(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 924651 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 924651

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07F 9/54

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **14.10.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **14.10.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **18.04.1993**

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

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

17.10.1991 CH 3042/91

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Novartis AG,** Schwarzwaldallee 215, 4058 BASEL, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Sedelmeier, Gottfried,** BRD, SAKSA, (DE)
2 • **Fischer, Gerhard,** BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

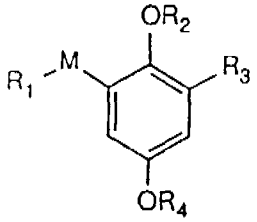
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Substituoidut hydrokinonijohdannaiset

Substituerade hydrokinonderivat

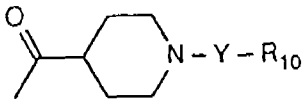
Substituoidut hydrokinonijohdannaiset

Keksintö koskee uusia kaavan I



(I),

mukaisia substituoituja hydrokinonijohdannaisia vapaassa muodossa tai suolan muodossa, jossa kaavassa R_4 on alempialkyyli ja joko R_1 on hydroksi, halogeeni, kaavan $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia) mukainen ryhmä, kaavan $-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ (Ib) mukainen ryhmä tai kaavan $-Si(R_7)(R_8)R_9$ (Ic) mukainen ryhmä, M on metyleeni, R_2 on vety tai kaavan



(Id)

mukainen ryhmä ja R_3 on vety tai halogeeni tai R_1 on hydroksi tai alempialkoksi, M on karbonyyli, R_2 on vety ja R_3 on halogeeni, R_5 ja R_6 merkitsevät kulloinkin toisistaan riippumatta alempialkyyliä, alempialkoksia, N,N-dialempialkyyliaminoa tai kulloinkin substituoimatonta tai fenyylirenkaassa yhden tai kaksi kertaa substituoitua bentsyyliä, bentsyylioksia, fenyyliä tai fenyylioksia, jolloin fenyylirenkaan substituentteina voi olla kulloinkin alempialkyyli, alempialkoksi, nitro tai halogeeni, R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät kulloinkin toisistaan riippumatta alempialkyyliä, substituoimatonta tai yhden tai kaksi kertaa substituoitua fenyyliä, jolloin fenyylirenkaan substituentteina voi olla kulloinkin alempialkyyli, alempialkoksi, nitro tai halogeeni, tai furyyliä, X^- on halogeenivetyhapon, alempialkaanisulfonihapon, halogeenialempialkaanisulfonihapon tai substituoimattoman tai alempialkyylillä tai ha-

logeenilla yhden kerran substituoidun bentseenisulfonihapon anioni ja jossa joko Y merkitsee suoraa sidosta ja R_{10} merkitsee alempialkyyliä, allyyliä, syanoa, alempialkaanisulfonyyliä, halogeenialempialkaanisulfonyyliä, substituoimatonta tai fenyylirenkaassa yhden tai kaksi kertaa substituoitua bentsyyliä, jolloin fenyylirenkaan substituentteina voi olla alempialkyyli, alempialkoksi, nitro tai halogeeni, tai substituoimatonta tai alempialkyylillä tai halogeenilla yhden kerran substituoitua bentseenisulfonyyliä tai jossa Y merkitsee kaavan -(C=O)- (Ie) mukaista ryhmää tai kaavan -(C=S)- (If) mukaista ryhmää ja R_{10} on halogeeni, alempialkyyli, halogeenialempialkyyli, alempialkoksi, alempialkenyylioksi, fenyylialempialkenyylioksi, halogeenialempialkoksi, alempialkyylitio tai kulloinkin substituoimaton tai fenyylirenkaassa yhden tai kaksi kertaa substituoitu fenyyli, fenyylioksi, fenyylitio, bentsyyli, bentsyylioksi tai bentsyylitio, jolloin fenyylirenkaan substituentteina voi olla kulloinkin alempialkyyli, alempialkoksi, nitro tai halogeeni, edellyttäen, että yhdisteessä I, jossa R_1 on ryhmä Ib, jossa R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät kulloinkin substituoimatonta fenyyliä ja X^- on bromidi-ioni, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_4 on metyyli, R_3 on muu kuin vety, ja edelleen edellyttäen, että yhdisteessä I, jossa R_1 on hydroksi, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_4 on metyyli tai etyyli, R_3 on muu kuin vety. Edelleen keksintö koskee menetelmää näiden yhdisteiden valmistamiseksi ja niiden käyttöä ja menetelmää, jossa näitä yhdisteitä käytetään.

Suolanmuodossa esiintyvät yhdisteet I ovat etenkin vastaavia happoadditiosuoloja (yhdisteistä I, joissa on vähintään yksi emäksinen keskus) ja vastaavia emästen kanssa muodostettuja suoloja (yhdisteistä I, joissa on vähintään yksi hapan keskus), etenkin vastaavia farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja. Happoadditiosuolat muodostetaan esimerkiksi vahvojen epäorgaanisten happojen, kuten mine-

raalihappojen, esim. rikkihapon, fosforihapon tai halogeenivetyhapon, vahvojen orgaanisten karboksyylihappojen, kuten alempialkaanikarboksyylihappojen, esim. etikkahapon, kuten mahdollisesti tyydyttymättömien dikarboksyylihappojen, esim. oksaali-, maloni-, meripihka-, maleiini-, fumaari-, ftaali- tai tereftaalihapon, kuten hydroksikarboksyylihappojen, esim. askorbiini-, glykoli-, maito-, omena-, viini- tai sitruunahapon, kuten aminohappojen, esim. asparagiini- tai glutamiinihapon, tai kuten bentsoehapon, tai orgaanisten sulfonihappojen, kuten alempialkaani- tai mahdollisesti substituoitujen bentseenisulfonihappojen, esim. metaani- tai p-tolueenisulfonihapon kanssa. Sopivia emästen kanssa muodostettuja suoloja ovat esimerkiksi metallisuolat, kuten alkali- tai maa-alkalimetallisuolat, esim. natrium-, kalium- tai magnesiumsuolat, tai suolat, jotka on muodostettu ammoniakin tai orgaanisen amiinin, kuten morfoliinin, tiomorfoliinin, piperidiinin, pyrrolidiinin, mono-, di- tai trialempialkyyliamiinin, esim. etyyli-, tert-butyyli-, dietyyli-, di-isopropyyli-, trietyyli-, tributyyli- tai dimetyylipropyyliamiinin, tai mono-, di- tai trihydroksialempialkyyliamiinin, esim. mono-, di- tai trietanoliamiinin kanssa. Edelleen yhdisteet I voivat esiintyä mahdollisesti sisäisinä suoloina, esim. silloin, kun R_1 on ryhmä Ib. Samoin keksintöön kuuluvat edelleen farmaseuttisiin käyttötarkoituksiin sopimattomat suolat, joita voidaan käyttää esimerkiksi vapaiden yhdisteiden I ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen eristämiseen tai puhdistamiseen. Johtuen vapaassa muodossa ja suolojensa muodossa esiintyvien yhdisteiden I välisestä läheisestä suhteesta tarkoitetaan edellä ja seuraavassa vapailla yhdisteillä I tai niiden suoloilla merkityksen- ja tarkoituksenmukaisesti mahdollisesti myös vastaavia suoloja tai vapaita yhdisteitä I.

Edellä ja seuraavassa käytetyillä yleiskäsitteillä on, mikäli toisin ei ole määritelty, seuraavat merkitykset.

Käsitteellä "alempi" merkityillä tähteillä ja yhdisteillä tarkoitetaan, mikäli toisin ei ole määritelty, sellaisia, jotka sisältävät korkeintaan 7, ennen kaikkea korkeintaan 4 hiiliatomia.

Alempialkyyli on C_1-C_4-alkyyli, s.o. metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek-butyyli tai tert-butyyli ja se käsittää edelleen C_5-C_7-alkyyli-, s.o. vastaavat pentyyli-, heksyyli- ja heptyylitähteet.

Alempialkoksi on C_1-C_4-alkoksi, s.o. metoksi, etoksi, propyylioksi, isopropyylioksi, butyylioksi, isobutyylioksi, sek-butyylioksi tai tert-butyylioksi ja se käsittää edelleen C_5-C_7-alkoksi-, s.o. vastaavat pentyylioksi-, heksyylioksi- ja heptyylioksitähteet.

Alempialkenyylioksi on esimerkiksi allyylioksi; fenyylialempialkenyylioksi merkitsee esimerkiksi 3-fenyyliprop-2-enyyliä.

Alempialkyylitio on C_1-C_4-alkyylitio, s.o. metyylitio, etyylitio, propyylitio, isopropyylitio, butyylitio, isobutyylitio, sek-butyylitio tai tert-butyylitio ja se käsittää edelleen C_5-C_7-alkyylitio-, s.o. vastaavat pentyylitio-, heksyylitio- ja heptyylitiotähteet.

Halogeeni on etenkin kloori tai bromi, edelleen fluori tai jodi.

N,N-dialempialkyyliamino on sellainen, jossa molemmat N-alempialkyylitähteet ovat samanlaisia tai erilaisia ja niillä on kulloinkin edellä alempialkyylin määritelmässä esitetty merkitys, kuten N,N-dimetyyliamino, N,N-dietyyliamino, N,N-di-isopropyyliamino, N-butyyli-N-metyyli-amino, N,N-dipentyyliamino tai N-pentyyli-N-metyyli-amino.

Halogeenialempialkyyli sisältää - verrattuna alempialkyyliin - jossakin C-atomissaan yhden, kaksi tai kolme samanlaista tai erilaista halogeeniatomia vetyatomien sijasta ja on sellainen, jossa alempialkyylillä on edellä alempialkyylin määritelmässä esitetty merkitys ja halogeenilla on edellä halogeenin määritelmässä esitetty merkitys, kuten trifluorimetyyli, trikloorimetyyli, 2,2,2-trifluorietyyli tai 3,3,3-trifluoripropyyli.

Halogeenialempialkoksi sisältää - verrattuna alempialkoksiin - jossakin C-atomissaan yhden, kaksi tai kolme samanlaista tai erilaista halogeeniatomia vetyatomien sijasta ja on sellainen, jossa alempialkoksilla on edellä alempialkoksin määritelmässä esitetty merkitys ja halogeenilla on edellä halogeenin määritelmässä esitetty merkitys, kuten trifluorimetoksi, trikloorimetoksi, 2-jodietoksi, 2,2,2-trifluorietoksi tai 3,3,3-trifluoripropyylioksi.

Alempialkaanisulfonyyli on C_1-C_4-alkaanisulfonyyli, kuten metaanisulfonyyli, etaanisulfonyyli, propaanisulfonyyli, butaanisulfonyyli tai tert-butaanisulfonyyli ja se käsittää edelleen C_5-C_7-alkaanisulfonyyli-, s.o. vastaavat pentaanisulfonyyli-, heksaanisulfonyyli- ja heptaanisulfonyylitähteet.

Halogeenialempialkaanisulfonyyli sisältää - alempialkaanisulfonyyliin verrattuna - jossakin C-atomissaan yhden, kaksi tai kolme samanlaista tai erilaista halogeeniatomia vetyatomien sijasta ja on sellainen, jossa alempialkaanisulfonyylillä on edellä alempialkaanisulfonyylin määritelmässä esitetty merkitys ja halogeenilla on edellä halogeenin määritelmässä esitetty merkitys, kuten trifluorimetaanisulfonyyli, trikloorimetaanisulfonyyli, 2,2,2-trifluorietaanisulfonyyli tai 3,3,3-trifluoripropaanisulfonyyli.

Halogeenivetyhapon anioneja (halogenidi-ioneja) ovat etenkin kloridi- ja bromidi-ioni, edelleen fluoridi- ja jodidi-ioni.

Alempialkaanisulfonihapon anioneja (alempialkaanisulfonaatti-ioneja) ovat sellaiset, joissa niiden alempialkaanisulfonaattirakenteen perustana olevalla alempialkaanisulfonyylillä on edellä alempialkaanisulfonyylin määritelmässä esitetty merkitys, kuten metaanisulfonaatti-ioni, etaanisulfonaatti-ioni, propaanisulfonaatti-ioni, butaanisulfonaatti-ioni tai tert-butaanisulfonaatti-ioni.

Halogeenialempialkaanisulfonihapon anionit (halogeenialempialkaanisulfonaatti-ionit) sisältävät - verrattuna alempialkaanisulfonihapon anioneihin (alempialkaanisulfonaatti-ioneihin) - jossakin C-atomissaan yhden, kaksi tai kolme samanlaista tai erilaista halogeeniatomia vetyatomien sijasta ja ovat sellaisia, joissa niiden alempialkaanisulfonaattiosarakenteen perustana olevalla alempialkaanisulfonyylillä on edellä alempialkaanisulfonyylin määritelmässä esitetty merkitys ja halogeenilla on edellä halogeenin määritelmässä esitetty merkitys, kuten trifluorimetaanisulfonaatti-ioni, trikloorimetaanisulfonaatti-ioni, 2,2,2-trifluorietaanisulfonaatti-ioni tai 3,3,3-trifluoripropaanisulfonaatti-ioni.

Substituoimattoman tai alempialkyylillä tai halogeenilla yhden kerran substituoidun bentseenisulfonihapon anioneja (substituoimattomia tai alempialkyylillä tai halogeenilla yhden kerran substituoituja bentseenisulfonaatti-ioneja) ovat sellaiset, joissa alempialkyylillä on edellä alempialkyylin määritelmässä esitetty merkitys ja halogeenilla on edellä halogeenin määritelmässä esitetty merkitys, kuten bentseenisulfonaatti-ioni, p-tolueenisulfonaatti-ioni tai p-klooribentseenisulfonaatti-ioni.

Etenkin edullisia tämän keksinnön puitteissa ovat kaavan I mukaiset vapaassa tai suolan muodossa esiintyvät yhdisteet, joissa R_4 on alempialkyyli ja joko R_1 on hydroksi, halogeeni, ryhmä Ia tai ryhmä Ib, M on metyleeni, R_2 on

vety tai ryhmä Id ja R_3 on vety tai halogeeni tai R_1 on hydroksi tai alempialkoksi, M on karbonyyli, R_2 on vety ja R_3 on halogeeni, R_5 ja R_6 merkitsevät kulloinkin toisistaan riippumatta alempialkoksia, R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät kulloinkin substituoimatonta fenyyliä tai furyyliä, X^- on halogeenivetyhapon anioni, Y on ryhmä Ie ja R_{10} merkitsee alempialkoksia, alempialkenyylioksia tai fenyylialempialkenyylioksia, edellyttäen, että yhdisteessä I, jossa R_1 merkitsee ryhmää Ib, jossa X^- on bromidi-ioni, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_4 on metyyli, R_3 on muu kuin vety, ja edelleen edellyttäen, että yhdisteessä I, jossa R_1 on hydroksi, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_4 on metyyli tai etyyli, R_3 on muu kuin vety.

Erittäin edullisia tämän keksinnön puitteissa ovat kaavan I mukaiset vapaassa tai suolan muodossa esiintyvät yhdisteet, joissa R_1 on hydroksi tai ryhmä Ib, M on metyleeni, R_2 on vety tai ryhmä Id, R_3 on vety tai halogeeni, R_4 on alempialkyyli, R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät kulloinkin substituoimatonta fenyyliä, X^- on halogeenivetyhapon anioni, Y on ryhmä Ie ja R_{10} merkitsee alempialkoksia, edellyttäen, että yhdisteessä I, jossa R_1 on ryhmä Ib, jossa X^- on bromidi-ioni, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_4 on metyyli, R_3 on muu kuin vety, ja edelleen edellyttäen, että yhdisteessä I, jossa R_1 on hydroksi, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_4 on metyyli tai etyyli, R_3 on muu kuin vety.

Aivan erityisen edullisia keksinnön puitteissa ovat kaavan I mukaiset vapaassa tai suolan muodossa esiintyvät yhdisteet, joissa R_1 on hydroksi tai ryhmä Ib, M on metyleeni, R_2 on vety tai ryhmä Id, R_3 on halogeeni, kuten bromi, R_4 on C_1-C_4-alkyyli, kuten metyyli, R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät kulloinkin substituoimatonta fenyyliä, X^- on halogeenivetyhapon anioni, kuten kloridi-ioni tai bromidi-ioni, Y on ryhmä Ie ja R_{10} merkitsee C_1-C_4-alkoksia, kuten etoksia.

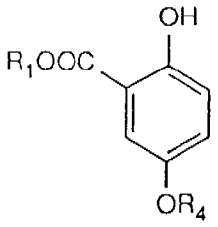
Aivan erityisellä tavalla edullisia keksinnön puitteissa ovat kaavan I mukaiset vapaassa tai suolan muodossa esiintyvät yhdisteet, joissa R_1 on ryhmä Ib, M on metyleeni, R_2 on vety tai ryhmä Id, R_3 on halogeeni, kuten bromi, R_4 on C_1-C_4-alkyyli, kuten metyyli, R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät kulloinkin substituoimatonta fenyyliä, X^- merkitsee halogeenivetyhapon anionia, kuten kloridi-ionia tai bromidi-ionia, Y on ryhmä Ie ja R_{10} merkitsee C_1-C_4-alkoksia, kuten etoksia.

Aivan ensisijaisesti edullisia ovat keksinnön puitteissa kaavan I mukaiset vapaassa tai suolan muodossa esiintyvät yhdisteet, joissa R_1 on ryhmä Ib, M on metyleeni, R_2 on vety, R_3 on halogeeni, kuten bromi, R_4 on C_1-C_4-alkyyli, kuten metyyli, R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät kulloinkin substituoimatonta fenyyliä ja X^- on halogeenivetyhapon anioni, kuten kloridi-ioni tai bromidi-ioni.

Nimenomaan edullisia keksinnön puitteissa ovat esimerkeissä mainitut kaavan I mukaiset vapaassa tai suolan muodossa esiintyvät yhdisteet.

Keksinnön kohteena on edelleen menetelmä kaavan I mukaisten vapaassa muodossa tai suolan muodossa esiintyvien yhdisteiden valmistamiseksi, joka on tunnettu siitä, että

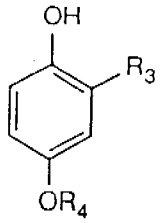
a) kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa R_1 merkitsee hydroksia tai alempialkoksia, M merkitsee karbonyyliä, R_2 merkitsee vetyä ja R_3 merkitsee halogeenia ja R_4 merkitsee alempialkyyliä tai R_1 merkitsee kaavan $-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ (Ib) mukaista ryhmää, M on metyleeni, R_2 on vety, R_3 on vety, R_4 on metyyli, R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät substituoimatonta fenyyliä ja X^- merkitsee bromidia, kaavan



(II),

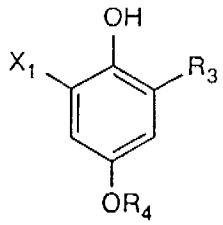
mukainen yhdiste, jossa tähteillä R_1, R_2 ja R_4 on esitetyt merkitykset, tai sen suola halogenoidaan m-asemassa R_1-C(=O)-ryhmän suhteen ja/tai

b) kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa R_1 merkitsee hydroksia, M merkitsee metyleeniä, R_2 merkitsee vetyä, R_3 merkitsee vetyä tai halogeenia ja R_4 on alempialkyyli, sillä edellytyksellä, että R_3 on muu kuin vety, kun R_4 merkitsee metyyliä tai etyyliä, kaavan



(III),

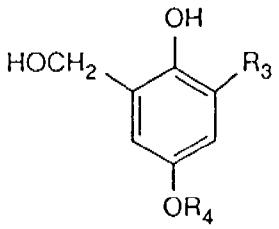
mukainen yhdiste, jossa R_3 on vety tai halogeeni ja R_4 on alempialkyyli, tai sen suola saatetaan reagoimaan paraformaldehydin tai trioksaanin kanssa tai kaavan



(IV),

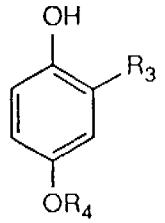
mukaisessa yhdisteessä, jossa X_1 merkitsee formyyliryhmää, karboksia tai alempialkoksikarbonyyliä, R_3 on halogeeni ja R_4 merkitsee alempialkyyliä, tai sen suolassa pelkistetään ryhmä X_1 hydroksimetyyliksi ja/tai

c) kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa R_1 merkitsee halogeenia, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_3 on vety tai halogeeni, kaavan



(V),

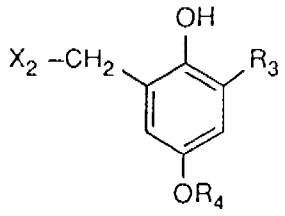
mukaisessa yhdisteessä muunnetaan hydroksimetyyliryhmä halogeenimetyyliksi tai kaavan



(III)

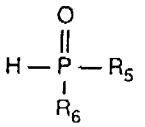
mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan paraformaldehydin tai trioksaanin ja halogeenivetyhapon kanssa ja/tai

d) kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa R_1 on kaavan $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia) mukainen ryhmä, kaavan $-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ (Ib) mukainen ryhmä tai kaavan $-Si(R_7)(R_8)R_9$ (Ic) mukainen ryhmä, M on metyleeni, R_2 on vety, R_3 on vety tai halogeeni ja R_4 on alempialkyyli ja tähteillä R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 ja X^- on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset, edellyttäen, että R_3 on muu kuin vety, kun R_1 on ryhmä (Ib), R_4 on metyyli, R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät substituoimatonta fenyyliä ja X^- on bromidi, kaavan

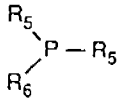


(VI),

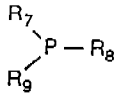
mukainen yhdiste, jossa X_2 on halogeeni, R_3 on vety tai halogeeni ja R_4 on alempialkyyli, saatetaan reagoimaan kaavojen VIIa, VIIb tai VIIc



(VIIa)

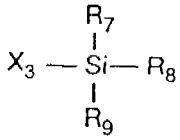


(VIIb)



(VIIc)

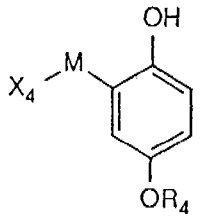
mukaisen yhdisteen tai sen suolan kanssa tai ensin magnesiumin ja sitten kaavan



(VIId)

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa tähteillä R_5, R_6, R_7, R_8 ja R_9 on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset ja X_3 merkitsee halogeenia ja/tai

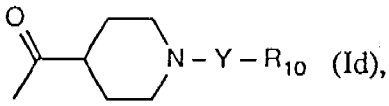
e) kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa R_1 on kaavan $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia) mukainen ryhmä, kaavan $-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ (Ib) mukainen ryhmä tai kaavan $-Si(R_7)(R_8)R_9$ (Ic) mukainen ryhmä, M on metyleeni, R_2 on vety, R_3 on halogeeni ja R_4 on alempialkyyli ja tähteillä R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 ja X^- on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset, kaavan



(VIII)

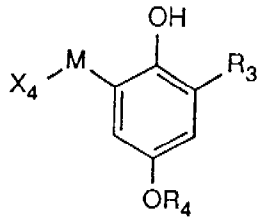
mukainen yhdiste, jossa X_4 on kaavan $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia) mukainen ryhmä, kaavan $-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ (Ib) mukainen ryhmä tai kaavan $-Si(R_7)(R_8)R_9$ (Ic) mukainen ryhmä, M on metyleeni ja R_4 on alempialkyyli, halogenoidaan m-asemassa R_1-M-ryhmän suhteen ja/tai

f) kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa R_1 on kaavan $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia) mukainen ryhmä, kaavan $-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ (Ib) mukainen ryhmä tai kaavan $-Si(R_7)(R_8)R_9$ (Ic) mukainen ryhmä, M on metyleeni, R_2 on kaavan



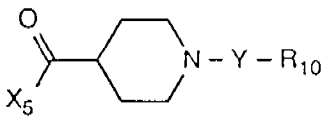
(Id),

mukainen ryhmä, R_3 on vety tai halogeeni ja R_4 on alempialkyyli ja tähteillä R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, Y ja X^- on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset, kaavan



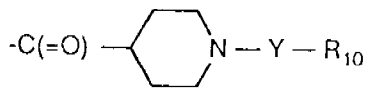
(IX),

mukainen yhdiste, jossa X_4 on kaavan $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia) mukainen ryhmä, kaavan $-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ (Ib) mukainen ryhmä tai kaavan $-Si(R_7)(R_8)R_9$ (Ic) mukainen ryhmä, M on metyleeni, R_3 on vety tai halogeeni ja R_4 on alempialkyyli ja tähteillä R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 ja X^- on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset, saatetaan reagoimaan kaavan



(X)

mukaisen yhdisteen tai sen suolan kanssa, jossa X_5 merkitsee halogeenia tai kaavan X_7-O- mukaista ryhmää, jossa X_7 on alempialkaanisulfonyyli, alempialkoksikarbonyyli tai alempialkanoyyli, tai kaavan



(Xa)

mukaista ryhmää, ja tähteillä R_{10} ja Y on kaavan I yhtey-

dessä esitetyt merkitykset ja haluttaessa saatu yhdiste muunnetaan joksikin toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, menetelmän mukaisesti saatava isomeeriseos erotetaan komponenteiksi ja erotetaan kulloinkin edullisempi isomeeri ja/tai menetelmän mukaisesti saatava vapaa yhdiste muunnetaan suolaksi tai menetelmän mukaisesti saatava suola muunnetaan vastaavaksi vapaaksi yhdisteeksi.

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

Kaavan II mukaisten yhdisteiden halogenointi menetelmävaiheen a) mukaisesti tapahtuu esimerkiksi saattamalla reagoimaan alkuainehalogeenin, etenkin bromin kanssa edullisesti orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi alifaattisessa alkoholissa, etenkin alempialkanolissa, kuten metanolissa, etanolissa, propanolissa, isopropanolissa. Halogenointi suoritetaan edullisesti normaalissa tai hieman alennetussa lämpötilassa, esimerkiksi n. 0 - n. 30°C:n, etenkin n. 0° - n. 20°C:n lämpötilassa. Lähdettäessä karboksyylihapoista II esteröidään tällöin myös karboksiryhmä halutulla tavalla vastaavaksi alempialkoksikarbonyyliryhmäksi.

Menetelmävaiheen a) lähtöaineet ovat tunnettuja.

Kaavan III mukaisten yhdisteiden reaktio paraformaldehydin tai trioksaanin kanssa menetelmävaiheen b) mukaisesti tapahtuu esimerkiksi happaman kondensaatioaineen, kuten hei-

kon Lewis-hapon, etenkin vedettömän boorihapon läsnäollessa. Tämä tuotetaan edullisesti in situ tislaamalla atseotrooppisesti liuottimella, joka muodostaa veden kanssa atseotrooppisen seoksen, esimerkiksi tolueenilla. Työskennellään edullisesti korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi n. 60° - n. 120°C:n, etenkin n. 80° - n. 100°C:n lämpötila-alueella.

Formyylin, karboksin tai vast. alempialkoksikarbonyylin X_1 pelkistys kaavan IV mukaisissa yhdisteissä saadaan aikaan edullisesti saattamalla reagoimaan dikevytmetallihydridin, esimerkiksi litiumaluminiumhydridin tai etenkin natriumboorihydridin kanssa. Tällöin työskennellään edullisesti eetterisessä liuottimessa, kuten alifaattisessa tai syklo-alifaattisessa eetterissä, esim. dietyylieetterissä, metoksibutaanissa, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, tai käytettäessä natriumboorihydridiä alifaattisessa alkoholissa, kuten alempialkanolissa, esimerkiksi metanolissa tai etanolissa, normaalissa tai edullisesti hieman alennetussa lämpötilassa, esimerkiksi n. 0° - n. 40°C:n, etenkin n. 5° - n. 20°C:n lämpötilassa.

Kaavan III mukaiset lähtöaineet sekä kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa X_1 on formyyli, ovat tunnettuja; kaavan IV mukaiset lähtöaineet, joissa X_1 on karboksi tai alempialkoksikarbonyyli, valmistetaan edullisesti menetelmävaiheen a) mukaisesti.

Hydroksimetyylin muunto halogeenimetyyliksi menetelmävaiheen c) mukaisesti tapahtuu tavanomaisella tavalla, esimerkiksi saattamalla reagoimaan halogeenivetyhapon, kuten kloori- tai etenkin bromivedyn, tai halogeenivetyä tuottavan yhdisteen kanssa. Tällaisina tulevat kysymykseen esimerkiksi ammoniumhalogenidit, kuten ammoniumbromidi, tai ottaen huomioon edelleenkäytön menetelmävaiheessa d) etenkin fosfoniumhalogenidit, kuten kaavan $HP^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ mu-

kaiset yhdisteet. Tällöin työskennellään edullisesti orgaanisessa liuottimessa, kuten alifaattisessa karboksyylihapossa tai siitä muodostetussa alempialkyyliesterissä tai nitriilissä, etenkin etikkahapossa, etikkahappoetyyliesterissä tai asetonitriilissä. Liuottimen valinta ei ole kuitenkaan kriittinen; voidaan käyttää esim. myös tolueenia tai bentseeniä.

Kaavan V mukaiset lähtöaineet, joissa R_3 on vety ja R_4 on metyyli tai etyyli, ovat tunnettuja; muita kaavan V mukaisia lähtöaineita voidaan valmistaa esim. menetelmävaiheen b) mukaisesti.

Kaavan VI mukaisten välituotteiden reaktio kaavojen VIIa, VIIb tai VIIc mukaisten yhdisteiden kanssa menetelmävaiheen d) mukaisesti tapahtuu tavanomaisella tavalla. Siten kaavan VI mukaisten yhdisteiden reaktio kaavojen VIIa tai VIIb mukaisten yhdisteiden kanssa suoritetaan edullisesti korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi n. 100° - n. 200°C:n, etenkin n. 120° - n. 140°C:n lämpötilaalueella (Michaelis-Arbusowin menetelmätapa).

Kaavan VI mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan VIIc mukaisten yhdisteiden kanssa tapahtuu edullisesti orgaanisen liuottimen tai laimentimen, kuten alempialkaanikarboksyylihappoesterin tai alempialkaanikarboksyylihapponitriilin, kuten etikkahappoetyyliesterin tai asetonitriilin läsnäollessa, tarvittaessa lämmittäen, esim. n. 30° - n. 100°C:n, etenkin n. 40° - n. 80°C:n lämpötila-alueella.

Eräässä edullisessa, menetelmävaiheet c) ja d) yhdistävässä suoritusmuodossa kaavan VI mukainen välituote valmistetaan tällöin edullisesti in situ vastaavasta kaavan V mukaisesta yhdisteestä halogeenivetyhapon, esim. kloorivedyn vaikutuksessa tai siten, että kaavan VIIc mukainen yhdiste käytetään halogeenivetysuolan muodossa, ja saatetaan reagoimaan edelleen eristämättä.

Kaavan Ic mukaisen ryhmän liitäntä saattamalla kaavan VI mukaiset yhdisteet reagoimaan ensin magnesiumin ja sitten kaavan VIId mukaisen yhdisteen kanssa tapahtuu edullisesti eetterisessä liuottimessa, kuten dialempialkyyli- tai alempialkyleenieetterissä, kuten dietyylieetterissä, metoksibutaanissa tai tetrahydrofuraanissa, tarvittaessa jäähdyttäen, esim. n. -25°C:n - huoneen lämpötilan, etenkin n. 0° - n. 20°C:n lämpötila-alueella.

Kaavan VIII mukaisten yhdisteiden halogenointi menetelmävaiheen e) mukaisesti tapahtuu esimerkiksi saattamalla reagoimaan alkuainehalogeenin, etenkin bromin kanssa edullisesti orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi alifaattisessa alkoholissa, etenkin alempialkanolissa, kuten metanolissa, etanolissa, propanolissa, isopropanolissa.

Kaavan VIII mukaiset lähtöaineet, joissa X_4 on kaavan Ic mukainen ryhmä, M on metyleeni, R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät substituoimatonta fenyyliä, X^- on bromidi ja R_4 on metyleeni, ovat tunnettuja; muita kaavan VIII mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa esimerkiksi menetelmävaiheen d) tai c) + d) mukaisesti.

Kaavojen IX ja X mukaisten yhdisteiden reaktio menetelmävaiheen f) mukaisesti tapahtuu edullisesti emäksisen kondensaatioaineen, kuten orgaanisen typpiemäksen, kuten aromaattisen typpiemäksen, esim. pyridiinin tai kinoliinin, tai alifaattisen amiinin, etenkin trialempialkyyliamiinin, kuten trietyyliamiinin läsnäollessa, edullisesti orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi alempialkaanikarboksyylihappoesterissä tai alempialkaanikarboksyylihapponitriilissä, kuten etikkahappoetyyliesterissä tai asetonitriilissä, tarvittaessa lämmittäen, esim. n. 25° - n. 100°C:n, etenkin n. 40° - n. 80°C:n lämpötila-alueella. X_5 merkitsee halogeenina etenkin klooria tai bromia, alempialkaanisulfonyylioksina etenkin metaanisulfonyylioksia ja alempial-

koksikarbonyylioksina etenkin etoksi- tai tert-butoksikarbonyylioksia.

Menetelmän mukaisesti saatavat yhdisteet voidaan muuntaa tavanomaisella tavalla toisiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi.

Saadut suolat voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla vapaiksi yhdisteiksi, esim. käsittelemällä emäksellä, kuten alkalimetallihydroksidilla, metallikarbonaatilla tai -vetykarbonaatilla, tai ammoniakilla, tai jollakin muulla alussa mainitulla suolan muodostavalla emäksellä tai vast. hapolla, kuten mineraalihapolla, esim. kloorivedyllä, tai jollakin muulla alussa mainitulla suolan muodostavalla hapolla.

Saadut suolat voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla toisiksi suoloiksi, happoadditiosuolat esim. käsittelemällä toisen hapon sopivalla metallisuolalla, kuten natrium-, barium- tai hopeasuolalla sopivassa liuottimessa, johon muodostuva epäorgaaninen suola ei liukene ja siten eroaa reaktiotasapainosta, ja emässuolat vapauttamalla vapaa happo ja muodostamalla uudelleen suola.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, mukaanlukien niiden suolat, voidaan saada myös hydraattien muodossa tai ne voivat sisältää kiteytykseen käytettyä liuotinta.

Johtuen uusien vapaassa muodossa ja suolojensa muodossa esiintyvien yhdisteiden läheisestä suhteesta tarkoitetaan edellä ja seuraavassa vapailla yhdisteillä ja niiden suoloilla merkityksen- ja tarkoituksenmukaisesti mahdollisesti myös vastaavia suoloja tai vapaita yhdisteitä.

Saadut diastereomeeriseokset ja rasemaattiseokset voidaan erottaa aineosien fysikaalis-kemiallisten erojen perus-

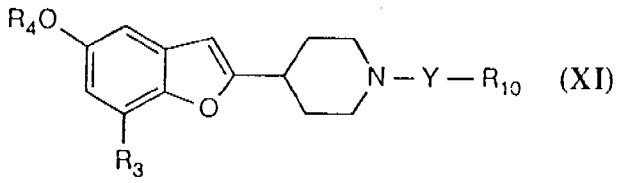
teella tunnetulla tavalla puhtaiksi diastereomeereiksi tai rasemaateiksi, esimerkiksi kromatografian ja/tai jakokiteytyksen avulla.

Saadut rasemaatit voidaan hajottaa edelleen tunnettujen menetelmien mukaisesti optisiksi antipodeiksi, esimerkiksi kiteyttämällä uudelleen optisesti aktiivisesta liuottimesta, mikro-organismien avulla tai saattamalla saatu diastereomeeriseos tai rasemaatti reagoimaan optisesti aktiivisen apuyhdisteen kanssa, kuten esim. saattamalla kaavan I mukaisiin yhdisteisiin sisältyvät happamat, emäksiset tai funktionaalisesti muunneltavat ryhmät reagoimaan optisesti aktiivisen hapon, emäksen tai optisesti aktiivisen alkoholin kanssa, diastereomeeristen suolojen tai funktionaalisten johdannaisten, kuten estereiden seoksiksi, erottamalla ne diastereomeereiksi, joista voidaan vapauttaa kulloinkin haluttu enantiomeeri kulloinkin tavanomaisella tavalla. Tähän tarkoitukseen sopivia emäksiä, happoja tai vast. alkoholeja ovat esimerkiksi optisesti aktiiviset alkaloidiemäkset, kuten strykniini, kinkoniini tai brusiini, tai D- tai L-(1-fenyyli)etyyliamiini, 3-pipekoliini, efedriini, amfetamiini tai samankaltaiset synteettisesti saatavat emäkset, optisesti aktiiviset karboksyyli- tai sulfonihapot, kuten kiinahappo tai D- tai L-viinihappo, D- tai L-di-o-toluyyliviinihappo, D- tai L-omenahappo, D- tai L-mantelihappo, tai D- tai L-kamferisulfonihappo, tai vast. optisesti aktiiviset alkoholit, kuten borneoli tai L- tai L-(1-fenyyli)etanoli. Keksintö koskee myös menetelmän niitä sovellutusmuotoja, joiden mukaisesti lähdetään menetelmän jossakin vaiheessa välituotteena saatavasta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat menetelmän vaiheet tai lähtöaine käytetään suolan muodossa tai muodostetaan etenkin reaktio-olosuhteissa.

Uudet lähtöaineet, jotka on kehitetty erityisesti keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, etenkin alussa

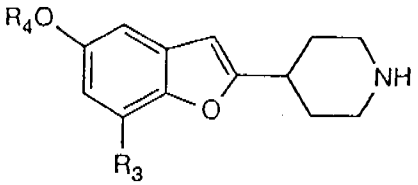
erittäin edulliseksi esitettyihin kaavan I mukaisiin yhdisteisiin johtava lähtöainevalinta, menetelmät niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö välituotteina muodostavat samoin keksinnön kohteen.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, mukaanlukien niitä, joissa R_1 on ryhmä Ib, jossa R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät kulloinkin substituoimatonta fenyyliä ja X^- on bromidi-ioni, M on metyleeni, R_2 on vety, R_4 on metyyli ja R_3 on muu kuin vety, voidaan käyttää kaavan



(XI)

mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_3 merkitsee halogeenia, R_4 merkitsee alempialkyyliä, Y on ryhmä -(C=O)- (Ie) ja R_{10} merkitsee ryhmää X_6. Nämä ovat arvokkaita välituotteita vastaavien antidepressiivisesti vaikuttavien kaavan

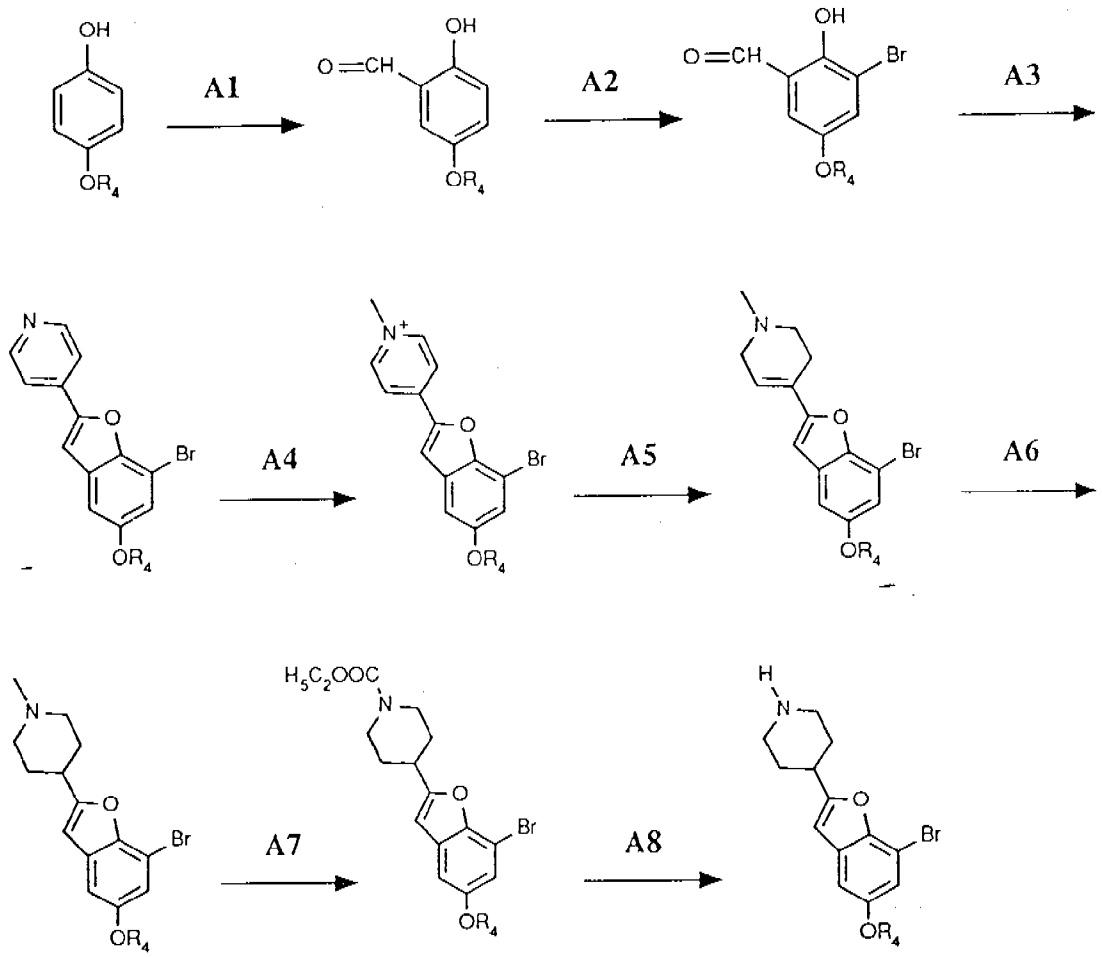


(XII),

mukaisten yhdisteiden, etenkin brofaromiinin (R_3 = Br; R_4 = CH_3), valmistamiseksi, joiksi ne voidaan muuntaa tunnetulla tavalla lohkaisemalla kaavan -Y-R_{10} mukainen ryhmä.

Tavanomainen menetelmä brofaromiinin valmistamiseksi on monimutkainen 8-vaiheinen synteesi seuraavan reaktiokaavion A1 - A8 mukaisesti ja se lähtee 5-metoksisalisyylialdehydistä, joka on valmistettava edeltä formyloimalla 4-metoksifenoli Reimer-Tiemannin (A1) mukaisesti ja tämän jälkeen bromataan (A2). Saatu 3-bromi-5-metoksi-salisyylialdehydi kondensoidaan sitten 4-kloorimetyylipyridiinillä

(A3). Saatu 4-(7-bromi-5-metoksi-bentsofuran-2-yyli)pyridiini N-metyloidaan N-metyylipyridiniumsuolaksi (A4), pelkistetään natriumboranaatin avulla N-metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiiniksi (A5) ja hydrataan 1-metyyli-4-(7-bromi-5-metoksi-bentsofuran-2-yyli)piperidiiniksi (A6). Tämä demetyloidaan sitten saattamalla reagoimaan halogeenimuurahaishappoesterin kanssa, jolloin muodostuu vastaava 4-(7-bromi-5-metoksi-bentsofuran-2-yyli)piperidiini-1-karboksyylihappoesteri (A7), joka lohkaistaan lopuksi brofaromiiniksi (A8).



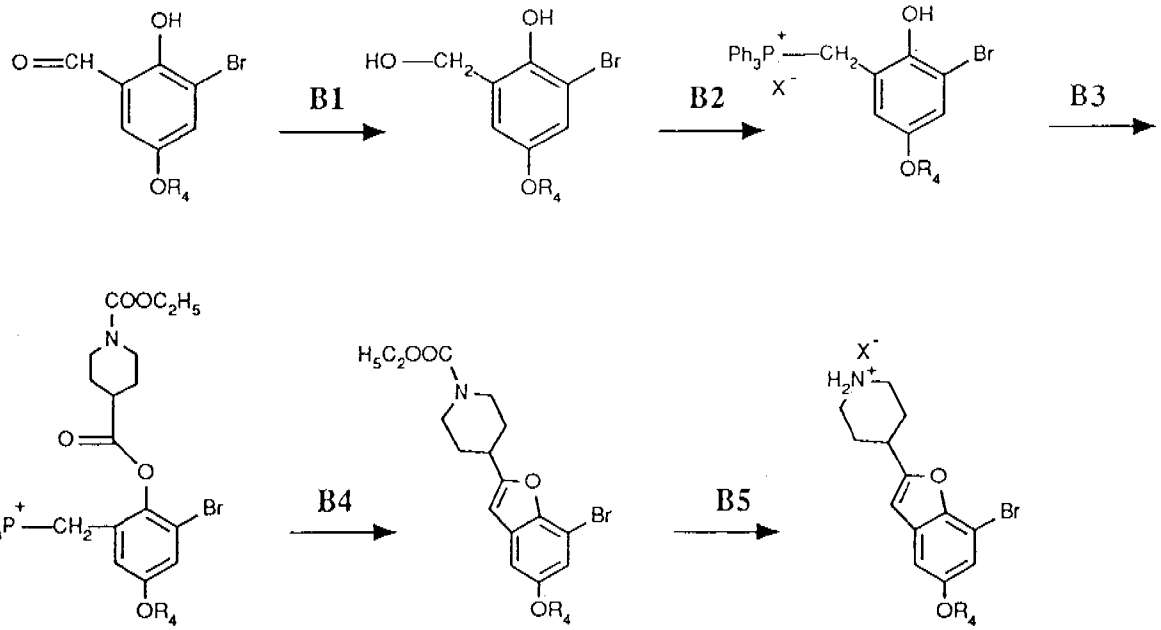
Tällä menetelmällä on ratkaisevia haittoja. Etenkin lähdettäessä 4-metoksifenolista saadaan brofaromiinin kokonaissaannoksi ainoastaan maksimaalisesti 12,7 % teoreettisesta. Hävikillisiä ja menetelmäteknisesti vaikeasti hal-

littavia ovat 3-bromi-5-metoksi-salisyylialdehydiin johtavat vaiheet A1 ja A2 (saanto 45 % teoreettisesta). Myös sen muunto brofaromiiniksi (A3 - A8) on monivaiheinen ja hävikillinen (saanto 27,4 % teoreettisesta) useiden menetelmävaiheiden ja sen haitallisen seikan johdosta, että vaiheessa A6 saadaan jopa 10 % ei-toivottua debromaustuotetta, joka on poistettava vaivalloisesti useiden uudelleenkiteytysten avulla. Tämä johtuu ennen kaikkea siitä, että syklokondensaatiovaiheen A3 saantoa ei voida korottaa yli 45 %:n teoreettisesta. Myös tätä seuraava 1metyyli-4-(7-bromi-5-metoksi-bentsofuran-2-yyli)-1,2,5,6tetrahydropyridiinin hydraus ja tämän jälkeen suoritettava 1-metyyli-4-(7-bromi-5-metoksi-bentsofuran-2-yyli)piperidiinin demetylointi (A6 - A8) tuottaa tuotantosaannoksi ainoastaan 64 % teoreettisesta.

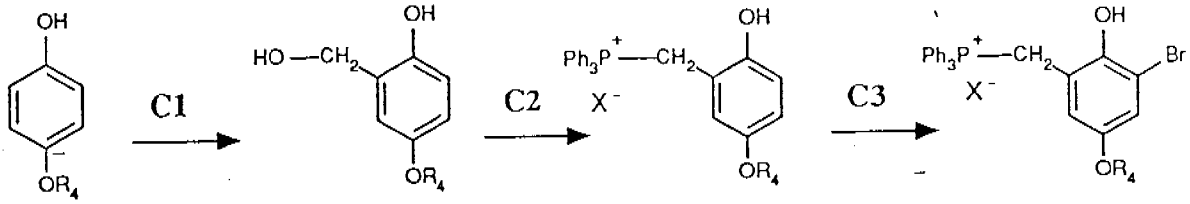
Keksinnön tehtävänä oli tästä syystä kehittää 4-R_4O-fenolista lähtevä menetelmä kaavan XII mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joka eliminoi kokonaan tai osittain tunnetun menetelmän haitat.

Tämä tehtävä ratkaistaan keksinnön mukaisella menetelmällä, joka avaa tärkeissä vaiheissa tai kokonaisuudessaan uudenlaisen ja ekologisesti sekä taloudellisesti edullisen tien kaavan XII mukaisiin yhdisteisiin, etenkin brofaromiiniin.

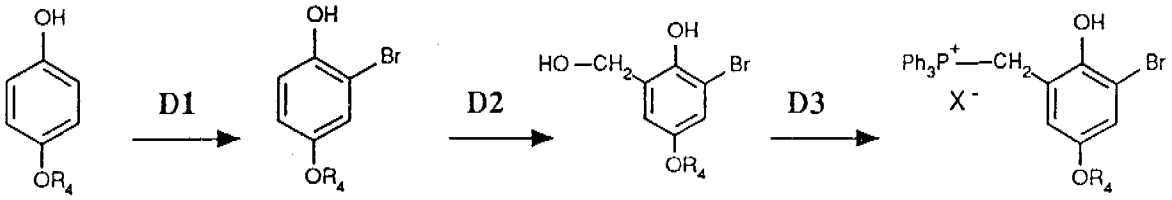
Siten jo lähdettäessä 5-bromisalisyylialdehydistä yhdistämällä menetelmävaiheet b), c) + d) ja f) ja lohkaisemalla ryhmä -Y-R_{10}, mikä on esitetty seuraavassa brofaromiinille (R_4 = metyyli) kaaviossa B1 - B5, voidaan tuotantosaantoa yli kaksinkertaistaa 27,4 %:ista teoreettisesta 62 %:iin teoreettisesta (B1 = 91 % teoreettisesta, B2 = 89 % teoreettisesta, B3 + B4 = 86 % teoreettisesta, B5 = 89 % teoreettisesta).



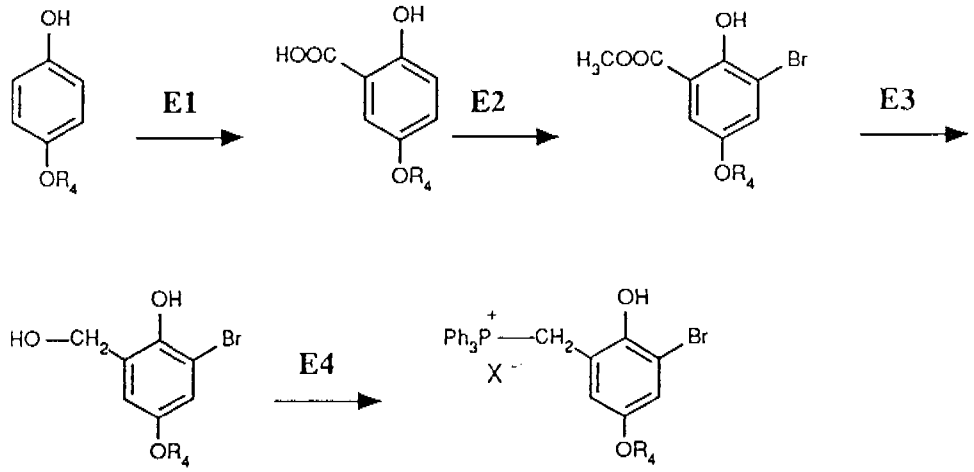
Etenkin kuitenkin keksinnön mukainen menetelmä avaa mahdollisuuden kiertää hävikillinen kiertotie aldehydivaiheiden kautta yhdistämällä menetelmävaiheet b), c) + d) ja e) kaavion C1 - C3 mukaisesti



tai yhdistämällä menetelmävaiheet a), b) ja c) + d) kaavion D1 - D3 mukaisesti



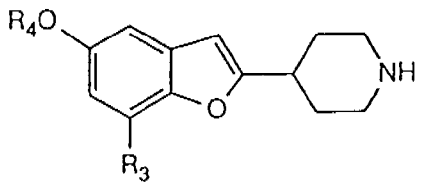
tai yhdistämällä menetelmävaiheet a), b) ja c) + d) kaavion E1 - E4 mukaisesti



valmistettaessa (3-bromi-2-hydroksi-5-metoksibentsyyli)-fosfoniumhalogenidi ja parantaa siten saantoa 34,5 %:ista teoreettisesta vielä kerran 37,9 %:iin teoreettisesta (C1 - C3), 41,8 %:iin teoreettisesta (D1 - D3) tai 50,2 %:iin teoreettisesta (E1 - E4).

Lähdettäessä 4-metoksifenolista voidaan keksinnön mukaisesti saada helposti seuraavia brofaromiini-hydrokloridin saantoja:
vaiheet B1 - B5: 27,8 %,
vaiheet C1 - C3, B3 - B5: 29,0 %,
vaiheet D1 - D3, B3 - B5: 32,0 % ja
vaiheet E1 - E4, B3 - B5: 38,4 %.

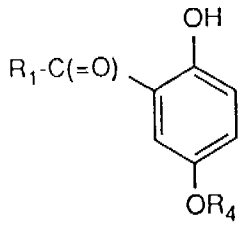
Keksintö koskee siten myös uudentyyppistä menetelmää kaavan



(XII),

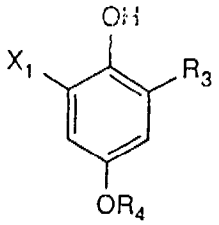
mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi, joissa R_3 on halogeeni ja R_4 on alempialkyyli, joka menetelmä on tunnettu siitä, että

g) kaavan



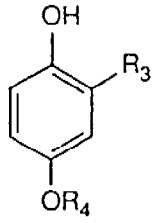
(III),

mukainen yhdiste, jossa R_1 merkitsee alempialkoksia ja R_4 merkitsee alempialkyyliä, tai sen suola halogenoidaan käsittelemällä alkuainehalogeenilla alempialkanolissa m-asemassa karboksiryhmän suhteen, jolloin karboksi R_1-C(=O)-, mikäli läsnä, esteröidään alempialkoksikarbonyyliksi, ja saadussa kaavan



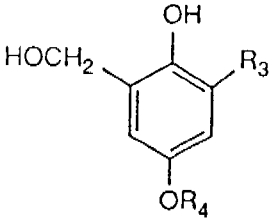
(IV),

mukaisessa yhdisteessä, jossa X_1 merkitsee alempialkoksikarbonyyliä, R_3 merkitsee halogeenia ja R_4 merkitsee alempialkyyliä, tai sen suolassa pelkistetään ryhmä X_1 hydroksimetyyliksi tai kaavan



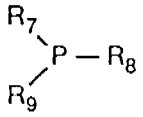
(III),

mukainen yhdiste, jossa R_3 on halogeeni ja R_4 on alempialkyyli, tai sen suola saatetaan reagoimaan paraformaldehydin tai trioksaanin kanssa ja saatu kaavan



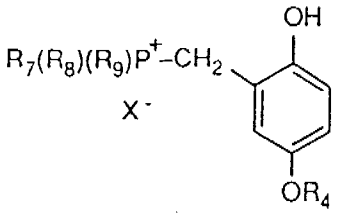
(V),

mukainen yhdiste, jossa R_3 on halogeeni ja R_4 on alempialkyyli, saatetaan reagoimaan kaavan HX_2 mukaisen halogeenivetyhapon läsnäollessa kaavan VIIc



(VIIc),

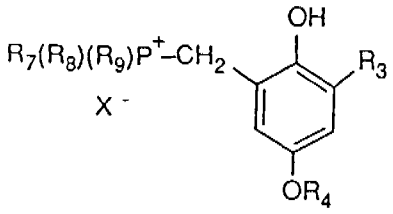
mukaisen yhdisteen, jossa R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät kulloinkin toisistaan riippumatta alempialkyyliä tai substituoimatonta tai yhden tai kaksi kertaa substituoitua fenyyliä tai heteroaryyliä, jolloin fenyylirenkaan substituentteina voi olla kulloinkin alempialkyyli, alempialkoksi, nitro tai halogeeni, tai kaavan VIIc mukaisen yhdisteen happoadditiosuolan ja kaavan HX_2 mukaisen halogeenivetyhapon kanssa tai kaavan



(XIII),

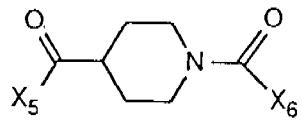
mukainen yhdiste, jossa R_4 on alempialkyyli ja jossa R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät kulloinkin toisistaan riippumatta alempialkyyliä tai substituoimatonta tai yhden tai kaksi kertaa substituoitua fenyyliä tai heteroaryyliä, jolloin fenyylirenkaan substituentteina voi olla kulloinkin alempialkyyli, alempialkoksi, nitro tai halogeeni, halogenoidaan käsittelemällä alkuainehalogeenilla alempialkanolissa m-asemassa kaavan $R_7(R_8)(R_9)P^+CH_2$- mukaisen ryhmän suhteen ja kulloinkin

h) saatu kaavan



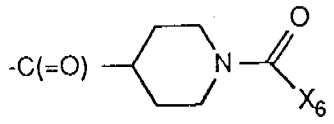
(XIV)

mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan



(XV)

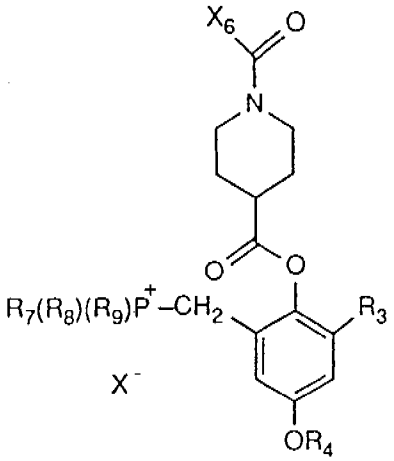
mukaisen yhdisteen tai sen suolan kanssa, jossa X_5 on halogeeni tai kaavan X_7-O- mukainen ryhmä, jossa X_7 on alempialkaanisulfonyyli, alempialkoksikarbonyyli tai alempialkoksikarbonyyli tai X_7 merkitsee kaavan



(XVa)

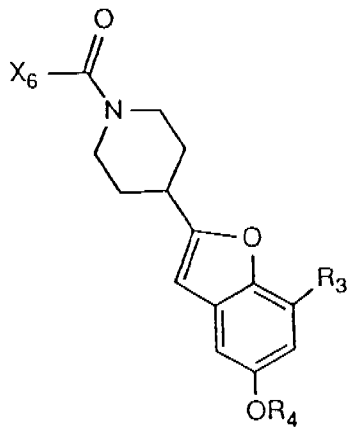
mukaista ryhmää ja X_6 on alempialkoksi, alempialkenyylioksi tai mahdollisesti alempialkyylillä, alempialkoksilla, halogeenilla tai nitrolla substituoitu fenyylialempialkoksi,

i) saatu kaavan



(XVI)

mukainen yhdiste syklisoidaan vastaavaksi kaavan



(XVII)

mukaiseksi yhdisteeksi,

j) tästä lohkaistaan kaavan $-C(=O)-X_6$ mukainen ryhmä ja haluttaessa saatu vapaa yhdiste muunnetaan happoadditiosuolaksi tai saatu happoadditiosuola muunnetaan vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi happoadditiosuolaksi.

Menetelmän mukaisten reaktioiden suoritus tapahtuu samalla tavalla kuin kaavojen III - IX mukaisten lähtöaineiden tai välituotteiden valmistus, etenkin kuten edellä kaavan I mukaisiin yhdisteisiin johtavissa menetelmävaihtoehdoissa a) - f) on esitetty. Tällöin käytetään myös silloin, kun seuraavassa ei ole nimenomaan mainittu, kulloinkin tavanomaisia apuaineita, kuten katalysaattoreita, kondensaatio- sekä solvolyysiaineita ja/tai liuottimia tai laimentimia, ja kulloinkin tavanomaisia reaktio-, kuten lämpötila- ja paineolosuhteita sekä mahdollisesti suojakaasuja.

Menetelmämuunnelman g) mukaisesti kaavojen III tai XIII mukaisten yhdisteiden käsittely halogeenilla tapahtuu esimerkiksi edellä menetelmämuunnelmassa a) tai e) esitetyllä tavalla, kaavan IV mukaisten yhdisteiden pelkistys sekä kaavojen III mukaisten yhdisteiden reaktio paraformaldehydin tai trioksaanin kanssa tapahtuu esimerkiksi edellä menetelmämuunnelmassa b) esitetyllä tavalla ja kaavojen V ja

VIIc mukaisten yhdisteiden reaktio tapahtuu esimerkiksi edellä menetelmämuunnelmassa d) esitetyllä tavalla.

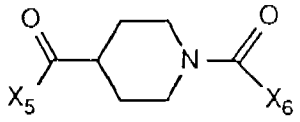
Kaavojen XIV ja XV mukaisten yhdisteiden reaktio menetelmämuunnelman h) mukaisesti tapahtuu esimerkiksi vastaavalla tavalla kuin edellä on esitetty menetelmämuunnelman f) yhteydessä.

Menetelmämuunnelman i) mukainen syklisointi tapahtuu esimerkiksi emäksisen kondensaatioaineen, kuten alkalimetallikarbonaatin, kuten kaliumkarbonaatin läsnäollessa alempialkaanihapon esterissä tai nitriilissä, kuten asetonitriilissä, edullisesti saostamalla sivutuotteena muodostunut fosfoniumhalogenidi lisäämällä alifaattista hiilivetyä, kuten C_5-C_{10}-alkaania, esim. heksaania reaktiotuotteen liuokseen aralifaattisessa hiilivedyssä, kuten tolueenissa.

Kaavan $-C(=O)-R_{10}$ mukaisen ryhmän lohkaisu menetelmämuunnelman j) mukaisesti voidaan suorittaa tavanomaisella tavalla, esimerkiksi emäskäsittelyllä, etenkin kaliumhydroksidilla etyleeniglykolissa.

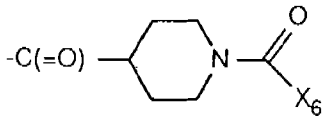
Keksintö koskee myös niitä edellä esitettyjen menetelmien suoritusmuotoja, joiden mukaisesti lähdetään menetelmän jossakin vaiheessa välituotteena saatavasta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat vaiheet tai lähtöaine käytetään suolan muodossa tai muodostetaan etenkin reaktio-olosuhteissa.

Uudet lähtöaineet, jotka on kehitetty erityisesti keksinnön mukaisten kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, kuten esimerkiksi uudet kaavan XV



(XV),

mukaiset yhdisteet, joissa X_5 merkitsee halogeenia tai kaavan X_7-O- mukaista ryhmää, jossa X_7 merkitsee alempialkaanisulfonyyliä, alempialkoksikarbonyyliä, alempialkoksikarbonyyliä tai kaavan



(XVa)

mukaista ryhmää, ja X_6 merkitsee alempialkoksia, alempialkenyylioksia tai mahdollisesti alempialkyylillä, alempialkoksilla, halogeenilla ja/tai nitrolla substituoitua fenyylialempialkoksia, ja niiden suolat, menetelmät niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö välituotteina muodostavat samoin keksinnön kohteen.

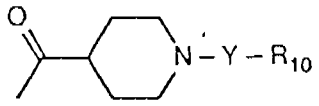
Tällöin halogeeni merkitsee etenkin klooria tai bromia, alempialkaanisulfonyyli esimerkiksi C_1-C_4-alkaanisulfonyyliä, kuten metaani- tai etaanisulfonyyliä, alempialkanoyyli esimerkiksi C_1-C_7-alkanoyyliä, kuten asetyyliä, propionyyliä, butyryyliä tai pivaloyyliä, alempialkoksikarbonyyli esimerkiksi C_1-C_4-alkoksikarbonyyliä, kuten metoksikarbonyyliä, etoksikarbonyyliä, propyylioksikarbonyyliä, isopropyylioksikarbonyyliä, butyylioksikarbonyyliä, isobutyylioksikarbonyyliä, sek-butyylioksikarbonyyliä tai tert-butyylioksikarbonyyliä, alempialkoksi esimerkiksi C_1-C_4-alkoksia, kuten metoksia, etoksia, propyylioksia, isopropyylioksia, butyylioksia, isobutyylioksia, sek-butyylioksia tai tert-butyylioksia, alempialkenyylioksi etenkin allyylioksia ja fenyylialempialkoksi etenkin bentsyylioksia.

Keksintö koskee esimerkiksi sellaisia kaavan XV mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja, joissa X_5 merkitsee halogee-

nia tai kaavan X_7-O- mukaista ryhmää, jossa X_7 merkitsee alempialkaanisulfonyylioksia tai alempialkoksikarbonyyliä ja X_6 merkitsee alempialkoksia, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttöä välituotteina.

Keksintö koskee nimenomaan esimerkeissä mainittuja kaavan XV mukaisia yhdisteitä, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttöä välituotteina.

Menetelmä kaavan XV mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on tunnettu esimerkiksi siitä, että kaavan XVIII mukainen yhdiste,



(XVIII),

jossa tähteellä X_6 on esitetty merkitys, tai sen suola saatetaan reagoimaan tähteen X_5 liittävän aineen kanssa ja haluttaessa saatu yhdiste muunnetaan joksikin toiseksi kaavan XV mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai menetelmän mukaisesti saatava vapaa yhdiste muunnetaan suolaksi tai menetelmän mukaisesti saatava suola muunnetaan vastaavaksi vapaaksi yhdisteeksi.

Tähteen X_5 liittäviä aineita ovat esimerkiksi halogenointiaineet, kuten rikin tai fosforin happihappojen halogenidit, kuten tionyylikloridi, tionyylibromidi, fosforitrikloridi tai fosforipentakloridi, tai kaavan X_7-X_5 (XIX) mukaiset yhdisteet, jossa tähteillä X_5 ja X_7 on edellä esitetyt merkitykset, kuten vastaavat alempialkaanisulfonyylihalogenidit (XV; X_7 = alempialkaanisulfonyyli, X_5 = halogeeni), alempialkaanihappohalogenidit tai vast. alempialkaanihappoanhydridit (XV; X_7 = alempialkanoyyli, X_5 = halogeeni tai -OX_7) tai halogeenimuurahaishappoalempialkyyliesterit (XV; X_7 = alempialkoksikarbonyyli, X_5 = halogeeni).

Reaktio tapahtuu tavanomaisella tavalla, esimerkiksi emäksisen kondensaatioaineen, kuten tertiaarisen orgaanisen typpiemäksen, kuten pyridiinin tai alifaattisen tai syklo-alifaattisen amiinin, esim. trietyyliamiinin, piperidiinin tai N-metyylimorfoliinin läsnäollessa, edullisesti aralifaattisessa tai halogeenialifaattisessa hiilivedyssä, kuten tolueenissa tai dikloorimetaanissa ja n. -25°C:n - n. 50°C:n, esimerkiksi n. 0°C:n - n. 25°C:n lämpötilassa.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä; lämpötilat on esitetty celsiusasteina, paineet mbaareina.

Esimerkki 1: Suspensiota, jossa on 81,8 g 2-bromi-4-metoksi-fenolia ja 24,9 g boorihappoa 55 ml:ssa tolueenia, kuumennetaan veden erottimessa palautusjäähdyttäen, kunnes vettä ei enää eroa (n. 12 tuntia). Tämän jälkeen ohut vaaleanruskea suspensio jäähdytetään 90°:seen ja siihen lisätään 40 minuutin kuluessa annoksittain 13 g paraformaldehydiä. Seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan 90°:ssa, sitten se jäähdytetään 70°:seen ja siihen lisätään 100 ml vettä, jäähdytetään tämän jälkeen edelleen 20°:seen ja säädetään pH-arvoon 8,5 väkevällä natriumhydroksidilla. Ruskeata suspensiota sekoitetaan 30 minuutin ajan ja sitten sen pH säädetään arvoon 2,5 väkevällä rikkihapolla. Imusuodatetaan, minkä jälkeen saatu suodatusjäännös pestään kaksi kertaa kulloinkin 50 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Yhdistetyt suodokset sekoitetaan hyvin ja orgaaninen faasi erotetaan ja haihdutetaan. Jäljelle jäävä öljyinen jäännös kromatografoidaan piihappogeelissä käyttämällä ajoaineena tolueeni/etikkahappoetyyliesteriä (4:1). Näin saatavan 3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-bentsyylialkoholin R_f-arvo on 0,3; saanto 50 % teoreettisesta.

Esimerkki 2: Liuokseen, jossa on 160 g 3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-bentsaldehydiä 800 ml:ssa etanolia, lisätään 5° - 10°:ssa 1 tunnin kuluessa annoksittain 18 g natriumboo-

rihydridiä. Saatu suspensio säädetään rikkihapolla (10%:ista) pH-arvoon 2,5 ja seos haihdutetaan tyhjössä 500 ml:aan. Lisätään 200 ml etikkahappoetyyliesteriä, erotetaan orgaaninen faasi, uutetaan vesifaasi kaksi kertaa kulloinkin 100 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä, pestään yhdistetyt orgaaniset faasit vedellä, kuivatetaan ne natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Saatu öljyinen jäännös kiteytetään tolueenista. Näin saadaan 3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-bentsyylialkoholi värittömien kiteiden muodossa [sp.: 76°; IR (KBr): 3500, 3280, 2930, 1580, 1470, 1425, 1285, 1235, 1190, 1165, 1125, 1060, 1050, 1040 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): 2,40 (lev. s, 1H, $CH_2\underline{OH}$), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 4,74 (s, 2H, $\underline{CH_2}OH$), 6,34 (lev. s, 1H, OH), 6,73 (d, 1H), 6,97 (d, 1H) ppm]; saanto 91 % teoreettisesta.

Esimerkki 3: Liuokseen, jossa on 459 g trifenyylifosfaania ja 387 g 3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-bentsyylialkoholia 600 ml:ssa etikkahappoetyyliesteriä, johdetaan 40 - 60°:ssa 30 minuutin kuluessa 67 g kloorivetyä. Tämän jälkeen sekoitetaan 5 tunnin ajan 75°:ssa, jolloin tuote alkaa kiteytyä 30 minuutin kuluttua. Jäähdytetään 0°:seen, sekoitetaan vielä tunnin ajan ja imetään sitten tässä lämpötilassa kiteytymä pois. Näin saadaan [(3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-fenyyli)metyyli]-trifenyyli-fosfoniumkloridi värittömien kiteiden muodossa [sp.: 257° (hajoaminen); IR (KBr): 3010, 2880, 1605, 1585, 1565, 1440, 1420, 1330, 1260, 1225, 1150 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (360 MHz, CH_3OH-d_4): 3,50 (s, 3H, OCH_3), 4,84 (d, 2H, CH_2P^+), 6,49 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,61 - 7,77 (m, 12H), 7,88 (m, 3H) ppm]; saanto 89 % teoreettisesta.

Esimerkki 4: Liuokseen, jossa on 50 g [(2-hydroksi-5-metoksi-fenyyli)metyyli]-trifenyyli-fosfoniumbromidia 1 l:ssa metanolia, lisätään tipoittain 5°:ssa 1,5 tunnin kuluessa 16 g bromia. Sitten liuos haihdutetaan tyhjössä

20°:ssa 130 ml:aan, lisätään 2 tunnin kuluessa 250 ml etikkahappoetyyliesteriä, muodostunutta keltaista suspensiota sekoitetaan 2 tunnin ajan 0°:ssa, hieman keltaiset kiteet imetään pois ja ne kiteytetään metanolista uudelleen. Näin saadaan [(3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-fenyyli)metyyli]-trifenyyli-fosfoniumbromidi värittömien kiteiden muodossa [sp.: 259°; IR (KBr): 2875, 1585, 1565, 1415, 1325, 1200, 1165, 1150 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (360 MHz, DMSO-d_6): 3,43 (s, 3H, OCH_3), 5,03 (d, 2H, CH_2P^+), 6,42 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,61 - 7,80 (m, 12H), 7,92 (m, 3H), 9,00 (lev. s, 1H, OH) ppm]; saanto 76 % teoreettisesta.

Esimerkki 5: Liuokseen, jossa on 49,8 g 2-hydroksi-5-metoksi-bentsyylialkoholia ja 115,8 g trifenyylifosfaania 150 ml:ssa asetonitriiliä, johdetaan 40 - 60°:ssa 30 minuutin kuluessa 18 g kloorivetyä. Tämän jälkeen sekoitetaan 5 tunnin ajan 75°:ssa, jolloin tuote alkaa kiteytyä n. 30 minuutin kuluttua. Jäähdytetään 0°:seen, sekoitetaan vielä tunnin ajan ja sitten kiteytymä imetään tässä lämpötilassa pois. Näin saadaan [(2-hydroksi-5-metoksi-fenyyli)metyyli]-trifenyyli-fosfoniumkloridi värittömien kiteiden muodossa [sp.: 270° (hajaantuminen); IR (KBr): 2990, 1585, 1395, 1295, 1240, 1145, 995 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (360 MHz, CH_3OH-d_4): 3,47 (s, 3H, OCH_3), 4,74 (d, 2H, CH_2P^+), 6,40 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,73 (m, 1H), 7,56 - 7,72 (m, 12H), 7,87 (m, 3H) ppm]; saanto 78 % teoreettisesta.

Esimerkki 6: Liuokseen, jossa on 35 g [(2-hydroksi-5-metoksi-fenyyli)metyyli]-trifenyyli-fosfoniumkloridia 700 ml:ssa metanolia, lisätään tipoittain 5°:ssa 1,5 tunnin kuluessa 13 g bromia. Liuos haihdutetaan tyhjössä 20°:ssa 110 ml:aan, sitten lisätään 2 tunnin kuluessa 220 ml etikkahappoetyyliesteriä, muodostunutta keltaista suspensiota sekoitetaan 2 tunnin ajan 0°:ssa, hieman keltaiset kiteet imetään pois ja kiteytetään uudelleen metanolista. Saadaan värittömien kiteiden seos (sp.: 210°), joka koostuu

$AgNO_3$-tiitterin mukaan 22,4 painoprosentista [(3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-fenyyli)metyyli]-trifenyyli-fosfoniumkloridia ja 77,6 painoprosentista [(3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-fenyyli)metyyli]-trifenyyli-fosfoniumbromidia; saanto 76 % teoreettisesta.

Esimerkki 7: Liuokseen, jossa on 578,2 g 4-karboksi-1-etoksikarbonyyli-piperidiiniä 1200 ml:ssa tolueenia, lisätään ensin 1,0 g N,N-dimetyyliformamidia ja sitten 68 - 70°:ssa 2 tunnin kuluessa 369,0 g tionyylikloridia. Sekoitetaan vielä 30 minuutin ajan 70°:ssa, sitten tolueeni tislataan tyhjössä pois ja jäännöksestä poistetaan kaasua tämän jälkeen n. 30 minuutin ajan huoneen lämpötilassa suurtyhjössä. Näin saadaan 4-kloorikarbonyyli-1-etoksikarbonyyli-piperidiini hieman keltaisen öljyn muodossa. [Tuotteen pitoisuus NaOH- ja $AgNO_3$-tiitterin mukaisesti: 98 %; IR (kalvo): 2960, 2870, 1790, 1695, 1470, 1435, 1300, 1230, 1130, 960, 765 cm^{-1}]. Tuote tislautuu hajaantumatta kp.:ssa = 96 - 98° (0,08 - 0,09 torria); tislaussaanto 94,7 % teoreettisesta.

Esimerkki 8: Vastaavalla, esimerkissä 7 esitetyllä tavalla lähdettäessä 4-karboksi-1-bentsyylioksikarbonyyli-piperidiinistä saadaan 4-kloorikarbonyyli-1-bentsyylioksikarbonyyli-piperidiini.

Esimerkki 9: Vastaavalla, esimerkissä 7 esitetyllä tavalla lähdettäessä 4-karboksi-1-allyylioksikarbonyyli-piperidiinistä saadaan 4-kloorikarbonyyli-1-allyylioksikarbonyyli-piperidiini.

Esimerkki 10: Kuivassa sulfauskolvissa liuotetaan 20°:ssa 24,1 g (120 mmoolia) 4-karboksi-1-etoksikarbonyyli-piperidiiniä 150 ml:aan tolueenia. Tämän jälkeen jäähdytetään 0°:seen ja annostellaan 5 minuutin kuluessa 13,8 g (120 mmoolia) metaanisulfonyylikloridia. Tämän jälkeen annos-

tellaan 15 minuutin kuluessa 0°:ssa liuos, jossa on 12,1 g (120 mmoolia) N-metyylimorfoliinia 50 ml:ssa tolueenia, sekoitetaan edelleen vielä 30 minuutin ajan 20°C:ssa, suodatetaan saostunut N-metyylimorfoliini-hydrokloridi sulkemalla kosteus pois. Muodostunut 1-etoksikarbonyyli-4-metaanisulfonyylioksikarbonyyli-piperidiinin liuos tolueenissa voidaan käyttää ilman lisäpuhdistusta seuraavassa vaiheessa.

Esimerkki 11: Vastaavalla, esimerkissä 10 esitetyllä tavalla saattamalla 4-karboksi-1-etoksikarbonyyli-piperidiini reagoimaan pivaloyylikloridin kanssa saadaan 1-etoksikarbonyyli-4-pivaloyylioksikarbonyyli-piperidiini.

Esimerkki 12: Kuivassa sulfauskolvissa liuotetaan 20°C:ssa 27,7 g (138 mmoolia) 4-karboksi-1-etoksikarbonyyli-piperidiiniä 120 ml:aan dikloorimetaania. Jäähdytetään -10°C:seen ja sitten lisätään 5 minuutin kuluessa liuos, jossa on 18,48 g (138 mmoolia) kloorimuurahaishappoisobutyyliesteriä 15 ml:ssa dikloorimetaania. Sekoitetaan 5 minuutin ajan ja jäähdytetään -10°C:seen ja sitten annostellaan 15 minuutin kuluessa 13,96 g (138 mmoolia) trietyyliamiinia, joka on liuotettu 15 ml:aan dikloorimetaania. Sekoitetaan vielä edelleen 30 minuutin ajan 0°C:ssa ja muodostunut, kirkas vaaleankeltainen 1-etoksikarbonyyli-4-isobutyylioksikarbonyylioksikarbonyyli-piperidiinin liuos käytetään suoraan seuraavassa vaiheessa.

Liuotinseosten välttämiseksi seuraavassa vaiheessa (ks. esimerkki 18) dikloorimetaani voidaan tislata pois sulkemalla kosteus pois tyhjössä ja öljyinen jäännös voidaan liuottaa vedettömään asetonitriiliin.

Esimerkki 13: Vastaavalla, esimerkeissä 7, 10 tai 13 esitetyllä tavalla saattamalla 4-karboksi-1-etoksikarbonyyli-piperidiini reagoimaan 4-kloorikarbonyyli-1-etoksikarbo-

nyyli-piperidiinin kanssa saadaan 1,1'-bis(etoksikarbonyyli)piperidiini-4-karboksyylihappoanhydridi.

Esimerkki 14: Sulkemalla ilma pois 43,9 g 4-kloorikarbonyyli-1-etoksikarbonyyli-piperidiiniä liuotetaan 250 ml:aan vedetöntä asetonitriiliä (kaasu poistettu) ja liuokseen lisätään 53,4 g [(3-bromi-2-hydroksi-5-metoksifenyyli)-metyyli]-trifenyyli-fosfoniumkloridia. Saatuun suspensioon lisätään tipoittain 25 - 30°:ssa 30 minuutin kuluessa 20 g pyridiiniä. Seosta kuumennetaan 5 tunnin ajan palautusjäähdyttäen, sitten se hydrolysoidaan 100 ml:lla natriumkarbonaattiliuosta (15%:ista), orgaaninen faasi erotetaan, sitten se pestään peräkkäin 100 ml:lla 1N suolahappoa ja 100 ml:lla vettä, haihdutetaan tyhjössä ja jäljelle jäävä öljyinen jäännös liuotetaan 50 ml:aan dikloorimetaania. Tähän liuokseen lisätään voimakkaasti sekoittaen 20°:ssa 30 minuutin kuluessa 200 ml etikkahappoetyyliesteriä, jolloin tuote kiteytyy. Saatu kidesuspensio haihdutetaan kiertohaihduttimessa heikossa tyhjössä 150 ml:aan ja sitten sitä sekoitetaan 2 tunnin ajan 0°:ssa. Imetään pois ja kuivatetaan, jolloin saadaan [(3-bromi-2-[(1-etoksikarbonyyli-piperid-4-yyli)karbonyylioksi]-5-metoksi-fenyyli)metyyli]-trifenyyli-fosfoniumkloridi [sp.: 196°; IR (KBr): 3415, 3060, 2855, 2780, 1600, 1565, 1385, 1270, 1190, 1165 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): 1,28 (t, 3H, $CO_2CH_2\underline{CH_3}$), 1,45 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 3,47 (s, 3H, OCH_3), 4,00 (m, 2H), 4,13 (q, 2H, $CO_2\underline{CH_2}CH_3$), 5,37 (lev. d, 2H, CH_2P^+), 6,87 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,54 - 7,87 (m, 15H) ppm]; saanto 66 % teoreettisesta.

Esimerkki 15: Suspensioon, jossa on 50 g 3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-bentsyylialkoholia 300 ml:ssa vedetöntä etikkahappoa, johdetaan huoneen lämpötilassa 30 minuutin kuluessa 20 g bromivetyä. Sekoitetaan 5 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja sitten muodostunut liuos haihdutetaan.

Mustanruskea öljyinen jäännös, joka kiteytyy hitaasti annettaessa seistä huoneen lämpötilassa, kiteytetään lisäämällä pieni määrä aktiivihiiltä etikkahappoetyyliesteri/-sykloheksaanista (5:1). Näin saadaan 3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-bentsyylibromidi [^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): 3,75 (s, 3H, OCH_3), 4,53 (s, 2H, CH_2Br), 5,45 (s, 1H, OH), 6,85 (d, 1H), 7,00 (d, 1H) ppm].

Esimerkki 16: 20,0 g:aan 3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-bentsyylibromidia lisätään 8,8 g trimetyylifosfiittia ja seosta lämmitetään 3 tunnin ajan sekoittaen 140°:seen (DC:n mukaisesti täydellinen reaktio). Muodostunut öljy suodatetaan piihappogeelin pienen määrän läpi käyttämällä ajoaineena tolueeni/etikkahappoetyyliesteriä (4:1). Näin saadaan [(3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-fenyyli)metyyli]-fosfonihappodimetyyliesteri [^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): 3,20 (d, 2H, CH_2P, $^2J_{P-H}$ = 21 Hz), 3,70 (s, 3H, OCH_3), 3,74 (d, 6H, 2 x OCH_3, $^3J_{P-H}$ = 1 Hz), 6,70 (m, 1H), 7,07 (m, 1H) ppm].

Esimerkki 17: Suspensioon, jossa on 20 g jauhettua kaliumkarbonaattia (vedetöntä) 100 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään sulkemalla samalla ilma pois 25 - 30°:ssa 30 minuutin kuluessa 50 g [(3-bromi-2-[(1-etoksikarbonyylipiperidin 4-yyli)karbonyylioksi]-5-metoksi-fenyyli)metyyli]-trifenyyli-fosfoniumkloridia. Seosta sekoitetaan 2 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, sitten siihen lisätään 80 ml vettä ja tehdään happamaksi pH-arvoon 1,0 väkevällä suolahapolla. Orgaaninen faasi erotetaan ja haihdutetaan ja öljyinen jäännös otetaan 50 ml:aan tolueenia ja siihen lisätään 20°:ssa 1 tunnin kuluessa 100 ml heksaania, jolloin suurin osa muodostuneesta trifenyylifosfaanioksidista (n. 90 %; pitoisuus HPLC:n mukaisesti: 90 %) kiteytyy. Kidesuspensio imetään pois ja suodatuskakku pestään kaksi kertaa kulloinkin 40 ml:lla heksaani/tolueenia (3:2). Yhdistetyt suodokset haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan

piihappogeelissä käyttämällä ajoaineena tolueeni/etikkahappoetyyliesteriä (2:1), jolloin saadaan 4-(7-bromi-5-metoksi-bentsofuran2-yyli)-1-etoksikarbonyyli-piperidiini [sp.: 85°; ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): 1,28 (t, 3H, $CO_2CH_2\underline{CH_3}$); 1,69 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,95 (m, 3H), 3,80 (s, 3H, $\underline{OCH_3}$), 4,16 (q, 2H, $CO_2\underline{CH_2}CH_3$), 4,14 - 4,35 (lev. m, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (d, 1H) ppm]; saanto 90 % teoreettisesta.

Esimerkki 18: Suspensioon, jossa on 105 g [(3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-fenyyli)metyyli]-trifenyyli-fosfoniumkloridia ja 115 g jauhettua kaliumkarbonaattia (vedetöntä) 250 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään tipoittain sulkemalla samalla ilma pois 25 - 30°:ssa 1,5 - 2 tunnin kuluessa 49 g 4-kloorikarbonyyli-1-etoksikarbonyyli-piperidiiniä. Sekoitetaan 30 minuutin ajan 25 - 30°:ssa, lisätään tämän jälkeen 350 ml vettä ja tehdään happamaksi pH-arvoon 1,0 väkevällä suolahapolla. Orgaaninen faasi erotetaan ja haihdutetaan. Öljyinen jäännös otetaan 160 ml:aan tolueenia ja siihen lisätään 1 tunnin kuluessa 20°:ssa 250 ml heksaania, jolloin suurin osa muodostuneesta trifenyylifosfaanioksidista (n. 80 %, pitoisuus HPLC:n mukaisesti: 85 %) kiteytyy. Kidesuspensio imetään pois ja suodatuskakku pestään kaksi kertaa kulloinkin 40 ml:lla heksaani/-tolueenia (3:2). Yhdistetyt suodokset haihdutetaan ja öljyinen jäännös kromatografoidaan piihappogeelissä käyttämällä ajoaineena tolueeni/etikkahappoetyyliesteriä (2:1). Näin saadaan 4-(7-bromi-5-metoksi-bentsofuran-2-yyli)-1-etoksikarbonyyli-piperidiini, joka on identtinen esimerkin 10 mukaisesti saatavan tuotteen kanssa; saanto 86 % teoreettisesta.

Esimerkki 19: Liuokseen, jossa on 45,9 g 2-hydroksi-5-metoksi-bentsoehappometyyliesteriä 125 ml:ssa heptaania, lisätään tipoittain 20°:ssa 30 - 45 minuutin kuluessa sekoittaen 43,9 g bromia. Reaktioseosta sekoitetaan sitten

vielä 3 - 4 tunnin ajan, sitten se laimennetaan 110 ml:lla vettä, sekoitetaan vielä tunnin ajan ja sitten siihen lisätään 295 ml heptaania ja 46 ml tert-butyylimetyylieetteriä. Tämän jälkeen seos lämmitetään 50 - 55°:seen ja vesifaasi erotetaan. Orgaaninen faasi uutetaan kaksi kertaa kulloinkin 114 ml:lla vettä ja jäähdytetään -20°:seen. Saostuneet kiteet suodatetaan pois ja kuivatetaan suurtyhjössä. Näin saadaan 3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-bentsoehappometyyliesteri; saanto 82,5 % teoreettisesta.

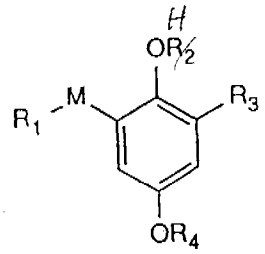
Esimerkki 20: Liuokseen, jossa on 8 g natriumboorihydridiä 280 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään tipoittain 20°:ssa 1 tunnin kuluessa sekoittaen liuos, jossa on 57 g 3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-bentsoehappometyyliesteriä 110 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan vielä 2,5 tunnin ajan ja sitten se hydrolysoidaan 105 ml:lla 2N suolahappoa ja säädetään pH-arvoon 2,5. Vesifaasi erotetaan. Orgaaninen faasi uutetaan kolme kertaa kulloinkin 90 ml:lla natriumkloridiliuosta (10%:ista), haihdutetaan kiertohaihduttimessa, laimennetaan 100 ml:lla tolueenia, haihdutetaan kiertohaihduttimessa 100 g:aan ja lisätään 60°:ssa 30 minuutin kuluessa 70 - 80°:seen lämmitettyyn suspensioon, jossa on 55,1 g trifenyylifosfaania, 8,8 g kloorivetyä ja 42 ml tolueenia. Reaktioseosta sekoitetaan vielä 7 tunnin ajan ja sitten se jäähdytetään 0 - -5°:seen. Muodostunut kiteytymä suodatetaan pois, pestään neljä kertaa kulloinkin 40 ml:lla tolueenia ja kuivatetaan suurtyhjössä. Näin saadaan [(3-bromi-2-hydroksi-5-metoksifenyyli)metyyli]-trifenyyli-fosfoniumkloridi, joka on identtinen esimerkin 3 mukaisesti saatavan tuotteen kanssa; saanto 79 % teoreettisesta.

Esimerkki 21: 7,6 g 4-(7-bromi-5-metoksi-bentsofuran-2-yyli)-1-etoksikarbonyyli-piperidiiniä liuotetaan 80 ml:aan etyleeniglykolia. Lisätään 19,4 g 86%:ista kaliumhydroksidia ja sitten muodostunutta, sameaa liuosta kuumennetaan

voimakkaasti sekoittaen 18 tunnin ajan 160°:seen. Reaktioseos jäähdytetään 100°:seen, laimennetaan 80 ml:lla tolueenia ja jäähdytetään edelleen 20°:seen. Reaktioliuos uutetaan kaksi kertaa kulloinkin 1000 ml:lla vettä ja sitten neljä kertaa 200 ml:lla metaanisulfonihapon 10%:ista liuosta vedessä. Metaanisulfonihappoinen liuos säädetään pH-arvoon 12 lisäämällä 30%:ista natriumhydroksidia ja ravistellaan 1000 ml:lla kloroformia. Kloroformiliuos kuivatetaan natriumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan. Kiteytetään etyyliasetaatista, jolloin saadaan 4-(7-bromi-5-metoksi-bentsofuran-2-yyli)-piperidiini-hydrokloridi, sp. 149 - 152°. Emäksestä saadaan käsittelemällä metanolisella suolahapolla ja kiteyttämällä uudelleen metanoli/eetteristä 4-(7-bromi-5-metoksi-bentsofuran-2-yyli)-piperidiini-hydrokloridi, sp. 242 - 243°.

Patenttivaatimukset

1. Kaavan I



(I),

mukainen yhdiste vapaassa muodossa tai suolan muodossa, jossa kaavassa R_4 on alempialkyyli ja joko R_1 on hydroksi, halogeeni, kaavan $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia) mukainen ryhmä, kaavan $-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ (Ib) mukainen ryhmä tai kaavan $-Si(R_7)(R_8)R_9$ (Ic) mukainen ryhmä, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_3 on vety tai halogeeni tai R_1 on hydroksi tai alempialkoksi, M on karbonyyli, R_2 on vety ja R_3 on halogeeni, R_5 ja R_6 merkitsevät kulloinkin toisistaan riippumatta alempialkyyliä, alempialkoksia, N,N-dialempialkyyliaminoa tai kulloinkin substituoimatonta tai fenyylirenkaassa yhden tai kaksi kertaa substituoitua bentsyyliä, bentsyylioksia, fenyyliä tai fenyylioksia, jolloin fenyylirenkaan substituentteina voi olla kulloinkin alempialkyyli, alempialkoksi, nitro tai halogeeni, R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät kulloinkin toisistaan riippumatta alempialkyyliä, substituoimatonta tai yhden tai kaksi kertaa substituoitua fenyyliä, jolloin fenyylirenkaan substituentteina voi olla kulloinkin alempialkyyli, alempialkoksi, nitro tai halogeeni, tai furyyliä, X^- on halogeenivetyhapon, alempialkaanisulfonihapon, halogeenialempialkaanisulfonihapon tai substituoimattoman tai alempialkyylillä tai halogeenilla yhden kerran substituoidun bentseenisulfonihapon anioni ja jossa joko Y merkitsee suoraa sidosta ja R_{10} merkitsee alempialkyyliä, allyyliä, syanoa, alempialkaanisulfonyyliä, halogeenialempialkaanisulfonyyliä, substituoimatonta tai fenyylirenkaassa yhden tai kaksi kertaa substituoitua bentsyyliä, jolloin fenyylirenkaan substi-

tuentteina voi olla alempialkyyli, alempialkoksi, nitro tai halogeeni, tai substituoimatonta tai alempialkyylillä tai halogeenilla yhden kerran substituoitua bentseenisulfonyyliä tai jossa Y merkitsee kaavan -(C=O)- (Ie) mukaista ryhmää tai kaavan -(C=S)- (If) mukaista ryhmää ja R_{10} on halogeeni, alempialkyyli, halogeenialempialkyyli, alempialkoksi, alempialkenyylioksi, fenyylialempialkenyylioksi, halogeenialempialkoksi, alempialkyylitio tai kulloinkin substituoimaton tai fenyylirenkaassa yhden tai kaksi kertaa substituoitu fenyyli, fenyylioksi, fenyylitio, bentsyyli, bentsyylioksi tai bentsyylitio, jolloin fenyylirenkaan substituentteina voi olla kulloinkin alempialkyyli, alempialkoksi, nitro tai halogeeni, edellyttäen, että yhdisteessä I, jossa R_1 on ryhmä Ib, jossa R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät kulloinkin substituoimatonta fenyyliä ja X^- on bromidi-ioni, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_4 on metyyli, R_3 on muu kuin vety, ja edelleen edellyttäen, että yhdisteessä I, jossa R_1 on hydroksi, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_4 on metyyli tai etyyli, R_3 on muu kuin vety.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaavan I yhdiste vapaassa tai suolan muodossa, jossa R_4 on alempialkyyli ja joko R_1 on hydroksi, halogeeni, ryhmä Ia tai ryhmä Ib, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_3 on vety tai halogeeni tai R_1 on hydroksi tai alempialkoksi, M on karbonyyli, R_2 on vety ja R_3 on halogeeni, R_5 ja R_6 merkitsevät kulloinkin toisistaan riippumatta alempialkoksia, R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät kulloinkin substituoimatonta fenyyliä tai furyyliä, X^- on halogeenivetyhapon anioni, Y on ryhmä Ie ja R_{10} merkitsee alempialkoksia, alempialkenyylioksia tai fenyylialempialkenyylioksia, edellyttäen, että yhdisteessä I, jossa R_1 merkitsee ryhmää Ib, jossa X^- on bromidi-ioni, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_4 on metyyli, R_3 on muu kuin vety, ja edelleen edellyttäen, että yhdisteessä I, jossa R_1 on hydroksi, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_4 on metyyli tai etyyli, R_3 on muu kuin vety.

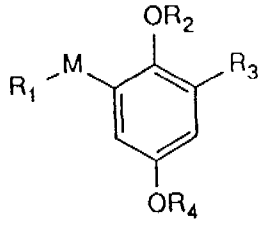
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaavan I yhdiste vapaassa tai suolan muodossa, jossa R_1 on hydroksi tai ryhmä Ib, M on metyleeni, R_2 on vety, R_3 on vety tai halogeeni, R_4 on alempialkyyli, R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät kulloinkin substituoimatonta fenyyliä, X^- on halogeenivetyhapon anioni, Y on ryhmä Ie ja R_{10} merkitsee alempialkoksia, tai jossa R_1 on hydroksi tai ryhmä Ib, M on metyleeni, R_2 on vety, R_3 on halogeeni, kuten bromi, R_4 on C_1-C_4-alkyyli, kuten metyyli, R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät kulloinkin substituoimatonta fenyyliä, X^- on halogeenivetyhapon anioni, kuten kloridi-ioni tai bromidi-ioni, [Y on ryhmä Ie ja R_{10} merkitsee C_1-C_4-alkoksia, kuten etoksia,] edellyttäen, että yhdisteessä I, jossa R_1 on ryhmä Ib, jossa X^- on bromidi-ioni, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_4 on metyyli, R_3 on muu kuin vety, ja edelleen edellyttäen, että yhdisteessä I, jossa R_1 on hydroksi, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_4 on metyyli tai etyyli, R_3 on muu kuin vety.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaavan I yhdiste vapaassa tai suolan muodossa, jossa R_1 on ryhmä Ib, M on metyleeni, R_2 on vety, R_3 on halogeeni, kuten bromi, R_4 on C_1-C_4-alkyyli, kuten metyyli, R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät kulloinkin substituoimatonta fenyyliä, X^- merkitsee halogeenivetyhapon anionia, kuten kloridi-ionia tai bromidi-ionia, [Y on ryhmä Ie ja R_{10} merkitsee C_1-C_4-alkoksia, kuten etoksia,] tai jossa R_1 on ryhmä Ib, M on metyleeni, R_2 on vety, R_3 on halogeeni, kuten bromi, R_4 on C_1-C_4-alkyyli, kuten metyyli, R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät kulloinkin substituoimatonta fenyyliä ja X^- on halogeenivetyhapon anioni, kuten kloridi-ioni tai bromidi-ioni.

5. 3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-bentsyylialkoholi,
[(3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-fenyyli)metyyli]-trifenyyli-fosfoniumkloridi,
[(3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-fenyyli)metyyli]-trifenyyli-fosfoniumbromidi,

[(2-hydroksi-5-metoksi-fenyyli)metyyli]-trifenyyli-fosfoniumkloridi,
[(3-bromi-2-[(1-etoksikarbonyylipiperid-4-yyli)karbonyylioksi]-5-metoksi-fenyyli)metyyli]-trifenyyli-fosfoniumkloridi,
3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-bentsyylibromidi,
[(3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-fenyyli)metyyli]fosfonihappodimetyyliesteri,
4-(7-bromi-5-metoksi-bentsofuran-2-yyli)-1-etoksikarbonyyli-piperidiini tai
3-bromi-2-hydroksi-5-metoksi-bentsoehappometyyliesteri.

6. Menetelmä kaavan I



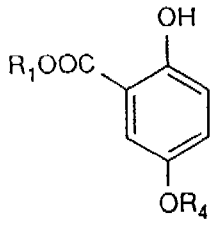
(I),

mukaisten vapaassa muodossa tai suolan muodossa esiintyvien yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa R_4 on alempialkyyli ja joko R_1 on hydroksi, halogeeni, kaavan $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia) mukainen ryhmä, kaavan $-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ (Ib) mukainen ryhmä tai kaavan $-Si(R_7)(R_8)R_9$ (Ic) mukainen ryhmä, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_3 on vety tai halogeeni tai R_1 on hydroksi tai alempialkoksi, M on karbonyyli, R_2 on vety ja R_3 on halogeeni, R_5 ja R_6 merkitsevät kulloinkin toisistaan riippumatta alempialkyyliä, alempialkoksia, N,N-dialempialkyyliaminoa tai kulloinkin substituoimatonta tai fenyylirenkaassa yhden tai kaksi kertaa substituoitua bentsyyliä, bentsyylioksia, fenyyliä tai fenyylioksia, jolloin fenyylirenkaan substituentteina voi olla kulloinkin alempialkyyli, alempialkoksi, nitro tai halogeeni, R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät kulloinkin toisistaan riippumatta alempialkyyliä, substituoimatonta tai yhden tai kaksi kertaa substituoitua fenyyliä, jolloin fenyyli-

renkaan substituentteina voi olla kulloinkin alempialkyyli, alempialkoksi, nitro tai halogeeni, tai furyyliä, X^- on halogeenivetyhapon, alempialkaanisulfonihapon, halogeenialempialkaanisulfonihapon tai substituoimattoman tai alempialkyylillä tai halogeenilla yhden kerran substituoidun bentseenisulfonihapon anioni ja jossa joko Y merkitsee suoraa sidosta ja R_{10} merkitsee alempialkyyliä, allyyliä, syanoa, alempialkaanisulfonyyliä, halogeenialempialkaanisulfonyyliä, substituoimatonta tai fenyylirenkaassa yhden tai kaksi kertaa substituoitua bentsyyliä, jolloin fenyylirenkaan substituentteina voi olla alempialkyyli, alempialkoksi, nitro tai halogeeni, tai substituoimatonta tai alempialkyylillä tai halogeenilla yhden kerran substituoitua bentseenisulfonyyliä tai jossa Y merkitsee kaavan -(C=O)- (Ie) mukaista ryhmää tai kaavan -(C=S)- (If) mukaista ryhmää ja R_{10} on halogeeni, alempialkyyli, halogeenialempialkyyli, alempialkoksi, alempialkenyylioksi, fenyylialempialkenyylioksi, halogeenialempialkoksi, alempialkyylitio tai kulloinkin substituoimaton tai fenyylirenkaassa yhden tai kaksi kertaa substituoitu fenyyli, fenyylioksi, fenyylitio, bentsyyli, bentsyylioksi tai bentsyylitio, jolloin fenyylirenkaan substituentteina voi olla kulloinkin alempialkyyli, alempialkoksi, nitro tai halogeeni, edellyttäen, että yhdisteessä I, jossa R_1 on ryhmä Ib, jossa R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät kulloinkin substituoimatonta fenyyliä ja X^- on bromidi-ioni, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_4 on metyyli, R_3 on muu kuin vety, ja edelleen edellyttäen, että yhdisteessä I, jossa R_1 on hydroksi, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_4 on metyyli tai etyyli, R_3 on muu kuin vety, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa R_1 merkitsee hydroksia tai alempialkoksia, M merkitsee karbonyyliä, R_2 merkitsee vetyä ja R_3 merkitsee halogeenia ja R_4 merkitsee alempialkyyliä tai R_1 merkitsee kaavan $-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ (Ib) mukaista ryhmää, M on metylee-

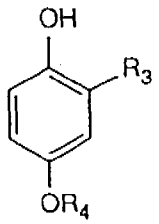
ni, R_2 on vety, R_3 on vety, R_4 on metyyli, R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät substituoimatonta fenyyliä ja X^- merkitsee bromidia, kaavan



(II),

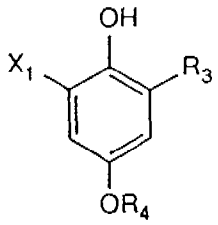
mukainen yhdiste, jossa tähteillä R_1, R_2 ja R_4 on esitetyt merkitykset, tai sen suola halogenoidaan m-asemassa R_1-C(=O)-ryhmän suhteen ja/tai

b) kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa R_1 merkitsee hydroksia, M merkitsee metyleeniä, R_2 merkitsee vetyä, R_3 merkitsee vetyä tai halogeenia ja R_4 on alempialkyyli, sillä edellytyksellä, että R_3 on muu kuin vety, kun R_4 merkitsee metyyliä tai etyyliä, kaavan



(III),

mukainen yhdiste, jossa R_3 on vety tai halogeeni ja R_4 on alempialkyyli, tai sen suola saatetaan reagoimaan paraformaldehydin tai trioksaanin kanssa tai kaavan

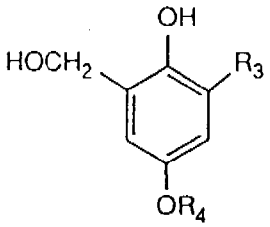


(IV),

mukaisessa yhdisteessä, jossa X_1 merkitsee formyyliryhmää, karboksia tai alempialkoksikarbonyyliä, R_3 on halogeeni ja

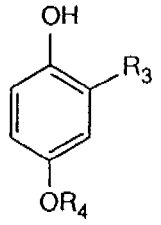
R_4 merkitsee alempialkyyliä, tai sen suolassa pelkistetään ryhmä X_1 hydroksimetyyliksi ja/tai

c) kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa R_1 merkitsee halogeenia, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_3 on vety tai halogeeni, kaavan



(V),

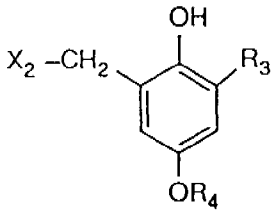
mukaisessa yhdisteessä muunnetaan hydroksimetyyliryhmä halogeenimetyyliksi tai kaavan



(III)

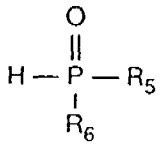
mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan paraformaldehydin tai trioksaanin ja halogeenivetyhapon kanssa ja/tai

d) kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa R_1 on kaavan $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia) mukainen ryhmä, kaavan $-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ (Ib) mukainen ryhmä tai kaavan $-Si(R_7)(R_8)R_9$ (Ic) mukainen ryhmä, M on metyleeni, R_2 on vety, R_3 on vety tai halogeeni ja R_4 on alempialkyyli ja tähteillä R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 ja X^- on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset, edellyttäen, että R_3 on muu kuin vety, kun R_1 on ryhmä (Ib), R_4 on metyyli, R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät substituoimatonta fenyyliä ja X^- on bromidi, kaavan

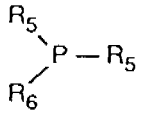


(VI),

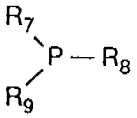
mukainen yhdiste, jossa X_2 on halogeeni, R_3 on vety tai halogeeni ja R_4 on alempialkyyli, saatetaan reagoimaan kaavan VIIa, VIIb tai VIIc



(VIIa)

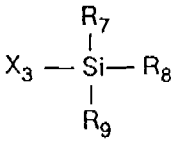


(VIIb)



(VIIc)

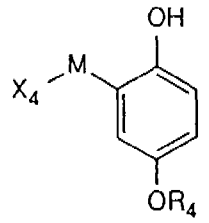
mukaisen yhdisteen tai sen suolan kanssa tai ensin magnesiumin ja sitten kaavan



(VIId)

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa tähteillä R_5, R_6, R_7, R_8 ja R_9 on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset ja X_3 merkitsee halogeenia ja/tai

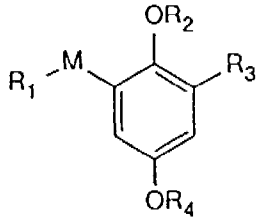
e) kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa R_1 on kaavan $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia) mukainen ryhmä, kaavan $-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ (Ib) mukainen ryhmä tai kaavan $-Si(R_7)(R_8)R_9$ (Ic) mukainen ryhmä, M on metyleeni, R_2 on vety, R_3 on halogeeni ja R_4 on alempialkyyli ja tähteillä R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 ja X^- on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset, kaavan



(VIII)

mukainen yhdiste, jossa X_4 on kaavan $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia) mukainen ryhmä, kaavan $-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ (Ib) mukainen ryhmä tai kaavan $-Si(R_7)(R_8)R_9$ (Ic) mukainen ryhmä, M on metyleeni ja R_4 on alempialkyyli, halogenoidaan m-asemassa R_1-M-ryhmän suhteen, ja haluttaessa saatu yhdiste muunnetaan joksikin toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, menetelmän mukaisesti saatava isomeeriseos erotetaan komponenteiksi ja erotetaan kulloinkin edullisempi isomeeri ja/tai menetelmän mukaisesti saatava vapaa yhdiste muunnetaan suolaksi tai menetelmän mukaisesti saatava suola muunnetaan vastaavaksi vapaaksi yhdisteeksi.

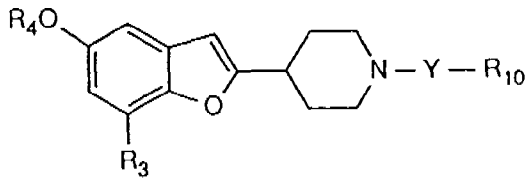
7. Kaavan I



(I),

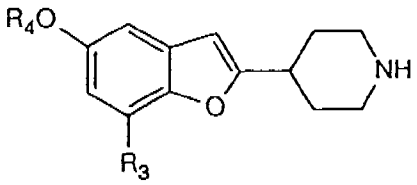
mukaisten vapaassa tai suolan muodossa esiintyvien yhdisteiden käyttö, jossa kaavassa R_4 on alempialkyyli ja joko R_1 on hydroksi, halogeeni, kaavan $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia) mukainen ryhmä, kaavan $-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ (Ib) mukainen ryhmä tai kaavan $-Si(R_7)(R_8)R_9$ (Ic) mukainen ryhmä, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_3 on vety tai halogeeni tai R_1 on hydroksi tai alempialkoksi, M on karbonyyli, R_2 on vety ja R_3 on halogeeni, R_5 ja R_6 merkitsevät kulloinkin toisistaan riippumatta alempialkyyliä, alempialkoksia, N,N-dialempialkyyliaminoa tai kulloinkin substituoimatonta tai fenyy-

lirenkaassa yhden tai kaksi kertaa substituoitua bentsyyliä, bentsyylioksia, fenyyliä tai fenyylioksia, jolloin fenyylirenkaan substituentteina voi olla kulloinkin alempialkyyli, alempialkoksi, nitro tai halogeeni, R_7, R_8 ja R_9 merkitsevät kulloinkin toisistaan riippumatta alempialkyyliä, substituoimatonta tai yhden tai kaksi kertaa substituoitua fenyyliä, jolloin fenyylirenkaan substituentteina voi olla kulloinkin alempialkyyli, alempialkoksi, nitro tai halogeeni, tai furyyliä, X^- on halogeenivetyhapon, alempialkaanisulfonihapon, halogeenialempialkaanisulfonihapon tai substituoimattoman tai alempialkyylillä tai halogeenilla yhden kerran substituoidun bentseenisulfonihapon anioni ja jossa joko Y merkitsee suoraa sidosta ja R_{10} merkitsee alempialkyyliä, allyyliä, syanoa, alempialkaanisulfonyyliä, halogeenialempialkaanisulfonyyliä, substituoimatonta tai fenyylirenkaassa yhden tai kaksi kertaa substituoitua bentsyyliä, jolloin fenyylirenkaan substituentteina voi olla alempialkyyli, alempialkoksi, nitro tai halogeeni, tai substituoimatonta tai alempialkyylillä tai halogeenilla yhden kerran substituoitua bentseenisulfonyyliä tai jossa Y merkitsee kaavan -(C=O)- (Ie) mukaista ryhmää tai kaavan -(C=S)- (If) mukaista ryhmää ja R_{10} on halogeeni, alempialkyyli, halogeenialempialkyyli, alempialkoksi, alempialkenyylioksi, fenyylialempialkenyylioksi, halogeenialempialkoksi, alempialkyylitio tai kulloinkin substituoimaton tai fenyylirenkaassa yhden tai kaksi kertaa substituoitu fenyyli, fenyylioksi, fenyylitio, bentsyyli, bentsyylioksi tai bentsyylitio, jolloin fenyylirenkaan substituentteina voi olla kulloinkin alempialkyyli, alempialkoksi, nitro tai halogeeni, edellyttäen, että yhdisteessä I, jossa R_1 on hydroksi, M on metyleeni, R_2 on vety ja R_4 on metyyli tai etyyli, R_3 on muu kuin vety, kaavan



(XI)

mukaisten yhdisteiden tai kaavan



(XII),

mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi, joissa R_3 on halogeeni, R_4 on alempialkyyli ja tähteillä R_{10} ja Y on esitetyt merkitykset.

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS **TUTKIMUSRAPORTTI**

Patentti- ja innovaatiolinja

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
924651	C07F 9/54
	☐ jatkuu kääntöpuolella

TUTKITTU AINEISTO

Patenttivirastojen julkaisut

FI, ~~SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US~~

☐ jatkuu kääntöpuolella

Muu aineisto

EP, US, NO viitejulkaisut

☐ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT

Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
	DE-A1-2 653 147	
	EP-A1-137 241 (C07F 9/54)	

☐ jatkuu kääntöpuolella

*) 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	Tutkija
16.10.1998	