

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 934947 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **934947**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07C255/54
C07D311/68
C07B 41/04**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **09.11.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **09.11.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **11.05.1994**

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

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

10.11.1992 US 975498

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • E.R. Squibb & Sons, Inc., Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Godfrey, Jr., Jollie D., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Müller, Richard H., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Sedergran, Thomas C., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 • Soundararajan, Nachimuthu, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä välituotteiden valmistamiseksi, jotka ovat käyttökelpoisia pyranilylsyaaniguanidiinijohdannaisten valmistuksessa

Förfarande för framställning av mellanprodukter, vilka är användbara vid framställning av pyranilylsyaaniguanidinderivat

Menetelmä välituotteiden valmistamiseksi, jotka ovat käyttökelpoisia pyranyyllisyaaniguanidiinijohdannaisten valmistuksessa

5 Viittaukset muihin hakemuksiin

Tämä on US-hakemusjulkaisun sarjanro 07/975 498 continuation-in-part-hakemus, tehty 10.11.1992.

Tämä keksintö koskee uusia menetelmiä välituotteiden valmistamiseksi, jotka välituotteet ovat käyttökelpoisia valmistettaessa yhdisteitä, joilla on kaliumkanavaa aktivoiva aktiivisuus.

Tämä keksintö koskee uutta menetelmää yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava I



20 Kaavassa I ja koko selityksessä käytettynä symboleilla on seuraavat merkitykset:

a, b ja c ovat kaikki hiiliatomeja tai yksi radikaaleista a, b ja c on typpi-atomi tai -NO- ja muut ovat hiiliatomeja;

25 R₁ ja R₂ merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, alkyyliä tai aryylialkyyliä, tai R₁ ja R₂ muodostavat yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, 5- -7-jäsenisen karbosyklisen renkaan;

30 R₃ on vety, alkyyli, halogeenialkyyli, alkenyyli, alkynyyli, sykloalkyyli, aryylialkyyli, sykloalkyylialkyyli, -CN, -NO₂, -COR, -COOR, -CONHR, -CONRR', -CF₃, S-alkyyli, -SO-alkyyli, -SO₂-alkyyli,

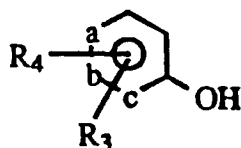
35 $\text{-P(=O)(O-alkyyli)}_2$, $\text{-P(=O)(O-alkyyli)}_2$, halogeeni, amino, substituoitu amino, -OH, -O-alkyyli, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCO-alkyyli,

-OCONR-alkyyli, -NRCO-alkyyli, -NRCOO-alkyyli tai -NRCONRR', jolloin R ja R' merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, alkyyliä, halogeenialkyyliä, aryyliä, aryyli-alkyyliä, sykloalkyyliä, tai (sykloalkyyli)alkyyliä;

5 R_4 on vety, alkyyli, -OH, -O-alkyyli, amino, substituoitu amino, -NHCOR, -CN, tai $-NO_2$; ja n on kokonaisluku 1 - 3.

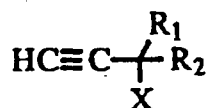
Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa alkylloimalla fenoli, jolla on kaava II

10



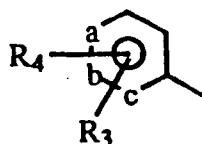
asetyleenillä, jolla on kaava III

15



jossa X on kloori; bromi; $-OC(O)-R_5$, jossa R_5 on alkyyli, aryyli tai substituoitu aryyli; tai $-OCO_2R_6$, jossa R_6 on alkyyli tai

20



25

niin, että läsnä on katalyyttinen määrä kupari(I)- tai kupari(II)suolaa orgaanisessa liuottimessa ja emästä, jolloin muodostuu kaavan I mukaisia yhdisteitä.

Tämä keksintö koskee uusia menetelmiä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi. Alla on lueteltu tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden kuvaamisen käytettyjen erilaisten termien määritelmät. Näitä määritelmiä sovelletaan termeille siten kuin niitä on käytetty koko selityksessä (ellei niitä ole spesifisissä tapauksissa toisin rajoitettu) joko yksittäin tai osana suurempaa ryhmää.

35

Termi "alkyyli" viittaa haarautumattomiin tai haarautuneisiin hiilivetyihin, jotka sisältävät 1 - 8 hiiltä normaalissa ketjussa, edullisesti 1 - 5 hiiltä, kuten metyyliin, etyyliin, propyyliin, isopropyyliin, butyyliin, t-butyliin, isobutyliin, pentyyliin, 4,4-dime-
 5 tyylipentyyliin, 2,2,4-trimetyylipentyyliin, niiden erilaisiin haarautuneisiin isomeereihin ja niiden kaltaisiin sekä sellaisiin ryhmiin, joissa on halogeenisubstituentti, kuten F, Br, Cl tai I, kuten ryhmään CCl₃ tai CF₃, alkoks-
 10 sisubstituentti, aryylisubstituentti, alkyyliaryylisubstituentti, halogeeniaryylisubstituentti, sykloalkyylisubstituentti, alkyylisykloalkyylisubstituentti, hydroksisubstituentti, alkyyliaminosubstituentti, alkanoyyliaminosubstituentti, aryylikarbonyyliaminosubstituentti, nitrosubstituentti, syaanisubstituentti, tiolisubstituentti tai al-
 15 kyyliitiosubstituentti.

Termit "alkoksi" ja "alkyyliitio" viittaavat sellaisiin alkyyliiryhmiin kuten edellä on kuvattu, jotka ovat kiinnittyneet happiatomiin tai vastaavasti rikkiatomiin.

20 Termi "alkenylyli" viittaa sellaisiin ryhmiin, kuten edellä on kuvattu alkyyliille, jotka sisältävät lisäksi vähintään yhden hiili-hiili-kaksoissidoksen.

Termi "alkynylyli" viittaa sellaisiin ryhmiin, kuten edellä on kuvattu alkyyliille, jotka sisältävät lisäksi
 25 vähintään yhden hiili-hiili-kolmoissidoksen.

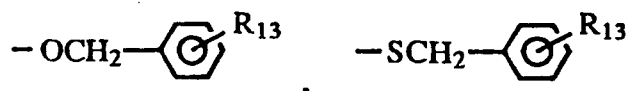
Termi "sykloalkyyli" tässä käytettynä käsittää tyydyttyneet sykliset hiilivetyryhmät, jotka sisältävät 3 - 7 rengashiiltä, syklopropyylin, syklopentyylin ja sykloheksyylin ollessa edullisia.

30 Termi "halogeeni" viittaa klooriin, bromiin, jodiin ja fluoriin.

Termi "aryyli" viittaa fenyyliin, 1-naftyyliin, 2-naftyyliin tai monosubstituoituun fenyyliin, 1-naftyyliin, 2-naftyyliin, jolloin mainittu substituentti on al-
 35 kyyli, jossa on 1 - 4 hiiltä; alkyyliitio, jossa on 1 - 4

hiiltä; alkoksi, jossa on 1 - 4 hiiltä; halogeeni; nitro; syaani; hydroksi; amino; -NH-alkyyli, jossa alkyyliässä on 1 - 4 hiiltä; -N(alkyyli)₂, jossa alkyyliässä on 1 - 4 hiiltä; -CF₃; -OCHF₂;

5



(jossa R₁₃ on vety, alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiltä, alkoksi, jossa on 1 - 4 hiiltä, alkyyliä, jossa on 1 - 4 hiiltä, halogeeni, hydroksi tai -CF₃), -O-CH₂-sykloalkyyli tai -S-CH₂-sykloalkyyli; ja disubstituoituun fenyyliin, 1-naftyyliin, 2-naftyyliin, jolloin mainitut substituentit valitaan ryhmästä, jonka muodostavat metyyli, metoksi, metyyliä, halogeeni, -CF₃, nitro, amino, ja -OCHF₂. Edullisiin aryyliäryhmiin kuuluvat substituioimaton fenyyli ja monosubstituoitu tai disubstituoitu fenyyli, jolloin substituentti on nitro, halogeeni, -CF₃, alkyyli, syaani tai metoksi.

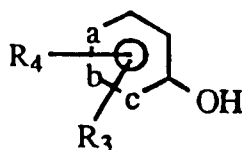
Termit "heterosyklo" tai "hetero" viittaavat täysin tyydyttyneisiin tai tyydyttymättömiin renkaisiin, joissa on 5 tai 6 atomia ja jotka sisältävät yhden tai kaksi O- ja S-atomia ja/tai 1 - 4 N-atomia, edellyttäen että heteroatomien kokonaismäärä renkaassa on korkeintaan 4. Heterorengas liitetään vapaan hiiliatomin kautta. Edullisia monosyklisiä heteroryhmiä ovat mm. 2- ja 3-tienyyli, 2- ja 3-furyyli, 2-, 3- ja 4-pyridyyli, ja imidatsolyyli. Termi hetero käsittää myös bisykliset renkaat, joissa viisi- tai kuusijäseninen rengas, joka sisältää O-, S- ja N-atomeja, kuten edellä on määritelty, on fuusioituneena bentseenirenkaaseen ja bisyklinen rengas on kiinnittynään vapaan hiiliatomin kautta. Edullisia bisyklisiä heteroryhmiä ovat mm. 4-, 5-, 6- ja 7-indolyyli, 4-, 5-, 6- ja 7-isoindolyyli, 5-, 6-, 7- ja 8-kinolinyyli, 5-, 6-, 7- ja 8-isokinolinyyli, 4-, 5-, 6- ja 7-bentsotiatsolyyli, 4-, 5-, 6- ja 7-bentsoksatsolyyli, 4-, 5-, 6- ja 7-bentsimidatsolyyli,

4-, 5-, 6- ja 7-bentsoksadiatsolyyli ja 4-, 5-, 6- ja 7-bentsofuranatsanyyli.

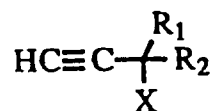
Termit "heterosyklo" ja "hetero" käsittävät myös sellaiset monosykliset ja bisykliset renkaat, joissa vapaa
 5 hiiliatomi on substituoitu alemmalla alkyylillä, jossa on 1 - 4 hiiltä, alemmalla alkyylitiolla, jossa on 1 - 4 hiiltä, alemmalla alkoksilla, jossa on 1 - 4 hiiltä, halogeenilla, nitrolla, ketolla, syaanilla, hydroksilla, aminolla, -NH-alkyylillä, jossa alkyylissä on 1 - 4 hiiltä,
 10 -N(alkyyli)₂:lla, jossa alkyylissä on 1 - 4 hiiltä, -CF₃:lla, tai -OCHF₂:lla, tai sellaiset monosykliset tai bisykliset renkaat, joissa kahdessa tai kolmessa vapaassa hiilessä on substituentit, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat metyyli, metoksi, metyyliitio, halogeeni,
 15 -CF₃, nitro, hydroksi, amino ja -OCHF₂.

Termi "substituoitu amino" viittaa ryhmään, jolla on kaava -NZ₁Z₂, jossa Z₁ on vety, alkyyli, sykloalkyyli, aryyli, aryylialkyyli, sykloalkyylialkyyli, ja Z₂ on alkyyli, sykloalkyyli, aryyli, aryylialkyyli, sykloalkyyliaryyli, tai Z₁ ja Z₂ muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, 1-pyrrolidinyylin, 1-piperidinyylin, 1-atsepinyylin, 4-morfolinyylin, 4-tiamorfolinyylin, 1-piperatsinyylin, 4-alkyyli-1-piperatsinyylin, 4-aryylialkyyli-1-piperatsinyylin, 4-diaryylialkyyli-1-piperatsinyylin, 1-pyrrolidinyylin, 1-piperidinyylin tai 1-atsepinyylin, joka on substituoitu alkyylillä, alkoksilla, alkyylitiolla, halogeenilla, trifluorimetyyllillä tai hydroksilla.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa alkyloimalla fenoli, jolla on kaava II



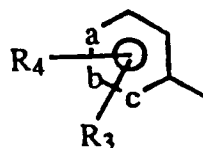
asetyleenillä, jolla on kaava III



5

jossa X on kloori; bromi; $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}_5$, jossa R_5 on alkyyli, aryyli tai substituoitu aryyli; tai $-\text{OCO}_2\text{R}_6$, jossa R_6 on alkyyli tai

10



niin, että läsnä on katalyyttinen määrä kupari(I)suolaa (kuten kupari(I)kloridi) tai kupari(II)suolaa (kuten kupari(II)asetaattimonohydraatti, kupari(II)bromidi, kupari(II)klorididihydraatti, kupari(II)metoksidi, kupari(II)-trifluorimetaanisulfonaatti, kupari(II)asetyyliasetonaatti, kupari(II)heksafluoriasetyyliasetonaatti, kupari(II)-tetrametyyliheptaanidionaatti ja kupari(II)trifluoriasetyyliasetonaatti) orgaanisessa liuottimessa, kuten asetonitriili, ja emäksessä, kuten 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]-undek-7-eeni (DBU), 1,5-diatsabisyklo[4.3.0]non-5-eeni (DBN), tai trietyyliamiini, tai muut trialkyyliamiinit, jolloin muodostuu kaavan I mukaisia yhdisteitä.

Valmistettaessa kaavan I mukaisia yhdisteitä, kuten edellä on kuvattu, voi olla tarpeen suojata mahdollinen amiini-, hydroksi- tai tioliryhmä reaktion aikana suojarhymällä, kuten alalla tunnetaan.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä on saatavissa kaupallisesti tai ne valmistetaan helposti alalla tunnetuilla menetelmillä.

Kaavan III mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa kirjallisuudessa esitetyillä menetelmillä. Esimerkiksi, kaavan III mukaisia yhdisteitä, joissa X on kloori ja R_1 ja R_2 merkitsevät metyyliä, voidaan valmistaa, kuten esitetään

35

julkaisuissa G.F. Hennion, et al., J. Am. Chem. Soc., 72, 3542 - 3545 (1950) ja G.F. Hennion, et al., J. Org. Chem., 26, 725 - 727 (1961).

5 Kaavan III mukaisia yhdisteitä, joissa X on bromi ja R_1 ja R_2 merkitsevät metyyliä, voidaan valmistaa, kuten esitetään julkaisussa T.L. Jacobs, et al., J. Org. Chem., 28, 1360 (1963). Kaavan III mukaisia yhdisteitä, joissa X on $-OC(O)-R_5$, jossa R_5 on alkyyli, aryyli tai substituoi-

10 tu aryyli, voidaan valmistaa, kuten kuvataan julkaisussa G. Hofle, et al., Synthesis, 619 (1972). Vaihtoehtoisesti, kaavan III mukaisia yhdisteitä, joissa X on $-OC(O)-R_5$, jossa R_5 on substituoitu alkyyli, kuten CCl_3 tai CF_3 , voidaan valmistaa käsittelemällä yhdistettä, jolla on kaava IIIa



triklooriasetyylikloridilla, trifluorietikkahappoanhydridillä tai trikloorietikkahappoanhydridillä emäksen, kuten trietyyliamiini tai DBU, läsnä ollessa. Kaavan III mukaiset yhdisteet ovat joko kaupallisesti saatavissa olevia

20 tai alalla tunnettuja.

Kaavan III mukaisia yhdisteitä, joissa X on $-OCO_2R_6$, jossa R_6 on alkyyli tai



voidaan valmistaa kuten esitetään julkaisussa J. Tsuji, et al., J. Organometallic Chemistry, 417, 305 - 311 (1991) ja

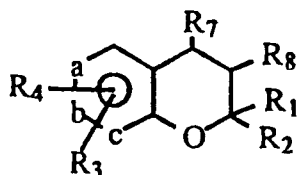
30 US-patenttijulkaisussa numero 3 348 939 Delta W. Gierille. Edellä esimerkkeinä mainitut viittaukset sisällytetään tähän viittauksella.

Edullisia kaavan III mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa X on kloori; $-OC(O)-R_5$, jossa R_5 on substituoitu

alkyyli, edullisimmin trifluorimetyyli; tai $-\text{OCO}_2\text{R}_6$, jossa R_6 on metyyli tai etyyli.

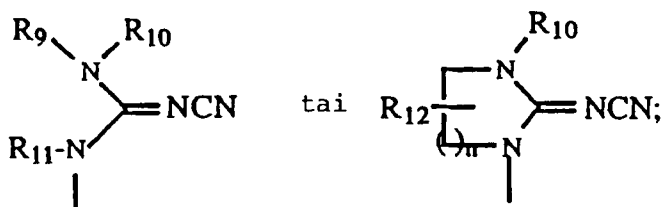
Tämän keksinnön piiriin kuuluu myös, että kaavan III mukaiset yhdisteet, joissa X on trifluoriasetaatti tai triklooriasetaatti, voidaan muodostaa in situ ja saattaa reagoimaan kaavan II mukaisten yhdisteiden kanssa, jolloin saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat oleellisia väli- tuotteita pyranyyliisyaaniguanidiinijohdannaisien valmis-
tuksessa, joilla on kaava IV



jossa a, b, c, R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat kuten kaavalle I on määritelty ja

R_7 on



R_8 on vety, hydroksi tai $-\text{OC}(\text{O})-\text{CH}_3$;

R_9 ja R_{10} merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, alkyyliä, alkenyyliä, aryyliä, (heterosyklo)alkyyliä, heterosykloa, aryylialkyyliä, sykloalkyyliä, (sykloalkyyli)-alkyyliä tai substituoitua alkyyliä; tai nämä ryhmät voivat mahdollisesti olla substituoituja alkoksilla, alkyyli- tiolla tai substituoitulla aminolla; tai R_9 ja R_{10} yhdessä typpiätomien kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat 1-pyrrolidinyylin, 1-piperidinyylin, 1-atsepinyylin, 4-morfolinyylin, 4-tiamorfilinyylin, 1-piperatsinyylin, 4-alkyyli-1-piperatsinyylin tai 4-aryylialkyyli-1-piperatsinyylin, jossa jokainen näin muodostunut ryhmä voi mah-

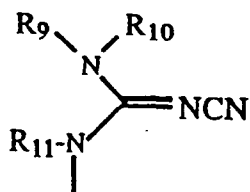
dollisesti olla substituoitu alkyyllillä, alkoksilla, alkyyliitiolla, halogeenilla tai trifluorimetyyllillä; ja

R_{11} ja R_{12} merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, alkyyliä, alkenyyliä, aryyliä, aryylialkyyliä, sykloalkyyliä tai sykloalkyylialkyyliä; tai R_{11} on kuten edellä on määriteltä ja R_{12} on aryyliiryhmä, joka on fuusioitunut syaaniguanidiinirengasosan 2 hiiliatomiin.

Kaavan IV mukaisia yhdisteitä ja menetelmiä tällaisten yhdisteiden valmistamiseksi esitetään US-patenttijulkaisussa nro 5 140 031, jonka selitys sisällytetään tähän viittauksella.

Edullisia kaavan IV mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa R_7 on

15

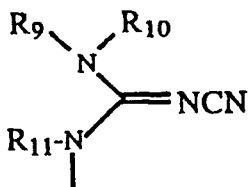


ja R_9 on mono- tai disubstituoitu fenyyli.

20

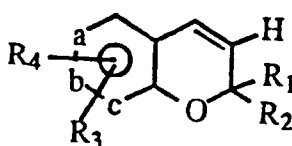
Esimerkkimenetelmään kaavan IV mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa R_7 on

25



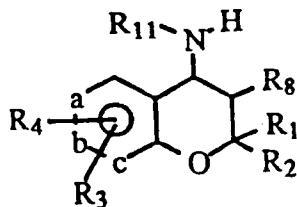
käyttäen kaavan I mukaisia välituotteita, jotka on valmistettu, kuten tässä on esitetty, kuuluu kaavan I mukaisten yhdisteiden syklisointi käyttäen lämpöä, kuten alalla tiedetään, jolloin muodostuu yhdisteitä, joilla on kaava V

30

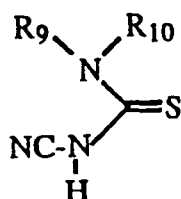


35

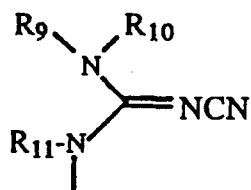
Kaavan V mukaiset yhdisteet muutetaan sitten kaavan VI mukaisiksi yhdisteiksi



Kaavan VI mukaiset yhdisteet saatetaan sitten reagoimaan tioureaan kanssa, jolla on kaava VII

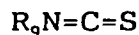


jolloin saadaan kaavan IV mukaisia yhdisteitä, joissa R₇ on



Muita kaavan IV mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa, kuten esitetään US-patenttijulkaisussa nro 5 140 301.

Kaavan VII mukainen tiourea, jossa R₁₀ on vety, voidaan valmistaa kuumentamalla isotiosyanaattia, jolla on kaava VIII



joko mononatriumsyanamidin tai syanamidin kanssa orgaanisen emäksen läsnä ollessa, kuten trietyyliamiini.

Muita kaavan VII mukaisia tioureoita voidaan valmistaa kirjallisuudessa kuvatuilla standardimenetelmillä, kuten C.R Rasmussen, et al., *Synthesis*, s. 456 (1988); ja V.V. Mozolis, et al. *Russian Chemical Reviews*, 42, 587 (1973).

Seuraavat esimerkit ja valmisteet kuvaavat tapaa ja menetelmää keksinnön edullisten toteutusmuotojen valmistamiseksi ja käyttämiseksi ja ovat pikemminkin havainnollistavia kuin rajoittavia. On ymmärrettävä, että voi olla
 5 muita toteutusmuotoja, jotka kuuluvat keksinnön ajatukseen ja piiriin, kuten näissä oheisissa patenttivaatimuksissa on määritelty.

Esimerkki 1

4-[(1,1-dimetyyli-2-propynyli)oksi]bentsonitriili
 10 Kupari(I)kloridin liuos asetonitriilissä valmistettiin juuri ennen käyttöä. 10 ml:n mittapulloon laitettiin kupari(I)kloridia (25,56 mg, 0,2582 mmol) ja 10 ml vedetöntä asetonitriiliä.

Liuokseen, jonka muodostivat 4-syaanifenoli (9,0 g, 75,55 mmol, kaupallisesti saatavissa) ja vedetön asetonitriili (120 ml) - 0 °C:ssa, käyttäen argonia suojakaasuna lisättiin 1,8-diatsabisyklo-[5.4.0]undek-7-eeniä (DBU, 14,0 ml, 93,61 mmol, 1,24 ekv. 4-syaanifenolin syöttömäärästä laskettuna). Havaittiin lämpötilan nousu
 15 12,6 °C:seen. Kun liuos oli jäähtynyt 0 °C:seen, lisättiin kuparipronssia (kuparijauhe, 49,8 mg, 0,783 mmol, 0,0104 ekv., 1,04 mol%), minkä jälkeen lisättiin erä edellä valmistettua kupari(I)kloridin liuosta asetonitriilissä (600 µl, 15,49 µmoolia, 0,000205 ekv., 0,0205 mol-%). Saatuun
 20 seokseen lisättiin tipoittein 12 minuutin aikana 3-kloori-3-metyyli-1-butyyniä (7,03 g, 68,54 mmol, 0,907 ekv. 4-syaanifenolin syöttömäärästä laskettuna). Saadun seoksen annettiin sekoittua 0 °C:ssa käyttäen argonia suojakaasuna. 10 tunnin sekoittamisen jälkeen reaktioseos suodatettiin pienen Celite-kerroksen läpi (jäljelle jääneen kuparipronssin poistamiseksi) käyttäen lisää asetonitriiliä, jotta siirtyminen saatiin täydelliseksi, ja suodatinkerroksen pesemiseksi. Suodos väkevöitiin alipaineessa (hau-
 30 delämpötila 40 °C) ja jäännöstä jakouutettiin 1 N HCl:lla
 35 (100 ml) ja tolueenilla (400 ml). Orgaaninen fraktio pes-

tiin 1 N HCl:lla (2 x 60 ml), 1 N NaOH:lla (2 x 60 ml) ja suolaliuoksella. Kuivauksen jälkeen (magnesiumsulfaatti) liuotin poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin raakatuotteena otsikon yhdiste vaalean keltaisena öljynä (10,68 g). Raakatuotteelle suoritettiin suoratislaus (- 70 - 90 °C, - 0,15 mmHg), jolloin saatiin otsikon yhdiste värittömänä, alhaisessa lämpötilassa sulavana (sp. 28 - 29 °C) kiinteänä aineena (10,40 g).

Alkuaineanalyysi $C_{12}H_{11}NO$:lle:

10 Laskettu: C 77,81; H 5,99; N 7,56;

Todettu: C 77,76; H 6,02; N 7,41.

Esimerkki 2

4-[(1,1-dimetyyli-2-propynyli)oksi]bentsonitriili

Liuokseen, jonka muodosti 4-syaanifenoli (655 g, 5,50 mmol) asetonitriilissä (10 l) 0 °C:ssa, käyttäen argonia suojakaasuna lisättiin kupari(I)kloridia (495 mg, 5 mmol, 0,001 ekv., 0,1 mol-%). DBU (970 ml, 6,51 mol) lisättiin hitaasti pitäen lämpötila < 5 °C:ssa. Lisättiin 3-kloori-3-metyyli-1-butyyniä (570 ml, 5 moolia). 4 tunnin sekoituksen jälkeen 0 °C:ssa, seos väkevöitiin alipaineessa ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla (5 l) ja 1 N HCl:lla (2 l). Orgaaninen fraktio pestiin 1 N NaOH:lla (2 x 1 l), vedellä (1 l), ja suolaliuoksella (1 l). Kuivauksen jälkeen (magnesiumsulfaatti), liuotin poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä keltaisena öljynä (930 g), jota käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

Esimerkki 3

4-[(1,1-dimetyyli-2-propynyli)oksi]bentsonitriili

Liuokseen, jonka muodostivat 4-syaanifenoli (3,0 g, 25,18 mmol) ja metyyli-1,1-dimetyyli-2-propynylikarbo-naatti (3,93 g, 27,64 mmol) asetonitriilissä (24 ml) 0 °C:ssa, käyttäen argonia suojakaasuna lisättiin DBU (5,0 ml, 33,43 mmol). Saatuun liuokseen 0 °C:ssa lisättiin kupari(I)kloridia (7,47 mg, 0,003 ekv., 0,3 mol-%) ja kuparipronssia (83 mg). Kun seosta oli sekoitettu 0 °C:ssa

23 tuntia, se suodatettiin ja suodos laimennettiin tolueenilla (~ 400 ml). Saatu liuos pestiin 1 N HCl:lla (x2), 1 N NaOH:lla (x2), ja suolaliuoksella. Kuivauksen jälkeen (magnesiumsulfaatti), liuotin poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin raakatuotteena otsikon yhdistettä vaalean keltaisena öljynä (4,18 g). Raakatuotteen suoratislauksesta saatiin otsikon yhdistettä värittömänä, alhaisessa lämpötilassa sulavana (sp. 28 - 29 °C) kiinteänä aineena (4,02 g).

10 **Esimerkki 4**

**Trikloorietikkahappo 1,1-dimetyyli-2-propynyylies-
teri**

2-metyyli-3-butyn-2-olia lisättiin n-butyylilitiumiin THF:ssa -30 °C:ssa ja seos lämmitettiin asteittain 5 °C:seen. 5 minuutin sekoituksen jälkeen seos jäähdytettiin uudelleen -30 °C:seen ja triklooriasetyylikloridia lisättiin. 5 °C:ssa alkoi muodostua sakka. Reaktiota sekoitettiin 5 tuntia ja tarkistettiin NMR:llä. Alkoholialkui. Heksaania lisättiin seokseen ja suolat poistettiin suodattamalla, jolloin saatiin kirkas liuos. Liuottimet poistettiin tyhjöissä, jolloin saatiin kirkasta, hieman keltaista öljyä. Saanto oli 66,0 % ja analyysi (kaasukromatografia) osoitti homogeenisuusindeksin olevan 86 %.

Vaihtoehtoiset menetelmät

1. 4-dimetyyliaminopyridiiniä (DMAP)/trietyyliamiinia käytettiin n-butyylilitiumin asemasta edellä kuvatussa menetelmässä. Triklooriasetyylikloridia lisättiin 2-metyyli-3-butyn-2-oliin, trietyyliamiiniin ja DMAP:iin 0 - 5 °C:ssa. Kun reaktio oli lämmitetty 22 °C:seen, se oli 66 %:isen valmis. Sekoitus vielä yhden tunnin ajan ei lisännyt konversiota. Siksi lisättiin 0,5 ekv. trietyyliamiinia ja triklooriasetyylikloridia ja sekoitettiin 16 tuntia. 2-metyyli-3-butyn-2-oli kulutettiin kokonaan. Reaktioseos laimennettiin heksaanilla ja pestiin vedellä, 1 N HCl:lla, kylläisellä natriumbikarbonaatilla ja suola-

liuoksella. Kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin poistettiin tyhjössä. Saanto oli 75,5 % ja analyysi (kaasukromatografia) osoitti homogeenisuussindeksin olevan 94 %.

5 2. Edellä oleva vaihtoehtoinen reaktio suoritettiin kaksinkertaisella pitoisuudella ja lisäksi 0,5 ekv. trietyyliamiinilla ja triklooriasetyylikloridilla. Reaktio oli täydellinen 1 tunnin jälkeen 0 - 5 °C:ssa, kuten 2-metyyli-3-butyn-2-olin poissaolo osoitti GC-analyysillä. Kun
10 reaktiota oli sekoitettu 22 °C:ssa 2,5 vuorokautta, tuotteen GCHI oli muuttumaton. Reaktiota työstettiin, kuten kuvataan edellä, ja 60,4 g tuotetta eristettiin 87,8 %:n saannolla ja analyysi (kaasukromatografia) osoitti homogeenisuussindeksin olevan 88 %.

15 **Esimerkki 5**

4-[(1,1-dimetyyli-2-propynyli)oksi]bentsonitriili
2-metyyli-3-butyn-2-olia (56,4 ml, 0,58 mol) liuotettiin asetonitriiliin (300 ml) ja jäähdytettiin 0 °C:seen käyttäen typpeä suojakaasuna. DBU (112 ml, 0,75
20 mol) lisättiin sitten 15 minuutin aikana, eikä lämpötila ylittänyt 0 °C:sta. 5 minuutin sekoituksen jälkeen lisättiin hitaasti trifluorietikkahappoanhydridiä (82,0 ml, 0,58 mol) 45 minuutin aikana pitäen lämpötilan alle 2 °C:ssa.

25 4-hydroksibentsonitriili (60,0 g, 0,50 mol) ja kupari(I)kloridi (0,05 g, 0,1 mol%) liuotettiin asetonitriiliin (300 ml) 22 °C:ssa. Tämä liuos jäähdytettiin sitten 0 °C:seen käyttäen typpeä suojakaasuna. DBU (97,1 ml, 0,65 mol) lisättiin 15 minuutin aikana 0 - 5 °C:ssa.

30 Aikaisemmin valmistettu 2-metyyli-3-butyn-2-olies-teriliuos tiputettiin 4-hydroksibentsonitriililiuokseen 3 tunnin aikana, pitäen lämpötilan välillä -2 - 0 °C. Vielä 2 tunnin sekoituksen jälkeen asetonitriili poistettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (750 ml)
35 ja pestiin 1 N natriumhydroksidilla (3 x 300 ml erät), 1 N

kloorivetyhapolla (3 x 300 ml erät), vedellä (1 x 300 ml erä) ja suolaliuoksella (1 x 300 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuotin haihdutettiin käyttäen alipainetta, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (82,9 g) alhaisessa lämpötilassa sulavana kiinteänä aineena. Analyysi (HPLC: suuren suorituskyvyn nestekromatografia) osoitti homogeenisuusindeksin olevan 97 %.

Esimerkki 6

10 4-[(1,1-dimetyyli-2-propynyli)oksi]bentsonitriili
 Liuokseen, jonka muodosti 4-syaanifenoli (6,55 g, 55,0 mmol) vedettömässä asetonitriilissä (50 ml) - 0 °C:ssa, käyttäen argonia suojakaasuna lisättiin DBU (9,03 ml, 60,45 mmol). Kun liuos oli jäähtynyt
 15 - 0 °C:seen, lisättiin 3-kloori-3-metyyli-1-butyyniä (5,13 g, 50 mmol), minkä jälkeen lisättiin kupari(II)klorididihydraatti (9,62 mg, 0,056 mmol). Kun seosta oli sekoitettu - 0 °C:ssa 5 tuntia, se väkevöitiin alipaineessa. Jäännöstä jakouutettiin 1 N HCl:lla (50 ml) ja tolueenilla
 20 (300 ml). Orgaaninen fraktio pestiin 1 N HCl:lla (2 x 50 ml), 1 N NaOH:lla (2 x 50 ml), ja suolaliuoksella. Kuivauksen jälkeen (magnesiumsulfaatti), liuotin poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin raakatuotteena otsikon yhdistettä lähes värittömänä öljynä. Raakatuotteen suorituslauksesta saatiin otsikon yhdistettä värittömänä, alhaisessa lämpötilassa sulavana kiinteänä aineena (7,25 g).

Esimerkki 7

30 4-[(1,1-dimetyyli-2-propynyli)oksi]bentsonitriili
 Liuokseen, jonka muodosti 4-syaanifenoli (6,55 g, 55,0 mmol) vedettömässä asetonitriilissä (50 ml) - 0 °C:ssa, käyttäen argonia suojakaasuna lisättiin DBU (9,90 ml, 66,2 mmol). Kun liuos oli jäähdytetty
 - 0 °C:seen, lisättiin 3-kloori-3-metyyli-1-butyyniä (7,10 g, 69,2 mmol), minkä jälkeen lisättiin kupari(II)-
 35 asetyyliasetonaatti (87,4 mg, 0,33 mmol). Kun seosta oli

sekoitettu - 0 °C:ssa 7 tuntia, se väkevöitiin alipaineessa. Jäännöstä jakouutettiin 1 N HCl:lla (70 ml) ja tolueenilla (300 ml). Orgaaninen fraktio pestiin 1 N HCl:lla (2 x 60 ml), 1 N NaOH:lla (2 x 50 ml), 1 N NaHCO₃:lla ja suolaliuoksella. Kuivauksen jälkeen (magnesiumsulfaatti), liuotin poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin raakatuotteena otsikon yhdistettä vaalean keltaisena öljynä. Raakatuotteen suoratislauksesta saatiin otsikon yhdistettä värittömänä, alhaisessa lämpötilassa sulavana kiinteänä aineena (9,56 g).

Esimerkki 8

4-[(1,1-dimetyyli-2-propynyli)oksi]bentsonitriili

Liuokseen, jonka muodostivat 4-syaanifenoli (3,0 g, 25,18 mmol) metyyli-1,1-dimetyyli-2-propynylikarbonaatti (3,93 g, 27,64 mmol) vedettömässä asetonitriilissä (24 ml) 0 °C:ssa, käyttäen argonia suojakaasuna lisättiin DBU (5,0 ml, 33,43 mmol). Kun liuos oli jäähtynyt - 0 °C:seen, lisättiin kupari(II)klorididihydraatti (14,6 mg, 0,086 mmol). Kun seosta oli sekoitettu - 0 °C:ssa 23 tuntia, se väkevöitiin alipaineessa. Jäännöstä jakouutettiin 1 N HCl:lla (40 ml) ja tolueenilla (200 ml). Orgaaninen fraktio pestiin 1 N HCl:lla (2 x 40 ml), 1 N NaOH:lla (2 x 40 ml), 1 N NaHCO₃:lla ja suolaliuoksella. Kuivauksen jälkeen (magnesiumsulfaatti), liuotin poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin raakatuotteena otsikon yhdistettä vaalean keltaisena öljynä. Raakatuotteen suoratislauksesta saatiin otsikon yhdistettä värittömänä, alhaisessa lämpötilassa sulavana kiinteänä aineena (4,05 g).

Esimerkki 9

4-[(1,1-dimetyyli-2-propynyli)oksi]bentsonitriili

Liuokseen, jonka muodostivat 4-syaanifenoli (3,0 g, 25,18 mmol) metyyli-1,1-dimetyyli-2-propynylikarbonaatti (3,93 g, 27,64 mmol) vedettömässä asetonitriilissä (24 ml) 0 °C:ssa, käyttäen argonia suojakaasuna lisättiin DBU (5,0 ml, 33,43 mmol). Kun liuos oli jäähtynyt - 0 °C:seen, lisättiin kupari(II)asetyyliasetonaattia (66,4 mg, 0,254

mmol). Kun seosta oli sekoitettu - 0 °C:ssa 72 tuntia, se väkevöitiin alipaineessa. Jäännöstä jakouutettiin 1 N HCl:lla (40 ml) ja tolueenilla (200 ml). Orgaaninen fraktio pestiin 1 N HCl:lla (2 x 40 ml), 1 N NaOH:lla (2 x 40 ml), 1 N NaHCO₃:lla ja suolaliuoksella. Kuivauksen jälkeen (magnesiumsulfaatti), liuotin poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin raakatuotteena otsikon yhdistettä vaalean keltaisena öljynä. Raakatuotteen suoratislauksesta saatiin otsikon yhdistettä värittömänä, alhaisessa lämpötilassa sulavana kiinteänä aineena (4,59 g).

Esimerkki 10

4-[(1,1-dimetyyli-2-propynyli)oksi]bentsonitriili

Liuokseen, jonka muodosti 2-metyyli-3-butyn-2-oli (4,88 g, 58,0 mmol) vedettömässä asetonitriilissä (30 ml), käyttäen argonia suojakaasuna ja jäähdyttäen jää-suolahauhteessa (-5 °C), lisättiin DBU (11,2 ml, 74,9 mmol). Trifluorietikkahappoanhydridiä (8,2 ml, 58,0 mmol) lisättiin 25 minuutin aikana pitäen samalla lämpötila alle 2 °C:ssa. Saadun 1,1-dimetyyli-2-propynyylitrifluoriasetaattiliuoksen annettiin sekoittua - 0 °C:ssa (jäähaude) 30 minuuttia, ennen kuin se lisättiin 4-syaanifenoliliuokseen.

Liuokseen, jonka muodosti 4-syaanifenoli (6,0 g, 50,4 mmol) vedettömässä asetonitriilissä (30 ml), käyttäen argonia suojakaasuna ja jäähdyttäen jää-suolahauhteella (-4 °C), lisättiin DBU (9,7 ml, 64,9 mmol) ja kupari(II)-klorididihydraatti (9,3 mg, 0,055 mmol).

1,1-dimetyyli-2-propynyylitrifluoriasetaattiliuos, joka pidettiin 0 °C:ssa, lisättiin 4-syaanifenoliliuokseen 40 minuutin aikana pitäen lämpötilan - 0 °C:ssa. Saatua seosta sekoitettiin - 0 °C:ssa (jäähaude). 5 tunnin seokituksen jälkeen seos väkevöitiin alipaineessa. Jäännöstä jakouutettiin vedellä (50 ml) ja tolueenilla (300 ml). Orgaaninen fraktio pestiin 1 N HCl:lla (3 x 50 ml), 1 N NaOH:lla (2 x 50 ml), 1 N NaHCO₃:lla ja suolaliuoksella. Kuivauksen jälkeen (magnesiumsulfaatti), liuotin poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin raakatuotteena otsikon

yhdistettä erittäin vaalean keltaisena öljynä. Raakatuotteen suoratislauksesta saatiin otsikon yhdistettä värittömänä, alhaisessa lämpötilassa sulavana kiinteänä aineena (8,04 g).

5 **Esimerkki 11**

4-[(1,1-dimetyyli-2-propynyli)oksi]bentsonitriili

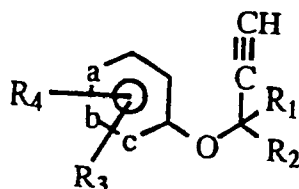
Liuokseen, jonka muodosti 2-metyyli-3-butyn-2-oli (5,85 g, 69,5 mmol) vedettömässä asetonitriilissä (36 ml), käyttäen argonia suojakaasuna ja jäähdyttäen jää-suolahau-
 10 teessa (-5 °C), lisättiin DBU (13,5 ml, 90,3 mmol). Tri-
 fluorietikkahapponanhydridiä (9,8 ml, 69,4 mmol) lisättiin
 33 minuutin aikana pitäen samalla lämpötila alle 2 °C:ssa. Saadun 1,1-dimetyyli-2-propynyylitrifluoriasetaattiliuok-
 sen annettiin sekoittua - 0 °C:ssa (jäähaude) 30 minuut-
 15 tia, ennen kuin se lisättiin 4-syaanifenoliliuokseen.

Liuokseen, jonka muodosti 4-syaanifenoli (6,0 g, 50,4 mmol) vedettömässä asetonitriilissä (30 ml), käyttäen argonia suojakaasuna ja jäähdyttäen jää-suolahauteella (-3 °C), lisättiin DBU (9,7 ml, 64,9 mmol) ja kupari(II)-
 20 asetyyliasetonaatti (78 mg, 0,298 mmol).

1,1-dimetyyli-2-propynyylitrifluoriasetaattiliuos, joka pidettiin 0 °C:ssa, lisättiin 4-syaanifenoliliuokseen 35 minuutin aikana pitäen samalla lämpötilan - 0 °C:ssa. Saatua seosta sekoitettiin - 0 °C:ssa (jäähaude). 90 mi-
 25 nuutin sekoituksen jälkeen lisättiin vettä (10 ml) ja saa-
 tu seos väkevöitiin alipaineessa. Jäännöstä jakoutettiin vedellä (50 ml) ja tolueenilla (300 ml). Orgaaninen frak-
 tio pestiin 1 N HCl:lla (3 x 50 ml), 1 N NaOH:lla (2 x 50 ml), 1 N NaHCO₃:lla ja suolaliuoksella. Kuivauksen jälkeen
 30 (magnesiumsulfaatti), liuotin poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin raakatuotteena otsikon yhdistettä keltai-
 sena öljynä. Raakatuotteen suoratislauksesta saatiin otsi-
 kon yhdistettä värittömänä, alhaisessa lämpötilassa sula-
 vana kiinteänä aineena (8,93 g).

Patenttivaatimukset:

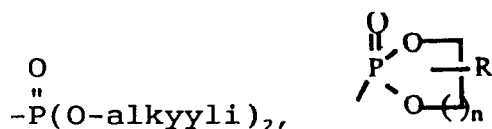
1. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on
kaava I



10 a, b ja c ovat kaikki hiiliatomeja tai yksi radi-
kaaleista a, b ja c on typpi-atomi tai -NO- ja muut ovat
hiiliatomeja;

R₁ ja R₂ merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä,
alkyyliä tai aryylialkyyliä, tai R₁ ja R₂ muodostavat yh-
15 dessä hiiliatomin kanssa, johon ne liittyvät, 5- - 7-jäse-
nisen karbosyklisen renkaan;

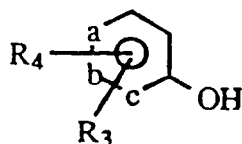
R₃ on vety, alkyyli, halogeenialkyyli, alkenyyli,
alkynyyli, sykloalkyyli, aryylialkyyli, sykloalkyylialkyy-
20 li, -CN, -NO₂, -COR, -COOR, -CONHR, -CONRR', -CF₃, S-alkyy-
li, -SO-alkyyli, -SO₂-alkyyli,



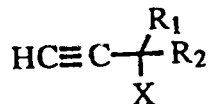
-P(O-alkyyli)₂, halogeeni, amino, substituoitu
25 amino, -OH, -O-alkyyli, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCO-alkyy-
li, -OCONR-alkyyli, -NRCO-alkyyli, -NRCOO-alkyyli tai
-NRCONRR', jossa R ja R' merkitsevät toisistaan riippumat-
ta vetyä, alkyyliä, halogeenialkyyliä, aryyliä, aryyli-
alkyyliä, sykloalkyyliä, tai (sykloalkyyli)alkyyliä;

R₄ on vety, alkyyli, -OH, -O-alkyyli, amino, substi-
30 tuoitu amino, -NHCOR, -CN, tai -NO₂; ja

n on kokonaisluku 1 - 3; t u n n e t t u siitä,
että se sisältää vaiheen, jossa alkyloidaan fenoli, jolla
on kaava II



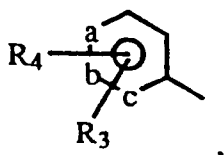
asetyleenillä, jolla on kaava III



5

jossa X on kloori; bromi; $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}_5$, jossa R_5 on alkyyli, aryyli tai substituoitu aryyli; tai $-\text{OCO}_2\text{R}_6$, jossa R_6 on alkyyli tai

10

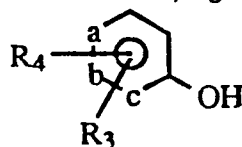


niin, että läsnä on katalyyttinen määrä kupari(I)suolaa.

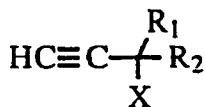
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että kupari(I)suola on kupari(I)kloridi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että fenoli, jolla on kaava II

20



alkyloidaan asetyleenillä, jolla on kaava III

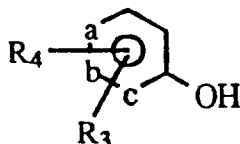


25

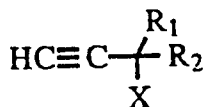
jossa X on kloori.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että fenoli, jolla on kaava II

30



alkyloidaan asetyleenillä, jolla on kaava III



35

jossa X on $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}_5$.

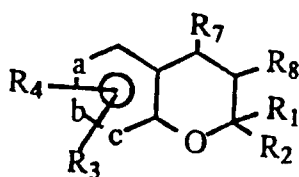
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että R_5 on alkyyli.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että X on trifluoriasetaatti.

5 7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että kaavan III mukaiset yhdisteet muo-
dostetaan in situ.

8. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on
kaava IV

10

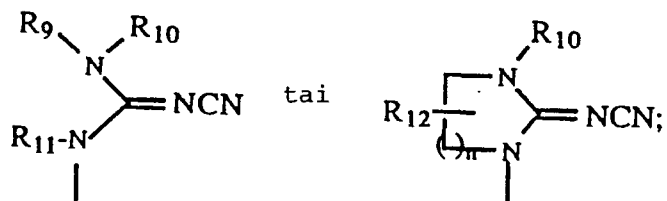


jossa a, b, c, R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat kaavalle I määritellyt
ja

15

R_7 on

20



R_8 on vety, hydroksi tai $-OC(O)-CH_3$;

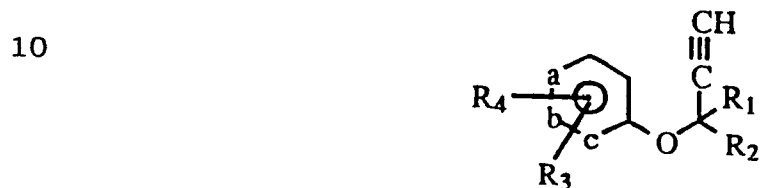
25

R_9 ja R_{10} merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä,
alkyyliä, alkenyyliä, aryyliä, (heterosyklo)alkyyliä, he-
terosykloa, aryylialkyyliä, sykloalkyyliä, (sykloalkyyli)-
alkyyliä tai substituotua alkyylia; tai nämä ryhmät voi-
vat mahdollisesti olla substituoidut alkoksilla, alkyylitiolla
tai substituoidulla aminolla; tai R_9 ja R_{10} muodosta-
vat yhdessä typpiätoimin kanssa, johon ne liittyvät, 1-pyr-
rolidinyylin, 1-piperidinyylin, 1-atsepinyylin, 4-morfoli-
nyylin, 4-tiamorfilinyylin, 1-piperatsinyylin, 4-alkyyli-
1-piperatsinyylin tai 4-aryylialkyyli-1-piperatsinyylin,
jolloin jokainen näin muodostunut ryhmä voi mahdollisesti
olla substituoitu alkyylillä, alkoksilla, alkyylitiolla,
halogeenilla tai trifluorimetyyllillä; ja

35

R_{11} ja R_{12} merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, alkyyliä, alkenyyliä, aryyliä, aryylialkyyliä, sykloalkyyliä tai sykloalkyylialkyyliä; tai R_{11} on kuten edellä on määritelty ja R_{12} on aryyli-ryhmä, joka on fuusioitunut syaaniguanidiinirengasosan 2 hiiliatomiin; ja n on kokonaisluku 1 - 3; t u n n e t t u siitä, että se käsittää vaiheet

(A) valmistetaan yhdiste, jolla on kaava I



ja

15 (B) muutetaan mainittu kaavan I mukainen yhdiste, joka valmistettiin vaiheessa (A), mainituksi kaavan IV mukaiseksi yhdisteeksi, edellyttäen, että mainittu kaavan I mukainen yhdiste on patenttivaatimuksessa 1 määritelty ja patenttivaatimuksen 1 menetelmällä valmistettu.

20 9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla on kaava IV

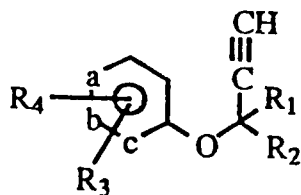


jossa R_7 on



ja R_9 on mono- tai disubstituoitu fenyyli.

35 10. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava I

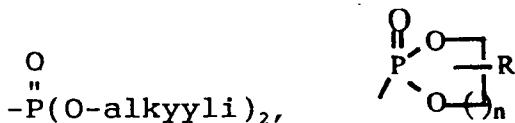


5

jossa a, b ja c ovat kaikki hiiliatomeja tai yksi radikaaleista a, b ja c on typpi atomi tai -NO- ja muut ovat hiiliatomeja;

10 R_1 ja R_2 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, alkyyliä tai aryylialkyyliä, tai R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne liittyvät, 5 - 7-jäsenen karbosyklinen renkaan;

15 R_3 on vety, alkyyli, halogeenialkyyli, alkenyyli, alkynyyli, sykloalkyyli, aryylialkyyli, sykloalkyylialkyyli, -CN, -NO₂, -COR, -COOR, -CONHR, -CONRR', -CF₃, S-alkyyli, -SO-alkyyli, -SO₂-alkyyli,

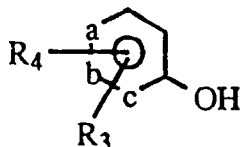


20 -P(O-alkyyli)₂, halogeeni, amino, substituoitu amino, -OH, -O-alkyyli, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCO-alkyyli, -OCONR-alkyyli, -NRCO-alkyyli, -NRCOO-alkyyli tai -NRCONRR', jolloin R ja R' merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, alkyyliä, halogeenialkyyliä, aryyliä, aryylialkyyliä, sykloalkyyliä, tai (sykloalkyyli)alkyyliä;

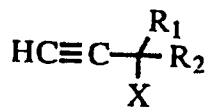
25 R_4 on vety, alkyyli, -OH, -O-alkyyli, amino, substituoitu amino, -NHCOR, -CN, tai -NO₂; ja

n on kokonaisluku 1 - 3; tunnettu siitä, että se sisältää vaiheen, jossa alkyloidaan fenoli, jolla on kaava II

30

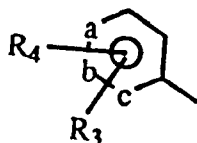


asetyleenillä, jolla on kaava III



- 5 jossa X on kloori; bromi; $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}_5$, jossa R_5 on alkyyli, aryyli tai substituoitu aryyli; tai $-\text{OCO}_2\text{R}_6$, jossa R_6 on alkyyli tai

10



niin, että läsnä on katalyyttinen määrä kupari(I)- tai kupari(II)suolaa.

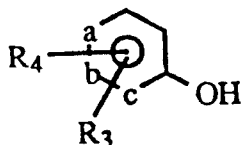
11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä,
15 t u n n e t t u siitä, että käytetään kupari(II)suolaa.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että kupari(II)suola on kupari-(II)klorididihydraatti.

13. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä,
20 t u n n e t t u siitä, että kupari(II)suola on kupari-(II)asetyyliasetonaatti.

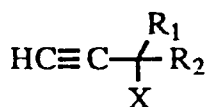
14. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että fenoli, jolla on kaava II

25



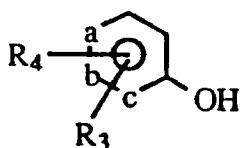
alkyloidaan asetyleenillä, jolla on kaava III

30



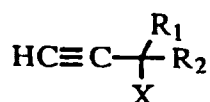
jossa X on kloori.

15. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että fenoli, jolla on kaava II



5

alkyloidaan asetyleenillä, jolla on kaava III



10 jossa X on $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}_5$.

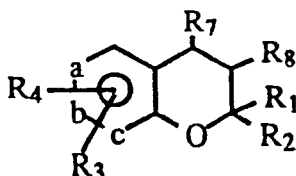
16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_5 on alkyyli.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että X on trifluoriasetaatti.

15 18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan III mukaiset yhdisteet muodostetaan in situ.

19. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava IV

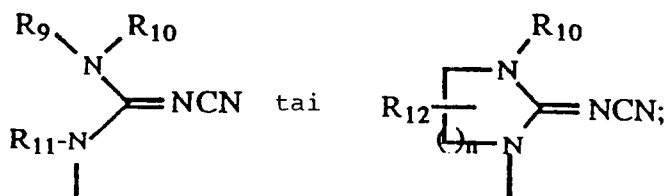
20



25 jossa a, b, c, R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat kaavalle I määritellyt ja

R_7 on

30



R_8 on vety, hydroksi tai $-\text{OC}(\text{O})-\text{CH}_3$;

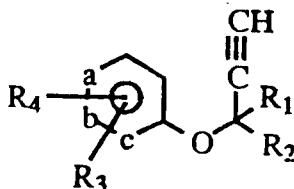
35 R_9 ja R_{10} merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, alkyyliä, alkenyyliä, aryyliä, (heterosyklo)alkyyliä, he-

terosykloa, aryylialkyyliä, sykloalkyyliä, (sykloalkyyli)-alkyyliä tai substituotua alkyyliä; tai nämä ryhmät voivat mahdollisesti olla substituoituja alkoksilla, alkyyli-
 5 tiolla tai substituoidulla aminolla; tai R_9 ja R_{10} muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne liittyvät, 1-pyrrolidinyylin, 1-piperidinyylin, 1-atsepinyylin, 4-morfoli-
 10 nyylin, 4-tiamorfilinyylin, 1-piperatsinyylin, 4-alkyyli-1-piperatsinyylin tai 4-aryylialkyyli-1-piperatsinyylin, jolloin jokainen näin muodostunut ryhmä voi mahdollisesti
 olla substituoitu alkyyli-
 10 lillä, alkoksilla, alkyyli-
 tiolla, halogeenilla tai trifluorimetyyllillä; ja

R_{11} ja R_{12} merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, alkyyliä, alkenyyliä, aryyliä, aryylialkyyliä, sykloalkyy-
 15 liä tai sykloalkyylialkyyliä; tai R_{11} on kuten edellä on määritelty ja R_{12} on aryyli-ryhmä, joka on fuusioitunut syaaniguanidiinirengasosan 2 hiiliatomiin; ja n on kokonaisluku 1 - 3; t u n n e t t u siitä, että se käsittää vaiheet

(A) valmistetaan yhdiste, jolla on kaava I

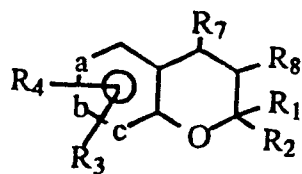
20



25 ja

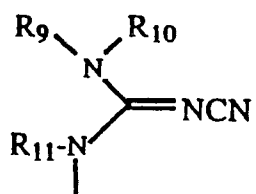
(B) muutetaan mainittu kaavan I mukainen yhdiste, joka valmistettiin kohdassa (A), mainituksi kaavan IV mukaiseksi yhdisteeksi, sillä ehdolla, että mainittu kaavan I mukainen yhdiste on patenttivaatimuksessa 1 määritelty
 30 ja patenttivaatimuksen 11 menetelmällä valmistettu.

20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla on kaava IV



5

jossa R₇ on



10

ja R₉ on mono- tai disubstituoitu fenyyli.