

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 833676 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **833676**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D295/08
C07D207/325

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **10.10.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.10.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **14.04.1984**

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

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

13.10.1982 CH 5987/82-8

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

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

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

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

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

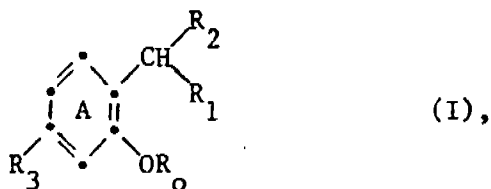
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Fenolijohdannaiset.

Fenolderivat.

Fenolijohdannaiset - Fenolderivat

Keksinnön kohteena ovat uudet, etenkin yleisen kaavan



mukaiset fenolijohdannaiset, missä kaavassa R_0 merkitsee vetyä tai asyyliähdettä, R_1 merkitsee hydroksimetyyliä, esteröityä tai eetteröityä hydroksimetyyliä, formyyliä tai asetallisoitua formyyliä, R_2 merkitsee vetyä tai alifaattista tähdettä, R_3 merkitsee kahdella yksiarvoisella hiilivetytähteellä tai yhdellä kaksiarvoisella, mahdollisesti vähintään yhdellä heteroatomilla katkaistulla hiilivetytähteellä disubstituoitua aminoryhmää ja aromaattinen rengas A voi olla lisäksi substituoitu. Edelleen keksinnön kohteena ovat näiden johdannaisten suolat ja isomeerit, menetelmät kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen ja isomeerien valmistamiseksi, tällaisia yhdisteitä sisältävät farmasuettiset valmisteet sekä niiden käyttö lääkaineiden vaikuttavina aineina ja/tai farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi.

Asyyliähdde on esimerkiksi alempialkanoyyliähdde tai aryylialempialkanoyyliähdde, kuten fenyyliosassa yhden tai useamman kerran substituoitu tai vast. substituoiaton fenyyllialempialkanoyyliähdde, jolloin fenyyli voi olla esim. alifaattisella tähteellä, kuten alempialkyyllillä, alempialkenyyllillä, mahdollisesti haarautuneella, eten kaksi C-atomia silloittavalla, 3- tai 4-jäsenisellä alkyleenillä, kuten alempialkyleenillä, jossa on 3-8 C-atomia, hydroksialempialkyyllillä tai halogeenialempialkyyllillä, alempialkoksilla, alempialkyyliähddeellä, alempialkaanisulfinyyllillä, alempialkaanisulfonyyllillä, hydroksilla, alempialkanoyylioksilla, alempialkanoyyllillä, halogeenilla ja/tai nitrolla yhden tai useamman kerran substituoitu tai se voi olla substituoiaton.

Karboksyylilihapolla esteröity hydroksimetyyli on esim.

mahdollisesti substituoidulla alempialkaanikarboksyylihapolla, esim. etikkahapolla esteröity hydroksimetyyli, kun taas alkoholilla eetteröity hydroksimetyyli merkitsee esim. alempialkanolilla, kuten metanolilla tai etanolilla eetteröityä hydroksimetyyliä.

Asetalisoitu formyyli merkitsee esim. alempialkanoleilla tai alempialkaanidiolilla asetalisoitua formyyliä, kuten dialempialkoksi-, esim. dimetoksi- tai dietoksi-metyyliä, tai alempialkyleeni-, esim. etyleeni- tai trimetyleenidioksi-metyyliä.

Alifaattinen tähte R_2 on etenkin tyydytetty ja substituotun ja se merkitsee ensisijassa alempialkyyliähdettä.

Aromaattinen rengas A voi olla lisäksi esim. alifaattisella tähteellä, kuten alempialkyyllillä, hydroksialempialkyyllillä, halogeenialempialkyyllillä, alempialkenyyllillä tai mahdollisesti haarautuneella, etenkin kaksi vierekkäistä C-atomia silloittavalla, 3- tai 4-jäsenisellä alkyleenillä, kuten alempialkyleenillä, alempialkoksilla, hydroksilla, alempialkyyliotiolla, alempialkaanisulfinyyllillä, alempialkaanisulfonyyllillä, halogeenilla, alempialkanoyylioksilla, alempialkanoyyllillä ja/tai nitrolla yhden tai useamman kerran substituotu tai se voi olla, lukuunottamatta tähdettä R_3 , substituotun.

Kahdella yksiarvoisella hiilivetytähdeellä disubstituoidussa aminoryhmässä on tällaisina esim. yksiarvoisia alifaattisia tähteitä, kuten alempialkyyliähteitä, jotka voivat olla substituotumattomia tai 3-...7-jäsenisellä sykloalkyyllillä tai aryyllillä, kuten substituotumattomalla tai vast. esim. alifaattisella tähteellä, kuten alempialkyyllillä, alempialkenyyllillä, alempialkyleenillä, hydroksialempialkyyllillä, halogeenialempialkyyllillä, sekä alempialkoksin, alempialkyyliotiin, alempialkaanisulfinyylin, alempialkaanisulfonyylin, hydroksin, halogeenin, alempialkanoyylioksin, alempialkanoyylin ja/tai nitron sisältävällä fenyyllillä substituotu. Kaksiarvoisella hiilivetytähdeellä disubstituoidussa aminoryhmässä on täl-

laisina esim. kaksiarvoinen alifaattinen tähde, joka voi olla katkaistu myös atsalla, N-alempialkyyliatsalla, oksalla tai tiällä, kuten alempialkyleeni, alempialkenyleeni, joissa on esim. yksi tai kaksi kaksoissidosta, kulloinkin atsalla, N-alempialkyyliatsalla, oksalla, tiällä katkaistu alempialkyleeni tai vast. alempialkenyleeni, jolloin alempialkyleeni tai vast. alempialkenyleeni voi olla kulloinkin myös haarautunut ja sisältää 4-14, etenkin 4-7 C-atomia. Edelleen tällainen syklinen amiini R_3 voi sisältää myös yhden tai kaksi orto-anelloitua bentsojärjestelmää.

R_3 merkitsee mieluummin di-alempialkyyli-aminoa, sykloalkyylialempialkyyli-alempialkyyli-aminoa, di-sykloalkyyli-alempialkyyli-aminoa, alempialkyyli-fenyylialempialkyyli-aminoa, di-fenyylialempialkyyli-aminoa, edelleen fenyylialempialkyyli-sykloalempialkyyli-aminoa, sekä kulloinkin 5-...8-jäsenistä, etenkin 5- tai 6-jäsenistä esim. yhden tai kaksi kaksoissidosta sisältävää alempialkyleeniaminoa, alempialkenyleeniaminoa, atsa-alempialkyleeniaminoa, N'-alempialkyyliatsa-alempialkyleeniaminoa, oksa-alempialkyleeniaminoa, tai-alempialkyleeniaminoa, edelleen atsa-alempialkenyleeniaminoa, N'-alempialkyyliatsa-alempialkenyleeniaminoa, oksa-alempialkenyleeniaminoa tai tia-alempialkenyleeniaminoa, jolloin alempialkyleeni- tai vast. alempialkenyleeniamino voi olla myös haarautunut ja sisältää vastaavasti 4-14, mieluummin 4-7 C-atomia. Esimerkkeinä tällaisista tähteistä R_3 mainittakoon: pyrrolidin-1-yyli, 2- tai 3-pyrrolin-1-yyli, pyrrol-1-yyli, piperidin-1-yyli, perhydroatsepin-1-yyli, piperatsin-1-yyli, morfolin-4-yyli, tiomorfolin-4-yyli, edelleen 3-metyyli-imidatsolin-1-yyli, 4-metyylipiperatsin-1-yyli, imidatsolin-1-yyli, 2-, 3- tai 4-imidatsolin-1-yyli, oksatsolidin-3-yyli, 4-oksatsolin-3-yyli, taitsolidin-3-yyli, 4-tiatsolin-3-yyli.

Edelleen merkitsee R_3 alempialkyleeni- tai vast. alempialkenyleeniaminoa, joka sisältää yhden tai kaksi orto-anelloitua bentso-järjestelmää, kuten indol-1-yyliä, indolin-1-yyliä, isoindol-2-yyliä, isoindolin-2-yyliä, karbatsol-9-

Alempiäalkyyli on esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sek.-butyli, tert.-butyli ja se käsittää edelleen vastaavat pentyli-, heksyli- tai heptyylitähteet.

Halogeenialempialkyyli on esim. kloorimetyyli tai tri-
15 fluorimetyyli.

3- tai 4-jäseninen alempialkyleeni on esim. suoraketjuinen, kuten tri- tai tetrametyyleeni, tai haarautunut, kuten 2,4-butyleeni, 2,4-pentyleeni tai 2-metyyli-1,3-propyleeni.

25 Alempialkyyllitio on esim. metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-, isobutyli-, sek.-butyyli- tai tert.-butyyllitio.

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

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

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

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

3-...7-jäseninen sykloalkyyli on esim. syklopropyyli, syklobutyli, sylopentyli, sykloheksyyli tai sykloheptyli.

5 Alempialkyleenissä on esim. 4-10, etenkin 4 tai 5 C-atomia ja se on esim. suoraketjuinen, kuten 4-...7-jäseninen alempialkyleeni, kuten tetra-, penta- tai heksametyleni, edelleen heptametyleni, tai haarautunut, kuten 2,3-dimetyyli- tai 2,3-dietyyli-1,4-butyleeni.

10 Atsalla tai vast. N-alempialkyyliatsalla katkaistu alempialkyleeni on esim. 4-...7-jäseninen monoatsa- tai vast. N'-alempialkyylimonoatsa-alempialkyleeni, kuten 2-atsa-tetrametyleni, 3-atsapentametyleni tai 3-metyyliatsa-apentametyleni.

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

Alempialkyleenissä on esim. 4-10, etenkin 4 tai 5 C-atomia ja yksi tai useampi, esim. kaksi kaksoissidosta ja se on
20 esim. 4-...7-jäseninen alempialkenyleeni, kuten but-2-en-1,4-yleeni, buta-1,3-dien-1,4-yleeni, pent-2-en-1,5-yleeni tai penta-1,3-dien-1,5-yleeni, penta-1,4-dien-1,5-yleeni, heks-3-en-2,5-yleeni tai heksa-2,4-dien-2,4-yleeni.

25 Atsalla tai vast. N-alempialkyyliatsalla katkaistu alempialkenyleeni, jossa on yksi tai useampi kaksoissidos, on esim. 2-atsa-buten-1-yleeni, 2-atsa-buten-2-yleeni, 2-atsa-buten-3-yleeni, 2-metyyliatsa-buten-3-yleeni tai 2-atsa-buta-dien-1,3-yleeni.

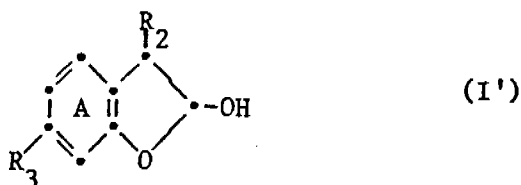
30 Kaavan (I) keksinnön mukaiset yhdisteet voivat muodostaa, mikäli R_3 on riittävän emäksinen, mieluummin farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja, kuten farmaseuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja. Nämä muodostetaan esimerkiksi vahvojen epäorgaanisten happojen, kuten mineraalihappojen, esim. rikkihapon, fosforihapon tai halogeenivetyhappojen kanssa,
35 vahvojen orgaanisten karboksyylihappojen, kuten alempialkaanikarboksyylihappojen, esim. jääetikan, kuten mahdollisesti tyydyttämättömien dikarboksyylihappojen, esim. oksaali-,

maloni-, maleiini- tai fumaarihapon, tai kuten hydroksikarboksylihappojen, esim. viinihapon tai sitruunahapon kanssa, tai sulfonihappojen, kuten alempialkaani- tai mahdollisesti substituoidun bentseenisulfonihapon, esim. metaani- tai p-tolueenisulfonihapon kanssa. Edelleen keksintöön kuuluvat farmaseut-

5 tiseen käyttöön sopimattomat suolat, koska viimeksi mainittuja voidaan käyttää esimerkiksi vapaiden keksinnön mukaisten yhdisteiden eristykseen tai vast. puhdistukseen sekä näiden yhdisteiden farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen valmistukseen.

10

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden isomeerejä, joissa R_1 merkitsee formyyliä ja R_0 on vety, ovat esimerkiksi kaavan



mukaiset yhdisteet, jotka ovat tasapainossa kaavan (I) vastaavien avoimien muotojen kanssa ja muodostavat samoin keksinnön kohteen.

15

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Etenkin niillä on erinomainen anti-inflammatorinen vaikutus, joka voidaan osoittaa esim. rotassa karrageenillä tuotetun käpäläödeeman estolla n. 0,1- n. 100

20 mg/kg:n annoksella p.o. julkaisussa Pasquale et al., Ag. and Actions, 5, 256 (1975) esitetyn menetelmän mukaisesti sekä adjuvantti-artriitti-mallissa rotassa n. 0,1- n. 100 mg/kg:n annoksessa p.o. julkaisussa L.Riesterer et al., Pharmacology, 2, 288 (1969) esitetyn menetelmän mukaisesti. Tämän lisäksi

25 estävät kaavan (I) mukaiset yhdisteet prostaglandiinisynteesiä arakidonihaposta ja niillä on siten samoin antipyreettisiä ominaisuuksia.

Edelleen kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on selvä antinosiseptiivinen vaikutuskomponentti, joka voidaan johdattaa esim. julkaisussa L.C.Hendershot et al., J.Pharmacol.exp. Therap., 125, 237 (1959) esitetystä fenyyli-p-bentsokinonilla indusoidun Writhing-syndrooman vähenemisestä hiiressä n. 1 -

30

n. 100 mg/kg:n annoksessa p.o.

Edelleen on kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä kyky absorboida UV-spektrin alueesta epidermillä erytreemoja tuottavat säteet (290-320 nm), kun taas aineet ovat läpipäästäviä ruskettavasti vaikuttaville n. 320-400 nm:n säteille.

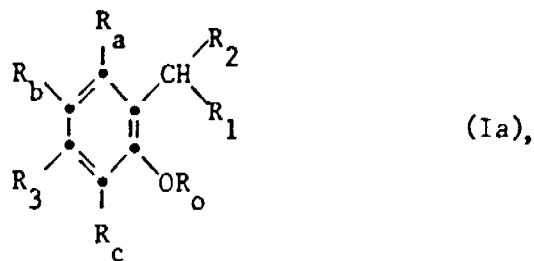
Tästä syystä näitä yhdisteitä voidaan käyttää anti-inflammatorisina ja/tai (perifeerisinä) analgeettisina, edelleen antipyreettisinä aineina. Lisäksi nämä yhdisteet sopivat valolta suojaaviksi aineiksi, esim. kosmeettisiin tarkoituksiin.

Keksinnön kohteena ovat esim. kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden suolat, etenkin farmaseuttisesti sopivat suolat ja isomeerit, joissa R_0 merkitsee vetyä, alempialkanoyyli- tai aryylialempialkanoyylitähdettä, R_1 merkitsee hydroksimetyyliä, karboksyylihapolla esteröityä tai alkoholilla esteröityä hydroksimetyyliä tai formyyliä tai alkoholilla asetalisoitua formyyliä, R_2 merkitsee tyydytettyä ja substituomaton alifaattista tähdettä, R_3 merkitsee kahdella yksiarvoisella alifaattisella tähteellä disubstituoitua aminoryhmää tai yhdellä kaksiarvoisella, mahdollisesti atsalla, N-alempialkyyliatsalla, oksalla tai tialla katkaistulla alifaattisella tähteellä disubstituoitua aminoryhmää ja aromaattinen rengas A voi olla lisäksi alifaattisella tähteellä, alempialkoksilla, alempialkyyliotiolla, alempialkaanisulfinyyllillä, alempialkaanisulfonyyllillä, hydroksilla, halogeenilla, alempialkanoyylioksilla, alempialkanoyyllillä ja/tai nitrolla yhden tai useamman kerran substituoitu tai se voi olla substituomaton lukuunottamatta tähdettä R_3 .

Keksinnön kohteena ovat esimerkiksi kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden suolat ja isomeerit, joissa R_0 merkitsee vetyä, alempialkanoyyliä tai fenyylialempialkanoyyliä, jolloin fenyyliatohde voi olla yhden tai useamman kerran alempialkyyllillä, hydroksialempialkyyllillä, halogeenialempialkyyllillä, alempialkenyyllillä, 3- tai 4-jäsenisellä alempialkyleenillä, alempialkoksilla, alempialkyyliotiolla, alempialkaanisulfinyyllillä, alempialkaanisulfonyyllillä, hydroksilla, halogeenilla, alempialkanoyylioksilla, alempialkanoyyllillä ja/tai nitrolla

substituoitu tai se voi olla substituimaton, R_1 merkitsee
 hydroksimetyyliä, mahdollisesti substituoidulla alempialkaa-
 nikarboksyylihapolla esteröityä tai alempialkanolilla eette-
 röityä hydroksimetyyliä, formyyliä tai alempialkanolilla ase-
 5 talisoitua formyyliä, R_2 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä
 ja R_3 merkitsee toisaalta N,N-di-alempialkyyli-amino, N-syk-
 loalempialkyyli-N-alempialkyyli-amino, N-alempialkyyli-N-
 fenyylialempialkyyli-amino, N,N-di-sykloalempialkyylialempi-
 alkyyli-amino, N-sykloalempialkyyli-N-fenyylialempialkyyli-
 10 amino tai N,N-di-fenyylialempialkyyli-amino tai R_3 merkit-
 see toisaalta kulloinkin 5-...8-jäsenistä alempialkyleeniami-
 noa, alempialkenyleeniamino, monoatsalla, N'-alempialkyyli-
 monoatsalla, mono-oksalla tai monotialla katkaistua alempial-
 kyleeniamino, monoatsalla, N'-alempialkyyliamonoatsalla, mono-
 15 oksalla tai monotialla katkaistua alempialkenyleeniamino tai
 yhden tai kaksi orto-anelloitua bentso-järjestelmää sisältä-
 vää alempialkyleeni- tai vast. alempialkenyleeni-amino, jol-
 loin alempialkyleeni tai vast. alempialkenyleeni voi olla haa-
 rautumaton tai haarautunut ja sisältää 4-14, etenkin 4-7 C-
 20 atomia ja/tai se voi sisältää yhden tai kaksi orto-anelloitua
 bentso-järjestelmää ja fenyyli tai bentso voi olla kulloinkin
 yhden tai useamman kerran alempialkyyllillä, hydroksialempial-
 kyyllillä, halogeenialempialkyyllillä, alempialkenyyllillä, 3-
 tai 4-jäsenisellä alempialkyleenillä, alempialkoksilla, alem-
 25 pialkyyliitiolla, alempialkaanisulfinyyllillä, alempialkaani-
 sulfonyyllillä, hydroksilla, halogeenilla, alempialkanoyyliok-
 silla, alempialkanoyyllillä ja/tai nitrolla substituoitu tai
 se voi olla substituimaton, ja aromaattinen rengas A on yh-
 den tai useamman kerran alempialkyyllillä, hydroksialempialkyy-
 30 lillä, halogeenialempialkyyllillä, alempialkenyyllillä, 3- tai
 4-jäsenisellä alempialkyleenillä, alempialkoksilla, alempial-
 kyyliitiolla, alempialkaanisulfinyyllillä, alempialkaanisulfo-
 nyyllillä, hydroksilla, halogeenilla, alempialkanoyylioksilla,
 alempialkanoyyllillä ja/tai nitrolla substituoitu tai se voi
 35 olla substituimaton lukuunottamatta tähdettä R_3 .

Keksinnön kohteena ovat etenkin kaavan



mukaiset yhdisteet ja niiden suolat ja isomeerit, jossa kaavassa R_o merkitsee vetyä tai alempialkanoyyliä, kuten asetyyliä, R_1 merkitsee hydroksimetyyliä, alempialkanoyylioksimetyyliä, alempialkoksimetyyliä, formyyliä tai dialempialkoksimetyyliä, R_2 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä, kuten metyyliä, R_3 merkitsee toisaalta N,N-di-fenyylialempialkyyli-amino-

5 noa, kuten dibentsyyliamino- tai R_3 merkitsee toisaalta kulloinkin 5-...8-jäsenistä alempialkyleeniamino-
 10 noa, kuten 1-piperidino-
 15 noa, kuten 1-pyrrolyyliä, monoksalla katkaistua alempialkyleeniamino-
 20 noa, kuten 4-morfolino-
 25 tai orto-anelloidun bentsojärjestelmän sisältävää alempialkyleeniamino-
 30 tai vast. alempialkenyleeniamino-
 35 noa, kuten indolin-1-yyliä tai indol-1-yyliä, ja/tai R_a , R_b ja R_c merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, alempialkyyliä, kuten metyyliä, tai halogeenia, kuten klooria tai bromia.

Keksinnön kohteena ovat ennen kaikkea kaavan (Ia) mukaiset yhdisteet ja niiden suolat ja isomeerit, joissa R_o merkitsee vetyä tai alempialkanoyyliä, etenkin korkeintaan 5 C-atomia sisältävää, kuten asetyyliä, R_1 merkitsee hydroksimetyyliä, alempialkanoyylioksimetyyliä, alempialkoksimetyyliä, formyyliä tai dialempialkoksimetyyliä, R_2 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä, etenkin korkeintaan 4 C-atomia sisältävää, kuten metyyliä, R_3 merkitsee di-alempialkyyli-amino-
 20 noa, etenkin korkeintaan 4 C-atomia alkyliosassa sisältävää, kuten N,N-
 25 dimetyyliamino-
 30 noa, 5-...8-jäsenistä alempialkyleeniamino-
 35 noa, kuten pyrrolidin-1-yyliä, 5-...8-jäsenistä alempialkenyleeniamino-
 40 noa, kuten pyrrol-1-yyliä, tai 5-...8-jäsenistä mono-oksa-alempialkyleeniamino-
 45 noa, kuten morfolin-4-yyliä ja R_a sekä R_c merkitsevät vetyä ja R_b merkitsee halogeenia, etenkin sellaista, jonka atominumero on korkeintaan 35, kuten klooria.

Keksinnön kohteena ovat ensisijaisesti kaavan (Ia) mu-

kaiset yhdisteet ja niiden suolat ja isomeerit, joissa R_0 merkitsee vetyä tai korkeintaan 5 C-atomia sisältävää alempialkanoyyliä, kuten asetyyliä, R_1 merkitsee hydroksimetyyliä, alempialkanoyylioksimetyyliä, alempialkoksimetyyliä, formyyliä tai dialempialkoksimetyyliä, R_2 merkitsee korkeintaan 4 C-atomia sisältävää alempialkyyliä, kuten metyyliä, R_3 merkitsee 5-...7-jäsenistä alempialkyleeniaminoa, kuten pyrrolidin-1-yyliä, morfolin-4-yyliä tai pyrrol-1-yyliä, R_a ja R_c merkitsevät kumpikin vetyä ja R_b merkitsee korkeintaan 4 C-atomia sisältävää alempialkyyliä, kuten metyyliä tai halogeenia, jonka atominumero on korkeintaan 35, kuten klooria.

Keksinnön kohteena ovat ensisijassa kaavan (Ia) mukaiset yhdisteet ja niiden suolat ja isomeerit, joissa R_0 merkitsee korkeintaan 5 C-atomia sisältävää alempialkanoyyliä, kuten asetyyliä, R_1 merkitsee hydroksimetyyliä, korkeintaan 5 C-atomia sisältävää alempialkoksimetyyliä tai formyyliä, R_2 merkitsee korkeintaan 4 C-atomia sisältävää alempialkyyliä, kuten metyyliä, R_3 on morfolin-4-yyli tai pyrrol-1-yyli, R_a ja R_c merkitsevät vetyä ja R_b on halogeeni, jonka atominumero on korkeintaan 35, kuten kloori, tai korkeintaan 4 C-atomia sisältävä alempialkyyli, kuten metyyli.

Keksinnön kohteena ovat ensisijassa kaavan (Ia) mukaiset yhdisteet ja niiden suolat ja isomeerit, joissa R_0 merkitsee vetyä tai korkeintaan 5 C-atomia sisältävää alempialkanoyyliä, kuten asetyyliä, R_1 merkitsee hydroksimetyyliä, R_2 merkitsee korkeintaan 4 C-atomia sisältävää alempialkyyliä, kuten metyyliä, R_3 merkitsee 5-...7-jäsenistä alempialkyleeniaminoa, morfolin-4-yyliä tai pyrrol-1-yyliä, R_a ja R_c merkitsevät vetyä ja R_b on halogeeni, jonka atominumero on korkeintaan 35, kuten kloori, tai korkeintaan 4 C-atomia sisältävä alempialkyyli, kuten metyyli.

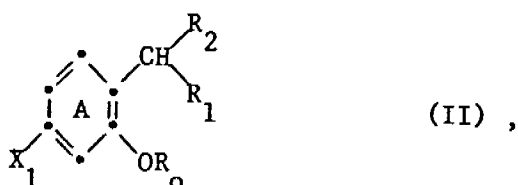
Keksinnön kohteena ovat ensisijassa kaavan (Ia) mukaiset yhdisteet ja niiden suolat ja isomeerit, joissa R_0 merkitsee vetyä tai korkeintaan 5 C-atomia sisältävää alempialkanoyyliä, kuten asetyyliä, R_1 merkitsee formyyliä, R_2 merkitsee korkeintaan 4 C-atomia sisältävää alempialkyyliä, kuten metyyliä, R_3 merkitsee 5-...7-jäsenistä alempialkyleeniaminoa,

morfolin-4-yyliä tai pyrrol-1-yyliä, R_a ja R_c merkitsevät vetyä ja R_b on halogeeni, jonka atominumero on korkeintaan 35, kuten kloori, tai korkeintaan 4 C-atomia sisältävä alempialkyyli, kuten metyyli.

- 5 Keksinnön kohteena ovat ensisijassa kaavan (Ia) mukaiset yhdisteet ja niiden suolat ja isomeerit, joissa R_o merkitsee vetyä tai korkeintaan 5 C-atomia sisältävää alempialkanoyyliä, kuten asetyyliä, R_1 merkitsee hydroksimetyyliä, alempialkanoyylioksimetyyliä, alempialkoksimetyyliä, formyyliä tai dialempialkoksimetyyliä, R_2 merkitsee korkeintaan 4
10 C-atomia sisältävää alempialkyyliä, kuten metyyliä, R_3 merkitsee pyrrol-1-yyliä, R_a ja R_c merkitsevät kumpikin vetyä ja R_c merkitsee korkeintaan 4 C-atomia sisältävää alempialkyyliä, kuten metyyliä, tai halogeenia, jonka atominumero on korkein-
15 taan 35, kuten klooria.

Keksinnön kohteena ovat etenkin esimerkeissä mainitut uudet yhdisteet, niiden suolat, ennen kaikkea farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat ja isomeerit, edelleen esimerkeissä esitetyt menetelmät niiden valmistamiseksi.

- 20 Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esim. sitnäsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi siten, että kaavan



- mukaisessa yhdisteessä, sen suolassa tai isomeerissä, jossa kaavassa X_1 merkitsee tähteen R_3 muunnettavaa tähdettä, muunnetaan X_1 tähteen R_3 ja haluttaessa muunnetaan saatu
25 keksinnön mukainen yhdiste joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai haluttaessa muunnetaan saatu suola vapaaksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi suolaksi ja/tai haluttaessa muunnetaan saatu suolan muodostavia ominaisuuksia omaava keksinnön mukainen yhdiste suolaksi ja/tai haluttaessa erotetaan
30 saatu isomeeriseos yksittäisiksi komponenteiksi.

Ei-aromaattiseksi tähteen R_3 muunnettava tähde X_1

merkitsee esimerkiksi aminoryhmää tai kaavan -NH-A_1 tai vast. $\text{-NH-A}_2\text{-X}_2$ mukaista ryhmää, jossa A_1 vastaa yksiarvoista hiilivetytähdettä, jonka kahdella yksiarvoisella hiilivetytähdeellä disubstituoitu aminoryhmä sisältää, A_2 vastaa kaksiarvoista, mahdollisesti vähintään yhdellä heteroatomilla katkaisua hiilivetytähdettä, jolla kaksiarvoisella, mahdollisesti vähintään yhdellä heteroatomilla katkaistulla hiilivetytähdeellä disubstituoitu aminoryhmä R_3 on disubstituoitu, ja X_2 merkitsee hydroksia tai etenkin reaktiokykyistä esteröityä hydroksia. Tämä voi merkitä esim. halogeenia, kuten klooria, bromia tai jodia, hydroksisulfonyylioksia tai sulfonyylioksia, esim. mahdollisesti substituoitua fenyyli- tai vast. alempialkaanisulfonyylioksia, kuten p-tolueeni-, p-bromifenyyli-, metaani- tai trifluorimetaani-sulfonyylioksia, edelleen mahdollisesti substituoitua alempialkanoyylioksia, kuten asetyyli- tai trifluoriasetyylioksia.

Aminon tai vast. ryhmän -NH-A_1 muunto tähteeksi R_3 tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla. Näin saatetaan esimerkiksi vastaava kaavan II mukainen yhdiste, sen suola tai isomeeri reagoimaan kaavan $\text{A}_1\text{-X}_2$ (IIa) mukaisen yhdisteen tai sen suolan kanssa, jolloin käytetään riippuen kaavan (II) mukaisesta lähtömateriaalista yksi tai vast. vähintään kaksi moolia kaavan (IIa) mukaista yhdistettä. Tällöin työskennellään tavanomaisesti sopivan liuottimen tai laimentimen tai näiden seosten läsnäollessa tai ilman näitä, jäähdyttäen, huoneen lämpötilassa tai lämmittäen, esim. n. -10 - n. 250°C :n lämpötila-alueella, mieluummin n. 20 - n. 150°C :ssa, mahdollisesti inertin kaasun, esim. typen atmosfäärissä ja tavanomaisesti happon tai etenkin emäksen läsnäollessa. Happona tulevat kysymykseen esim. protinihapot, kuten mineraalihat, esim. halogeenivetyhappo, rikki- tai fosforihappo, tai sulfonihat, kuten mahdollisesti substituoitu fenyyli- tai vast. alempialkaanisulfonihappo, esim. p-tolueenisulfonihappo, tai mahdollisesti substituoitua alempialkaanikarboksylihapot, kuten etikkahappo. Sopivia emäksiä ovat esim. alkalimetalli-alempialkanolaatit, -amidit, -hydrit, -hydroksidit, -karbonaatit, -alkanoaatit, mahdollisesti sykliset ja/tai tertiääriset typpiemäk-

set, kuten alempialkyyliamiiniyhdisteet, esim. tritition B, trietyyli- tai etyyylidi-isopropyyliamiini, tai sykliset amiinit, esim. piperidiini, kollidiini, 1,5-diatsa-bisyklo(4.3.0)non-5-eeni (DBN) tai 1,8-diatsabisyklo(5.4.0)undek-7-eeni (DBU),
 5 edelleen litium-dialempialkyyliamidit, esim. litium-dietyyli- tai litium-di-isopropyyliamidi, tai silaaniamiinit, esim. heksametyylidisilatsaani (HMDS).

Kaavan (II) mukaisten yhdisteiden muuntamiseksi, joissa X_1 on amino, kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_3 mer-
 10 kitsee kaksiarvoisella, mahdollisesti vähintään yhdellä hete-roatomilla katkaistulla hiilivetytähteellä disubstituoitua aminoryhmää, voidaan kaavan (II) mukainen vastaava aminoryhmä saattaa reagoimaan esim. kaavan $X_2-A_2-X_2$ (IIb) mukaisen yhdis-teen kanssa, jolloin reaktio voidaan suorittaa edellä maini-
 15 tuissa reaktio-olosuhteissa. Tällöin voidaan välillisesti muo-dostaa kaavan (II) mukainen lähtöayhdiste, jossa X_1 merkitsee kaavan $-NH-A_2-X_2$ mukaista ryhmää, joka reagoi edelleen reak-tio-olosuhteissa määräyhdisteeksi. Vastaavat lähtöyhdisteet voidaan eristää, mutta näin ei välttämättä tarvitse tehdä.

20 Eräässä edullisessa suoritusmuodossa kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_3 merkitsee morfolin-4-yyliä tai vast. tiomorfolin-4-yyliä, lähdetään esimerkiksi kaavan (II) mukaisesta lähtömateriaalista, jossa X_1 merkitsee kaavan $-N(CH_2-CH_2-OH)_2$ tai vast. $-N(CH_2-CH_2-SH)_2$ mukaista ryh-
 25 mää, ja syklisoidaan tämä esimerkiksi protonihapon, kuten rik-kihapon läsnäollessa. Samoin voidaan saada tällaisia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä siten, että kaavan (II) mukainen läh-tömateriaali, jossa X_1 on amino, saatetaan reagoimaan esim. 2,2'-dihalogeeni-, kuten 2,2'-dibromi-dietyyli(tio)-eetterin
 30 kanssa emäksen, esim. jonkin edellä mainitun, kuten etyyylidi-isopropyyliamiinin läsnäollessa. Tällöin voidaan muodostaa vä-lillisesti kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa X_1 merkitsee kaavan $-NH-C_2H_4-O-C_2H_4-Hal$ ($-NH-A_2-X_2$) mukaista ryhmää tai vast. vastaavaa tiomuotoa. Tarkoituksenmukaisesti tällaista
 35 väliyhdistettä ei eristetä, vaan se saatetaan edelleen reagoi-maan reaktio-olosuhteissa.

Tähde R_3 voidaan, mikäli tämä on laadultaan ei-aromaat-

tinen, liittää myös suoraan siten, että lähdetään esimerkik-
 si kaavan (II) ja R_3-X_3 (IIc) mukaisesta yhdisteestä, jolloin
 toinen tähteistä X_1 ja X_3 merkitsee vetyä tai toinen reaktio-
 kykyistä esteröityä hydroksia, esim. kuten edellä on esitet-
 5 ty. Siinä tapauksessa, että X_1 on vety ja X_3 merkitsee esim.
 halogeenia, voidaan reaktio suorittaa esim. protonihapon tai
 Lewishapon, esim. alumiini, boorin, tina(IV):n, sinkki(II):n
 halogeeniyhdisteen, kuten aluminiumkloridin läsnäollessa.

Samoin voidaan riittävästi nukleofiiliset amiinit R_3-H
 10 liittää suoraan sellaisiin kaavan (II) mukaisiin yhdisteisiin,
 joissa X_1 merkitsee tähteellä R_3 korvattavaa tähdettä. Jos
 esimerkiksi X_1 merkitsee halogeenia, etenkin klooria, bromia
 tai jodia, reaktio voidaan suorittaa liuottimen läsnäollessa
 tai ilman sitä ja riippuen halogeeniatomin valinnasta alhai-
 15 sissa lämpötiloissa aina kyseisen liuottimen kiehumislämpöti-
 laan asti, lisäksi edullisesti kupari(I)-suolan läsnäollessa.
 Edullisesti on tähteen X_1 lähiasemassa substituentti, jolla
 on voimakas -I- tai -M-vaikutus, kuten nitro, halogeeni tai
 trifluorimetyyli. Yksittäisissä tapauksissa on edullista suo-
 20 rittaa reaktio paineessa tai korotetussa lämpötilassa. Edul-
 lisesti amiinia käytetään ylimäärin.

Samoin voidaan riittävästi nukleofiiliset amiinit R_3-H
 liittää suoraan sellaisiin kaavan (II) mukaisiin yhdisteisiin,
 joissa R_O sekä X_1 merkitsevät kumpikin vetyä. Tätä varten kä-
 25 sitellään esim. vastaavat kaavan (II) mukaiset yhdisteet en-
 sin hapetusaineella, kuten lyijy(IV)-asetaatilla, esim. sopi-
 van hapon, kuten jääetikan läsnäollessa ja huoneen lämpötilas-
 sa ja tämän jälkeen saatetaan reagoimaan vastaavien kaavan R_3-
 H mukaisten amiinien kanssa inertissä liuottimessa, kuten eet-
 30 terissä, esim. dioksaanissa, kuumentaen, esim. palautusjääh-
 dytyslämpötilaan.

Jos nämä reaktiot suoritetaan emäksen läsnäollessa, voi-
 daan esim. mahdollisesti esiintyvä asyyli, kuten alempialka-
 noyylioksi hydrolysoida hydroksiksi. Hydroksi OR_O tai vast.
 35 hydroksimetyyli R_1 voidaan haluttaessa tämän jälkeen esteröi-
 dä jälleen jäljempänä esitetyllä tavalla.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_3 merkitsee pyr-

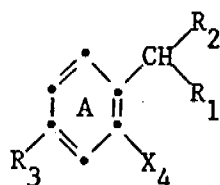
rol-1-yyliä, saadaan esim. siten, että kaavan (II) mukaiset yhdisteet, joissa X_1 merkitsee aminoa, tai niiden suolat saatetaan reagoimaan 2-buteeni-1,4-diolin tai sen reaktiokykyiseksi esteröidyn johdannaisen kanssa emäksen, kuten trietyyliamiinin läsnäollessa pyrrolin-1-yyliksi ja tämä dehydrataan dehydrauskatalyysaattorin, kuten kinonin, esim. 2,3-dikloori-5,6-disyano-p-bentsokinonin tai tetrakloori-p-bentsokinonin, tai seleenijohdannaisen, esim. seleenidioksidin, tai VIII. sivuryhmän alkuaineen, kuten palladiumin läsnäollessa tai siten, että kaavan (II) mukaiset yhdisteet, joissa X_1 merkitsee aminoa, tai niiden suolat käsitellään 2,5-dialempialkoksitetrahydrofuraanilla, kuten 2,5-dimetoksi-tetrahydrofuraanilla, esim. lämmittäen ja protonihapon läsnäollessa.

Edelleen voidaan pyrrolirengas R_3 muodostaa siten, että esimerkiksi kaavan (II) mukaisissa yhdisteissä oleva aminoryhmä X_1 saatetaan reagoimaan 1,3-butadieeni-1,4-diolin mahdollisesti reaktiokykyisen esteröidyn johdannaisen, esim. 1,4-dibromi-1,3-butadieenin kanssa, tarvittaessa lämmittäen ja suojakaasun, esim. typen atmosfäärissä ja jonkin edellä mainitun emäksen sekä edullisesti aktivoivan nikkeliyhdisteen läsnäollessa.

Edelleen voidaan pyrrolirengas R_3 muodostaa Knorr-Paalin mukaisesti käsittelemällä kaavan (II) mukaisten yhdisteiden aminoryhmä X_1 mahdollisesti asetalisoidulla 1,4-diokso-butaanilla, jolloin voidaan työskennellä esimerkiksi suojakaasun atmosfäärissä ja lämmittäen ja inertissä liuottimessa.

Eräs toinen menetelmän muunnelma pyrrolirenkaan R_3 muodostamiseksi on esim. se, että saatetaan reagoimaan kaavan (II) mukaiset yhdisteet, joissa X_1 merkitsee esim. kaavan -NH-CH=CH-CH=CH-OH mukaista ryhmää tai vast. sen reaktiokykyistä esteröityä muotoa, edelleen tautomeeristä muotoa, joka on mahdollisesti asetalisoitu. Tällöin reaktio suoritetaan esim. edullisesti jonkin edellä mainitun emäksen läsnäollessa.

Eräs toinen menetelmän muunnelma kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on sellainen, että esim. kaavan



(III) ,

mukaisessa yhdisteessä tai sen isomeereissä, joissa X_4 merkitsee ryhmäksi $-OR_O$ muunnettavaa tähdettä, muunnetaan tähde X_4 ryhmäksi $-OR_O$ ja haluttaessa muunnetaan saatu keksinnön mukainen yhdiste joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai haluttaessa muunnetaan saatu suola vapaaksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi suolaksi ja/tai haluttaessa muunnetaan saatu keksinnön mukainen, suolan muodostavia ominaisuuksia omaava yhdiste suolaksi ja/tai erotetaan haluttaessa saatu isomeeriseos yksittäisiksi komponenteiksi.

Ryhmäksi $-OR_O$ muunnettava tähde X_4 on esimerkiksi diatsoniumryhmä, jossa on epäorgaanisen tai orgaanisen hapon anioni vastaionina.

Diatsoniumryhmän substituuutio hydroksiksi tapahtuu siinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi lämmitäen, esim. n. 100 - n. 250°C:seen, vesipitoisessa liuoksessa. Usein tämä reaktio suorietaan happojen, kuten mineraalihappojen, etenkin rikki- tai ortofosforihapon läsnäollessa ja vastaionina pidetään parhaimpana vetysulfaatti-iona. Atsokytkenän välttämiseksi poistetaan muodostunut fenoli jatkuvasti reaktioseoksesta, esimerkiksi ravistelemalla sopivan liuottimen kanssa.

Ryhmäksi OR_O muunnettava tähde X_4 voi merkitä edelleen esim. suojattua hydroksia, kuten eetteröityä hydroksia tai ryhmästä OR_O poikkeavaa asyylioksia.

Eetteröidyllä hydroksilla X_4 tarkoitetaan esim. mahdollisesti substituoitulla alifaattisella alkoholilla eetteröityä hydroksia, esimerkiksi alempialkoksia, kuten metoksia tai tert.-butyylioksia, aroyyliä, kuten vähintään yhden mahdollisesti esim. alempialkoksilla substituoitua fenyylin sisältävää 1-alempialkoksia, esim. bentsyylioksia, trifenyylimetoksia tai dimetoksitrifenyylimetoksia, alempialkoksia alempialkoksilla substituoitua 1-alempialkoksia, esim. metoksietoksi-metoksia, sekä 2-tetrahydro-pyranyylioksia tai silyylioksia, kuten alempialkyylit ja/tai fenyylin sisältävää silyylioksia, esim. trimetyyli-, isopropyli-dimetyyli-, tert.-bu-

tyyli-difenyyli-silyylioksia.

Ryhmästä $-OR_O$ poikkeava asyylioksi X_4 johtuu esim. karboksyylihaposta tai hiilihaposta. Tällaisia tähteitä X_4 ovat esim. mahdollisesti substituoitu bentsoyylioksi, mahdollisesti esim. halogeenilla substituoitu alempialkanoyylioksi, kuten asetyyli-, pivaloyyli-, triklooriasetyyli- tai tribromiasetyylioksi, formyyl-oksi, mahdollisesti esim. mahdollisesti substituoitulla fenyyllillä tai halogeenilla substituoitu alempialkoksikarbonyylioksi, kuten etoksi-, bentsyylioksi-, trikloorietoksi-, tribromietoksi-karbonyylioksi.

Tällaisten tähteiden X_4 muunto hydroksi- OR_O :ksi tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi solvolyyysillä, esim. hydrolyysillä, esim. hapon tai emäksen läsnäollessa, pelkistyksen avulla, esim. hydrogenolyyysillä hydrauskatalyysaattorin läsnäollessa tai metallisten pelkistysjärjestelmien avulla, tai asidolyyysillä. Tällöin työskennellään ilman sopivia liuottimia tai laimentimia tai tavanomaisesti sopivan liuottimen tai laimentimen tai niiden seosten läsnäollessa, jäädyttäen, huoneen lämpötilassa tai lämmittäen, esim. n. -10 - n. $150^{\circ}C$:n lämpötila-alueella, mieluummin n. 0 - n. $100^{\circ}C$:ssa, mahdollisesti inertin kaasun, esim. typen atmosfäärissä ja/tai paineessa.

Happoina tulevat kysymykseen esimerkiksi protonihapot, kuten mineraalihapot, esim. halogeenivetyhappo, rikki- tai fosforihappo, tai sulfonihapot, kuten mahdollisesti substituoitu fenyyli- tai vast. alempialkaanisulfonihappo, esim. p-tolueenisulfonihappo, tai mahdollisesti substituoitu alempialkaanikarboksyylihappo, esim. etikkahappo. Joissakin reaktiotavoissa voi lohkaus tapahtua esim. Lewis-hapon, esim. alumiinin, boorin, tina(IV):n, sinkki(II):n halogeeniyhdisteen, kuten alumiinikloridin, booritrifluoridin tai booritribromidin läsnäollessa. Sopivia emäksiä ovat esim. alkalimetalli-alempialkanolaatit, -amidit, -hydridit, -hydroksidit, -karbonaatit, -alempialkanoaatit, mahdollisesti sykliset ja/tai tertiääriset typpiämäiset, kuten alempialkyyliamiiniyhdisteet, esim. Triton B, trietyyli- tai etyyliidi-isorpopyyli-amiini, tai sykliset amiinit, esim. piperidiini, kollidiini, 1,5-di-

atsa-bisyklo(4.3.0)-non-5-eeni (DBN) tai 1,8-diatsa-bisyklo-(5.4.0)undek-7-eeni (DBU), edelleen litiumdialempialkyyliamidi, esim. litium-dietyyli- tai litium-di-isopropyyli-amidi, tai silaaniamiinit, esim. heksametyylidisilatsaani (HMDS).

- 5 Hydrauskatalyysaattoreina tulevat kysymykseen esim. jaksollisen järjestelmän VIII-sivuryhmän alkuaineet tai niiden johdannainen, esim. oksidi, jolloin katalyysaattori voi olla levitetty mahdollisesti sopivan kantoaineen, kuten aktiivihiilen tai maa-alkalimetallikarbonaatin tai vast. -sulfaatin
10 päälle. Esimerkkeinä tällaisista katalyysaattoreista mainittakoon esim. Raney-nikkeli, koboltti, rodium, palladium hiilen päällä, platina tai platinaoksidi.

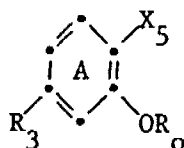
- Metallinen pelkistysjärjestelmä muodostuu esim. (epäjalosta) metallista, kuten alkali- tai maa-alkalimetallisuolasta, esim. natriumista, litiumista, magnesiumista tai kal-
15 siumista, tai siirtymämetallisuolasta, esim. sinkistä, tinasta, raudasta tai titaanista, ja protoneja lohkaisevasta aineesta, kuten protonihaposta, esim. suola- tai etikkahaposta, alem-
20 pialkanolista, esim. etanolista tai nestemäisestä ammoniakista. Tällaisia järjestelmiä ovat esimerkiksi natrium/ammoniakki, sinkki/suola- tai etikkahappo tai sinkki/etanolli.

- Parhaimpina pidetyissä suoritustavoissa voidaan esim. alempialkoksi X_4 lohkaista halogeenivetyhapon, joka voi esiintyä mahdollisesti pyridiniumsuolan muodossa, esim. bromivety-
25 hapon tai pyridiniumkloridin tai Lewis-hapon läsnäollessa hydroksiksi $-OR_O$. 1-fenyylialempialkoksi, kuten bentsyylioksi, voidaan lohkaista esim. hydrogenolyysillä hydrauskatalyysaattorin läsnäollessa, trityylitähde tai vast. 2-tetrahydropyran-
30 yylioksi voidaan lohkaista edullisesti protonihapon, esim. etikkahapon läsnäollessa ja jokin mainituista silyylieettereistä protonihapon, esim. etikkahapon tai vast. fluoridin, esim. tetrabutyyliammoniumfluoridin läsnäollessa hydroksiksi. Bentsoyyli sekä alempialkanoyyli voidaan hydrolysoida edullisesti emäksen, kuten natriumhydroksidin läsnäollessa hydroksik-
35 si, kun taas esim. triklooriasetoksi (esim. Zn-Cu:lla etikkahapossa), trikloorietoksikarbonyylioksi (esim. Zn/suolahapolla) ja bentsyylioksikarbonyylioksi (esim. hydrogenolyysillä

hydrauskatalysaattorin läsnäollessa) voidaan lohkaista pelkistuksen avulla hydroksiksi.

Tämän menetelmämuunnelman näissä reaktio-olosuhteissa voidaan eetteröity tai esteröity hydroksimetyyli tai vast. asetalisoitu formyyli muuntaa samanaikaisesti hydroksimetyyliksi tai vast. formyyliksi ja lohkaista renkaan A alkoksitähteet.

Eräs toinen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmä on sellainen, että esimerkiksi kaavan



(IV)

10 mukaisessa yhdisteessä tai sen suolassa, jossa X_5 merkitsee kaavan $-\text{CH}(\text{R}_2)-\text{R}_1$ mukaiseksi ryhmäksi muunnettavaa tähdettä, muunnetaan X_5 kaavan $-\text{CH}(\text{R}_2)-\text{R}_1$ mukaiseksi ryhmäksi ja haluttaessa muunnetaan saatu keksinnön mukainen yhdiste joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai haluttaessa
15 muunnetaan saatu suola vapaaksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi suolaksi ja/tai haluttaessa muunnetaan saatu keksinnön mukainen, suolan muodostavia ominaisuuksia omaava yhdiste suolaksi ja/tai haluttaessa erotetaan saatu isomeeriseos yksittäisiksi komponenteiksi.

Tähde X_5 merkitsee esimerkiksi kaavan $-\text{CH}(\text{R}_2)-\text{Y}_1$ mukaista ryhmää, jossa Y_1 merkitsee esim. seuraavaa: mahdollisesti funktionaalisesti muunnettua karboksia, suojaattua tai vast. naamioitua hydroksimetyyliä tai vast. formyyliä, kaavan
25 $-\text{CH}_2-\text{Y}_2$ mukaista ryhmää, jossa Y_2 merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksia, kaavan $-\text{CO}-\text{COOH}$ mukaista ryhmää tai kaavojen $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{Y}_3$ tai vast. $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}_3$ mukaisia ryhmiä, joissa Y_3 merkitsee kulloinkin vetyä, alifaattista tähdettä, esim. mahdollisesti substituoitua alempialkyyliä, tai
30 aryyliä ja tällä tarkoitetaan esim. mahdollisesti substituoitua fenyyliä. Tähde X_5 merkitsee samoin kaavan

$\text{-C(R}_2\text{)}\text{-}\overset{\text{O}}{\text{CH}_2}$ mukaista ryhmää, kaavan $\text{-C(R}_2\text{)=CH-Y}_4$ mukaista ryhmää, jolloin Y_4 merkitsee vetyä tai eetteröityä hydroksia, sekä ryhmää -Me-Y_2 tai vast. -Y_2 , jolloin Me merkitsee esim. kaksiarvoista metallia, kuten magnesiumia tai sinkkiä.

5 Seuraavassa esitetyt reaktiot suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla, mikäli toisin ei ole esitetty, ilman liuotinta tai laimennusainetta tai näiden seosta tai tavanomaisesti sopivan liuottimen tai laimennusaineen tai näiden seoksen läsnäollessa, jolloin työskennellään jäähdyttäen, huoneen
10 lämpötilassa tai lämmittäen, esim. n. -80 - n. 250°C :n lämpötila-alueilla, mieluummin huoneen lämpötilassa ... kyseisen liuottimen kiehumispisteeseen ja tarvittaessa suljetussa astiassa, paineessa, inertin kaasun, esim. typen atmosfäärissä, ja/tai vedettömissä olosuhteissa.

15 Kaavan IV mukaisissa yhdisteissä, joissa X_5 merkitsee kaavan $\text{-CH(R}_2\text{)-Y}_1$ mukaista ryhmää ja Y_1 mahdollisesti funktionaalisesti muunnettua karboksia, voidaan Y_1 muuntaa esim. pelkistyksen avulla R_1 -hydroksimetyyliksi tai vast. formyyliksi.

20 Funktionaalisesti muunnettu karboksi on esimerkiksi esteröity, amidoitu tai anhydrattu karboksi tai syano. Esteröity karboksi on esimerkiksi alifaattisella, sykloalifaattisella tai aromaattisella alkoholilla esteröity karboksi, esimerkiksi mahdollisesti esim. hydroksilla, alempialkoksilla, alempialkanoyylioksilla, halogeenilla tai mahdollisesti substituenteja sisältävällä fenyyllillä substituoitu alempialkoksikarbonyyli, sykloalempialkyylioksikarbonyyli tai mahdollisesti esim. yhden tai useamman kerran substituoitu fenoksikarbonyyli. Amidoitu karboksi on esim. karbamoyyli tai esim. mahdollisesti substituoiduilla alifaattisilla tai aromaattisilla tähteillä yhden kerran tai kaksi kertaa substituoitu karbamoyyli, esimerkiksi mono- tai dialempialkyylikarbamoyyli, mono- tai di-fenyylialempialkyyli-karbamoyyli, mono- tai di-fenyyli-karbamoyyli, alempialkyleenikarbamoyyli, edelleen
30 alempialkenyleenikarbamoyyli. Anhydrattu karboksi on esimerkiksi halogeenivetyhapolla tai karboksyylihapolla, kuten mahdollisesti substituoidulla alempialkaanikarboksyylihapolla

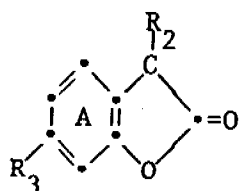
tai vast. bentsoehapolla tai hiilihappohalogenidi-alempial-
 kyylipuoliesterillä anhydrattu karboksi, esimerkiksi halogee-
 ni-, kuten kloorikarbonyyli, alempialkanoyylioksikarbonyyli,
 kuten asetyylioksikarbonyyli, tai alempialkoksikarbonyyliok-
 5 sikarbonyyli, kuten etoksikarbonyylioksi.

Riippuen reaktio-olosuhteiden ja pelkistysaineiden va-
 linnasta voi pelkistys johtaa sellaisiin kaavan (I) mukaisiin
 yhdisteisiin, joissa R_1 merkitsee hydroksimetyyliä tai for-
 myyliä. Etenkin miedoissa reaktio-olosuhteissa saadaan vastaa-
 10 via kaavan (I) tai (I') mukaisia formyylilyhdisteitä.

Tällaiset tähteet Y_1 voidaan pelkistää sinänsä tunnetul-
 la tavalla hydroksimetyyliksi tai vast. formyyliksi R_1 , esi-
 merkiksi käyttämällä vetyä hydrauskatalysaattorin tai hydri-
 din siirtävien reagenssien läsnäollessa, jolloin voidaan käyt-
 15 tää mahdollisesti lisäksi Lewis-happoja. Edelleen voidaan di-
 alkalimetalli-tetrakarbonyyliferraattia (esim. $Na_2Fe(CO)_4$)
 käyttää pelkistysaineena. Hydrauskatalysaattorin tulevat ky-
 kymykseen esim. jaksollisen järjestelmän VIII. sivuryhmän al-
 kuaine tai sen johdannainen, esim. oksidi, jolloin katalysaat-
 20 tori voi olla levitetty mahdollisesti sopivan kantomateriaa-
 lin, kuten aktiivihiilen tai maa-alkalimetallikarbonaatin tai
 vast. -sulfaatin päälle. Esimerkkeinä tällaisista katalysaat-
 toreista mainittakoon esim. Raney-nikkeli, koboltti, rodium,
 palladium hiilen päällä, platina tai platinaoksidi. Sopivia
 25 hydridin siirtäviä reagensseja ovat esimerkiksi hydridit,
 esim. sellaiset, jotka on muodostettu 3. pääryhmän alkuainei-
 den kanssa, kuten diboraani tai di-isobutyylialuminiumhydri-
 di, kompleksit hydridit, esim. sellaiset, jotka on muodostet-
 tu jaksollisen järjestelmän 1. ja 3. pääryhmän alkuaineiden
 30 kanssa, kuten litiumaluminiumhydridi tai natriumboorihydri-
 di, mahdollisesti yhdessä Lewis-hapon kanssa, kuten aluminium-
 kloridi tai booritrifluoridi, alkalimetalli-trialempialkoksi-
 aluminiumhydridit, esim. litium-tri-tert.-butyylioksi- tai
 litium-trietoksi-aluminiumhydridi, sekä muut hydridit, esim.
 35 tributyyllitinahydridi.

Kaavan (IV) mukaisista yhdisteistä, joissa X_5 merkitsee
 kaavan $-CH(R_2)-COOH$ mukaista ryhmää ja R_0 merkitsee vetyä,

muodostetut sykliset esterit, so. kaavan



(IV') ,

mukaiset laktonit voidaan muuntaa samoin pelkistyksen avulla vastaaviksi kaavan (I) mukaisiksi hydroksimetyyli- tai vast. formyylilyhdisteiksi.

- 5 Esteröity karboksi Y_1 voidaan pelkistää edelleen esim. trihalogeeni-, kuten trikloorisilaanin tai sopivan hydridin siirtävän reagenssin, kuten diboraanin avulla, joka muodostetaan edullisesti natriumboorihydridistä ja booritrifluoridieteraatista, ja alempialkoksitiokarbonyyli voidaan pelkistää
- 10 esim. hydraamalla, esim. Raney-nikkelin läsnäollessa eetteröityksi hydroksimetyyliksi R_1 .

- Jos tähte X_5 merkitsee esim. kaavan $-CH(R_2)-Y_1$ mukaista ryhmää, jossa Y_1 merkitsee suojattua tai naamioitua hydroksimetyyliä tai vast. formyyliä, voidaan Y_1 muuntaa sinänsä tun-
- 15 netulla tavalla hydroksimetyyliksi tai vast. formyyliksi R_1 .

- Suojatussa hydroksimetyyllissä Y_1 hydroksiryhmä voi esiintyä esimerkiksi mahdollisesti substituoidulla alifaattisella alkoholilla eetteröitynä hydroksina, 2-tetrahydropyranyylioksina tai silyylioksina sekä karboksyylihapolla tai hiilihapolla esteröitynä hydroksina. Mahdollisesti substituoidulla alifaattisella alkoholilla esteröitynä hydroksina tulevat kysymykseen esim. alempialkoksi, kuten metoksi tai tert.-butyylioksi, aryyli, kuten vähintään yhden mahdollisesti, esim. alempialkoksilla substituoidun fenyylin sisältävä 1-alempial-
- 20 koksi, esim. bentsyylioksi, trifenyylimetoksi- tai dimetoksi-trifenyylimetoksi, alempialkoksialemppialkoksilla substituoitu alempialkoksi, esim. metoksietoksi-metoksi ja silyylioksina esim. alempialkyyli, ja/tai fenyylin sisältävä silyylioksi, kuten trimetyyli-, isopropyyli-dimetyyli-, tert.-butyyli-dimetyyli- tai tert.-butyyli-difenyylisilyylioksi. Karboksyyli-
- 25 lihapolla tai vast. hiilihapolla esteröity hydroksi merkitsee esimerkiksi mahdollisesti substituotua bentsoyylia, mahdollisesti esim. halogeenilla substituotua alempialkanoyyli-
- 30

oksia, kuten asetyyli-, pivaloyyli-, triklooriasetyyli- tai tribromiasetyylioksia, formyylioksia, tai vast. mahdollisesti substtuoitua fenyyllillä tai halogeenilla substituotua alempialkoksikarbonyylioksia, kuten etoksi-, bentsyylioksi-,
 5 trikloorietoksi- tai tribromietoksi-karbonyylioksia.

Tällaisten tähteiden Y_1 muunto hydroksimetyyliksi R_1 tapahtuu samalla tavalla kuin esillä olevan menetelmämuunnelman mukainen suojatun hydroksin X_4 muunto. Tällöin voidaan esteröity hydroksi- R_0 muuntaa samanaikaisesti hydroksi- OR_0 :ksi.

10 Suojattu formyyli Y_1 merkitsee esimerkiksi tioasetalisoitua formyyliä, mahdollisesti substituotua iminometyyliä tai sen vastaavaa tautomeeristä enamiinimuotoa, 2-dihydro-oksatsinyyli-, 2-oksatsolidinyyli- tai 2-tiatsolidinyylitähdeettä tai 2,2-disyano-etenyyliä. Tioasetalisoitu formyyli on
 15 esim. alempialkoksiaalempialkyyliitiometyyli, dialempialkyyli-tio-metyyli, oksiaalempialkyleenitio- tai alempialkyleeniditio-metyyli, esimerkiksi etoksi-etyylitio-, dietyylitio-, 1-oksi-etyleenin-2-tio-, etyleeniditio- tai 1,3-propyleeniditio-metyyli. Substituoidun iminometyylin substituenttina tulevat
 20 kysymykseen esim. mahdollisesti substituoidut hiilivetytähdeet, kuten vastaavat alifaattiset tai aromaattiset tähteet, esim. mahdollisesti fenyylin sisältävä alempialkyyli, esimerkiksi etyyli tai bentsyyli, tai karboksyylihaposta tai puoli-esteristä tai hiilihaposta johdettu aseyyliiryhmä, kuten alem-
 25 pialkanoyyli, mahdollisesti substituoitu bentsoyyli, tai mahdollisesti substituoitu alempialkoksikarbonyyli, edelleen 2-bentsotiatsolyyli. 2-dihydrooksatsinyylitähde on esimerkiksi 4,4,6,6-tetrametyyli- tai 4,4,6-trimetyyli-2,3-dihydro-oksatsinyyli, ja 2-oksatsolidinyyli on esim. 4,4-dimetyylioksatso-
 30 lidin-2-yyli.

Suojattu formyyli Y_1 voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. hydrolyysillä, mahdollisesti katalyyttisen aineen läsnäollessa formyyliksi R_1 .

35 Hydrolyysi voidaan katalysoida esimerkiksi emäksellä (esim. 2,2-disyanoetenyylin kohdalla) tai hapolla (esim. tioasetalisoitua formyylin, mahdollisesti substituoidun iminometyylin, sen vastaavan tautomeerisen enamiinimuodon tai 2-ok-

satsolidinyyli- tai 2-tiatsolidinyylitähteen kohdalla), jolloin tioasetalisoidun formyylin hydrolyysiä voidaan tukea myös elohopea-(II)-suolojen läsnäollessa, mahdollisesti Lewis-hapon, esim. booritrifluoridin läsnäollessa, ^{e/}hapettamalla N-
 5 halogeeni-sukkinimidien tai kloramiini-T:n edelleen halogeeni-trialempialkyyli-, kuten bromi(jodi)trimetyylisilaanin avulla yhdessä dimetyylisulfoksidin kanssa tai litiumilla indusoidulla hydrolyysillä, esim. litium-tri-isopropyyliamiinin avulla.

10 Sopivia emäksiä ovat esim. alkalimetalli-alempialkano-
 laetit, -amidit, -hydridit, -hydroksidit, -karbonaatit, -alkanoaatit, mahdollisesti sykliset ja/tai tertiääriset typpi-
 emäkset, kuten alempialkyyliamiiniyhdisteet, esim. triton B, trietyyli- tai etyyli-di-isopropyyli-amiini, tai sykliset amii-
 15 nit, esim. piperidiini, kollidiini, 1,5-diatsa-bisyklo(4.3.0)-non-5-eeni (DBN) tai 1,8-diatsabisyklo(5.4.0)undek-7-eeni (DBU),
 edelleen litiumdialempialkyyliamidit, esim. litium-dietyyli- tai litium-di-isopropyyliamidi, tai silaaniamiinit, esim. heksametyylidisilatsaani (HMDS).

20 Happoina tulevat kysymykseen esim. protonihapot, kuten mineraalihapot, esim. halogeenivetyhappo, rikki- tai fosforihappo, tai sulfonihapot, kuten mahdollisesti substituoitu fenyyli- tai vast. alempialkaanisulfonihappo, esim. p-tolueeni-sulfonihappo, tai mahdollisesti substituoidut alempialkaani-
 25 karboksyylihapot, kuten etikkahappo.

Kaavan IV mukaisissa yhdisteissä, joissa X_5 merkitsee kaavan $-CH(R_2)-Y_1$ mukaista ryhmää ja Y_1 merkitsee kaavan $-CH_2-Y_2$ mukaista ryhmää, voidaan reaktiokykyinen esteröity hydroksi korvata eetteröidyllä hydroksilla tai vast. esteröidyllä
 30 hydroksilla, joka vastaa eetteröityä tai vast. esteröityä hydroksimetyyliä R_1 .

Tällaiset kaavan (IV) mukaiset yhdisteet voidaan siten saattaa reagoimaan vastaavan alkoholin tai vast. vastaavan karboksyylihapon tai sen suolan kanssa, etenkin jonkin edellä
 35 mainitun emäksen läsnäollessa. Reaktiota kiihdytetään edullisesti esim. lisäämällä kruunueetteriä, esim. (18)-kruunu-6.

Ryhmä $-CH_2-Y_2$ voidaan muuntaa myös hapetuksen avulla

formyyliksi R_1 , jolloin hapetusaineina voidaan käyttää esimerkiksi dimetyylisulfoksidia (Kornblumin mukaisesti), esim. jonkin edellä mainitun emäksen läsnäollessa, edullisesti lisäämällä hopea(I)suolaa.

5 Tähde Y_1 voi merkitä myös kaavan $-CO-COOH$ mukaista ryhmää. Tämä voidaan dekarboksyloida sinänsä tunnetulla tavalla formyyliksi R_1 . Dekarboksylointi suoritetaan esimerkiksi kuumentaen, esimerkiksi noin $100 - n. 300^{\circ}C$:n lämpötila-alueella, mahdollisesti siirtymämetallin tai sen seoksen, esim. kuparin
10 tai kuperipronssin tai amiinin, kuten emäksisen typpiheterosylin, esim. pyridiinin tai kinoliinin, tai alkyyliamiinin, kuten trialempialkyyliamiinin läsnäollessa ja se johtaa kaavan (I) mukaisiin yhdisteisiin, joissa R_1 merkitsee formyyliä.

Kaavan (IV) mukaisissa yhdisteissä, joissa X_5 merkitsee
15 kaavan $-CH(R_2)-Y_1$ mukaista ryhmää ja Y_1 kaavojen $-CH(OH)-CH(OH)-Y_3$ tai vast. $-CH=CH-Y_3$ mukaisia ryhmiä, voidaan Y_1 muuntaa hapettavan lohkaisun avulla, esim. hapettamalla dioliryhmittymä perjodihapolla tai sen suolalla tai pyridiniumkloorikromaatilla tai kaksoissidoksen otsonolyysillä formyyli ryhmäksi R_1 .

20 Kaavan (IV) mukainen X_5 voi merkitä edelleen kaavan $-C(R_2)=CH-Y_5$ mukaista ryhmää, jolloin Y_5 merkitsee esim. vetyä, eetteröityä hydroksia tai esteröityä hydroksia.

Kaavan $-C(R_2)=CH-Y_5$ mukaiseen ryhmään, jossa Y_5 merkitsee vetyä, voidaan liittää vettä esimerkiksi sinänsä tunnetulla tavalla, esim. hydroboraamalla diboraanilla jonkin edellä mainitun emäksen läsnäollessa, jolloin saadaan sellaisia
25 kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 merkitsee hydroksimetyyliä.

Pelkistämällä, esim. hydraamalla jonkin edellä mainitun
30 hydrauskatalysaattorin läsnäollessa voidaan kaavan $-C(R_2)=CH-Y_5$ mukainen ryhmä, jossa Y_5 merkisee eetteröityä hydroksia, muuntaa sellaiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 merkitsee eetteröityä hydroksimetyyliä.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_1 merkitsee aetalisoitua formyyliä, voidaan saada siten, että esim. kaavan
35 (IV) mukaisissa lähtöyhdisteissä, joissa X_5 merkitsee kaavan $-C(R_2)=CH-Y_5$ mukaista ryhmää ja Y_5 merkitsee eetteröityä hyd-

roksia, voidaan ryhmään X_5 liittää esim. eetteröityä hydroksimetyyli R_1 vastaava alkoholi, joka voi olla johdettu esim. ortomuuraishaishappoesteristä. Tällöin työskennellään tavanomaisesti jonkin edellä mainitun protonihapon läsnäollessa tai
 5 ortomuuraishaishappoesterin kanssa tapahtuvassa reaktiossa Lewis-hapon läsnäollessa.

Kaavan (IV) mukaisissa yhdisteissä voi X_5 merkitä samoin kaavan $\text{-C(R}_2\text{)-CH}_2\text{-O-}$ mukaista ryhmää. Käsittelemällä

Lewis-hapolla voidaan oksiraanirengas avata, jolloin voidaan
 10 saada sellaisia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 merkitsee formyyliä. Saattamalla reagoimaan Lewis-hapon kanssa yhdessä pelkistysaineen, kuten jonkin edellä mainitun hydridin siirtävän reagenssin, jonkin mainitun pelkistävän metallisen järjestelmän kanssa tai hydrogenolyysillä hydrauskataly-
 15 saattorin läsnäollessa voidaan vastaavista oksiraanirenkaan sisältävistä kaavan (IV) mukaisista lähtöaineista saada sellaisia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 merkitsee hydroksimetyyliä.

Tämän lisäksi voi kaavan (IV) mukainen X_5 merkitä kaavan
 20 -Me-Hal tai -Hal mukaista ryhmää, jolloin Hal merkitsee halogeenia, kuten klooria, bromia tai jodia. Tällaisten lähtöyhdisteiden muunto kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi voi tapahtua sinänsä tunnetulla tavalla, esim. Grignard-reaktion mukaisesti.

Jos X_5 merkitsee esim. ryhmää -Me-Hal , voidaan tähteen X_5 muunto kaavan $\text{-CH(R}_2\text{)-R}_1$ mukaiseksi yhdisteeksi suorittaa esim. saatamalla toisaalta reagoimaan kaavan $\text{Hal-CH(R}_2\text{)-R}_1$

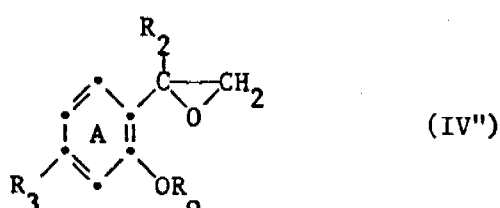
mukaisen yhdisteen tai kaavan $\text{R}_2\text{CH-CH}_2\text{-O-}$ mukaisen yhdisteen
 kanssa, jolloin R_2 on vety. Näin saadaan viimeksi mainitussa
 30 tapauksessa kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on hydroksimetyyli.

Jos X_5 on esim. Hal, voidaan vastaavat kaavan (IV) mukaiset lähtöyhdisteet saattaa reagoimaan käsittelemällä kaavan $\text{Hal-Me-CH(R}_2\text{)-R}_1$ mukaisilla yhdisteillä vastaaviksi kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi.
 35

Nämä reaktiot voivat tapahtua edullisesti jäähdyttäen inertissä liuottimessa tai laimennusaineessa tai niiden seoksessa, mahdollisesti suojakaasun atmosfäärissä, tavanomaisesti noin -80°C :sta suunnilleen liuottimen kiehumislämpötilaan
5 asti olevissa lämpötiloissa.

Formyyli-ryhmä R_1 voidaan muodostaa edullisesti in situ hapetusreaktioiden kuluessa ja vapauttaa funktionaalisesti muunnetusta muodosta. Formyylin in situ-muodostus tapahtuu etenkin sellaisista tähteistä X_5 , jotka merkitsevät ensisijassa hydroksimetyyliä tai kaavojen $-\text{CH}=\text{CH}-Y_3$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-Y_3$ tai $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}-Y_3$, edelleen $-\text{CH}=\text{C}(\text{Ar})_2$, $-\text{CO}-\text{CO}-Y_3$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}-\text{OY}_3$ tai $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CO}-Y_3$ mukaisia ryhmiä. Formyyli-ryhmän R_1 vapautus tapahtuu esim. jostakin sen asetaalista ja iministä sekä muista formyylin naamiointimuodoista. Asetalisoitu formyyli merkitsee esim. alempialkanoleilla tai alempialkaanidililla asetalisoitua formyyliä, kuten dialempialkoksi-, esim. dimetoksi- tai dietoksimetyyliä, tai alempialkyleenidioksi-, esim. etyleeni- tai trimetyleenidioksi-metyyliä. Edelleen formyyli voidaan vapauttaa vastaavista tioasetaaaleista. Iminejä
15 ovat esim. mahdollisesti substituoidut N-bentsyyli-iminit tai N-(2-bentsotiatsolyli)-imini.

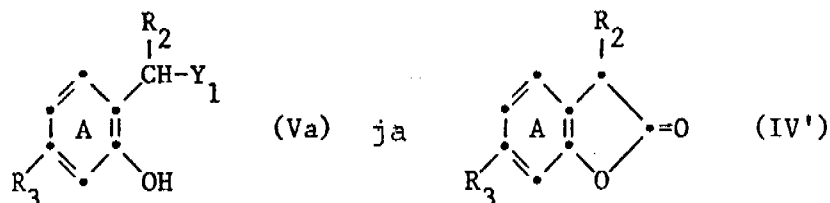
Kaavan



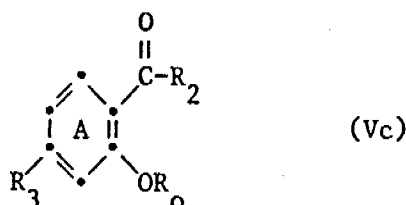
mukaisissa yhdisteissä avataan oksiraani-rengas esimerkiksi Lewis-hapon, kuten aluminiumkloridin läsnäollessa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 merkitsee formyyliä. Valinnaisissa lisäreaktioissa voidaan formyyli asetalisoida tai pelkistää hydroksimetyyliksi haluttaessa sinänsä tunnetulla tavalla. Hydroksimetyyli-ryhmä voidaan puolestaan haluttaessa esteröidä tai eetteröidä.

30 Kaavan (II), (III) ja (IV) mukaisten lähtöyhdisteiden valmistus tapahtuu esim. sinänsä tunnetulla tavalla.

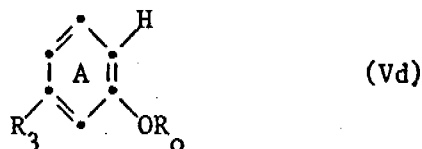
Esimerkkeinä avainyhdisteistä kaavojen (II), (III) ja (IV) mukaisten lähtöyhdisteiden valmistamiseksi mainittakoon kaavojen



- 5 mukaiset yhdisteet, joissa Y_1 merkitsee esim. mahdollisesti funktionaalisesti muunnettua karboksia. Näiden valmistamiseksi voidaan lähteä esimerkiksi kaavan



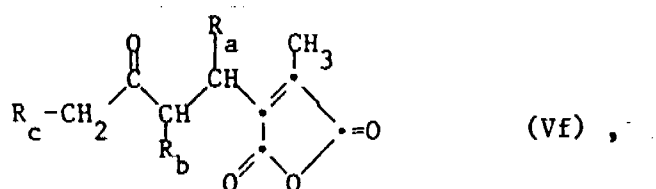
mukaisesta yhdisteestä, joka saadaan esim. kaavan



- 10 mukaisen yhdisteen tavanomaisen Friedel-Crafts-asyloinnin avulla kaavan R_2-COOH (Ve) mukaisen karboksyylihapon reaktio-
happojohdannaisen, esim. sen happohalogenidin kanssa. Tällöin voi OH-rynmä esiintyä edullisesti tilapäisesti suojatussa muodossa. Näin voidaan kaavan (Vd) mukaisessa yhdisteessä, jossa R_o on vety, suojata OH-ryhmä $-OR_o$ tarkoituksenmukaisesti, kuten eetteröimällä, esim. dimetyylisulfaatilla. Seuraavassa
15 vaiheessa tapahtuvan oksoryhmän hydroksiryhmäksi tapahtuvan pelkistyksen jälkeen esim. käsittelemällä hydridin siirtävällä reagenssilla, kuten natriumboorihydridillä substituoidaan ensin OH-ryhmä halogeenilla, esim. halogenoimalla tionyylikloridilla, sitten valmistetaan magensiumin kanssa vastaava

magnesium-halogeeni-yhdiste ja tämä saatetaan Grignard-reaktion mukaisesti reagoimaan hiilidioksidin kanssa. Tästä saadaan esim. kaavan (Va) mukainen yhdiste, jossa Y_1 on karboksi ja fenolinen OH-ryhmä $\overline{OR}_O$ esiintyy mahdollisesti suojatussa muodossa. OH-suojaryhmän lohkaistun jälkeen, esim. lohkaistamalla eetteri bromivetyhapolla, voidaan tuloksena saatava kaavan (Va) mukainen yhdiste muuntaa esim. saattamalla se reagoimaan kondensointiaineeseen, kuten disykloheksyylikarbodiimidin kanssa vastaavaksi kaavan (IV') mukaiseksi yhdisteeksi. Samoin voidaan kaavan (Va) mukaisessa yhdisteessä Y_1 muuntaa halutussa muodossa funktionaalisesti ja mahdollisesti asyloidia fenolinen OH-ryhmä $\overline{OR}_O$ tunnetulla tavalla.

Eräs vaihtoehtoinen muoto kaavojen (Va) ja (IV') mukaisien yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_2 on metyyli, renkaan A vapaat asemat merkitsevät vetyä tai alempialkyyliä tai vast. molemmat vierekkäiset vapaat asemat merkitsevät yhdessä 3-... 4-jäsenistä alkyleeniä, ja kolmas vapaa asema sisältää vedyn tai alempialkyylin, on sellainen, että kaavan

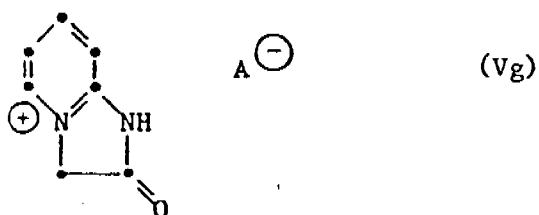


mukaiset yhdisteet, joissa R_a , R_b ja R_c merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, alempialkyyliä tai 3- tai 4-jäsenistä alkyleeniä, saatetaan reagoimaan kaavan R_3 -H mukaisten amiinien tai niiden happoadditiosuolojen kanssa.

Reaktio tapahtuu esimerkiksi korotetussa lämpötilassa, esim. sulassa tai liuottimen palautusjäähdytyslämpötilassa, esim. noin 80 - noin 200°C:n lämpötila-alueella. Sopivia inerttejä liuottimia ovat esimerkiksi korkeammassa lämpötilassa kiehuvat hiilivedyt, kuten aromaattiset hiilivedyt, esim. bentseeni, tolueeni tai ksyleeni. Kaavan R_3 -H mukaiset amiinit käytetään etenkin happoadditiosuoloina, esim. edullisesti bentsoaatteina.

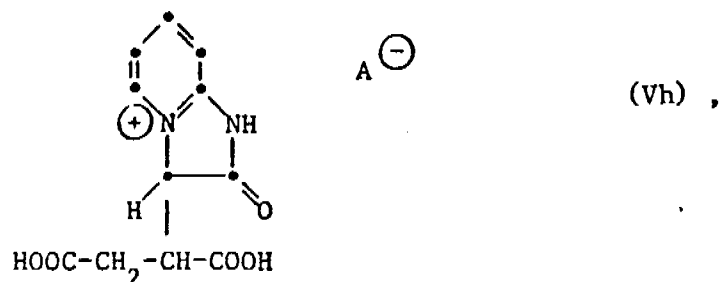
Kaavan (Vf) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jois-

sa R_a merkitsee vetyä, lähdetään kaavan

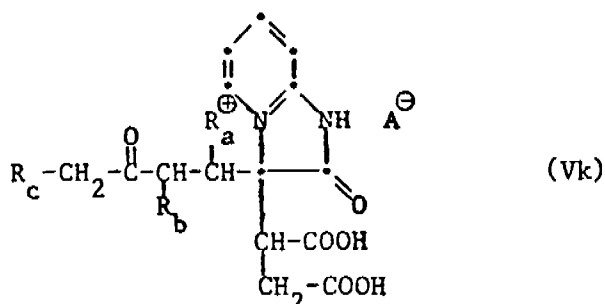


mukaisista yhdisteistä, joiden aromaattinen osa on mahdollisesti substituoitu ja joissa $A^\ominus$ merkitsee epäorgaanisen tai orgaanisen hapon anionia, ja saatetaan nämä reagoimaan fumaa-
 5 rihapon, maleiinihapon tai maleiinihappoanhydridin kanssa emäksen läsnäollessa, jolloin emäksinä tulevat kysymykseen epäorgaaniset ja orgaaniset emäkset. Epäorgaanisia emäksiä ovat esimerkiksi alkalimetallihydroksidit tai -hydridit, kuten natrium- tai kaliumhydroksidi tai natrium- tai kaliumhyd-
 10 ridi. Epäorgaanisina amiineina käytetään esimerkiksi tertiäärisiä amiineja, kuten trialkyyliamiineja, esim. trietyyliamiineja tai tri-n-butyliamiineja, tai syklisiä amiineja, kuten pyridiiniä, pikoliiniä, kinoliiniä tai lutidiiniä.

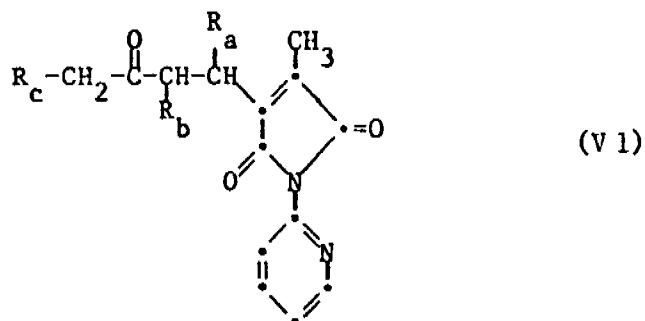
Tällä tavalla ensin saadut vapaat yhdisteet muunnetaan
 15 käsittelemällä orgaanisilla tai epäorgaanisilla hapoilla kaavan



mukaisiksi suoloiksi. Nämä saatetaan seuraavassa reaktiovai-
 heessa, mahdollisesti jonkin edellä mainitun emäksen läsnäol-
 lessa, reagoimaan kaavan $R_a-CH=C(R_b)-CO-CH_2-R_c$ (Vi) mukaisen
 20 yhdisteen kanssa kaavan



mukaisiksi yhdisteiksi, jotka muunnetaan seuraavassa reaktio-
vaiheessa kuumentamalla, esim. 80-160°C:n lämpötiloihin de-
karboksylöiden kaavan



mukaisiksi yhdisteiksi. Kaavan (Vk) mukaisten yhdisteiden ter-
minen muunto kaavan (Vl) mukaisiksi yhdisteiksi suoritetaan
esimerkiksi mahdollisesti halogenoidussa aromaattisessa liuot-
timessa, kuten bentseenissä, toluenissa, ksyleenissä tai
klooribentseenissä tai alempialkaanikarboksyylihapossa, kuten
jääetikassa. Tämän jälkeen hydrolysoidaan kaavan (Vl) mukai-
set yhdisteet kaavan (Vf) mukaisiksi yhdisteiksi. Hydrolyysi
suoritetaan esimerkiksi vesipitoisessa tai vesipitois-orgaa-
nisessa väliaineessa. Orgaanisiksi liuottimiksi soveltuvat
ennen kaikkea korkeassa lämpötilassa kiehuvat polaariset liuot-
timet, kuten eetteri, esim. dioksaani tai tetrahydrofuraani,
N,N-dialkyyliamidit, esim. N,N-dimetyyli-formamidi tai N,N-
dimetyyliasetamidi, tai sykliset amidit, kuten N-metyyli-pyr-
rolidoni. Hydrolyysi tapahtuu esimerkiksi epäorgaanisen tai
orgaanisen hapon avulla, jolloin epäorgaanisina happoina tu-
levat kysymykseen mineraalihapot, kuten halogeenivetyhappo
tai rikkihappo, ja orgaanisina happoina sulfonihapot, kuten
alempialkaani- tai mahdollisesti substituoidut bentseenisul-
fonihapot, kuten metaani- tai p-tolueenisulfonihappo, tai mah-
dollisesti substituoidut alkaanikarboksyylihapot, kuten jää-
etikka.

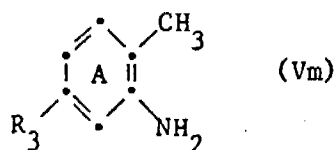
Kaavan (Vf) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jois-
sa R_a on muu kuin vety, lähdetään kaavan (Vg) mukaisista yh-
disteistä ja saatetaan nämä reagoimaan ensin kaavan (Vi) mu-
kaisten yhdisteiden kanssa ja tämän jälkeen fumaarihapon, ma-
leiinihapon tai etenkin maleiinihappoanhydridin kanssa kaavan
(Vk) mukaisiksi yhdisteiksi, jotka puolestaan reagoivat, ku-

ten edellä on esitetty, edelleen vastaaviksi kaavan (Vf) mukaisiksi yhdisteiksi.

Jos kaavan (Va) tai vast. (IV') mukainen R_3 merkitsee esim. dibentsyyliaminoa, voidaan bentsyyli-ryhmät lohkaista muodostaen vapaa aminoryhmä X_1 esim. hydrogenolyysillä hydro-
 5 rauskatalyysaattorin läsnäollessa, ja muuntaa Y_1 pelkistykseen avulla, esim. sopivalla hydridin siirtävällä reagenssilla, tähteeksi R_1 . Näin saaduissa hydroksimetyyli- tai vast. formyyl-
 10 yhdisteissä voidaan hydroksimetyyli-ryhmä R_1 haluttaessa esteröidä tai eetteröidä, jolloin samoin myös fenolinen hydroksiryhmä voidaan esteröidä tai eetteröidä vastaavasti, kun taas formyyliryhmä R_1 voidaan asetalisoida halutussa muodossa. Siten saadaan kaavan (II) mukaisia lähtöyhdisteitä, joissa X_1 on amino. Tämä voidaan muuntaa haluttaessa esim. alkyloimalla
 15 tunnetulla tavalla tähteeksi X_1 : $-NH-A_1$ tai vast. $-NH-A_2-X_2$.

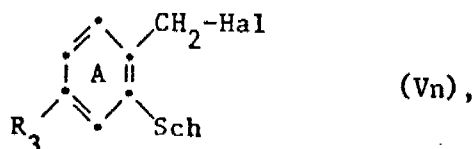
Kaavan (III) mukaisten lähtöyhdisteiden valmistamiseksi, joissa X_4 merkitsee suojattua hydroksia, voidaan lähteä esim. kaavan (Va) mukaisesta yhdisteestä, ja suojata fenolinen OH-ryhmä sinänsä tunnetulla tavalla. Seuraavassa reaktio-
 20 vaiheessa voidaan esimerkiksi Y_1 pelkistää tavanomaisella tavalla hydroksimetyyliksi, formyyliksi tai vast. lähdetessä esteröidystä karboksista Y_1 eetteröidyksi hydroksimetyyliksi R_1 . Haluttaessa esteröidään hydroksimetyyli R_1 esteröidyksi hydroksimetyyliksi R_1 ja asetalisoidaan formyyli R_1 asetalisoiduksi formyyliksi R_1 . Tällä tavalla saadaan vastaavia kaavan (III) mukaisia lähtöyhdisteitä, joissa X_4 merkitsee suojattua hydroksia.
 25

Kaavan (III) mukaiset lähtöaineet, joissa X_4 merkitsee diatsoniumryhmää, jossa on vastaionina epäorgaanisen tai orgaanisen hapon anioni, voidaan valmistaa esimerkiksi siten,
 30 että lähdetään kaavan

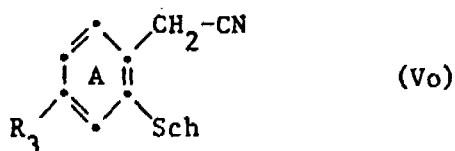


mukaisesta yhdisteestä tai sen suolasta ja suojataan aminoryh-

mä mahdollisesti liittämällä suojaryhmä. Suojaryhminä tulevat kysymykseen esimerkiksi asyyli- tai bentsyyli-ryhmät. Edullisesti bentsyloidaan aminoryhmä esim. bentsyylikloridilla. Metyyli-ryhmän tämän jälkeen suoritettu halogenointi, esim. bromaus N-bromisukkinimidillä atso-bis-isobutyronitriilin läsnäollessa lämmittäen johtaa kaavan

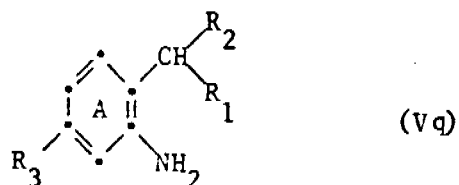


mukaisiin vastaaviin yhdisteisiin, joissa Hal merkitsee halogeenia, etenkin bromia tai klooria ja Sch merkitsee suojattua aminoryhmää. Nämä yhdisteet saatetaan tämän jälkeen reagoimaan alkalimetallisyanidin, kuten natriumsyanidin kanssa, esimerkiksi lämmittäen dimetyyliformamidissa. Näin saaduissa kaavan



mukaisissa yhdisteissä liitetään tähde R_2 esim. saattamalla reagoimaan kaavan $R_2\text{-Hal}$ (Vp) mukaisten yhdisteiden kanssa emäksen, kuten alkalimetallihydridin läsnäollessa. Seuraavassa reaktiovaiheessa muunnetaan syanoryhmä tavanomaisella solvolyyysillä tähteeksi Z_1 , muunnetaan Z_1 sopivalla tavalla tähteeksi R_1 , esim. pelkistyksen avulla sopivan hydridin siirtävän reagenssin kanssa, ja tämän jälkeen lohkaistaan aminosuojaryhmät. Edullisesti lohkaistaan esimerkiksi aminoryhmiä suojaavat bentsyyli-ryhmät hydrogenolyyttisesti hydrauskatalyysaattorin, esim. palladiumin läsnäollessa.

Näin saatuihin kaavan



mukaisiin yhdisteisiin tai niiden suoloihin sekoitetaan esim. alhaisissa lämpötiloissa mineraalihappoa, kuten rikkihappoa ja vesipitoista alkalimetalli-, kuten natriumnitriittiliuosta. Tällöin välillisesti saatavat kaavan (III) mukaiset yhdisteet, joissa X_4 merkitsee diatsoniumryhmää, jossa on vastaava vastaioni, voidaan saattaa edellä esitetyllä tavalla edelleen reagoimaan kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi.

Kaavojen (Va) ja (IV') mukaiset yhdisteet vastaavat sellaisia kaavan (IV) mukaisia lähtöyhdisteitä, joissa X_5 merkitsee kaavan $-\text{CH}(\text{R}_2)-\text{Y}_1$ mukaista ryhmää ja Y_1 merkitsee mahdollisesti funktionaalisesti muunnettua karboksia, ja vastaavia laktoneja.

Kaavan (IV) mukaiset yhdisteet, joissa X_5 merkitsee kaavan $-\text{C}(\text{R}_2)-\text{CH}_2$ mukaista ryhmää, voidaan valmistaa esimerkiksi siten, että kaavan (Vc) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan trimetyylisulfoniummetyylisulfaatin ja natriummetylaatin seoksen kanssa.

Kaavan $X_5 = -\text{C}(\text{R}_2)=\text{CH}-\text{Y}_4$ mukaisen ryhmän muodostus, jossa Y_4 merkitsee vetyä, kaavan (IV) mukaisten vastaavien yhdisteiden valmistamiseksi voi tapahtua esimerkiksi saattamalla kaavan (Vc) mukainen yhdiste reagoimaan kaavan $\text{Hal-Mg-CH}_2-\text{Y}_4$ mukaisen Grignard-reagenssin kanssa ja dehydraamalla tämän jälkeen esim. happokatalysoidusti.

Kaavan (IV) mukainen lähtömateriaali, jossa X_5 merkitsee kaavan $-\text{C}(\text{R}_2)=\text{CH}-\text{Y}_4$ mukaista ryhmää ja Y_4 merkitsee eetteröidyä hydroksia, voidaan valmistaa esimerkiksi siten, että kaavan (Vc) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan vastaavan Wittig-reagenssin, esim. kaavan $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}-\text{Y}_4$ mukaisen yhdisteen kanssa.

Keksinnön mukaisesti saatava yhdiste voidaan muuntaa siinänsä tunnetulla tavalla joksikin toiseksi keksinnön mukai-

seksi yhdisteeksi.

Mikäli rengas A on substituoitu alempialkyyliitiolla, tämä voidaan hapettaa tavanomaisella tavalla vastaavaksi alempialkaanisulfinyyliksi tai vast. -sulfonyyliksi. Sulfoksidi-asteeksi tapahtuvaa hapetusta varten sopivina hapetusaineina tulevat kysymykseen esimerkiksi epäorgaaniset perhapot, kuten mineraalihappojen perhapot, esim. perjodihappo tai perrikkihappo, orgaaniset perhapot, kuten vastaavat perkarboksyyli- tai persulfonihapot, esim. permuurahais-, peretikka-, trifluoriperetikka- tai vast. perbentsoehappo tai p-tolueenipersulfonihappo tai vetyperoksidin ja happojen seokset, esim. vetyperoksidin ja etikkahapon seos.

Usein hapetus suoritetaan sopivien katalysaattoreiden läsnäollessa, jolloin katalysaattoreina mainittakoon sopivat hapot, kuten mahdollisesti substituoitunut karboksyylihappo, esim. etikkahappo tai trifluorietikkahappo, tai siirtymämetallioksidit, kuten V tai VI sivuryhmän alkuaineiden oksidit, esim. vanadiini-, molybdeenin- tai wolframioksidi. Hapetus suoritetaan miedoissa olosuhteissa, esim. noin $-50 - n. +100^{\circ}\text{C}$:n lämpötiloissa.

Sulfoniasteeksi suoritettava hapetus voidaan vastaavasti suorittaa myös käyttämällä katalysaattorina dityypitetroksoidia hapen läsnäollessa alhaisissa lämpötiloissa, samoin kuin suora alempialkyyliation hapetus alempialkaanisulfonyyliksi. Kuitenkin tällöin käytetään tavanomaisella tavalla hapetusainetta ylimääränä.

Jos rengas A on substituoitu alempialkaanisulfinyyliillä tai vast. -sulfonyyliillä, tämä voidaan pelkistää sinänsä tunnetuilla menetelmillä vastaavaksi alempialkyyliitioksi, lähdetettäessä alempialkaanisulfonyylijohtannaisista, myös alempialkaani-sulfinyyliksi. Pelkistysaineiksi sopivat esimerkiksi katalyyttisesti aktivoitu vety, jolloin käytetään jalometalleja tai vast. oksideja, kuten palladiumia, platinaa tai rodiumia tai vast. niiden oksideja, mahdollisesti levitettyinä sopivan kantomateriaalin, kuten aktiivihiilen tai bariumsulfatin päälle. Edelleen tulevat kysymykseen pelkistävät metallikationit, kuten tina II-, lyijy II-, kupari I-, mangaan-

ni II-, titaani II-, vanadiini II-, molybdeenin III- tai wolframi III-yhdisteet, halogeenivedyt, kuten kloori-, bromi- tai jodivety, hydridit, kuten kompleksit metallihydridit, esim. litiumaluminium-, natriumboori-, tributyyylitinahydridi, fosforiyhdisteet, kuten fosforihalogenidit, esim. fosforitrikloridi, -bromidi, fosforipentakloridi tai fosforioksikloridi, fosfiinit, kuten trifenyylifosfiini, tai fosforipentasulfidipyridiini, tai rikkiyhdisteet, kuten merkaptaanit, tiohapot, kuten tiofosforihapot tai ditiokarboksyylihapot, ditioniitti tai rikki-happi-kompleksit, kuten jodi-pyridiini-rikkidioksidikompleksi.

Jos aromaattisessa renkaassa on substituentteina yksi vetyatomi, niin tämä voidaan korvata halogeenointiaineen avulla tavanomaisella tavalla halogeeniatomilla.

Siten tapahtuu vedyn substituutio bromilla esim. bromamalla bromilla julkaisussa "Methoden der Organischen Chemie", Houben-Weyl (4. painos), Vol. 5/4, s. 233-249 esitetyllä tavalla inertissä liuottimessa. Edelleen voidaan bromata seuraavien bromausaineiden avulla: hypobromihappo, asyylihypobromiitit tai muut orgaaniset bromiyhdisteet, esim. N-bromisukkinimidi, N-bromiasetamidi, N-bromifitaali-imidi, pyridiniumperbromidi, dioksaanidibromidi, 1,3-dibromi-5,5-dimetyylihydantoiini, 2,4,4,6-tetrabromi-2,5-sykloheksaanidien-1-oni.

Vastaava klooraus voidaan suorittaa esim. em. julkaisussa Houben-Weyl (4. painos), Vol. 5/3, s. 651-673 esitetyllä tavalla, edullisesti alkuainekloorilla, esim. halogenoidussa hiilivedyissä, kuten kloroformissa, ja jäähdyttäen, esim. n. -10 - n. $+10^{\circ}\text{C}$:seen.

Vedyn korvaus jodilla voidaan suorittaa esim. alkuainejodilla elohopeaoksidin tai typpihapon läsnäollessa. Alkuainejodin sijasta voidaan käyttää jodausaineena esimerkiksi alkalimetallijodidia tallium(III)difluoriasetaatin läsnäollessa julkaisun Tetrahedron Letters (1969), s. 2427 mukaisesti.

Edelleen voidaan regasjärjestelmän bentso-osa ja/tai muu aromaattinen rengas alkyloida esimerkiksi alempialkanolilla tai vast. alempialkyylihalogenidilla tai fosforihappoalempialkyyliesterillä Lewis-happojen läsnäollessa (Friedel-Crafts-

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

5 Jos aromaattinen rengas sisältää substituenttina vetyatomin, niin tämä voidaan vaihtaa sinänsä tunnetulla tavalla asyyliiryhmään. Näin voidaan suorittaa esimerkiksi asyyliiryhmän liittäminen Friedel-Crafts-asyloinnin mukaisesti (vrt. G.A.Olah, Friedel-Crafts and Related Reactions. Vol. I, Interscience, New York, 1963-1965), esim. saattamalla orgaanisen karboksyylihapon reaktiivinen funktionaalinen asyylijohdannainen, kuten halogenidi tai anhydridi reagoimaan Lewis-
10 hapon, kuten aluminium-, antimoni(III)- tai -(V)-, rauta(III)-, sinkki(II)-kloridin tai booritrifluoridin läsnäollessa.

15 Jos kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä on substituenttina hydroksi, niin tämä voidaan eetteröidä sinänsä tunnetulla tavalla. Reaktio alkoholikomponentin, esim. alempialkanolin, kuten etanolin kanssa happojen, esim. mineraalihapon, kuten rikkihapon, tai dehydrausaineiden, kuten disykloheksyylikarbodiimidin läsnäollessa johtaa alempialkoksiin. Päinvastoin
20 eetteri voidaan lohkaista siten, että suoritetaan eetterin lohkaus happojen, kuten mineraalihappojen, esim. halogeenivetyhapon, kuten bromivetyhapon, tai kuten Lewis-happojen, esim. 3. pääryhmän alkuaineiden halogenidien, kuten booritribromidin avulla, tai pyridiini-hydrokloridin tai tiofenolin
25 avulla.

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

Jos R_1 merkitsee hydroksimetyyliä, tämä voidaan hapet-

taa selektiivisesti formyyliksi R_1 . Hapetusaineena käytetään esimerkiksi sopivaa kromi- tai mangaaniyhdistettä, kuten alkalimetalli(di)kromaattia, alempialkyyli-, esim. tert.-butyylikromaattia, Jones-reagenssia, pyridiini-kromitrioksidi-

5 kompleksia, pyridinium-kloorikromaattia tai mangaanidioksidia. Muita hapetusjärjestelmiä ovat esim. dimetyylisulfoksidi-, esim. disykloheksyylikarbodi-imidi-kompleksit, esim. protonilähteen läsnäollessa, lyijytetra-asetatti, nikkeli-peroksidi, hopea(I)- ja kupari(II)-yhdisteet, molkulaarinen happi hyd-

10 rauskatalysaattorin, esim. platinan läsnäollessa, tai aluminiumalkoksidit, esim. aluminium-tert.-butylaatti ja ketonin ylimäärä, Oppenauer-hapetuksen mukaisesti.

Hapetus suoritetaan mahdollisesti jäähdyttäen tai lämmittäen, jolloin joissakin tapauksissa on tarkoituksenmukaista poistaa formyyliyhdiste reaktioväliaineesta, esim. tislamalla edelleenhapetuksen välttämiseksi.

15

Päinvastoin voidaan keksinnön mukaisessa yhdisteessä, jossa R_1 merkitsee formyyliä, muuntaa tämä pelkistyksen avulla hydroksimetyyliksi R_1 , jolloin pelkistysaineena käytetään

20 esim. alkuainevetyä hydrauskatalysaattorin, esim. palladiumhiilen läsnäollessa, sopivia hydridin siirtäviä reagensseja, kuten alkalimetallialuminiumhydridiä, esim. litiumaluminiumhydridiä, alkalimetalliboorihydridejä, esim. natriumboorihydridiä, tai aluminiumalkanolaatteja, esim. aluminiumisopropylaattia isopropanolissa Meerwin-Pondorff-Verley-pelkistyksen

25 mukaisesti.

Jos R_1 merkitsee formyyliä, tämä voidaan asetalisoida sinänsä tunnetulla tavalla, esim. käsittelemällä happokatalysoidusti alkoholilla, esim. alempialkoholilla tai vast. -diolilla. Tarkoituksenmukaisesti poistetaan reaktiossa muodostunut vesi esim. tislaamalla atseotrooppisesti tai vettä sitovalla aineella, kuten molekyyliseulalla tai natriumsulfaattilla. Päinvastoin voidaan asetalisoitu formyyli R_1 muuntaa formyyliksi R_1 käsittelemällä vesipitoisella hapolla.

30

Vety R_1 voidaan muuntaa alkyyliksi R_1 esimerkiksi alkyloimalla, esim. kaavan R_1 -OH mukaisella reaktiokykyisellä esteröidyllä alkoholilla, esim. vastaavalla halogenidilla tai

35

sulfonyylioksi-johdannaisella, etenkin vahvan emäksen läsnäollessa. Alkylointi voi tapahtua myös esim. substituomalla ensin vety R_1 halogeenilla ja saattamalla tämän jälkeen reagoimaan kaavan R_1 -Me mukaisilla metalliyhdisteillä, jolloin

5 Me merkitsee esim. alkalimetallika, maa-alkalimetallihalogenidia tai yhdistettä Li-Cu.

Jos kaavan (I) mukaiset yhdisteet sisältävät tyydyttämättömiä tähteitä, kuten alempialkenyyli- tai alempialkenyleeniryhmittymiä, nämä voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla tyydytetyiksi tähteiksi. Näin tapahtuu esimerkik-

10 si moninkertaisten sidosten hydraus katalyyttisellä hydrauksella hydrauskatalysaattoreiden läsnäollessa, jolloin tähän sopivat esim. jalometallit tai vast. niiden johdannaiset, esim. oksidit, kuten nikkeli, Raney-nikkeli, palladium, plati-

15 naoksidi, jotka voi olla levitetty mahdollisesti kantomateriaalien, esim. hiilen tai kalsiumkarbonaatin päälle. Hydraus suoritetaan mieluummin 1 - noin 100 atmosfäärin paineessa ja noin -80 - noin 200°C:n lämpötiloissa, ennen kaikkea huoneen lämpötilasta noin 100°C:seen olevissa lämpötiloissa.

20 Reaktio tapahtuu tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten vedessä, alempialkanolissa, esim. etanolissa, isopropanolissa tai n-butanolissa, eetterissä, esim. dioksaanissa, tai alempialkaanikarboksyylilihapossa, esim. etikkahapossa.

Päinvastoin voidaan syklisiin järjestelmiin R_3 liittää

25 yksi tai useampi moninkertaissidos. Tätä varten käytetään sopivia dehydrausaineita, esimerkiksi jaksollisen järjestelmän sivuryhmäalkuaineita, mieluummin VIII:n sivuryhmän alkuaineita, esim. palladiumia tai platinaa tai vastaavia jalometallijohdannaisia, esim. rutenium-trifenyylifosfidi-klori-

30 dia, jolloin nämä aineet voi olla levitetty sopivien kantomateriaalien päälle. Muita edullisia dehydrausaineita ovat esimerkiksi kinonit, kuten p-bentsokinonit, esim. tetra-kloori-p-bentsokinoni tai 2,3-dikloori-5,6-disyano-p-bentsokinoni, tai kuten antrakionit, esim. fenentreeni-9,10-kinoni.

35 Edelleen voidaan käyttää N-halogeenisukkinimidejä, kuten N-kloorisukkinimidiä, mangaaniyhdisteitä, kuten bariummanganaattia tai mangaanidioksidia ja seleenijohdannaisia, kuten sele-

nidioksidia tai difenyylliselenium-bis-trifluoriasetaattia.

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

Riippuen menetelmän tavasta tai vast. reaktio-olosuhteista voidaan keksinnön mukaiset, suolan muodostavia, etenkin emäksisiä ominaisuuksia omaavat yhdisteet saada vapaassa muodossa tai suolojen muodossa.

Johtuen vapaassa muodossa ja suolojensa muodossa esiintyvien yhdisteiden läheisestä suhteesta tarkoitetaan edellä ja seuraavassa vapaalla yhdisteellä tai sen suoloilla merkityksen- ja tarkoituksenmukaisesti mahdollisesti myös vastavia suoloja tai vast. vapaata yhdistettä.

Uusi yhdiste, mukaanlukien sen suola, voidaan saada myös sen hydraattien muodossa ja se voi sisältää muita kiteytykseen käytettyjä liuottimia.

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

Saadut diastereoisomeriseokset ja rasemaattiseokset voidaan erottaa aineosien fysikaalis-kemiallisten erojen perusteella tunnetulla tavalla puhtaiksi isomeereiksi, diastereomeereiksi tai rasemaateiksi, esimerkiksi kromatografian ja/tai jakokiteytytyksen avulla. Saadut rasemaatit voidaan hajottaa edelleen tunnettujen menetelmien mukaisesti optisiksi antipodeiksi, esimerkiksi kiteyttämällä uudelleen optisesti aktiivisesta liuottimesta, mikro-organismien avulla tai muuntamalla diastereomeeriseksi suoloiksi tai estereiksi, esim. saattamalla hapan lopputuote reagoimaan raseemisen hapon kanssa suoloja muodostavan optisesti aktiivisen emäksen tai optisesti aktiivisen karboksyylihapon tai sen reaktiivisen johdan-

naisen kanssa ja erottamalla tällä tavalla saatu diastereo-
meeriseos, esim. niiden erilaisten liukenevuuksien perusteel-
la diastereomeereiksi, joista haluttu enantiomeeri voidaan
vapauttaa sopivien aineiden vaikutuksessa. Edullisesti eris-
5 tetään tehokkaampi enantiomeeri.

Keksinnön kohteena ovat myös ne menetelmän suoritusmuo-
dot, joiden mukaisesti lähdetään menetelmän jossakin vaihees-
sa välituotteena saatavista yhdisteistä ja suoritetaan puut-
tuvat vaiheet tai käytetään lähtöaine suolan muodossa tai muo-
10 dostetaan se etenkin reaktio-olosuhteissa.

Tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään mie-
luimmin sellaisia lähtöaineita, jotka johtavat alussa erit-
tään arvokkaiksi esitettyihin yhdisteisiin. Uudet lähtöaineet,
jotka on kehitetty erityisesti keksinnön mukaisten yhdisteiden
15 valmistusta varten, niiden käyttö esim. lääkeaineiden vaikut-
tavina aineina, muodostusmenetelmät ja menetelmät niiden val-
mistamiseksi muodostavat samoin keksinnön kohteen, tähteillä
 R_1 , R_2 , R_3 ja A on kulloinkin kaavan (I) parhaimpina pidetyil-
le yhdisteryhmille esitetyt merkitykset.

20 Keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet, jotka si-
sältävät keksinnön mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttises-
ti käyttökelpoisia suoloja, on tarkoitettu annettaviksi toop-
pisesti, enteraalisesti, kuten oraalisesti tai rektaalisesti,
ja parenteraalisesti lämmänverisille, jolloin valmisteisiin
25 sisältyy farmakologinen vaikuttava aine yksinään tai yhdessä
farmaseuttisesti sopivan kantomateriaalin kanssa. Vaikuttavan
aineen päivittäinen annostus riippuu iästä ja yksilöllisestä
tilasta sekä antotavasta.

PA 17
30 Uudet farmaseuttiset valmisteet sisältävät esim. noin
10 - noin 80 %, mieluummin noin 20 - noin 60 % vaikuttavaa
ainetta. Keksinnön mukaiset enteraalisesti tai vast. parente-
raalisesti annettavat farmaseuttiset valmisteet ovat esim. yk-
sikköannosmuodoissa, kuten rakeina, tabletteina, kapsleina
tai suppositorioina, edelleen ampulleina. Nämä valmistetaan
35 sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisten sekoitus-,
granulointi-, rakeistus-, liuotus- tai lyofilisointimenetel-
mien avulla. Näin voidaan saada esimerkiksi oraaliseen käyt-

töön tarkoitettuja farmaseuttisia valmisteita siten, että vaikuttava aine yhdistetään kiinteiden kantoaineiden kanssa, saatu seos mahdollisesti granuloidaan ja seos tai vast. granaulaatti, haluttaessa tai tarvittaessa sopivien apuaineiden
 5 lisäyksen jälkeen muokataan tableteiksi tai raeytimiksi.

Sopivia kantoaineita ovat etenkin täyteaineet, kuten sokeri, esim. laktoosi, sakkaroosi, manniitti tai sorbiitti, selluloosavalmisteet ja/tai kalsiumfosfaatit, esim. trikal-
 10 siumfosfaatti tai kalsiumvetyfosfaatti, edelleen sideaineet, kuten tärkkelysliisteri, jolloin käytetään esim. maissi-, vehnä-, riisi- tai perunatärkkelystä, gelatiini, tragantti, metyyli-
 selluloosa ja/tai polyvinyylipyrrolidoni, haluttaessa hajotusaineet, kuten yllä mainitut tärkkelykset, edelleen karboksimetyyli-
 15 tärkkelys, silloitettu polyvinyylipyrrolidoni, agar-agar, algiinihappo tai sen suola, kuten natriumalginaatti, apuaineet ovat ensisijassa juoksevuus-, säätö ja voiteluaineita, esim. piihappo, talkki, steariinihappo tai sen suolat, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatti, ja/tai polyetyleeniglykoli.
 20 Raeytimet varustetaan sopivilla, mahdollisesti mahanestettä kestäväillä päällysteillä, jolloin käytetään mm. konsentroituja sokeriliuoksia, jotka sisältävät mahdollisesti arabikumia, talkkia, polyvinyylipyrrolidonia, polyetyleeniglykolia ja/tai titaanidioksidia, lakkaliuoksia sopivissa orgaanisissa liuottimissa tai liuotinseoksissa, tai mahanestettä kestävien
 25 päällysteiden valmistamiseksi sopivien selluloosavalmisteiden liuoksia, kuten asetyyli-
 selluloosaftalaattia tai hydroksipropyylimetyyli-
 selluloosaftalaattia. Tabletteihin tai raepäällysteisiin voi olla lisätty väriaineita tai pigmenttejä esim. erilaisten vaikuttavan aineen annosten identifioimiseksi tai
 30 merkitsemiseksi.

Muita oraalisesti käytettäviä farmaseuttisia valmisteita ovat gelatiinista valmistetut pistokapselit sekä pehmeät, suljetut kapselit, jotka on valmistettu gelatiinista ja pehmentimestä, kuten glyseriinistä tai sorbitolista. Pistokapselit
 35 voivat sisältää vaikuttavan aineen granaulaatin muodossa, esim. seoksena täyteaineiden, kuten laktoosin, sideaineen, kuten tärkkelysten ja/tai liukuaineiden, kuten talkin ja magne-

siiumstearaatin, ja mahdollisesti stabilisaattoreiden kanssa. Pehmeissä kapseleissa vaikuttava aine on mieluummin sopivissa nesteissä, kuten rasvaisissa öljyissä, parafiiniöljyissä tai nestemäisissä polyetyleeniglykoleissa liuotettuna tai
 5 suspendoituna, jolloin siihen voi olla lisätty myös stabilisaattoreita.

Rektaalisesti käytettävät farmaseuttiset valmisteet ovat esim. suppositorioita, jotka muodostuvat vaikuttavan aineen ja suppositorioperusmassan yhdistelmästä. Suppositorion perusmassaksi soveltuvat esim. luonnolliset tai synteettiset triglyseridit, parafiinihiilivedyt, polyetyleeniglykolit ja korkeammat alkanolit. Edelleen voidaan käyttää myös gelatiini-rektaalikapseleita, jotka sisältävät vaikuttavan aineen ja perusmassa-aineen yhdistelmän. Perusmassa-aineina
 10 tulevat kysymykseen esim. nestemäiset triglyseridit, polyetyleeniglykolit tai parafiinihiilivedyt.

Parenteraalisesti annettaviksi sopivat ensisijassa vesiliukoisessa, esim. vesiliukoisen suolan muodossa olevan vaikuttavan aineen vesipitoiset liuokset, edelleen vaikuttavan aineen suspensiot, kuten vastaavat öljyiset injektiosuspensiot,
 20 jolloin käytetään sopivia lipofiilisiä liuottimia tai apuaineita, kuten rasvaisia öljyjä, esim. seesamiöljyä, tai synteettisiä rasvahappoestereitä, esim. etyylioleaattia tai triglyseridejä, tai vesipitoiset injektiosuspensiot, jotka sisältävät viskositeettiä parantavia aineita, esim. natrium-karboksimetyylliselluloosaa, sorbiittia ja/tai dekstraania ja mahdollisesti myös stabilisaattoreita.

Tooppisesti käytettävinä farmaseuttisina valmisteina tulevat kysymykseen ensisijassa voiteet, salvat, tahnat, vaahdot, tinktuurat ja liuokset, jotka sisältävät noin 0,1 - noin
 30 5 % vaikuttavaa ainetta.

Voiteet ovat öljyvesiemulsioita, jotka sisältävät yli 50 % vettä. Öljyisenä perustana käytetään ensisijassa rasvaalkoholeja, esim. lauryyli-, setyyli- tai stearyylialkoholia, rasvahappoja, esim. palmitiini- tai steariinihappoa, neste
 35 mäisiä...kiinteitä vahoja, esim. isopropyylimyristaattia, villavahaa tai mehiläisvahaa, ja/tai hiilivetyjä, esim. vase-

liinia (petrolatum) tai parafiiniöljyä. Emulgaattoreina tulevat kysymykseen pinta-aktiiviset aineet, joilla on etupäässä hydrofiilisiä ominaisuuksia, kuten vastaavat ei-ioniset emulgaattorit, esim. polyalkoholien rasvahappoesterit tai niiden

5 etyleenioksididit, kuten polyglyseriininirahappoesterit tai polyoksietyleenisirbitaanirahappoesterit (Tweens), edelleen polyoksietyleenirahva-alkoholieetterit tai -rasvahappoesterit, tai vastaavat ioniset emulgaattorit, kuten rasva-alkoholisulfaattien alkalimetallisuolat, esim. natriumlauryylisulfaatti, natriumsetyyylisulfaatti tai natriumstearyylisulfaatti, jotka käytetään tavanomaisesti rasva-alkoholien, esim. setyylialkoholin tai stearyylialkoholin läsnäollessa. Vesifaasin lisäaineita ovat mm. aineet, jotka estävät voiteen kuivumisen, esim. polyalkoholit, kuten glyseroli,

10 sorbiitti, propyleeniglykoli ja/tai polyetyleeniglykot, edelleen säilöntäaineet, hajusteet jne.

Salvat ovat vesiöljyemulsioita, jotka sisältävät korkeintaan 70 %, mieluummin kuitenkin noin 20 - noin 50 % vettä tai vesipitoisia faaseja. Rasvafaasina tulevat kysymykseen

20 ensisijassa hiilivedyt, esim. vaseliini, parafiiniöljy ja/tai kovaparafiinit, jotka sisältävät vedensitomiskyvyn parantamiseksi mieluummin sopivia hydroksiyhdisteitä, kuten rasva-alkoholeja tai niiden estereitä, esim. setyylialkoholia tai villavaha-alkoholeja tai vast. villavahaa. Emulgaattoreita ovat

25 vastaavat lipofiiliset aineet, kuten sorbitaanirahvahappoesterit (Spans), esim. sorbitaani-oleaatti ja/tai sorbitaani-iso-stearaatti. Vesifaasin lisäaineita ovat mm. kosteudenpysyttimet, kuten polyalkoholit, esim. glyseroli, propyleeniglykoli, sorbiitti ja/tai polyetyleeniglykoli, sekä säilöntäaineet, hajusteet jne.

30

Rasvasalvat ovat vedettömiä ja ne sisältävät perustana etenkin hiilivetyä, esim. parafiinia, vaseliinia ja/tai nestemäisiä parafiineja, edelleen luonnollista tai osittain syntetisistä rasvaa, esim. kookosrasvahapotriglyseridiä, tai

35 mieluummin kovetettuja öljyjä, esim. hydrattua maapähkinä- tai risiiniöljyä, edelleen glyseriinin rasvahappo-osittais-estereitä, esim. glyseriini-mono- tai -distearaattia, sekä

esim. salvojen yhteydessä mainittuja, vedenimeytymiskykyä parantavia rasva-alkoholeja, emulgaattoreita ja/tai lisäaineita.

Tahnat ovat voiteita ja salvoja, joissa on eritteitä absorboivia jauheaineosia, kuten metallioksideja, esim. ti-
 5 taanioksidia tai sinkkioksidia, edelleen talkkia ja/tai alu-
 miniumsilikaatteja, joiden tehtävänä on sitoa esiintyvä kos-
 teus tai eritteet.

Vaahdot annetaan esim. painesäiliöistä ja ne ovat aero-
 solimuodossa esiintyviä nestemäisiä öljy-vesi-emulsioita,
 10 jolloin ponneaineina käytetään halogenoituja hiilivetyjä, ku-
 ten kloorifluorialempialkaaneja, esim. dikloridifluorimetaa-
 nia ja diklooritetrafluorietaanina. Öljyfaasina käytetään mm.
 hiilivetyjä, esim. parafiiniöljyä, rasva-alkoholeja, esim.
 setyylialkoholia, rasvahappoestereitä, esim. isopropyylimyris-
 15 taattia ja/tai muita vahoja. Emulgaattoreina käytetään mm.
 pääasiassa hydrofiilisiä ominaisuuksia sisältävien, kuten po-
 lyoksietyleni-sorbitaani-rasvahappoesterin (Tweens), ja etu-
 päässä lipofiilisiä ominaisuuksia sisältävien, kuten sorbi-
 taanirasvahappoestereiden (Spans) seoksia. Tämän lisäksi tu-
 20 levat tavanomaiset lisäaineet, kuten säilöntäaineet jne.

Tinktuurat ja liuokset sisältävät useimmiten vesipitois-
 etanolisen perustan, johon lisätään mm. polyalkoholeja, esim.
 glyseriiniä, glykoleja ja/tai polyetyleeniglykolia, kosteuden-
 pysyttimiä haihtumisen estämiseksi ja takaisinrasvoittavia
 25 aineita, kuten alempien polyetyleeniglykolin kanssa valmis-
 tettuja rasvahappoestereitä, so. vesipitoisessa seoksessa liu-
 kenevia, lipofiilisiä aineita korvaamaan etanolin ihosta pois-
 taman rasva-aineet, ja tarvittaessa muita apu- ja lisäaineita.

Paikallisesti käytettävien farmaseuttisten valmisteiden
 30 valmistus tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla, esim. liuotta-
 malla tai suspendoimalla vaikuttava aine perustaan tai sen
 osaan tarvittaessa. Käsiteltäessä vaikuttavaa ainetta liuok-
 sena tämä liuotetaan yleensä ennen emulgointia toiseen faa-
 seista; käsiteltäessä suspensiona se sekoitetaan emulgoinnin
 35 jälkeen perustan osaan ja lisätään sitten muuhun osaan.

Vaikuttavan aineen annostus riippuu lämmiverisen la-
 jista, iästä ja yksilöllisestä tilasta sekä antotavasta. Nor-

maalitapauksessa ehdotetaan 75 kg painavalle lämminveriselle oraalisesti annettaessa noin 100 - noin 600 mg:n likimääristä päivittäisannosta, joka on jaettu edullisesti useampiin yhtä suuriin osa-annoksiin.

- 5 Seuraavat esimerkit havainnollistavat yllä selitettyä keksintöä; niiden tarkoituksena ei ole kuitenkaan rajoittaa keksinnön laajuutta. Lämpötilat on esitetty Celsius-asteina.
Esimerkki 1:

- Suspensioon, jossa on 0,8 g litiumaluminiumhydridiä
10 (0,02 moolia) 50 ml:ssa abs. eetteriä, lisätään tipoittain typpi-atmosfäärissä, sekoittaen ja jääjäähdytyksessä 0-5^o:ssa 30 minuutin kuluessa 2,7 g (0,01 moolia) 5-kloori-3-metyyli-6-morfolino-bentsofuran-2(3H)-onia, joka on liuotettu 100 ml:aan abs. eetteriä. Tämän jälkeen sekoitetaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Lisäämällä varovasti tipoittain n. 10 ml vettä jää-
15 jäädytyksessä hajotetaan litiumaluminiumkompleksi. 1N suolahapon avulla tehdään heikosti happameksi ja uutetaan 5 kertaa kloroformilla. Näin saatu raakatuote kiteytetään uudelleen etikkaesteristä. Tällä tavalla eristetään 2-(5-kloori-2-hydroksi-4-morfolino-fenyyli)-propan-1-oli, sp. 176-177^o.
20

Lähtömateriaali voidaan saada esimerkiksi seuraavasti:

- Seokseen, jossa on 341 g (2 moolia) imidatsoli(1,2-a)-pyridin-2-(3H)-onin hydrokloridia 700 ml:ssa vettä, lisätään sekoittaen annoksittain kuuma liuos, jossa on 80 g (2 moolia)
25 natronlipeää 200 ml:ssa vettä. Tämän jälkeen lisätään tipoittain liuos, jossa on 250,7 g (2,16 moolia) maleiinihappoa 600 ml:ssa vettä, niin että reaktioseoksen sisälämpötila pysyy 40-45^o:ssa. Pidetään huoneen lämpötilassa (20,25^o) 30 tuntia, minkä jälkeen jäähdytetään 5^o:seen, muodostunut sakka suodatetaan pois, suodos haihdutetaan tyhjöissä suunnilleen puoleen tilavuuteen ja saostunut tuote imusuodatetaan. Yhdistetyt
30 jäännökset pestään pienellä määrällä kylmää metanolia ja kuivatetaan 50^o:ssa tyhjöissä. Saadaan 400 g 3-(1,2-dikarboksietyyli)-imidatso(1,2-a)pyridin-2(3H)-onia, sp. 193^o (haj.). Saatuu
35 tuun tuotteeseen sekoitetaan huoneen lämpötilassa 6 tunnin ajan kons. suolahapon (650 ml) kanssa. Jäähdytetään 5^o:seen, minkä jälkeen sakka suodatetaan pois, suodos haihdutetaan

tyhjössä noin puoleen tilavuuteen ja saostunut tuote imusuo-
datetaan. Yhdistetyt jäännökset pestään asetonilla ja kuiva-
taan 50^o:ssa tyhjössä. Näin saadaan 3-(1,2-dikarboksietyyli)-
imidatso(1,2-a)pyridin-2(3H)-onin hydrokloridi, sp. 205^o (haj.).

- 5 Seosta, jossa on 114,7 g (0,4 moolia) 3-(1,2-dikarbok-
sietyyli)-imidatso(1,2-a)pyridin-2(3H)-onin hydrokloridia,
36,4 g (0,52 moolia) metyyli-vinyylketonia, 150 ml metanolia
ja 150 ml vettä, sekoitetaan 36 tuntia huoneen lämpötilassa
ja haihdutetaan tämän jälkeen kuivaksi n. 45^o:ssa tyhjössä.
10 Saatu raakatuote otetaan 300 ml:aan jääetikkaa, siihen lisä-
tään 15 g natriumasetaattia ja keitetään palautusjäähdyttäen,
kunnes CO₂-kehitys on päättynyt. Tämän jälkeen liuotin pois-
tetaan tyhjössä, jäännökseen lisätään seos, jossa on 150 ml
6M rikkihappoa ja 150 ml tetrahydrofuraania, ja pidetään 8
15 tuntia 60^o:ssa. Poistetaan tetrahydrofuraani tyhjössä, minkä
jälkeen reaktioseos laimennetaan vedellä, uutetaan metyleeni-
kloridilla ja suodatetaan pihappogeelin läpi. Raakatuotteen
tislauk suuryhjössä (115-125^o/8 Pa) tuottaa 4-metyyli-3-(3-
okso-butyli)-maleiinihappoanhydridin spektroskooppisesti yh-
20 tenäisenä vaaleankeltaisena öljynä.

- Seosta, jossa on 18,2 g (0,1 moolia) 4-metyyli-3-(3-ok-
sobutyli)-maleiinihappoanhydridiä ja 22 g (0,105 moolia) mor-
foliniumbentsoaattia 400 ml:ssa bentseeniä, kuumennetaan 48
tuntia vedenerottimessa palautusjäähdyttäen. Bentseeni pois-
25 tetaan tyhjössä, jäännös otetaan metyleenikloridiin ja orgaa-
ninen faasi uutetaan kaksi kertaa kyllästetyllä natriumbikar-
bonaattiliuoksella. Kuivattamisen ja metyleenikloridin uutta-
misen jälkeen jäljelle jäävä raakatuote kromatografoidaan pet-
rolieetteri/eetterillä pihappogeelissä. Saadaan vaaleankel-
30 taisia kiteitä, jotka kiteytetään uudelleen metyleenikloridi/
eetteristä. Näin saadaan 3-metyyli-6-morfolino-bentsofuran-
2(3H)-oni, sp, 118-121^o.

- Seokseen, jossa on 14,7 g (0,063 moolia) 3-metyyli-6-
morfolino-bentsofuran-2(3H)-onia 100 ml:ssa kloroformia, li-
35 sätään tiipoittain 0-5^o:ssa sekoittaen kylmä kloorin kloroform-
missa oleva liuos, kunnes ohutkerroskromatogrammissa ei enää
nähdä mitään eroavaa ainetta. Reaktioseos laimennetaan mety-

leenikloridilla ja pestään peräkkäin 10 %:sella natriumtio-
sulfaattiliuoksella, laimennetulla bikarbonaattiliuoksella ja
vedellä. Kuivattamisen ja orgaanisen faasin haihduttamisen
jälkeen jäljelle jäävä raakatuote kromatografoidaan petroli-
eetteri/eetterillä piihappogeelissä. Puhtaat fraktiot kitey-
tetään uudelleen eetteri/petrolieetteristä, jolloin saadaan
5-kloori-3-metyyli-6-morfolino-bentsofuran-2(3H)-oni, sp.
103-105°.

Esimerkki 2:

11,35 g (0,05 moolia) 3,5-dimetyyli-6-(pyrrol-1-yyli)-
bentsofuran-2(3H)-onia liuotetaan 250 ml:aan tetrahydrofuraa-
nia ja siihen lisätään sekoittaen huoneen lämpötilassa tunnin
kuluessa 1,9 g (0,05 moolia) natriumboorihydridiä annoksit-
tain. Lämpötila nousee tällöin 36°:seen. Sekoitetaan vielä 12
tuntia, minkä jälkeen haihdutetaan tyhjössä kuivaksi, jäännös
jaetaan eetterin ja veden välillä ja eetteri pestään laimen-
netulla suolahapolla ja vedellä. Kuivatuksen ja eetterin haih-
duttamisen jälkeen jäännös kiteytetään isopropyylieetteristä.
Näin saadaan 2-(2-hydroksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyy-
li)-propan-1-oli, sp. 117-118°.

Lähtömateriaali voidaan valmistaa seuraavasti:

Seosta, jossa on 172 g (0,6 moolia) 3-(1,2-dikarboksi-
etyyli)-imidatsoli(1,2-a)pyridin-2(3H)-onin hydrokloridia, 65,5
g (0,78 moolia) 3-metyyli-3-buten-2-onia, 220 ml metanolia ja
220 ml vettä, sekoitetaan 36 tuntia huoneen lämpötilassa ja
haihdutetaan tämän jälkeen n. 45°:ssa tyhjössä kuivaksi. Saa-
tu raakatuote otetaan 400 ml:aan jäätikkaa, siihen lisätään
22,5 g natriumasetaattia ja keitetään palautusjäähdyttäen,
kunnes CO₂-kehitys on päättynyt. Tämän jälkeen liuotin pois-
tetaan tyhjössä, jäännökseen lisätään seos, jossa on 225 ml
6M rikkihappoa ja 225 ml tetrahydrofuraania, ja kuumennetaan
8 tuntia palautusjäähdyttäen. Poistetaan tetrahydrofuraani
tyhjössä, minkä jälkeen reaktioseos laimennetaan vedellä ja
uutetaan metyleenikloridilla. Kuivatuksen ja orgaanisen faasin
haihduttamisen jälkeen jäljelle jäävä raakatuote kromatogra-
foidaan petrolieetteri/eetterillä piihappogeelissä. Tämän jäl-
keen suoritettava tislauk (100°/8·10⁻² torria) tuottaa 4-me-

tyyli-3-(2-metyyli-3-oksobutylyli)-maleiinihappoanhydridin vaaleankekseisena öljynä.

59 g 4-metyyli-3-(2-metyyli-3-oksobutylyli)-maleiinihappoanhydridiä ja 240 g dibentsyyliammoniumbentsoaattia keitetään 1000 ml:ssa bentseeniä vedenerottimessa 48 tuntia palautusjäähdyttäen. Tämän jälkeen haihdutetaan tyhjöissä kuivaksi ja jäännös kromatografoidaan piihappogeelin avulla. Saatu öljy kiteytyy isopropyylieetteristä. Näin saadaan 2-(4-dibentsyyliamino-2-hydroksi-5-metyyli-fenylyli)-propionihappo-dibentsyyliamidi, sp. 140-141^o.

20 g 2-(4-dibentsyyliamino-2-hydroksi-5-metyyli-fenylyli)-propionihappo-dibentsyyliamidia kuumennetaan 40 ml:ssa 2N suolahappoa ja 40 ml:ssa jääetikkaa 3 tuntia palautusjäähdyttäen. Tämän jälkeen haihdutetaan tyhjöissä kuivaksi ja jäännös jaetaan eetterin ja 1N natronlipeän välillä. Tekemällä happameksi pH-arvoon 1 suolahapolla ja uuttamalla eetterillä saadaan 2-(4-dibentsyyliamino-2-hydroksi-5-metyyli-fenylyli)-propionihappo, joka kromatografoidaan puhdistusta varten metyleenikloridissa piihappogeelin avulla. Värittömät kiteet sulavat 174-175^o:ssa. 5 g tästä aineesta liuotetaan 50 ml:aan eetteriä ja siihen lisätään 6 g disykloheksyylikarbodi-imidiä. 30 minuutin kuluttua suodatetaan pois muodostuneesta virtsa-aineesta ja suodos haihdutetaan kuivaksi. Näin saadaan 6-dibentsyyliamino-3,5-dimetyyli-bentsofuran-2(3H)-onia, sp. 122-123^o.

4 g 6-dibentsyyliamino-3,5-dimetyyli-bentsofuraani-2(3H)-onia liuotetaan 40 ml:aan dioksaania ja pelkistetään 0,4 g:lla palladium-hiilikatalysaattoria (5 %:sta) huoneen lämpötilassa normaalipaineessa vedyllä. Tämän jälkeen suodatetaan, suodos haihdutetaan kuivaksi ja kiteytetään uudelleen metanolista. Näin saadaan 6-amino-3,5-dimetyyli-bentsofuran-2(3H)-oni, sp. 123-124^o.

1,8 g 6-amino-3,5-dimetyyli-bentsofuran-2(3H)-onia liuotetaan 20 ml:aan dioksaania ja siihen sekoitetaan sekoittaen huoneen lämpötilassa 2 ml 2,5-dimetoksi-tetrahydrofuraania ja 1,4 ml 37 %:sta suolahappoa. 30 minuutin kuluttua erotetaan vesipitoinen faasi ja orgaaninen faasi haihdutetaan kuivaksi tyhjöissä. Jäännös kromatografoidaan metyleenikloridissa pii-

happogeelin läpi. Saatu kirkkaankeltainen öljy kiteytyy di-butyylioksidista. Näin saadaan 3,5-dimetyyli-6-(pyrrol-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onia, sp. 61-63^o.

Esimerkki 3:

- 5 Suspensioon, jossa on 1,20 g (30 mmoolia) litiumalumi-
niumhydridiä 100 ml:ssa abs. eetteriä, lisätään tipoittain
typpi-atmosfäärissä, sekoittaen ja jääjäähdytyksessä 0-5^o:ssa
30 minuutin kuluessa 2,45 g (10 mmoolia) 2-(2-hydroksi-5-me-
tyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyli)-propionihappoa 100 ml:ssa
10 abs. eetteriä. Tämän jälkeen sekoitetaan 5 tuntia huoneen läm-
pötilassa. Litiumaluminiumkompleksi hajotetaan jääjäähdytyk-
sessä lisäämällä tipoittain 12 ml vettä. Laimennetun suolaha-
pon avulla tehdään heikosti happameksi, eetterifaasi erote-
taan ja vesiptioinen faasi uutetaan vielä kaksi kertaa eette-
15 rillä. Eetterifaasit pestään vedellä, yhdistetään, kuivataan
natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan tyhjökiertohaihdutti-
messa. Raakatuotteen uudelleenkiteytys di-isopropyylieetteris-
tä tuottaa 2-(2-hydroksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyy-
li)-propanolin. sp. 117-118^o.
- 20 Lähtömateriaali voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavas-
ti:

- Liuokseen, jossa on 132,9 g (0,759 moolia) 4-metyyli-3-
nitro-anisolia 1,1 litrassa metanolia, lisätään 12,4 g palla-
dium-hiili-katalyysaattoria ja hydrataan huoneen lämpötilassa.
25 Katalyysaattori suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan tyhjö-
kiertohaihduttimessa. Uudelleenkiteytys isopropanolin ja ve-
den seoksesta tuottaa 3-amino-4-metyyli-anisolin, sp. 43-44^o.

- Liuosta, jossa on 88,4 g (0,64 moolia) 3-amino-4-metyy-
li-anisolia 1,4 litrassa jääetikkaa, lämmitetään 106^o:seen ja
30 siihen lisätään tässä lämpötilassa 30 minuutin kuluessa 114 g
(0,86 moolia) 2,5-dimetoksi-tetrahydrofuraania. Tämän jälkeen
jäähdytetään heti huoneen lämpötilaan ja haihdutetaan tyhjö-
kiertohaihduttimessa. Jäännöksen tislauksella suurtyhjöissä tuottaa
4-metyyli-3-(pyrrol-1-yyli)-anisolin kp. 93-95^o/0,04 torria.
- 35 R_f (tolueeni/etikkaesteri = 10:1): 0,57.

 Liuos, jossa on 86,6 g (0,46 moolia) 4-metyyli-3-(pyr-
rol-1-yyli)-anisolia 1,5 litrassa absoluuttista metyleeniklo-

ridia. jäähdytetään asetoni/kuivajäällä -78° :seen. Tässä lämpötilassa lisätään tipoittain 231,7 g (0,93 moolia) booritribromidia. Tämän jälkeen poistetaan jäähdytyshaude ja reaktioseos lämmitetään $0-5^{\circ}$:seen, sitten se kaadetaan 2 litraa jäät/vettä, metyleenikloridifaasi erotetaan ja pestään kyllästetyllä keittosuolaliuoksella. Vesiptoiset faasit uutetaan vielä 2 kertaa metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjäkiertohaihduuttimessa. Jäännöksen tislauksessa suurtyhjössä tuottaa 4-metyyli-3-(pyrrol-1-yyli)-fenolin, kp. $105-107^{\circ}/0,03$ torria, R_f (tolueeni/etikkaesteri = 10:1): 0,38.

Suspensiioon, jossa on 53,4 g (0,31 moolia) 4-metyyli-3-(pyrrol-1-yyli)-fenolia ja 53,7 g (0,39 moolia) kaliumkarbonaattia 60 ml:ssa absoluuttista asetonia, lisätään palautusjäähdyttäen 1 tunnin kuluessa 45,7 g (0,39 moolia) krotyyli-bromidia ja keitetään tämän jälkeen vielä $4\frac{1}{2}$ tuntia. Reaktioseos jäähdytetään ja laimennetaan 800 ml:lla vettä. Asetoni haihdutetaan tyhjäkiertohaihduuttimessa ja jäännös uutetaan useita kertoja metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit pestään vedellä, yhdistetään ja kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjäkiertohaihduuttimessa. Lyhytsuodatus noin 800 g:ssa piihappogeeliä metyleenikloridilla tuottaa 1-(4-metyyli-3-(pyrrol-1-yyli))-fenoksi-2-buteenia kirkkaankeltaisena öljynä, R_f (heksaani/eetteri = 9:1): 0,45, R_f (tolueeni/etikkaesteri = 10:1): 0,68.

Liuosta, jossa on 60 g (0,26 moolia) 1-(4-metyyli-3-(pyrrol-1-yyli))-fenoksi-2-butaania 170 ml:ssa absoluuttista N,N-dietyylianiiliinia keitetään 5 tuntia palautusjäähdyttäen. Reaktioseos jäähdytetään, laimennetaan metyleenikloridilla ja tehdään happameksi 6N suolahapolla. Vesifaasi erotetaan ja uutetaan vielä kerran metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit pestään neutraaliksi, yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjäkiertohaihduuttimessa. Kromatografia piihappogeelissä heksaani/eetterillä (9:1) tuottaa 3-(2-hydroksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyli)-1-buteenin. R_f (heksaani/eetteri = 9:1): 0,17, R_f (tolueeni/etikkaesteri = 10:1): 0,45.

Liuokseen, jossa on 26,7 g (0,12 moolia) 3-(2-hydroksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyli)-1-butaania 370 ml:ssa etikkahappoanhydridiä, lisätään muutama tippa pyridiiniä ja sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan jään päälle ja uutetaan metyleenikloridilla 3 kertaa. Metyleenikloridifaasit pestään laimennetulla natriumbikarbonaattiliuoksella, sitten vedellä neutraaliksi, yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan tyhjäkiertohaihduttimessa. Suodatus pienessä määrässä piihappogeeliä metyleenikloridilla tuottaa 3-(2-asetoksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyli)-1-buteenin, R_f (tolueeni/etikkaesteri = 10:1): 0,55.

Liuos, jossa on 2,7 g (10 mmoolia) 3-(2-asetoksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyli)-1-buteenia 40 ml:ssa absoluuttista metyleenikloridia, jäähdytetään asetoni/kuivajäällä -78° :seen ja sen läpi puhalletaan otsonia niin kauan, kunnes sininen väri ei enää häviä. Sitten lisätään 2 ml dimetyyli-sulfidia ja jäähdytyschaude poistetaan. Reaktioseos haihdutetaan tyhjäkiertohaihduttimessa varovasti, jäännös liuotetaan 50 ml:aan etanolia ja siihen lisätään liuos, jossa on 3,7 g (23 mmoolia) hopeanitraatti 5 ml:ssa vettä. Tähän seokseen lisätään tipoittain noin 15 minuutin kuluessa liuos, jossa on 75 ml 1N kaliumhydroksidiliuosta. Heterogeenistä seosta sekoitetaan edelleen vielä 2 tuntia. Reaktioseos suodatetaan ja jäännös pestään etanolilla. Alkalisen suodoksen annetaan seistä yön yli huoneen lämpötilassa ja se uutetaan metyleenikloridilla. Alkalinen liuos tehdään varovasti happameksi 6N suolahapolla jäähdyttäen ja se uutetaan useita kertoja metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit pestään vielä kaksi kertaa vedellä, yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan tyhjäkiertohaihduttimessa. Uudelleenkiteytys diisopropyylietteri/eetteristä tuottaa 2-(2-hydroksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyli)-propionihapon, sp. $73-74^{\circ}$.

Lähtömateriaali voidaan valmistaa esimerkiksi samoin seuraavasti:

Liuokseen, jossa on 2,5 g (10 mmoolia) 2-(2-hydroksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyli)-propionihappoa 30 ml:ssa

absoluuttista metyleenikloridia, lisätään huoneen lämpötilassa 2,27 g (11 mmoolia) disykloheksyylikarbodi-imidiä 20 ml:ssa absoluuttista metyleenikloridia. Reaktioseosta sekoitetaan n. 30 minuuttia huoneen lämpötilassa, sakka suodatetaan
 5 pois ja suodos haihdutetaan tyhjökiertohaihduuttimessa. Tislaus tuottaa 3,5-dimetyyli-6-(pyrrol-1-yyli)-bentsofuran-2(3H)-onia, kp. 180°/0,005 torria, sp. 61-63°.

Esimerkki 4:

Liuokseen, jossa on 3,57 g (10,0 mmoolia) 2-(2-bentsyylioksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propionialdehydiä 40 ml:ssa dioksaania, lisätään 0,5 g 10 %:sta palladiumhiili-katalysaattoria ja hydrataan 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen suodatetaan pois katalysaattorista ja haihdutetaan tyhjössä. Tislaus (120-130°/0,02 torria) tuottaa
 15 2-(5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propanolin.

Lähtömateriaali voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti:

Suspensioon, jossa on 101,5 g (0,40 moolia) 5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-asetofenonia, 60,8 g (0,44 moolia) jauhattua kaliumkarbonaattia, 39,9 g (0,267 moolia) natriumjodidia ja 900 ml dimetyyliformamidia, lisätään tiipoitain huoneen lämpötilassa sekoittaen 30 minuutin kuluessa 55,7 g (0,44 moolia) bentsyylikloridia. Tämän jälkeen pidetään
 25 kolme tuntia 50°:ssa, jäädytetään, imusuodatetaan ja jäännös pestään dimetyyliformamidilla. Orgaaninen liuos haihdutetaan tyhjökiertohaihduuttimessa, jäännös otetaan metyleenikloridiin ja pestään vedellä. Kuivatuksen ja metyleenikloridin poistamisen jälkeen jäljelle jäävä jäännös kromatografoidaan petrolieetteri/eetterillä piihappogeelissä. Tämän jälkeen suoritettava tislaus (kp. 150-160°/0,01 torria) tuottaa 2-bentsyylioksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-asetofenonin.
 30

Seokseen jossa on 171,9 g (0,50 moolia) 2-bentsyylioksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-asetofenonia, 54,5 ml (0,50 moolia) kloorietikkahappoetyyliesteriä ja 100 ml abs. bentseeniä,
 35 lisätään kahden tunnin kuluessa sekoittaen 23,6 g (0,60 moolia) hienoksi jauhattua natriumamidia, jolloin sisälämpötila

pidetään 15-20^o:ssa. Sekoitetaan edelleen kaksi tuntia, min-
 kä jälkeen reaktioseos kaadetaan jään (350 g) päälle. Orgaa-
 ninen faasi erotetaan ja vesipitoinen faasi uutetaan vielä
 kaksi kertaa bentseenillä. Orgaaniset uutteet pestään vedellä,
 5 yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyh-
 jökiertohaihduttimessa. Lyhyttislaus 180-190^o/0,01 torrissa
 tuottaa 1-(2-bentsyylioksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fe-
 nyyli)-2-etoksikarbonyyli-1-metyyli-etyleenioksidin.

Liuokseen, jossa on 215,0 g (0,50 moolia) 1-(2-bentsyy-
 10 lioksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-2-etoksikarbo-
 nyyli-1-metyyli-etyleenioksidia 1,5 litrassa etanolia, lisä-
 tään 250 ml 4N natriumhydroksidiliuosta ja annetaan seistä
 yön yli huoneen lämpötilassa. Tehdään happameksi jääjäähdyte-
 tyllä laimennetulla suolahapolla, minkä jälkeen etanoli haih-
 15 dutetaan varovasti tyhjökiertohaihduttimessa. Jäännös laimen-
 netaan vedellä ja uutetaan kolme kertaa metyleenikloridilla.
 Orgaaniset uutteet pestään vedellä, yhdistetään, kuivataan
 natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjökiertohaihdutti-
 messa. Suhteellisen epästabiili 1-(2-bentsyylioksi-5-kloori-
 20 4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-2-karboksi-1-metyyli-etyleenio-
 ksidi käytetään ilman puhdistusta jatkoreaktioihin.

120,6 g:aan (0,30 moolia) 1-(2-bentsyylioksi-5-kloori-
 4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-2-karboksi-1-metyyli-etyleenio-
 oksidia lisätään 1,1 g kuparijauhetta ja pidetään vesisuihku-
 25 tyhjössä dekarboksyloinnin loppuun asti 130^o:n öljyhaudelämpö-
 tilassa. Näin saatu 2-(2-bentsyylioksi-5-kloori-4-(piperidin-
 1-yyli)-fenyyli)-propionaldehydi tislataan 150-170^o:ssa/0,01
 torrissa.

Esimerkki 5:

30 Liuokseen, jossa on 22,9 g (0,074 moolia) 1-(2-asetoksi-
 5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-1-metyyli-etyleenioksi-
 dia 135 ml:ssa abs. bentseeniä, lisätään 6,4 g (45 mmoolia)
 juuri tislattua booritrifluoridieteraattia ja sekoitetaan voi-
 makkaasti 5 minuuttia. Reaktioseokseen lisätään vettä. Bent-
 35 seenifaasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan natriumsul-
 faatin päällä ja haihdutetaan tyhjökiertohaihduttimessa. Tis-
 laus (kp. 105-115^o/0,02 torria) tuottaa 2-(2-asetoksi-5-kloo-

ri-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propionaldehydin.

Lähtömateriaali voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti:

Seosta, jossa on 2,54 g (10,0 mmoolia) 5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-asetofenonia ja 30 ml etikkahappoanhydridiä, keitetään 3 tuntia palautusjäähdyttäen. Reaktioseos haihdutetaan tyhjökiertohaihduttimessa ja jäännös jaetaan metyleenikloridin ja laimennetun bikarbonaattiliuoksen välillä. Kuivattamisen ja orgaanisen faasin haihduttamisen jälkeen
 10 saatu raakatuote kromatografoidaan petrolieetteri/metyleenikloridilla piihappogeelissä. Tämän jälkeen suoritettava tislauus (kp. $100-110^{\circ}/0,01$ torria) tuottaa 2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-asetofenonin.

Liuokseen, jossa on 18,9 g (0,15 moolia) dimetyylisulfaattia 70 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään huoneen lämpötilassa liuos, jossa on 10,3 g (0,165 moolia) dimetyylisulfidia 30 ml:ssa asetonitriiliä. Sen annetaan seistä yön yli, sitten siihen lisätään huoneen lämpötilassa 8,9 g (0,165 moolia) natriummetylaattia. Tämän jälkeen lisätään 15 minuutin kuluessa
 20 29,5 g (0,10 moolia) 2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-asetofenonia. Dimetyylisulfidi ja liuotin tislataan suurimmaksi osaksi pois, jäännökseen lisätään vettä ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit pestään vedellä, yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjökiertohaihduttimessa. Jäännöksen tislauus (kp. $105-115^{\circ}/0,02$ torria) tuottaa 1-(2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-1-metyyli-etyleenioksidin.

Esimerkki 6:

Liuokseen, jossa on 3,1 g (10,0 moolia) 2-(2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propionaldehydiä 50
 30 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 0,6 g 10 %:sta palladiumhiili-katalysaattoria ja hydrataan 15 tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen suodatetaan pois katalysaattorista ja haihdutetaan tyhjössä. Tislauus (kp. $110-120^{\circ}/0,01$ torria)
 35 tuottaa 2-(2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propanolin.

Esimerkki 7:

Seokseen, jossa on 0,1 g ammoniumnitraattia ja 6,2 g (20 mmoolia) 2-(2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propionaldehydiä 10 ml:ssa abs. etanolia, lisätään
 5 6,7 ml (40 mmoolia) ortomuuraishaishappo-trietyyliesteriä ja sekoitetaan 6 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos hydrolysoidaan tämän jälkeen jäävedellä ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit pestään vedellä, yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan tyhjäkiertohaihduttimessa. Jäännöksen tislauk-
 10 (kp. 170-180°/0,04 torria) tuottaa 2-(2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propionaldehydidietyyliasetaalin.

Esimerkki 8:

Liukokseen, jossa on 3,83 g (10,0 mmoolia) 2-(2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propionaldehydidietyyliasetaalina 30 ml:ssa etanolia, lisätään 10 ml 2N natrionlipeäliuosta ja sekoitetaan 5 tuntia huoneen lämpötilassa. Neutraloidaan laimennetulla suolahappoliuoksella jääjäähdytyksessä ja uutetaan kolme kertaa metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit pestään vedellä, yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan tyhjäkiertohaihduttimessa. Jäännöksen kromatografia petroleieetteri/metyleenikloridilla pihhappogeelissä tuottaa 2-(5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propionaldehydi-dietyyliasetaalina öljynä.
 25 IR (CCl₄): 3600⁻¹ (OH).

Esimerkki 9:

Liukokseen, jossa on 3,23 g (10,0 mmoolia) 2-(2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-1-metoksi-propeenia 40 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 0,5 g 10 %:sta palladiumhiili-katalysaattoria ja hydrataan 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen suodatetaan pois katalysaattorista ja haihdutetaan tyhjöissä. Tislauk-
 30 (120-130°/0,01 torria) tuottaa 2-(2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-1-metoksipropaania.

35 Lähtömateriaali voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti:

Seos, jossa on 18,9 g (55 mmoolia) metoksimetyyli-tri-

fenyyli-fosfoniumkloridia, 9,76 g (33 mmoolia) 2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-asetofenonia ja 2,70 g (50 mmoolia) natriummetylaattia 60 ml:ssa abs. metanolia, pidetään 50 tuntia 50^o:ssa. Se imusuodatetaan ja metanoli poistetaan tyhjökiertohaihduuttimessa. Jäännös otetaan eetteri/petroli-eetteriin. Saostunut trifenyylifosfiinioksidi imusuodatetaan. Suodos haihdutetaan tyhjökiertohaihduuttimessa ja tislataan tämän jälkeen. (Kp. 110-120^o/0,01 torria). Näin saadaan 2-(2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-1-metoksi-propeeni.

Esimerkki 10:

Liukseen, jossa on 2,82 g (10 mmoolia) 2-(5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-1-metoksi-propeenaa 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 0,6 g 10 %:sta palladiumhiili-katalysaattoria ja hydrataan 15 tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen suodatetaan katalysaattorista pois ja haihdutetaan tyhjössä. Tislaus (kp. 120-130^o/0,01 torria) tuottaa 2-(5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-1-metoksi-propaanin.

Lähtömateriaali voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti:

Liukseen, jossa on 3,23 g (10,0 mmoolia) 2-(2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-1-metoksi-propeenaa 30 ml:ssa etanolia, lisätään 10 ml 2N natronlipeäliuosta ja sekoitetaan 14 tuntia huoneen lämpötilassa. Etanoli poistetaan tyhjökiertohaihduuttimessa, jäännös laimennetaan vedellä, neutraloidaan suolahapolla ja uutetaan metyleenikloridilla kolme kertaa. Kuivatuksen ja orgaanisten faasien haihduttamisen jälkeen saatu raakatuote tislataan (kp. 120-130^o/0,01 torria). Saadaan 2-(5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-1-metoksi-propeeni.

Esimerkki 11:

Liukseen, jossa on 32,5 g (10,0 mmoolia) 2-(2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-1-metoksi-propaanaa 30 ml:ssa etanolia, lisätään 10 ml 2N natronlipeäliuosta ja sekoitetaan 14 tuntia huoneen lämpötilassa. Etanoli poistetaan tyhjökiertohaihduuttimessa, jäännös laimennetaan vedellä,

neutraloidaan suolahapolla ja uutetaan kolme kertaa metyleenikloridilla. Kuivatuksen ja orgaanisten faasien haihduttamisen jälkeen saatu raakatuote tislataan (kp. $120-130^{\circ}/0,01$ torria). Saadaan 2-(5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-1-metoksi-propaani.

Esimerkki 12:

Seosta, jossa on 3,25 g (10,0 mmoolia) 2-(2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-1-metoksi-propaania 30 ml:ssa jodivetyhappoa, keitetään 4 tuntia palautusjäähdyttään. Reaktioseos jäähdytetään, laimennetaan vedellä ja uutetaan kolme kertaa metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit pestään vedellä, yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan tyhjökiertohaihduttimessa. Jäännöksen tislauksen (kp. $120-130^{\circ}/0,02$ torria) tuottaa 2-(5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propanolin.

Esimerkki 13:

Liuokseen, jossa on 1,89 g (50 mmoolia) natriumboorihydridiä ja 11,75 g (40 mmoolia) 2-(2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propeenaa 50 ml:ssa diglymeä (dietyleeniglykolidimetyylieetteri), lisätään tipoittain jäähdyttäen 0° :seen ja typpi-atmosfäärissä 10,6 g (75 mmoolia) booritrifluoriditeraaattia 10 ml:ssa diglymeä. Tämän jälkeen sekoitetaan 12 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuos jäähdytetään 0° :seen ja siihen lisätään varovasti 15 ml vettä. Sitten lisätään tipoittain peräkkäin 40 ml 10 %:sta natronlipeäliuosta ja 30 ml 30 %:sta vetyperoksidiliuosta. Reaktioseosta sekoitetaan tämän jälkeen 6 tuntia huoneen lämpötilassa, laimennetaan suurealla määrällä vettä ja uutetaan eetterillä useita kertoja. Eetterifaasit pestään vedellä, yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan tyhjökiertohaihduttimessa. Jäännös tislataan (kp. $120-130^{\circ}/0,02$ torria). Saadaan 2-(5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propanoli.

Lähtömateriaali voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti:

Juuri valmistettuun Grignard-liuokseen, joka sisältää 4,86 g (0,20 moolia) magnesium-lastuja ja 28,4 g (0,20 moolia) metyylijodidia 300 ml:ssa abs. eetteriä, lisätään tipoittain

- huoneen lämpötilassa liuos, jossa on 59,2 g (0,20 moolia) 2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-asetofenonia 500 ml:ssa abs. eetteriä. Tämän jälkeen keitetään 45 minuuttia palautusjäähdyttään ja kaadetaan jää/ammoniumkloridin päälle.
- 5 Eetterifaasi erotetaan ja vesipitoinen faasi uutetaan vielä kaksi kertaa eetterillä. Orgaaniset faasit pestään vedellä, yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjökiertohaihduuttimessa. Jäännökseen lisätään 3,0 g kaliumvetysulfiittia ja tislataan (kp. 110-120⁰/0,02 torria).
- 10 Näin saadaan 2-(2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propeeni.

Esimerkki 14:

- Seosta, jossa on 2,70 g (10,0 mmoolia) 2-(5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propanolia ja 40 ml
- 15 etikkahappoanhydridiä, keitetään 3 tuntia palautusjäähdyttään. Reaktioseos haihdutetaan tyhjökiertohaihduuttimessa ja jäännös jaetaan metyleenikloridin ja laimennetun bikarbonaattiliuoksen välillä. Kuivatuksen ja orgaanisten faasien haihduttamisen jälkeen saatu raakatuote kromatografoidaan petrolieetteri/metyleenikloridilla piihappogeelissä. Tämän jälkeen suori-
- 20 tettava tislauk (kp. 130-140⁰/0,03 torria) tuottaa 1-asetoksi-2-(2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propanin.

Esimerkki 15:

- 25 Suspensioon, jossa on 1,6 g (42 mmoolia) litiumalumiiniumhydridiä 90 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania, lisätään ti-
poittain n. 15 minuutin kuluessa liuos, jossa on 14,2 g (50 mmoolia) 5-kloori-2-metoksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyylietikkahappoa 50 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania. Tämän jälkeen se-
- 30 koitetaan vielä 2 tuntia 50⁰:ssa. Lisätään 50 ml vettä, minkä jälkeen suodatetaan Hyflon kautta ja pestään THF:lla. Liuotin haihdutetaan tyhjökiertohaihduuttimessa ja jäännös jaetaan eetterin ja veden välillä. Eetterifaasit yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjökiertohaihduttimessa. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelissä käyt-
- 35 täen ajoliuoksena kloroformi/etikkaesteriä (1:1). Uudelleen-
- kiteytys eetteri/petrolieetteristä tuottaa 2-(5-kloori-2-

metoksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-etanolin, sp. 56-57°.

Lähtömateriaali voidaan valmistaa seuraavasti:

5 Liuos, jossa on 96 g (0,72 moolia) aluminiumtrikloridia 180 ml:ssa abs. nitrometaania, lisätään tipoittain typpi-atmosfäärissä ja jää/metanoli-jäähdytyksessä seokseen, jossa on 106,2 g (0,60 moolia) 3,4-dikloorianisolia (H.Jamarlik et al, Comptes Rendus Acad.Sci.Ser. C 273, 1756 (1971)) ja 51,1 ml (0,72 moolia) asetyylikloridia, n. 30 minuutin kuluessa niin, että sisälämpötila-alue on 0-5°. Tämän jälkeen sekoitetaan vielä tunnin ajan noin 4-6°:ssa, sitten kaadetaan jään päälle ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaniset uutteen pestään vedellä, yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjökiertohaihduttimessa. Uudelleenkitetyt metanoli/vedestä tuottaa 4,5-dikloori-2-metoksi-asetofenonin, sp. 93-95°.

20 Liuosta, jossa on 76,7 g (0,35 moolia) 4,5-dikloori-2-metoksi-asetofenonia 750 ml:ssa piperidiiniä, pidetään 7 tuntia 170°:ssa autoklaavissa. Reaktioseos haihdutetaan, otetaan etikkaesteriin ja pestään vedellä. Etikkaesteri-uutteet yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjökiertohaihduttimessa. Jäännös kromatografoidaan piihappogee-lissä metyleenikloridilla. Näin saadaan 5-kloori-2-hydroksi-4-(N-piperidino)-asetofenoni, sp. 68..70°.

25 Liuos, jossa on 32,5 g (128 mmoolia) 5-kloori-2-hydroksi-4-(N-piperidino)-asetofenonia ja 75 ml (166 mmoolia) noin 40 %:sta metanolista bentsyylietrietyyliammoniumhydrosidin (Triton B) liuosta 65 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytetään 0°:seen. Näin 6 minuutin kuluessa lisätään tipoittain 14,6 ml (154 mmoolia) dimetyylisulfaattia niin, että sisälämpötila ei ylitä 5°:tta. Reaktioseosta sekoitetaan vielä tunnin ajan 0°:ssa, sitten sitä keitetään noin 30 minuuttia palautusjäähdyttäen. Reaktioseos kaadetaan nyt veden (400 ml) päälle ja uuteaan etikkaesterillä. Yhdistetyt etikkaesterifaasit pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan 35 tyhjökiertohaihduttimessa. Jäännös kiteytetään uudelleen metyleenikloridi/heksaanista ja saadaan 5-kloori-2-metoksi-4-(N-piperidino)-asetonofenoni, sp. 119...120°.

Liuos, jossa on 18,2 g (68 mmoolia) 5-kloori-2-metoksi-4-(piperidin-1-yyli)-asetofenonia ja 4,36 g (136 mmoolia) rikkiä 68 ml:ssa morfoliinia, pidetään 5 tuntia 90^o:ssa. Reak-
tionseos jäähdytetään, laimennetaan etikkaesterillä ja pes-
tään vedellä. Yhdistetyt etikkaesteri-uutteet kuivataan nat-
riumsulfaatin avulla ja haihdutetaan tyhjökiertohaihduttimes-
sa. Kiteytetään uudelleen metyleenikloridi/metanolista, jol-
loin saadaan 5-kloori-2-metoksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli-
tioetikkahappomorfoliiniamidi, sp. 137-139^o.

10 Liuosta, jossa on 11,07 g (30 mmoolia) 5-kloori-2-metok-
si-4-(piperidin-1-yyli)-fenyylietikkahappomorfoliiniamidia
120 ml:ssa jäätikkoa ja 30 ml:ssa kons. suolahappoa, keite-
tään 22 tuntia palautusjäähdyttäen. Reaktioseos jäähdytetään,
laimennetaan vedellä ja uutetaan metyleenikloridilla. Yhdis-
tetyt metyleenikloridifaasit pestään vedellä, kuivataan nat-
riumsulfaatin päällä ja haihdutetaan suurtyhjökiertohaihdutti-
15 messa. Kromatografoidaan pihappogeelissä kloroformi/metano-
lilla (19:1), jolloin saadaan 5-kloori-2-metoksi-4-(piperidin-
1-yyli)-fenyylietikkahappo, joka sulaa metyleenikloridi/hek-
saanilla suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen 120-122^o:ssa.
20 Esimerkki 16:

Liuokseen, jossa on 13,5 g (50 mmoolia) 2-(5-kloori-2-
metoksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-etanolia 150 ml:ssa abs.
pyridiiniä, lisätään 6,12 g (60 mmoolia) etikkahappoanhydridiä
25 ja sekoitetaan yön yli. Tämän jälkeen haihdutetaan tyhjökie-
tohaihduttimessa ja jäännös otetaan metyleenikloridiin, pes-
tään laimennetulla suolahapolla ja vedellä. Orgaaniset faasit
yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan
tyhjökiertohaihduttimessa. Tislaus (120-130^o/0,01 torria) tuot-
taa 1-asetoksi-2-(5-kloori-2-metoksi-4-(piperidin-1-yyli)-fe-
nyyli)-etaanin.
30

Esimerkki 17:

-70^o:seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 3,1 g (10
mmoolia) 1-asetoksi-2-(5-kloori-2-metoksi-4-(piperidin-1-yyli)-
35 fenyyli)-etaanin 70 ml:ssa abs. metyleenikloridia, lisätään
tipoittain noin minuutin kuluessa 1,9 ml (20 mmoolia) boori-
tribromidia. Lämmitetään lyhyeksi aikaa huoneen lämpötilaan,

minkä jälkeen jäähdytetään taas -70° :seen ja hydrolysoidaan vedellä. Jäähdytyskaude poistetaan ja orgaaninen faasi erotetaan. Vesifaasi uutetaan vielä kaksi kertaa metyleenikloridilla. Orgaaniset uutteen pestään vedellä, yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan tyhjökiertohaihduttimessa. Tislaus ($120-130^{\circ}/0,015$ torria) tuottaa 1-asetoksi-2-(5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-etaanin.

Esimerkki 18:

10 Liuokseen, jossa on 2,97 g (10,0 mmoolia) 1-asetoksi-2-(5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-etania 30 ml:ssa etanolia, lisätään 10 ml 2N natronlipeäliuosta ja sekoitetaan 14 tuntia huoneen lämpötilassa. Etanoli poistetaan tyhjökiertohaihduttimessa, jäännös laimennetaan vedellä, neutraaloidaan suolahapolla ja uutetaan kolme kertaa metyleenikloridilla. Kuivatuksen ja orgaanisten faasien haihduttamisen jälkeen saatu raakatuote tislataan (kp. $120-130^{\circ}/0,02$ torria). Saadaan 2-(5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-etanoli.

20 Esimerkki 19:

Liuos, jossa on 8,8 g (0,20 moolia) etyleenioksidia 30 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania, lisätään tiipoittain hitaasti jää/vesi-jäähdytyksessä liuokseen, jossa on 2-asetoksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyli-magnesiumbromidia (valmistettu 25 58,8 g:sta (0,20 moolia) 2-asetoksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-bromibentseeniä ja 4,86 g:sta (0,20 moolia) magnesiumlastuja 45 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania). Tämän jälkeen keitetään vielä tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Reaktioseos jäähdytetään ja hydrolysoidaan varovasti laimennetulla suolahapolla. Tetrahydrofuraani poistetaan tyhjökiertohaihduttimessa ja vesipitoinen faasi uutetaan kolme kertaa metyleenikloridilla, kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan tyhjökiertohaihduttimessa. Jäännöksen tislaus kuulaputkessa ($120-130^{\circ}/0,03$ torria) tuottaa 2-(2-asetoksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyli)-etanolin.

Lähtömateriaali voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti:

109,6 g (0,40 moolia) 2-asetoksi-5-metyyli-4-nitro-bromibentseeniä (W.O.Kermack et al, J.C.S. 1932, 2946) otetaan 1,3 litraan tetrahydrofuraania, siihen lisätään 40 g Raney-nikkeliä ja hydrataan 8 tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän
 5 jälkeen suodatetaan pois katalysaattorista ja haihdutetaan. Lyhyttietislaus 150-170^o:ssa/0,02 torrissa tuottaa 2-asetoksi-4-amino-5-metyyli-bromibentseenin.

78,1 g:aan (0,32 moolia) 2-asetoksi-4-amino-5-metyyli-bromibentseeniä, joka on 700 ml:ssa jääetikkaa, lisätään sekoittaen 104-106^o:ssa 15 minuutin kuluessa 58 g (0,44 moolia) 2,5-dimetoksitetrahydrofuraania. 20 minuutin kuluttua jäädytetään nopeasti ja jääetikka haihdutetaan tyhjökiertohaihduttimessa. Jäännös otetaan metyleenikloridiin ja pestään kolme
 10 kertaa vedellä. Kuivatuksen ja orgaanisten faasien haihduttamisen jälkeen saatu raakatuote kromatografoidaan petrolieetteri/eetterillä piihappogeelissä. Puhtaat fraktiot tislataan tämän jälkeen kuulaputkessa (110-120^o/0,04 torria), jolloin saadaan 2-asetoksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-bromibentseeniä.
Esimerkki 20:

20 Suspensioon, jossa on 0,8 g (20 mmoolia) litiumaluminiumhydridiä 50 ml:ssa abs. eetteriä, lisätään tipoittain typiatmosfäärissä sekoittaen ja jääjäähdytyksessä 0-5^o:ssa 30 minuutin kuluessa 3,57 g (10,0 mmoolia) 3,5-dimetyyli-6-dibentsyyliamino-bentsofuran-2(3H)-onia, joka on liuotettu 100 ml:
 25 aan abs. eetteriä. Tämän jälkeen sekoitetaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Lisäämällä varovasti tipoittain n. 10 ml vettä jääjäähdytyksessä hajotetaan litiumaluminiumkompleksi. 1N suolahappoliuoksella tehdään heikosti happameksi ja uutetaan 5 kertaa metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit yhdistetään,
 30 kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjökiertohaihduttimessa. Näin saadaan 2-(4-dibentsyyliamino-2-hydroksi-5-metyyli-fenyyli)-propanolia.

Esimerkki 21:

Seos, jossa on 3,61 g (10,0 mmoolia) raakaa 2-(4-dibentsyyliamino-2-hydroksi-5-metyyli-fenyyli)-propanolia ja 40 ml pivaliinihappoanhydridiä, pidetään 3 tuntia 120^o:ssa. Reaktio-
 35 seos jäädytetään, hydrolysoidaan varovasti vedellä ja uute-

taan sitten kolme kertaa metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit pestään laimennetulla natriumbikarbonaattiliuoksella, yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjökiertohaihduttimessa. Jäännös kromatografoidaan petroli-

5 eetteri/metyleenikloridilla piihappogeelissä. Näin saadaan 2-(4-dibentsyyliamino-5-metyyli-2-pivaloyylioksi-fenyyli)-1-pivaloyylioksi-propaani öljynä.

Esimerkki 22:

Seokseen, jossa on 3,50 g (10,0 mmoolia) raakaa 2-(4-

10 amino-5-metyyli-2-pivaloyylioksi-fenyyli)-1-pivaloyylioksi-propaania 50 ml:ssa jääetikkaa, lisätään sekoittaen 104-106^o:ssa 5 minuutin kuluessa 1,95 g (15,0 mmoolia) 2,5-dimetoksi-tetrahydrofuraania. 5 lisäminuutin jälkeen jäähdytetään nopeasti ja jääetikka haihdutetaan tyhjökiertohaihduttimessa.

15 Jäännös otetaan metyleenikloridiin ja pestään kolme kertaa vedellä. Kuivattamisen ja orgaanisten faasien haihduttamisen jälkeen saatu raakatuote kromatografoidaan petrolieetteri/eetterillä piihappogeelissä. Tämän jälkeen puhtaat fraktiot tislataan kuulaputkessa (180-190^o/0,05 torria), jolloin sa-

20 daan 2-(5-metyyli-2-pivaloyylioksi-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyli)-1-pivaloyylioksi-propaani.

Lähtömateriaali voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti:

Liuokseen, jossa on 5,30 g (10,0 mmoolia) 2-(4-dibent-

25 syyliamino-5-metyyli-2-pivaloyylioksi-fenyyli)-1-pivaloyylioksi-propaania 30 ml:ssa dioksaania, lisätään 0,6 g 10 %:sta palladium-hiili-katalysaattoria ja hydrataan 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen suodatetaan katalysaattoris-

30 ta pois ja haihdutetaan tyhjökiertohaihduttimessa. Näin saadaan 2-(4-amino-5-metyyli-2-pivaloyylioksi-fenyyli)-1-pivaloyylioksi-propaani, joka käytetään ilman lisäpuhdistusta seuraavassa vaiheessa.

Esimerkki 23:

Liuokseen, jossa on 4,00 g (10,0 mmoolia) 2-(5-metyyli-

35 2-pivaloyylioksi-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyli)-1-pivaloyylioksi-propaania 30 ml:ssa etanolia, lisätään 10 ml 3N natronlipeäliuosta ja sekoitetaan 15 tuntia huoneen lämpötilassa. Etano-

- li poistetaan tyhjökiertohaihduttimessa, jäännös laimennetaan vedellä, neutraloidaan laimennetulla suolahapolla ja uutetaan kolme kertaa metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan tyhjökiertohaihduttimessa. Uudelleenkiteytys di-isopropyylieteristä tuottaa 2-(2-hydroksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyli)-propanolia, sp. 117-118°.

Esimerkki 24:

- Tabletit, jotka sisältävät 25 mg vaikuttavaa ainetta, esim. 2-(5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propan-1-olia, voidaan valmistaa seuraavasti:

Aineosat (1000 tablettia varten):

	vaikuttavaa ainetta	25,0 g
	laktoosia	100,7 g
15	vehnätärkkelystä	7,5 g
	polyetyleeniglykoli 6000	5,0 g
	talkkia	5,0 g
	magnesiumstearaattia	1,8 g
	demineralisoitua vettä	q.s.

Valmistus:

- Kaikki kiinteät aineosat puristetaan ensin seulan läpi, jonka silmäkoko on 0,6 mm. Sitten sekoitetaan vaikuttava aine, laktoosi, talkki, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä keskenään. Tärkkelyksen loppuosa suspendoidaan 40 ml:aan vettä ja tämä suspensio lisätään polyetyleeniglykolin 100 ml:ssa vettä olevaan kiehuvaan liuokseen. Saatu tärkkelysliisteri lisätään päämäärään ja seos granuloidaan, tarvittaessa lisäämällä vettä. Granulaatti kuivataan yön yli 35°:ssa, puristetaan seulan läpi, jonka silmäkoko on 1,2 mm ja puristetaan molemmin puolin koveriksi tableteiksi, joiden läpimitta on n. 6 mm.

Esimerkki 25:

- Purutabletit, jotka sisältävät 30 mg vaikuttavaa ainetta, esim. 2-(5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propan-1-olia, voidaan valmistaa seuraavasti:

Koostumus (1000 tablettia varten):

	vaikuttavaa ainetta	30,0 g
	manniittia	267,0 g
	laktoosia	179,5 g
5	talkkia	20,0 g
	glysiiniä	12,5 g
	steariinihappoa	10,0 g
	sakariinia	1,0 g
	5 %:sta gelatiiniliuosta	q.s.

10 Valmistus:

Kaikki kiinteät ainekset puristetaan ensin seulan läpi, jonka silmäkoko on 0,25 mm. Manniitti ja laktoosi sekoitetaan, granuloidaan lisäämällä gelatiiniliuos, puristetaan seulan läpi, jonka silmäkoko on 2 mm, kuivataan 50^o:ssa ja puristetaan vielä kerran seulan läpi, jonka silmäkoko on 1,7 mm. Vaikuttava aine, glysiini ja sakariini sekoitetaan huolellisesti keskenään, manniitti, laktoosigranulaatti, steariinihappo ja talkki lisätään, sitten nämä kaikki sekoitetaan perusteellisesti keskenään ja puristetaan molemmiin puolin koveriksi tableteiksi, joiden läpimitta on 100 mm ja joiden pinnalla on murtoura.

Esimerkki 26:

Tabletit, jotka sisältävät 100 mg vaikuttavaa ainetta, esim. 2-(5-metyyli-2-hydroksi-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyli)-propan-1-olia, voidaan valmistaa seuraavasti:

25 Koostumus (1000 tablettia varten):

	vaikuttavaa ainetta	100,0 g
	laktoosia	248,5 g
	maissitärkkelystä	17,5 g
	polyetyleeniglykoli 6000	5,0 g
30	talkkia	15,0 g
	magnesiumstearaattia	4,0 g
	demineralisoitua vettä	q.s.

Valmistus:

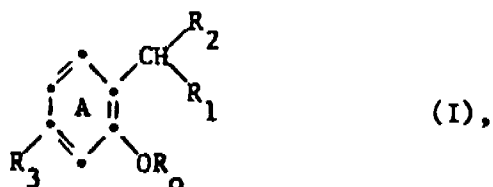
Kiinteät aineosat pudistetaan ensin seulan läpi, jonka silmäkoko on 0,6 mm. Sitten vaikuttava aine, laktoosi, talkki, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä sekoitetaan hyvin keskenään. Loput tärkkelyksestä suspendoidaan 65 ml:aan

vettä ja tämä suspensio lisätään polyetyleeniglykolin 260 ml:ssa vettä olevaan kiehuvaan liuokseen. Saatu liisteri lisätään jauhemaisiin aineisiin, nämä kaikki sekoitetaan keskenään ja granuloidaan tarvittaessa lisäämällä vettä. Granulaat-
5 ti kuivataan yön yli 35^o:ssa, puristetaan seulan läpi, jonka silmäkoko on 1,2 mm, ja puristetaan moelmmmin puolin koveriksi tableteiksi, joiden läpimitta on noin 10 mm ja joissa on murtoura pinnalla.

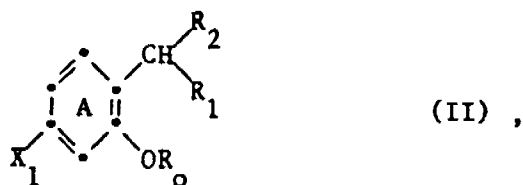
Vastaavalla, esimerkeissä 22-24 esitetyllä tavalla voi-
10 daan valmistaa kaikki keksinnön mukaiset yhdisteet.

Patenttivaatimukset:

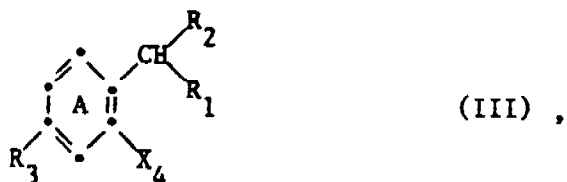
1. Menetelmä yleisen kaavan (I)



mukaisten fenoli-johdannaisten ja niiden suolojen ja isomeerien valmistamiseksi, missä kaavassa R_o merkitsee vetyä tai asyyliä, R_1 merkitsee hydroksimetyyliä, esteröityä tai eetteröityä hydroksimetyyliä, formyyliä tai asetalisoitua formyyliä, R_2 merkitsee vetyä tai alifaattista tähdettä, R_3 merkitsee kahdella yksiarvoisella hiilivetytähdeellä tai yhdellä kaksiarvoisella, mahdollisesti vähintään yhdellä heteroatomilla katkaistulla hiilivetytähdeellä disubstituoitua aminoryhmää ja aromaattinen rengas A voi olla lisäksi substituoitu, t u n n e t t u siitä, että kaavan



mukaisessa yhdisteessä, sen suolassa tai isomeerissä, jossa X_1 merkitsee tähteenä R_3 muunnettavaa tähdettä, muunnetaan X_1 tähteenä R_3 , tai kaavan



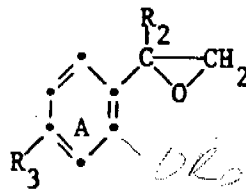
mukaisessa yhdisteessä, sen suolassa tai isomeerissä, jossa X_4 merkitsee ryhmäksi $-OR_o$ muunnettavaa tähdettä, muunnetaan tähde X_4 tähteenä $-OR_o$, tai kaavan



(IV)

- mukaisessa yhdisteessä tai sen suolassa, jossa X_5 merkitsee kaavan $-\text{CH}(\text{R}_2)-\text{R}_1$ mukaiseksi ryhmäksi muunnettavaa tähdettä, muunnetaan X_5 kaavan $-\text{CH}(\text{R}_2)-\text{R}_1$ mukaiseksi ryhmäksi ja haluttaessa muunnetaan saatu keksinnön mukainen yhdiste joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai haluttaessa muunnetaan saatu suola vapaaksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi suolaksi ja/tai haluttaessa muunnetaan saatu keksinnön mukainen, suolan muodostavia ominaisuuksia omaava yhdiste suolaksi ja/tai erotetaan haluttaessa saatu isomeeriseos yksittäisiksi komponenteiksi.

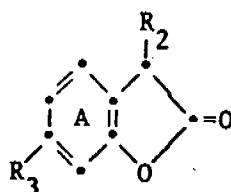
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että kaavan



(IV'')

- mukaisessa yhdisteessä avataan oksiraanirengas Lewis-hapon läsnäollessa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 merkitsee formyyliä, ja asetalisoidaan formyyli haluttaessa siinänsä tunnetulla tavalla, tai hydroksimetyyliksi R_1 ja esteroïdään tai eetteröidään puolestaan tämä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että kaavan



(IV')

mukainen yhdiste pelkistetään pelkistysaineen avulla kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 on hydroksimetyyli.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että pelkistetään 5-kloori-3-metyyli-6-mor-
5 folino-bentsofuran-2(3H)-oni litiumaluminiumhydridillä 2-(5-
kloori-2-hydroksi-4-morfolino-fenyyli)-propan-1-oliksi.

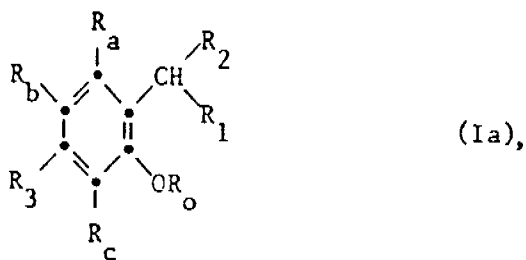
5. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että lähdetään menetelmän jossakin
vaiheessa välituotteena saatavasta yhdisteestä ja suoritetaan
10 puuttuvat vaiheet tai käytetään lähtöaine suolan muodossa tai
muodostetaan se etenkin reaktio-olosuhteissa.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen
yhdiste tai sen suola tai isomeerejä, joissa R_0 merkitsee ve-
15 tyä, alempialkanoyyli- tai aryylialempialkanoyylitähdettä, R_1
merkitsee hydroksimetyyliä, karboksyylihapolla esteröityä tai
alkoholilla eetteröityä hydroksimetyyliä, formyyliä tai alko-
holilla asetalisoitua formyyliä, R_2 merkitsee tyydytettyä ja
substituimatonta alifaattista tähdettä, R_3 merkitsee kahdel-
20 la yksiarvoisella alifaattisella tähteellä disubstituoitua
aminoryhmää tai yhdellä kaksiarvoisella, mahdollisesti atsal-
la, N-alempialkyyliatsalla, oksalla tai tialla katkaistulla
alifaattisella tähteellä disubstituoitua aminoryhmää ja aro-
maattinen rengas A on lisäksi alifaattisella tähteellä, alem-
25 pialkoksisilla, alempialkyyliotiolla, alempialkaanisulfinyyli-
lillä, alempialkaanisulfonyyllillä, hydroksilla, halogeenilla,
alempialkanoyylioksilla, alempialkanoyyllillä ja/tai nitrolla
yhden tai useamman kerran substituoitu tai se voi olla substi-
tuoimaton lukuunottamatta tähdettä R_3 .

7. Jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukainen menetelmä,
30 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen
yhdiste tai sen suola tai isomeerejä, joissa R_0 merkitsee ve-
tyä, alempialkanoyyliä tai fenyylialempialkanoyyliä, jolloin
fenyyliitähde voi olla yhden tai useamman kerran alempialkyy-
35 lillä, hydroksialempialkyyllillä, halogeenialempialkyyllillä,
alempialkenyyllillä, 3- tai 4-jäsenisellä alempialkyleenillä,
alempialkoksisilla, alempialkyyliotiolla, alempialkaanisulfinyy-

lillä, alempialkaanisulfonyyllillä, hydroksilla, halogeenilla, alempialkanoyylioksilla, alempialkanoyyllillä ja/tai nitrolla substituoitu tai se voi olla substituimaton, R_1 merkitsee hydroksimetyyliä, mahdollisesti substituoidulla alempialkaanikarboksyylilihapolla esteröityä tai alempialkanolilla eetteröityä hydroksimetyyliä, formyyliä tai alempialkanolilla asetalisoitua formyyliä, R_2 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä ja R_3 merkitsee toisaalta N,N-di-alempialkyyli-amino, N-sykloalempialkyyli-N-alempialkyyliamino, N-alempialkyyli-N-fenyylialempialkyyli-amino, N,N-di-sykloalempialkyylialempialkyyli-amino, N-sykloalempialkyyli-N-fenyylialempialkyyli-amino tai N,N-di-fenyylialempialkyyli-amino tai R_3 merkitsee toisaalta kulloinkin 5-...8-jäsenistä alempialkyleeniamino, alempialkenyleenialmino, monoatsalla, N'-alempialkyyli-monoatsalla, mono-oksalla tai monotialla katkaistua alempialkyleeniamino, monoatsalla, N'-alempialkyyli-monoatsalla, mono-oksalla tai monotialla katkaisua alempialkenyleeniamino tai yhden tai kaksi orto-anelloitua bentsojärjestelmää sisältävää alempialkyleeni- tai vast. alempialkenyleeni-amino, jolloin alempialkyleeni tai vast. alempialkenyleeni voi olla haarautumaton tai haarautunut ja sisältää 4-14, etenkin 4-7 C-atomia ja/tai se voi sisältää yhden tai kaksi orto-anelloitua bentsojärjestelmää ja fenyyli tai bentso voi olla kulloinkin yhden tai useamman kerran alempialkyyllillä, hydroksialempialkyyllillä, halogeenialempialkyyllillä, alempialkenyyllillä, 3- tai 4-jäsenisellä alempialkyleenillä, alempialkoksilla, alempialkyyli-tiolla, alempialkaanisulfinyyllillä, alempialkaanisulfonyyllillä, hydroksilla, halogeenilla, alempialkanoyylioksilla, alempialkanoyyllillä ja/tai nitrolla substituoitu tai se voi olla substituimaton, ja aromaattinen rengas A on yhden tai useamman kerran alempialkyyllillä, hydroksialempialkyyllillä, halogeenialempialkyyllillä, alempialkenyyllillä, 3- tai 4-jäsenisellä alempialkyleenillä, alempialkoksilla, alempialkyyli-tiolla, alempialkaanisulfinyyllillä, alempialkaanisulfonyyllillä, hydroksilla, halogeenilla, alempialkanoyylioksilla, alempialkanoyyllillä ja/tai nitrolla substituoitu tai se voi olla substituimaton lukuunottamatta tähdettä R_3 .

8. Jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan



mukainen yhdiste tai sen suola tai isomeerejä, joissa R_o merkitsee vetyä tai alempialkanoyyliä, R_1 merkitsee hydroksime-
 5 tyyliä, alempialkanoyylioksimetyyliä, alempialkoksimetyyliä, formyylia tai dialempialkoksimetyyliä, R_2 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä, R_3 merkitsee toisaalta N,N-di-fenyylialempi-alkyyli-aminoä tai R_3 merkitsee toisaalta kulloiniin 5-...8-jäsenistä alempialkyleeniaminoä, mono-oksalla katkaistua alem-
 10 pialkyleeniaminoä tai orto-anelloidun bentsojärjestelmän sisältävää alempialkyleeniaminoä tai vast. alempialkenyleeniaminoä, ja/tai R_a , R_b ja R_c merkitsevät toisistaanriippumatta vetyä, alempialkyyliä tai halogeenia.

9. Jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukainen menetelmä,
 15 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (Ia) mukainen yhdiste tai sen suola tai isomeerejä, jossa R_o merkitsee vetyä tai alempialkanoyyliä, R_1 merkitsee hydroksimetyyliä, alempialkanoyylioksimetyyliä, alempialkoksimetyyliä, formyylia tai dialempialkoksimetyyliä, R_2 merkitsee vetyä tai alem-
 20 pialkyyliä, R_3 merkitsee di-alempialkyyli-aminoä, 5-...8-jäsenistä alempialkyleeniaminoä, 5-...8-jäsenistä alempialkenyleeniaminoä tai 5-...8-jäsenistä mono-oksa-alempialkyleeniaminoä ja R_a sekä R_c merkitsevät vetyä ja R_b merkitsee halogeenia.

25 10. Jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(5-kloori-2-hydroksi-4-morfolino-fenyyl)-propan-1-oli, 2-(2-hydroksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyl)-propan-1-oli, 2-(2-hydroksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyl)-propaanaali tai
 30 sen isomeeri tai 2-(5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyl)-propa-

- noli,
 2-(2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propio-
 nialdehydi,
 2-(2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propa-
 5 noli,
 2-(2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propio-
 nialdehydi,
 2-(5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-propio-
 nialdehydi-dietyyliasetaaali,
 10 2-(2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-1-metok-
 sipropaani,
 2-(5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-1-metok-
 sipropaani,
 1-asetoksi-2-(2-asetoksi-5-kloori-4-(piperidin-1-yyli)-fenyy-
 15 li)-propaani,
 1-asetoksi-2-(5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyy-
 li)-etaani,
 2-(5-kloori-2-hydroksi-4-(piperidin-1-yyli)-fenyyli)-etanoli,
 2-(2-asetoksi-5-metyyli-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyli)-etanoli,
 20 2-(4-dibentsyyliamino-2-hydroksi-5-metyyli-fenyyli)-propanoli,
 2-(4-dibentsyyliamino-5-metyyli-2-pivaloyylioksi-fenyyli)-1-
 pivaloyylioksi-propaani tai
 2-(5-metyyli-2-pivaloyylioksi-4-(pyrrol-1-yyli)-fenyyli)-1-
 pivaloyylioksi-propaani.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI

CH

DE

DK

FR

14 2007534 (A61K 27/00)

GB

NO

SE

US

P 3855291 (C07C 103/38)

EP H 82109 (COTD 295/17)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Ejla Pastre

Allekirjoitus