



F1000092399B



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

92399

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 11 1994

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 417/12 // (C 07D 417/12, 311:04, 277:34)
(C 07D 417/12, 311:22, 277:34)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	880510
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	04.02.88
(24) Alkupäivä - Löpdag	04.02.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	05.08.88
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.07.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
04.02.87 JP 62-22508 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Sankyo Company Limited, 5-1 Nihonbashi, Honcho, 3-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Yoshioka, Takao, c/o Sankyo Company Limited, No. 2-58, 1-chome, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140, Japan, (JP)
2. Horikoshi, Hiroyoshi, c/o Sankyo Company Limited, No. 2-58, 1-chome, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140, Japan, (JP)
3. Kanai, Tsutomu, c/o Sankyo Company Limited, No. 2-58, 1-chome, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140, Japan, (JP)
4. Hasegawa, Kazuo, c/o Sankyo Company Limited, No. 2-58, 1-chome, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140, Japan, (JP)
5. Aizawa, Yuichi, c/o Sankyo Company Limited, No. 2-58, 1-chome, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Forssén & Salomaa Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä lääkeaineena käyttökelpoisen tiatsolidinonin johdannaisen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av som läkemedel användbart tiatsolidinonderivat

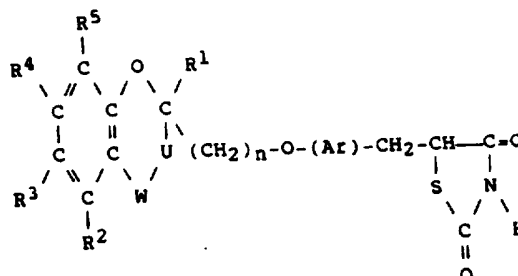
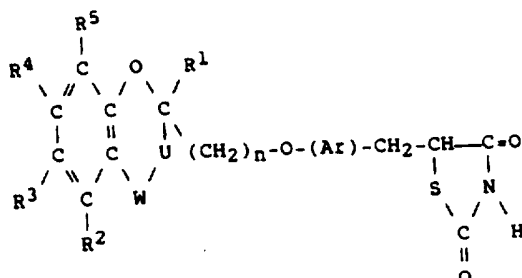
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 139421 (C 07D 417/12), EP A 207581 (C 07D 417/12),
CA 104 (1986) 207256z

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Kaavan (I) mukaiset tiatsolidinonin johdannaiset:

Thiazolidinonderivat med formeln (I):



jossa R^1, R^2, R^3, R^4 ja R^5 ovat erilaisia atomeja tai orgaanisia ryhmiä, Ar on aromaattinen ryhmä ja n on kokonaisluku, omaavat arvokkaita farmakologisia vaikutuksia mm. kyvyn alentaa veren glukoosiarvoja ja veren lipidiarvoja.

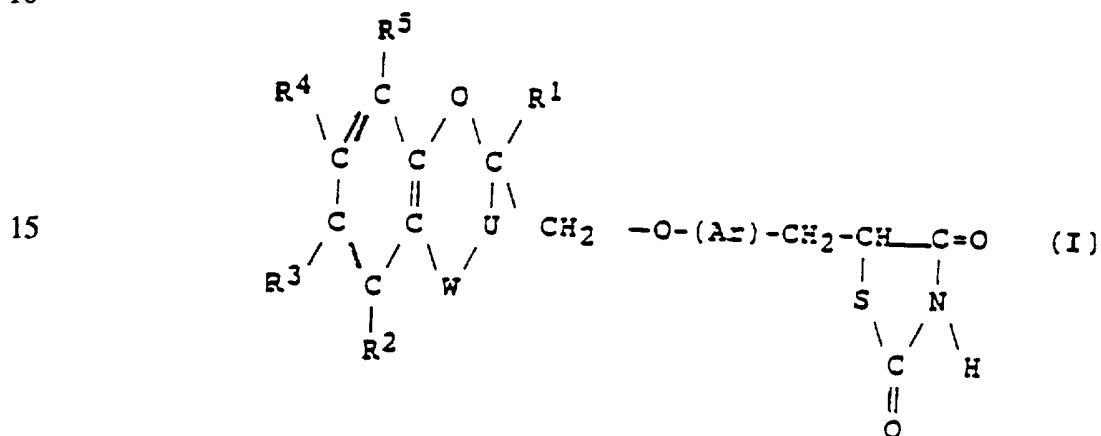
där R^1, R^2, R^3, R^4 och R^5 är olika slags atomer eller organiska grupper, Ar är en aromatisk grupp och n är ett heltal, har värdefulla farmakologiska effekter, bl.a. förmågan att sänka blodets glukosvärden och blodets lipidvärden.

Menetelmä lääkeaineena käyttökelpoisen tiatsolidinonin
johdannaisen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av som läkemedel
användbart tiazolidinoderivat

5

Keksinnön kohteena on menetelmä seuraavan kaavan (I) mukaisen lääkeai-
neena käyttökelpoisen tiatsolidinonijohdannaisen valmistamiseksi:

10



jossa:

R¹ on C₁-C₄ alkyyliryhmä;

25

R², R⁴ ja R⁵ on riippumattomasti toisistaan valittu ryhmästä, johon kuu-
luu: vetyatomi; C₁-C₄ alkyyliryhmät; halogeeniatomit; hydroksiryhmä;
substituoitu C₁-C₃-alkoksiryhmä, jossa substituentti on valittu ryhmäs-
tä, johon kuuluu substituentit (c); nitroryhmä;

30

R³ on vetyatomi, C₁-C₄ alkyyliryhmä, halogeeniatomi, C₁-C₄ alkanoyyli-
ryhmä, karboksiryhmä, C₂-C₅ alkoksikarbonyyliryhmä, nitroryhmä, amino-
ryhmä

35

tai

R³ on hydroksiryhmä sillä edellytyksellä, että ainakin yksi ryhmistä
R², R⁴ ja R⁵ on halogeeniatomi, hydroksiryhmä, substituoitu alkoksiryhmä,

jossa on ainakin yksi substituentti, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit (c), tai nitroryhmä;

Ar on fenyleeniryhmä;

5

W on metyleeniryhmä tai karbonyyliryhmä;

U on metyleeniryhmä;

10 tai W-U voi olla hiili-hiili kaksoissidos; ja

substituentit (c):

karboksiryhmä ja C₂-C₇ alkoksikarbonyyliryhmät;

15

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi.

Esillä oleva keksintö koskee ryhmää uusia tiatsolidinonin johdannaisia, joilla on arvokkaita ominaisuuksia sokeritaudin käsittelyn ja ennalta-

20

ehkäisyn yhteydessä.

Tämän keksinnön mukaisista yhdisteistä on erityistä käyttöä veren glukosiarvojen alentamiseksi, ja ne ovat siksi käyttökelpoisia sokeritaudin ja sen jälkisairauksien hoidossa. Niillä on myös kyky alentaa veren lipidiarvoja ja niitä voidaan siten käyttää veren runsasrasvaisuuden hoidossa.

25

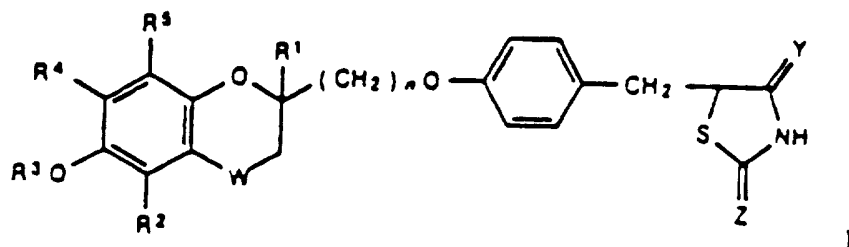
Useita tiatsolidinonin johdannaisia, joilla on kyky alentaa veren libidi- ja veren sokeriarvoja, on esitetty US-patentissa n:o 4 572 912 ja US-patenttihakemuksessa n:o 833 867, joka on jätetty 25.2.1986. Muita tiatsolidinonin johdannaisia, joilla on saman tyyppinen vaikutus, on esitetty Euroopan patenttijulkaisussa n:o 8203; mutta nämä yhdisteet ovat rakenteellisesti kauempana tämän keksinnön yhdisteistä.

30

Tiatsolidinin johdannaisia on myös esitetty hakijan JP-julkaisussa 61 36,284, Chemical Abstracts 104:207256Z runsasrasvaisuuden ja kolesteroli-
lipitoisuuden käsittelyyn. Kaavan I mukaisia

5

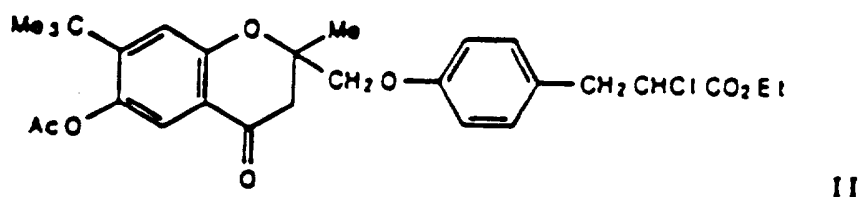
10



yhdisteitä, joissa $R^1, R^2 = H$, alkyyli; $R^3 = H$, asyyli, (substituoitu) arom.asyyli; $R^4, R^5 = H$, alkyyli, alkoksi; $n = 1-3$; $W = CO, CHOR^{3-}$; $Y = O, NH$; $Z = O, NH$ valmistetaan kuumentamalla esterin II

15

20



ja sulfofaanin seosta lämpötilassa 120 - 130°C 4 tuntia. Kun on käsitel-
ty yhdisteillä $HOCH_2CH_2OMe$, H_2O ja väk. HCl lämpötilassa 70 - 90°C, 2,5
tuntia, saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä ($R^1 = Me$, $R^2 = R^3 = R^5 = H$,
 $R^4 = Me_3C$, $W = CO$, $n = 1$, $Y = Z = O$).

Olemme nyt löytäneet uuden ryhmän tiatsolidinin johdannaisia, joilla
on kyky alentaa veren glukoosiarvoja ja estää aldoosireduktaasia ja
joilla on kyky alentaa veren lipidiarvoja. Sen lisäksi esillä olevan
keksinnön mukaisilla yhdisteillä on se erityinen etu, että niillä on
alhainen toksisuus ja että veren glukoosiarvojen vähenemisen kesto on
pitkä. Tämän johdosta keksinnön mukaisten yhdisteiden odotetaan olevan
erityisen arvokkaita sokeritaudin ja sen eri komplikaatioiden hoidossa.

35

Esillä olevan keksinnön eräänä tarkoituksena on siksi aikaansaada ryhmä uusia yhdisteitä, joilla on kyky alentaa veren glukoosiarvoja.

5 Keksin­nön avulla voidaan aikaansaada farmaseuttisia koostumuksia soke-
ritaudin ja runsasrasvaisuuden käsittelyyn, jotka sisältävät näitä
yhdisteitä aktiivisena ainesosana.

10 Keksin­nöllä voidaan aikaansaada menetelmiä ihmisten ja muiden eläinten
käsittelyyn, joissa käytetään näitä yhdisteitä.

Keksin­nön avulla voidaan saada farmaseuttisia koostumuksia, jotka kä-
sittävät kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväk-
syttävän suolan yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai
laimentimen kanssa.

15 Vielä lisäksi keksinnön avulla voidaan saada menetelmä veren lipidi- ja
veren glukoosiarvojen alentamiseksi eläimissä, erikoisesti nisäkkäissä,
esim. ihmisessä, annostelemalla mainitulle eläimelle vaikuttavan määrän
kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää
20 suolaa.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Esillä olevan keksinnön mukaisissa yhdisteissä, joissa R^1 on C_1 - C_4 -al-
25 kyyli­ryhmä, tämä voi olla suora tai haarautunut alkyyliryhmä, jossa on
1-4 hiiliatomia. Erityisiä esimerkkejä sellaisista alkyyliryhmistä,
joita R^1 voi olla, ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-,
butyyli­ryhmät, joista metyyli- ja etyyli­ryhmät ovat kaikkein edulli-
simmat.

30 Kun R^2, R^3, R^4 ja R^5 tarkoittavat alkyyliryhmää, tällä voi olla 1-4 hii-
liatomia ja se voi olla suora tai haarautunut ryhmä. Erityisiä esimerk-
kejä sellaisista alkyyliryhmistä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-,
isopropyyli- ja butyyli­ryhmät.

35

Kun R^2, R^3, R^4 tai R^5 on halogeeniatomi, tämä on edullisesti fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomi, joista fluori- ja klooriatomit ovat edullisemmat.

- 5 Kun R^2, R^3, R^4 tai R^5 tarkoittaa hydroksiryhmää, tämä voi olla vapaa hydroksiryhmä tai se voi olla suojattu yhdellä niistä suojaavilla ryhmillä, jotka on lueteltu seuraavassa (C_1-C_7 alkanoyyliryhmät; substituoidut C_2-C_7 alkanoyyliryhmät, joissa on ainakin yksi substituentti, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit (c)), jotka on määritelty edellä ja joista on esimerkit.

- 15 Kun R^3 tarkoittaa alkanoyyliryhmää, tähän sisältyy 1-7 hiiliatomia, mukaanlukien karbonyyliryhmän hiiliatomi, ja se voi olla suora tai haarautunut ketju. Näistä ryhmistä ne alkanoyyliryhmät, joihin sisältyy 2-4 hiiliatomia, voidaan jos halutaan substituoida yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit (c), jotka määriteltiin edellä ja joista on esimerkit.

- 20 Jos R^3 tai substituentti (c) on alkoksikarbonyyliryhmä, tällä on kaiken kaikkiaan 2-5 vast. 2-7 hiiliatomia, toisin sanoen alkoksiosassa on 1-4 vast. 1-6 hiiliatomia. Erityisiä esimerkkejä näistä ryhmistä ovat metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-, propoksikarbonyyli-, isopropoksikarbonyyli-, butoksikarbonyyli-, isobutoksikarbonyyli-, sek.-butoksikarbonyyli- ja t-butoksikarbonyyli- ja karbonyyliryhmät.

- 25 : Ryhmän Ar tarkoittama fenyleeniryhmä voi olla p-fenyleeni-, o-fenyleeni tai m-fenyleeniryhmä.

- 30 W voi olla metyleeni- ($-CH_2-$) ryhmä, tai karbonyyli- ($>C=O$) ryhmä.

Vaihtoehtoisesti W ja U voivat yhdessä muodostaa kaksoissidoksen, esim. kuten on kuvattu kaavojen (I-4) mukaisten yhdisteiden avulla, jotka kuvataan myöhemmin.

- 35 U on edullisesti metyleeniryhmä. Mutta, kuten mainittiin edellä, se voi muodostaa kaksoissidoksen W:n kanssa tai, kun W on karbonyyliryhmä, U

voi yhdessä R^1 :n kanssa ja hiiliatomin kanssa, johon R^1 :n tarkoittama ryhmä liittyy, muodostaa kaavan $-CH=C<$ mukaisen ryhmän.

- 5 Vaihtoehtoisesti U voi tarkoittaa hiili-hiili yksinkertaista sidosta, joka tarkoittaa suoraa sidosta W:n tarkoittaman ryhmän hiiliatomin ja R^1 :n tarkoittaman ryhmän, johon se on liittynyt, välillä.

- 10 Keksinnön mukaisiin edullisiin yhdisteisiin kuuluvat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa:

Ar on p-fenyleeniryhmä, o-fenyleeniryhmä tai m-fenyleeniryhmä; edullisesti p-fenyleeniryhmä.

- 15 Esimerkkejä edullisista ryhmistä, joita R^2 voi tarkoittaa, ovat metyyli-, isopropyli-, hydroksimetyyli-, asetoksimetyyli-, formyyl-, karboksi-, etoksikarbonyyli-, hydroksi-, metoksi-, karboksimetoksi-, etoksikarbonyylimetoksi-, metoksikarbonyyli- ja 2-metoksietyyliryhmät ja vety- ja fluoriatomit.

- 20 Esimerkkejä edullisista ryhmistä, joita R^3 voi tarkoittaa, ovat metyyli-, etyyli-, isopropyli-, butyyli-, sek-butyli-, t-butyli-, karboksi-, etoksikarbonyyli-, hydroksi-, formyyl-, asetyyli-, 1-hydroksiiminoetyyli-, propionyyli-, isobutyryyli-, heptanoyyli-, 3-karboksipropionyyli-, hydroksimetyyli-, nitro-, amino-, asetamido-, dimetyyliamino- ja vety-, kloori- ja fluoriatomit.

- 25 Esimerkkejä edullisista ryhmistä, joita R^4 voi tarkoittaa, ovat metyyli-, t-butyli-, hydroksi-, karboksimetoksi-, etoksikarbonyylimetoksi-, t-butoksikarbonyylimetoksi-, 3-karboksipropoksi-, 1-metyyli-1-karboksipropoksi-, formyyl-, asetoksi-, 3-karboksipropionyyli-, asetyyli-, karboksi-, metoksi-, hydroksimetyyli-, etoksikarbonyyli- ja propionyylioksiryhmät ja vety-, kloori- ja fluoriatomit.

- 35 Esimerkkejä edullisista ryhmistä, joita R^5 voi tarkoittaa, ovat metyyli-, isopropyli-, t-butyli-, butyyli-, asetyyli-, metoksi-, hydrok-

si-, asetoksi-, hydroksimetyyli-, karboksi-, formylyli-, propyyli-, nitro-, amino-, asetamido- ja vety-, bromi- ja fluoriatomit.

Kun keksinnön mukaiset yhdisteet sisältävät happoryhmän molekyylissään, esimerkiksi kun ne sisältävät karboksiryhmän [esimerkiksi jos (c) on karboksiryhmä] niin keksinnön mukaiset yhdisteet voivat muodostaa suoloja kationeiden kanssa. Sellaisten suolojen luonnetta ei rajoiteta millään tavalla, sillä ehdolla, että kun niitä käytetään terapeuttiseen tarkoitukseen, ne ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä, mikä, kuten alalla hyvin tiedetään, tarkoittaa, että niiden vaikutus ei saa pienentyä (tai ei saa pienentyä liian paljon) tai ne eivät saa olla myrkyllisempiä (tai liian paljon myrkyllisempiä) kun niitä verrataan kaavan (I) mukaiseen vapaaseen yhdisteeseen. Tämäkään rajoitus ei kuitenkaan päde, kun niitä käytetään ei-terapeuttisiin tarkoituksiin, esim. välituotteina muiden yhdisteiden valmistamiseen. Sopivia suoloja ovat esimerkiksi alkalimetallisuolat, kuten natrium- tai kaliumsuolat; maa-alkalimetallisuolat, kuten kalsium- tai magnesiumsuolat; muut metallisuolat, kuten alumiini- tai rautasuolat; emäksisten aminohappojen suolat, kuten lyysiini- tai arginiinisulolat; ammoniumsuolat; ja orgaanisten amiinien suolat, kuten sykloheksyyliammonium-, di-isopropyyliammonium- ja trietyyliammoniumsuolat.

Erityisen edullinen suola on natriumsuola. Erityisen edullinen on sellainen natriumsuola, jossa kaikki R^2 - R^5 -ryhmät ovat vetyjä, U on metyleeni, W on metyleeni, Ar on 1,4-fenyleeni, R^1 on metyyli ja n on 1.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat myös, riippuen erityisistä substituenteista, sisältää emäksisiä ryhmiä molekyylissään ja sellaisessa tapauksessa ne voivat myös muodostaa happoadditiosuoloja. Kuten edellä mainittujen suolojen tapauksessa, sellaisen hapon luonteella, joka muodostaa tällaisen suolan, ei ole mitään merkitystä sillä edellytyksellä, että kun yhdistettä käytetään terapeuttisiin tarkoituksiin, suolan pitää olla farmaseuttisesti hyväksyttävä. Esimerkkejä sopivista hapoista ovat: epäorgaaniset hapot, kuten kloorivetyhappo, rikkihappo, typpihappo tai fosforihappo; orgaaniset karboksyylihapot, kuten etikkahappo, tartaarihappo, maleiinihappo, furmaarihappo, maliinihappo, suk-

siinihappo, glutamiinihappo tai aspartiinihappo; ja orgaaniset sulfonihapot, kuten p-tolueenisulfonihappo tai metaanisulfonihappo.

Esillä olevan keksinnön mukaisen yhdisteen edullisia ryhmiä ovat:

5

(A) Ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa:

R^2 on vetyatomi tai C_1 - C_4 alkyyliryhmä;

10

R^5 on vetyatomi, C_1 - C_4 alkyyliryhmä tai nitroryhmä;

SILLÄ EDELLYTYKSELLÄ ETTÄ:

15

KUN R^3 on hydroksiryhmä, NIIN R^4 on halogeeniatomi tai hydroksiryhmä,

ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

(B) Ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa:

20

R^2 on vetyatomi tai C_1 - C_4 alkyyliryhmä;

R^3 on vetyatomi, C_1 - C_4 alkyyliryhmä, halogeeniatomi, C_2 - C_5 alkanoyyli-ryhmä, karboksiryhmä tai C_2 - C_5 alkoksikarbonyyliryhmä;

: 25

R^4 on vetyatomi, C_1 - C_4 alkyyliryhmä tai hydroksiryhmä;

R^5 on vetyatomi tai C_1 - C_4 alkyyliryhmä;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

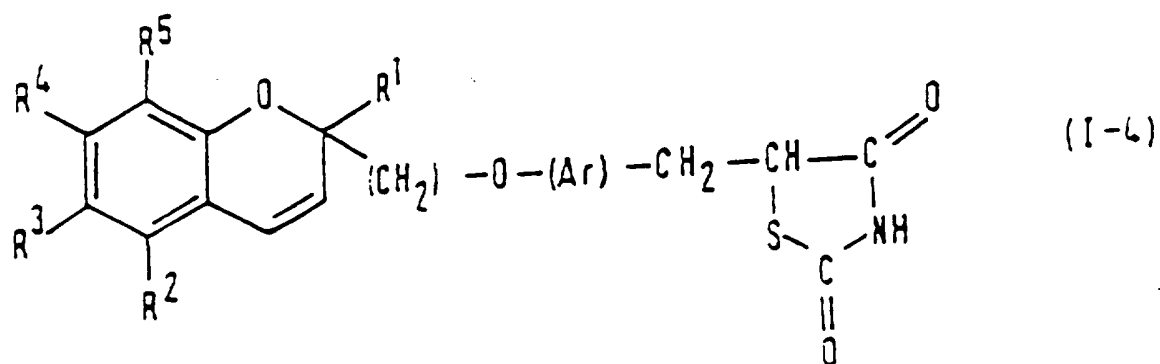
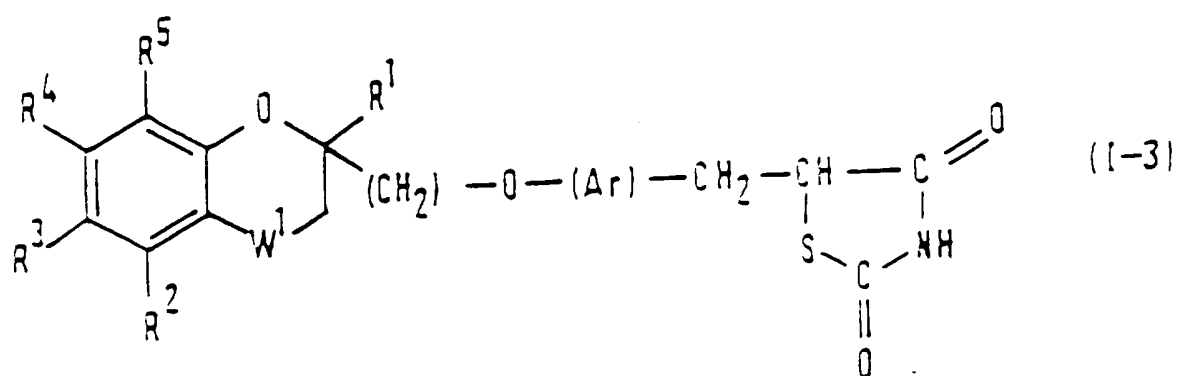
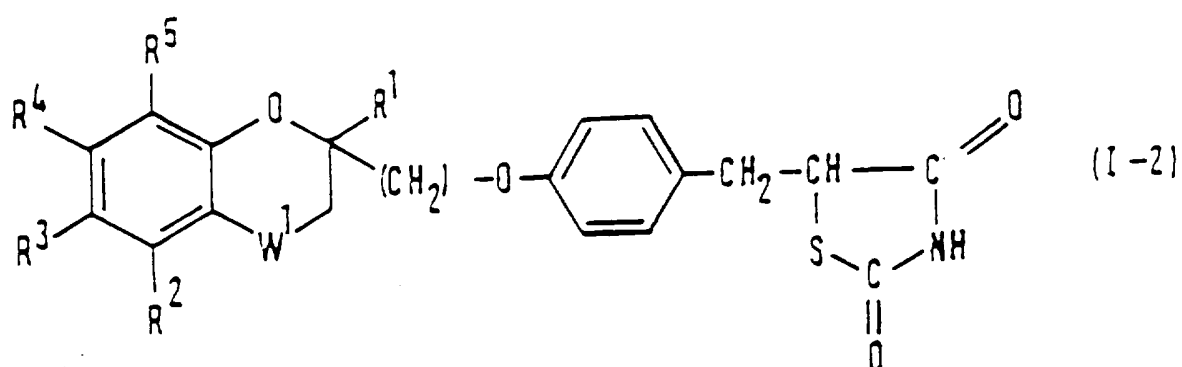
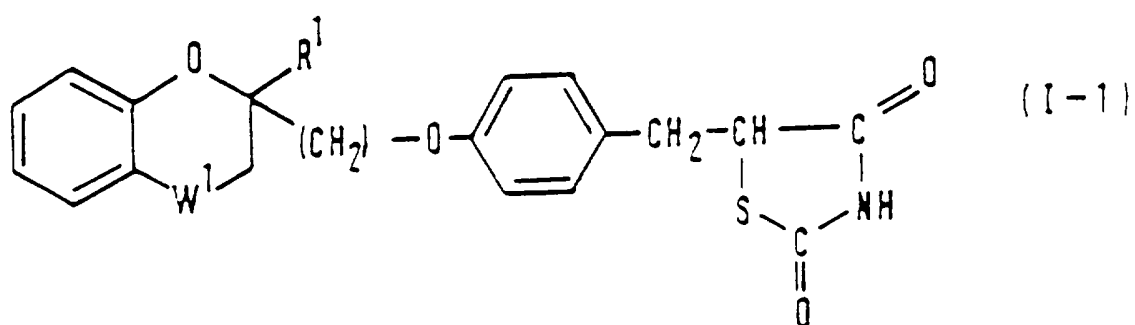
30

Esimerkkejä keksinnön erityisistä yhdisteistä annetaan seuraavissa kaavoissa (I-1)-(I-4), joissa substituentit on määritelty vastaavissa taulukoissa 1-4 [Taulukko 1 kohdistuu kaavaan (I-1), Taulukko 2 kohdistuu kaavaan (I-2) jne.]. Taulukoissa käytetään seuraavia lyhenteitä:

35

	Ac	asetyyli
	Boz	bentsoyyli
	Bu	butyyli
	<u>i</u> Bu	isobutyyli
5	<u>s</u> Bu	sek. -butyyli
	<u>t</u> Bu	t-butyyli
	<u>i</u> Byr	isobutyryyli
	Bz	bentsyyli
	Dc	dekyyli
10	Et	etyyli
	Etc	etoksikarbonyyli
	Hp	heptyyli
	Hpo	heptanoyyli
	Hx	heksyyli
15	Me	metyyli
	Mec	metoksikarbonyyli
	Np	naftyyli
	Oc	oktyyli
	Ph	fenyyli
20	Phy	fenyleeni, esim. 1,4-Phy = 1,4-fenyleeni
	Piv	pivaloyyli
	Piz	piperatsinyyli
	Pn	pentyyli
	<u>t</u> Pn	t-pentyyli
25	Pr	propyyli
	<u>i</u> Pr	isopropyyli
	Prn	propionyyli
	Pyry	pyridiinidyyli
	TMB	1,1,3,3-tetrametyylibutyyli
30	Va	valeryyli

Taulukossa 3 ja 4 niissä ryhmissä, jotka ovat Ar:n edustamia, alin numeroitu asema, joka on verrattavissa kyseessä olevaan sopivaan asemamumerointisysteemiin, on merkitty olevan se atomi ryhmässä Ar, joka liittyy happiatomiin [näytetty ryhmän Ar vasemmalla puolella kaavassa (I-3) tai (I-4)].



TAULUKKO 1

5	Yhdiste		
	Nro.	R ¹	W ¹
10	1-3	Me	-CH ₂ -
	1-5	Me	>C=O

TAULUKKO 2

5 Yhdiste							
Nro.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W ¹	
10	2-2	Me	Me	H	H	H	-CH ₂ -
	2-3	Me	Me	H	H	H	>C=O
	2-4	Me	H	Me	H	H	-CH ₂ -
	2-5	Me	H	H	Me	H	-CH ₂ -
	2-6	Me	H	H	H	Me	-CH ₂ -
15	2-7	Me	Me	Me	H	H	-CH ₂ -
	2-8	Me	H	Me	Me	H	-CH ₂ -
	2-9	Me	H	H	Me	Me	-CH ₂ -
	2-10	Me	Me	H	Me	H	-CH ₂ -
	2-12	Me	Me	H	Me	H	>C=O
20	2-14	Me	Me	H	H	Me	-CH ₂ -
	2-15	Me	H	Me	H	Me	-CH ₂ -
	2-16	Me	Me	H	Me	Me	-CH ₂ -
	2-17	Me	Me	H	Me	Me	>C=O
	2-19	Me	Me	Me	Me	Me	-CH ₂ -
25	2-20	Me	Me	Me	Me	Me	>C=O
	2-21	Me	H	Et	H	H	-CH ₂ -
	2-22	Me	H	<u>i</u> Pr	H	H	-CH ₂ -
	2-23	Me	H	H	H	<u>i</u> Pr	-CH ₂ -
	2-25	Me	H	<u>s</u> Bu	H	H	-CH ₂ -
30	2-26	Me	H	<u>t</u> Bu	H	H	-CH ₂ -
	2-27	Me	H	H	<u>t</u> Bu	H	-CH ₂ -
	2-28	Me	H	H	H	<u>t</u> Bu	-CH ₂ -

TAULUKKO 2 (jatkoa)

5 Yhdiste

Nro.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W ¹
10	2-29	Me	Me	H	H	<i>i</i> Pr -CH ₂ -
	2-31	Me	<i>i</i> Pr	H	H	Me -CH ₂ -
	2-34	Me	Me	H	H	<i>t</i> Bu -CH ₂ -
	2-38	Me	H	<i>t</i> Bu	H	<i>t</i> Bu -CH ₂ -
	2-39	Pr	Me	<i>t</i> Bu	H	<i>t</i> Bu -CH ₂ -
15	2-40	Me	F	H	H	-CH ₂ -
	2-41	Me	H	F	H	-CH ₂ -
	2-43	Me	H	F	H	>C=O
	2-45	Me	H	Etc	F	-CH ₂ -
	2-47	Me	H	Cl	Cl	>C=O
20	2-48	Me	H	OH	Cl	>C=O
	2-50	Me	H	H	Cl	>C=O
	2-52	Me	H	F	H	F -CH ₂ -
	2-53	<i>i</i> Bu	H	F	H	F -CH ₂ -
	2-54	Me	H	F	H	F >C=O
25	2-55	Me	H	H	F	F -CH ₂ -
	2-56	Me	H	H	F	F >C=O

TAULUKKO 2 (jatkoa)

Yhdiste							
5	Nro.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W ¹
10	2-57	Me	H	Cl	F	H	>C=O
	2-59	Me	H	H	OH	H	-CH ₂ -
	2-61	Me	H	H	OH	Me	-CH ₂ -
	2-62	Me	H	H	OH	Me	-CH ₂ -
	2-63	Me	H	H	OH	Me	>C=O
	2-68	Me	H	H	OCH ₂ COOH	Me	-CH ₂ -
	2-69	Me	H	H	OCH ₂ COOEt	Me	-CH ₂ -
15	2-70	Me	H	H	OCH ₂ COOH	Me	>C=O
	2-71	Me	H	H	OCH ₂ COOtBu	Me	>C=O
	2-72	Me	H	H	O(CH ₂) ₃ -COOH	Me	-CH ₂ -
	2-73	Me	H	H	OCMe ₂ COOH	Me	-CH ₂ -
	2-74	Me	H	H	OCHO	Me	-CH ₂ -
20	2-80	Me	H	tBu	OH	Me	-CH ₂ -

TAULUKKO 2 (jatkoa)

5 Yhdiste							
Nro.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W ¹	
10	2-81	Me	H	<u>t</u> Bu	OH	Me	>C=O
	2-83	Me	H	Ac	OH	H	-CH ₂ -
	2-84	Me	H	H	OH	Ac	-CH ₂ -
	2-85	Me	H	-CHO	OH	H	-CH ₂ -
	2-86	Me	H	Ac	OH	Me	-CH ₂ -
	2-87	Me	H	Ac	OH	Me	-CH ₂ -
	2-88	Me	H	Ac	OH	Me	>C=O
15	2-90	Me	H	Prn	OH	Me	-CH ₂ -
	2-92	Bu	Me	Hpo	OH	Me	-CH ₂ -
	2-101	Me	H	H	H	OMe	-CH ₂ -
	2-102	Me	H	H	H	OMe	>C=O
	2-103	Me	CH ₂ OH	H	OH	OH	-CH ₂ -
20	2-104	Me	CH ₂ OH	H	OH	OH	>C=O
	2-105	Me	CH ₂ OAc	H	OAc	OAc	-CH ₂ -
	2-106	Me	CHO	H	OH	OH	-CH ₂ -
	2-107	Me	COOH	H	OH	OH	-CH ₂ -
	2-108	Me	Etc	H	OH	OH	-CH ₂ -
25	2-109	Me	H	CH ₂ OH	OH	OH	-CH ₂ -

TAULUKKO 2 (jatkoa)

Yhdiste							
5	Nro.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W ¹
10	2-110	Me	H	COOH	OH	OH	-CH ₂ -
	2-111	Me	OH	CH ₂ OH	OH	H	-CH ₂ -
	2-112	Me	OH	COOH	OH	H	-CH ₂ -
	2-113	Me	H	OH	Ac	H	-CH ₂ -
	2-114	Me	H	OH	Ac	H	>C=O
	2-115	Me	H	OH	COOH	H	-CH ₂ -
15	2-116	Me	H	H	OMe	H	-CH ₂ -
	2-117	Me	OMe	H	OMe	H	-CH ₂ -
	2-118	Me	OCH ₂ -COOH	H	OCH ₂ -COOH	H	-CH ₂ -
	2-119	Me	OCH ₂ -COOEt	H	OCH ₂ O-COOEt	H	-CH ₂ -
20	2-121	Me	H	H	H	COOH	>C=O
	2-122	Me	Me	H	H	COH	-CH ₂ -
	2-123	Me	CHO	H	H	CHO	-CH ₂ -
	2-124	Me	H	H	CH ₂ OH	H	-CH ₂ -
	2-125	Me	H	COOH	H	H	-CH ₂ -
	2-126	Bz	Mec	H	H	H	-CH ₂ -
25	2-127	Me	OH	H	H	H	-CH ₂ -
	2-128	Me	OH	H	H	H	>C=O
	2-130	Me	OMe	H	H	H	-CH ₂ -
	2-131	Me	OCH ₂ -COOH	H	H	H	-CH ₂ -
	2-132	Me	2-MeOEt	OH	H	H	-CH ₂ -
	2-133	Me	H	OH	Etc	H	-CH ₂ -
30							

TAULUKKO 2 (jatkoa)

5 Yhdiste							
Nro.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W ¹	
10	2-134	Me	Etc	OH	H	H	-CH ₂ -
	2-135	Me	H	COOH	H	H	>C=O
	2-136	Me	H	Etc	H	H	>C=O
	2-137	Me	H	Etc	H	H	-CH ₂ -
	2-138	Me	H	Ac	OH	Pr	-CH ₂ -
	2-139	Me	H	Ac	OH	Pr	>C=O
15	2-140	Me	H	NO ₂	H	H	-CH ₂ -
	2-141	Me	H	NO ₂	H	H	>C=O
	2-142	Me	H	NO ₂	Me	H	-CH ₂ -
	2-143	Me	H	H	H	NO ₂	-CH ₂ -
	2-144	Me	H	F	H	NO ₂	-CH ₂ -
	2-145	Me	Me	Me	Me	NO ₂	-CH ₂ -
20	2-146	Me	H	NH ₂	H	H	-CH ₂ -
	2-147	Me	H	NMe ₂	H	H	>C=O
	2-148	Me	H	4-Me-1-Piz	H	H	-CH ₂ -
	2-150	Me	H	H	H	NH ₂	-CH ₂ -
	2-151	Me	H	H	H	NHAc	-CH ₂ -
	2-152	Me	H	NHAc	H	H	>C=O

Yhdiste							
Nro.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W ¹	Ar
5							
3-3	Me	H	Ac	OH	H	-CH ₂ -	1,3-Phy

TAULUKKO 4

5 Yhdiste

Nro.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Ar
10	4-2	Me	H	H	H	1,4-Phy
	4-3	Me	Me	Me	H	1,4-Phy
	4-4	Me	Me	Me	Me	1,4-Phy
	4-5	Me	Me	Cl	Me	1,4-Phy
	4-7	Me	H	H	H	1,4-Phy
	4-9	Me	H	OH	Me	1,4-Phy
15	4-12	Me	H	H	H	1,4-Phy
	4-13	Me	H	OCH ₂ COOH	Me	1,4-Phy
	4-14	Me	Me	OCMe ₂ COOH	Me	1,4-Phy
	4-15	Me	H	H	H	1,4-Phy
	4-16	Me	H	H	NO ₂	1,4-Phy
	4-17	Me	H	H	Me	1,4-Phy
20	4-17	Me	H	H	Me	1,4-Phy
	4-19	Me	H	H	NH ₂	1,4-Phy

Edellä luetelluista yhdisteistä, seuraavat ovat edullisia: yhdisteet No. 1-3, 1-5, 2-10, 2-12, 2-19, 2-41, 2-43, 2-48, 2-61, 2-63, 2-68, 2-70, 2-71, 2-73, 2-88, 2-125, 2-135, 2-136, 2-137, 2-139, 2-140, 2-143, 2-146 ja 4-7 ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

- 5 Muita edullisemmat ovat yhdisteet No. 1-3, 1-5, 2-19, 2-41, 2-61, 2-70, 2-88, 2-125, 2-135, 2-140, 2-143 ja 2-146 ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat. Edullisimmat ovat yhdisteet No:

10 1-3. 5-[4-(2-metyylikroman-2-yyliometoksi)bentsyyli]-tiatsolidini-2,4-dioni

2-19. 5-[4-(2,5,6,7,8-pentametyylikroman-2-yyliometoksi)-bentsyyli]-tiatsolidini-2,4-dioni

15 2-70. 2-[4-(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliometyyli)fenoksimetyyli]-2,8-dimetyyli-4-oksokroman-7-yylioksietikkahappo

20 2-125. 2-[4-(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliometyyli)fenoksimetyyli]-2-metyylikromaani-6-karboksylihappo

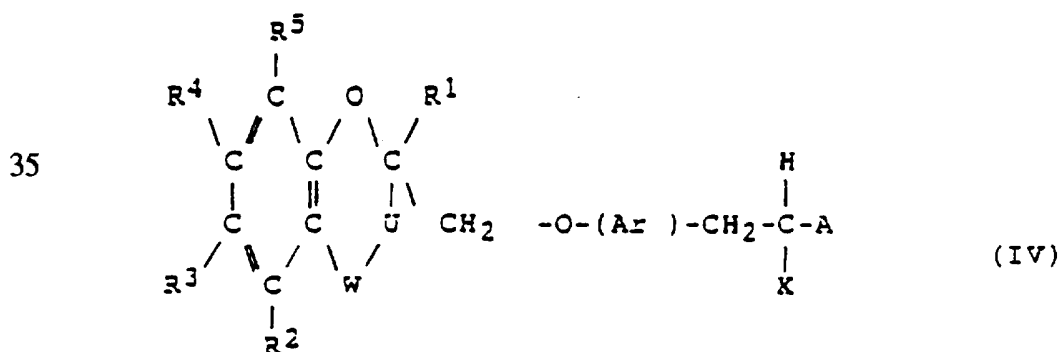
2-135. 2-[4-(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyliometyyli)fenoksimetyyli]-2-metyyli-4-oksokromaani-6-karboksylihappo

25 ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, erityisemmin yhdisteet yhdisteet No. 1-3 ja 2-125, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, erityisesti yhdisteen No. 1-3 natriumsuola.

Keksinnön mukainen menetelmä on tunnettu siitä, että menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

30

(a) annetaan kaavan (IV) mukaisen yhdisteen:



jossa:

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, W, U$ ja Ar ovat kuten edellä on määritelty;

5 A on syanoryhmä, karboksiryhmä, C_2-C_6 alkoksikarbonyyliryhmä, karbamoyyliryhmä tai kaavan $-COOM_{(m)}$ mukainen ryhmä, jossa M on kationi ja m on mainitun kationin käänteisvalenssi; ja

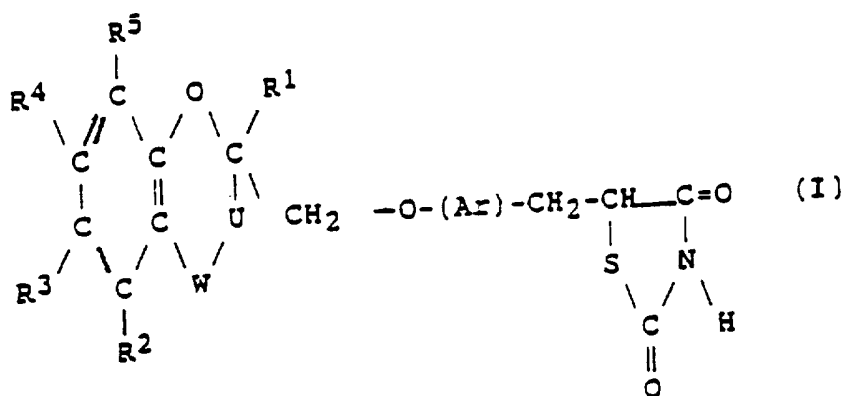
X on halogeeniatomi

10

reagoida tioureaan kanssa ja hydrolysoidaan tuote seuraavan kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi:

15

20



(b) tarvittaessa muunnetaan saatu yhdiste (I) toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi ja

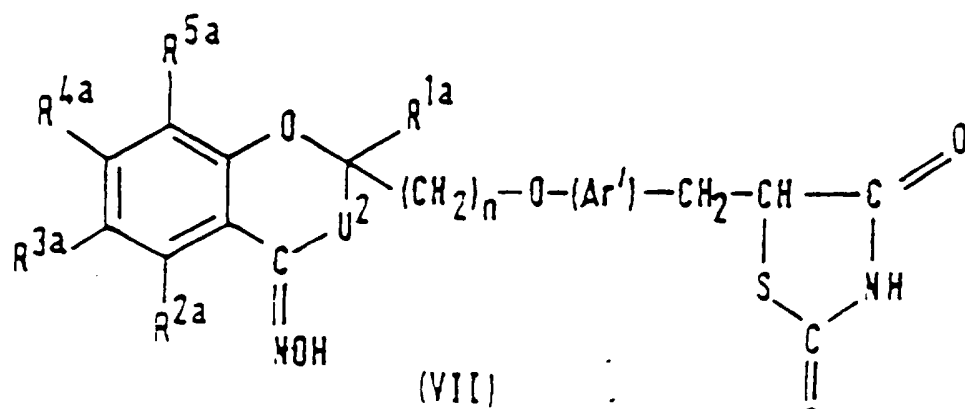
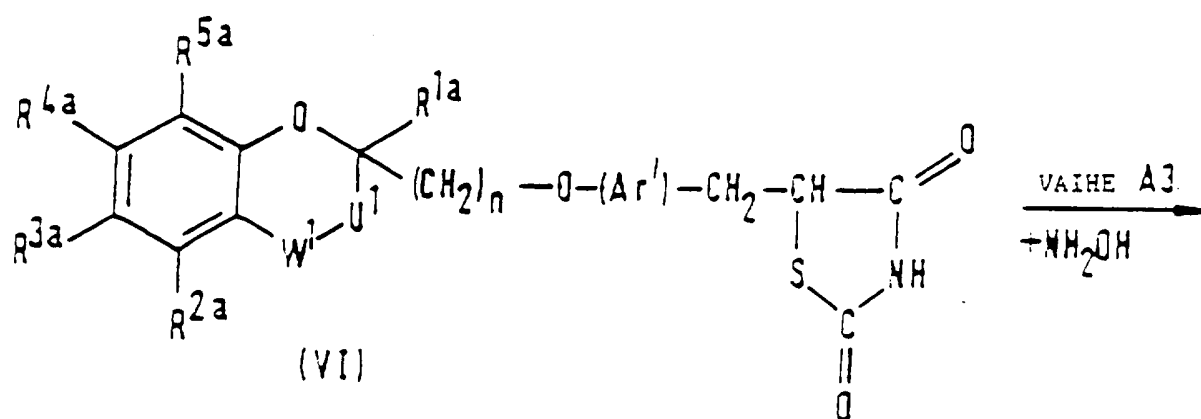
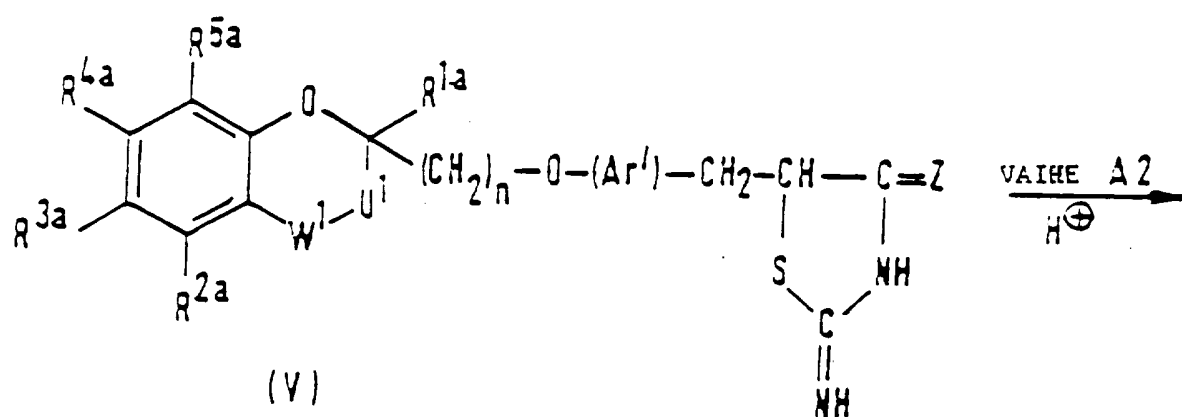
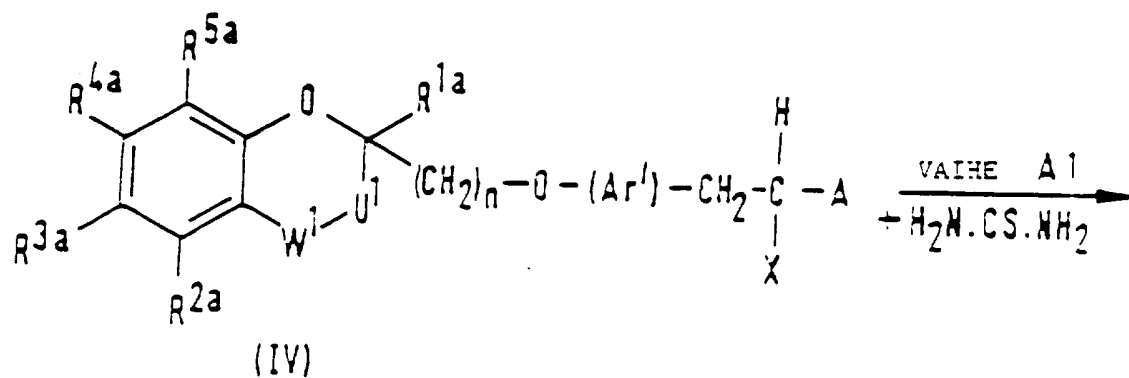
25

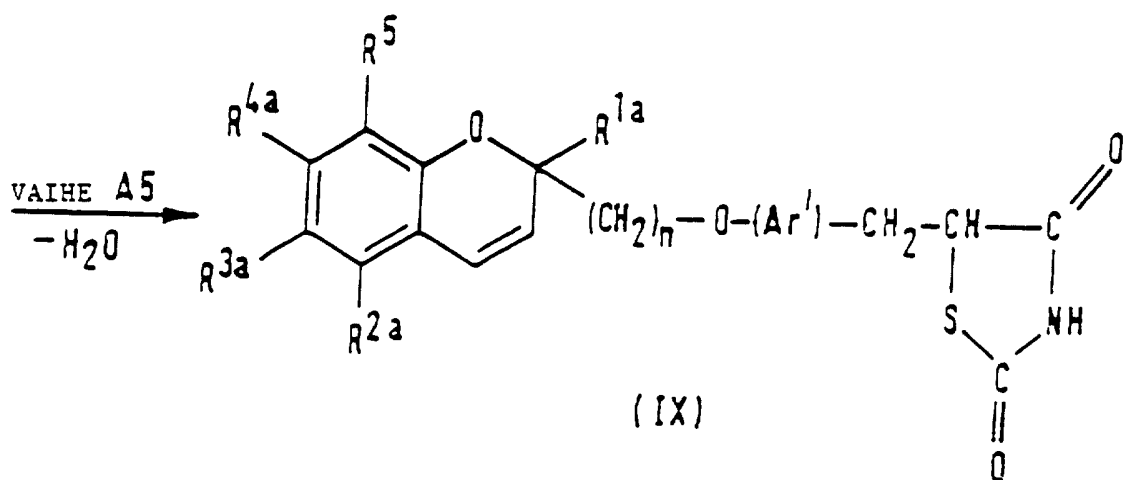
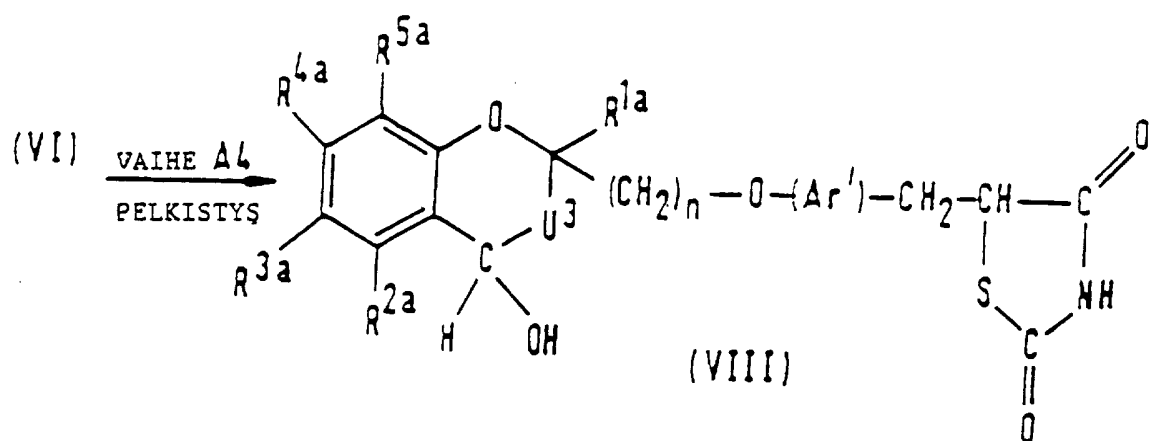
(c) tarvittaessa muodostetaan tuotteen suola.

Reaktiokaavio A

30

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kuten on kuvattu seuraavassa reaktiokaaviossa A:

REAKTIOKAAVIO A



Edellä olevassa kaaviossa:

$\underline{n}$ on 1

5 R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , ja Ar' tarkoittaa mitä vaan ryhmää, jota aikai-
semmin on määritelty ryhmällä R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ja Ar paitsi että jos mikä
vain ryhmä, joka on määritelty ryhmälle R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 tai Ar on tai si-
sällyttää alkoksikarbonyylioksiryhmän tai aroylioksikarbonyylioksiryh-
män, niin silloin R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , ja Ar' ei sisällä tai tarkoita
10 sellaista ryhmää;

W^1 on metyleeni ($-CH_2-$) ryhmä tai karbonyyli ($>C=O$) ryhmä

U^1 on yksinkertainen sidos tai metyleeniryhmä tai, kun W^1 on karbonyyli-
15 ryhmä, U^1 voi muodostaa kaksoissidoksen yhdessä ryhmän R^{1a} kanssa;

U^2 on yksinkertainen sidos tai metyleeniryhmä tai U^2 voi muodostaa kak-
soissidoksen yhdessä ryhmän R^{1a} kanssa;

20 U^3 on yksinkertainen sidos tai metyleeniryhmä;

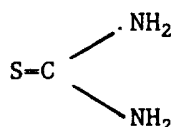
A on syanoryhmä, karboksiryhmä, C_2-C_7 alkoksikarbonyyliryhmä (kuten
metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-, propoksikarbonyyli-, isopropok-
sikarbonyyli- tai butoksikarbonyyliryhmä), karbamoyyliryhmä tai kaa-
25 van $-COOM_{(m)}$ mukainen ryhmä kun M tarkoittaa kationia (kuten natrium,
kalium, kalsium tai aluminium) tai vastaavanlaista kationia (kuten
ammonium) ja $\underline{m}$ tarkoittaa vastakkaista arvoa sille kationille, jota M
tarkoittaa;

30 X tarkoittaa halogeeniatomia, kuten kloori-, bromi- tai jodiatomia; ja

Z tarkoittaa happiatomia tai iminoryhmää.

Vaihe A1

Tämän reaktiokaavion ensimmäisessä vaiheessa, kaavan (IV) mukainen yhdiste, jota käytetään lähtöaineena tässä reaktiokaaviossa, annetaan reagoida tioureaan kanssa, jonka kaava on seuraava:



10

kaavan (V) mukaisen yhdisteen saamiseksi.

Kaavan (IV) mukaisen yhdisteen reaktio tioureaan kanssa suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa. Liuottimen luonne ei ole kriittinen sillä edellytyksellä, että sillä ei ole käänteistä vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi: alkoholit, kuten metanoli, etanoli, propanoli, butanoli tai etyleeniglykolimonometyylietteri; eetterit, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani; ketonit, kuten asetonit; dimetyylisulfoksidi; sulfonit kuten sulfolaanit; ja amidit kuten dimetyyliformamidi.

Kaavan (IV) mukaisen yhdisteen ja tioureaan välinen moolisuhde ei ole kriittinen, joten tavanomaiset kriteerit pätevät sopivimpien osuuksien määrittämisessä. Edullisesti näitä kahta reagenttia käytetään ekvivalenttisuhteissa määrissä tai tioureaa käytetään ylimääränä, edullisesti pienen ylimäärän. Edullisin tioureaan ja kaavan (IV) mukaisen yhdisteen välinen moolisuhde on 1:1-2:1.

Reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnössä, vaikka optimilämpötila vaihtelee, riippuen reagenssien ja käytetyn liuottimen luonteesta. Yleisesti ottaen on edullista suorittaa reaktio liuottimen kiehumapisteessä tai lämpötilassa, joka on alueella 80-150°C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella, riippuen useasta tekijästä, joista mainittakoon reaktiolämpötila ja reagenssien luonne, mutta 1-20 tunnin aika on normaalisti riittävä.

Jos kaavan (IV) mukainen yhdiste sisältää hydroksiryhmän, esimerkiksi fenolisen hydroksiryhmän ryhmissä $R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}$ tai Ar' , silloin on edullista, että tämä hydroksiryhmä suojataan ennen vaiheen R^{1a} reaktiota, esim. asyyliiryhmän reaktiolla. Nämä reaktiot voidaan suorittaa
5 sinänsä tunnetuilla tavoilla, ja suojaava ryhmä voidaan sen jälkeen poistaa yhtä tunnetuilla reaktioilla, missä vain asiaan kuuluvassa vaiheessa reaktiokaaviossa.

Vaihe A2

10

Tämä kaavan (V) mukainen yhdiste, joka on valmistettu kuten on kuvailtu vaiheessa A1 voidaan välittömästi hydrolysoida vallitsevissa reaktio-olosuhteissa kaavan (IV) mukaisen yhdisteen saamiseksi; jos se ei ole, silloin tarvitaan erillinen hydrolyysivaihe tiatsolidinirenkään 2-ase-
15 massa olevan iminoryhmän hydrolysoimiseksi ja kun Z on iminoryhmä, myös sen iminoryhmän hydrolysoimiseksi happiatomiksi, kaavan (VI) mukaisen yhdisteen saamiseksi.

Kun kaavan (V) mukaisen tuloksena saadun yhdisteen hydrolyysi vaaditaan
20 erillisenä vaiheena, tämä voidaan suorittaa kaavan (V) mukaisen yhdisteen kuumentamisella sopivassa liuottimessa veden ja hapon läsnäollessa. Liuottimen luonne ei ole kriittinen sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktiolle ja esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: sulfolaani; ja alkoholit, kuten metanoli, etanoli
25 tai etyleeniglykoolimonometyylieetteri. Sopivat hapot käsittävät sellaisia orgaanisia happoja kuten etikkahappo ja sellaisia mineraalihappoja, kuten rikkihappo tai kloorivetyhappo. Lisätyn hapon määrä ei ole kriittinen, mutta se on edullisesti 0,1-10 moolia, edullisemmin 0,2-3 moolia/mooli kaavan (V) mukaista yhdistettä. Vesi tai vesipitoinen
30 liuotin, jota tässä hydrolyysissä käytetään, lisätään edullisesti stökiometrisenä ylimääränä suhteessa kaavan (V) mukaiseen yhdisteeseen, edullisesti suurena ylimääränä. Reaktion lämpötila ei ole erityisen kriittinen, vaikkakin on edullista suorittaa reaktio lämpötilassa 50-100°C, jossa lämpötilassa reaktio normaalisti on olennaisen täydellinen
35 2-20 tunnin ajassa.

Kun kaavan (V) mukainen yhdiste sisältää asyylioksiryhmän, hydrolyysivaihe hydrolysoi usein tämän hydroksiryhmäksi.

Vaihe A3

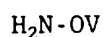
5

Tämä vaihe on valinnainen ja muuntaa kaavan (VI) mukaisen yhdisteen, jossa W on karbonyyliryhmä, kaavan (VII) mukaiseksi yhdisteeksi tai vastaavaksi yhdisteeksi, jossa hydroksi-iminoryhmän hydroksiryhmä korvataan kaavan -OV¹ mukaisella ryhmällä, jossa V¹ on jokin edellä määritellyistä ryhmistä V:n suhteen paitsi vetyatomi.

10

Reaktio suoritetaan antamalla kaavan (VI) mukainen yhdiste reagoida hydroksyyliamiinin kanssa tai sen asyloidulla tai alkyloidulla johdannaisella, joka on seuraavan kaavan mukainen:

15



(jossa V on määritelty kuten edellä) tai sen suola.

20 Hydroksyyliamiinin johdannaisen luonne riippuu kaavan -NOV mukaisen ryhmän luonteesta, joka on toivottu sisällyttää yhdisteeseen. Hydroksyyliamiinin johdannasta voidaan käyttää sen suolan muodossa esim. mineraalihapon, kuten vetykloridihapon tai rikkihapon, suolan.

25 Reaktio suoritetaan happoa sitovan aineen läsnäollessa. Kun käytetään happoa sitovaa ainetta, se on edullisesti alkalimetallihydroksidi (kuten kaliumhydroksidi) tai alkalimetallikarbonaatti (kuten natriumkarbonaatti tai kaliumkarbonaatti).

30 Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka luonne ei ole kriittinen sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: alkoholit, kuten metanoli, etanoli, propanoli, butanoli tai etyleeniglykolimonometyylietteri; eetterit, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani; amidit, kuten dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi, sulfoksidi, kuten dimetyylisulfoksidi; sulfonit, kuten sulfolaani; orgaaniset emäk-

35

set, kuten trietyyliamiini tai pyridiini; vesi, ja kahden tai useamman näiden seokset.

Hydroksyyliamiinin johdannaisen ja kaavan (VI) mukaisen yhdisteen välistä moolisuhdetta ei ole rajoitettu erityisesti ja reaktio tapahtuu missä vain moolisuhhteessa. Yleensä on kuitenkin edullista käyttää hydroksyyliamiinijohdannaisen ylimäärää, edullisesti suurta ylimäärää, kaavan (VI) mukaiseen yhdisteeseen nähden. Hydroksyyliamiinijohdannaisen ja kaavan (VI) mukaisen yhdisteen välinen edullinen moolisuhde on 1:1-50:1.

Jos käytetään hydroksyyliamiinijohdannaisen happoadditiosuolaa, silloin on edullista suorittaa reaktio happoa sitovan aineen läsnäollessa. Happoa sitovan aineen määrä ei ole kriittinen ja pienempää kuin ekvivaalinen määrä, hydroksyyliamiinijohdannaisen suolaan nähden, voidaan käyttää.

Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella ja valittu lämpötila ei ole kriittinen. On edullista suorittaa reaktio lämpötila-alueella 0°-100°C. Reaktioon vaadittu aika vaihtelee laajasti, riippuen monesta tekijästä, joista mainittakoon reagenssien luonne ja reaktiolämpötila, mutta niissä lämpötiloissa, jotka ovat edellä annetun edullisen alueen rajoissa, 5 minuutin - 10 päivän aika on normaalisti riittävä.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa W on kaavan $>C-N-O-V^2$ mukainen ryhmä (jossa V^2 on joku niistä asyyliryhmistä, joka on määritelty V:lle) voidaan myös valmistaa antamalla vastaavan kaavan (VII) mukaisen yhdisteen reagoida asylointiaineen kanssa, edullisesti happohalidin tai happoanhydridin, erityisesti happoanhydridin kanssa.

Tässä reaktiossa voidaan valmistaa oksiimi, jos R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} tai R^{5a} kaavan (VI) mukaisessa lähtöaineessa on tai sisältää asyyliryhmän.

Vaihe A4

Tässä vaiheessa, joka on valinnainen, kaavan (VI) mukainen yhdiste, jossa W^1 on karbonyyliryhmä, joka on valmistettu kuten on kuvattu vai-
5 heessa A2, pelkistetään kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen saamiseksi.

Pelkistys suoritetaan edullisesti pelkistävän aineen reaktiolla, kuten natriumboorihydridin tai K-selektridin, edullisesti natriumboorihydrii-
din.

10

Kaavan (VI) mukaisen yhdisteen reaktio pelkistysaineen kanssa suoritetaan liuottimen läsnäollessa. Liuottimen luonne ei ole kriittinen sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia ovat: alkoholit, kuten metanoli, etanoli, propanoli, butanoli tai etyleeniglykolimonometyylietteri; ja eetterit, kuten
15 tetrahydrofuraani tai dioksaani. Kaavan (VI) mukaisen yhdisteen ja pelkistävän aineen keskinäiset määrät eivät myöskään ole kriittisiä, vaikkakin pelkistävän aineen ylimäärä on yleensä edullinen. Yleensä on edullista käyttää sellaista molaarista suhdetta pelkistävän aineen ja
20 kaavan (VI) mukaisen yhdisteen välillä, joka on 1:1-20:1.

Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella ja valittu reaktiolämpötila ei ole erityisen kriittinen. Yleensä on edullista suorittaa reaktio lämpötilassa 0° - 100°C . Reaktiolle vaadittu aika vaihtelee laajasti,
25 monesta tekijästä riippuen, joista mainittakoon reaktion lämpötila ja pelkistävän aineen luonne, mutta 1-20 tuntia on normaalisti riittävä.

Vaihe A5

30 Tässä vaiheessa, joka on valinnainen, kaavan (VIII) mukainen yhdiste, joka on valmistettu kuten on kuvattu vaiheessa A4, dehydratisoidaan kaavan (IX) mukaisen yhdisteen saamiseksi.

Veden poistaminen kaavan (VIII) mukaisesta yhdisteestä voidaan suorittaa saattamalla yhdiste kontaktiin happokatalyytin kanssa liuottimessa;
35

vaihtoehtoisesti, jos käytetään hapanta liuotinta, silloin ei tarvita enää happokatalyyttiä.

Sopivia happokatalyyttejä ovat: epäorgaaniset hapot, kuten kloorivety-
 5 happo tai rikkihappo; orgaaniset karboksyylihapot, kuten etikkahappo;
 ja orgaaniset sulfonihapot, kuten p-tolueenisulfonihappo. Käytetyn
 liuottimen luonne ei ole kriittinen, sillä edellytyksellä, että sillä
 ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia ovat esi-
 merkiksi: eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai diok-
 10 saani; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni tai ksyleeni;
 alifaattiset hiilivedyt, kuten heksaani, sykloheksaani tai heptaani;
 halogenisoidut hiilivedyt, erityisesti halogenisoidut alifaattiset
 hiilivedyt, kuten metyleeni, kloridi tai kloroformi; ketonit, kuten
 asetoni tai metyylietyyliketoni; vesi; ja kahden tai useamman näiden
 15 seos.

Kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen ja happaman katalyytin suhteellista
 määrää ei ole erityisesti rajoitettu. On kuitenkin yleensä edullista
 käyttää mainitun yhdisteen ja mainitun katalyytin välistä sellaista
 20 molaarista suhdetta, joka on 1:0,001-1:1, edullisemmin 1:0,01-1:0,1.

Kun on käytettävä hapanta liuotinta, on edullista käyttää orgaanista
 happoa, erityisesti orgaanista karboksyylihappoa, kuten etikkahappoa.

25 Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella, vaikka on yleensä edul-
 lista käyttää lämpötilaa, joka on 0°-100°C. Reaktioon vaadittu aika voi
 vaihdella laajasti, riippuen monesta tekijästä, joista mainittakoon
 reagenssien laatu ja reaktiolämpötila, mutta 5 min - 20 tuntia normaali-
 listi on riittävä.

30

Vaihe A6

Tätä vaihetta ei ole esitetty reaktiokaaviossa ja se muodostuu yhden
 tai useamman esitetyn hydroksiryhmän, joka on, tai sisältyy ryhmiin
 35 R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a} tai Ar', konversion sulfoksiryhmäksi, alkoksikarbo-

⋮

nyylioksiryhmäksi tai aryylioksikarbonyylioksiryhmäksi, tai muiksi ryhmiksi, jotka sisältyvät määritelmiin $R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}$ ja Ar.

Mikä vain johdannainen, jossa on sulfoksiryhmä ryhmässä $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, W$ ja/tai Ar, voidaan valmistaa käsittelemällä yhdiste, jossa on vastaava hydroksiryhmä, kuten fenoliininen hydroksiryhmä tai oksiimihydroksiryhmä, missä vain kaavojen (VI), (VII), (VIII) tai (IX) mukaisessa yhdisteessä, rikkihapolla tai kloorisulfonihapolla.

10 Myös minkälainen vain johdannainen, jossa $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, W$ ja/tai Ar sisältää asyylioksiryhmän, kuten asetoksi-, bentsoyylioksi-, alkoksi-karbonyylioksi- tai fenoksikarbonyylioksiryhmän, voidaan valmistaa käsittelemällä, haluttaessa, vastaava yhdiste, jossa on hydroksiryhmä, siis mikä vain kaavojen (VI), (VII), (VIII) tai (IX) mukaisista yhdis-
15 teistä, asylointiaineella.

Sellainen asylointireaktio voidaan suorittaa asyloivan aineen reaktiolla, normaalisti orgaanisella tai sen reaktiivisella johdannaisella. Sopivia reaktiivisia johdannaisia ovat happohalidit ja happoanhydridit,
20 erityisesti happoanhydridit. Kun käytetään itse happoa, on edullista suorittaa reaktio vahvan hapon läsnäollessa, joka toimii katalyysaattorina, joka esim. on mineraalihappo (kuten kloorivetyhappo tai rikkihappo) tai orgaaninen sulfonihappo (kuten p-tolueenisulfonihappo).

25 Muutoin asylointiaineen laatu riippuu sen asyyliryhmän luonteesta, joka halutaan sisällyttää, ja nämä määritellään edellä.

Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittinen, sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia ovat esim. eetterit, kuten
30 dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni tai tolueeni; alifaattiset hiilivedyt, kuten heksaani, sykloheksaani tai heptaani; halogenisoidut hiilivedyt, varsinkin halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten metyylikloridi tai
35 kloroformi; ketonit, kuten asetoni tai metyylietyyliketoni; amidit, kuten dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi; orgaaniset hapot,

:

- kuten pyridiini tai trietyyliamiini; sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidit; sulfonit, kuten sulfolaani; vesi; ja kahden tai useamman näiden seos. Kaavojen (VI), (VII), (VIII) tai (IX) mukaisen yhdisteen ja asyloivan aineen suhteellisia määriä ei ole erityisesti rajoitettu, mutta yleensä on edullista käyttää asyloivan aineen ylimäärää, sopivasti lievää ylimäärää tai ko. kahden reagenssin ekvimolaarisia määriä. Yleensä on edullista käyttää sellaista asyloivan aineen ja kaavan (VI), (VII), (VIII) tai (IX) mukaisen yhdisteen molaarista suhdetta, joka on 1:1-10:1.
- 10 Reaktiolämpötila ei ole kriittinen ja reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella; on kuitenkin yleensä edullista suorittaa reaktio lämpötilassa 0°C-100°C. Reaktioon vaadittu aika vaihtelee laajasti, riippuen monesta tekijästä, joista mainittakoon reagenssien laatu ja reaktion
- 15 lämpötila, mutta edullisella lämpötila-alueella, 5 minuuttia - 20 tuntia normaalisti riittää. Vaihtoehtoisesti, jos toivotaan, voidaan antaa kaavan (VI), (VII), (VIII) tai (IX) mukainen yhdiste reagoida alkyloivan aineen kanssa.
- 20 Alkylointireaktio suoritetaan normaalisti saattamalla halogeeniyhdiste (jossa halogeeniatomi on edullisesti klooriatomi), joka vastaa ryhmää, joka halutaan sisällyttää, kuten metoksimetyylikloridi, etoksikarbonyylimetyyli-bromidi, 1-(t-butoksikarbonyyli)-1-metyylietyyli-bromidi tai bentsyylikloridi kosketukseen kaavan (VI), (VII), (VIII) tai (IX) mu-
- 25 kaisen yhdisteen kanssa emäksen läsnäolossa, kuten alkaalimetallin tai maa-alkalimetallihydridin (esim. natriumhydridi tai kalsiumhydridi) tai alkalimetallialkoksidin (esim. natriummetoksidi, natriumetoksidi tai kalium-t-butoksidi). Reaktio suoritetaan normaalisti liuottimen läsnäolossa, joka esim. on: eetteri, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraa-
- 30 ni tai dioksaani; aromattinen hiilivety, kuten bentseeni, tolueeni tai ksyleeni; alifaattinen hiilivety, kuten heksaani tai heptaani, amidi, kuten dimetyyli-formamidi tai dimetyyliasetamidi; sulfoksidi, kuten dimetyylisulfoksidi tai sulfoni, kuten sulfolaani. Yhdisteen (VI), (VII), (VIII) tai (IX) ja halogeeniyhdisteen välinen molaarinen suhde
- 35 ei ole erityisen rajoitettu. Yleensä on edullista käyttää noin 0,8-1,2 moolia halogeeniyhdistettä/1 mooli kaavan (VI), (VII), (VIII) tai (IX)

mukaista yhdistettä. Reaktio-olosuhteet, varsinkin reaktiolämpötila ja aika voi vaihdella riippuen useasta tekijästä, varsinkin lähtöaineiden laadusta, halogeeniyhdisteestä ja liuottimesta, mutta normaalisti on edullista käyttää reaktiolämpötilaa 0-50°C ja aikaa muutama minuutti -
5 usea kymmenminuutti.

Muut valinnaiset vaiheet voidaan myös suorittaa kaavojen (VI), (VII), (VIII) tai (IX) mukaisten yhdisteiden muuntamiseksi muiksi johdannaisiksi annettujen rajoitusten puitteissa. Jos esim. toivotaan valmistaa
10 kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa yksi ryhmästä R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 tai Ar on tai sisältää nitroryhmän, tämä voidaan saavuttaa nitraamalla vastaava kaavan (VI), (VII), (VIII) tai (IX) mukainen yhdiste. Nitraus suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittinen sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reakti-
15 oon. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat aromaattiset nitroyhdisteet, kuten nitrobensoeni tai 4-nitrotolueeni. Nitrausaine on edullisesti väkevä typpihappo, edullisesti jonkun muun vahvan hapon läsnäollessa, kuten väkevän rikkihapon.

20 Reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksintöä ajatellen, vaikka optimilämpötila voi vaihdella, riippuen reagenssien luonteesta ja käytetystä liuottimesta. Yleensä on edullista suorittaa reaktio lämpötilassa -10°C-50°C ja edullisemmin 0°-10°C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella, riippuen useasta tekijästä, joista mainittakoon reaktion
25 lämpötila ja reagenssien laatu, mutta muutama sekunti - muutama tunti, esim. 1 minuutti - 10 minuuttia normaalisti riittää.

Näin saadut nitroyhdisteet voidaan muuntaa suoraan tai välillisesti muiksi johdannaisiksi, jotka sisältävät muita funktionaalisia ryhmiä,
30 menetelmillä, jotka ovat tunnettuja alan ammatti-ihmisille. Esim. vastaavat aminoyhdisteet voidaan valmistaa katalyyttisellä pelkistyksellä. Käytetyt reaktio-olosuhteet tätä pelkistystä varten voivat olla samat kuin ne, joita on kuvattu seuraavassa reaktiokaavion B pelkistyksen yhteydessä. Nämä aminoyhdisteet voidaan myös toivottaessa muuntaa muiksi
35 si yhdisteiksi, jotka sisältyvät yleiseen kaavaan (I), muilla tavan-

omaisilla reaktioilla, esim. alkyloinnilla, asyloinnilla tai vastavalla.

Kaavan (I) mukaiset tiatsolidinijohdannaiset, jotka on saatu jonkin
5 edellä kuvatun reaktion avulla, voidaan erottaa ja puhdistaa tavanomaisilla erotus- ja puhdistusreaktioilla, joko jokaisen vaiheen jälkeen niiden valmistuksen aikana tai viimeisen sellaisen vaiheen jälkeen. Sopivaan erotus- ja puhdistustekniikkaan sisältyy esim. kondensaatio, kondensaatio alennetussa paineessa, uuttaminen liuottimella, kiteytys
10 ja jälleenkiteytys, liuottaminen toiseen liuottimeen, erilaisia kromatografiatekniikkoja, joista mainittaa kolonnikromatografia tai optinen jälleenliuotustekniikka.

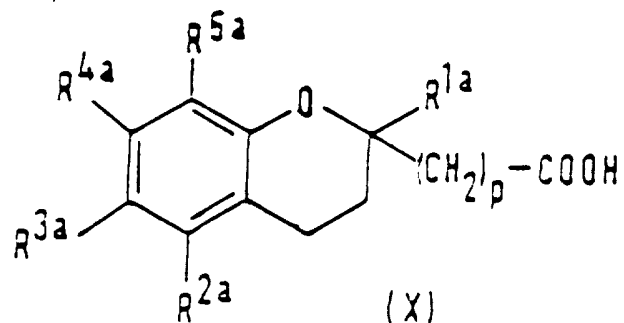
Lähtöaineina käytetyt yhdisteet tämän keksinnön kaavan (I) mukaisten
15 tiatsolidinijohdannaisten valmistukseen, joita ovat kaavan (IV) mukaiset -halokarboksyylihapon johdannaiset ja niiden synteettiset välivaiheet, voidaan valmistaa erilaisilla sinänsä tunnetuilla menetelmillä ja niitä on kuvattu esim. US-patentissa No. 4 572 912 ja US-patenttihakemuksessa No. 833 867, joka on jätetty 25.2.1986.

20

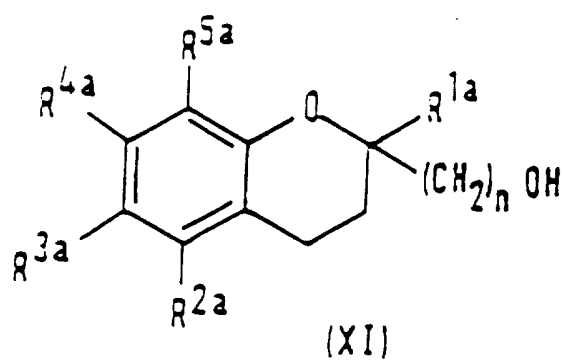
Reaktiokaavio B

Kaavan (IV) mukaiset yhdisteet, joissa W^1 ja U^1 molemmat ovat metyleeniryhmiä, voidaan edistyksellisesti valmistaa, kuten on kuvattu reaktio-
25 kaaviossa B:

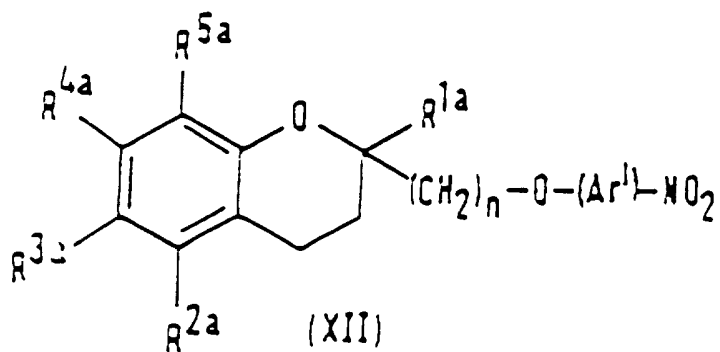
REAKTIOKAAVIO B



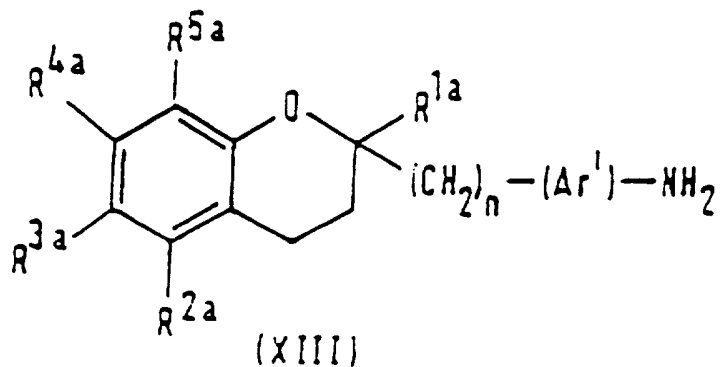
VAIHE 81
 PELKISTYS



VAIHE 82
 (i) EMÄS, (ii) $X-Ar^I-NO_2$



VAIHE 83
 PELKISTYS



VAIHE 84
 (i) $NaNO_2/HX$
 (ii) $H_2C=CH-A$
 (iii) Cu_2O

(IV)

Edellä olevassa kaavassa $R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}$, A, $\underline{n}$ ja Ar' on määritelty kuten edellä, X on halogeeni ja $p = (\underline{n} - 1)$.

Tämän reaktiokaavion vaiheet vastaa täsmällisesti vastaavia vaiheita
5 menetelmässä A US-patentissa 4 572 912, jonka selitys on sisällytetty tähän hakemukseen viitteellä.

Vaiheessa B2 on edullista, että mikä vain vapaa hydroksiryhmä missä
vain ryhmistä $R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}$ ja Ar' ensin olisi suojattu. Suojaava
10 reaktio voi tapahtua missä vain sopivassa paikassa reaktiosarjaa ennen vaihetta B2. Esimerkkejä sopivista suojaavista ryhmistä ovat valinnaisesti substituoitut alkyyliryhmät, kuten metoksimetyyli- ja 2-tetrahydropyranyyliryhmät. Jos ryhmä $R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}$ tai Ar' on tai sisältää asyylioksiryhmän, tämä ryhmä voi olla hydrolysoitu, toivottaessa,
15 vastaavaksi hydroksiryhmäksi tai hydroksia sisältäväksi ryhmäksi, jonka jälkeen se voidaan suojata millä vain valinnaisesti substituoitulla alkyyliryhmällä, joista on esimerkkejä edellä.

Vaiheessa B3, kaavan XIII mukaisen yhdisteen syntetisoimiseksi, on
20 edullista suojata mikä vain aminoryhmä, kun kaavan (XI) tai (XII) mukainen yhdiste substituoidaan amino- tai aminoa sisältävällä ryhmällä. Esimerkkejä sopivista suojaavista ryhmistä on alkoksikarbonyyliryhmät, kuten metoksikarbonyyli- ja etoksikarbonyyliryhmät.

25 Lisäksi, kun syntetisoidaan kaavan (XIII) mukainen yhdiste, jos kaavan (XII) mukainen yhdiste on substituoitu hydroksiryhmällä, joka on suojattu jollakin edellä mainitulla alkyyliryhmällä tai on substituoitu hydroksia sisältävällä ryhmällä, joka on suojattu jollakin edellä mainitulla alkyyliryhmällä, suojattu ryhmä voidaan, jos toivotaan, poistaa
30 ja tuloksena saatu hydroksiryhmä voidaan suojata taas toisella ryhmällä esim. asyyliiryhmällä, kuten asetyyli- tai bentsyyliiryhmällä.

Vaiheessa B3 kaavan (XII) mukainen yhdiste pelkistetään kaavan (XIII) mukaisen yhdisteen saamiseksi. Tämän tapainen reaktio voidaan suorittaa
35 esillä olevan keksinnön yhdisteiden nitrosubstituenttien muuntamiseksi aminoryhmiksi, kuten mainittiin edellä.

Pelkistys voi olla katalyyttinen pelkistysprosessi, jossa käytetään vetyä tai metallipelkistystä, kuten sinkkiä tai rautaa ja happoa (joka voi olla mineraalihappo, kuten kloorivetyhappo tai rikkihappo, tai orgaaninen happo, kuten etikkahappo), varsinkin sinkin ja etikkahapon yhdistelmä. Edullisesti käytetään katalyyttistä pelkistysprosessia. Tähän katalyyttiseen pelkistykseen käytetty katalyysaattori on edullisesti palladiumi hiilellä, Raney-nikkeli tai platinaoksidi, joista katalyysaattoreista palladium hiilellä on erityisen edullinen. Vetyaine on edullisesti 1-100 atmosfääriä (1,01-101 baaria), edullisemmin 1-6 10 atmosfääriä (1,01-6,06 baaria). Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittinen sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: alkoholit, kuten metanoli tai etanoli; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni tai tolueeni; orgaaniset hapot, 15 kuten etikkahappo; amidit, kuten dimetyyliformamidi, vesi; tai kahden tai useamman näiden seos.

Reaktio-olosuhteet, erityisesti reaktion lämpötila ja aika voi vaihdella riippuen useasta tekijästä, erityisesti lähtömateriaalin aineiden 20 laadusta, pelkistykseen käytetystä menetelmästä ja liuottimesta, mutta normaalisti reaktio suoritetaan lämpötilassa ympäristönlämpötila - 50°C ja reaktiolle vaadittu aika on yleensä muutama minuutti - noin 20 tuntia.

25 Vaiheessa B4, kaavan (XIII) mukainen kromaanijohdannainen, joka on valmistettu kuten edellä oleva vaiheessa B3 on kuvattu, on diatsotisoitu ja sitten sille on suoritettu Meerwein-arylaatio, halutun kaavan (IV) mukaisen -halokarboksyylihappoyhdisteen saamiseksi. Nämä kaksi reaktiota suoritetaan edullisesti peräkkäin samassa reaktiosysteemissä.

30

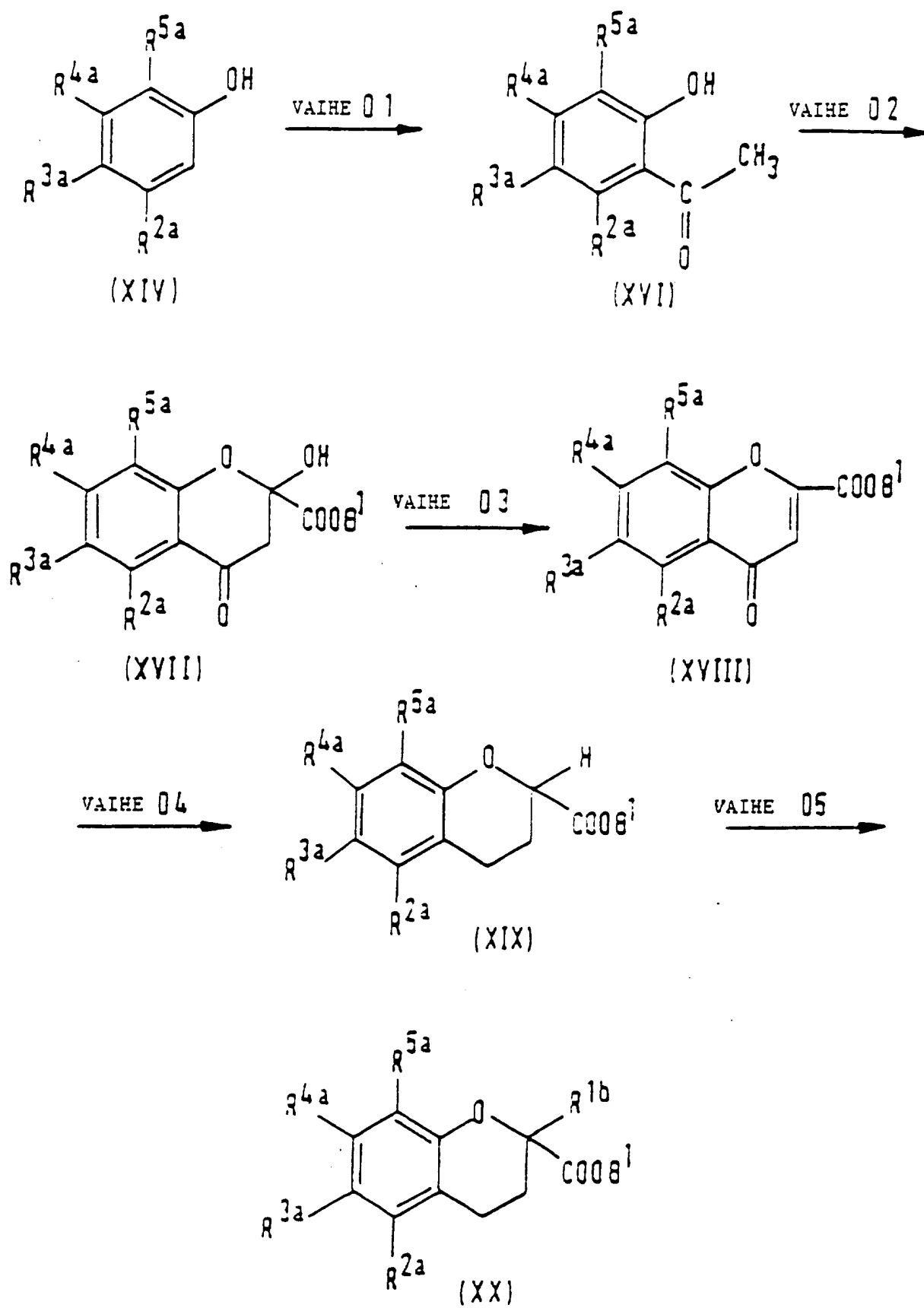
Diatsotisointireaktio käsittää kaavan (XIII) mukaisen aminoyhdisteen reaktion nitriitin kanssa (kuten natriumnitriitin) hapon läsnäollessa, kuten kloorivetyhapon tai bromivetyhapon.

35 Meerwein-arylaatioreaktio käsittää tuloksena saadun diatsoniumyhdisteen reaktion kaavan $\text{CH}_2=\text{CHA}$ mukaisen aryyliyhdisteen kanssa (jossa A on mää-

- ritelty kuten edellä), joka esim. on akrylihappo, akryli- tai metakrylihapon esterit (kuten metyyliakrylaatti, etyyliakrylaatti tai etyylime- takrylaatti) tai joku muu akrylihapon johdannainen (kuten akrylonitriili, akryliamidi, metakrylonitriili tai metakryliamidi), kupariyhdisteen
- 5 katalyyttisen määrän läsnäollessa, joka voi olla suola, kuten kupari- kloridi tai joku muu kupariyhdiste, kuten kuparioksidi. Akryli- ja metakrylihapon esterit ovat edullisia ja edullinen kupariyhdiste on kuparioksidi.
- 10 Reaktiot suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittinen sillä edellytyksellä, että se ei haittaa reaktioita. Sopivia liuottimia ovat: alkoholit, kuten metanoli tai etanoli; ke- tonit, kuten asetonit tai metyylietyyliketoni; vesi; tai kahden tai useamman näiden seos. Kaavan (XIII) mukaisen aminoyhdisteen tai akryli-
- 15 hapon tai kaavan $\text{CH}_2=\text{CHA}$ mukaisen johdannaisen välinen molaarinen suhde on edullisesti 1:1-1:15, edullisesti 1:5-1:10. Aminoyhdisteen (XIII) ja kupariyhdisteen välinen molaarinen suhde on edullisesti 1:0,01-1:1, edullisemmin 1:0,03-1:0,3. Reaktio-olosuhteet, edullisesti reaktion lämpötila ja aika, vaihtelee riippuen useasta tekijästä, varsinkin
- 20 lähtöaineiden laadusta ja käytetystä liuottimesta, mutta normaalisti reaktio suoritetaan lämpötilassa huoneenlämpötila - 100°C, edullisesti 30-60°C ja reaktiolle vaadittu aika on normaalisti noin 20 minuuttia - 20 tuntia, edullisemmin 30 minuuttia - 2 tuntia.
- 25 Reaktiokaavio D

Kaavan (IV) mukaiset yhdisteet, joissa W^1 ja U^1 molemmat ovat metyleeni-ryhmiä, $\underline{n}$ on 1 ja R^{1a} on mikä vain ryhmä paitsi vetyatomi, voidaan edis-tyksellisesti valmistaa kuten on kuvattu reaktiokaaviossa D:

REAKTIOKAAVIO D



Edellä olevissa kaavoissa R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} ja R^{5a} on määritelty kuten edellä; R^{1b} on jokin ennen tätä ryhmällä R^{1a} määritelty ryhmä, paitsi vetyatomi; ja B^1 on vetyatomi tai karboksia suojaava ryhmä, edullisesti alkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli-, aralkyyli- tai valinnaisesti substituoitu fenyyli-ryhmä, edullisesti C_1 - C_4 alkyyliryhmä.

Vaiheet D1-D4

Nämä vaiheet suoritetaan olennaisesti kuten on kuvattu aikakausilehdessä Journal of Medicinal Chemistry, 18, 934 (1975).

Vaihe D5

Tässä vaiheessa valmistetaan kaavan (XX) mukainen kromaanikarboksyylin hapon johdannainen, jossa on ryhmä R^{1b} 2-asemassa. Tämä voidaan saavuttaa antamalla kaavan (XIX) mukainen yhdiste reagoida emäksen kanssa inertissä liuottimessa karbaani-ionin synnyttämiseksi ja antamalla sitten tämän karbaani-ionin reagoida kaavan $R^{1b}X^1$ mukaisen yhdisteen kanssa (jossa R^{1b} on määritelty kuten edellä ja X^1 on halogeeniatomi esim. kloori-, bromi- tai jodiatomi tai sulfonyylioksiryhmä, esim. metaanisulfonyylioksi-, etaanisulfonyylioksi-, bentseenisulfonyylioksi- tai p-tolueenisulfonyylioksiryhmä).

Minkälaista vain emästä voidaan käyttää reaktiossa karbaani-ionin synnyttämiseksi ja esimerkkejä sellaisista emäksistä ovat: orgaaniset litiumyhdisteet, kuten metyyllitium, butyyllitium, t-butyylitium tai fenyyllitium; litiumdialkyylamidit, kuten litiumdi-isopropyyliamidi, litiumdisykloheksyyliamidi tai litium-N-isopropyyli-N-sykloheksyyliamidi; ja alkalimetallihydridit, kuten litiumhydridi, natriumhydridi tai kaliumhydridi. Näistä orgaaniset litiumyhdisteet ja litiumdialkyylamidit ovat edullisia.

Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittinen sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia ovat esim. etterit, kuten dietyylieetterit, tetrahydrofuraani tai dioksaani.

Karbaani-ionin synnyttämiseksi käytetty reaktiolämpötila on edullisesti suhteellisen alhainen esim. lämpötila-alueella -78°C - huoneen lämpötila. Tämän anionin ja kaavan $\text{R}^{\text{Ib}}\text{X}^{\text{I}}$ mukaisen yhdisteen väliselle reaktiolle käytetty lämpötila on edullisesti jonkin verran korkeampi, esim. 0° -
 5 60°C . Näille reaktioille vaadittu aika vaihtelee laajasti, riippuen monesta tekijästä, joista mainittakoon reagenssien laatu ja reaktiolämpötila, mutta 30 minuuttia - 2 tuntia on normaalisti sopiva karbaani-ionin synnyttämiseksi, kun taas 1-24 tuntia normaalisti riittää sen jälkeiselle reaktiolle yhdisteen $\text{R}^{\text{Ib}}\text{X}^{\text{I}}$ kanssa.

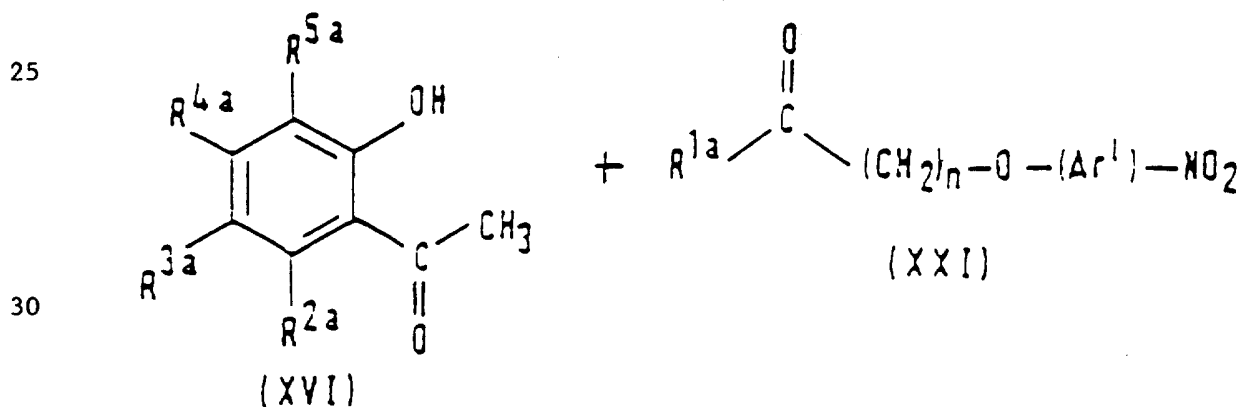
10

Sen jälkeen tuloksena saadun kaavan (XX) mukainen yhdiste voidaan suorittaa samat reaktiot, jotka on kuvattu reaktiokaaviossa B, tuloksena saatavan kaavan (IV) mukaisen yhdisteen saamiseksi.

15 Reaktio E

Tätä voidaan käyttää sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa W^{I} on karbonyyliryhmä ja U^{I} on metyleeniryhmä, antamalla kaavan (XVI) mukainen yhdiste reagoida kaavan (XXI) mukaisen yhdisteen kanssa kaavan (XXII)

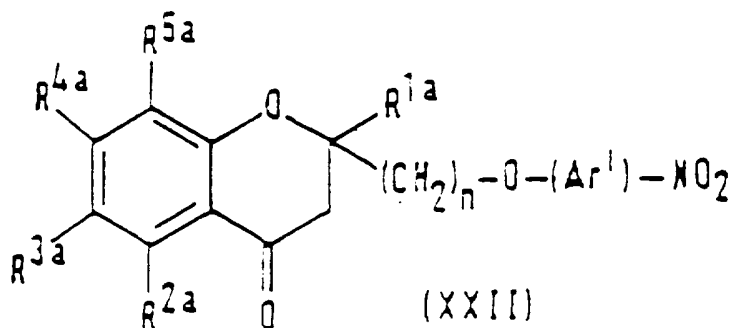
20 mukaisen yhdisteen saamiseksi:



35

5

VAIHE E



10

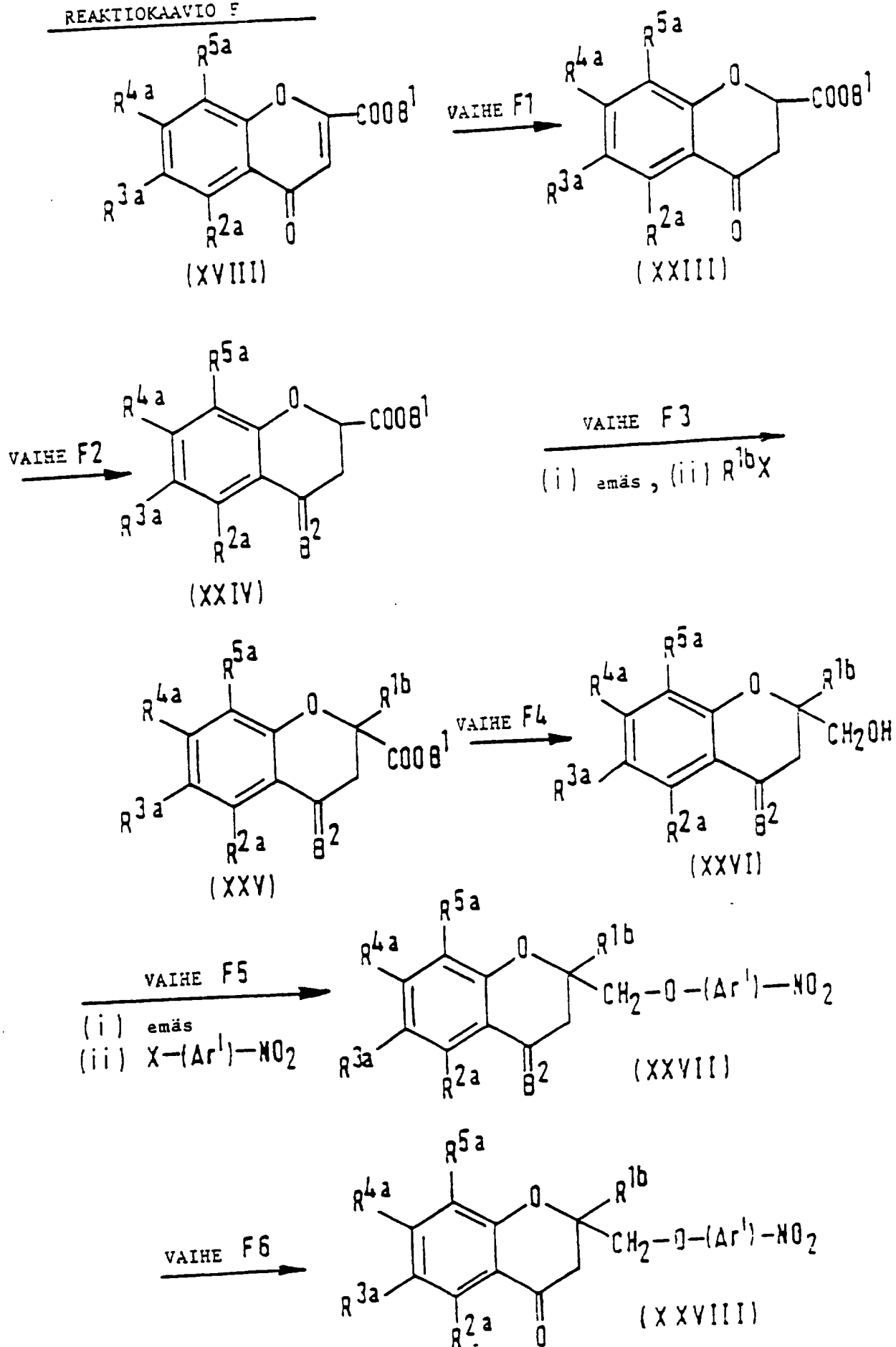
Edellä olevissa kaavoissa $R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, n$ ja Ar' on määritelty kuten
15 edellä.

Tämä reaktio voidaan suorittaa seuraamalla menettelyä, joka on kuvattu
vaiheena B1 menetelmässä B US-patentissa No. 4 572 912. Sen jälkeen
tuloksena saatu kaavan (XXII) mukainen yhdiste voi läpikäydä reaktiot,
20 jotka vastaa vaiheita B3 ja B4, kaavan (IV) mukaisen yhdisteen saami-
seksi, jossa W^1 on karbonyyliryhmä ja U^1 on metyleeniryhmä.

Reaktiokaavio F

25 Tätä voidaan käyttää sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa W^1 on
karbonyyliryhmä, U^1 on metyleeniryhmä, n on 1 ja siinä on ryhmä R^{1b}
kromaanirenkaan 2-asemassa, kuten näkyy seuraavasta reaktiokaaviosta:

REAKTIOKAAVIO F



Edellä olevissa kaavoissa R^{1b} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , n , Ar' , X ja B^1 on määritelty kuten edellä ja B^2 on karbonyyliä suojaava ryhmä, joista on esimerkkejä kuvattu yksityiskohtaisemmin seuraavassa.

5 Vaihe F1

Tässä vaiheessa kaavan (XVIII) mukainen lähtöaine, joka on voitu valmistaa kuten on kuvattu reaktiokaavion D vaiheessa D3, pelkistetään, mutta lievemmissä olosuhteissa kuin vaiheissa D4, niin että ainoastaan
10 2- ja 3-asemien välinen kaksoissidos hydrataan.

Reaktio suoritetaan edullisesti katalyyttisellä hydrauksella. Sopivia katalyyttejä ovat palladium-hiilellä, Raney-nikkeli ja platinaoksidi, joista palladium-hiilellä on edullinen. Reaktio suoritetaan edullisesti
15 käyttämällä 1-100 atmosfäärin vedyn osapainetta (noin 1-101 baaria), edullisemmin 1-6 atmosfääriä (noin 1-6 baaria). Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittinen, sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi: alkoholit, kuten metanoli
20 tai etanoli; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni tai tolueeni; eetterit, kuten tetrahydrofuraani; amidit, kuten dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi; orgaaniset karboksyylihapot, kuten etikkahappo; vesi; ja kahden tai useamman näiden seos.

25 Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella, mutta on edullista käyttää lämpötilaa, joka on alueella huoneen lämpötila - 50°C, edullisemmin huoneen lämpötila - 40°C. Reaktiolle vaadittu aika vaihtelee laajasti, riippuen useasta tekijästä, joista mainittakoon reagenssien laatu ja reaktion lämpötila; mutta reaktio menee normaalisti loppuun edellä
30 kuvatulla edullisella lämpötila-alueella noin muutamassa minuutissa - muutamassa päivässä, yleensä 30 minuutissa - 20 tunnissa.

Vaihe F2

35 Tässä vaiheessa kaavan (XXIII) mukaisen kromaaniyhdisteen 4-asemassa oleva vaiheessa F1 valmistettu karbonyyliryhmä suojataan; on toivotta-

vaa, että tämä suojaus suoritettaisiin ennen vaiheen F3 mukaista alkylolointireaktiota. Käytetyn suojaavan ryhmän laadulle ei aseteta mitään erityistä rajoitusta ja mikä vain sellainen ryhmä, jota tavallisesti käytetään suojaamaan karbonyyliryhmiä, voidaan käyttää tässä keksinnössä. Esimerkiksi oksoyhdiste voidaan muuntaa suojatuksi enolihdisteeksi, kuten enolieetteriksi tai enoliesteriksi. Vaihtoehtoisesti se voidaan muuntaa ketoniasetaaliksi, jossa on syklisiä tai ei-syklisiä sivuketjuja tai ketoniditioasetaaliksi. Konversio ketoniditioasetaaliksi on edullinen.

10

Edullisesti B^2 on kaavan $-B^3-B^4-B^3-$ mukainen ryhmä, jossa B^3 on happi- tai rikkiatomi (edullisesti rikkiatomi) ja B^4 on ryhmä, jonka kaava on $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ tai $-CH_2-CH=CH-CH_2-(cis)$, edullisesti $-(CH_2)_2-$ tai $-(CH_2)_3-$ ja edullisemmin $-(CH_2)_3-$. Sellainen suojattu yhdiste voidaan valmistaa antamalla kaavan (XXIII) mukainen yhdiste reagoida kaavan $H-B^3-B^4-B^3-H$ mukaisen yhdisteen kanssa (jossa B^3 ja B^4 on määritelty kuten edellä), joka esimerkiksi on etyleeniglykoli, 1,3-propanidioli, 1,2-etaaniditioli, 1,3-propaaniditioli tai cis-2-buteeni-1,4-dioli, edullisesti 1,3-propaaniditiooli, dehydratointiolosuhteissa.

20 Reaktio voi tapahtua katalysaattorin läsnäollessa tai ilman katalysaattoria. Kun käytetään katalysaattoria, sopivia katalysaattoreita ovat esimerkiksi: Lewis-hapot, kuten booritrifluoridi (tai dietyylieetteri tai sen etikkahapon kompleksit) tai alumiinikloridi; epäorgaaniset hapot kuten kloorivety- tai rikkihappo; orgaaniset karboksyylihapot, kuten etikkahappo, tartaarihappo, furmaarihappo tai maleiinihappo; ja

25 orgaaniset sulfonihapot, kuten p-tolueenisulfonihappo tai metaanisulfonihappo. On edullista käyttää Lewis-happoa, mutta edullisempi on booritrifluoridietikkahapon kompleksisuola.

30

Reaktio ei aina vaadi liuotinta; mutta jos liuotinta kuitenkin käytetään, sen laatu ei ole kriittinen sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni tai ksyleeni; ja halogenisoidut hiilivedyt, varsinkin halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten kloroformi tai metyleenikloridi. Näistä edullisia ovat

35 halogenisoidut hiilivedyt, kuten kloroformi.

Kaavan (XXIII) mukaisen yhdisteen ja kaavan $H-B^3-B^4-B^3-H$ mukaisen yhdisteen välisille suhteellisille osuuksille ei aseteta mitään erityistä rajoitusta, yhdisteen $H-B^3-B^4-B^3-H$ pieni ylimäärä on edullinen, edullisesti yhdisteen $H-B^3-B^4-B^3-H$ ja kaavan (XXIII) mukaisen yhdisteen välinen molaarinen suhde on 1:1-2:1. Vastaavasti käytetyn katalysaattorin osuudelle ei aseteta mitään erityisiä rajoituksia. Edullinen on kuitenkin sellainen katalysaattorin ja kaavan (XXIII) mukaisen yhdisteen välinen molaarisuhde, joka on 1:1-1:4.

10 Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella, mutta yleensä on edullista suorittaa reaktio lämpötilassa $0-100^{\circ}C$, edullisemmin $10^{\circ}-40^{\circ}C$. Reaktiolle vaadittu aika vaihtelee laajasti riippuen reagenssien laadusta ja reaktion lämpötilasta, mutta muutama minuutti - muutama päivä, tavallisimmin 1 tunti - 30 tuntia, normaalisti riittää.

15

Vaihe F3

Tässä vaiheessa kaavan (XXIV) mukainen yhdiste muunnetaan karbaani-ioniksi ja annetaan sitten reagoida kaavan $R^{1b}X^1$ mukaisen yhdisteen kanssa (jossa $R^{1b}X^1$ on määritelty kuten edellä). Tämä reaktio on samantapainen kuin se, jota kuvailtiin edellä vaiheen D5 yhteydessä ja voidaan suorittaa käyttämällä samoja reagensseja ja samoja reaktio-olosuhteita kuin vaiheessa D5. Jos halutaan valmistaa yhdiste, jossa R^1 on vetyatomi, vaihe F3 voidaan jättää pois ja vaiheen F2 tuotetta [kaavan (XXIV) mukainen yhdiste] voidaan käyttää suoraan vaiheessa F4.

25

Vaihe F4

Tässä vaiheessa kaavan (XXV) mukainen kromaani-2-karboksyylihapon johdannainen pelkistetään vastaavaksi kaavan (XXVI) mukaiseksi alkoholiksi. Tämä reaktio on olennaisesti sama kuin se, joka kuvattiin edellä reaktiokaavion B vaiheessa B1 ja se voidaan suorittaa samoissa olosuhteissa ja käyttämällä samoja reagensseja. Tässä tapauksessa on kuitenkin edullista käyttää lämpötilaa, joka on alueella $-50^{\circ}C-120^{\circ}C$.

35

Vaihe F5

Tässä vaiheessa kaavan $-(Ar')-NO_2$ mukainen ryhmä (Ar' on määritelty kuten edellä) introdusoidaan kaavan (XXVI) mukaiseen yhdisteeseen, joka
5 on valmistettu kuten on kuvattu vaihessa F4.

Tämä reaktio voidaan suorittaa antamalla kaavan (XXVI) mukainen yhdiste reagoida emäksen kanssa sen muuntamiseksi vastaavaksi alkoksidiksi ja antamalla sen sitten reagoida kaavan $X-(Ar')-NO_2$ mukaisen yhdisteen
10 kanssa (jossa X ja Ar' on määritelty kuten edellä).

Voidaan käyttää mitä tahansa emästä, joka kykenee muodostamaan alkoksidin kaavan (XXVI) mukaisen yhdisteen kanssa. Esimerkkejä ovat: alkali-
metalli- ja maa-alkalimetallihydridit, kuten natriumhydridi tai kal-
siumhydridi; ja alkalimetallialkoksidit, kuten natriummetoksidi, nat-
riumetoksidi tai kalium-t-butoksidi. Näistä edullisia ovat natriumhyd-
ridi tai natriumetoksidi. Kaavan (XXVI) mukaisen yhdisteen ja emäksen
suhteelliset osuudet eivät ole erityisen kriittisiä; on kuitenkin edul-
lista käyttää pientä emäksen ylimäärää, edullisesti emäksen ja kaavan
20 (XXVI) mukaisen yhdisteen molaarinen suhde on 1:1-2:1.

Reaktiot suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittinen sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi: eetteri,
25 kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni tai ksyleeni; alifaattiset hiilivedyt, kuten heksaani tai heptaani; amidit, kuten dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi; sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi; ja sulfaanit, kuten sulfolaani. Näistä amidit ovat edullisia.

30 Kaavan $X-(Ar')-NO_2$ mukaisen yhdisteen ja kaavan (XXVI) mukaisen yhdisteen suhteelliset osuudet eivät ole erityisen kriittisiä esillä olevassa keksinnössä. On kuitenkin edullista käyttää kaavan $X-(Ar')-NO_2$ mukaisen yhdisteen pientä ylimäärää, edullinen molaarinen suhde kaavan
35 $X-(Ar')-NO_2$ mukaisen yhdisteen ja kaavan (XXVI) mukaisen yhdisteen välillä on 1:1-10:1.

Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella, mutta yleensä on edullista käyttää lämpötilaa 30°C-100°C. Reaktioon vaadittu aika vaihtelee laajasti riippuen monesta tekijästä, joista mainittakoon reagenssien laatu ja reaktion lämpötila. Muutama minuutti - muutama tunti on normaalisti riittävä.

Vaihe F6

Näin saatu kaavan (XXVII) mukainen nitroyhdiste voidaan sitten muuntaa halutuksi kaavan (XXVII) mukaiseksi yhdisteeksi poistamalla suojaus karbonyyliryhmästä kromaanisysteemin 4-asemassa.

Mitä vain tavanomaista reaktiota, jota yleensä käytetään suojatun karbonyyliryhmän suojan poistamiseksi, voidaan käyttää tässä vaiheessa.

Esimerkiksi suojatun yhdisteen voidaan antaa reagoida: protonihapon, kuten kloorivetyhapon tai rikkihapon kanssa; Lewis-hapon, kuten booritrifluoridin (tai eetterin, esim. dietyylieetterin tai sen etikkahappokompleksin) tai alumiinikloridin kanssa; kun B³ on rikkiatomi, raskasmetallisuola, raskasmetallioksidi, raskasmetalliperoksidi tai mikä vain kahden tai kolmen näiden seos, esim. hopea, kadmium, elohopea, elohopea-, kupari- tai talliumkloridi, bromidi, jodidi, nitraatti, perklooraatti, oksidi tai peroksidi; jodi; sulfuryylihalidi, kuten sulfuryyli-kloridi; tai N-haloimidi, kuten N-kloorisuksiinimidi tai N-bromisuksiinimidi. Näistä edullisia ovat elohopeakloridi, elohopeaoksidi tai näiden seos, edullisempi on elohopeakloridin ja elohopeaoksidin seos.

Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittinen, sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi: alkoholit, kuten metanoli, etanoli, propanoli tai isopropanoli; ketonit, kuten asetoni tai metyylietyyliketoni; halogenisoidut hiilivedyt, varsinkin halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten kloroformi, metyleenikloridi tai 1,2-dikloorietaani; eetterit, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani; orgaaniset karboksyylihapot, kuten etikkahappo; nitriilit, kuten asetnitrili; vesi; ja jonkun kahden tai useamman näiden seos.

Kaavan (XXVII) mukaisen yhdisteen tai jonkun muun suojatun yhdisteen ja suojanpoistoaineen osuudet eivät ole kriittisiä. On kuitenkin edullista käyttää suojanpoistoaineen lievää ylimäärää, esim. sellaista molaarista suhdetta suojanpoistoaineen ja kaavan (XXVII) mukaisen yhdisteen tai
5 muun suojatun yhdisteen välillä, joka on 1:1-10:1, edullisemmin 1:1-4:1.

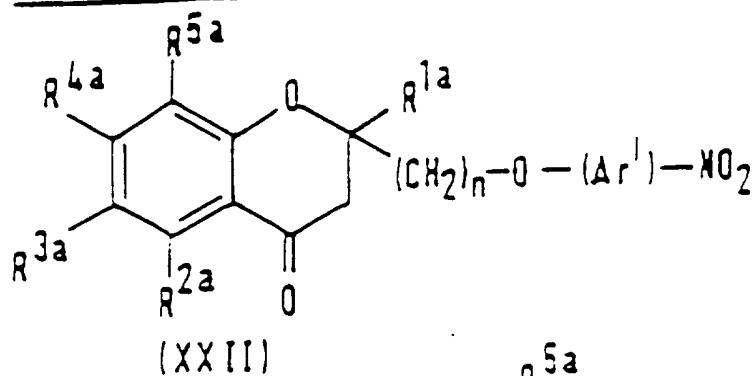
Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella mutta on yleensä asianmukaista suorittaa reaktio lämpötila-alueella huoneen lämpötila - 100°C,
10 edullisesti 40°C-80°C. Reaktiolle vaadittu aika vaihtelee riippuen monesta tekijästä, joista mainittakoon reagenssien luonne ja reaktion lämpötila; on kuitenkin edullista käyttää edellä mainittua lämpötila-alueutta ja reaktioaika muutama minuutti - muutama tunti, tavallisemmin 30 minuuttia - 4 tuntia on normaalisti riittävä.

15

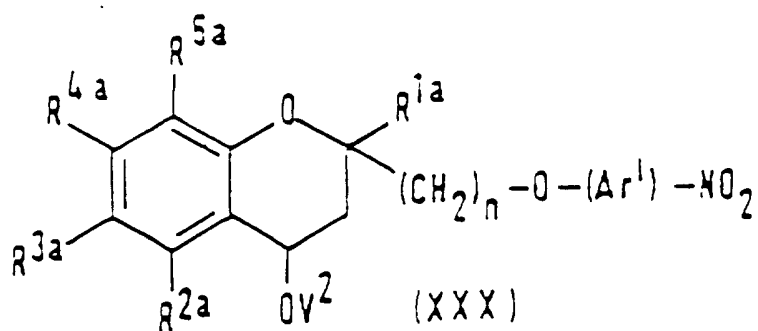
Reaktiokaavio G

Erityisen edullinen menetelmä kaavan (IV) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa W¹ ja U¹ on metyleeniryhmiä, esittää vaiheet, jotka on
20 kuvattu seuraavassa reaktiokaaviossa:

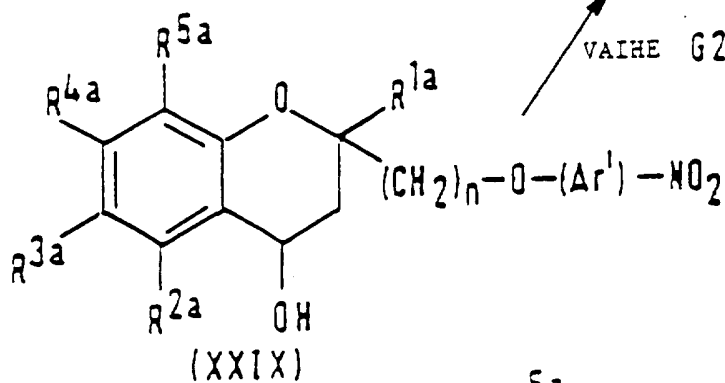
REAKTIOKAAVIO G



VAIHE
G1

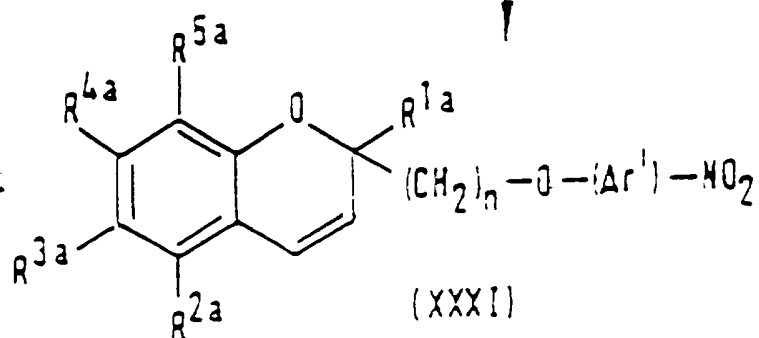


VAIHE
G2

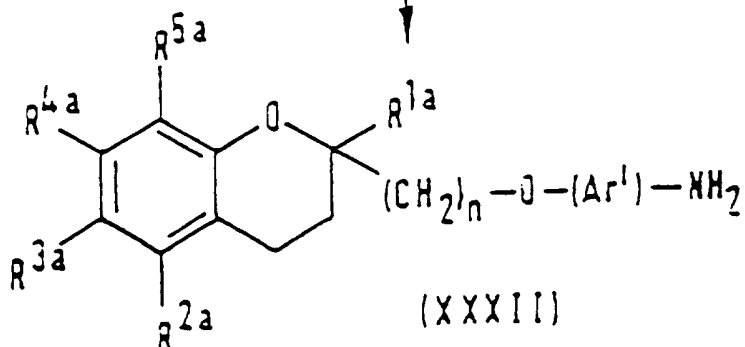


VAIHE
G4

VAIHE
G3



VAIHE
G5



Edellä olevassa kaavassa $R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, V^2, n$ ja Ar' on määritelty kuten edellä.

Vaihe G1

5

Tässä vaiheessa kaavan (XXII) mukainen 4-oksokromaanijohdannainen, joka on voitu valmistaa useilla edellä kuvatulla menetelmällä esim. reaktiolla, E pelkistetään vastaavaksi kaavan (XXIX) mukaiseksi 4-hydroksiyhdisteeksi. Mitä vain pelkistävää ainetta, joka kykenee pelkistämään oksoryhmän kyllästetyssä rengassysteemissä hydroksiryhmäksi voidaan 10 käyttää. Yleensä on edullista käyttää natriumboorihydridiä tai K-selektridiä, joista natriumboorihydridi on erityisen edullinen.

Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei 15 ole kriittinen sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia ovat esim. alkoholit, kuten metanoli, etanoli, propanoli, butanoli tai etyleeniglykolimonometyylietteri; ja eetterit, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani.

20 Kaavan (XXII) mukaisen yhdisteen ja pelkistysaineen suhteellisia osuuksia ei rajoiteta erityisesti, joka pelkistysaine on esim. natriumboorihydridi, mutta yleensä on edullista käyttää pelkistysaineen ylimäärää, edullisesti lievää ylimäärää. Yleensä on hyvä käyttää pelkistysaineen ja kaavan (XXII) mukaisen yhdisteen välistä molaarista suhdetta 1:1- 25 20:1.

Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella ja valittu täsmällinen lämpötila ei ole erityisen kriittinen. Lämpötila, joka on alueella 0°C - 100°C on yleensä edullinen. Reaktiolle vaadittu aika vaihtelee laajasti 30 riippuen useasta tekijästä, joista mainittakoon reagenssien laatu ja reaktion lämpötila. Yleensä 1-20 tuntia riittää.

Vaihe G2

Tässä valinnaisessa vaiheessa kaavan (XXIX) mukainen yhdiste valmistetaan kuten on kuvattu vaiheessa G1 asyloidaan. Käytetty asylointiaine
5 on edullisesti happohalidi tai happoanhydridi.

Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittinen sillä edellytyksellä, että se ei häiritse reaktiota. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi: eetterit, kuten dietyylieetteri,
10 tetrahydrofuraani tai dioksaani; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni, tai ksyleeni; alifaattiset hiilivedyt, kuten heksaani, sykloheksaani tai heptaani; halogenisoidut hiilivedyt, erityisesti halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten metyleenikloridi tai kloroformi; orgaaniset emäkset, kuten pyridiini tai trietyyliamiini;
15 amidit, kuten dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi; sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi; ja sulfonit, kuten sulfolaani.

Kaavan (XXIX) mukaisen yhdisteen ja asylointiaineen suhteellisiä osuuksia ei ole mitenkään erikoisesti rajoitettu, mutta yleensä on edullista
20 käyttää ekvimolaarisia määriä tai asylointiaineen lievää ylimäärää. Yleensä asylointiaineen ja kaavan (XXIX) mukaisen yhdisteen molaarinen suhde 1:1-10:1 on edullinen.

Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella ja valittu erityinen lämpötila ei ole kriittinen. On edullista suorittaa asylointireaktio lämpötila-alueella 0°C-100°C. Reaktiolle vaadittu aika vaihtelee laajasti riippuen useasta tekijästä, joista mainittakoon reagenssien laatu ja reaktion lämpötila; lämpötilassa, joka on edullisella alueella, kuitenkin normaalisti riittää 5 minuuttia - 20 tuntia.

30

Vaihe G3

Tässä vaiheessa, joka on vaihtoehtoinen vaiheelle G2, kaavan (XXXI) mukainen 2H-kromeeniyhdiste valmistetaan dehydratisoimalla 4-hydroksikromaani (XXIX).
35

Dehydratioreaktio voidaan suorittaa dehydratisointiaineen tai dehydratisointikatalysaattorin läsnäollessa tai ilman sellaista. Sopivia dehydratisointiaineita ja -katalysaattoreja ovat esimerkiksi: epäorgaaniset hapot, kuten kloorivetyhappo, rikkihappo, typpihappo tai fosforihappo; orgaaniset karboksyylihapot, kuten etikkahappo, tarttaarihappo tai maleiinihappo; orgaaniset sulfonihapot, kuten p-tolueenisulfonihappo, naftaleenisulfonihappo tai metaanisulfonihappo; epäorgaaniset suolat, kuten ammoniumkloridi tai kalsiumkloridi; fosforipentoksidi; polyfosforihappo; silikageeli; ja alumiinioksidi. Näistä on edullista käyttää orgaanista karboksyylihappoa, kuten etikkahappoa tai orgaanista sulfonihappoa, kuten p-tolueenisulfonihappoa.

Ei ole aina välttämätöntä käyttää liuotinta tässä reaktiossa; kun liuotinta kuitenkin käytetään, sen laatu ei ole erityisen kriittinen sillä edellytyksellä, että se ei häiritse reaktiota. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: alkoholit, kuten metanoli, etanoli tai isopropanoli; ketonit, kuten asetoni tai metyylietyyliketoni; eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni tai ksyleeni; alifaattiset hiilivedyt, kuten heksaani, sykloheksaani tai heptaani; halogenisoidut hiilivedyt, erityisesti halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten metyleenikloridi tai kloroformi; orgaaniset karboksyylihapot, kuten etikkahappo tai propionihappo; orgaaniset emäkset, kuten pyridiini tai trietyyliamiini; amidit, kuten dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi; sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi; sulfonit, kuten sulfolaani; vesi ja kahden tai useamman näiden seos. Näistä on edullista käyttää aromaattista hiilivetyä, kuten bentseeniä, tai orgaanisia happoja, kuten etikkahappoa.

Jos käytetään dehydratisointiainetta tai -katalysaattoria tällaisen aineen tai katalysaattorin ja kaavan (XXIX) mukaisen yhdisteen suhteelliset osuudet eivät ole kriittisiä, mutta on edullista käyttää mainitun aineen tai katalysaattorin ja kaavan (XXIX) mukaisen yhdisteen molaa-rista suhdetta, joka on 0,01:1-10:1, edullisemmin 0,1:1-3:1.

Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen valittu lämpötila ei ole erityisen kriittinen; on kuitenkin edullista suorittaa reaktio lämpötila-alueella 0°C-100°C. Reaktioon vaadittu aika vaihtelee riippuen monesta tekijästä, joista mainittakoon reagenssien laatu ja reaktion lämpötila; lämpötilassa, joka on edullisella alueella, joka osoitettiin edellä, normaalisti muutama minuutti - 20 tuntia riittää.

Vaihe G4

10 Tässä vaiheessa kaavan (XXXI) mukainen 2H-kromeeniyhdiste valmistetaan kaavan (XXX) mukaisesta 4-assylioksikromaanista eliminoimalla kaavan V²OH mukainen happo (jossa V² on määritelty kuten edellä).

Eliminointireaktio voidaan suorittaa happoa sitovan aineen tai -kataly-
15 saattorin läsnäollessa tai ilman sellaista. Esimerkkejä sopivista sel-
laisista aineista ja katalysaattoreista ovat: epäorgaaniset hapot,
kuten kloorivetyhappo, rikkihappo, typpihappo tai fosforihappo; or-
gaanisat karboksyylihapot, kuten etikkahappo, tartarihappo tai male-
iinihappo; orgaaniset sulfonihapot, kuten p-tolueenisulfonihappo, naf-
20 taleenisulfonihappo tai metaanisulfonihappo; epäorgaaniset suolat,
kuten ammoniumkloridi tai kalsiumkloridi; orgaaniset emäkset, kuten
pyridiini tai trietyyliamiini; silikageeli; ja alumiinioksidi. Näistä
on edullista käyttää orgaanista karboksyyli- tai sulfonihappoa kuten
etikkahappoa tai p-tolueenisulfonihappoa.

25

Ei ole aina välttämätöntä käyttää liuotinta tätä eliminointireaktiota
varten, mutta kun liuotinta käytetään, sen luonne ei ole kriittinen
sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reak-
tioon. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi: alkoholit, kuten metanoli,
30 etanoli tai isopropanoli; ketonit, kuten asetoni tai metyylietyyliketo-
ni; eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani;
aromaattiset hiilivedyt, kuten tolueeni tai ksyleeni; alifaattiset
hiilivedyt, kuten heksaani, sykloheksaani tai heptaani; halogenisoidut
hiilivedyt, kuten metyleenikloridi tai kloroformi; orgaaniset hapot,
35 kuten etikkahappo tai propionihappo; orgaaniset emäkset, kuten pyridii-
ni tai trietyyliamiini; amidit, kuten dimetyyliformamidi tai dimetyy-

liasetamidi; sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi; sulfonit, kuten sulfolaani; ja vesi. Näistä on edullista käyttää artomaattisia hiiliveytyjä (kuten bentseeni) tai orgaanisia happoja (kuten etikkahappo).

- 5 Kun käytetään happoa sitovaa ainetta tai -katalysaattoria, tämän aineen tai katalysaattorin ja kaavan (XXX) mukaisen yhdisteen suhteelliset osuudet eivät ole erityisen kriittisiä. Yleensä on edullista käyttää aineen tai katalysaattorin ja kaavan (XXX) mukaisen yhdisteen sellaista molaarista suhdetta, joka on 0,01:1-10:1, edullisemmin 0,1:1-3:1.

10

- Reaktio tapahtui laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen valittu lämpötila ei ole erityisen kriittinen. Yleensä on edullista suorittaa reaktio lämpötila-alueella 0°C-120°C, edullisesti 40°C-100°C. Reaktioon vaadittu aika vaihtelee laajasti riippuen useasta tekijästä, joista
15 mainittakoon reagenssien laatu ja reaktion lämpötila; edullisella lämpötila-alueella, joka osoitettiin edellä, muutama minuutti - muutama päivä, yleensä 10 minuuttia - 10 tuntia normaalisti riittää.

Vaihe G5

20

Tässä vaiheessa kaavan (XXXII) mukaisen yhdisteen kromaanijohdannainen valmistetaan kaavan (XXXI) 2H-kromeenijohdannaisen pelkistyshydrauksella.

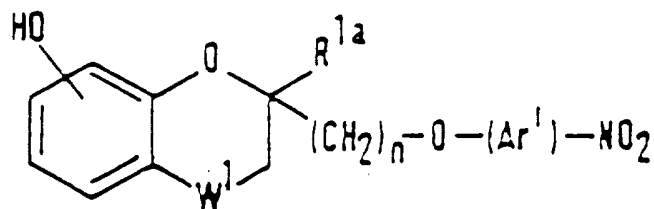
- 25 Edullisesti käytetään katalyyttistä hydrausta. Sopivia katalysaattoreja ovat esimerkiksi: palladium-hiilellä, Raney-nikkeli tai platinaoksidi, joista palladium-hiilellä on edullinen. Vedyn osapaine vaihtelee laajasti esim. välillä 1-100 atmosfääriä (noin 1-101 baaria), edullisemmin 1-6 atmosfääriä (noin 1-6 baaria). Reaktio suoritetaan edullisesti
30 liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittinen sillä edellytyksellä, että se ei häiritse reaktiota. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi: alkoholit, kuten metanoli tai etanoli; aromaattisen hiilivedyt, kuten bentseeni tai tolueeni; eetterit, kuten tetrahydrofuraani; orgaaniset hapot, kuten etikkahappo; vesi; tai jonkin kahden tai useamman
35 näiden seos.

Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella ja valittu täsmällinen lämpötila ei ole erityisen kriittinen; on yleensä edullista suorittaa reaktio lämpötila-alueella huoneen lämpötila - 50°C. Reaktiolle vaadittu aika vaihtelee laajasti riippuen useasta tekijästä, joista mainittakoon reagenssien laatu ja reaktion lämpötila; osoitetulla lämpötila-alueella 5 muutama minuutti - 20 tuntia yleensä kuitenkin riittää.

Reaktio H

- 10 Muita välituotteita voidaan saada modifioimalla välituotteet, jotka on saatu kuten on kuvattu edellä reaktiokaavioissa B-G sopivien tunnettujen reaktioiden mukaisesti. Esimerkiksi kaavan (XXXIV) mukainen yhdiste, jossa mikä vain ryhmistä R^{2a} , R^{4a} ja R^{5a} on hydroksiryhmä ja mikä vain toinen ryhmistä R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} ja R^{5a} on asyyliiryhmä, kuten asetyyliiryhmä, 15 voidaan saada asyloimalla nitroyhdiste, jossa on fenolinen hydroksiryhmä, esim. kaavan (XXXIII) mukainen yhdiste, tavanomaisten reaktioiden kautta, jota seuraa Fries-uudelleenjärjestysreaktio, joka on kuvattu seuraavassa reaktiossa H:

20

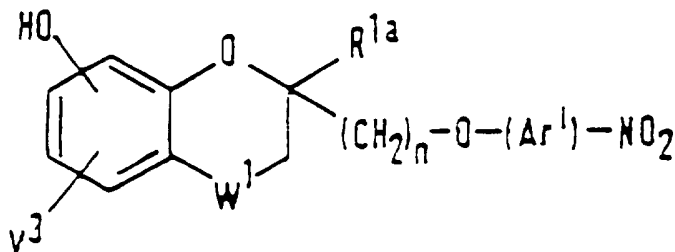


25

(XXXIII)

VAIHE H
 $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$
 (i) ASYLOINTI
 (ii) Fries -
 UUDELLEENJÄRJESTYS-
 REAKTIO

30



35

(XXXIV)

Näissä kaavoissa R^{1a}, W^1, n ja Ar' on määritelty kuten edellä; ja V^3 on asyyyliryhmä, esim. asetyyyliryhmä.

Myös yhdiste, jolla on valinnaisesti suojattu fenolinen hydroksiryhmä ja substituentti R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} tai R^{5a} , joka mahdollistaa yhden hiiltä sisältävän ryhmän, joka on esim. halometyyyliryhmä, hydroksimetyyliryhmä, alkoksimetyyliryhmä, asyylioksimetyyliryhmä, formyyliryhmä, karboksi-
siryhmä tai alkoksikarbonyyliryhmä, esim. kaavan (XVI) mukainen yhdiste voidaan valmistaa vastaavasta yhdisteestä, jossa on valinnaisesti suojattu fenolinen hydroksiryhmä ja lisäksi metyyyliryhmä tai halogeeniatomi
ryhmissä R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} tai R^{5a} tavanomaisella tavalla.

Edellä olevat yhdisteet, joissa on substituentti, joka mahdollistaa yhden hiiltä sisältävän ryhmän, voidaan muuntaa keskenään toisiksi tunnetuilla reaktioilla, kuten hapetuksella, pelkistyksellä, halogenisoinnilla, esteröinnillä ja hydrolyysillä, toivottaessa. Minkälainen vain yhdiste, jossa on fenolinen hydroksiryhmä ja substituentti, joka mahdollistaa yhden hiiltä sisältävän ryhmän, joka on saatu edellä kuvatulla tavalla, esimerkiksi kaavan (XVI) mukainen yhdiste [joka voidaan valmistaa kaavan (XIV) mukaisesta yhdisteestä asyloinnilla ja sen jälkeisellä Frier uudelleenjärjestyksellä] reaktiokaaviossa D, voidaan muuntaa tavanomaisin keinoin nitroyhdisteeksi, esim. kaavan (XXII) mukaiseksi yhdisteeksi vaiheessa E, esimerkiksi reaktiokaavion D ja vaiheen E yhteydessä kuvatun samantapaisen reaktion mukaisesti. Tässä reaktiossa substituentille, joka mahdollistaa yhden hiiltä sisältävän ryhmän, voidaan suorittaa toivottaessa suojaus- tai suojanpoistoreaktio ja jos toivotaan, edellä mainitut konversioreaktiot.

Valmistettaessa haluttu kaavan (I) mukainen yhdiste tai sen välituotteita, vastaava lähtöyhdiste voi olla puhdas tuote, toivottaessa, tai se voi olla seos sillä edellytyksellä, että se ei haittaa reaktiota. Lisäksi lähtöyhdiste voi olla seos, jossa on tietyt osuudet kahta tai useampaa yhdistettä, joka voi saada aikaan saman halutun yhdisteen.

Kaavan (I) mukaisessa tiatsolidinijohdannaisessa, kun W on metyleeniryhmä, karbonyyliryhmä, kaavan $>C=N-OV$ mukainen ryhmä (jossa V on mää-

ritelty kuten edellä) tai W muodostaa yhdessä U:n kanssa hiili-hiili-kaksoissidoksen, jokainen hiiliatomi kromaanirenkaan 2-asemassa ja tiatsolidinirenkaan 5-asemassa on asymmetrinen hiiliatomi. Kaavan (I) mukaisissa tiatsolidinijohdannaisissa, kun W on kaavan $>\text{CH-OY}$ mukainen ryhmä (jossa Y on määritelty kuten edellä), jokainen 2-asemassa ja 4-asemassa oleva hiiliatomi ja tiatsolidinirenkaan 5-asemassa oleva hiiliatomi on asymmetrinen hiiliatomi. Kaavan (I) mukaisessa tiatsolidinijohdannaisessa, kun W on karbonyyliryhmä tai yleisen kaavan $>\text{C=N-OV}$ mukainen ryhmä (jossa V on määritelty kuten edellä), tai U yhdessä R^1 :n kanssa, muodostaa kaksoissidoksen, tiatsolidinirenkaan 5-asemassa oleva hiiliatomi on asymmetrinen hiiliatomi.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voivat siksi olla eri isomeerien muodossa. Vaikka kaikki nämä isomeerit ovat tässä esitetty ainoastaan yhdellä kaavalla, tämä keksintö koskee sekä yksittäisiä eristettyjä isomeerejä että niiden seoksia. Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa yksittäisten isomeerien muodossa käyttämällä eristettyä isomeeriä lähtöaineena tai stereospesifisellä synteesiteknikalla. Vaihtoehtoisesti yhdisteet voidaan valmistaa näiden isomeerien seoksena, jossa tapauksessa niitä voidaan käyttää sellaisten seosten muodossa tai yksittäiset isomeerit voidaan erottaa tavanomaisilla erotustekniikoilla.

Kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa W on kaavan $>\text{C=N-OV}$ mukainen ryhmä (jossa V on määritelty kuten edellä), tai oksiimi, oksiimieetteri tai oksiimiesterityyppinen yhdiste, voi olla joko anti-muoto tai syn-muoto. Esillä oleva keksintö kattaa molemmat isomeerit.

Tämän keksinnön kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviksi myrkyttömiksi suoloiksi tavanomaisin keinoin.

Oksiimityypiset yhdisteet, jotka mainittiin edellä, voidaan myös vaihtaa suoloiksi tavanomaisin keinoin. Jos suolat muodostetaan kationeilla esimerkkejä ovat alkalimetalli-ionit, kuten natriumi- tai kaliumi-ioni,

maa-alkalimetalli-ionit, kuten kalsiumioni ja kolmiarvoiset metalli-ionit, kuten alumiini-ioni.

Kun tämän keksinnön kaavan (I) mukaiset yhdisteet mahdollistavat emäksisen ryhmän, se voidaan muuntaa suoloiksi, kuten on mainittu edellä. Sopivia suoloja ovat epäorgaaniset suolat, kuten kloorivedyn suola, sulfaatti, nitraatti tai fosfaatti ja orgaaniset suolat, kuten asetaatti, suksinaatti, maleaatti, fumeraatti, malaatti, glutamaatti, aspartaatti, p-tolueenisulfonaatti tai metaanisulfonaatti.

10

Biologinen vaikutus

Esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on osoittanut olevan erilaisia arvokkaita farmakologisia vaikutuksia, joista mainittakoon seuraavat. Yhdisteiden on osoitettu kykenevän alentamaan veren glukosiarvoja testissä, jossa käytettiin geneettisesti diabeettisia KK-hiiriä, ja niillä on osoittautunut olevan kyky inhiboida aldoosireduktaasia testissä, jossa käytettiin naudan kiteisiä linssejä. Veren glukosia alentava teho on hyvin pitkäaikainen ja sitä seuraa myös lipidejä alentava vaikutus. Yhdisteillä on hyvin alhainen myrkyllisyys koe-eläimissä, kuten rotissa. Yhdisteiden anoreettinen vaikutus, ruumiin painon lisääntymisen vastainen vaikutus ja varsinkin maksaan vaikuttava hypertoninen vaikutus on hyvin heikko.

25 Tämän johdosta uskotaan, että esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet tulee olemaan hyvin käyttökelpoisia ihmisen veren runsasrasvaisuuden, sokeritaudin ja niiden jälkiseurausten, kuten diabeettesta johtuvien kaihisairauksien, hermotautien ja munuaissairauksien terapeuttiseen käsittelyyn. Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan annostella suun kautta esim. tablettien, kapseleiden, rakeiden tai pulverien muodossa tai ihonalaisesti esim. injeksiolla, (verisuoniin, ihon alle tai lihasten väliin) tai lääkepuikkojen muodossa. Vaihtoehtoisesti ne voidaan formuloida ulkoista annostelua varten, esim. silmiin. Annosteltaessa esim. silmän limakalvoon on edullista, että keksinnön mukaiset
35 yhdisteet annosteltaisiin silmätippojen tai silmävoiteen muodossa, jonka tyyppinen formulointi on hyvin tunnettu tällä alalla.

Edullinen annostus riippuu tietenkin potilaan iästä ja ruumiin painosta kuten myös sairauden luonteesta ja monipuolisuudesta ja annostuksen tarkoitettusta reitistä. Aikuiselle ihmispotilaalle sellainen päivittäinen annos kuin 5,0 mg - 5 g (joka voidaan annostella yhtenä annoksena tai jaettuna moneen annokseen), on kuitenkin edullinen veren runsasrasvaisuuden, sokeritaudin ja niiden jälkitautilien hoidossa, silloin kun annostellaan suun kautta tai ihonalaisesti.

Testi biologisesta vaikutuksesta

10

Vaikutus runsasrasvaisuuteen

Käytetyt koe-eläimet olivat geneettisesti sokeritautisia kk-kannan uroshiiriä, iältään n. 6 kk. Eläimet jaettiin 3 eläimen ryhmiin (testiyhdisteet) tai 5 (vertailut) jokaista testiä varten.

15

Testiyhdisteet suspensoitiin 0,5 %:n P/T karboksimeetyyliselluloosan vesiliuokseen. Jokaista testiyhdistettä annosteltiin 2 kertaa annoksella 50 mg/kg ruumiinpainoa, kuten edellä on mainittu.

20

Testiyhdistettä annosteltiin ensin suun kautta. 18 tunnin annostelun jälkeen, samaa testiyhdistettä annosteltiin sama annos ja verinäytteitä otettiin jokaisen hiiren hännän päästä 3 tuntia toisen annostelun jälkeen.

25

Vertailuryhmää käsiteltiin samalla lailla paitsi, että testiyhdistettä ei annettu.

Suurin veren glukoosiarvojen pientyminen laskettiin jokaista testiyhdistettä varten prosentuaalisena osuutena vertailuryhmien vastaavasta arvosta. Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

30

	Testi-	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	Veren glukoosi- arvon pieneneminen (%)
5							
	A	H	H	H	H	CH ₂	54
	B	H	H	OH	Me	CH ₂	53
	a	Me	OH	Me	Me	C=O	36.1
10	b	Me	OH	Me	Me	C=N-OH	47.3
	c	Me	OCH ₂ COOH	Me	Me	C=O	46.6
	d	Me	OCH ₂ COOH	Me	Me	CH ₂	32.5

15 (Huom.)

Testiyhdiste A = tämän hakemuksen esimerkin 1 tuote

testiyhdiste B = tämän hakemuksen esimerkin 11 tuote

testiyhdiste a = EP-julkaisun 139421 tuote

testiyhdiste b = EP-julkaisun 207581 tuote

20 testiyhdiste c = EP-julkaisun 207581 tuote

testiyhdiste d = EP-julkaisun 207581 tuote

25 Seuraavat esimerkit kuvaavat tämän keksinnön mukaisten erilaisten yhdisteiden valmistusta. Näissä esimerkeissä käytettyjen eri lähtöaineiden valmistus on kuvattu näiden jälkeisissä valmistusesimerkeissä. Sen jälkeinen testiesimerkki kuvaa näiden yhdisteiden arvokkaita biologisia ominaisuuksia.

30 Esimerkeissä ja valmistusesimerkeissä esitetyissä ydinmagneettisissa resonanssispektreissä lyhennelmä "nd" tarkoittaa, että signaalin täsmällistä tunnistaminen ei ollut mahdollista suorittaa, koska se oli päällekkäinen muiden signaalien kanssa tai liuottimen absorptio-
sa.

35

ESIMERKKI 15-[4-(2-metyylikromaani-2-yylietoksi)bentsyyli]tiatsolidiini-2,4-dioni

5 Seos, joka käsitti 330 mg etyyli-2-kloori-3-[4-(2-metyylikromaani-2-yylietoksi)fenyyli]propionaattia (valmistettu kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 5), 100 mg tioureaa ja 1 ml sulfolaaia kuumennettiin lämpötilassa 130°C 5 tunnin ajan. Tämän jälkeen 2 ml etyleeniglykoli-monometyylietetteriä ja 1,5 ml 2N vesipitoista kloorivetyhappoa lisä-

10 tiin reaktioseokseen, joka sitten kuumennettiin palautuksena 4,5 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin sitten veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin avulla ja liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös ajettiin silikageelikolonnikromatografialla, joka oli laimennettu heksaanin ja

15 etyyliasetaatin seoksella, jonka tilavuussuhteet olivat 2:1. Näin saatu öljymäinen aine pestiin sitten lämpimällä vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 230 mg otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena lasina, joka pehmeni lämpötilassa 42-50°C.

20 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

1,44 (3H, yksinkertainen piikki);

1,7-2,3 (2H, moninkertainen piikki);

2,77 (2H kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);

3,06 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 9$ ja 14 Hz);

25 3,43 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 14 Hz);

3,88 ja 3,97 (2H, AB-tyyppi, $J = 9$ Hz);

4,47 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 9 Hz);

6,7-7,25 (8H, moninkertainen piikki);

8,33 (1H, leveä yksinkertainen piikki, joka katosi lisättäessä

30 D_2O :ta).

Massaspektri (m/e): 383 (M^+).

ESIMERKKI 25-[4-(2-metyyli-4-oksokromaani-2-yyli-
metoksi)bentsyyli]tiatsolidini-
2,4-dioni

5

Seuraamalla samantapaista menetelmää kuin se, jota kuvattiin esimerkis-
sä 1, saatiin 410 mg otsikkoyhdistettä, joka pehmeni lämpötilassa 52-
60°C, 900 mg:sta etyyli-2-kloori-3-[4-(2-metyyli-4-oksokromaani-2-yyli-
metoksi)fenyyli]propionaattia (joka valmistettiin kuten on kuvattu
10 valmistusesimerkissä 7), 270 mg tioureaa, 1 ml sulfolaania, 4 ml ety-
leeniglykolimonometyylietteriä ja 3 ml 2N vesipitoista kloorivetyhap-
poa.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 15 1,54 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,73 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
 3,09 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 9$ ja 14 Hz);
 3,13 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
 3,43 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 14 Hz);
 20 3,98 ja 4,13 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
 4,48 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 9 Hz);
 6,75-7,2 (6H, moninkertainen piikki);
 7,49 (1H, kaksinkertainen kolmoispiikki, $J = 2$ ja 7,5 Hz);
 7,9 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 2$ ja 9 Hz);
 25 8,35-8,8 (1H, leveä, katosi lisättäessä D_2O :ta).

Massaspektri (m/e): 397 (M^+).

ESIMERKKI 3

30

5-[4-(6-fluori-2-metyylikromaani-2-yyli-
metoksi)bentsyyli]tiatsolidini-
2,4-dioni

Seuraamalla samantapaista menetelmää kuin se, jota kuvattiin esimerkis-
sä 1, saatiin 1,38 g otsikkoyhdistettä, 1,9 g:sta etyyli-2-kloori-3-[4-
35 (6-fluori-2-metyylikromaani-2-yyli-
metoksi)fenyyli]propionaattia (joka

valmistettiin kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 12), 540 mg tioureaa, 2 ml sulfolaania, 8 ml etyleeniglykolimonometyylietteriä, 4 ml väkevää vesipitoista kloorivetyhappoa ja 5 ml vettä. Otsikkoyhdiste oli vaaleankeltainen pulveri.

5

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,44 (3H, yksinkertainen piikki);
- 1,7-2,35 (2H, moninkertainen piikki);
- 2,77 (2H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
- 10 3,08 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 9$ ja 14 Hz);
- 3,46 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 14 Hz);
- 3,91 ja 3,98 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
- 4,49 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 9 Hz);
- 6,7-7,0 (5H, nd);
- 15 7,17 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 8,45-9,1 (1H, leveä, katosi lisättäessä D_2O :ta).

Massaspektri (m/e): 401 (M^+).

20

ESIMERKKI 4

5-[4-(6-fluori-2-metyyli-4-oksokromaani-2-yylietoksi)bentsyyli/|tiat-solidini-2,4-dioni

- 25 Seuraamalla samantapaista menetelmää kuin se, jota kuvattiin esimerkissä 1, saatiin 430 mg otsikkoyhdistettä 600 mg:sta etyyli-2-kloori-3-[4-(6-fluori-2-metyyli-4-oksokromaani-2-yylietoksi)fenyyli]propionaattia (joka valmistettiin kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 14), 170 mg tioureaa, 1 ml sulfolaania, 3 ml etyleeniglykolimonometyylietteriä ja
- 30 2 ml vesipitoista kloorivetyhappoa. Otsikkoyhdiste oli vaaleanruskea pulveri.

35

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,52 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,74 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
 2,97 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 9$ ja 14 Hz);
 5 3,13 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
 3,43 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 14 Hz);
 3,98 ja 4,12 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
 4,47 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 9 Hz);
 6,83 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
 10 6,93 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 9 Hz);
 7,05-7,4 (1H, nd);
 7,16 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
 7,55 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 3$ ja 8 Hz);
 8,2-8,7 (1H, leveä yksinkertainen piikki, katosi lisättäessä
 15 D_2O :ta).

Massaspektri (m/e): 415 (M^+).

ESIMERKKI 5

20

5-[4-(7-hydroksi-2,8-dimetyyli-4-oksokromaani-2-yylietoksi)bensyyli]-
 tiatsolidini-2,4-dioni

- Seuraamalla samantapaista menetelmää kuin se, jota kuvattiin esimerkis-
 25 sä 1, saatiin 290 mg otsikkoyhdistettä 354 mg:sta etyyli-2-kloori-3-[4-
 (7-hydroksi-2,8-dimetyyli-4-oksokromaani-2-yylietoksi)fenyyli/]pro-
 pionaattia (joka valmistettiin kuten on kuvattu valmistusesimerkissä
 20), 125 mg tioureaa, 1 ml sulfolaania, 1,5 ml etyleeniglykolimonome-
 tyylieetteriä ja 1,5 ml 2N vesipitoista kloorivetyhappoa. Otsikkoyhdis-
 30 te oli vaaleanruskea pulveri.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu asetoni) δ ppm:

- 1,52 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,03 (3H, yksinkertainen piikki);
 35 2,63 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
 3,02 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);

- 3,08 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 9$ ja 14 Hz);
 3,43 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 14 Hz);
 4,17 (2H, yksinkertainen piikki);
 4,74 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 9 Hz);
 5 6,58 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
 6,96 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
 7,23 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
 7,59 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
 9,1-10,2 (1H, leveä).

10

Massaspektri (m/e): 427 (M^+).

ESIMERKKI 6

- 15 5-[4-(6-asetyyli-7-hydroksi-2,8-dimetyyli-4-oksokromaani-2-yylimetoksi)bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dioni

Seuraamalla samantapaista menetelmää kuin se, jota kuvattiin esimerkissä 1, saatiin 100 mg otsikkoyhdistettä 200 mg:sta etyyli-3-[4-7-asetoksi-6-asetyyli-2,8-dimetyyli-4-oksokromaani-2-yylimetoksi)fenyyli]2-klooripropionaatin ja etyyli-3-[4-(6-asetyyli-7-hydroksi-2,8-dimetyyli-4-oksokromaani-2-yylimetoksi)fenyyli]-2-klooripropionaatin seoksesta (joka valmistettiin kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 23 raakatuotteenä, jossa molemmat yhdisteet oli läsnä melkein samanlaisissa määrisä), 38 mg:sta tioureaa, 1 ml:sta sulfolaania, 2 ml:sta 2N vesipitoista kloorivetyhappoa ja 2 ml:sta etyleeniglykolimonometyylietteriä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri ($CDCl_3$) δ ppm:

- 1,56 (3H, yksinkertainen piikki);
 30 2,07 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,62 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,74 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
 3,08 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 9$ ja 14 Hz);
 3,10 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
 35 3,43 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 14 Hz);
 4,02 ja 4,14 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);

- 4,47 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 9 Hz);
 6,84 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
 7,16 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
 8,2-8,65 (1H, leveä); 8,33 (1H, yksinkertainen piikki);
 5 13,26 (1H, yksinkertainen piikki).

Massaspektri (m/e): 469 (M^+).

ESIMERKKI 7

10

5-(4-(2,5,7-trimetyylikromaani-2-yylietoksi)bentsyyli)tiatsolidini-
 2,4-dioni

- Seuraamalla samantapaista menetelmää kuin se, jota kuvattiin esimerkis-
 15 sä 1, mutta käyttämällä 1,52 g etyyli-2-kloori-3-[4-(2,5,7-trimetyyli-
 kromaani-2- yylietoksi)fenyyli]propionaattia (joka valmistettiin kuten
 on kuvattu valmistusesimerkissä 27), 0,83 g tioureaa, 5 ml sulfolaania,
 15 ml etyleeniglykolimonometyylietetteriä ja 4 ml 3N vesipitoista kloo-
 rivetyhappoa, saatiin 1,18 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena pulve-
 20 rina, joka pehmeni lämpötilassa $85-108^{\circ}\text{C}$.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu asetoni) δ ppm:

- 1,37 (3H, yksinkertainen piikki);
 1,75-2,2 (2H, moninkertainen piikki);
 : 25 2,15 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,17 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,63 (2H, leveä kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
 3,09 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 14$ ja 9 Hz);
 3,42 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 14$ ja 4 Hz);
 30 3,97 (2H, yksinkertainen piikki);
 4,73 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 9$ ja 4 Hz);
 6,45 (1H, leveä yksinkertainen piikki);
 6,54 (1H, leveä yksinkertainen piikki);
 6,93 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 8$ Hz);
 35 7,23 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 8$ Hz).

Massaspektri (m/e): 411 (M^+).

ESIMERKKI 8

5 5-[4-(2,5,7-trimetyyli-4-oksokromaani-2-yylietoksi)bentsyyli/]tiatso- 10 lidini-2,4-dioni

Seuraamalla samantapaista menetelmää kuin se, jota kuvattiin esimerkis-
sä 1, mutta käyttämällä 1,5 g etyyli-2-kloori-3-[4-(2,5,7-trimetyyli-4-
10 oksokromaani-2-yylietoksi)fennyli]propionaattia (joka valmistettiin
kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 29), 0,4 g tioureaa, 1,5 ml sul-
folaania, 10 ml etyleeniglykolimonometyylietteriä ja 5 ml 2N vesipi-
toista kloorivetyhappoa, saatiin 1,13 g otsikkoyhdistettä vaaleankel-
taisena pulverina.

15

Ydinmagneettinen resonanssispektri ($CDCl_3$) δ ppm:

- 1,50 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,27 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,60 (3H, yksinkertainen piikki);
- 20 2,67 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
- 3,07 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
- 3,08 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 14$ ja 9 Hz);
- 3,44 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 14$ ja 4 Hz);
- 3,96 ja 4,08 (2H, AB-tyyppi, $J = 9$ Hz);
- 25 4,48 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 9$ ja 4 Hz);
- 6,63 (2H, leveä yksinkertainen piikki);
- 6,85 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 7,16 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 8,35-8,75 (1H, leveä).

30

Massaspektri (m/e): 425 (M^+).

35

ESIMERKKI 95-[4-(2,5,6,7,8-pentametyylikromaani-2-yylimetoksi)bentsyyli/]tiatsolidini-2,4-dioni

5

Seuraamalla samantapaista menetelmää kuin se, jota kuvattiin esimerkissä 1, mutta käyttämällä 361 g etyyli-2-kloori-3-[4-(2,5,6,7,8-pentametyylikromaani-2-yylimetoksi)fenylyli]propionaattia (joka valmistettiin kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 33), 309 g tioureaa, 3 ml sulfolaanialaania, 10 ml etyleeniglykolimonometyylietteriä ja 5 ml 3N vesipitoista kloorivetyhappoa, saatiin 290 mg otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena pulverina, joka pehmeni lämpötilassa 62-64°C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu asetoni) δ ppm:

- 15 1,40 (3H, yksinkertainen piikki);
 1,75-2,3 (2H, nd);
 2,07 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,13 (9H, yksinkertainen piikki);
 2,68 (2H, leveä kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
 20 3,10 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 14$ ja 9 Hz);
 3,43 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 14$ ja 4 Hz);
 4,00 (2H, yksinkertainen piikki);
 4,75 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 9$ and 4 Hz);
 6,93 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
 25 7,23 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

Massaspektri (m/e): 439 (M^+).

ESIMERKKI 10

30

5-[4-(7-kloori-6-hydroksi-2-metyyli-4-oksokromaani-2-yylimetoksi)bentsyyli/]tiatsolidini-2,4-dioni

Seuraamalla samantapaista menetelmää kuin se, jota kuvattiin esimerkissä 1, mutta käyttämällä 780 mg etyyli-3-[4-(6-asetoksi-7-kloori-2-metyyli-4-oksokromaani-2-yylimetoksi)fenylyli]-2-klooripropionaattia (joka

valmistettiin kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 37), 360 mg tioureaa, 3 ml sulfolaania, 10 ml etyleeniglykolimonometyylietteriä ja 5 ml 3N vesipitoista kloorivetyhappoa, saatiin 286 mg otsikkoyhdistettä harmahtavan valkoisena pulverina, joka pehmeni lämpötilassa 195-206°C.

5

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu asetoni) δ ppm:

- 1,51 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,76 (1H, kaksinkertainen piikki, J = 16 Hz);
- 3,09 (1H, kaksinkertainen piikki, J = 16 Hz);
- 10 3,11 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, J = 14 ja 9 Hz);
- 3,43 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, J = 14 ja 4 Hz);
- 4,13 ja 4,20 (2H, AB-tyyppi, J = 11 Hz);
- 4,76 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, J = 9 ja 4 Hz);
- 6,91 (2H, kaksinkertainen piikki, J = 9 Hz);
- 15 7,01 (1H, yksinkertainen piikki);
- 7,23 (2H, kaksinkertainen piikki, J = 9 Hz);
- 7,40 (1H, yksinkertainen piikki).

Massaspektri (m/e): 447 (M^+).

20

ESIMERKKI 11

5-[4-(7-hydroksi-2,8-dimetyyli-kromaani-2-yyli-metoksi)bentsyyli]/tiatso-
lidini-2,4-dioni

25

Seuraamalla samantapaista menetelmää kuin se, jota kuvattiin esimerkissä 1, mutta käyttämällä 1 g etyyli-3-[4-(7-asetoksi-2,8-dimetyyli-kromaani-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-klooripropionaattia (joka valmistettiin kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 41), 0,22 g tioureaa, 1,5 ml

30 sulfolaania, 10 ml etyleeniglykolimonometyylietteriä ja 4 ml 3N vesipitoista kloorivetyhappoa, saatiin 586 mg otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena pulverina, joka pehmeni lämpötilassa 68-71°C.

35

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1,43 (3H, yksinkertainen piikki);
- 1,65-2,3 (2H, nd);
- 2,03 (3H, yksinkertainen piikki);
- 5 2,71 (2H, leveä kolminkertainen piikki, J = 7 Hz);
- 3,07 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, J = 9 ja 14 Hz);
- 3,43 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, J = 4 ja 14 Hz);
- 3,90 ja 3,98 (2H, AB-tyyppi, J = 10 Hz);
- 4,48 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, J = 4 ja 9 Hz);
- 10 4,5-5,1 (1H, leveä);
- 6,35 (1H, kaksinkertainen piikki, J = 8 Hz);
- 6,78 (1H, kaksinkertainen piikki, J = 8 Hz);
- 6,87 (2H, kaksinkertainen piikki, J = 8 Hz);
- 7,15 (2H, kaksinkertainen piikki, J = 8 Hz);
- 15 8,0-9,0 (1H, leveä).

Massaspektri (m/e): 413 (M⁺).

ESIMERKKI 12

20

t-butyylimetyyli-2-[4-(2,4-dioksotiatsolidini-5-ylimetyyli)fenoksimetyyli]-
2,8-dimetyyli-4-oksokromaani-7-yylioksiasettaatti

- 60 mg natriumhydridiä (55 %:sena p/p dispersiona mineraaliöljyssä)
- 25 lisättiin 280 mg:aan 5-[4-(7-hydroksi-2,8-dimetyyli-4-oksokromaani-2-ylimetoksi)-bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dioniliuosta (joka on valmistettu kuten on kuvattu esimerkissä 5) liuotettuna 4 ml:aan dimetyyli-formamidia. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuutin ajan, jonka jälkeen 140 mg t-butylibromiasetaattia lisättiin pisara kerrallaan siihen, samalla jäähdyttäen jäällä, ja tuloksena saatua seosta
- 30 sekoitettiin huoneen lämmössä 30 minuutin ajan. Reaktioseos kaadettiin sitten jääveteen ja uutettiin bentseenillä. Uute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin poistettiin sitten tislaamalla alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kolon-
- 35 nikromatografialla silikageelin läpi, laimennettiin bentseenin ja etyy-

liasetaatin seoksella, jossa tilavuussuhteet oli 4:1, jolloin saatiin 111 mg otsikkoyhdistettä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu asetoni) δ ppm:

- 5 1,46 (9H, yksinkertainen piikki);
 1,54 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,09 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,71 (1H, kaksinkertainen piikki, J = 16,5 Hz);
 3,06 (1H, kaksinkertainen piikki, J = 16,5 Hz);
 10 3,11 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, J = 9 ja 14 Hz);
 3,44 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, J = 4 ja 14 Hz);
 4,17 ja 4,24 (2H, AB-tyyppi, J = 10 Hz);
 4,73 (2H, yksinkertainen piikki);
 4,7-4,85 (1H, nd);
 15 6,62 (1H, kaksinkertainen piikki, J = 9 Hz);
 6,96 (2H, kaksinkertainen piikki, J = 9 Hz);
 7,25 (2H, kaksinkertainen piikki, J = 9 Hz);
 7,69 (1H, kaksinkertainen piikki, J = 9 Hz).

20

ESIMERKKI 13

2-[4-(2,4-dioksotiatsolidini-5-yylimetyyli)fenoksimetyyli]-2,8-dimetyyli-4-oksokromaani-7-yylioksietikkahappo

- 25 Seos, joka sisälsi 100 mg t-butyli-2-[4-(2,4-dioksitiatsolidini-5-yylimetyyli)fenoksimetyyli]-2,8-dimetyyli-4-oksokromaani-7-yyliok-
 siasetaattia (valmistettu kuten on kuvattu esimerkissä 12) ja 2 ml 4N
 kloorivetyliuosta dioksaanissa annettiin seistä yön yli huoneen lämmös-
 sä. Tämän jälkeen liuotin poistettiin reaktioseosta haihduttamalla
 30 alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös pestiin vedellä, jolloin
 saatiin 84 mg otsikkoyhdistettä vaaleanoranssina pulverina, joka pehme-
 ni lämpötilassa 176-179°C.

35

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu asetoni) δ ppm:

- 1,54 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,09 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,70 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
- 5 3,06 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
- 3,10 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 9$ ja 14 Hz);
- 3,43 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 14 Hz);
- 4,17 ja 4,24 (2H, AB-tyyppi, $J = 11$ Hz);
- 4,75 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 9 Hz);
- 10 4,84 (2H, yksinkertainen piikki);
- 5,0-6,60 (1H, leveä, katosi lisättäessä D_2O :ia);
- 6,65 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 6,93 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 7,24 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 15 7,69 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 10,2-11,0 (1H, leveä, katosi lisättäessä D_2O :ia).

Massaspektri (m/e): 485 (M^+).

20

ESIMERKKI 14

Etyyli-2-[4-(2,4-dioksotiatsolidini-5-yylimetyyli)fenoksimetyyli]-2-metyyli-4-oksokromaani-6-karboksylaatti

- 25 Samantapainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1 toistettiin, paitsi että 4,7 g metyyli-2-[4-(2-kloori-2-etoksikarbonyylietyyli)fenoksimetyyli]-2-metyyli-4-oksokromaani-6-karboksylaattia (valmistettu kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 45), 1 g tioureaa, 10 ml sulfolaania, 15 ml etikkahappoa ja 15 ml 3N vesipitoista kloorivetyhappoa käytettiin, jolloin saatiin raaka 6-karboksyylihappo, joka vastasi
- 30 otsikkoyhdistettä. Tätä happoa käsiteltiin ilman puhdistusta 20 ml:lla etanolia ja 2 ml:lla 4N vetykloridiliuosta dioksaanissa, seuraamalla menettelyä, joka oli samantapainen kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 43, jolloin saatiin 2,7 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena lasimaisena aineena.
- 35

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,39 (3H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
- 1,56 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,75-3,05 (1H, nd);
- 5 2,80 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16$ Hz);
- 3,10 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16$ Hz);
- 3,43 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 14 Hz);
- 4,00 ja 4,17 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
- 4,37 (2H, nelospiikki, $J = 7$ Hz);
- 10 4,4-4,6 (1H, nd);
- 6,81 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 7,00 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 7,15 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 8,16 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 2$ ja 9 Hz);
- 15 8,4-9,3 (1H, leveä);
- 8,59 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 2$ Hz).

Massaspektri (m/e): 469 (M^+).

20

ESIMERKKI 15

2-[4-(2,4-dioksotiatsolidini-5-yylimetyyli)fenoksimetyyli]-2-metyyli-4-oksokromaani-6-karboksyylihappo

- 25 Seos, joka sisälsi 530 mg etyyli-2-[4-(2,4-dioksotiatsolidini-5-yylime-
- tyyli)fenoksimetyyli]-2-metyyli-4-oksokromaani-6-karboksylaattia (joka
- on valmistettu kuten on kuvattu esimerkissä 14), 4 ml etikkahappoa ja 2
- ml 3N vesipitoista kloorivetyhappoa kuumennettiin palautuksessa 5 tun-
- nin ajan. Tämän jälkeen liuotin poistettiin reaktioseosta haihduttamal-
- 30 la alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin dietyylieetteriin.
- Tuloksena saatu liuos pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuok-
- sella ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla; liuotin pois-
- tettiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu
- jäännös pestiin lämpöisellä vedellä ja saatiin 342 mg otsikkoyhdistettä
- 35 vaaleankeltaisena pulverina, joka pehmeni lämpötilassa 105-108°C.

:

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu asetoni) δ ppm:

- 1,58 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,86 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 17$ Hz);
- 2,9-3,55 (2H, nd);
- 5 3,20 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 17$ Hz);
- 4,17 ja 4,26 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
- 4,71 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 9 Hz);
- 6,86 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 7,04 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 10 7,23 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 8,14 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 2$ ja 9 Hz);
- 8,54 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 2$ Hz).

Massaspektri (m/e): 441 (M^+).

15

ESIMERKKI 16

Etyyli-2-[4-(2,4-dioksotiatsolidini-5-yylimetyyli)fenoksimetyyli]-2-metyyli-2H-kromeeni-6-karboksylaatti

20

- Samantapainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 2 toistettiin, paitsi että 2,7 g etyyli-2-[4-(2,4-dioksotiatsolidini-5-yylimetyyli)fenoksimetyyli]-2-metyyli-4-oksokromaani-6-karboylaattia (joka valmistettiin kuten on kuvattu esimerkissä 14), 0,33 g natriumboorihydridiä ja 40 ml etanolia käytettiin 4-hydoksilyhdisteen valmistamiseksi, joka vastasi otsikkoyhdistettä. Käyttämällä menettelyä, joka on samantapainen kuin se, jota kuvattiin valmistusesimerkissä 3, tämä hydroksilyhdiste käsiteltiin ilman lisäpuhdistusta, 0,1 g:lla p-tolueenisulfonihappomonohydraattia, 30 ml:lla bentseeniä ja 5 ml:lla dioksaania ja saatiin 2,25 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena lasimaisena aineena.
- 25
- 30

35

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu asetoni) δ ppm:

- 1,33 (3H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
- 1,56 (3H, yksinkertainen piikki);
- 3,07 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 9$ ja 14 Hz);
- 5 3,41 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 14 Hz);
- 4,09 (2H, yksinkertainen piikki);
- 4,29 (2H, nelospiikki, $J = 7$ Hz);
- 4,71 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 9 Hz);
- 5,86 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 10$ Hz);
- 10 6,63 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 10$ Hz);
- 6,7-6,95 (1H, nd);
- 6,85 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 7,19 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 7,65-7,85 (2H, nd).

15

Massaspektri (m/e): 453 (M^+).

ESIMERKKI 17

- 20 Etyyli-2-[4-(2,4-dioksotiatsolidini-5-yylimetyyli)fenoksimetyyli]-2-metyylikromaani-6-karboksylaatti

- 2,1 g etyyli-2-[4-(2,4-dioksotiatsolidini-5-yylimetyyli)fenoksimetyyli]-2-metyyli-2H-kromeeni-6-karboksylaattia (joka valmistettiin kuten
- 25 on kuvattu esimerkissä 16) liuotettiin 20 ml:aan etikkahappoa ja hydrattiin 20 tunniksi ilmanpaineessa lämpötilassa 80°C, 2 g:n 10 %:n p/p palladium-hiilen läsnäollessa. Katalysaattori poistettiin sitten suodatuksella ja suodos vapautettiin liuottimesta haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin
- 30 läpi, laimennettiin bentseeni- ja etyyliasetaatin seoksella, jonka tilavuussuhteet oli 4:1 ja saatiin 1,17 g otsikkoyhdistettä valkoisena pulverina.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu asetoni) δ ppm:

- 1,33 (3H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
- 1,46 (3H, yksinkertainen piikki);
- 1,9-2,3 (2H, nd);
- 5 2,89 (2H, leveä kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
- 3,10 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 9$ ja 14 Hz);
- 3,43 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 14 Hz);
- 4,05 (2H, yksinkertainen piikki);
- 4,28 (2H, nelospiikki, $J = 7$ Hz);
- 10 4,74 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 9 Hz);
- 6,81 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 6,93 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 7,23 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 7,65-7,85 (2H, nd).

15

Massaspektri (m/e): 455 (M^+).

ESIMERKKI 18

- 20 2-84-(2,4-dioksotiatsolidini-5-yyli-metyyli)-fenoksimetyyli]-2-metyyli-kromaani-6-karboksylihappo

Samantapainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 15 toistettiin, paitsi että 1,1 g etyyli-2-[4-(2,4-dioksotiatsolidiini-5-yyli-
: 25 metyyli)-fenoksimetyyli]-2-metyylikromaani-6-karboksyliattia (joka valmistettiin kuten on kuvattu esimerkissä 17) 10 ml etikkahappoa ja 5 ml 3N vesipitoista kloorivetyhappoa käytettiin ja saatiin 814 mg otsikko-yhdistettä värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 223-225°C.

- 30 Ydinmagneettinen resonanssispektri

(heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi) δ ppm:

- 1,38 (3H, yksinkertainen piikki);
- 1,7-2,3 (2H, monikertainen piikki);
- 2,84 (2H, leveä kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
- 35 3,04 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 9$ ja 14 Hz);
- 3,33 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 14 Hz);

- 4,03 (2H, yksinkertainen piikki);
4,86 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 9 Hz);
6,82 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 8$ Hz);
6,93 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
5 7,18 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
7,6-7,85 (2H, nd); 11,5-13,0 (1H, leveä).

Massaspektri (m/e); 427 (M^+).

10

ESIMERKKI 19

5-[4-(2-metyylikromaani-2-yyli-metoksi)bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dioni-natriumsuola

- 15 48,6 ml 0,507 N natriumhydroksidiliuosta metanolissa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 9,44 g 5-[4-(2-metyylikromaani-2-yyli-metoksi)bentsyyli/]tiatsolidini-2,4-dioni (joka valmistettiin kuten on kuvattu esimerkissä 1) 50 ml:ssa metanolia. Kun reaktio oli mennyt loppuun, seos vapautettiin tiin liuottimesta haihduttamalla vähennetyssä paineessa,
20 ja saatiin pulverimainen jäännös. Tämä pestiin dietyylieetterin ja metanolin seoksella, jonka tilavuussuhteet oli 5:1 ja sitten dietylieetterillä ja kuivattiin ja saatiin 9,53 g otsikkoyhdistettä valkoisena pulverina, jonka sulamispiste oli 275-285°C (hajoamista tapahtui).

25

ESIMERKKI 20

(1) 5-[4-(2-metyyli-8-nitrokromaani-2-yyli-metoksi)bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dioni

30

ja

(2) 5-[4-(2-metyyli-6-nitrokromaani-2-yyli-metoksi)bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dioni

- 35 Seos, joka sisälsi 0,5 ml väkevää rikkihappoa ja 0,5 ml väkevää typpihappoa lisättiin pisara kerrallaan lämpötilassa 3-7°C liuokseen, joka

:

sisälsi 0,5 g 5-[4-(2-metyylikromaani-2-yyli-metoksi)bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dioni (joka on valmistettu kuten on kuvattu esimerkissä 1) 5 ml:ssa nitrobentseeniä. Välittömästi pisara kerrallaan tapahtuvan li-säyksen jälkeen, reaktioseos kaadettiin veteen. Raakatuotteet uutettiin seoksella, joka sisälsi bentseeniä ja etyyliasetaattia tilavuussuhteis-
 5 sa noin 1:1. Uute pestiin sitten kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja sitten kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, jonka jälkeen se kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin tislattiin sitten pois vakuuissa, ja jäännös ajettiin silikageeliko-
 10 lonnikromatografialla, joka oli eluoitu seoksella, joka sisälsi bentseeniä ja etyyliasetaattia tilavuussuhteessa 7:1, jolloin saatiin viskoottinen öljy. Tämä öljy ajettiin vastavaihekromatografialla (RP-18) käyttämällä asetonitriilin ja veden seosta tilavuussuhteessa 3:2 elu-
 enttina, jolloin saatiin ensiksi 122 mg väritöntä lasimaista kiinteätä
 15 ainetta, joka pehmeni lämpötilassa 43-49°C, joka oli otsikkoyhdiste (1), ja sitten 240 mg väritöntä lasimaista kiinteätä ainetta, joka pehmeni lämpötilassa 52-58°C, joka oli otsikkoyhdiste (2).

(1) Ydinmagneettinen resonanssispektri (270 MHz, heksadeuteroitu
 20 asetoni) δ ppm:

1,49 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,0-2,08 (2H, nd);
 2,2-2,32 (2H, moninkertainen piikki);
 2,97 (2H, leveä kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
 25 3,14 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 14$ ja 9 Hz);
 3,43 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 14$ ja 4 Hz);
 4,05 ja 4,13 (2H, AB-tyyppi, $J = 9,8$ Hz);
 4,77 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 9$ ja 4 Hz);
 6,94 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 8,8$ Hz);
 30 6,95-7,0 (1H, nd);
 7,22 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 8,8$ Hz);
 7,41 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 8,3$ ja 1,5 Hz);
 7,62 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 8,3$ ja 1,5 Hz);
 10,0-11,1 (1H, leveä).

35

Massaspektri (m/e): 428 (M^+).

(2) Ydinmagneettinen resonanssispektri (270 MHz, heksadeuteroitu asetoni) δ ppm:

- 1,50 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,0-2,08 (2H, nd);
- 5 2,2-2,3 (2H, moninkertainen piikki);
- 3,01 (2H, leveä kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
- 3,15 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 14$ ja 9 Hz);
- 3,43 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 14$ ja 4,4 Hz);
- 4,09 ja 4,14 (2H, AB-tyyppi, $J = 9,8$ Hz);
- 10 4,78 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 9$ ja 4,4 Hz);
- 6,93 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 8,8$ Hz);
- 6,95 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 8,8$ Hz);
- 7,23 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 8,8$ Hz);
- 8,00 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 8,8$ ja 3 Hz);
- 15 8,07 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 3$ Hz);
- 10,3-10,9 (1H, leveä).

Massaspektri (m/e): 428 (M^+).

20

ESIMERKKI 21

5-[4-(6-amino-2-metyylikromaani-2-yylietoksi)bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dioni

- 25 Seuraamalla menettelyä, joka oli samanlainen kuin se joka kuvattiin valmistusesimerkissä 4, saatiin 52 mg otsikkoyhdistettä hydraamalla 82 mg:sta 5-[4-(2-metyyli-6-nitrokromaani-2-yylietoksi)bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dionia (valmistettu kuten on selitetty esimerkissä 20), käyttämällä 110 mg 10 % p/p palladium-hiiltä ja 15 ml metanolia. Yhdis-
- 30 te oli vaaleanruskea pulveri.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (270 MHz, CD_3OD) δ ppm:

- 1,37 (3H, yksinkertainen piikki);
- 1,78-1,92 (1H, moninkertainen piikki);
- 35 2,0-2,15 (1H, moninkertainen piikki);
- 2,67-2,77 (2H, moninkertainen piikki);

- 3,05 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 9,2$ ja $14,3$ Hz);
3,37 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja $14,3$ Hz);
3,89 ja 3,95 (2H, AB-tyyppi, $J = 9,5$ Hz);
4,62 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja $9,2$ Hz);
5 6,48-6,55 (3H, nd);
6,87 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 8,8$ Hz);
7,16 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 8,8$ Hz).

Massaspektri (m/e): 398 (M^+).

10

VALMISTUS 1

2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaani

- 15 2 g *o*-hydroksiasetofenonia, 2,85 g 4-nitrofenoksisasetonia, 2 g pyrrolidinia ja 280 mg *p*-tolueenisulfonihappomonohydraattia liuotettiin 10 ml:aan tolueenia, ja seosta kuumennettiin palautuksessa 3 tunnin ajan laitteessa, joka oli varustettu veden erottimella. Tämän jälkeen reaktioseos pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivat-
20 tiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin sitten pois alennetussa paineessa. Jäännös ajettiin silikageelikolonnikromatografialla, joka oli eluoitu bentseenin ja etyyliasetaatin seoksella, jonka tilavuussuhteet oli 30:1, 2,5 g:n otsikkoyhdisteen saamiseksi vaalean-
keltaisena öljymäisenä aineena.

25

Ydinmagneettinen resonanssispektri ($CDCl_3$) δ ppm:

- 1,57 (3H, yksinkertainen piikki);
2,76 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 17$ Hz);
3,13 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 17$ Hz);
30 4,12 ja 4,25 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
6,85-7,15 (2H, nd);
6,98 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 10$ Hz);
7,50 (1H, kaksinkertainen kolmoispiikki);
7,91 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 2$ ja 7 Hz);
35 8,20 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 10$ Hz).

Massaspektri (m/e): 313 (M^+).

VALMISTUS 2

5 4-hydroksi-2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kromaani

120 mg natriumboorihydridiä lisättiin vähitellen seokseen, joka sisälsi
1 g 2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaania (valmistettu
kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 1), 10 ml metanolia ja 10 ml
10 tetrahydrofuraania, jäähauteessa. Tuloksena saatu reaktioseosta sekoi-
tettiin 30 minuutin ajan jäähauteessa, jonka jälkeen sitä sekoitettiin
vielä 30 minuuttia huoneenlämpötilassa. Tämän jälkeen laimeata vesipi-
toista kloorivetyhappoa lisättiin reaktioseokseen sen tekemiseksi hap-
pamaksi ja sitten seos uutettiin etyyliasetaatilla.

15

Orgaaninen uutosto kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin avulla ja
sitten orgaaninen liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa painees-
sa. Jäännös ajettiin silikageelikolonnikromatografialla, joka oli elu-
oitettu bentseenin ja etyyliasetaatin seoksella, jonka tilavuussuhteet oli
20 10:1 ja jolloin saatiin 710 mg otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena
öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri ($CDCl_3$) δ ppm:

1,57 (3H, yksinkertainen piikki);
25 1,85-2,3 (1H, moninkertainen piikki);
2,53 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 6$ ja 14 Hz);
3,99 ja 4,08 (2H, AB-tyyppi, $J = 9$ Hz);
4,75-5,1 (1H, moninkertainen piikki);
6,75-7,55 (4H, moninkertainen piikki);
30 6,96 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
8,20 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

Massaspektri (m/e): 315 (M^+).

35

VALMISTUS 32-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-2H-kromeeni

- 5 Seos, joka sisälsi 1 g 4-hydroksi-2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-
kromaanina (valmistettu kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 2), 70 mg
p-tolueenisulfonihappomonohydraattia ja 10 ml bentseeniä kuumennettiin
jälleenpalautuksena 45 minuutin ajan. Tämän jälkeen reaktioseos pestiin
kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja sitten kylläste-
10 tyllä natriumkloridin vesiliuoksella, jonka jälkeen se kuivattiin ve-
dettömän magnesiumsulfaatin avulla. Liuotin tislattiin pois alennetussa
paineessa. Jäännös ajettiin silikageelikelonnikromatografiolla, joka
oli eluoitu heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella, jonka tilavuussuh-
teet oli 20:1, jolloin saatiin 800 mg otsikkoyhdistettä vaaleankeltais-
15 sena öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,59 (3H, yksinkertainen piikki);
4,12 (2H, yksinkertainen piikki);
20 5,67 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 10$ Hz);
6,52 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 10$ Hz);
6,7-7,1 (3H, moninkertainen piikki);
6,95 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
7,18 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 2$ ja 7 Hz);
25 8,18 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

Massaspektri (m/e): 297 (M^+).

VALMISTUS 4

30

2-(4-aminofenoksimetyyli)-2-metyylikromaanin

- 780 mg 2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-2H-kromeenia (valmistettu
kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 3) liuotettiin 20 ml:aan me-
35 tanolia ja 160 mg 10 %:sta p/p palladium-hiiltä lisättiin liuokseen.
Liuos hydrattiin huoneenlämpötilassa noin 1 atmosfäärin vetypaineessa

noin 10 tunnin ajan. Tämän jälkeen katalysaattori suodatettiin pois ja liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös ajettiin silikageelikolonnikromatografialla, joka oli eluoitu heksaanin ja etyyliasetaatin välisellä seoksella, joiden tilavuussuhteet olivat 2:1 ja
 5 saatiin 500 ml otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,44 (3H, yksinkertainen piikki);
- 1,7-2,3 (2H, moninkertainen piikki);
- 10 2,77 (2H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
- 3,38 (2H, leveä yksinkertainen piikki, katosi lisättäessä D_2O :ia);
- 3,83 ja 3,93 (2H, AB-tyyppi, $J = 9$ Hz);
- 6,55-7,2 (8H, moninkertainen piikki).

15

Massaspektri (m/e): 269 (M^+).

VALMISTUS 5

20 Etyyli-2-kloori-3-[4-(2-metyylikromaani-2-yylietoksi)fenyyli]propionaatti

0,7 ml väkevää vesipitoista kloorivetyhappoa annosteltiin pisara kerrallaan samalla jäähdyttäen liuokseen, joka sisälsi 500 mg 2-(4-aminofenoksimetyyli)-2-metyylikromaania (joka oli valmistettu kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 4) 5 ml:ssa asetonia, ja sitten liuos, joka sisälsi 170 mg natriumnitriittiä 2 ml:ssa vettä lisättiin pisara kerrallaan tuloksena saatuun seokseen. Kun pisara kerrallaan tapahtunut lisäys oli täydellinen, 2 ml etyyliakrylaattia lisättiin ja reaktioseos
 25 kuumennettiin lämpötilaan 40°C . 10 mg kuparioksidia lisättiin sitten vähitellen ja seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan. Tämän jälkeen asetonin tislattiin pois alennetussa paineessa ja jäännös uutettiin bentseenillä. Bentseeniuute kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin avulla. Liuotin tislattiin sitten pois alennetussa paineessa. Jäännös ajettiin
 35 tiin silikageelikolonnikromatografialla, jossa eluenttina oli heksaania

ja etyyliasettaattia tilavuussuhteissa 10:1, jolloin saatiin 350 mg
otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 5 1,23 (3H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
 1,44 (3H, yksinkertainen piikki);
 1,7-2,3 (2H, moninkertainen piikki);
 2,77 (2H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
 3,06 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 7$ ja 14 Hz);
10 3,32 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 7$ ja 14 Hz);
 3,88 ja 3,97 (2H, AB-tyyppi, $J = 9$ Hz);
 4,17 (2H, nelinkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
 4,36 (1H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
 5,7-7,3 (8H, moninkertainen piikki).

15

Massaspektri (m/e): 388 (M^+).

VALMISTUS 6

20 2-(4-aminofeonoksimetyyli)-2-metyyli-4-oksochromaani

Seuraamalla samantapaista menettelyä kuin on kuvattu valmistusesimer-
kissä 4, saatiin 1,15 g otsikkoyhdistettä hydraamalla 1,46 g:sta 2-
metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksochromaania (joka oli valmistettu
25 kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 1), 300 mg:sta 10 %:sta p/p pal-
ladium-hiiltä, 3 ml:sta metanolia ja 20 ml:sta bentseeniä. Yhdiste oli
vaaleankeltainen öljymäinen aine.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 30 1,50 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,69 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
 3,13 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
 3,4 (2H, leveä yksinkertainen piikki, katosi lisättäessä
 D_2O :ia);
35 3,92 ja 4,04 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
 6,5-7,1 (6H, moninkertainen piikki);

7,46 (1H, kaksinkertainen kolmoispiikki, $J = 2$ ja 7,5 Hz);
 7,88 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 2$ ja 9 Hz).

Massaspektri (m/e): 283 (M^+).

5

VALMISTUS 7

Etyyli-2-kloori-3-[4-(2-metyyli-4-oksochromaani-2-yylietoksi)fenyyli]-
 propionaatti

10

Seuraamalla samantapaista menettelyä kun on kuvattu valmistusesimerkis-
 sä 5, 910 mg otsikkoyhdistettä saatiin 1,15 g:sta 2-(4-aminofenoksime-
 tyyli-2-metyyli-4-oksochromaanista (joka oli valmistettu kuten on kuvat-
 tu valmistusesimerkissä 6), 360 mg:sta natriumnitriittiä, 1,2 ml:sta
 15 väkevää vesipitoista kloorivetyhappoa, 4,1 ml:sta etyyliakrylaattia,
 60 mg:sta kuparioksidia, 10 ml:sta asetonia ja 0,5 ml:sta vettä. Yhdis-
 te oli vaaleankeltainen öljymäinen aine.

Ydinmagneettinen resonanssispektri ($CDCl_3$) δ ppm:

20

1,23 (3H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
 1,52 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,72 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
 2,9-3,45 (2H, moninkertainen piikki);
 3,12 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
 25 3,96 ja 4,11 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
 4,17 (2H, nelinkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
 4,35 (1H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
 6,75-7,3 (6H, moninkertainen piikki);
 7,35-7,6 (1H, moninkertainen piikki);
 30 7,8-8,0 (1H, moninkertainen piikki).

Massaspektri (m/e): 402 (M^+).

35

VALMISTUS 86-fluori-2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaani

5 Seuraamalla samankaltaista menettelyä kuin se, joka on kuvattu valmistusesimerkissä 1, 6,28 g otsikkoyhdistettä saatiin seuraavista: 5 g 5-fluori-2-hydroksiasetfenonia, 6,33 g 4-nitrofenoksiasetonia, 4,5 g pyrrolidinia, 1,3 g p-tolueenisulfonihappomonohydraattia ja 70 ml tolu-
10 eenia. Yhdiste saatiin vaaleankeltaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 132-134°C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

1,57 (3H, yksinkertainen piikki);
2,76 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
15 3,14 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
4,10 ja 4,26 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
6,85-7,1 (1H, nd);
6,97 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
7,1-7,4 (1H, moninkertainen piikki);
20 7,57 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 3$ ja 8 Hz);
8,23 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

Massaspektri (m/e): 331 (M^+).

25

VALMISTUS 96-fluori-4-hydroksi-2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kromaani

Seuraamalla samantapaista menettelyä kun on kuvattu valmistusesimerkissä 2, 2,8 g otsikkoyhdistettä saatiin seuraavista: 3 g 6-fluori-2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaania (joka oli valmistettu kuten on esitetty valmistusesimerkissä 8), 0,84 g natriumboorihydridiä, 30 ml metanolia ja 10 ml tetrahydrofuraania. Yhdiste oli vaaleankeltaisen öljymäinen aine.

35

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,56 (3H, yksinkertainen piikki);
- 1,97 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 8$ ja 13 Hz);
- 2,54 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 6$ ja 13 Hz);
- 5 3,97 ja 4,07 (2H, AB-tyyppi, $J = 9$ Hz);
- 4,75-5,05 (1H, moninkertainen piikki);
- 6,65-7,1 (2H, nd);
- 6,96 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 7,16 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 2$ ja 8 Hz);
- 10 8,21 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

Massaspektri (m/e): 333 (M^+).

VALMISTUS 10

15

6-fluori-2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-2H-kromeeni

- Seuraamalla samantapaista menettely kun on kuvattu valmistusesimerkissä 3, 2,3 g otsikkoyhdistettä saatiin seuraavista: 2,7 g 6-fluori-4-hydroksi-2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kromaanin, 170 mg p-tolueenisulfonihappomonohydraattia ja 30 ml bentseeniä. Yhdiste saatiin vaaleankeltaisten kiteiden muodossa, joiden sulamispiste oli 95-98°C.
- 20

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 25 1,57 (3H, yksinkertainen piikki);
- 4,11 (2H, yksinkertainen piikki);
- 5,74 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 10$ Hz);
- 6,45 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 10$ Hz);
- 6,55-7,05 (3H, moninkertainen piikki);
- 30 6,95 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 8,20 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

Massaspektri (m/e): 315 (M^+).

35

VALMISTUS 112-(4-aminofenoksimetyyli)-6-fluori-2-metyylikromaani

- 5 Seuraamalla samantapaista menettelyä kuin valmistusesimerkissä 4 kuvattua, saatiin 1,44 g otsikkoyhdistettä hydraamalla 2,2 g 6-fluori-2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-2H-kromeenia (valmistettu kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 10), 450 mg 10 %:sta p/p palladium-hiiltä, 15 ml metanolia ja 5 ml tetrahydrofuraania. Yhdiste oli vaaleankeltaisen öljymäinen aine.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,42 (3H, yksinkertainen piikki);
1,65-2,3 (2H, moninkertainen piikki);
15 2,76 (2H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
3,15-3,7 (2H, leveä, katosi lisättäessä D_2O :ia);
3,83 ja 3,91 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
6,55-6,9 (7H, moninkertainen piikki).

- 20 Massaspektri (m/e): 287 (M^+).

VALMISTUS 12Etyyli-2-kloori-3-[4-(6-fluori-2-metyylikromaani-2-yyli-metoksi)-

- 25 fenyyli]propionaatti

- Seuraamalla samantapaista menettelyä kuin valmistusesimerkissä 5, 1,9 g otsikkoyhdistettä saatiin seuraavista: 2 g 2-(4-aminofenoksimetyyli)-6-fluori-2-metyylikromaania (joka on valmistettu kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 11), 630 mg natriumnitriittiä, 2 ml väkevää vesipitoista kloorivetyhappoa, 7,5 ml etyyliakrylaattia, 100 mg kuparioksidia, 20 ml asetonia ja 2 ml vettä. Yhdiste oli vaaleankeltainen öljymäinen aine.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,23 (3H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
- 1,42 (3H, yksinkertainen piikki);
- 1,7-2,3 (2H, moninkertainen piikki);
- 5 2,76 (2H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
- 3,07 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 7$ ja 14 Hz);
- 3,31 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 7$ ja 14 Hz);
- 3,89 ja 3,96 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
- 4,18 (2H, nelinkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
- 10 4,37 (1H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
- 6,7-6,95 (5H, nd);
- 7,15 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

Massaspektri (m/e): 406 (M^+).

15

VALMISTUS 13

2-(4-aminofenoksimetyyli)-6-fluori-2-metyyli-4-oksochromaani

20

Seuraamalla samantapaista menettelyä kuin valmistusesimerkissä 4, saatiin 570 mg otsikkoyhdistettä hydraamalla seuraavista: 0,9 g 6-fluori-2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksochromaania (joka on valmistettu kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 8) 180 mg 10 % p/p palladiumhiiltä, 10 ml metanolia ja 10 ml bentseeniä. Yhdiste oli vaaleankeltaisen öljymäinen aine.

25

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,50 (3H, yksinkertainen piikki);
- 30 2,71 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
- 3,11 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
- 3,29 (2H, leveä yksinkertainen piikki, katosi lisättäessä D_2O :ia);
- 3,90 ja 4,06 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
- 35 6,55-6,8 (4H, moninkertainen piikki);
- 6,92 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 9 Hz);

7,05-7,35 (1H, moninkertainen piikki);

7,54 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 3$ ja 8 Hz).

Massaspektri (m/e): 301 (M^+).

5

VALMISTUS 14

Etyyli-2-kloori-3-[4-(6-fluori-2-metyyli-4-oksokromaani-2-yyli-
metoksi)-fenyylil]propionaatti

10

Seuraamalla samantapaista menettelyä kuin valmistusesimerkissä 5, saatiin 610 mg otsikkoyhdistettä seuraavista: 800 mg 2-(4-aminofenoksi-metyyli)-6-fluori-2-metyyli-4-oksokromaania (valmistettu kuten on esitetty valmistusesimerkissä 13), 240 mg natriumnitriittiä, 1 ml väkevää vesipitoista kloorivetyhappoa, 2,8 ml etyyliakrylaattia, 40 mg kuparioksidia, 10 ml asetonia ja 1 ml vettä. Yhdiste oli vaaleankeltainen öljymäinen aine.

15

Ydinmagneettinen resonanssispektri ($CDCl_3$) δ ppm:

20

1,24 (3H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);

1,52 (3H, yksinkertainen piikki);

2,74 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);

3,08 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 7$ ja 14 Hz);

3,12 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);

25

3,31 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 7$ ja 14 Hz);

3,97 ja 4,14 (2H, AB-tyyppi, $J = 9$ Hz);

4,18 (2H, nelinkertainen piikki, $J = 7$ Hz);

4,37 (1H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);

6,82 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);

30

6,93 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 4$ ja 9 Hz);

7,05-7,35 (1H, nd);

7,16 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);

7,57 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 3$ ja 8 Hz).

35 Massaspektri (m/e): 420 (M^+).

VALMISTUS 157-bentsyylioksi-2,8-dimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaani

- 5 Seuraamalla samantapaista menettelyä kuin valmistusesimerkissä 1, saatiin 13,5 g otsikkoyhdistettä seuraavista: 11 g 4-bentsyylioksi-2-hydroksi-3-metyyliasetfenonia, 14 g 4-nitrofenoksiasetonia, 6,1 g pyrrolidinia, 2 g p-tolueenisulfonihappomonohydraattia ja 150 ml bentseeniä. Yhdiste oli vaaleankeltainen öljymäinen aine.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,57 (3H, yksinkertainen piikki);
2,11 (3H, yksinkertainen piikki);
2,70 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
15 3,06 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
4,13 ja 4,23 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
5,15 (2H, yksinkertainen piikki);
6,65 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
6,98 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
20 7,42 (5H, yksinkertainen piikki);
7,78 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
8,18 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

Massaspektri (m/e): 433 (M^+).

25

VALMISTUS 167-hydroksi-2,8-dimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaani

- 30 Seos, joka sisälsi 13,5 g 7-bentsyylioksi-2,8-dimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaania (valmistettu kuten on esitetty valmistusesimerkissä 15), 40 ml väkevää vesipitoista kloorivetyhappoa ja 80 ml etikkahappoa, palautuskuumennettiin 3 tunnin ajan. Tämän jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin bentseenillä. Bentseeniliuos
35 pestiin vedellä ja kuivattiin sitten vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Sykloheksaania li-

sättiin jäännökseen sen kiteyttämiseksi. 9,55 g otsikkoyhdistettä saatiin vaaleanpunaisena pulverimaisena aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu asetoni) δ ppm:

- 5 1,57 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,03 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,70 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
- 3,05 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
- 4,41 (2H, yksinkertainen piikki);
- 10 6,60 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 8$ Hz);
- 7,22 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 7,57 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 8$ Hz);
- 8,23 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

- 15 Massaspektri (m/e): 343 (M^+).

VALMISTUS 17

7-asetoksi-2,8-dimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaani

20

3,3 g asetanhidridiä lisättiin seokseen, joka sisälsi 9,3 g 7-hydroksi-2,8-dimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaania (valmistettu kuten on esitetty valmistusesimerkissä 16), 50 ml pyridiiniä ja 50 ml bentseeniä ja annettiin seistä yön yli. Reaktioseos kaadettiin sitten veteen ja uutettiin bentseenillä. Bentseeniuute pestiin 5 %:lla p/t vesipitoisella kloorivetyhapolla ja sitten vedellä, jonka jälkeen se kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin tislattiin sitten pois alennetussa paineessa. Jäännös ajettiin silikageelikolonni-kromatografialla, jossa eluenttina käytettiin bentseeniä ja etyyliasetatiseosta tilavuussuhteessa 20:1, jolloin saatiin 9,7 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,58 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,00 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,32 (3H, yksinkertainen piikki);
- 5 2,73 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
- 3,10 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
- 4,14 ja 4,25 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
- 6,73 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 6,97 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 10 7,78 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 8,20 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

Massaspektri (m/e): 385 (M^+).

15

VALMISTUS 18

7-asetoksi-2-(4-aminofenoksimetyyli)-2,8-dimetyyli-4-oksokromaani

- Seuraamalla samantapaista menettelyä kun valmistusesimerkissä 4, saatiin 1,31 g otsikkoyhdistettä seuraavista: 2,3 g 7-asetoksi-2,8-dimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaania (valmistettu kuten on esitetty valmistusesimerkissä 17), 500 mg 10 %:sta p/p palladium-hiiltä, 10 ml metanolia ja 10 ml bentseeniä. Yhdiste oli vaaleanpunainen öljymäinen aine.

25

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,50 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,02 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,31 (3H, yksinkertainen piikki);
- 30 2,68 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
- 3,10 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
- 3,2-3,9 (2H, leveä);
- 3,94 ja 4,06 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
- 6,5-6,9 (5H, moninkertainen piikki);
- 35 7,79 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

Massaspektri (m/e): 355 (M⁺).

VALMISTUS 19

5 2-(4-aminofenoksimetyyli)-7-hydroksi-2,8-dimetyyli-4-oksokromaani

Siligeelikelonnikromatografiassa, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 18, saatiin 490 mg otsikkoyhdistettä vaaleanpunaisena öljymäisenä aineena fraktiosta, joka eluoiitiin sen jälkeen, sisältäen 7-asetoksiyh-

10 disteen.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1,50 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,07 (3H, yksinkertainen piikki);
- 15 2,66 (1H, kaksinkertainen piikki, J = 16,5 Hz);
- 3,05 (1H, kaksinkertainen piikki, J = 16,5 Hz);
- 3,6-4,6 (2H, leveä);
- 3,94 ja 4,04 (2H, AB-tyyppi, J = 10 Hz);
- 6,44 (1H, kaksinkertainen piikki, J = 8 Hz);
- 20 6,5-6,85 (4H, moninkertainen piikki);
- 7,66 (1H, kaksinkertainen piikki, J = 8 Hz).

Massaspektri (m/e): 313 (M⁺).

25

VALMISTUS 20

Etyyli-2-kloori-3-[4-(7-hydroksi-2,8-dimetyyli-4-oksokromaani-2-yyli- toksi)fenyyli]propionaatti

- 30 Seuraamalla samantapaista menettelyä kuin valmistusesimerkissä 5, 380 mg otsikkoyhdistettä saatiin 1,8 g:sta seosta, joka sisälsi 7-asetoksi-2-(4-aminofenoksimetyyli)-2,8-dimetyyli-4-oksokromaania ja 2-(4-aminofenoksimetyyli)-7-hydroksi-2,8-dimetyyli-4-oksokromaania (joka voidaan saada raakana seoksena suhteissa 5:2 menetelmällä, joka on kuvattu
- 35 valmistusesimerkissä 18), 450 mg natriumnitriittiä, 1,8 ml väkevää vesipitoista kloorivetyhappoa, 5,4 ml etyyliakrylaattia, 15 ml aseto-

nia, 100 mg kuparioksidia ja 1 ml vettä. Yhdiste on vaaleankeltainen öljymäinen aine.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 5 1,23 (2H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
 1,54 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,08 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,69 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
 2,95-3,2 (1H, nd);
- 10 3,07 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
 3,32 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 7$ ja 14 Hz);
 4,02 ja 4,11 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
 4,20 (2H, nelinkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
 4,38 (1H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
- 15 6,52 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
 6,63 (1H, leveä yksinkertainen piikki);
 6,85 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
 7,16 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
 7,71 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

20

Massaspektri (m/e): 432 (M^+).

VALMISTUS 21

25 6-asetyyli-7-hydroksi-2,8-dimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-okso- kromaani

- Seos, joka sisälsi 2,1 g 7-asetoksi-2,8-dimetyyli-2-(4-nitrofenoksi-
 metyyli)-4-oksokromaania (valmistettu kuten on esitetty valmistusesi-
 30 merkissä 17) ja 10 ml booritrifluoridi-etikkahappokompleksia (40 %) kuumennettiin, sekoittaen, 8 tunnin ajan lämpötilassa 110°C. Tämän jälkeen reaktioseos kaadettiin jääveteen ja uutettiin bentseenillä. Bentseeniuute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös jälleen-
 35 kiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 1,2 g otsikkoyhdistettä

vaaleankeltaisten kiteiden muodossa, joiden sulamispiste oli 215-220°C (jolloin hajoitusta tapahtui).

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu

5 dimetyylisulfoksidi) δ ppm:

- 1,52 (3H, yksinkertainen piikki);
- 1,96 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,68 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,87 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
- 10 3,15 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
- 4,41 (2H, leveä yksinkertainen piikki);
- 7,16 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 8,19 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 8,26 (1H, yksinkertainen piikki);
- 15 13,26 (1H, leveä yksinkertainen piikki).

Massaspektri (m/e): 385 (M^+).

VALMISTUS 22

20

7-asetoksi-6-asetyyli-2,8-dimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-okso-
kromaani

Seuraamalla samantapaista menettelyä kun on kuvattu valmistusesimer-

- 25 kissä 17, saatiin 810 mg otsikkoyhdistettä seuraavista: 1 g 6-asetyyli-7-hydroksi-2,8-dimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaania (valmistettu kuten on esitetty valmistusesimerkissä 21), 0,32 g etikka-anhydridiä ja 5 ml pyridiniä.

30 Ydinmagneettinen resonanssispektri ($CDCl_3$) δ ppm:

- 1,61 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,04 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,37 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,55 (3H, yksinkertainen piikki);
- 35 2,79 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
- 3,16 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);

4,15 ja 4,27 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
6,97 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
8,22 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
8,32 (2H, yksinkertainen piikki).

5

Massaspektri (m/e): 427 (M^+).

VALMISTUS 23

10 Etyyli-3-[4-(6-asetyyli-7-hydroksi-2,8-dimetyyli-4-okso-
metoksi)fenyyli]-2-klooripropionaatti

Seuraamalla samantapaista menettelyä kun valmistusesimerkissä 4, 0,8 g
7-asetoksi-6-asetyyli-2,8-dimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-okso-
15 kromaania (valmistettu kuten on esitetty valmistusesimerkissä 22) hyd-
rattiin käyttämällä 0,2 g 10 %:sta p/p palladiumia hiilellä, 8 ml me-
tanolia ja 1 ml bentseeniä. Tuotteen annettiin sitten reagoida 135 mg:n
natriumnitriitin, 0,6 ml väkevän vesipitoisen kloorivetyhapon, 1,6 ml
etyyliakrylaatin, 30 mg kuparioksidin, 6 ml asetonin ja 0,5 ml veden
20 kanssa, seuraamalla samantapaista menettelyä kun valmistusesimerkissä
5, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä seoksessa sen 7-asetoksiyhdisteen
kanssa suhteessa noin 1:1. Seos ajettiin silikageelikolonnikromatogra-
fialla, jossa eluenttina käytettiin bentseenin ja etyyliasetaatin seos-
ta tilavuussuhteissa 10:1, saadakseen otsikkoyhdisteen vaaleankeltaise-
25 na öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri ($CDCl_3$) δ ppm:

1,23 (3H, yksinkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
1,55 (3H, yksinkertainen piikki);
30 2,07 (3H, yksinkertainen piikki);
2,6-3,2 (3H, nd); 2,61 (3H, yksinkertainen piikki);
3,30 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 7$ ja 14 Hz);
3,9-4,2 (2H, nd);
4,17 (2H, nelinkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
35 4,36 (1H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
6,82 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);

7,15 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
8,32 (1H, yksinkertainen piikki);
13,24 (1H, yksinkertainen piikki).

5 Massaspektri (m/e): 474 (M^+).

VALMISTUS 24

2.5.7-trimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaani

10

Samantapainen menettely kun valmistusesimerkissä 1 toistettiin, paitsi että 10 g 2-hydroksi-4,6-dimetyyliasetfenonia, 12 g 4-nitrofenoksiasetonia, 6 ml pyrrolidinia, 3 g p-tolueenisulfonihappomonohydraattia ja 200 ml bentseeniä annettiin reagoida, saadakse 6,36 g otsikkoyhdistettä, jonka väri oli vaaleankeltainen ja jonka sulamispiste oli 86-88,5°C.

15

Ydinmagneettinen resonanssispektri ($CDCl_3$) δ ppm:

1,52 (3H, yksinkertainen piikki);
20 2,26 (3H, yksinkertainen piikki);
2,59 (3H, yksinkertainen piikki);
2,68 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
3,07 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
4,07 ja 4,19 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
25 6,63 (2H, yksinkertainen piikki);
6,96 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
8,18 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

Massaspektri (m/e): 341 (M^+).

30

35

VALMISTUS 252,5,7-trimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-2H-kromeeni

- 5 Samantapainen menettely kuin valmistusesimerkissä 2 toistettiin paitsi että käytettiin 3 g 2,5,7-trimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-okso-kromaania (valmistettu kuten on esitetty valmistusesimerkissä 24), 1 g natriumboorihydridiä, 10 ml metanolia ja 20 ml tetrahydrofuraania, vastaavan 4-hydroksiyhdisteen saamiseksi. Tämä dehydrattiin, ilman
- 10 puhdistusta lisäämällä 30 ml p-tolueenisulfonihappomonohydraattia ja 30 ml bentseeniä, seuraamalla samantapaista menettelyä kuin valmistusesimerkissä 3, 2,2 g:n otsikkoyhdisteen samiseksi, jonka väri oli vaaleankeltainen ja sulamispiste oli 116-117,5°C.
- 15 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:
- 1,55 (3H, yksinkertainen piikki);
 - 2,21 (3H, yksinkertainen piikki);
 - 2,25 (3H, yksinkertainen piikki);
 - 4,08 (2H, yksinkertainen piikki);
 - 20 5,63 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 10$ Hz);
 - 6,47 (1H, leveä yksinkertainen piikki);
 - 6,55 (1H, leveä yksinkertainen piikki);
 - 6,67 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 10$ Hz);
 - 6,95 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
 - 25 8,17 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

Massaspektri (m/e): 325 (M^+).

VALMISTUS 26

30

2-(4-aminofenoksimetyyli)-2,5,7-trimetyylikromaani

- Seuraamalla samantapaista menettelyä kuin valmistusesimerkissä 4, 2,1 g 2,5,7-trimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-2H-kromeenia (valmistettu
- 35 kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 25) hydrattiin ilmanpaineessa,

käyttämällä 200 mg 10 %:sta p/p palladium-hiiltä, 20 ml metanolia ja 50 ml bentseeniä, 1,44 g:n otsikkoyhdisteen saamiseksi.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu asetoni) δ ppm:

- 5 1,37 (3H, yksinkertainen piikki);
 1,75-2,2 (2H, moninkertainen piikki);
 2,15 (2H, yksinkertainen piikki);
 2,17 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,4-3,05 (2H, leveä);
 10 2,62 (2H, leveä kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
 3,80 ja 3,94 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
 6,4-7,0 (6H, moninkertainen piikki).

Massaspektri (m/e): 297 (M^+).

15

VALMISTUS 27

Etyyli-2-kloori-3-[4-(2,5,7-trimetyylikromaani-2-yyli-metoksi)-
fenyylipropionaatti

20

- Samantapainen menettely kuin valmistusesimerkissä 5 toistettiin, paitsi että annettiin reagoida 2,0 g 2-(4-aminofenoksimetyyli)-2,5,7-trimetyylikromaania (valmistettu kuten on esitetty valmistusesimerkissä 26), 2 ml väkevää vesipitoista kloorivetyhappoa, 560 mg natriumnitriittiä,
 25 15 ml asetonia, 3,5 ml etyyliakrylaattia, 90 mg kuparioksidia ja 2 ml vettä, 1,53 g:n otsikkoyhdisteen saamiseksi vaaleankeltaisena öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri ($CDCl_3$) δ ppm:

- 1,22 (3H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
 30 1,41 (3H, yksinkertainen piikki);
 1,75-2,3 (2H, nd);
 2,17 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,23 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,59 (2H, leveä kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
 35 3,07 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 14$ ja 7 Hz);
 3,30 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 14$ ja 7 Hz);

- 3,86 ja 3,95 (2H, AB-tyyppi, $J = 9$ Hz);
4,17 (2H, nelinkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
4,36 (1H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
6,55 (1H, leveä yksinkertainen piikki);
5 6,57 (1H, leveä yksinkertainen piikki);
6,85 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
7,14 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

Massaspektri (m/e): 416 (M^+).

10

VALMISTUS 28

2-(4-aminofenoksimetyyli)-2,5,7-trimetyyli-4-oksokromaani

- 15 Seuraamalla samantapaista menettelyä kuin valmistusesimerkissä 4, 2,0 g
2,5,7-trimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaania (valmistettu
kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 24) hydrattiin ilmanpaineessa
käyttämällä 400 mg 10 %:sta paino/paino palladiumhiiltä, 5 ml metanolia
ja 15 ml bentseeniä, jolloin saatiin 1,5 g otsikkoyhdistettä vaalean-
20 keltaisena öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri ($CDCl_3$) δ ppm:

- 1,47 (3H, yksinkertainen piikki);
2,26 (3H, yksinkertainen piikki);
25 2,60 (3H, yksinkertainen piikki);
2,63 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 16,5$ Hz);
3,07 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 16,5$ Hz);
3,40 (2H, leveä yksinkertainen piikki);
3,90 ja 4,01 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
30 6,5-6,9 (6H, moninkertainen piikki).

Massaspektri (m/e): 311 (M^+).

35

VALMISTUS 29Etyyli-2-kloori-3-[4-(2,5,7-trimetyyli-4-oksokromaani-2-yylietoksi)-
fenyyli]propionaatti

5

Samantapainen menettely kuin valmistusesimerkissä 5 toistettiin, paitsi että annettiin reagoida 1,8 g 2-(4-aminofenoksimetyyli)-2,5,7-trimetyyli-4-oksokromaania (valmistettu kuten on esitetty valmistusesimerkissä 28), 2 ml väkevää vesipitoista kloorivetyhappoa, 520 mg natriumnitriittiä, 6 ml etyyliakrylaattia, 83 mg kuparioksidia, 20 ml asetonia ja 1 ml vettä, jolloin saatiin 1,52 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 15 1,25 (3H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
 1,51 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,29 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,62 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,68 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16$ Hz);
20 3,08 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16$ Hz);
 3,09 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 15$ ja 7 Hz);
 3,32 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 15$ ja 7 Hz);
 3,96 ja 4,08 (2H, AB-tyyppi, $J = 9$ Hz);
 4,20 (2H, nelinkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
25 4,38 (1H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
 6,65 (2H, leveä yksinkertainen piikki);
 6,86 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
 7,17 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

30 Massaspektri (m/e): 430 (M^+).

VALMISTUS 302,5,6,7,8-pentametyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaani

- 5 Seuraamalla samantapaista menettelyä kuin valmistusesimerkissä 1, seosta, joka sisälsi 1,44 g 2-hydroksi-3,4,5,6-tetrametyyliasetfenonia, 1,46 g 4-nitrofenoksisetonia, 1,3 ml pyrrolidinia ja 15 ml metanolia kuumennettiin palautuksessa 4,5 tuntia. Seos jäähdytettiin sitten, jonka jälkeen se tehtiin happamaksi lisäämällä 3N vesipitoista kloorivetyhappoa ja sitten metanoli poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Jäännös uutettiin bentseenillä. Uute pestiin vedellä, kuivatettiin ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös ajettiin kolonnikromatografialle silikageelin läpi, jossa eluenttina käytettiin bentseenin ja etyyliasetatin seosta tilavuussuhteessa 50:1, jolloin saatiin 1,83 g otsikkoyhdistettä oranssin värisenä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,54 (3H, yksinkertainen piikki);
2,12 (3H, yksinkertainen piikki);
20 2,18 (3H, yksinkertainen piikki);
2,24 (3H, yksinkertainen piikki);
2,60 (3H, yksinkertainen piikki);
2,71 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16$ Hz);
3,05 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16$ Hz);
25 4,13 ja 4,20 (2H, AB-tyyppi, $J = 11$ Hz);
6,98 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
8,20 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

Massaspektri (m/e): 369 (M^+).

VALMISTUS 312,5,6,7,8-pentametyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-2H-kromeeni

- 35 Samantapainen menettely kuin valmistusesimerkissä 25 toistettiin, paitsi että annettiin reagoida 1 g 2,5,6,7,8-pentametyyli-2-(4-nitrofenok-

simetyyli)-4-oksokromaania (valmistettu kuten on esitetty valmistusesimerkissä 30), 300 mg natriumboorihydridiä, 5 ml metanolia ja 10 ml tetrahydrofuraania, vastaavan 4-hydroksiyhdisteen saamiseksi. Tämä dehydrattiin sitten käyttämällä 20 mg p-tolueenisulfonihappomonohydraattia ja 20 ml bentseeniä, jolloin saatiin 800 mg otsikkoyhdistettä kiteinä, joiden sulamispiste oli 142-145°C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,57 (3H, yksinkertainen piikki);
- 10 2,07 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,17 (6H, yksinkertainen piikki);
- 2,23 (3H, yksinkertainen piikki);
- 4,03 ja 4,13 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
- 5,66 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 10$ Hz);
- 15 6,79 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 10$ Hz);
- 6,94 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 8,17 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

Massaspektri (m/e): 353 (M^+).

20

VALMISTUS 32

2-(4-aminofenoksimetyyli)-2,5,6,7,8-pentametyylikromaani

- 25 Seuraamalla samantapaista menetelmää kuin valmistusesimerkissä 4, hydrattiin 760 mg 2,5,6,7,8-pentametyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-2H-kromeenia (valmistettu kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 31), käyttämällä 100 mg 10 %:sta paino/paino palladiumia hiilellä, 20 ml metanolia ja 70 ml bentseeniä, ilmanpaineessa, jolloin saatiin 520 mg
- 30 otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,41 (3H, yksinkertainen piikki);
- 1,7-2,3 (2H, nd);
- 35 2,14 (6H, yksinkertainen piikki);
- 2,17 (3H, yksinkertainen piikki);

- 2,20 (3H, yksinkertainen piikki);
2,66 (2H, leveä kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
3,12 (2H, leveä yksinkertainen piikki);
3,78 ja 3,94 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
5 6,55-6,9 (4H, moninkertainen piikki).

Massaspektri (m/e): 325 (M^+).

VALMISTUS 33

10

Etyyli-2-kloori-3-[4-(2,5,6,7,8-pentametyylikromaani-2-yylimetoksi)-
fenyyli]propionaatti

- Samantapainen menettely kuin valmistusesimerkissä 5 toistettiin, paitsi
15 että annettiin reagoida 734 mg 2-(4-aminofenoksimetyyli)-2,5,6,7,8-
pentametyylikromaania (valmistettu kuten on kuvattu valmistusesimerkis-
sä 32), 1 ml väkevää vesipitoista kloorivetyhappoa, 190 mg natriumnit-
riittiä, 1,2 ml etyyliakrylaattia, 70 mg kuparioksidia, 10 ml asetonia
ja 2 ml vettä, jolloin saatiin 390 mg otsikkoyhdistettä vaaleankeh-
20 taisena öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri ($CDCl_3$) δ ppm:

- 1,23 (3H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
1,42 (3H, yksinkertainen piikki);
25 1,7-2,3 (2H, nd); 2,14 (6H, yksinkertainen piikki);
2,17 (3H, yksinkertainen piikki);
2,19 (3H, yksinkertainen piikki);
2,66 (2H, leveä kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
3,06 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 14$ ja 7 Hz);
30 3,31 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 14$ ja 7 Hz);
3,86 ja 3,97 (2H, AB-tyyppi, $J = 9$ Hz);
4,17 (2H, nelinkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
4,36 (1H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
6,85 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
35 7,13 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

Massaspektri (m/e): 444 (M^+).

VALMISTUS 34

5 7-kloori-6-hydroksi-2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaani

Samantapainen menettely kuin valmistusesimerkissä 1 toistettiin, paitsi että 2 g 4-kloori-2,5-dihydroksiasetfenonia, 2 g 4-nitrofenoksisetonia, 1,2 ml pyrrolidinia, 0,6 g p-tolueenisulfonihappomonohydraattia ja
10 30 ml bentseeniä annettiin reagoida, jolloin saatiin 2,86 g otsikkoyhdistettä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri ($CDCl_3$) δ ppm:

- 1,53 (3H, yksinkertainen piikki);
- 15 2,75 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
- 3,12 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
- 4,08 ja 4,23 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
- 5,8-6,5 (1H, leveä);
- 6,96 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 20 6,99 (1H, yksinkertainen piikki);
- 7,51 (1H, yksinkertainen piikki);
- 8,18 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

Massaspektri (m/e): 363 (M^+).

::

25

VALMISTUS 35

6-asetoksi-7-kloori-2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaani

30 Samantapainen menettely kuin valmistusesimerkissä 17 toistettiin, paitsi että 550 mg 7-kloori-6-hydroksi-2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaania (valmistettu kuten on esitetty valmistusesimerkissä 34), 1 ml etikka-anhydridiä ja 10 ml pyridiiniä annettiin reagoida, jolloin saatiin 580 mg otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena lasimaisena
35 aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,56 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,32 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,75 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 17$ Hz);
- 5 3,12 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 17$ Hz);
- 4,08 ja 4,24 (2H, AB-tyyppi, $J = 9$ Hz);
- 6,95 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 7,08 (1H, yksinkertainen piikki);
- 7,65 (1H, yksinkertainen piikki);
- 10 8,21 (2H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 9$ Hz).

Massaspektri (m/e): 405 (M^+).

VALMISTUS 36

15

6-asetoksi-2-(4-aminofenoksimetyyli)-7-kloori-2-metyyli-4-oksokromaani

- 1 g sinkkipulveria lisättiin annoksina liuokseen, joka sisälsi 740 mg 6-asetoksi-7-kloori-2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaania
- 20 (valmistettu kuten on esitetty valmistusesimerkissä 35) liuotettuna 15 ml:aan etikkahappoa. Reaktioseosta sekoitettiin 2 tunnin ajan, jonka jälkeen se kaadettiin kyllästettyyn natriumbikarbonaatin vesiliuokseen, samalla jäällä jäähdyttäen ja seos uutettiin bentseenillä. Uute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla, jonka jälkeen
- 25 liuotin poistettiin haihuttamalla alennetussa paineessa. Jäännös ajettiin kolonnigromatografialla silikageelin läpi, jossa eluenttina käytettiin bentseenin ja etyyliasetaatin seosta tilavuussuhteessa 1:1, jolloin saatiin 280 mg otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

30 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,50 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,32 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,70 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16$ Hz);
- 3,10 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16$ Hz);
- 35 3,1-3,9 (2H, leveä);
- 3,90 ja 4,05 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);

6,5-6,8 (4H, moninkertainen piikki);
 7,09 (1H, yksinkertainen piikki);
 7,64 (1H, yksinkertainen piikki).

5 Massaspektri (m/e): 375 (M^+).

VALMISTUS 37

10 Etyyli-3-[4-(6-asetoksi-7-kloori-2-metyyli-4-oksokromaani-2-yyli-
metoksi)fenyyli]-2-klooripropionaatti

Samantapainen menettely toistettiin kuin on kuvattu valmistusesimerkissä 5, paitsi että 1,44 g 6-asetoksi-2-(4-aminofenoksimetyyli)-7-kloori-2-metyyli-4-oksokromaania (valmistettu kuten on esitetty valmistus-
 15 esimerkissä 36), 1,8 ml väkevää vesipitoista kloorivetyhappoa, 330 mg natriumnitriittiä, 18 ml asetonia, 3,7 ml etyyliakrylaattia, 330 mg kuparioksidia ja 3 ml vettä annettiin reagoida, jolloin saatiin 600 mg otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

20 Ydinmagneettinen resonanssispektri ($CDCl_3$) δ ppm:

1,24 (3H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
 1,53 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,32 (3H, yksinkertainen piikki);
 2,73 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16$ Hz);
 25 3,07 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 14$ ja 7 Hz);
 3,12 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16$ Hz);
 3,31 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 14$ ja 7 Hz);
 3,97 ja 4,11 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
 4,18 (2H, nelinkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
 30 4,36 (1H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
 6,82 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
 7,08 (1H, yksinkertainen piikki);
 7,14 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
 7,64 (1H, yksinkertainen piikki).

35

Massaspektri (m/e): 494 (M^+).

VALMISTUS 387-asetoksi-4-hydroksi-2,8-dimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kromaani

- 5 Samantapainen menettely toistettiin kuin on kuvattu valmistusesimerkissä 2, paitsi että 5 g 7-asetoksi-2,8-dimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaania (valmistettu kuten on esitetty valmistusesimerkissä 17), 980 mg natriumboorihydraattia ja 20 ml metanolia annettiin reagoida, jolloin saatiin 2,77 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,57 (3H, yksinkertainen piikki);
1,9-2,25 (1H, nd);
1,95 (3H, yksinkertainen piikki);
15 2,29 (3H, yksinkertainen piikki);
2,47 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 6$ ja 14 Hz);
3,98 ja 4,07 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
4,18 (1H, leveä yksinkertainen piikki);
4,7-5,0 (1H, moninkertainen piikki);
20 6,66 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
6,96 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 10$ Hz);
7,26 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
8,18 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 10$ Hz).

- 25 Massaspektri (m/e): 387 (M^+).

VALMISTUS 397-asetoksi-2,8-dimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-2H-kromeeni

30

- Samantapainen menettely toistettiin kuin on kuvattu valmistusesimerkissä 3, paitsi että 4,1 g 7-asetoksi-4-hydroksi-2,8-dimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kromaania (valmistettu kuten on esitetty valmistusesimerkissä 38), 220 mg p-tolueenisulfonihappomonohydraattia ja 50 ml bentseeniä annettiin reagoida, jolloin saatiin 2,66 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

35

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,58 (3H, yksinkertainen piikki);
- 1,91 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,27 (3H, yksinkertainen piikki);
- 5 4,10 (2H, yksinkertainen piikki);
- 5,63 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 10$ Hz);
- 6,47 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 10$ Hz);
- 6,58 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
- 6,86 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
- 10 6,93 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 8,18 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

Massaspektri (m/e): 369 (M^+).

15

VALMISTUS 40

7-asetoksi-2-(4-aminofenoksimetyyli)-2,8-dimetyylikromaani

- Seuraamalla samantapaista menettelyä kuin on esitetty valmistusesimer-
- 20 kissä 4, hydrattiin 1,6 g 7-asetoksi-2,8-dimetyyli-2-(5-nitrofenoksimetyyli)-2H-kromeenia (valmistettu kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 39), käyttämällä 0,2 g 10 %:sta p/p pallaidumia hiilellä ja 15 ml metanolia, saatiin 1,35 otsikkoyhdistettä vaaleanruskeana öljynä.

25 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,43 (3H, yksinkertainen piikki);
- 1,7-2,3 (2H, nd);
- 1,97 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,29 (3H, yksinkertainen piikki);
- 30 2,74 (2H, leveä kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
- 3,1-3,7 (2H, leveä);
- 3,83 ja 3,93 (2H, AB-tyyppi, $J = 9$ Hz);
- 6,45-7,0 (6H, moninkertainen piikki).

35 Massaspektri (m/e): 341 (M^+).

VALMISTUS 41Etyyli-3-[4-(7-asetoksi-2,8-dimetyylikromaani-2-vylimetoksi)-fenyyli]-2-klooripropionaatti

5

Samantapainen menettely toistettiin kuin on kuvattu valmistusesimerkissä 5, paitsi että 1,3 g 7-asetoksi-2-(4-aminofenoksimetyyli)-2,8-dimetyylikromaania (valmistettu kuten on esitetty valmistusesimerkissä 40), 340 mg natriumnitriittiä, 1,3 ml väkevää vesipitoista kloorivetyhappoa, 10 4 ml etyyliakrylaattia, 60 mg kuparioksidia, 10 ml asetonia ja 0,5 ml vettä annettiin reagoida, jolloin saatiin 1,0 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 15 1,23 (3H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
1,44 (3H, yksinkertainen piikki);
1,7-2,3 (2H, nd);
1,96 (3H, yksinkertainen piikki);
2,28 (3H, yksinkertainen piikki);
20 2,74 (2H, leveä kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
3,06 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 7$ ja 14 Hz);
3,31 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 7$ ja 14 Hz);
3,88 ja 3,98 (2H, AB-tyyppi, $J = 9$ Hz);
4,17 (2H, nelinkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
25 4,25-4,5 (1H, nd);
6,53 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 8$ Hz);
6,86 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
6,90 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 8$ Hz);
7,15 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz).

30

Massaspektri (m/e): 460 (M^+).

35

VALMISTUS 422-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaani-6-karboksylihappo

- 5 Samantapainen menettely toistettiin kuin valmistusesimerkissä 1, paitsi että 10 g 2-setyyli-4-hydroksibentsoehappoa, 13 g 4-nitrofenoksisetonia, 7,9 g pyrrolidinia, 2,6 g p-tolueenisulfonihapon monohydraattia ja 150 ml bentseeniä annettiin reagoida, jolloin saatiin 17,6 g otsikkoyhdistettä vaaleanruskeina kiteinä, joiden sulamispiste oli 227-235°C.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi) δ ppm:

- 1,51 (3H, yksinkertainen piikki);
2,95 (1H, kaksinkertainen piikki, J = 17 Hz);
15 3,21 (1H, kaksinkertainen piikki, J = 17 Hz);
4,39 (2H, yksinkertainen piikki);
7,09 (1H, kaksinkertainen piikki, J = 9 Hz);
7,13 (2H, kaksinkertainen piikki, J = 9 Hz);
8,07 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, J = 2 ja 9 Hz);
20 8,21 (2H, kaksinkertainen piikki, J = 9 Hz);
8,36 (1H, kaksinkertainen piikki, J = 2 Hz).

Massaspektri (m/e): 357 (M⁺).

25

VALMISTUS 43Metyyli-2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaani-6-karboksy-laatti

- 30 Seos, joka sisälsi 22 g 2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksokromaani-6-karboksylihappoa (valmistettu kuten on esitetty valmistusesimerkissä 42), 100 ml metanolia ja 200 ml 4N vetykloridiliuosta dioksaanissa annettiin seistä yön yli huoneen lämmössä. Tämän jälkeen liuotin vastauutettiin reaktioseosta haihduttamalla alennetussa paineessa.
- 35 Jäännös liuotettiin bentseeniin ja tuloksena saatu liuos pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin poistet-

tiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi, jossa eluenttina käytettiin bentseenin ja etyyliasetaatin seosta tilavuussuhteissa 20:1, jolloin saatiin 16,1 g otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste oli 144-145°C.

5

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu asetoni) δ ppm:

- 1,60 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,91 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
- 3,25 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16,5$ Hz);
- 10 3,87 (3H, yksinkertainen piikki);
- 4,40 ja 4,50 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
- 7,07 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 7,16 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 8,11 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 2$ ja 9 Hz);
- 15 8,21 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
- 8,48 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 2$ Hz).

Massaspektri (m/e): 371 (M^+).

20

VALMISTUS 44

Metyyli-2-(4-aminofenoksimetyyli)-2-metyyli-4-oksochromaani-6-karboksy- laatti

- 25 Seuraamalla samantapaista menettelyä kuin on kuvattu valmistusesimerkissä 4, 10 g metyyli-2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-4-oksochromaani-6-karboksy-laattia (valmistettu kuten on esitetty valmistusesimerkissä 43) hydrattiin käyttämällä 2 g 10 %:sta p/p palladiumia hiilellä, 100 ml metanolia ja 200 ml bentseeniä, jolloin saatiin 7,3 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.
- 30

Ydinmagneettinen resonanssispektri ($CDCl_3$) δ ppm:

- 1,52 (3H, yksinkertainen piikki);
- 2,75 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 17$ Hz);
- 35 3,16 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 17$ Hz);
- 3,42 (2H, leveä yksinkertainen piikki);

- 3,91 (3H, yksinkertainen piikki);
3,93 ja 4,09 (2H, AB-tyyppi, $J = 10$ Hz);
6,5-6,8 (4H, moninkertainen piikki);
6,99 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
5 8,15 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 2$ ja 9 Hz);
8,60 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 2$ Hz).

Massaspektri (m/e): 341 (M^+).

10

VALMISTUS 45

Metyyli-2-[4-(2-kloori-2-etoksikarbonyylietyyli)fenoksimetyyli]-2-metyyli-4-oksokromaani-6-karboksylaatti

15

- Samantapainen menettely kuin valmistusesimerkissä 5 toistettiin, paitsi että 7,2 g metyyli-2-(4-aminofenoksimetyyli)-2-metyyli-4-oksokormaani-6-karboksylaattia (valmistettu kuten on kuvattu valmistusesimerkissä 44), 1,9 g natriumnitriittiä, 7,2 ml väkevää vesipitoista kloorivetyhappoa, 22,5 ml etyyliakrylaattia, 0,3 g kuparioksidia, 70 ml asetonia ja 5 ml vettä annettiin reagoida, jolloin saatiin 7,2 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.
- 20

Ydinmagneettinen resonanssispektri ($CDCl_3$) δ ppm:

- 25 1,26 (3H, kolminkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
1,54 (3H, yksinkertainen piikki);
2,77 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 16$ Hz);
3,9-3,45 (2H, nd);
3,15 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 16$ Hz);
30 3,90 (3H, yksinkertainen piikki);
3,9-4,2 (2H, nd);
4,17 (2H, nelinkertainen piikki, $J = 7$ Hz);
4,36 (1H, kolminkertainen piikki, $J = 6$ Hz);
6,79 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 8$ Hz);
35 7,00 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 9$ Hz);
7,14 (2H, kaksinkertainen piikki, $J = 8$ Hz);

8,15 (1H, kaksinkertainen kaksoispiikki, $J = 2$ ja 9 Hz);

8,6 (1H, kaksinkertainen piikki, $J = 2$ Hz).

Massaspektri (m/e): 460 (M^+).

5

TESTIESIMERKKI

BIOLOGINEN AKTIIVISUUS

10 Hyperklyseeminen teho

Käytetyt koe-eläimet olivat geneettisesti sokeritautisia KK-lajin uros-hiiriä, joiden ikä oli noin 4 kuukautta. Eläimiä käytettiin 3:n ryhmässä (testiyhdiste) tai 5:n (kontrolli) jokaista tekstiä varten.

15

Testiyhdiste (yhdiste n:o 1-3, yhdiste joka on valmistettu kuten esimerkiksi 1) suspendoitiin 0,5 %:seen paino/tilavuus karboksimeetyli-selluloosan vesiliuokseen ja annosteltiin 50 mg/ruumiinpainon kg:n annoksina. Kontrolliryhmä testattiin samanaikaisesti, paitsi että testiyhdiste jätettiin pois. Eläimiä tarkkailtiin useita päiviä annostelun jälkeen.

20

Havaittiin, että veren glukoosi-arvot eläimissä, joille testiyhdistettä oli annosteltu, vähenivät noin 40-50 % verrattuna kontrolliryhmään.

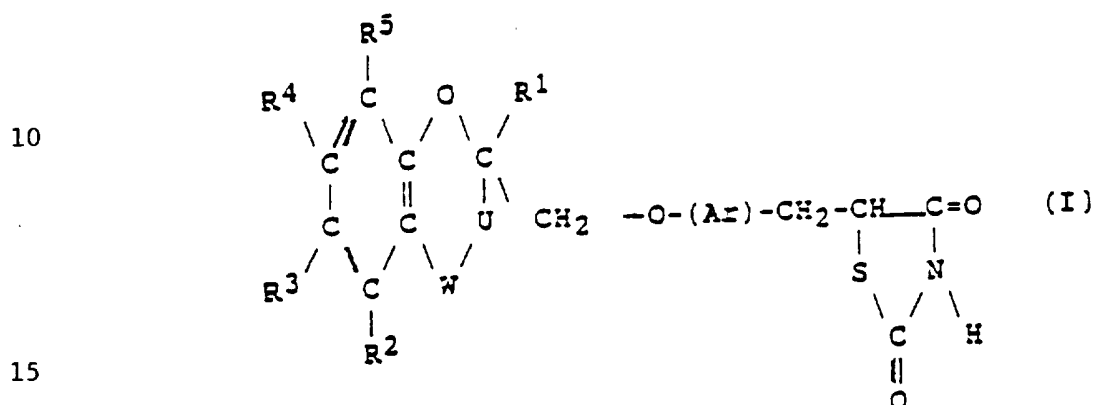
25

Lisäksi saavutettu teho oli parhaimmillaan noin 48 tuntia ja saatiin veren lipidiarvot vähenemään.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä seuraavan kaavan (I) mukaisen lääkeaineena käyttökelpoisen tiatsolidinonijohdannaisen valmistamiseksi:

5



jossa:

20 R^1 on C_1 - C_4 alkyyliryhmä;

R^2 , R^4 ja R^5 on riippumattomasti toisistaan valittu ryhmästä, johon kuuluu: vetyatomi; C_1 - C_4 alkyyliryhmät; halogeeniatomit; hydroksiryhmä; substituoitu C_1 - C_3 -alkoksiryhmä, jossa substituentti on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit (c); nitroryhmä;

25

R^3 on vetyatomi, C_1 - C_4 alkyyliryhmä, halogeeniatomi, C_1 - C_4 alkanoyyliryhmä, karboksiryhmä, C_2 - C_5 alkoksikarbonyyliryhmä, nitroryhmä, aminoryhmä

30

tai

R^3 on hydroksiryhmä sillä edellytyksellä, että ainakin yksi ryhmistä R^2 , R^4 ja R^5 on halogeeniatomi, hydroksiryhmä, substituoitu alkoksiryhmä, jossa on ainakin yksi substituentti, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit (c), tai nitroryhmä;

35

Ar on fenyleeniryhmä;

W on metyleeniryhmä tai karbonyyliryhmä;

5 U on metyleeniryhmä;

tai W-U voi olla hiili-hiili kaksoissidos; ja

substituentit (c):

10

karboksiryhmä ja C₂-C₇ alkoksikarbonyyliryhmät;

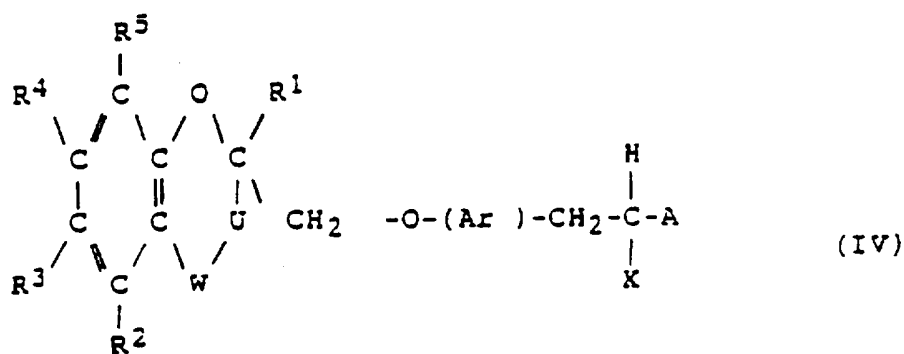
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, t u n -
n e t t u siitä, että menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

15

(a) annetaan kaavan (IV) mukaisen yhdisteen:

20

25



jossa:

30

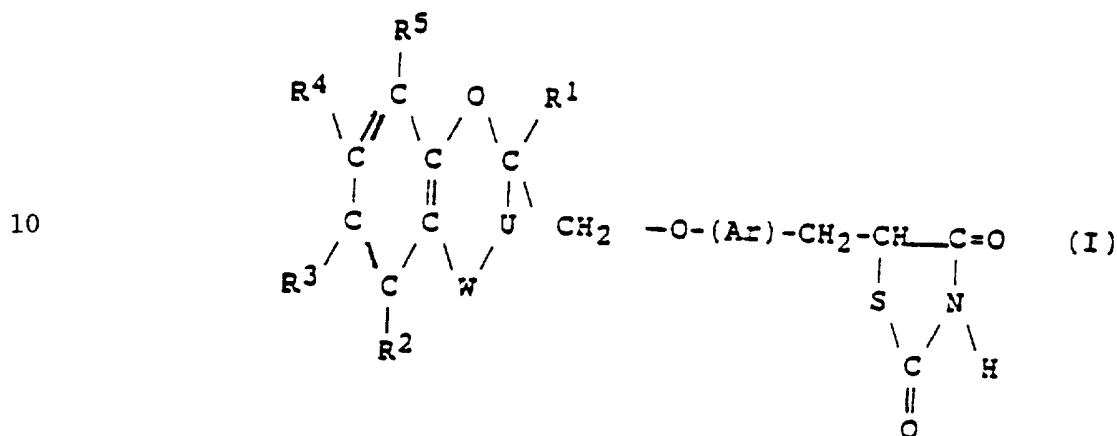
R¹, R², R³, R⁴, R⁵, W, U ja Ar ovat kuten edellä on määritelty;

A on syanoryhmä, karboksiryhmä, C₂-C₆ alkoksikarbonyyliryhmä,
karbamoyyliryhmä tai kaavan -COOM_(m) mukainen ryhmä, jossa M on
35 kationi ja m on mainitun kationin käänteisvalenssi; ja

X on halogeeniatomi

reagoida tioureaan kanssa ja hydrolysoidaan tuote seuraavan kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi:

5



(b) tarvittaessa muunnetaan saatu yhdiste (I) toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi ja

(c) tarvittaessa muodostetaan tuotteen suola.

20

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan seuraavan yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi:

25

5-[4-(2-metyylikromaani-2-yylimetoksi)bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dioni.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan seuraavan yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi:

30

5-[4-(2,4,6,7,8-pentametyylikromaani-2-yylimetoksi)bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dioni.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan seuraavan yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi:

35

2-[4-(2,4-dioksotiatsolidin-5-yylimetyyli)fenoksimetyyli]-2,8-dimetyyli-4-oksokromaani-7-yylioksietikkahappo.

- 5 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan seuraavan yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi:

2-[4-(2,4-dioksotiatsolidin-5-yylimetyyli)fenoksimetyyli]-2-metyyli-kromaani-6-karboksylihappo.

10

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan seuraavan yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi:

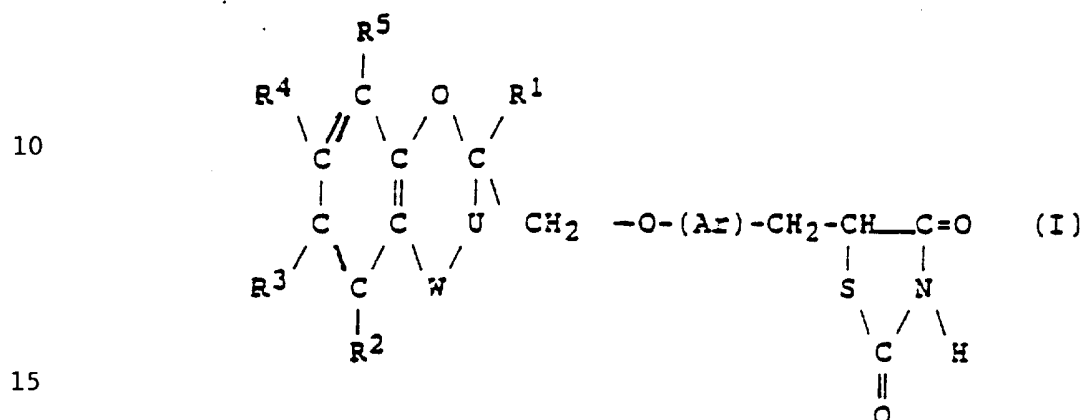
- 15 2-[4-(2,4-dioksotiatsolidin-5-yylimetyyli)fenoksimetyyli]-2-metyyli-4-oksokromaani-6-karboksylihappo.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av ett som läkemedel användbart tiazo-

lidinonderivat med formeln (I):

5



där:

20

R¹ avser en C₁-C₄ alkylgrupp;

R², R⁴ och R⁵ är oberoende av varandra valda från en grupp som består av:
 väteatomen; C₁-C₄ alkylgrupper; halogenatomer; hydroxigruppen; en subs-
 tituerad C₁-C₃ alkoxygrupp där substituenten är vald från en grupp som
 består av substituenterna (c); nitrogruppen;

R³ avser en väteatom, en C₁-C₄ alkylgrupp, en halogenatom, en C₁-C₄ al-
 kanoylgrupp, en karboxigrupp, en C₂-C₅ alkoxykarbonylgrupp, en nitro-
 grupp, en aminogrupp

eller

R₃ avser en hydroxigrupp med den förutsättningen att åtminstone en av
 grupperna R², R⁴ och R⁵ avser en halogenatomen, en hydroxigrupp, en subs-

tituerad alkoxygrupp med åtminstone en substituent som är vald från en grupp som består av substituenterna (c), eller en nitrogrupp;

Ar är en fenylengrupp;

5

W är en metylengrupp eller karbonylgrupp;

U avser en metylengrupp;

10 eller W-U kan avse en kol-kol dubbelbindning; och

substituenterna (c):

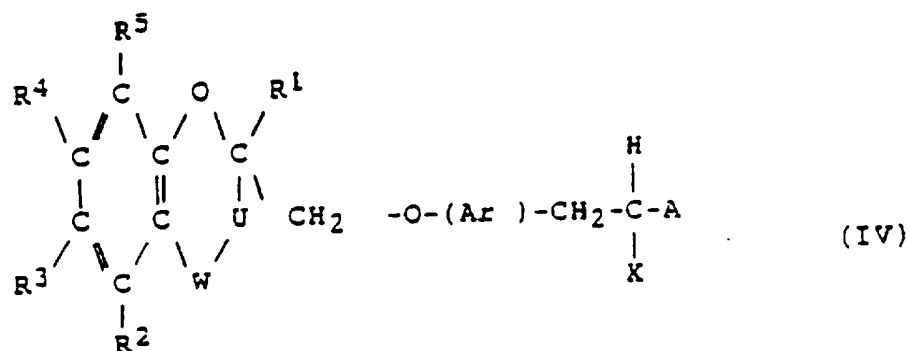
karboxigruppen och C₂-C₇ alkoxykarbonylgrupper;

15

eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt av denna, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att förfarandet innefattar följande steg:

(a) man låter en förening med formeln (IV):

20



30

där:

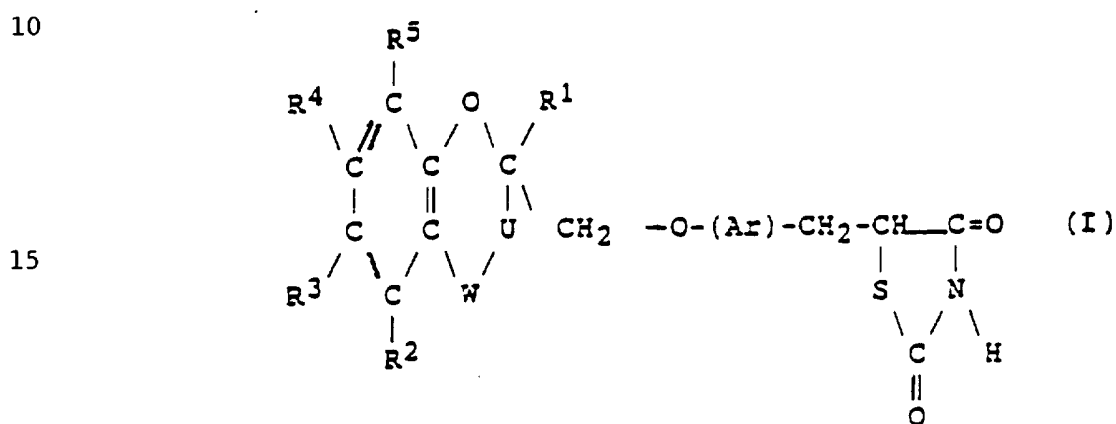
35

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, W, U och Ar är som definierats ovan,

A avser en cyanogrupp, en karboxigrupp, en C₂-C₆ alkoxikarbonylgrupp, en karbamoylgrupp eller en grupp med formeln -COOM_(m), där M avser en katjon och m avser den omvända valensen av nämnda katjon; och

5 X avser en halogenatom

reagera med tiourea och hydrolyserar produkten för att få en förening med formeln (I):



(b) vid behov omvandlar den erhållna föreningen (I) till någon annan förening (I); och

(c) vid behov utför saltbildning av produkten.

25

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reagenserna och reaktionsförhållandena väljes för att framställa följande förening:

30 5-[4-(2-metylikroman-2-ylmetoxi)bensyl]tiazolidin-2,4-dion; eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reagenserna och reaktionsförhållandena väljes för att framställa följande förening:

35

5-[4-(2,4,6,7,8-pentametylkroman-2-ylmetoxi)benzyl]thiazolidin-2,4-dion;
eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att
5 reagenserna och reaktionsförhållandena väljes för att framställa följande förening:

2-[4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmetyl)fenoximetyl]-2,8-dimetyl-4-oxokroman-7-yloxiättiksyra; eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav.

10

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att
reagenserna och reaktionsförhållandena väljes för att framställa följande förening:

- 15 2-[4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmetyl)fenoximetyl]-2-metylkroman-6-karboxylsyra; eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav.

6. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att
reagenserna och reaktionsförhållandena väljes för att framställa följande förening:
20

2-[4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmetyl)fenoximetyl]-2-metyl-4-oxokroman-6-karboxylsyra; eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav.