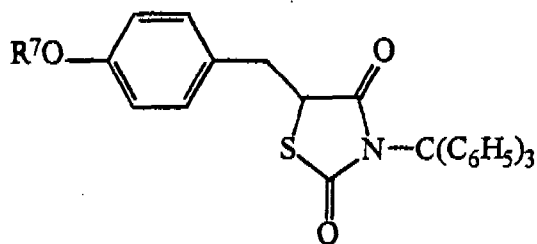
5 och valbart bildas den resulterande föreningens salt.

51. Användning av en förening enligt något av patentkravetn 1-47 i terapi.

52. Användningen av en förening enligt något av patentkravetn 1-47 för fram-
10 ställning av ett läkemedel för behandling eller förebyggande av diabetes, övervikt,
för hög fetthalt i blodet, för hög sockerhalt i blodet, komplikationer av diabetes,
högt blodtryck i samband med övervikt och osteoporos.

53. Mellanprodukt med följande formel

15



20

25

där R⁷ representerar en väteatom eller en acetylgrupp.

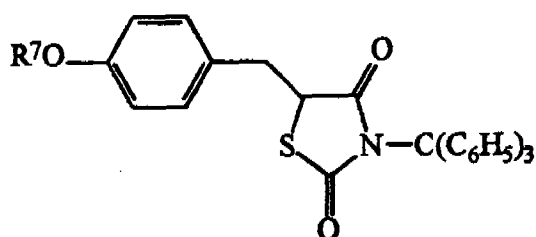
54. Mellanprodukt enligt patentkrav 53, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är
30 5-(4-hydroxibensyl)-3-triphenylmetyltriazolidin-2,4-dion.

55. Mellanprodukt enligt patentkrav 53, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är 5-(4-acetoxibensyl)-3-trifenylmetyltiazolidin-2,4-dion.

56. Förfarande för framställning av en mellanprodukt med följande formel

5

10



15

där R^7 representerar en väteatom eller en acetylgrupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att:

20 (i) man låter p-hydroxibentsaldehyd reagera med tiazolidin-2,4-dion för att bilda 5-(4-acetoxibensyliden)tiazolidin-2,4-dion;

(ii) hydrering av den sålunda producerade 5-(4-acetoxibensyliden)tiazolidin-2,4-dionen för att bilda 5-(4-acetoxibensyl)tiazolidin-2,4-dion;

25

(iii) man låter 5-(4-acetoxibensyl)tiazolidin-2,4-dion reagera med trifenylmetylklorid för att bilda 5-(4-acetoxibensyl)-3-trifenylmetyltiazolidin-2,4-dion; och

30

(iv) hydrolys av den sålunda bildade föreningen för att bilda 5-(4-hydroxibensyl)-3-trifenylmetyltiazolidin-2,4-dion.

PATENTTIHAKEMUS NRO	LUOKITUS
925255	C07C 217/18

TUTKITTU AINEISTO
Patenttijulkaisukokoelma (FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US), tutkitut luokat
Tiedonhaut ja muu aineisto

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
A	EP-A 21636 (C07C 91/34)	
A	EP-A 6735 (C07C 101/42)	
A	EP-A 236624 (C07D 309/38)	
A	EP-A 99707 (C07C 93/04)	
A	WO-A 90/13535 (C07C 217/30)	
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys 29.12.1999	Tutkija Eira Ylilammi Eira Ylilammi	