FI0000924858

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 92485

(17) Patentti myönnetty
Patent meddelat 07 11 1994

(51) Kv.lk.5 - Int.cl.5

C 07D 335/06, 311/58

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 881446

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 25.03.88

(24) Alkupäivä - Löpdag 25.03.88

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 27.09.88

(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 15.08.94

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

26.03.87 US 031476 P

(71) Hakija - Sökande

1. **Allergan, Inc.**, 2525 Dupont Drive, Irvine, Cal. 92715, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. **Chandraratna, Roshantha A.S.**, 23015 Ashwood, El Toro, Cal. 92630, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: **Berggren Oy Ab**

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

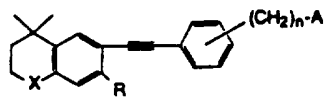
Menetelmä fenyyliryhmällä ja heterobisyklisellä ryhmällä disubstituoituneiden asetyleenien valmistamiseksi, joilla on retiinihapon kaltaista aktiivisuutta
Förfarande för framställning av acetylener som disubstituerats med en fenylgrupp och en heterobicyklisk grupp och som har retinsyralik aktivitet

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

---

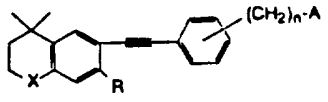
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Seuraavan kaavan mukaisilla yhdisteillä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suolalla on retiinihapon kaltaista aktiivisuutta



jossa X on S, O tai NR_1 symbolin R_1 tarkoittaessa vetyä tai alempaa alkyyliä; n on 0-5; R on H tai alempi alkyyli ja A on H, -COOH tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, esteri tai amidi, $-CH_2OH$ tai sen eetteri- tai esteerijohdannainen, tai -CHO tai sen asetaalijohdannainen, tai $-COR_2$ tai sen ketaalijohdannainen, symbolin R_2 ollessa ryhmä $-(CH_2)_mCH_3$, jossa m on 0-4.

Föreningar eller deras farmaceutiskt acceptabla salt enligt följande formel har retinsyra liknande aktivitet



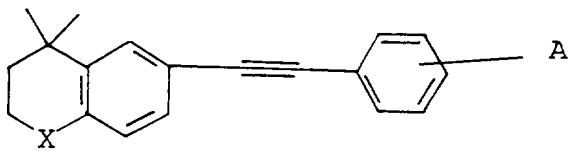
där X är S, O eller NR_1, varvid symbolen R_1 betecknar en väteatom eller en lägre alkyl; n är 0-5; R är H eller en lägre alkyl och A är H, -COOH eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, ester eller amid, $-CH_2OH$ eller dess eter- eller esterderivat, eller -CHO eller dess acetalderivat, eller $-COR_2$ eller dess ketalderivat, där symbolen R_2 är gruppen $-(CH_2)_mCH_3$, där m är 0-4.

Menetelmä fenyyliryhmällä ja heterobisyklisellä ryhmällä disubstituoituneiden asetyleenien valmistamiseksi, joilla on retiinihapon kaltaista aktiivisuutta

Keksintö kohdistuu menetelmään uusien yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on retiinihapon kaltaista aktiivisuutta. Keksintö kohdistuu erityisemmin sellaisten yhdisteiden valmistusmenetelmään, joissa on substituoitunut funktionaalinen etynyylifenyyliryhmä sekä toisena osana tiokromanyyli- tai kromanyyliryhmä. Oletetaan, että näiden yhdisteiden hapetustuotteilla, erityisesti tiokromanyyliyhdisteiden oksideilla, on samankaltaista aktiivisuutta kuin niiden emäyhdisteellä.

Karboksyylihapon johdannaiset, joilla voidaan estää ruston heikentymistä, ja joilla on yleinen kaava 4-[2-(4,4-dimetyyli-6-X)-2-metyylivinyyli]bentsoehappo, jossa X on tetrahydrokinolinyyli, kromanyyli tai tiokromanyyli, on kuvattu EP-patenttihakemuksessa 0 133 795. Aikakauslehdessä J. Med. Chem., 27, 1516 (1984) julkaistussa, kirjoittajien M.I. Dawson et al. artikkelissa kuvataan yhdisteet, jotka ovat samankaltaisia kuin oheisen patenttihakemuksen kohteena olevat yhdisteet. Patenttihakemuksessa käytetään kuitenkin näissä yhdisteissä asetyleeniryhmää Dawsonin esittämän, metyyllillä substituoituneen transkaksoissidoksen asemesta. Katso myös EP-patenttihakemus 1 760 034A, jossa kuvataan etynyylibentsoehapporyhmän käsittävät tetrahydronaftaleeniyhdisteet.

Esillä oleva keksintö kattaa kaavan I mukaiset yhdisteet



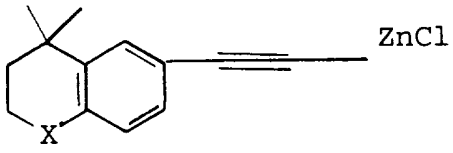
I

jossa X on S tai O ja A on esteri tai happo tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

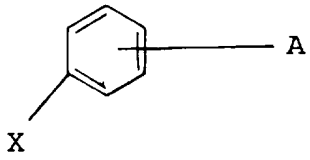
Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettuja yhdisteitä voidaan käyttää ihosairauksien, kuten aknen, Darier'n taudin, hilsetystaudin, suomutaudin, ihottuman, luontaisesta yliherkkyydestä johtuvan ihotulehduksen sekä epiteelisyöpien hoitamiseen. Näitä yhdisteitä voidaan myös käyttää niveltulehdusten ja muiden immunologisten häiriötilojen (esim. punahukan) hoitamiseksi, haavan paranemisen edistämiseksi, kuivasilmäisyyden hoitamiseksi sekä auringon vahingoittaman ihon elvyttämiseksi.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voidaan käyttää myös farmaseuttiseen valmisteeseen, joka käsittää kaavan I mukaista yhdistettä sekoitettuna farmaseuttisesti hyväksyttävään täyteaineeseen.

Keksintö kohdistuu menetelmään kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa menetelmässä kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa yhdisteen $Pd(PQ_3)_4$ (Q on fenyyli) tai muun samankaltaisen kompleksin läsnäollessa



II



III

jossa X' on halogeeni, mielellään I; ja A on esteri tai happo, joka tuottaa kaavan I mukaisen yhdisteen.

Tässä käytetyllä käsitteellä "esteri" tarkoitetaan kaikkia niitä yhdisteitä, jotka ovat perinteisesti orgaanisessa kemiassa käytetyn esterimääritelmän mukaisia. Mikäli A on -COOH, niin tämä käsite kattaa ne tuotteet, jotka saadaan käsittelemällä tämä funktionaalinen ryhmä alkoholeilla. Mikäli esteri on saatu yhdisteistä, joissa A on $-CH_2OH$, niin käsite kattaa kaavan $-CH_2OOCR$ mukaiset yhdisteet, joissa R on mikä tahansa substituoitunut tai substituoitumaton alifaattinen, aromaattinen tai alifaattis-aromaattinen ryhmä.

Edullisimmat esterit ovat peräisin tyydyttyneitä, kymmenen tai sitä vähemmän hiiliatomeja käsittävistä alifaattisista alkoholeista tai hapoista tai syklisistä tai tyydyttyneistä alifaattisista syklisistä, 5 - 10 hiiliatomia käsittävistä alkoholeista ja hapoista. Erityisen edullisia alifaattisia estereitä ovat ne, jotka on saatu alemmista alkyylihapoista ja -alkoholeista. Tässä ja muualla käytetty käsite "alempi alkyyli" tarkoittaa 1 - 6 hiiliatomia käsittävää alkyyliä. Edullisia ovat samoin fenyyliesterit tai alemmat alkyylifenyyliesterit.

Farmaseuttisesti hyväksyttävä suola voidaan valmistaa mistä tahansa tämän keksinnön mukaisesta yhdisteestä, joka käsittää tällaisen suolan muodostamiseen kykenevän funktionaalisen ryhmän, esimerkiksi happo- tai amiiniryhmän. Farmaseuttisesti hyväksyttävä suola on mikä tahansa sellainen suola, jossa emäyhdisteen aktiivisuus säilyy ja joka ei aiheuta haitallisia eikä epätoivottuja vaikutuksia sitä saaneessa kohteessa eikä siinä yhteydessä, jossa sitä annetaan.

Hapon farmaseuttisesti hyväksyttävä suola voi olla saatu orgaanisella tai epäorgaanisella emäksellä. Tällainen suola voi olla yksi- tai moniarvoinen ioni. Erityisen mielenkiintoisia ovat epäorgaaniset ionit, natrium, kalium, kalsium ja magnesium. Orgaanisia suoloja voidaan muodostaa amiinien kanssa, erityisesti ammoniumsuoloja, kuten mono-, di- ja trialkyyliamiineja tai etanoliamiineja. Suoloja voidaan myös muodostaa kofeiini- ja trometamiinimolekyylien ja muiden samankaltaisten molekyylien kanssa. Mikäli amiineista muodostetaan happoadditiosuoloja, niin tällöin voidaan käyttää mitä tahansa epäorgaanista tai orgaanista happoa. Edullisia suoloja ovat kloorivetysuolat, sulfaattisuolat, fosfaattisuolat sekä yksinkertaisilla orgaanisilla, 2-6 hiiliatomia käsittävillä hapoilla, joko mono- tai dihapoilla, saadut suolat. Kvaternäärisiä ammoniumyhdisteitä voidaan valmistaa alkyloivilla aineilla kuten metyylijodidilla ja muilla vastaavilla.

Tämän keksinnön mukaisesti saadut edulliset yhdisteet ovat niitä, joissa A on para-asemassa fenyylirenkaan etynyyliryhmään nähden; ja A on -COOH tai sen alkalimetallisuola tai orgaaninen amiinisuola, tai alempi alkyyliesteri, tai $-CH_2OH$ sekä sen alemmat alkyyliesterit ja -eetterit.

Edullisimpia ovat:
4-[4,4-dimetyylitiokroman-6-yylietynyyli]bentsoehappo
etyyli-4-[4,4-dimetyylitiokroman-6-yylietynyyli]bentsoaatti
etyyli-4-[4,4-dimetyylikroman-6-yylietynyyli]bentsoaatti ja
4-[4,4-dimetyylikroman-6-yylietynyyli]bentsoehappo.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa systeemisesti tai tooppisesti, riippuen sellaisista tekijöistä, kuten hoidettava tila, paikallisen hoidon tarve, annettava lääkeainemäärä sekä lukuisat muut vastaavat huomioon otettavat seikat.

Ihosairauksia hoidettaessa on yleensä edullista antaa lääkeainetta paikallisesti, vaikka tietyissä tapauksissa, kuten hoidettaessa vaikeata kystistä aknea, lääkeainetta voidaan myös antaa suun kautta. Tällöin voidaan käyttää mitä tahansa paikallisesti annettavaa valmistemuotoa, kuten liuosta, suspensiota, geeliä, juoksevaa voidetta tai salvaa ja muita vastaavia. Tällaisten paikallisesti annettavien valmistemuotojen valmistusta on kuvattu runsaasti farmaseuttisiin valmistemuotoihin liittyvässä kirjallisuudessa, josta mainittakoon esimerkkinä teos Remington's Pharmaceutical Science, 17. laitos, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania. Näitä yhdisteitä voidaan antaa paikallisesti käytettäessä myös jauheena tai suihkeena, erityisesti aerosolina.

Mikäli lääkeainetta annetaan systeemisesti, niin se voi olla jauheena, tablettina, pinnoitettuna tablettina tai muuna vastaavana, tai siirappina tai eliksiirinä suun kautta antamista varten. Suonen sisäistä tai vatsaontelon sisäistä antamista varten yhdisteestä voidaan valmistaa liuos tai suspensio, jota voidaan antaa injektoimalla. Joissakin ta-

pauksissa voi olla käyttökelpoista, että näistä yhdisteistä valmistetaan peräpuikkoja tai lääkeainetta hitaasti vapauttavia valmisteita, jotka voidaan sijoittaa ihon alle tai jotka voidaan injektoida lihaksen sisäisesti.

Tällaiseen paikallisesti käytettävään valmistemuotoon voidaan lisätä muita lääkkeitä sekundääristen vaikutusten aikaansaamiseksi, joista sekundäärisistä vaikutuksista mainittakoon kuivan ihon käsitteleminen, valosuojan aikaansaaminen; muiden ihosairauksien lääkitseminen, infektioiden estäminen, ärsyyntymisen ja tulehduksien vähentäminen, ja muut vastaavat.

Ihosairauksien tai minkä tahansa muun sellaisen oireen, jonka tiedetään tai havaitaan reagoivan käsittelyyn retiinihapon kaltaisilla yhdisteillä, hoitaminen tapahtuu antamalla lääkinnällisesti tehokas annos yhtä tai useampaa keksinnön mukaista yhdistettä. Lääkitsevä pitoisuus on se pitoisuus, joka vaikuttaa parantavasti kyseessä olevaan tilaan tai viivästyttää sen pahenemista. Tietyissä tapauksissa lääkeainetta voitaisiin käyttää ennalta ehkäisevällä tavalla, joka estää tietyn tilan kehittymisen. Tietty lääkitsevä pitoisuus vaihtelee tilasta toiseen, ja tietyissä tapauksissa se voi riippua käsiteltävän tilan vaikeudesta sekä potilaan hoitovasteesta. Näin ollen tietty lääkitsevä pitoisuus määritetään parhaiten erikseen kussakin tapauksessa rutiinikokein. Kuitenkin oletetaan, että hoidettaessa esimerkiksi aknea tai muuta tällaista ihosairautta noin 0,001 - 5 paino-%, mielellään noin 0,01 - 1 paino-% kyseistä yhdistettä on lääkitsevästi tehokas pitoisuus valmisteessa. Mikäli valmistetta annetaan systeemisesti, niin useimmissa tapauksissa hoitavaan tulokseen päästään annoksella, jonka suuruus on 0,01 - 100 mg ruumiin painokiloa kohden vuorokaudessa, mielellään noin 0,1 - 10 mg/kg.

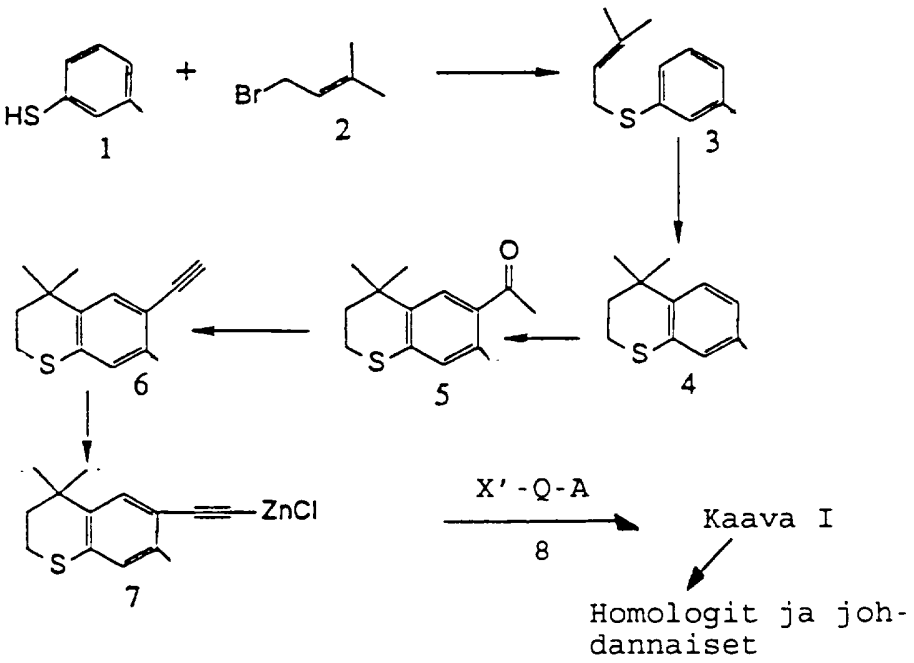
Näiden yhdisteiden retiinihapon kaltainen aktiivisuus varmistettiin mittaamalla retiinihapon aktiivisuus perinteisellä tavalla, käsittäen retiinihapon vaikutuksen ornitiinide-

karboksylaasiin. Tähän liittyvä alkuperäinen tutkimus, joka kohdistui retiinihapon ja solujen lisääntymisen vähenemisen väliseen korrelaatioon, esitetään julkaisussa Verma & Boutwell, Cancer Research, 1977, 37, 2196-2201. Tässä julkaisussa esitetään, että ornitiinidekarboksylaasin (ODC) aktiivisuus suureni ennen polyamiinin biosynteesiä. Muussa yhteydessä on todettu, että polyamiinin synteesin voimistuminen voi korreloida solujen lisääntymisen kanssa tai liittyä siihen. Täten, mikäli ODC-aktiivisuus voitaisiin inhiboida, niin solujen liiallista lisääntymistä voitaisiin muokata. Vaikka kaikki syyt ODC-aktiivisuuden suurenemiseen ovat tuntemattomia, niin kuitenkin tiedetään, että 12-0-tetradekanoyyliforbol-13-asetaatti (TPA) indusoi ODC-aktiivisuutta. Retiinihappo inhiboi tätä yhdisteen TPA aiheuttamaa ODC-aktiivisuuden indusoitumista. Keksinnön mukaiset yhdisteet inhiboivat samoin TPA:n aiheuttamaa ODC:n indusoitumista, mikä voidaan osoittaa kokeella noudattaen olennaisesti julkaisussa Cancer Res., 1662-1670, 1975 esitettyä menettelytapaa.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa useita erilaisia synteesikemiallisia reittejä noudattaen. Keksinnön havainnollistamiseksi ohessa kuvataan joukko vaiheita, joita voidaan käyttää kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseen noudattamalla tällaista synteesiä mahdollisimman uskollisesti. Synteetikolle on luonnollisestikin selvää, että ohessa esitetyt olosuhteet ovat vain erityisiä suoritusmuotoja, jotka voidaan yleistää aivan kaikkiin kaavan I mukaisiin yhdisteisiin.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa X on rikki, voidaan valmistaa reaktiokaavion I mukaisesti.

Reaktiokaavio I



Näissä kaavoissa A on happo tai esteri ja Q on fenyyli. X' voi olla Br, Cl tai I, mutta Br ja I ovat edullisia.

Seuraavassa kuvataan yleiset reaktio-olosuhteet, joita voidaan käyttää reaktiokaavion I mukaisessa synteesissä. Kaavan 1 mukainen tiofenoli käsitellään ensin arviolta ekvimolaarisella määrällä vahvaa emästä, kuten alkalimetallihydroksidia, mielellään natriumhydroksidia, polaarisessa liuottimessa, kuten asetonissa, palautusjäähdyttämällä 1-4 tuntia, mielellään 2,5 tuntia, minkä jälkeen liuos käsitellään ekvimolaarisella määrällä kaavan 2 mukaista, liuottimeen liuotettua yhdistettä 1-bromi-3-metyyli-2-buteeni (Aldrich). Palautusjäähdyttämistä jatketaan sitten noin 2 vuorokautta, minkä jälkeen tätä liuosta sekoitetaan edelleen 24 tuntia suunnilleen huoneen lämpötilassa, jolloin saadaan kaavan 3 mukainen yhdiste. Tuote eristetään perinteiseen tapaan.

Rengas suljetaan (yhdiste 4) käsittelemällä sulfidia, jonka muodostaminen kuvataan edellä, fosforipentoksidilla fosforihapon läsnäollessa inertissä ilmakehässä. Sulfidi liuotetaan ensin inerttiin liuottimeen, kuten bentseeniin, tolueeniin tai muuhun vastaavaan, minkä jälkeen sitä käsitellään pienellä ylimäärällä fosforipentoksidia yhdessä väkevän fosforihapon kanssa. Liuosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen ja sekoittaen inertin kaasun, kuten argonin tai typen, alla korkeintaan 24 tuntia. Sitten tuote otetaan talteen ja puhdistetaan tavanomaiseen tapaan.

Kuvion 5 mukainen ketoni saadaan käsittelemällä tiokromaaniyhdistettä asetyylikloridilla alumiinikloridin läsnäollessa. Alumiinikloridin suspensio polaarisessa inertissä liuottimessa valmistetaan inertissä ilmakehässä ja alennetussa lämpötilassa, joka on noin -10 - +10°C. Inertti ilmakehä voi olla argonia tai typpeä, mielellään argonia. Reaktio toteutetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten metyleenikloridissa. Alumiinikloridin suspensioon lisätään tiokromaani ja asetyylikloridi tiputussuppilon tai muun vastaavan välineen avulla. Tässä reaktiossa käytetään noin 5 % molaarista ylimäärää asetyylikloridia ja 10 % molaarista ylimäärää alumiinikloridia tiokromaanimateriaaliin verrattuna. Reaktio toteutetaan sekoittamalla 0,5 - 4 tuntia alueella 10 - 50°C olevassa lämpötilassa. Reaktio toteutetaan edullisesti 2 tunnissa huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen reaktio sammutetaan vedellä ja/tai jäällä, tuote uutetaan ja puhdistetaan edelleen tislaamalla tai muulla sopivalla tavalla.

Kuvion 6 mukainen funktionaalinen asetyleeniryhmä liitetään litiumdi-isopropyyliamidin tai muun samankaltaisen emäksen avulla alennetussa lämpötilassa ja inertissä ilmakehässä. Reaktio toteutetaan eetterin tyyppisessä liuottimessa kuten dialkyylieetterissä tai syklisessä eetterissä, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, pyraanissa tai muussa vastaavassa.

Erityisemmin, litiumdi-isopropyyliamidi muodostetaan in situ sekoittamalla di-isopropyyliamidia kuivaan liuottimeen, kuten tetrahydrofuraaniin, joka tämän jälkeen jäähdytetään alueella -70 - -50°C olevaan lämpötilaan inertissä ilmakehässä. Sitten siihen lisätään ekvimolaarinen määrä alkyylilitiumyhdistettä, kuten n-butyylilitiumia sopivassa liuottimessa ja alennetussa lämpötilassa, ja seosta sekoitetaan sopivan ajanjakson ajan litiumdi-isopropyyliamidin (LDA) muodostamiseksi. Kaavan 5 mukainen ketoni (vähintään 10 % molaarisena ylimääränä) liuotetaan reaktion liuottimeen, liuos jäähdytetään LDA-seoksen lämpötilaan, ja lisätään tähän liuokseen. Liuosta sekoitetaan lyhyen aikaa, minkä jälkeen sitä käsitellään dialkyylikloorifosfaatilla, mielellään dietyylikloori-fosfaatilla, jota käytetään noin 20 % molaarisena ylimääränä. Reaktioliuoksen lämpötila palautetaan sitten vähitellen huoneen lämpötilaan. Tämä liuos lisätään sitten toiseen litiumdi-isopropyyliamidia sisältävään liuokseen, joka valmistetaan in situ inertissä ilmakehässä, mielellään argon-ilmakehässä, ja alennetussa lämpötilassa (esim. -78°C) käyttäen kuivaa liuotinta. Sitten reaktioseos lämmitetään jälleen huoneen lämpötilaan, jossa sitä sekoitetaan pitkähkön ajanjakson ajan, mielellään 10 - 20 tuntia, mieluiten noin 15 tuntia. Sitten liuos tehdään happamaksi ja tuote otetaan talteen perinteisillä menetelmillä.

Kaavan 7 mukaiset yhdisteet, sinkkikloridisuolat, valmistetaan olosuhteissa, joissa ei ole läsnä vettä eikä happea. Liuottimena voidaan käyttää kuivaa, eetterin tyyppistä liuotinta, kuten dialkyylieetteriä tai syklistä eetteriä, kuten furaania tai pyraania, erityisesti tetrahydrofuraania. Kaavan 6 mukaisen yhdisteen liuos valmistetaan ensin inertissä ilmakehässä, kuten argon- tai typpi-ilmakehässä, minkä jälkeen siihen lisätään vahvaa emästä, kuten n-butyylilitiumia (noin 10 % molaarisena ylimääränä). Tämä reaktio aloitetaan alennetussa, alueella -10 - +10°C olevassa lämpötilassa, mielellään noin 0°C:ssa. Reaktioseosta sekoitetaan lyhyen ajanjakson ajan, 30 minuutista 2 tuntiin, minkä jälkeen siihen lisätään noin 10 % molaarinen ylimäärä reaktion liuotti-

meen liuotettua sintrattua sinkkikloridia. Tätä seosta sekoitetaan edelleen 1-3 tuntia noin lähtölämpötilassa, minkä jälkeen lämpötila nostetaan noin ympäristön lämpötilaan 10-40 minuutiksi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan liittämällä kaavan 7 mukaiset ZnCl-suolat kaavan 8 mukaiseen, halogeenilla substituoituneeseen, fenyyliin perustuvaan yksikköön, jossa A on vety tai suojattu happo, alkoholi, aldehydi tai ketoni tai vety. Näitä viimeksi mainittuja yhdisteitä, suojattua happoa, jne. on saatavana kemikaalien valmistajilta tai niitä voidaan valmistaa julkaistujen menetelmien mukaisesti. Mikäli lähtömateriaali on happo, niin se esteröidään palautusjäähdyttämällä sitä sopivassa alkoholiliuoksessa tionyylikloridin läsnäollessa. Toivottu esteri saadaan palautusjäähdyttämällä 2-5 tuntia. Esteri otetaan talteen ja puhdistetaan perinteisin menetelmin. Kaikki alkoholit, aldehydit ja ketonit voidaan suojata muodostamalla vastaavasti eetereitä ja estereitä, asetaaleja tai ketaaleja tunnetuilla menetelmillä, joita on esimerkiksi kuvattu teoksissa McOmie, Plenum Publishing Press, 1973 ja Protecting Groups, toim. Greene, John Wiley & Sons, 1981.

Arvon n suurentamiseksi, mikäli tällaisia yhdisteitä ei ole saatavana kaupallisista lähteistä, halogeenilla substituoituneen bentsoehapon tai fenyylialkyylihapon homologit homologoidaan käsittelemällä niitä toistuvasti Arndt-Eistertin mukaisissa olosuhteissa. Sitten nämä hapot esteröidään edellisessä kappaleessa kuvattua yleistä menettelytapaa käyttäen. Näistä hapoista voidaan myös valmistaa vastaava alkoholi tai aldehydi, jota voidaan käyttää esteröinnin tai asetaalin muodostamisen tai muun samankaltaisen suojaavan reaktion jälkeen seuraavassa kytkentäreaktiossa.

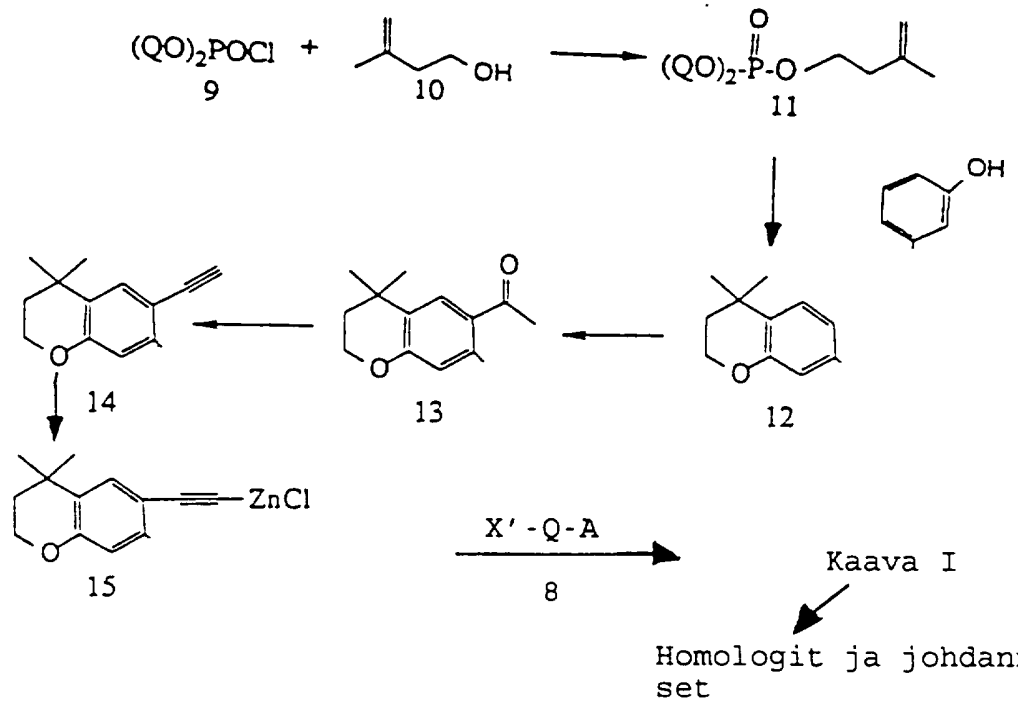
Kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi (kytkentäreaktion avulla) kaavan 8 mukainen yhdiste liuotetaan ensin kuivaan reaktioliuottimeen. Kaavan 8 mukaista yhdistettä käytetään määränä, joka vastaa arviolta kaavan 7 mukaisen yhdis-

teen molaarista konsentraatiota. Tämä liuos lisätään suspensioon, joka sisältää tetrakistrifenyylifosfiinipalladiumia (noin 5-10 % moolimäärä reaktanttien suhteen) reaktion liuottimessa, noin alueella -10 - +10°C olevassa lämpötilassa. Tätä seosta sekoitetaan lyhyesti, noin 15 minuuttia. Tähän juuri valmistettuun liuokseen lisätään sitten kaavan 7 mukaisen yhdisteen edeltä käsin valmistettu liuos noin huoneen lämpötilassa. Tätä liuosta sekoitetaan pitkähkön ajanjakson ajan, noin 15-25 tuntia, huoneen lämpötilassa. Sitten reaktio sammutetaan hapolla ja tuote erotetaan ja puhdistetaan perinteisillä menetelmillä, jolloin saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä.

Vaihtoehtoinen menetelmä yhdisteiden, joissa n on 1-5, valmistamiseksi on homologoida kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa n = 0 ja A on happofunktio käyttäen edellä mainittua Arndt-Eistertin menetelmää.

Kaavan I, jossa X on happi, mukaiset yhdisteet valmistetaan reaktiokaavion II mukaisesti.

Reaktiokaavio II



Tässä, kuten reaktiokaavion I yhteydessä, A on happo tai esteri ja X' voi olla Br, Cl tai I. Br ja I ovat kuitenkin edullisia.

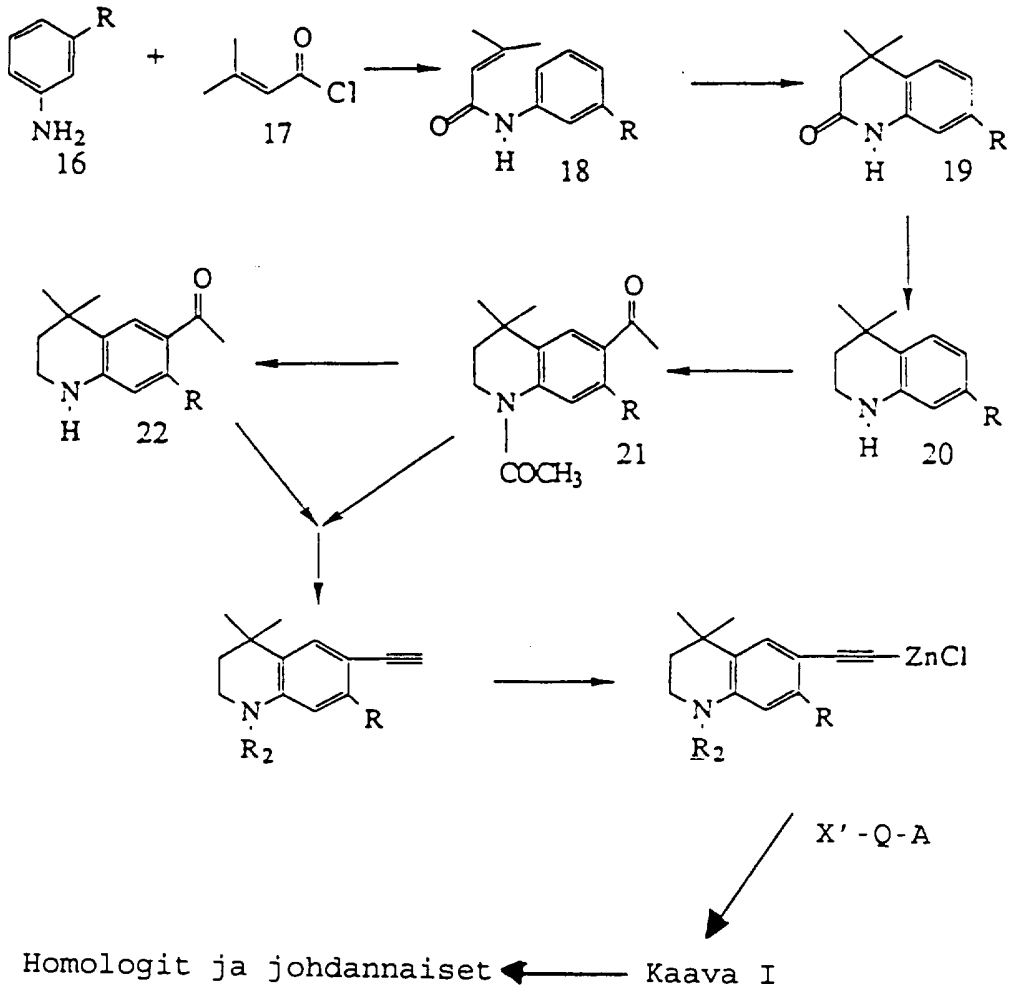
Nämä yhdisteet valmistetaan seuraavasti. Kaavan 11 mukainen fosfaatti valmistetaan vastaavasta difenyylikloorifosfaatista ja 3-metyyli-3-buten-1-olista, joita on saatavana yhtiöstä Aldrich, tai joita voidaan valmistaa alalla tunnetuilla menetelmillä. Kaavan 11 mukainen yhdiste valmistetaan edullisesti liuottamalla kaavan 10 mukaista alkoholia noin 10 % ylimäärään pyridiiniä tai vastaavaa inertissä ilmakehässä, joka on jäähdytetty noin -10 - +10°C:n lämpötilaan. Tämä liuos lisätään sitten pisaroittain inertissä ilmakehässä liuokseen, joka sisältää difenyylikloorifosfaattia noin yhtä suuressa määrässä reaktion liuotinta. Reaktiossa käytetään noin 2-5 % molaarista ylimäärää difenyylikloorifosfaattia alkoholiin verrattuna. Ilmakehä voi olla argonia, typpeä tai muuta inerttiä kaasua. Seosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 1-5 tuntia, mielellään 3 tuntia, reaktion toteuttamiseksi. Sitten tuote otetaan talteen tavanomaisilla menetelmillä.

Tämän jälkeen edellisen kappaleen difenyylifosfaattiesteri (kaava 11) saatetaan reagoimaan fenolin kanssa kaavan 12 mukaisen yhdisteen muodostamiseksi. Esimerkiksi, fenoli lisätään pulloon, joka sisältää jo tina(IV)kloridia argonilmakehässä, joka on jäähdytetty -10 - +10°C:n lämpötilaan. Sen jälkeen, kun tätä yhdistelmää on sekoitettu molellisesti noin 15 minuutista noin tuntiin alennetussa lämpötilassa, fosfaatti lisätään alennetussa lämpötilassa. Nämä molemmat vaiheet toteutetaan inertissä ilmakehässä, kuten argon- tai typpi-ilmakehässä. Kun fosfaatin lisääminen on saatu suoritetuksi loppuun, seosta sekoitetaan noin ympäristön lämpötilassa korkeintaan 24 tuntia. Sitten reaktio sammutetaan alkalimetalliemäksen tai vastaavaan laimealla vesiliuoksella. Tuote otetaan talteen uuttamalla ja muilla tavanomaisilla menetelmillä.

Sitten kaavan 12 mukaisia yhdisteitä käsitellään peräkkäin tavalla, joka kuvataan reaktiokaavion I peräkkäisissä vaiheissa ketonin, asetyleenisen yhdisteen ja sen ZnCl-suolojen valmistuksen, kytkentäreaktion ja sitten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksen yhteydessä.

Mikäli X on typpi, niin tällaiset yhdisteet voidaan valmistaa seuraavan reaktiokaavion mukaisesti:

Reaktiokaavio III



Tässä, kuten edelläkin, A on esteri tai happo. R_2 voi olla vety tai suojaava ryhmä kuten $-COCH_3$. X' voi olla Br, Cl tai I. Br ja I ovat kuitenkin edullisia.

Tetrahydrokinoliiniryhmä, jossa siis X on typpi, valmistetaan osittain menetelmällä, joka kuvataan julkaistussa EP-patenttihakemuksessa 0 130 795. Ensiksi, 3-metyylikrotonoyylikloridi saatetaan reagoimaan aniliinin kanssa amidin (kaava 18) saamiseksi. Sitten tämä amidi syklisoidaan alumiinikloridin avulla ilman liuotinta, jolloin saadaan yhdiste 19. Tämän jälkeen käytetään litiumalumiinihydridiä tai muuta hyväksyttävää saman tyyppistä pelkistintä 2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin pelkistämiseksi, mielellään inertissä liuottimessa kuten dietyylieetterissä. Sitten tämä amiini asetyloidaan käyttäen asetyylikloridia polaarisessa liuottimessa kuten pyridiinissä, mitä seuraa asetyloiminen alumiinikloridin läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan 21 mukainen yhdiste. Sitten kaavan 21 mukainen yhdiste hydrolysoidaan emäksen avulla, jolloin saadaan kaavan 22 mukainen sekundäärinen amiini. Kaavan 22 mukaista yhdistettä käsitellään reaktiokaaviossa I yhdisteiden 6 ja 7 valmistuksen yhteydessä kuvatulla tavalla kuvioiden 23 ja 24 mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, vastaavasti. Kaavan 25 mukainen yhdiste kytketään aikaisemmin kuvatulla tavalla kaavan I mukaisten yhdisteiden muodostamiseksi.

Kaavaa I vastaavat hapot ja suolat saadaan helposti vastaavista estereistä. Emäksinen saippuointi alkalimetalliemäksellä tuottaa hapon. Esimerkiksi, kaavaa I mukainen esteri voidaan liuottaa polaariseen liuottimeen, kuten alkanoliin, mielellään inertissä ilmakehässä huoneen lämpötilassa, yhdessä emäksen, esimerkiksi kaliumhydroksidin, noin kolminkertaisen molaarisen ylimäärän kanssa. Liuosta sekoitetaan pitkähkön ajanjakson ajan, 15-20 tuntia, jäähdytetään, tehdään happamaksi ja hydrolysaatti otetaan talteen perinteisillä menetelmillä.

Seuraavien esimerkkien A-I tarkoituksena on havainnollistaa keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistuksessa käytettävien lähtöaineiden valmistusta.

Esimerkki A

Fenyyli-3-metyylibut-2-enyylisulfidi

Seosta, joka sisältää 14,91 g (135,324 mmoolia) tiofenolia ja 5,5 g (137,5 mmoolia) yhdistettä NaOH 100 millilitrassa asetonia, kuumennettiin palautusjäähdyttäen 2,5 tuntia, minkä jälkeen siihen lisättiin pisaroittain liuos, joka sisältää 20 g (134,19 mmoolia) 1-bromi-3-metyyli-2-buteenia 20 millilitrassa asetonia. Tätä liuosta palautusjäähdytettiin 40 tuntia, minkä jälkeen sitä sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 tuntia. Liuotin poistettiin vakuumissa, jäännös sekoitettiin veteen ja uutettiin 3 x 50 millilitralla eetteriä. Eetteriuutteet yhdistettiin ja pestiin 3 x 30 millilitralla 5 % NaOH-liuosta, sitten vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivattiin ($MgSO_4$). Liuotin poistettiin vakuumissa ja jäännöstä puhdistettiin edelleen täytekappalekolonnilla ("Kugelrohr") tislaamalla (80°C, 0,75 mm), jolloin otsikon mukaista yhdistettä saatiin vaaleankeltaisena öljynä. PMR ($CDCl_3$) :δ 1,57 (3H, s), 1,69 (3H, s), 3,52 (2H, d, J~7,7Hz), 5,29 (1H, t, J~7,7Hz), 7,14 (1H, t, J~7,0Hz), 7,24 (2H, t, J~7,0Hz), 7,32 (2H, d, J~7,0Hz).

Samalla tavalla menettelemällä, mutta korvaamalla tiofenoli sopivalla 3-alkyylitiofenolilla, voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

3-metyylifenyyli-3-metyylibut-2-enyylisulfidi;
3-etyylifenyyli-3-metyylibut-2-enyylisulfidi;
3-propyylifenyyli-3-metyylibut-2-enyylisulfidi;
3-butyylifenyyli-3-metyylibut-2-enyylisulfidi;
3-pentyylifenyyli-3-metyylibut-2-enyylisulfidi; sekä
3-heksyylifenyyli-3-metyylibut-2-enyylisulfidi.

Esimerkki B

4,4-dimetyylitiokromaani

Liuokseen, joka sisältää 15,48 g (86,824 mmoolia) fenyyli-3-metyylibut-2-enyylisulfidia (esimerkistä 1) 160 millilitrassa bentseeniä, lisättiin peräkkäin 12,6 g (88,767 mmoolia) fosforipentoksidia ja 11 ml 85-prosenttista fosforihappoa. Tätä liuosta palautusjäähdytettiin voimakkaasti sekoittaen

argon-ilmakehässä 20 tuntia, minkä jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Ylempi orgaaninen kerros dekantoitiin ja siirappimainen jäännös uutettiin 3 x 50 millilitralla eetteriä. Orgaaniset fraktiot yhdistettiin ja pestiin vedellä, kylläisellä $NaHCO_3$- ja kylläisellä NaCl-liuoksella, ja kuivattiin ($MgSO_4$). Liuotin poistettiin vakuumissa ja jäännös puhdistettiin täytekappalekolonnin ("Kugelrohr") avulla tislaamalla (80°C, 0,5 mm), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä vaaleankeltaisena öljynä. PMR ($CDCl_3$) : δ 1,30 (6H, s), 1,90-1,95 (2H, m), 2,95-3,00 (2H, m), 6,96-7,00 (2H, m), 7,04-7,07 (1H, m), 7,30-7,33 (1H, m).

Tätä samaa menetelmää voidaan käyttää 6-alkyylianalogien valmistamiseksi, joista analogeista esimerkkinä mainittakoon seuraavat yhdisteet:
4,4,7-trimetyylitiokromaani;
4,4-dimetyyli-7-etyylitiokromaani;
4,4-dimetyyli-7-propyylitiokromaani;
4,4-dimetyyli-7-butyylitiokromaani sekä
4,4-dimetyyli-7-heksyylitiokromaani.

Esimerkki C

4,4-dimetyyli-6-asetyylitiokromaani

Liuos, joka sisältää 14,3 g (80,21 mmoolia) 4,4-dimetyylitiokromaania (esimerkistä 2) sekä 6,76 g (86,12 mmoolia) asetyylikloridia 65 millilitrassa bentseeniä, jäähdytettiin jäähauteessa ja siihen lisättiin pisaroittain 26,712 g (102,54 mmoolia) tina(IV)kloridia. Tätä seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 12 tuntia, sitten siihen lisättiin 65 ml vettä ja 33 ml väkevää kloorivetyä, ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen 0,5 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, minkä jälkeen orgaaninen kerros erotettiin ja vesikerros uutettiin 5 x 50 millilitralla bentseeniä. Talteenotetut orgaaniset fraktiot yhdistettiin ja pestiin 5 % natriumkarbonaattiliuoksella, vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella, minkä jälkeen ne kuivattiin ($MgSO_4$). Liuotin poistettiin vakuumissa, ja jäännös puhdistettiin pikakromatografisesti (silika; 5 % etyyliasetaatti heksaanissa), mitä

seurasi tislaus täytekappalekolonnia (150°C, 0,7 mm) käyttäen, jolloin otsikon mukaista yhdistettä saatiin vaaleankeltaisena öljynä. PMR ($CDCl_3$): δ 1,35 (6H, s), 1,92-1,98 (2H, m) 2,54 (3H, s), 3,02-3,08 (2H, m), 7,13 (1H, d, J~8,6Hz), 7,58 (1H, dd, J~8,6Hz, 2Hz), 7,99 (1H, d, J~2Hz).

Tällä menetelmällä asetyloidaan kaikki ne yhdisteet, jotka voidaan valmistaa esimerkin 2 mukaisella menetelmällä.

Esimerkki D

4,4-dimetyyli-6-etynyylitiokromaani

Liuokseen, joka sisältää 1,441 g (14,2405 mmoolia) di-isopropyyliamiinia 30 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania argon ilmakehässä -78°C:n lämpötilassa, lisättiin pisaroittain 9 ml 1,6 M (14,4 mmoolia) n-butyylilitiumia heksaanissa. Sen jälkeen, kun tätä liuosta oli sekoitettu -78°C:n lämpötilassa 1 tunnin ajan, siihen lisättiin pisaroittain liuos, joka sisältää 2,95 g (13,389 mmoolia) 4,4-dimetyyli-6-asetyylitiokromaania (esimerkistä 3) 5 millilitrassa kuivaa tetrahydrofuraania. Sen jälkeen, kun liuosta oli sekoitettu edelleen tunnin ajan -78°C:n lämpötilassa, siihen lisättiin 2,507 g (14,53 mmoolia) dietyylikloorifosfaattia, ja sen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan, jossa sitä sekoitettiin 3,75 tuntia. Tämä liuos siirrettiin sitten kaksipäisen neulan avulla liuokseen, joka sisältää litiumdi-isopropyyliamidia [valmistettu käyttäen 2,882 g (28,481 mmoolia) di-isopropyyliamiinia ja 18 ml 1,6 M (28,8 mmoolia) n-butyylilitiumia heksaanissa] 60 millilitrassa kuivaa tetrahydrofuraania, -78°C:n lämpötilassa. Jäähdytyshaude poistettiin ja liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15 tuntia, minkä jälkeen se sammutettiin vedellä ja tehtiin happamaksi pH-arvoon 1 3 N kloorivedyllä. Seos uutettiin 5 x 50 millilitralla pentaania ja yhdistetyt orgaaniset fraktiot pestiin 3 N kloorivedyllä, vedellä, kylläisellä $NaHCO_3$- ja kylläisellä NaCl-liuoksella, ja kuivattiin sitten ($MgSO_4$). Liuotin poistettiin vakuumissa ja jäännös puhdistettiin täytekappalekolonnilla ("Kugelrohr") tislaamalla (100°C, 0,7 mm), jolloin otsikon mukaista yhdistettä saatiin vaaleankeltaisena kiin-

toaineena. PMR ($CDCl_3$): δ 1,34 (6H, s), 1,94-1,99 (2H, m), 3,04-3,08 (3H, m), 7.06 (1H, d, J~8,4Hz), 7,17 (1H, dd, J~8,4Hz, 2,1Hz), 7,51 (1H, d, J~2,1Hz).

Kaikkien esimerkin 3 mukaisesti valmistettujen yhdisteiden asetyyliryhmä voidaan muuntaa samalla tavalla funktionaaliseksi etynyyliryhmäksi.

Esimerkki E

Etyyli-4-jodibentsoaatti

Suspensioon, joka sisältää 10 g (40,32 mmoolia) 4-jodibentsoehappoa 100 millilitrassa absoluuttista etanolia, lisättiin 2 ml tionyylikloridia, ja sitten seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 3 tuntia. Liuotin poistettiin vakuumissa ja jäännös liuotettiin 100 millilitraan eetteriä. Eetteriliuos pestiin kylläisellä $NaHCO_3$- ja kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivattiin ($MgSO_4$). Liuotin poistettiin vakuumissa ja jäännös tislattiin täytekappalekolonnilla (100°C; 0,55 mm), jolloin otsikon mukaista yhdistettä saatiin värittömänä öljynä. PMR ($CDCl_3$): δ 1,42 (3H, t, J~7Hz), 4,4 (2H, q, J~7Hz), 7,8 (4H).

Tällä samalla tavalla, mutta korvaamalla 4-jodibentsoehappo sopivalla hapolla, voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:
etyyli-4-jodifenyyliasetaatti;
etyyli-3-(4-jodifenyyli)propionaatti;
etyyli-4-(4-jodifenyyli)butanoaatti; sekä
etyyli-5-(4-jodifenyyli)pentanoaatti.

Esimerkki F

Difenyyli-3-metyyli-3-buten-1-yylifosfaatti

Jäissä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisältää 12,2 g (141,65 mmoolia) 3-metyyli-3-buten-1-olia (Aldrich) sekä 11,9 g (150,44 mmoolia) pyridiiniä 100 millilitrassa tetrahydrofuraania, lisättiin pisaroittain argon-ilmakehässä liuos, joka sisältää 38,5 g (143,21 mmoolia) difenyylikloorifosfaattia 100 millilitrassa tetrahydrofuraania. Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 3 tuntia, minkä jälkeen se jäähdytettiin

ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin vakuumissa ja jäännös liuotettiin 400 millilitraan eetterin ja heksaanin 1:1-seosta, pestiin sitten 2 x 200 millilitralla vettä, 75 millilitralla kylläistä NaCl-liuosta ja kuivattiin ($MgSO_4$). Liuotin poistettiin vakuumissa, jolloin otsikon mukaista yhdistettä saatiin vaaleankeltaisena öljynä. PMR ($CDCl_3$): δ 1,69 (3H, s), 2,37 (2H, t, J~7Hz), 4,32 (2H, q, J~7Hz), 4,72 (1H, s), 4,80 (1H), 7,10-7,35 (10H, m).

Esimerkki G

4,4-dimetyylikromaani

Kuivaan, jäissä jäähdytettyyn pulloon, joka sisältää 34,95 g (0,134 moolia) tina(IV)kloridia, lisättiin nopeasti argon-ilmakehässä 63,0 g, (0,669 moolia) fenolia. Seosta sekoitettiin 0 C:n lämpötilassa 0,5 tuntia, minkä jälkeen siihen lisättiin 43,0 g (0,135 moolia) difenyyli-3-metyyli-3-buten-1-yylifosfaattia, mitä seurasi huuhtelu 5 millilitralla rikkihiiltä. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 21 tuntia, minkä jälkeen se sammutettiin kaatamalla se 700 grammaan jäi-tä ja 1 litraan 1,5 N NaOH-liuosta. Seos uutettiin 1 x 600 millilitralla ja 2 x 300 millilitralla eetteriä. Yhdistetyt eetterifraktiot pestiin 2 N NaOH-liuoksella, kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivattiin ($MgSO_4$). Liuotin poistettiin vakuumissa ja jäännös puhdistettiin pikakromatografisesti (silika; 2 % eetteri heksaanissa), jolloin otsikon mukaista yhdistettä saatiin värittömänä öljynä. PMR ($CDCl_3$) : δ 1,34 AE6HCA 1° 80-1° 85 AE2HA mÇÀ 4° 15-4° 20 AE2HÀ mÇÀ 6° 80 AE1HÀ ddÀ J~8,1Hz, 1,5Hz), 6,87 (1H, td, J~8,1Hz, 1,5Hz), 7,07 (1H, td, J~8,1Hz, 1,5Hz), 7,26 (1H, dd, J~8,1Hz, 1,5Hz).

Esimerkki H

4,4-dimetyyli-6-asetyylikromaani

Sekoitettuun liuokseen, joka sisältää 7,94 g (48,9425 mmoolia) 4,4-dimetyylikromaania (esimerkistä 8) 70 millilitrassa nitrometaania, lisätään argon-ilmakehässä 4,0 g (50,96 mmoolia) asetyylikloridia, sitten 6,8 g (51 mmoolia) alumiini-

kloridia. Tätä seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5,5 tuntia, ja jäähdytettiin sitten jäähauteessa, minkä jälkeen siihen lisättiin hitaasti 70 ml 6N kloorivetyä. Tuloksena olevaa seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 10 minuuttia, käsiteltiin sitten 100 millilitralla eetteriä, minkä jälkeen orgaaninen kerros erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kylläisellä $NaHCO_3$- ja kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivattiin ($MgSO_4$). Liuotin poistettiin vakuumissa ja jäännös puhdistettiin pikakromatografisesti (silika; 10 % etyyliasetaatti heksaanissa). Tätä seurasi tislaaminen täytekappalekolonnilla ("Kugelrohr"; 95 - 100°C; 0,15 mm), jolloin otsikon mukaista yhdistettä saatiin värittömänä öljynä. PMR ($CDCl_3$): δ 1,40 (6H), 1,95-2,00 (2H, m), 2,58 (3H), 4,25-4,30 (2H, m), 6,83 (1H, d, J~8,0Hz), 7,62 (1H, dd, J~8,0Hz, 1,5Hz), 8,00 (1H, d, J~1,5Hz).

Esimerkki I

4,4-dimetyyli-6-etynyylikromaani

Liuokseen, joka sisältää 2,47 g (24,41 mmoolia) di-isopropyyliamiinia 40 millilitrassa kuivaa tetrahydrofuraania argonilmakehässä -78°C:n lämpötilassa, lisättiin pisaroittain 15,2 ml 1,6 M (24,32 mmoolia) n-butyylilitiumia heksaanissa. Tätä seosta sekoitettiin -78°C:n lämpötilassa 1 tunnin ajan, minkä jälkeen siihen lisättiin pisaroittain liuos, joka sisältää 4,98 g (24,38 mmoolia) 4,4-dimetyyli-6-asetyylikromaania (esimerkistä 9) 4 millilitrassa kuivaa tetrahydrofuraania. Sen jälkeen, kun liuosta oli sekoitettu -78°C:n lämpötilassa 1 tunnin ajan, siihen lisättiin 4,2 g (24,36 mmoolia) dietyylikloorifosfaattia. Sitten jäähdytyshaude poistettiin, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2,75 tuntia. Sitten tämä liuos siirrettiin kaksipäisen neulan avulla liuokseen, joka sisältää litiumdi-isopropyyliamidia [valmistettu käyttäen 4,95 g (48,92 mmoolia) di-isopropyyliamiinia ja 30,5 ml 1,6 M (48,8 mmoolia) n-butyylilitiumia heksaanissa] 80 millilitrassa kuivaa tetrahydrofuraania -78°C:n lämpötilassa. Jäähdytyshaude poistettiin ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia, minkä jälkeen se sammutettiin 50 millilitralla vettä ja 25 millilitralla 3

N kloorivetyä. Seos uutettiin 2 x 100 millilitralla ja 3 x 50 millilitralla pentaania, ja yhdistetyt orgaaniset fraktiot pestiin 3 N kloorivedyllä, vedellä, kylläisellä $NaHCO_3$- ja kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivattiin ($MgSO_4$). Tämän jälkeen liuotin poistettiin vakuumissa ja jäännös puhdistettiin pikakromatografisesti (silika; 10 % etyyliasetaatti heksaanissa), mitä seurasi tislaaminen täytekappalekolonnilla ("Kugelrohr"; 70 C; 0,35 mm), jolloin otsikon mukaista yhdistettä saatiin värittömänä kiteisenä kiintoaineena. PMR ($CDCl_4$): δ 1,33 (6H), 1,81-1,86 (2H, m), 3,00 (1H, s), 4,19-4,24 (2H, m), 6,75 (1H, d, J~8,5Hz), 7, 22 (1H, dd, J~8,5Hz, 2,3Hz), 7,44 (1H, d, J~2,3Hz).

Seuraavassa on kuvattu keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta esimerkkien 1-8 avulla.

Esimerkki 1

Etyyli-4-[4,4-dimetyylitiokroman-6-yyli-etynyyli]bentsoaatti

Tässä menetelmässä käytetyt reaktioastiat kuivattiin liekin avulla vakuumia hyväksi käyttäen, ja kaikki toimenpiteet toteutettiin hapettomassa argon- tai typpi-ilmakehässä. Liuokseen, joka sisältää 533,9 mg (2,6389 mmoolia) 4,4-dimetyyli-6-etynyylitiokromaania (esimerkistä 4) 4 millilitrassa kuivaa tetrahydrofuraania 0°C:n lämpötilassa, lisättiin pisaroittain 1,7 ml 1,6 M (2,72 mmoolia) n-butyylilitiumia heksaanissa. Sitä sekoitettiin 0°C:n lämpötilassa 10 minuuttia ja huoneen lämpötilassa 15 minuuttia, jäähdytettiin uudestaan 0°C:n lämpötilaan, minkä jälkeen siihen lisättiin kaksipäisellä neulalla liuos, joka sisältää 410 mg (3,005 mmoolia) sintrattua sinkkikloridia $ZnCl_2$ 4 millilitrassa kuivaa tetrahydrofuraania. Sitten liuosta sekoitettiin 0°C:n lämpötilassa 45 minuuttia, sitten huoneen lämpötilassa 20 minuuttia. Liuos, joka sisältää 724,4 mg (2,6243 mmoolia) etyyli-4-jodibentsoaattia (esimerkistä 5) 4 millilitrassa kuivaa tetrahydrofuraania, siirrettiin kaksipäisellä neulalla suspensioon, joka sisältää 520 mg (0,45 mmoolia) tetrakistrifenyylifosfiinipalladiumia 5 millilitrassa kuivaa tetrahydrofuraania, ja sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa

20 minuuttia, minkä jälkeen siihen lisättiin kaksipäisellä neulalla edellä valmistettua alkynyylisinkkikloridin liuosta. Tätä seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia, minkä jälkeen se sammutettiin jäällä ja 30 millilitralla 3 N kloorivetyä. Tuote otettiin talteen uuttamalla 3 x 75 millilitralla eetteriä. Eetterifraktiot yhdistettiin ja pestiin peräkkäin kylläisellä $NaHCO_3$- ja kylläisellä NaCl-liuoksella, ja kuivattiin ($MgSO_4$). Liuotin poistettiin vakuumissa ja jäännös puhdistettiin pikakromatografisesti (silika; 5 % etyyliasetaattia heksaanissa), mitä seurasi HPLC-käsittely (Whatman Partisil M-9 10/50; 4 % etyyliasetaattia heksaanissa), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä värittömänä öljynä. PMR ($CDCl_3$) : δ 1,36 (6H), 1,42 (3H, t, J~7Hz), 1,93-1,99 (2H, m), 3,03-3,08 (2H, m), 4,40 (2H, q, J~7Hz), 7,09 (1H, d, J~8,4Hz), 7,22 (1H, dd, J~8,4Hz, 2,1Hz), 7,56 (1H, d, J~2,1Hz), 7,59 (2H, d, J~7,8Hz), 8,04 (2H, d, J~7,8Hz).

Esimerkki 2

Etyyli-4-[4,4-dimetyylikroman-6-yylietynyyli]bentsoaatti

Tässä menetelmässä käytetyt reaktioastiat kuivattiin liekin avulla vakuumia hyväksikäyttäen, ja kaikki toimenpiteet toteutettiin hapettomassa argon- tai typpi-ilmakehässä. Liuokseen, joka sisältää 509,4 mg (2,74 mmoolia) 4,4-dimetyyli-6-etynyylikromaania 4 (esimerkistä 10) millilitrassa kuivaa tetrahydrofuraania 0°C:n lämpötilassa, lisättiin pisaroittain 1,72 ml 1,6 M (2,75 mmoolia) n-butyylilitiumia heksaanissa. Sekoittaminen aloitettiin 0°C:n lämpötilassa 30 minuutin ajan, ja sitä jatkettiin huoneen lämpötilassa 15 minuuttia, minkä jälkeen liuos jäähdytettiin uudestaan 0°C:n lämpötilaan, ja siihen lisättiin kaksipäistä neulaa käyttäen liuos, joka sisältää 380 mg (2,79 mmoolia) sintrattua sinkkikloridia 5 millilitrassa kuivaa tetrahydrofuraania. Tuloksena olevaa liuosta sekoitettiin 0°C:n lämpötilassa 1 tunti, ja sitten huoneen lämpötilassa 15 minuuttia. Liuos, joka sisältää 628,6 mg (2,74 mmoolia) etyyli-4-bromibentsoaattia 4 millilitrassa kuivaa tetrahydrofuraania, siirrettiin kaksipäisellä neulalla suspensioon, joka sisältää 380 mg (0,33

mmoolia) tetrakistri-fenyylifosfiinipalladiumia 5 millilitrassa kuivaa tetrahydrofuraania, ja tätä seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15 minuuttia, minkä jälkeen siihen lisättiin kaksipäisellä neulalla edellä valmistettua alkynyylisinkkiliuosta. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 20 tuntia ja sammutettiin sitten jäällä ja 30 millilitralla 3 N kloorivetyä. Seos uutettiin 3 x 75 millilitralla eetteriä ja eetteriuutteet yhdistettiin ja pestiin peräkkäin kylläisellä $NaHCO_3$- ja kylläisellä NaCl-liuoksella, minkä jälkeen se kuivattiin ($MgSO_4$). Liuotin poistettiin vakuumissa ja jäännös puhdistettiin edelleen pikakromatografisesti (silika; 10 % etyyliasetaattia heksaanissa), jolloin otsikon mukaista yhdistettä saatiin valkoisena kiintoaineena. PMR ($CDCl_3$): δ 1,36 (6H), 1,42 (3H, t, J 7,3Hz), 1,82-1,86 (2H, m), 4,21-4,25 (2H, m), 4,40 (2H, q, J~7,3Hz), 6,79 (1H, d, J~8,1Hz), 7,28 (1H, dd, J~8,1Hz, 2,2Hz), 7,50 (1H, d, J~2,2Hz), 7,58 (2H, d, J~8,7Hz), 8,03 (2H, d, J~8,7Hz).

Esimerkki 3

4-[4,4-dimetyylikroman-6-yylietynyyli]bentsoehappo ja

4-[4,4-dimetyylitiokroman-6-yylietynyyli]bentsoehappo

Tässä menetelmässä käytetystä absoluuttisesta etanolista poistettiin kaasut vakuumin avulla, kuplittamalla samanaikaisesti sen läpi typpeä. Liuokseen, joka sisältää 101,1 mg (0,30 mmoolia) etyyli-4-[(4,4-dimetyylikroman-6-yyli)etynyyli]bentsoaattia (esimerkistä 11) 2 millilitrassa etanolia, lisättiin argonilmakehässä 0,7 ml kaliumhydroksidin 1,81 M (1,27 mmoolia) vesi-etanoli-liuosta. Tätä seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 60 tuntia, minkä jälkeen liuotin poistettiin vakuumissa. Jäännös liuotettiin 25 millilitraan vettä ja uutettiin 25 millilitralla eetteriä ja eetteriuute heitettiin pois. Vesikerros tehtiin happamaksi jääetikalla ja uutettiin 4 x 50 millilitralla eetteriä. Eetteriuutteet yhdistettiin ja pestiin vedellä, sitten kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivattiin ($MgSO_4$). Sitten liuotin poistettiin vakuumissa, jolloin otsikon mukaista yhdistettä saatiin valkoisena kiintoaineena. PMR ($(CD_3)_2CO$): δ 1,39 (6H), 1,86-1,90

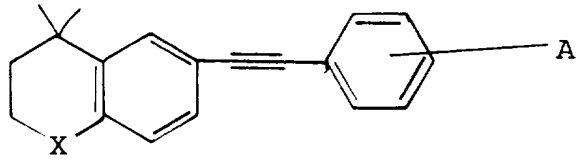
(2H, m), 4,23-4,27 (2H, m), 6,79 (1H, d, J~8,4Hz), 7,28 (1H, dd, J~8,4Hz, 1,9Hz), 7,50 (1H, d, J~1,9Hz), 7,61 (2H, d, J~8,3Hz), 8,08 (2H, d, J~8,3Hz).

4-[4,4-dimetyylitiokroman-6-yylietynyyli]bentsoehappo syntetoitiin valkoisena kiintoaineena edellä kuvatulla yleisellä menetelmällä, käyttäen siitä kuitenkin etyyli-4-[4,4-dimetyylitiokroman-6-yylietynyyli]bentsoaattia (esimerkistä 6). PMR ($(CD_3)_2CO$): δ 1,34(6H), 1,93-1,98 (2H, m), 3,06-3,10 (2H, m), 7,09 (1H, d, J~8,5Hz), 7,23 (1H, dd, J~8,5 Hz, 1,7Hz), 7,62 (1H, d, J~1,7Hz), 7,63 (2H, d, J~9,0Hz), 8,03 (2H, d, J~9,0Hz).

Keksinnön mukaiset esterit voidaan muuntaa vastaaviksi hapoiksi tällä samalla menetelmällä.

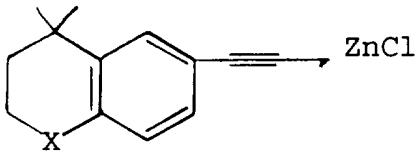
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I mukaisen 6-[2-(4,4-dimetyylikroman-6-yyli)- ja 6-[2-(4,4-dimetyylitiokroman-6-yyli)etynyyli] bentsoehapon tai -bentsoaatin johdannaisen valmistamiseksi, jolla on retiinihapon kaltaista aktiivisuutta

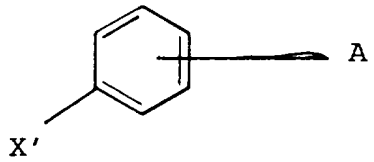


I

jossa X on S tai O; ja A on happo tai esteri; tai hapon farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että menetelmässä kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa yhdisteen $Pd(PQ_3)_4$ (Q on fenyyli) tai muun samankaltaisen kompleksin läsnäollessa



II



III

jossa X' on halogeeni, mielellään I; X on edellä esitetyn määritelmän mukainen; ja A on happo tai esteri tai hapon farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jolloin saadaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että A on suojattu happo.

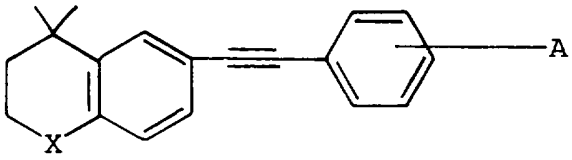
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että tuloksena oleva yhdiste on etyyli-6-[2-(4,4-dimetyylitiokroman-6-yyli)etynyyli]bentsoaatti.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että tuloksena oleva yhdiste on etyyli-6-[2-(4,4-dimetyylikroman-6-yyli)etynyyli]bentsoaatti.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että sillä saadaan 6-[2-(4,4-dimetyylitiokroman-6-yyli)etynyyli]bentsoehappoa, 6-[2-(4,4-dimetyylikroman-6-yyli)etynyyli]bentsoehappoa tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

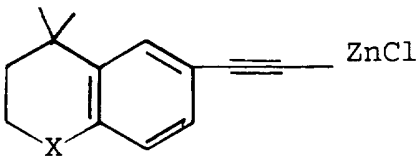
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av ett derivat av en 6-[2-(4,4-dimetylkroman-6-yl)- och 6-[2-(4,4-dimetyltiokroman-6-yl)etynyl]bensoesyra eller -bensoat med formeln I, och med retinsyralik aktivitet,

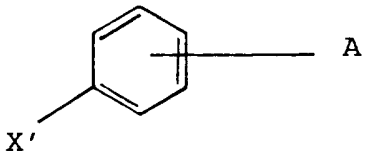


I

vari X är S eller O och A är en syra eller en ester, eller framställning av syrans farmaceutiskt acceptabla salt, **kännetecknat** av att i förfarandet en förening med formeln II omsättes med en förening med formeln III i närvaro av föreningen $Pd(PQ_3)_4$ (Q är fenyl) eller något annat likadat komplex



II



III

vari X' är en halogen, företrädesvis I; X är som definierats ovan; och A är en syra eller ester eller syrans farmaceutiskt acceptabla salt, varvid erhålles en motsvarande förening med formeln I.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att A är en beskyddad syra.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att den erhållna föreningen är etyl-6-[2-(4,4-dimetyltiokroman-6-yl)etynyl]bensoat.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att den erhållna föreningen är etyl-6-[2-(4,4-dimetylkroman-6-yl)-etynyl]bensoat.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att man med förfarandet erhåller 6-[2-(4,4-dimetyltiokroman-6-yl)-etynyl]bensoesyra, 6-[2-(4,4-dimetylkroman-6-yl)etynyl]bensoesyra eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav.