



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

C

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats
(51) Kv.1k.4 - Int.cl.4

C 07D 215/22

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	832425
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	01.07.83
(24) Alkupäivä - Löpdag	01.07.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	06.01.84
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.12.89
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
05.07.82 JP 57-117311	05.07.82 JP 57-117312

(71) Hakija - Sökande

1. Otsuka Pharmaceutical Co., LTD., 2-9, Kanda-Tsukasacho, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Uchida, Minoru, 11, Aza Motomura, Ohayashicho, Komatsujima-shi, Japan, (JP)
2. Komastu, Makoto, 143, Aza Hachiyamakaitaku, Sasakino, Matsushigecho, Itano-gun,
Tokushima-ken, Japan, (JP)
3. Nakagawa, Kazuyuki, 774, Omatsu, Kawauchicho, Tokushima-shi, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä uuden, terapeuttisesti käyttökelpoisten karbostyriilijohdannaisen
valmistamiseksi
Förfarande för framställning av ett nytt, terapeutiskt användbart karbostyriilderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 801843 (C 07 D 215/22, Otsuka Pharmaceutical), FI C 69300
(C 07 D 215/22, Otsuka Pharmaceutical), US A 4156734 (A 61 K 31/24, Merck)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Uusi karbostyriilijohdannainen ja sen suola, joilla on anti-peptisiä vaikutuksia, ja jota voidaan käyttää hoitoaineena ruoansulatusjärjestelmässä olevien peptisten haavojen, kuten vatsan ja pohjukaisuolen haavojen, parantamisessa. Tämän keksinnön mukaisella karbostyriilijohdannaisella on ennalta ehkäiseviä ja parantavia vaikutuksia erityisesti kroonisten haavojen hoidossa, esimerkiksi etikkahapon indusoiman haavan ja syöpymähaavan hoidossa, ja ne ovat sekä vähemmän myrkyllisiä että aiheuttavat vähemmän sivuvaikutuksia, näin ollen tämän keksinnön mukainen karbostyriilijohdannainen on hyödyllinen aine kroonisten haavojen parantamisessa.

Nytt karbostyriilderivat och dess salt med anti-magsåreffekt och användbart som behandlingsmedel vid botande av magsår i matsmältningssystemet, såsom sår i magsäcken och i tolvfingertarmen. Karbostyriilderivatet enligt föreliggande uppfinning har isynnerhet förebyggande och botande effekt vid behandlingen av kroniskt magsår, t.ex. experimentellt ättiksyra-inducerat magsår och brännande magsår, och har både mindre toxitet och bieffekter, varigenom karbostyriilderivatet enligt den föreliggande uppfinningen är ett användbart medel vid botande av kroniska magsår.

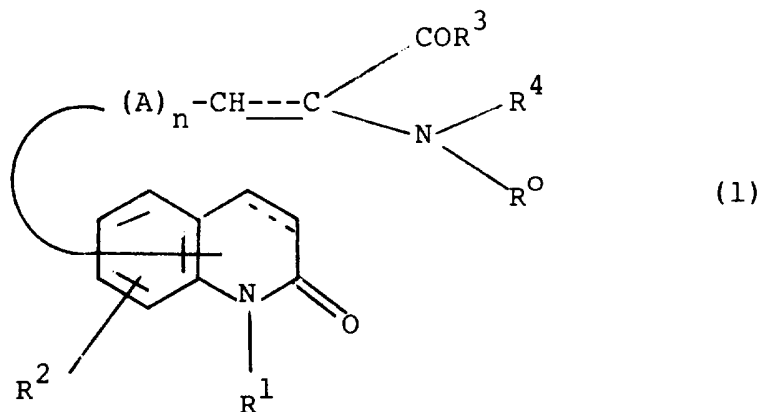
Menetelmä uuden, terapeuttisesti käyttökelpoisen karbostyriili-
 johdannaisen valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää uuden karbostyriili-
 johdannaisen valmistamiseksi, jolla on anti-peptinen
 vaikutus haavaan.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetulla uudella
 karbostyriili johdannaisella ja sen suolalla on yleinen
 kaava (1):

10

15



20

jossa

R^1 on vetyatomi, alempi alkyyliryhmä, alempi al-
 kenyyliiryhmä, alempi alkynyyliiryhmä tai fenyylim-alempi-
 alkyyliryhmä;

R^2 on vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksyyliiryhmä,
 alempi alkyyliryhmä tai alempi alkoksiryhmä;

R^3 on hydroksyyli, aminoryhmä [jossa voi olla
 substituentteina sykloalkyyli-alempi alkyyliryhmä (jossa
 voi olla substituentteina karboksiryhmä tai alempi alkoksikar-
 bonyyliiryhmä sykloalkyyliarenkaassa)], alempi alkoksi-
 ryhmä, alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkoksiryhmä, bent-
 soyyli-alempi alkoksiryhmä tai alempi alkanoyylioksi-
 alempi alkoksiryhmä;

R^4 on fenyyli-sulfonyyliryhmä (jossa voi olla
 substituentteina alempia alkyyliryhmiä tai halogeeni-
 atomeja), fenyylim-alempi alkyyliryhmä (jossa voi olla subs-

35

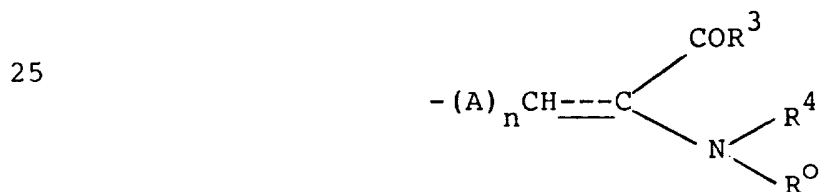
tituentteina halogeeniatomeja fenyyli- ja fenyylirenkaassa) tai ryhmä, jolla on kaava $-\text{COR}^5$ [jossa R^5 on alempi alkyyliryhmä (jossa voi olla substituentteina aminoryhmä tai fenyyli-alempi alkoksikarbonyyliaminoryhmä), sykloalkyyli- ja fenyyliryhmä (jossa voi olla substituentteina amino-alempi alkyyliryhmä tai fenyyli-alempi alkoksikarbonyyliamino-alempi alkyyliryhmä sykloalkyyli- ja fenyylirenkaassa), fenyyliryhmä (jossa voi olla 1-3 substituenttia ryhmästä: halogeeniatomi, alempi alkyyliryhmä, alempi alkoksiryhmä, nitro- ja aminoryhmä ja hydroksyyli- ja fenyylirenkaassa), fenyyliryhmä (jossa voi olla substituentteina halogeeniatomeja fenyyli- ja fenyylirenkaassa) tai 5- tai 6-jäseninen tyydyttymätön heterosyklinen rengas, jossa on 1 tai 2 heteroatomia ryhmästä: typpi- ja happiatomi ja rikkiatomi ja joka rengas on furyyli-, pyridyyli- tai tiatsolyyliryhmä (jossa heterosyklisessä renkaassa voi olla substituentteina alempia alkyyliryhmiä)];

R° on vetyatomi;

A on alempi alkyleeniryhmä;

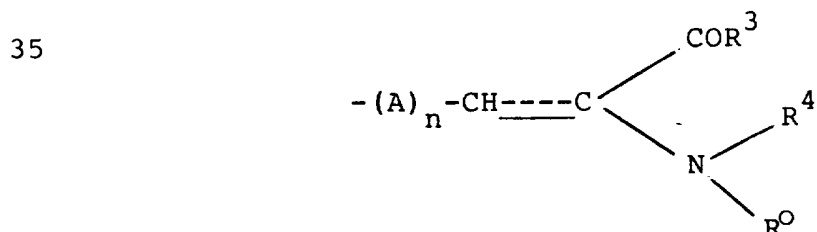
n on 0 tai 1;

hiili-hiilisidos, jota merkitään kaavalla $-\text{CH}-\text{C}$ kaavan:



mukaisessa sivuketjussa, merkitsee yksinkertaista tai kaksinkertaista hiili-hiilisidosta;

hiili-hiilisidos karbostyriiliryhmän 3- tai 4-asemien välillä on yksinkertainen tai kaksoisidos; sivuketjun, jolla on kaava



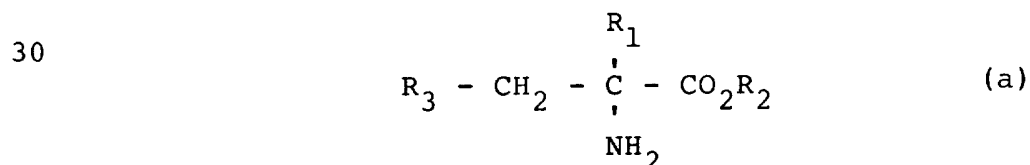
substituutioasema on karbostyriilirungon 3-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-asema.

Tämän keksinnön mukaisella uudella karbostyriilijohdannaisella ja sen suolalla, jota esittää kaava (1), on
5 anti-peptisiä vaikutuksia haavaan, ja sitä voidaan käyttää hoitoaineena peptisten haavojen hoidossa ruoansulatusjärjestelmässä, kuten vatsassa ja pohjukaissuolessa olevien haavojen.

Tämän keksinnön mukaisella karbostyriilijohdannaisella on erityisesti ehkäiseviä ja parantavia vaikutuksia
10 kroonisten haavojen, kuten esimerkiksi kokeellisen etikkahapon indusoiman haavan ja polttohaavojen hoidossa, ja vähemmän sekä myrkyllisiä että sivuvaikutuksia, näin ollen tämän keksinnön mukainen karbostyriilijohdannainen on hyödyllinen aine kroonisten haavojen hoidossa.
15

Tämän keksinnön mukaisella karbostyriilijohdannaisella on myös kasvattavia vaikutuksia endogeeniseen prostaglandiiniin E_2 , ja näin ollen johdannainen on hyödyllinen profylaktisena ja hoitoaineena sairauksien hoidossa, jossa
20 kasvatetaan endogeenista prostaglandiinia E_2 . Esimerkiksi tämän keksinnön mukainen karbostyriilijohdannainen on hyödyllinen profylaktisena ja hoitoaineena peptisten haavojen hoidossa, jossa kasvatetaan endogeenista prostaglandiinia E_2 vatsan limakalvolla.

25 US-patenttijulkaisussa 4 156 734 esitetään antihypertensiivisenä aineena käyttökelpoinen farmaseuttinen koostumus, joka sisältää aktiivisena aineena yhdistettä, jolla on yleinen kaava (a)



jossa R^3 voi selityksen mukaan olla mm. "4-metyyli-2(1H)-oksokinolin-6-yyli".

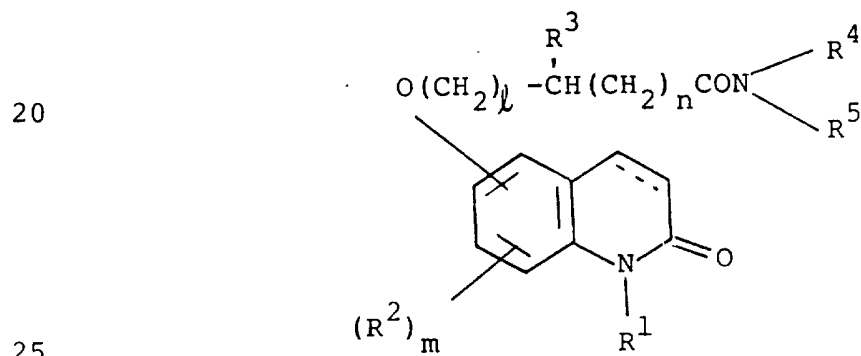
35 Esillä oleva patenttihakemus puolestaan kohdistuu menetelmään uusien kaavan (1) mukaisten karbostyriilijoh-

dannaisten valmistamiseksi, joiden karbostyriilirenkaan 4-
 asemassa ei ole metyyliryhmäsubstituenttia, joten ko.
 uudet karbostyriilijohdannaiset ovat kemialliselta raken-
 teeltaan täysin erilaisia yhdisteitä kuin US-patenttijul-
 5 kaisussa 4 156 734 esitetyt yhdisteet.

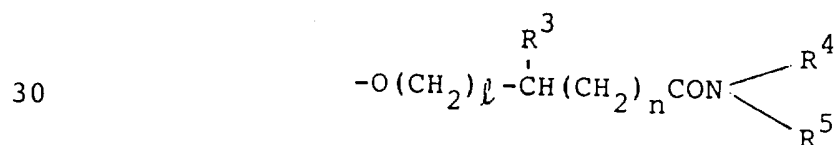
Em. uudet karbostyriilijohdannaiset omaavat anti-
 peptisen vaikutuksen kaavaan, mitä ei olisi voinut ennus-
 taa US-patenttijulkaisusta 4 156 734 tunnettujen antihyper-
 tensiivisten yhdisteiden perusteella.

10 US-patenttijulkaisussa 4 156 734 esitetyssä, anti-
 hypertensiivisenä aineena käyttökelpoisessa farmaseutti-
 sessa koostumuksessa aktiivisena aineena käytetty yhdiste,
 jolla on em. yleinen kaava (a), on esitetty uutena yhdis-
 teenä US-patenttijulkaisussa 4 065 572.

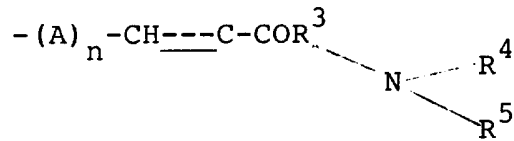
15 FI-patenttijulkaisusta 69 300 tunnetaan karbostyrii-
 lijohdannaisia, joilla on yleinen kaava



jossa sivuketju, jolla on kaava



on liittynyt karbostyriilirunkoon happiatomin välityksellä,
 kun taas esillä olevan patenttihakemuksen mukaisesti val-
 35 mistetuissa uusissa karbostyriilijohdannaisissa sivuketju,
 jolla on kaava



5 on liittynyt suoraan karbostyriilirunkoon,

Lisäksi ko. tunnettujen yhdisteiden sivuketjussa

oleva ryhmä $\begin{array}{l} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{R}^4 \\ \\ \text{R}^5 \end{array}$ on liittynyt muuhun osaan ko. sivu-

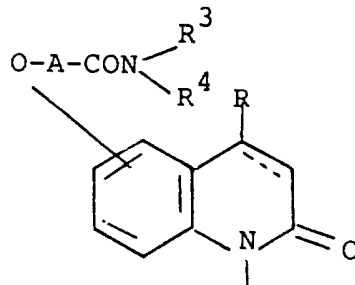
10 ketjua amidosidoksen välityksellä, kun taas uusien karbo-

styriilijohdannaisten sivuketjussa oleva ryhmä $\begin{array}{l} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{R}^4 \\ \\ \text{R}^5 \end{array}$

on liittynyt muuhun osaan sivuketjua aminosidoksen välityk-
15 sellä; aminosidos on täysin erilainen sidos kuin amido-
sidos.

Uudet karbostyriilijohdannaiset omaavat prostaglan-
diinin E₂ tuotantoa lisäävän vaikutuksen, joten ne ovat
melkoisen käyttökelpoisia estettäessä ja hoidettaessa
20 ruoansulatusjärjestelmän haavaumia, mitä ei olisi voinut
ennustaa FI-patenttijulkaisusta 69 300 tunnettujen, haavau-
mia ehkäisevän vaikutuksen omaavien yhdisteiden perus-
teella.

FI-patenttihakemuksesta 801843 tunnetaan karbosty-
25 riilijohdannainen, joilla on yleinen kaava



30

ja joissa, samoin kuin FI-patenttijulkaisusta 69 300 tun-
netuissa yhdisteissä, sivuketju, jolla on kaava

35

Alemmasta alkenyyyliryhmästä, joka on mainittu tässä julkaisussa, voi olla esimerkkinä suora- tai haaraketjuinen alkenyyyliryhmä, jossa on 2-6 hiiliatomia, kuten vinyyli-, allyyli-, 2-butenyyli-, 3-butenyyli-, 1-metyyliallyyli-, 2-pentenyli- tai 2-heksenyyliryhmä.

Alemmasta alkynyyliryhmästä, joka on mainittu tässä julkaisussa, voi olla esimerkkinä suora- tai haaraketjuinen alkynyyliryhmä, jossa on 2-6 hiiliatomia, kuten etynyli-, 2-propynyli-, 2-butyynyli-, 3-butyynyli-, 1-metyyli-2-propynyli-, 2-pentyynyli- tai 2-heksynyyliryhmä.

Alemmasta alkyleeniryhmästä, joka on mainittu tässä julkaisussa, voi olla esimerkkinä suoraketjuinen alkyleeniryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, kuten metyleeni-, etyleeni-, trimetyleeni-, metyylimetyleeni-, etyylimetyleeni-, tetrametyleeni-, pentametyleeni- tai heksametyleeniryhmä.

Fenyylialemmasta alkyyliryhmästä, joka on mainittu tässä julkaisussa, voi olla esimerkkinä fenyylialkyyliryhmä, jonka alkyylisuus on suora- tai haaraketjuinen alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, kuten bentsyyli-, 2-fenyylieetti-, 1-fenyylieetti-, 3-fenyylipropyli-, 4-fenyylibutyli-, 1,1-dimetyyli-2-fenyylieetti-, 5-fenyylipentyli-, 6-fenyylieeksyli- tai 2-metyyli-3-fenyylipropyyliryhmä.

Sykloalkyyliryhmästä, joka on mainittu tässä julkaisussa, voi olla esimerkkinä sykloalkyyliryhmä, jossa on 3-8 hiiliatomia, kuten syklopropyyli-, syklobutyli-, syklopentyli-, sykloheksyyli-, sykloheptyli- tai syklooktyyliryhmä.

Alemmasta alkoksiryhmästä, joka on mainittu tässä julkaisussa, voi olla esimerkkinä suora- tai haaraketjuinen alkoksiryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, kuten metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi-, butoksi-, tert-butoksi-, pentyylioksi- tai heksyylioksi- tai heksyylioksi-

Halogeeniatomista, joka on mainittu tässä julkaisussa, voi olla esimerkkinä fluori, kloori, bromi tai jodiatomi.

5 Fenyyli-alemmasta alkoksikarbonyyliaminoryhmästä, joka on mainittu tässä julkaisussa, voi olla esimerkkinä fenyylialkoksikarbonyyliaminoryhmä, jonka alkoksiosuus on suora- tai haaraketjuinen alkoksiryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomiä, kuten bentsyylioksikarbonyyliamino-, 2-fenyylietoksikarbonyyliamino-, 1-fenyylietoksikarbonyyliamino-, 10 3-fenyylipropoksikarbonyyliamino-, 4-fenyylibutoksikarbonyyliamino-, 1,1-dimetyyli-2-fenyylietoksikarbonyyliamino-, 5-fenyylipentyylioksikarbonyyliamino-, 6-fenyyliheksyylioksikarbonyyliamino- tai 2-metyyli-3-fenyylipropoksikarbonyyliaminoryhmä.

15 Alemmasta alkyyliryhmästä (jossa voi olla substituentteina aminoryhmä tai fenyyli-alempi alkoksikarbonyyliaminoryhmä), joka on mainittu tässä julkaisussa, voi olla esimerkkinä siinä tapauksessa, että alkyyliryhmällä ei ole substituenttia, yllämainittu alempi alkyyliryhmä, 20 kun taas siinä tapauksessa, että alkyyliryhmällä on substituentteja, esimerkkinä voi olla suora- tai haaraketjuinen alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomiä (jossa on fenyylialkoksikarbonyyliaminoryhmä, jossa aminoryhmässä tai alkoksiosuudessa on 1-6 hiiliatomiä), kuten amino- 25 metyyli-, 2-aminoetyyli-, 2- tai 3-aminopropyyli-, 1-metyyli-2-aminoetyyli-, 2-, 3- tai 4-aminobutyli-, 1,1-dimetyyli-2-aminobutyli-, 2- tai 3-aminopentyli-, 4-aminoheksyyli-, bentsyylioksikarbonyyliaminometyyli-, 2-bentsyylioksikarbonyyliaminoetyyli-, 2-bentsyylioksikarbonyyliaminopropyyli-, 3-bentsyylioksikarbonyyliaminopropyyli, 4-bentsyylioksikarbonyyliaminobutyli-, 3-bentsyyloksiaminokarbonylibutyli-, 5-bentsyylioksikarbonyyliaminopentyli-, 6-bentsyylioksikarbonyyliaminoheksyyli-, 2-fenyylietoksikarbonyyliaminometyyli-, 1-fenyylietoksikarbonyyliaminometyyli-, 2-(2-fenyylietoksikarbonyyli-

30
35

amino)etyyli-, 3-(1-fenyylietoksikarbonyyliamino)propyyli-, 2-(3-fenyylipropoksikarbonyyliamino)etyyli-, 4-(4-fenyylibutoksikarbonyyliamino)butyyli-, 2-(5-fenyylipentyylioksikarbonyyliamino)etyyli-, 2-(6-fenyyliheksyylioksikarbonyyliamino)etyyli-, 1,1-dimetyyli-2-(bentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli- tai (1,1-dimetyyli-2-fenyylietoksikarbonyyliamino)-metyyliryhmä.

Fenyyliryhmästä (jolla voi olla 1-3 substituenttia ryhmästä: halogeeniatomi, alempi alkyyliryhmä, alempi alkoksiryhmä, nitror ryhmä, aminoryhmä ja hydroksyyli-ryhmä fenyylirenkaassa), voi olla esimerkkinä fenyyliryhmä (jolla voi olla 1-3 substituenttia fenyylirenkaassa ryhmästä: halogeeniatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, alkoksiryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, nitror ryhmä, aminoryhmä ja hydroksyyli-ryhmä) kuten fenyyli-, 2-, 3- tai 4-kloorifenyyli-, 2-, 3- tai 4-fluorifenyyli-, 2-, 3- tai 4-bromifenyyli-, 2-, 3- tai 4-jodifenyyli-, 3,5-dikloorifenyyli-, 2,6-dikloorifenyyli-, 3,4-dikloorifenyyli-, 3,4-difluorifenyyli-, 3,5-dibromifenyyli-, 2-, 3- tai 4-metyylifenyyli-, 2-, 3- tai 4-etyylifenyyli-, 4-propyyllifenyyli-, 3-isopropyyllifenyyli-, 2-butyylifenyyli-, 4-heksyyllifenyyli-, 3-pentyylifenyyli-, 4-tert-butyylifenyyli-, 3,4-dimetyylifenyyli-, 2,5-dimetyylifenyyli-, 2-, 3- tai 4-metoksifenyyli-, 2-, 3- tai 4-etoksifenyyli-, 3-propoksifenyyli-, 4-isopropoksifenyyli-, 3-butoksifenyyli-, 2-pentyoksisifenyyli-, 4-tert-butoksifenyyli-, 4-heksyylioksisifenyyli-, 3,4-dimetoksisifenyyli-, 3,4-dietoksisifenyyli-, 2,5-dimetoksisifenyyli-, 2-, 3- tai 4-nitrofenyyli-, 2,4-dinitrofenyyli-, 2-, 3- tai 4-aminofenyyli-, 2,4-diaminofenyyli-, 3-metyyli-4-kloorifenyyli-, 2-kloori-6-metyylifenyyli-, 2-metoksi-3-kloorifenyyli-, 3,4,5-trimetoksisifenyyli-, 3,4,5-trimetyylifenyyli-, 3,4,5-trikloorifenyyli-, 2-, 3- tai 4-hydroksifenyyli-, 3,4-dihydroksifenyyli- tai 2,6-dihydroksifenyyli-ryhmä.

Fenyyli-alemmasta alkyyliryhmästä (jolla voi olla substituentteina halogeeniatomeita fenyylirenkassa), joka on mainittu tässä julkaisussa, voi olla esimerkkinä siinä tapauksessa, että fenyylirenkalla ei ole substituenttia, yllä mainittu fenyyli-alempi alkyyliryhmä, kun taas siinä tapauksessa että fenyylirenkalla on substituentteja, fenyyli-alkyyliryhmä (fenyylirenkaseen on substituoitu 1-3 halogeeniatomia, ja alkyyliosuudessa on 1-6 hiiliatomia), kuten 2-, 3-, tai 4-klooribentsyyli-, 2-, 3- tai 4-fluoribentsyyli-, 2-, 3- tai 4-bromibentsyyli-, 2-, 3- tai 4-jodibentsyyli-, 3,5-diklooribentsyyli-, 2,6-diklooribentsyyli-, 3,4-diklooribentsyyli-, 3,4-difluoribentsyyli-, 3,5-dibromibentsyyli-, 3,4,5-triklooribentsyyli-, 2-(3-kloorifenyyli)etyyli-, 2-(3,4-dibromifenyyli)etyyli-, 2-(4-jodifenyyli)etyyli-, 1-(2-bromifenyyli)etyyli-, 1-(3,5-dikloorifenyyli)etyyli-, 1-(4-kloorifenyyli)etyyli-, 3-(2-fluorifenyyli)propyyli-, 3-(3,4,5-trikloorifenyyli)propyyli-, 4-(4-kloorifenyyli)butyyli-, 1,1-dimetyyli-2-(3-bromifenyyli)etyyli-, 5-(2,4-dikloorifenyyli)bentsyyli-, 5-(2-jodifenyyli)pentyyli-, 6-(4-fluorifenyyli)heksyyli-, 6-(2,6-dikloorifenyyli)heksyyli-, tai 2-metyyli-3-(4-kloorifenyyli)propyyli-ryhmä.

Sykloalkyyliryhmästä (jolla voi olla substituentteina amino-alempi alkyyliryhmä tai fenyyli-alempi alkoksi-karbonyyliamino-alempi alkyyliryhmä sykloalkyylirenkassa), joka on mainittu tässä julkaisussa, voi olla esimerkkinä siinä tapauksessa, että sykloalkyyliryhmällä ei ole substituenttia, yllä mainittu sykloalkyyliryhmä, kun taas siinä tapauksessa, että sykloalkyyliryhmällä on substituentteja, esimerkkinä voi olla substituoitu sykloalkyyliryhmä, jolla on sykloalkyyliosuudessa on 3-8 hiiliatomia (ja sykloalkyylirenkassa on aminoalkyyliryhmä, jonka alkyyliosuudessa on 1-6 hiiliatomia, tai fenyyli-alempi alkoksikarbonyyliamino-alempi alkyyliryhmä, jonka alkoksiosuudessa on 1-6 hiiliatomia ja alkyyliosuu-

dessa 1-6 hiiliatomia), kuten 3-aminoaminosyklopropyyli-,
 3-(2-aminoetyyli)syklobutyyli-, 4-(1-aminoetyyli)syklo-
 pentyyli-, 2-(3-aminopropyyli)sykloheksyyli-, 3-(4-amino-
 butyyli)sykloheksyyli-, 4-aminometyyლისykloheksyyli-,
 5 3-(5-aminopentyyli)sykloheptyyli-, 2-bentsyylioksidikarbo-
 nyyliminometyyლისyklopropyyli-, 3-(2-bentsyylioksidikarbo-
 nyyliminoetyyli)syklobutyyli-, 3-(2-bentsyylioksidikarbo-
 nyyliminopropyyli)syklopentyyli-, 2-(3-bentsyylioksidikarbo-
 nyyliminopropyyli)syklopentyyli-, 3-(4-bentsyylioksi-
 10 karbonyyliminobutyyli)sykloheksyyli-, 4-(3-bentsyyli-
 oksikarbonyyliminobutyyli)sykloheksyyli-, 2-(5-bentsyy-
 lioksidikarbonyyliminopentyyli)sykloheksyyli-, 3-(6-
 bentsyylioksidikarbonyyliminoheksyyli)sykloheptyyli-,
 4-(6-bentsyylioksidikarbonyyliminoheksyyli)sykloheptyyli-,
 15 5-(2-fenyylitoksidikarbonyyliminometyyli)sykloheptyyli-,
 4-(1-fenyylitoksidikarbonyyliminometyyli)-syklo-oktyy-
 li-, 2- $\sqrt{2}$ -(2-fenyylitoksidikarbonyylimino)etyyli)syklo-
 oktyyli-, 2- $\sqrt{3}$ -(1-fenyylitoksidikarbonyylimino)propyyli)-
 syklopropyyli-, 3- $\sqrt{2}$ -(3-fenyylipropoksidikarbonyylimino)-
 20 etyyli)syklobutyyli-, 3- $\sqrt{4}$ -(4-fenyylibutoksidikarbonyyli-
 amino)butyyli)syklopentyyli-, 4- $\sqrt{2}$ -(5-fenyylipentyyli-
 oksikarbonyylimino)etyyli)heksyyli-, 2- $\sqrt{2}$ -(6-fenyyli-
 heksyylioksidikarbonyylimino)etyyli)sykloheksyyli-,
 3- $\sqrt{1,1}$ -dimetyyli-2-(bentsyylioksidikarbonyylimino)etyyli)-
 25 sykloheksyyli-, 4- $\sqrt{1,1}$ -dimetyyli-2-fenyylitoksidikarbo-
 nyyli)sykloheksyyli-, 2-bentsyylioksidikarbonyylimetyyli-
 syklo-oktyyli-, 4-bentsyylioksidikarbonyylimetyylisyklo-
 heksyyli- tai 3-(6-aminoheksyyli)syklo-oktyyliryhmä.

Alemmasta alkoksikarbonyyliryhmästä, joka on mai-
 30 nittu tässä julkaisussa, voi olla esimerkkinä suora-
 tai haaraketjuinen alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on 1-6
 hiiliatomia alkoksiosuudessa, kuten metoksidikarbonyyli-,
 etoksidikarbonyyli-, propoksidikarbonyyli-, isopropoksidikarbo-
 nyyli-, butoksidikarbonyyli-, tert-butoksidikarbonyyli-, pen-
 35 tyylioksidikarbonyyli- tai heksyylioksidikarbonyyliryhmä.

Amino-alemmasta alkyyliryhmästä, joka on mainittu tässä julkaisussa, voi olla esimerkkinä suora- tai haaraketjuinen alkyyliaminoryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia alkyylisuusudessa, kuten aminometyyli-, 2-aminoetyyli-, 1-aminoetyyli-, 3-aminopropyyli-, 4-aminobutyli-, 1,1-dimetyyli-2-aminoetyyli-, 5-aminopentyli-, 6-aminoheksyyli- tai 2-metyyli-3-aminopropyyli-

Aminoryhmästä (jossa voi olla substituentteina sykloalkyyli-alempi alkyyliryhmä (jossa voi olla substituenttina karboksiryhmä tai alempi alkoksikarbonyliryhmä sykloalkyyli-

sykloalkyyli-

lirenkaassa), joka on mainittu tässä julkaisussa, voi olla esimerkkinä substituoitu aminoryhmä (jolla on sykloalkyyli-alempi alkyyliryhmä, jossa alkyylisuus on suora- tai haaraketjuinen alkyleeniryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, ja sykloalkyyli-

lirenkaassa, karboksiryhmä tai alkoksikarbonyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia alkoksiosuudessa, voi olla substituoituna siihen)), kuten amino-, syklopropyyli-

metyyliamino-, 2-syklobutyli-

metyyliamino-, 1-syklopentyyli-

metyyliamino-, 3-sykloheksyyli-

propyyliamino-, 4-sykloheptylibutyli-

amino-, 5-syklo-oktyyli-

pentyyliamino-, 6-sykloheksyyli-

heksyyliamino-, sykloheksyyli-

metyyliamino-, 2-(2-karboksisyklopropyyli)-

metyyliamino-, 2-(3-karboksisyklobutyli)-

metyyliamino-, 1-(3-karboksisyklopentyyli)-

metyyliamino-, 3-(2-karboksisyklopentyyli)-

propyyliamino-, 4-(3-karboksisykloheksyyli)-

butyyliamino-, 5-(4-karboksisykloheksyyli)-

pentyyliamino-, 6-(2-karboksisykloheksyyli)-

heksyyliamino-, (3-karboksisykloheptyli)-

metyyliamino-, 2-(4-karboksisykloheptyli)-

metyyliamino-, 1-(5-karboksisykloheptyli)-

metyyliamino-, 3-(4-karboksisyklo-oktyyli)-

propyyliamino-, 4-(2-karboksisyklo-oktyyli)-

butyyliamino-, (4-karboksisykloheksyyli)-

metyyliamino-, 6-(2-metoksy-

karbonyylisyklopropyyli)-

heksyyliamino-, 5-(3-etoksykarbo-

nyylisyklobutyyli)pentyyliamino-, 4-(3-propoksykarbonyylisyklopentyyli)butyyliamino-, 3-(4-metoksykarbonyylisykloheksyyli)propyyliamino-, 2-(2-n-butoksykarbonyylisykloheksyyli)etyyliamino-, 1-(3-heksyylioksykarbonyylisykloheksyyli)etyyliamino-, (3-etoksykarbonyylisykloheksyyli)-metyyliamino-, 2-metyyli-3-(2-propoksykarbonyylisykloheptyyli)propyyliamino-, (5-metoksykarbonyylisyklo-oktyyli)metyyliamino-, tai (4-metoksykarbonyylisykloheksyyli)-metyyliaminoryhmä.

10 Alemmasta alkoksykarbonyyli-alempi alkoksiryhmästä, joka on mainittu tässä julkaisussa, voi olla esimerkkinä alkoksykarbonyylialkoksiryhmä, jossa alkoksiosuudet ovat suora- tai haaraketjuisia ja niissä on 1-6 hiiliatomia, kuten metoksykarbonyylimetoksi-, 2-metoksykarbonylietoksi-, 1-metoksykarbonylietoksi-, 3-metoksykarbonylipropoksi-, 4-metoksykarbonylibutoksi-, 1,1-dimetyyli-2-metoksykarbonylietoksi-, 5-metoksykarbonylipentyylioksi-, 6-metoksykarbonyliheksyylioksi-, 2-metyyli-3-metoksykarbonylipropoksi-, etoksykarbonyylimetoksi-, 20 3-etoksykarbonylipropoksi-, 6-etoksykarbonyliheksyylioksi-, 2-propoksykarbonylietoksi-, 4-propoksykarbonylibutoksi-, 5-butoksykarbonylipentyylioksi-, pentyylioksykarbonyylimetoksi-, 1-pentyylioksykarbonylietoksi-, 1,1-dimetyyli-2-heksyylioksykarbonylietoksi- tai 3-heksyylioksykarbonylipropoksiryhmä.

25 Bentsoyyli-alempi alkoksiryhmästä, joka mainitaan tässä julkaisussa, voi olla esimerkkinä bentsoyylialkoksiryhmä, jossa alkoksiosuus on suora- tai haaraketjuinen alkoksiryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, kuten bentsoyylimetoksi-, 2-bentsoylietoksi-, 1-bentsoylietoksi-, 30 3-bentsoylipropoksi-, 4-bentsoylibutoksi-, 1,1-dimetyyli-2-bentsoylietoksi-, 5-bentsoylipentyylioksi-, 6-bentsoyliheksyylioksi-, tai 2-metyyli-3-bentsoylipropoksiryhmä.

35

Alemmasta alkanoyylioksi-alempi alkoksiryhmästä, joka mainitaan tässä julkaisussa, voi olla esimerkkinä alkanoyylioksialkoksiryhmä, jossa alkoksiosuus on suora- tai haaraketjuinen alkoksiryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, ja alkanoyylioksiosuus on suora- tai haaraketjuinen alkanoyylioksiryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, kuten asetyylioksimetoksi-, 2-asetyylioksietoksi-, 1-asetyylioksietoksi-, 3-asetyylioksi-
5 propoksi-, 4-asetyylioksibutoksi-, 1,1-dimetyyli-2-asetyylioksietoksi-, 5-asetyylioksi-
10 pentyylioksi-, 6-asetyylioksiheksyylioksi-, 2-metyyli-3-asetyylioksi-
propoksi-, propionyylioksimetoksi-, 3-propionyylioksi-
propoksi-, 6-propionyylioksiheksyylioksi-, 2-butyryylioksi-
15 etoksi-, 4-butyrylioksibutoksi-, 5-pentanoyylioksi-
pentyylioksi-, pentanoylioksimetoksi-, tert-butylikarbonyylioksi-
metoksi-, 2-(tert-butylikarbonyylioksi)etoksi-, 1-(tert-butylikarbonyylioksi)etoksi-,
3-(tert-butylikarbonyylioksi)propoksi-, 4-(tert-butylikarbonyylioksi)butoksi-, 1,1-dimetyyli-2-(tert-butylikarbonyylioksi)etoksi-, heksanoyylioksimetoksi-,
20 3-heksanoyylioksi-
propoksi- tai 6-(tert-butylikarbonyylioksi)-heksyylioksiryhmä.

Alemmasta alkanoyyliryhmästä, joka mainitaan tässä julkaisussa, voi olla esimerkkinä suora- tai haaraketjuinen alkanoyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, kuten formyyli-, asetyyli-, propionyyli-, butyryyli-, isobutyryyli-, pentanoyyli-, tert-butylikarbonyyli- tai heksanoyyliryhmä.

Fenyylisulfonyyliryhmästä (jolla voi olla substituentteina alempia alkyyliryhmiä tai halogeeniatomeita), joka mainitaan tässä julkaisussa, voi olla esimerkkinä fenyylisulfonyyliryhmä (jolla voi olla substituentteina alkyyliryhmiä, joissa on 1-6 hiiliatomia tai halogeeniatomeita), kuten fenyylisulfonyyli-, 4-metyylifenyylisulfonyyli-, 3-metyylifenyylisulfonyyli-, 2-metyylifenyyli-
30 sulfonyyli-, 2-etyylifenyylisulfonyyli-, 3-etyylifenyyli-

lisulfonyyli-, 4-etyylifenyyllisulfonyyli-, 3-isopropyyli-
fenyyllisulfonyyli-, 4-heksyyllifenyyllisulfonyyli-, 2-n-
butyyllifenyyllisulfonyyli-, 4-pentyyllifenyyllisulfonyyli-,
2-, 3- tai 4-kloorifenyyllisulfonyyli-, 2-, 3- tai 4-bro-
5 mifenyyllisulfonyyli-, 2-, 3- tai 4-jodifenyyllisulfonyy-
li- tai 2-, 3- tai 4-fluorifenyyllisulfonyyliryhmä.

Halogeeniatomista, joka mainitaan tässä julkaisussa,
voi olla esimerkkinä fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi
tai jodiatomi.

10 5- tai 6-jäsenenä tyydyttymättömänä heterosykli-
senä renkaana, jossa on 1 tai 2 heteroatomia ryhmästä:
typpiatomi, happiatomi ja rikkiatomi ja joka on furyyli-,
pyridyyli- tai tiatsolyyliryhmä (jossa heterosyklisessä
renkaassa voi olla substituenttina alempia alkyyli-ryhmiä),
15 joka mainitaan tässä julkaisussa, voi olla esimerkiksi
pyridyyli-, 2-metyylipyridyyli-, 3-etyylipyridyyli-, 4-bu-
tyylipyridyyli-, tiatsolyyli-, 4-metyylitiatsolyyli-,
2-etyylitiatsolyyli-, 5-propyyliatiatsolyyli-, furyyli-,
3-metyylifuryyli- ja 2-etyylifuryyliryhmät.

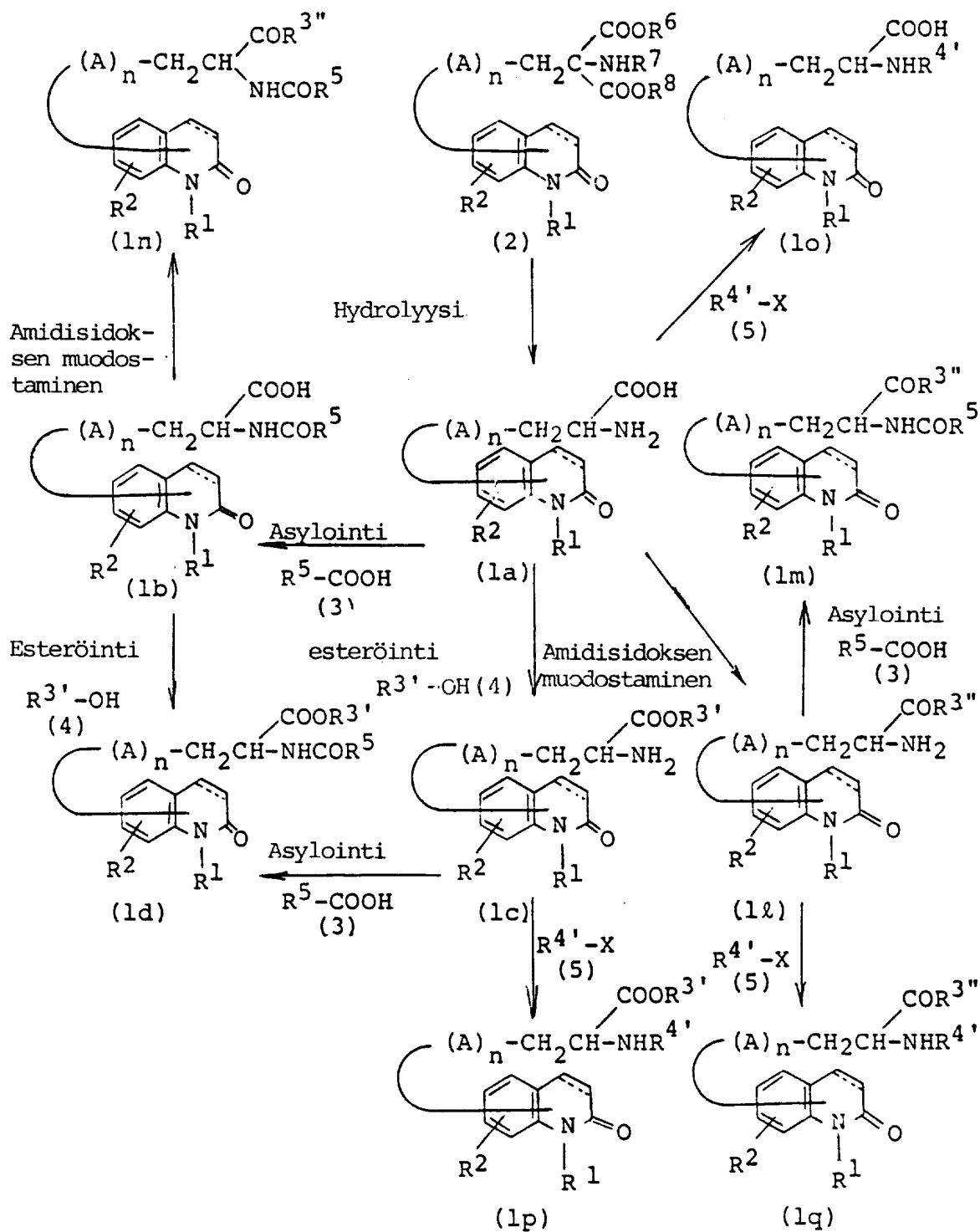
20 Uusiin kaavan (1) mukaisiin karbostyriilijohdannai-
siin kuuluvat myös niiden optiset isomeerit.

Tämän keksinnön mukaisia karbostyriilijohdannaisia
voidaan valmistaa erilaisilla menetelmillä.

25 Keksinnön mukaiselle menetelmälle uusien kaavan (1)
mukaisten karbostyriilijohdannaisien valmistamiseksi on
tunnusomaista se, mitä on esitetty patenttivaatimuksen 1
tunnusmerkkiosassa.

Kaavan (1) mukaisten yhdisteiden valmistusta voidaan
kuvata esimerkiksi reaktioprosessikaava-I:llä.

(Reaktioprosessi-kaava-I/)



jossa R^1 , R^2 , R^5 , A, n ja karbostyriilirungon 3- ja 4-asemien välissä oleva hiili-hiilisidos ovat samoja kuin aiemmin on määritetty; $R^{3'}$ on alempi alkyyliryhmä, alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliryhmä, bentsoyyli-alempi alkyyliryhmä tai alempi alkanoyylioksi-alempi alkyyliryhmä; $R^{4'}$ on fenyyli-sulfonyyliryhmä (jolla voi olla substituentteina alempia alkyyliryhmiä), alempi alkyyliryhmä tai fenyyli-alempi alkyyliryhmä (jolla voi olla fenyyli-alempia substituentteina halogeeneja); R^6 ja R^8 ovat kumpikin alempia alkyyliryhmiä vastaavasti; R^7 on alempi alkanoyyliryhmä, $R^{3''}$ on aminoryhmä (jolla voi olla substituenttina sykloalkyyli-alempi alkyyliryhmä (jolla voi olla substituenttina karboksiryhmä tai alempi alkoksikarbonyyli-ryhmä sykloalkyyli-alempia substituentteina)); ja X on halogeeniatomi.

Näin ollen haluttua karbostyriilijohdannaisista voidaan valmistaa hydrolysoimalla kaavan (2) mukaista yhdistettä, ja haluttaessa saatu tuote voidaan asyloida, alkyloida, amidoida, esteröidä tai käsitellä näiden prosessien yhdistelmällä.

Reaktio kaavan (1a) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, joka yhdiste on yksi tämän keksinnön mukaisista halutuista yhdisteistä, hydrolysoimalla kaavan (2) mukaisista yhdisteistä, voidaan suorittaa sopivan hydrolysointikatalyytin läsnäollessa, esim. vetyhalogenidihapon, kuten vetykloridihappo tai vetybromidihappo; mineraalihapon, kuten rikkihappo tai fosforihappo; epäorgaanisen alkaalisen yhdisteen, esim. alkalimetallihydroksidin kuten natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi, alkaalisen metallikarbonaatin tai vetykarbonaatin, kuten natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti tai natriumvetykarbonaatti, sopivan liuottimen läsnäollessa tai puuttuessa (esim. veden tai veden ja alemman alkoholin, kuten metanolin tai etanolin, seoksen) $50-150^{\circ}\text{C}$ lämpötilassa, edullisesti $70-100^{\circ}\text{C}$ lämpötilassa, 3-24 tunnin ajan.

Kaavan (1a), (1c) tai (1 l) mukainen yhdiste voidaan asyloida käyttämällä kaavan (3) mukaista karboksyylihappoa, jolloin saadaan vastaavaa haluttua kaavan (1b), (1d) tai (1m) mukaista yhdistettä, mainittu asylointi voidaan suorittaa tavallisella amidisidoksen muodostamisreaktiolla. Tässä kohden mainittu kaavan (3) mukainen karboksyylihappo voi olla aktivoitu karboksyyli-

5
10
15
20
25
30
35

Amidisidoksen muodostamisreaktio voidaan suorittaa käyttämällä tavallisia amidisidoksen muodostamisreaktion reaktio-olosuhteita. Voidaan käyttää esimerkiksi (a) sekoitettua happoanhydridimenetelmää, jossa karboksyylihapon (3) annetaan reagoida alkyylihalogeeni-karboksyylihapon kanssa, jolloin saadaan happoanhydridisekoitus, ja sitten mainitun happoanhydridisekoituksen annetaan reagoida yhdisteen (1a), (1c) tai (1 l) kanssa; (b) aktivoitu esteri-menetelmää tai aktivoitu amidimenetelmää, jossa karboksyylihappo (3) muunnetaan aktivoituksi esteriksi, esim. p-nitrofenyyliesteriksi, N-hydroksisukkinimidieriksi tai l-hydroksibentsotriatsolieriksi; tai aktivoituksi amidiksi, esim. bentsoksatsolin-2-tioniksi, ja sitten annetaan mainitun aktivoitun esterin tai aktivoitun amidin reagoida kaavan (1a), (1c) tai (1 l) mukaisen yhdisteen kanssa; (c) karbodiimidimenetelmää, jossa karboksyylihappo (3) kondensoidaan poistamalla vettä yleisen kaavan (1a), (1c) tai (1 l) mukaisen yhdisteen kanssa vettä poistavan aineen, kuten disykloheksyylikarbodiimidin tai karbonyylidiimidatsoolin läsnäollessa; (d) karboksyylihappohalogenidimenetelmää, jossa karboksyylihappo (3) muunnetaan karboksyylihappohalogenidiksi, sitten mainitun halogenidin annetaan reagoida yleisen kaavan (1a), (1c), tai (1 l) mukaisen yhdisteen kanssa; (e) muita menetelmiä, esim. menetelmää, jossa karboksyylihappo (3) muunnetaan karboksyylihappoanhydridiksi käyttämällä esim. etikkahapon anhydridiä

vedenpoistoaineena, sitten mainitun karboksyylihapoan-
 hydridin annetaan reagoida yleisen kaavan (1a), (1c)
 tai (1 l) mukaisen yhdisteen kanssa; tai menetelmää,
 jossa karboksyylihapon (3) esterin ja alemman alkoholin
 5 annetaan reagoida yleisen kaavan (1a), (1c) tai (1 l)
 mukaisen yhdisteen kanssa korkeassa paineessa ja lämpö-
 tilassa. Edelleen voidaan käyttää menetelmää, jossa
 karboksyylihapoa aktivoidaan fosforiyhdisteen, kuten
 trifenyylifosfiinin tai dietyylikloorifosfaatin kanssa,
 10 ja sitten mainitun aktivoidun karboksyylihapon (3) an-
 etaan reagoida yleisen kaavan (1a), (1c) tai (1l) mukaisen
 yhdisteen kanssa.

Happoanhydridisekoitus-menetelmässä käytetystä
 alkyylialogeenikarboksyylihaposta voi olla esimerkki-
 15nä metyyliklooriformaatti, metyylibromiformaatti, etyyli-
 klooriformaatti, etyylibromiformaatti tai isobutyyliekloori-
 formaatti.

Happoanhydridisekoitus valmistetaan tavanomaisel-
 la Schotten-Baumann-reaktiolla, mainitun happoanhydridi-
 20sekoituksen annetaan reagoida erottamatta sitä reaktio-
 systeemistä yleisen kaavan (1a), (1c) tai (1 l) mukaisen
 yhdisteen kanssa, jolloin saadaan yleisen kaavan (1b),
 (1d), tai (1m) mukaista tämän keksinnön mukaista yhdis-
 tettä. Schotten-Baumann-reaktio suoritetaan yleensä
 25 emäksisen yhdisteen läsnäollessa. Emäksisenä yhdisteenä
 voidaan käyttää myös mitä tahansa Schotten-Baumann-reak-
 tiossa tavallisesti käytettävää yhdistettä, esim. orgaa-
 nista emästä kuten trietyyliamiini, trimetyyliamiini,
 pyridiini, dimetyylianiiliini, N-metyylimorfoliini,
 30 4-dimetyyliaminopyridiini, 1,5-diatsobisyklo[4,3,0]-
 noneeni-5 (DBN), 1,5-diatsabisyklo[5,4,0]indekeeni-5
 (DBU) tai 1,4-diatsebisyklo[2,2,2]oktaani (DABC0); epä-
 orgaanista emäksistä yhdistettä, kuten kaliumkarbonaatti,
 natriumkarbonaatti, kaliumvetykarbonaatti tai natriumvety-
 35 karbonaatti. Mainittu reaktio suoritetaan -20 - 100°C

lämpötilassa, edullisesti 0-50°C lämpötilassa, ja reaktioaika on n. 5 min - 10 tuntia, edullisesti 5 min. - 2 tuntia. Näin saadun happoanhydridisekoituksen reaktio yleisen kaavan (1a), (1c) tai (1 l) mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan n. -20 - 150°C lämpötilassa, edullisesti 10 - 50°C lämpötilassa 5 min. - 10 tuntia, edullisesti n. 5 min. - 5 tuntia. Happoanhydridisekoitusmenetelmä voidaan suorittaa ilman liuotinta, mutta yleensä se suoritetaan liuottimessa. Reaktiossa käytettävänä liuottimena voidaan käyttää myös mitä tahansa happoanhydridisekoitusmenetelmässä tavallisesti käytettävää liuotinta, erityisesti halogenoitua hiilivetyä, kuten metyleenikloridi, kloroformi tai dikloorietaani; aromaattista hiilivetyä kuten bentseeni, tolueeni tai ksyleeni; eetteriä, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dimetoksietaani; esterinä kuten metyyliasetatti tai etyyliasetatti; aproottista polaarista liuotinta, kuten dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi tai heksametyyli-fosforyylitriamidi.

Reaktiota suoritettaessa karboksyylihapon (3) määrän suhdetta alkyylihalogeeni karboksyylihapon määrään ja yleisen kaavan (1a), (1c) tai (1 l) mukaisen yhdisteen määrään ei ole erityisesti rajoitettu, ja yleisesti ainakin ekvimolaarista määrää kutakin näistä reagensseista käytetään, edullisesti 1-2 -kertaista molaarista määrää alkyylihalogeenikarboksyylihappoa ja yleisen kaavan (1a), (1c) tai (1 l) mukaista yhdistettä karboksyylihappoon (3) verrattuna käytetään.

Suoritettaessa yllämainittua (b):n mukaista aktivoitu esteri-menetelmää tai aktivoitu amidi-menetelmää käyttämällä esim. bentsoksatsoliini-2-tionamidia, reaktio voidaan suorittaa sopivassa inertissä liuottimessa, joka ei anna reaktiolle käänteistä vaikutusta, kuten samanlaisesta liuotinta kuin voidaan käyttää yllämainitussa happoanhydridisekoitusmenetelmässä, tai muuta liuotinta, kuten

1-metyyli-2-pyrrolidonia, 0-150°C lämpötilassa, edullisesti 10-100°C lämpötilassa 0,5-75 tuntia. Yleisen kaavan (1a), (1c) tai (1 l) mukaisen yhdisteen määrän suhde bentsoksatsoliini-2-tionamidin määrään on yleisesti vähintään ekvimolaarinen määrä, edullisesti ekvimolaarista määrästä kaksinkertaiseen moolimäärään jälkimmäistä edelliseen nähden. Käytettäessä N-hydroksisukkinimidiesteriä sopiva emäksistä yhdistettä, esim. emäksistä yhdistettä, jota voidaan käyttää yllä mainitussa (d) karboksyylihapohalogenidimenetelmässä, voidaan käyttää myös edullisesti reaktiossa.

Suoritettaessa yllämainittua (d) karboksyylihapohalogenidimenetelmää karboksyylihapon (3) annetaan reagoida halogenointiaineen kanssa karboksyylihapohalogenidin tuottamiseksi, sitten mainitun karboksyylihapohalogenidin annetaan reagoida yleisen kaavan (1a), (1c) tai (1 l) mukaisen yhdisteen kanssa, mainittua karboksyylihapohalogenidia voidaan käyttää erottamalla se tai erottamatta sitä reaktiosysteemistä. Mainitun karboksyylihapohalogenidin reaktio yleisen kaavan (1a), (1c) tai (1 l) mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa dehydrohalogenointiaineen läsnäollessa liuottimessa. Dehydrohalogenointiaineena voidaan esim. käyttää tavallista emäksistä yhdistettä, muuta kuin mitä käytetään Schotten-Baumann-reaktiossa, natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia, natriumhydridiä, kaliumhydridiä, hopeakarbonaattia, alkalimetallialkoholaattia kuten natriummetylaattia tai natriumetylaattia. Kaavan (1a), (1c) tai (1 l) mukaisen yhdisteen ylimäärää voidaan myös käyttää dehydrohalogenointiaineena. Liuottimena voidaan käyttää esim. muuta kuin yllämainitussa Schotten-Baumann-reaktiossa käytettyä liuotinta, vettä; alkoholia, kuten metanolia, etanolia, propanolia, butanolia, 3-metoksi-1-butanolia, etyyliisellosoivia tai metyyliisellosoivia, pyridiiniä, asetononia; tai asetoniiriiliä; tai liuotinsekoitusta, joka koostuu kahdesta tai useammasta yllämainituista liuottimista.

Kaavan (1a), (1c) tai (1 l) mukaisen yhdisteen määrän suhde karboksyylihapohalogenidin määrään ei ole erityisesti rajoitettu ja voidaan valita laajalta alueelta, ja yleensä voidaan käyttää vähintään ekvimolaaris-
5 ta määrää, edullisesti ekvimolaarisesta määrästä kaksinkertaiseen moolimäärään jälkimmäistä edelliseen nähden. Reaktiolämpötila on yleisesti välillä $-30 - 180^{\circ}\text{C}$, edullisesti välillä n. $0 - 150^{\circ}\text{C}$, ja yleisesti reaktio menee loppuun n. 5 min. - 30 tunnin aikana.

10 Karboksyylihapohalogenidi valmistetaan antamalla karboksyylihapon (3) reagoida halogenointiaineen kanssa liuottimen läsnäollessa tai ilman liuotinta. Liuottimena voidaan käyttää esim. mitä tahansa liuotinta, joka ei vaikuta reaktioon käänteisesti, esimerkiksi aromaattis-
15 ta hiilivetyä kuten bentseeniä, toluenea tai ksyleeniä; halogenoitua hiilivetyä, kuten kloroformia, metyleenikloridia tai hiilitetrakloridia; eetteriä kuten dikksaania, tetrahydrofuraania tai dietyylieetteriä; tai aprotista polaarista liuotinta kuten dimetyyliformamidia tai
20 dimetyylisulfoksidia. Halogenointiaineena voidaan käyttää esim. tavallista halogenointiainetta, joka kykenee muuntamaan karboksyylihapon hydroksyyliiryhmän, esim. tionyylikloridia, fosforioksikloridia, fosforioksibromidia, fosforipentakloridia tai fosforipentabromidia.
25 Karboksyylihapon (3) määrän suhde halogenointiaineen määrään ei ole erityisesti rajoitettu ja voidaan valita laajalta alueelta, siinä tapauksessa että reaktio suoritetaan liuottimen puuttuessa, jälkimmäistä käytetään suuri ylimäärä edelliseen verrattuna, kun taas liuottimen läsnäollessa jälkimmäistä käytetään vähintään noin
30 ekvimolaarinen, edullisesti 2-4-kertainen molaarinen määrä edelliseen verrattuna. Reaktiolämpötilaa ja reaktioaikaa ei ole erityisesti rajoitettu, ja yleisesti reaktio suoritetaan n. huoneen lämpötilasta 100°C lämpötilaan, edullisesti välillä $50-80^{\circ}\text{C}$ 30 minuuttia - 6 tuntia.
35

Yllämainitussa menetelmässä, jossa karboksyyli-
 happo (3) aktivoidaan fosforiyhdisteellä, kuten trife-
 nnylifosfiinilla tai dietyylikloorifosfaatilla, ja sit-
 ten mainitun aktivoidun karboksyylihapon (3) annetaan
 5 reagoida kaavan (1a), (1c) tai (1 l) mukaisen yhdisteen
 kanssa, reaktio suoritetaan sopivassa liuottimessa. Liuot-
 timena voidaan käyttää esimerkiksi mitä tahansa liuotin-
 ta, joka ei vaikuta reaktioon käänteisesti, ja erityises-
 ti halogenoitua hiilivetyä, kuten metyleenikloridia,
 10 kloroformia tai dikloorietaania; aromaattista hiilivetyä,
 kuten bentseeniä, tolueenia tai ksyleeniä; eetteriä ku-
 ten dietyylieetteriä, tetrahydrofuraania tai dimetoksi-
 etaania; esteriä kuten metyyliasettaattia tai etyyli-
 15 asetaattia; aproottista polaarista liuotinta, kuten dime-
 tyyliformamidia, dimetyylisulfoksidia tai heksametyyli-
 fosforyylitriamidia. Tässä reaktiossa kaavan (1a), (1c)
 tai (1 l) mukainen yhdiste per se voi toimia emäksisenä
 yhdisteenä, reaktio voidaan suorittaa edullisesti kun
 20 kaavan (1a), (1c) tai (1 l) mukaista yhdistettä käyte-
 tään ylimäärin. Muuta emäksistä yhdistettä, esim. orgaa-
 nista emäksistä yhdistettä kuten trietyyliamiinia, tri-
 metyyliamiinia, pyridiiniä, dimetyylianiiliinia, N-metyy-
 limorfoliinia, 4-dimetyyliaminopyridiiniä, 1,5-diatsabi-
 syklo[4,3,0]noneeni-5:a (DBN), 1,5-diatsabisyklo[5,4,0]-
 25 undekeeni-5:a (DBU) tai 1,4-diatsabisyklo[2,2,2]oktaania
 (DABC0); epäorgaanista emäksistä yhdistettä kuten ka-
 liumkarbonaattia, natriumkarbonaattia, kaliumvetykarbo-
 naattia tai natriumvetykarbonaattia, voidaan esim. käyt-
 tää, mikäli se on välttämätöntä. Reaktio voidaan saavut-
 30 taa n. 0 - 150°C lämpötilassa, edullisesti n. 0 - 100°C
 lämpötilassa, n. 1 - 30 tunnin aikana. Kaavan (1a), (1c)
 tai (1 l) mukaisen yhdisteen määrän suhde fosforiyhdis-
 teen ja kaavan (3) mukaisen karboksyylihapon määrään on
 yleisesti vähintään ekvimolaarinen, edullisesti 1-3-ker-
 35 tainen molaarinen määrä jälkimmäistä edellisestä nähden.

Yllämainitussa reaktioprosessikaava-1:ssä kaavan (1a), tai (1b) mukainen yhdiste voidaan esteröidä alkoholin (4) kanssa, jolloin saadaan vastaavaa kaavan (1c) tai (1d) mukaista yhdistettä.

5 Tämä esteröintireaktio voidaan suorittaa samanlaisissa reaktio-olosuhteissa kuin tavallinen esteröinti, esim. (i) dehydrokondensoimalla vettä poistavan aineen läsnäollessa liuottimessa; tai (ii) antamalla reagoida happaman tai emäksisen katalyytin läsnäollessa sopivassa
10 liuottimessa. Menetelmässä (i) käytettävästä liuottimesta voi olla esimerkkinä halogenoitu hiilivety, kuten metyleenikloridi, klorofromi tai dikloorietaani; aromaattinen hiilivety kuten bentseeni, tolueni tai ksyleeni; eetteri kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dimetoksietaani; aprottinen polaarinen liuotin, kuten dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi tai heksametyyli-
15 fosforyylitriamidi.

Dehydratointiaineena voidaan käyttää esimerkiksi disykloheksyylikarbodi-imidiä tai karbonyylidi-imidatso-
20 lia.

Kaavan (1a) tai (1b) mukaisen yhdisteen määrän suhde kaavan (4) alkoholin määrään voi olla vähintään ekvimolaarinen määrä, edullisesti ekvimolaarisesta määrästä 1,5-kertaiseen molaariseen määrään jälkimmäistä
25 edelliseen verrattuna. Dehydratoivan aineen määrän suhde kaavan (1a) tai (1b) mukaisen yhdisteen määrään on vähintään ekvimolaarinen määrä, edullisesti ekvimolaarisesta määrästä 1,5-kertaiseen molaariseen määrään edellistä jälkimmäiseen nähden. Reaktiolämpötila on yleisesti
30 huoneen lämpötilasta 150°C lämpötilaan, edullisesti 50-100°C, ja reaktio menee yleisesti loppuun 1-10 tunnissa.

Menetelmässä (ii) käytettävänä happamana katalyyttinä voi olla esimerkiksi epäorgaaninen happo, kuten vety-
35 kloridikaasu, väkevä rikkihappo, fosforihappo, polyfosfo-

rihappo, booritrifluoridi tai perkloorihappo; orgaaninen happo kuten trifluorietikkahappo, trifluorimetaanisulfonihappo, naftaleenisulfonihappo, p-tolueenisulfonihappo, bentseenisulfonihappo tai etaanisulfonihappo; happoan-
5 hydridi kuten trikloorimetaanisulfonihappoanhydridi tai trifluorimetaanisulfonihappoanhydridi; tionyylikloridi; tai asetonidimetyyliasetali.

Edelleen tässä keksinnössä voidaan katalyyttinä käyttää hapanta ioninvaihtohartsia. Emäksisenä katalyyttinä voi olla esim. mikä tahansa alalla tunnettu emäksinen katalyytti, esim. epäorgaaninen emäksinen yhdiste, kuten natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumvetykarbonaatti, kaliumvetykarbonaatti tai hopeakarbonaatti; alkoholaatti kuten
10 natriummetylaatti tai natriumetylaatti. Tämä reaktio voidaan suorittaa liuottimen läsnäollessa tai ilman liuottinta. Reaktiossa käytettävänä liuottimena voi olla edullisesti mikä tahansa tavallisessa esteröintireaktiossa käytettävä liuotin, erityisesti aromaattinen hiilivety kuten bentseeni, tolueeni tai ksyleeni; halogenoitu hiilivety kuten dikloorimetaani, dikloorietaani, kloroformi tai hiilitetrakloridi; eetteri kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai etyleeniglykolimonometyylieetteri. Edelleen reaktio voidaan edullisesti
20 suorittaa käyttämällä kuivausainetta, kuten vedetöntä kalsiumkloridia, vedetöntä kuparisulfaattia, vedetöntä kalsiumsulfaattia tai fosforipentoksidia. Kaavan (1a) tai (1b) mukaisen yhdisteen määrän suhde alkoholin (4) määrään ei ole erityisesti rajoitettu ja voidaan valita
30 laajalta alueelta, siinä tapauksessa, että liuotin puuttuu, alkoholia (4) käytetään suuri ylimäärä, kun taas liuottimen läsnäollessa käytetään ekvimolaarisesta määrästä 5-kertaiseen molaariseen määrään, edullisesti ekvimolaarisesta määrästä 2-kertaiseen molaariseen määrään
35 alkoholia (4) kaavan (1a) tai (1b) mukaiseen yhdistee-

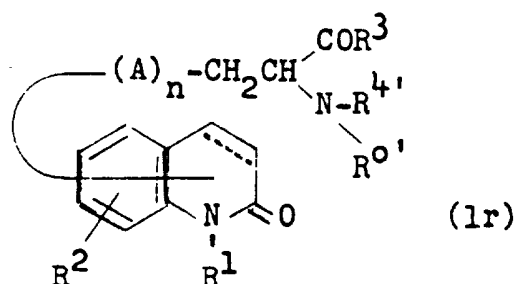
seen nähden. Reaktiolämpötila ei ole erityisesti rajoitettu, ja yleisesti se on $-20 - 200^{\circ}\text{C}$, edullisesti $0 - 150^{\circ}\text{C}$, ja reaktio menee yleisesti loppuun 1 - 20 tunnissa.

5 Yllämainitussa reaktioprosessikaava-1:ssä kaavan (1a) mukainen yhdiste voidaan valmistaa hydrolysoimalla kaavan (1b), (1c), (1d), (1n), (1 l), tai (1m) mukais-
10 ta yhdistettä samanlaisissa olosuhteissa kuin kaavan (2) mukaisen yhdisteen hydrolysointi. Kaavan (1a) tai (1b) mukaisen yhdisteen amidisidoksen muodostamisreaktio
15 voidaan suorittaa samanlaisissa olosuhteissa kuin kaavan (1a), (1c) tai (1 l) mukaisen yhdisteen amidisidoksen muodostamisreaktio.

20 Kaavan (1a), (1 l) tai (1c) mukaisen yhdisteen reaktio kaavan (5) mukaisen yhdisteen kanssa menee loppuun liuottimen puuttuessa tai yleisesti inertin liuottimen läsnäollessa, yleisesti huoneen lämpötilasta 200°C lämpötilaan, edullisesti huoneen lämpötilasta 120°C lämpötilaan useista tunneista 24 tuntiin pituisena aikana. Inerttinä liuottimena voidaan käyttää eetteriä, kuten dioksaania, tetrahydrofuraania tai etyleeniglykolin dimetyylieetteriä; aromaattista hiilivetyä kuten bentseeniä, toluenea tai ksyleeniä; alemmaa alkoholia, kuten metanolia, etanolia tai isopropanolia; polaarista liuotinta kuten dimetyyliformamidia, dimetyylisulfoksidia,
25 heksametyylifosforyylitriamidia, asetonia tai asetonitriiliä. Reaktio voidaan edullisesti suorittaa käyttäen emäksistä yhdistettä happamuudenpoistoaineena. Emäksisestä yhdisteestä voi olla esimerkkinä kaliumkarbonaatti,
30 natriumkarbonaatti, natriumhydroksidi natriumvetykarbonaatti, natriumamidi, natriumhydridi, tertiäärinen amiini kuten trietyyliamiini, tripropyyliamiini, pyridiini tai kinoliini. Edelleen reaktio voidaan suorittaa lisäämällä alkalimetallijodidia kuten kaliumjodidia tai natriumjodidia reaktion nopeuttajaksi, mikäli se on välttämätön-
35

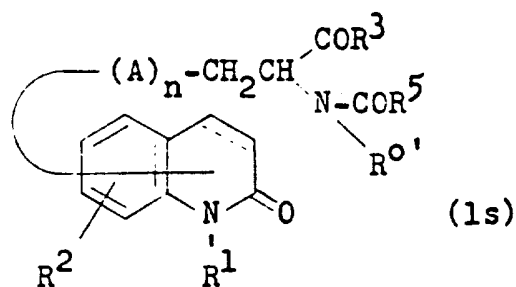
tä. Kaavan (1a), (1 l) tai (1c) mukaisen yhdisteen määrän suhde kaavan (5) mukaisen yhdisteen määrään ei ole erityisesti rajoitettu, ja voidaan valita laajalta alueelta, yleisesti käytetään ekvimolaarisesta määrästä ylimäärään, edullisesti ekvimolaarisesta määrästä 5-ker-
 5 taiseen molaariseen määrään jälkimmäistä edelliseen nähden.

Samanlaisissa reaktio-olosuhteissa kuin käytetään yhdisteen (1a), (1c) tai (1 l) reaktiossa yhdisteen (5) kanssa, voidaan yllämainittu yhdiste (1c), (1p) tai (1q) sulfonyloida yleisen kaavan:



mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,
 20 jossa R^1 , R^2 , R^3 , $R^{4'}$, A, n ja hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3- ja 4-aseman välillä ovat samoja kuin aiemmin; ja $R^{0'}$ on fenyyli-sulfonyyliryhmä (jolla voi olla substituentteina alempia alkyyli-ryhmiä tai halogeeniatomeja).

25 Edelleen yleisen kaavan (1) mukaisten yhdisteiden joukosta voidaan esittää yhdiste, jolla on fenyyli-sulfonyyliryhmä (jolla voi olla substituentteina alempia alkyyli-ryhmiä tai halogeeniatomeja) R^4 :nä, ja jota edustaa yleinen kaava:

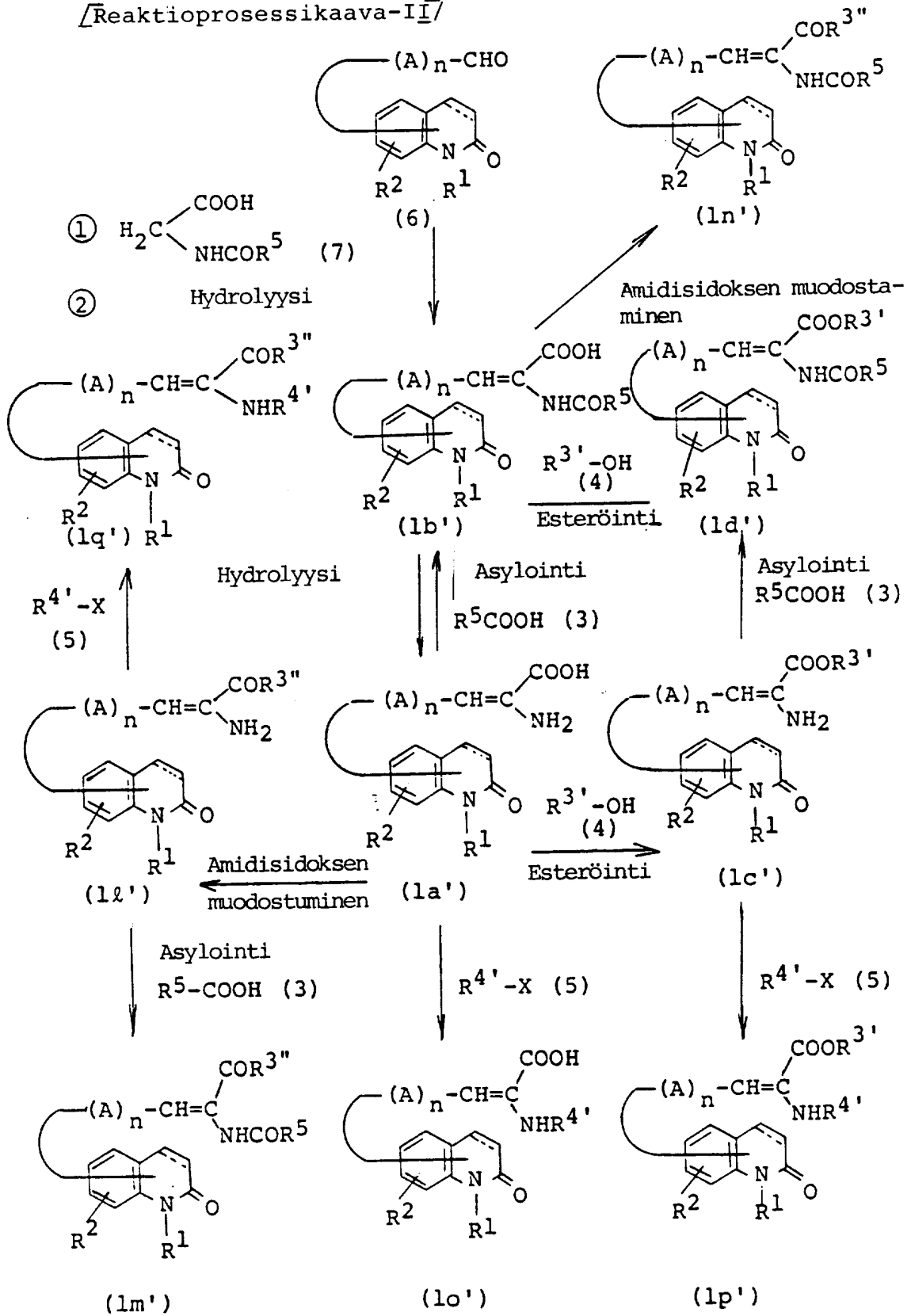


jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^0 , A, n ja hiili-hiilisisidos
karbostyriilirungon 3- ja 4-aseman välillä ovat samoja
kuin aiemmin on määritetty, samanlaisella menetelmällä
ja samanlaisissa olosuhteissa kuin käytetään yhdisteen
5 (1a) asyloinnissa yhdisteellä (3).

Näin valmistettua yhdistettä (1r) voidaan
saattaa yhdisteeksi (1o) käsittelemällä vedessä, alemmas-
sa alkoholissa kuten metanolissa, etanolissa tai iso-
propanolissa, tai liuotinkeitoksessa, joka koostuu
10 vedestä ja alemmasta alkoholista, mineraalihapon, kuten
rikkihapon, vetykloridihapon tai vetybromidihapon läsnä-
ollessa huoneen lämpötilasta 150°C :een lämpötilassa, edul-
lisesti $60-120^{\circ}\text{C}$ lämpötilassa, noin 30 minuutista 15
tuntiin.

15 Tämän keksinnön mukaista yhdistettä voidaan val-
mistaa myös seuraavassa reaktioprosessikaavassa-II esi-
tetyillä menetelmillä.

[Reaktioprosessikaava-II]



jossa R^1 , R^2 , $R^{3'}$, R^5 , $R^{3''}$, $R^{4'}$, X, A, n ja hiili-hiili-sidos karbostyriilirungon 3- ja 4-aseman välillä ovat samoja kuin on määritetty aiemmin.

Näinollen yhdisteen, jonka kaava on (6), annetaan reagoita kaavan (7) mukaisen yhdisteen kanssa, sitten muodostunut välituote hydrolysoidaan, edelleen saatava tuote hydrolysoidaan, asyloidaan, esteröidään tai käsitellään prosessilla, joka on näiden reaktioiden kombinaatio, jolloin saadaan haluttu karbostyriilijohdannainen.

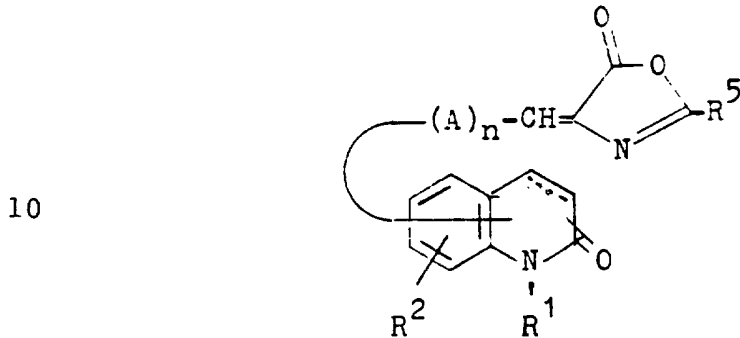
Kaavan (6) mukaisen yhdisteen reaktio kaavan (7) mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa emäksisen yhdisteen läsnäollessa sopivassa liuottimessa. Reaktiossa voidaan käyttää emäksisenä yhdisteenä orgaanista amiinia, kuten trietyyliamiinia, trimetyyliamiinia, pyridiiniä, piperidiiniä, N-metyylimorfoliinia tai 4-dimetyyliaminopyridiiniä; epäorgaanista emäksistä yhdistettä, kuten kaliumhydroksidia, natriumhydroksidia, natriumhydridiä, natriumamidia, natriumkarbonaattia, kaliumkarbonaattia, natriumvetykarbonaattia tai kaliumvetykarbonaattia; alifaattisen rasvahapon alkalimetallisuolaa, kuten natriumasetaattia, kaliumasetaattia tai natriumpropionaattia; alkalimetallialkoholaattia kuten natriumetylaattia tai natriumetylaattia.

Reaktiossa voidaan käyttää liuottimena alkoholia, kuten metanolia, etanolia tai isopropanolia; hiilivetyä kuten heksaania tai sykloheksaania; eetteriä kuten dietyleeniglykolidimetyylieetteriä, dioksaania, tetrahydrofuraania tai dietyylieetteriä; esteriä kuten etyyliasettaattia, tai metyyliasettaattia; aromaattista hiilivetyä kuten bentseeniä, tolueenia tai ksyleeniä; sekä vettä, etikkahappoa, etikkahapon anhydridiä ja pyridiiniä.

Kaavan (6) mukaisen yhdisteen määrän suhde kaavan (7) mukaisen yhdisteen määrään on vähintään ekvimolaarinen määrä, edullisesti ekvimolaarisesta 2-kertaiseen molaariseen määrään jälkimmäistä edelliseen nähden. Reak-

tio suoritetaan yleisesti 50-200°C lämpötilassa, edullisesti 80-150°C lämpötilassa n. 30 min - 5 tuntia.

Kaavan (6) mukaisen yhdisteen reaktiolla kaavan (7) mukaisen yhdisteen kanssa saadaan välituote, jonka
5 kaava on seuraavanlainen:



15 (jossa R¹, R², R⁵, A, n ja hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3- ja 4-aseman välillä ovat samoja kuin on määritetty aiemmin). Tämä välituote voidaan helposti hydrolysoida esimerkiksi refluksuomalla sitä vesi-asetoni-seoksessa, jolloin saadaan kaavan (1b') mukainen yhdiste. Näin saatu kaavan (1b') mukainen yhdiste voidaan helposti muuntaa kaavan (1a) mukaiseksi yhdisteeksi samantyyppisissä olosuhteissa kuin kaavan (2) mukaisen yhdisteen hydrolyysi yllämainitussa reaktioprosessikaava-I:ssä.

20 Edelleen kaavan (1b') tai (1a') mukainen yhdiste voidaan myös esteröidä samantyyppisellä menetelmällä kuin on kuvattu esteröintireaktiossa yllämainitussa reaktioprosessikaava-I:ssä, käyttämällä kaavan (4) mukaista yhdistettä vastaavan kaavan (1d') tai (1c') mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, vastaavasti.

25 Lisäksi kaavan (1a'), (1c') tai (11) mukainen yhdiste voidaan myös asyloida samantyyppisellä menetelmällä kuin on kuvattu asylointireaktiossa yllämainitussa reaktioprosessikaava-I:ssä käyttämällä kaavan (3) mukaista yhdistettä vastaavan kaavan (1b'), (1d') tai (1m') mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, vastaavasti.

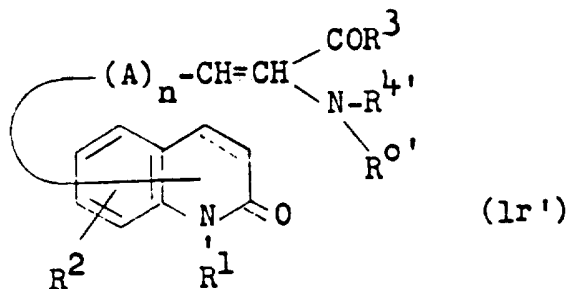
30 Kaavan (1b') tai (1a') mukaista yhdistettä voidaan käsitellä samantyyppisellä menetelmällä kuin on kuvattu amidointireaktiossa yllämainitussa reaktioprosessikaava-I:ssä kaavan (11') tai (1n') mukaisen yhdisteen valmista-

miseksi, vastaavasti.

Kaavan (1a'), (11) tai (1c') mukaisen yhdisteen reaktio kaavan (5) mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa samanlaisissa olosuhteissa kuin on kuvattu kaavan (1a), (21) tai (1c) mukaisen yhdisteen reaktiossa kaavan (5) mukaisen yhdisteen kanssa yllämainitussa reaktioprosessikaava-I:ssä.

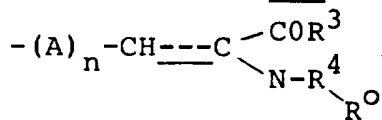
Edelleen kaavan (1c'), (1d'), (11'), (1m') tai (1n') mukainen yhdiste voidaan hydrolysoida helposti, kaavan (1a') mukaiseksi yhdisteeksi, samanlaisella menetelmällä ja samanlaisissa olosuhteissa kuin kaavan (2) mukaisen yhdisteen hydrolyysireaktiossa reaktioprosessikaava-I:ssä.

Yleisen kaavan (1o'), (1p') tai (1q') mukainen yhdiste voidaan tuoda mukaan yhdisteeseen, jonka yleinen kaava on:



jossa R^1 , R^2 , R^3 , $R^{4'}$, $R^{0'}$, A , n ja hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3- ja 4-aseman välissä ovat samoja kuin on määritetty aiemmin, sulfoloimalla samanlaisissa olosuhteissa kuin on käytetty (1a'):n, (1c'):n tai (11):n reaktiossa kaavan (5) mukaisen yhdisteen kanssa.

Yleisen kaavan (1) mukaisista yhdisteistä ne, joissa on fenyylisulfonyyliryhmä (jolla voi olla substituentteina alempia alkyyliiryhmiä tai halogeeniatomeja) tai joilla hiili-hiilisidos $-CH---C<$ kaavan



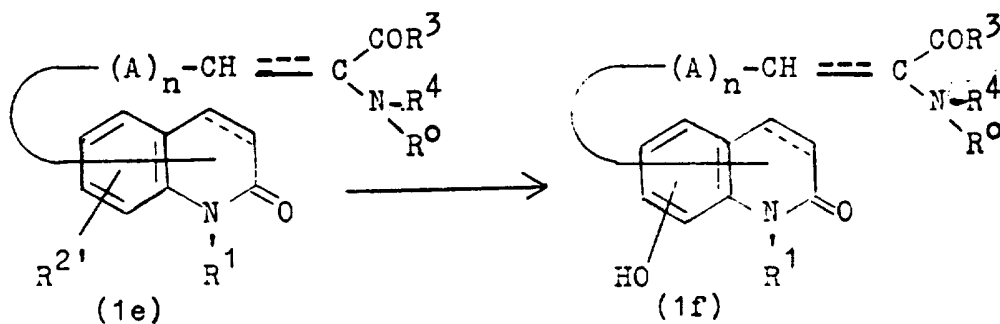
sivuketjussa on kaksoissidos, voidaan saattaa yleisen

jossa R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, n ja hiili-hiilisidos karbo-
styriilirungon 3- ja 4-aseman välillä ovat samoja kuin
on aiemmin määritetty.

Pelkistysreaktio suoritetaan yleisesti katalyyt-
tisenä pelkistykseenä sopivan pelkistyskatalyytin läsnä-
ollessa. Katalyyttinä voidaan käyttää tavallisia kata-
lyyttejä, esim. platinaa, platinaoksidia, palladiummus-
taa, palladiumhiiltä tai Raney-nikkeliä. Käytettävä kata-
lyyttimäärä on yleisesti välillä 0,2 - 0,5 kertaa yhdis-
teen (1') paino.

Katalyyttinen pelkistys suoritetaan liuottimessa,
esim. vedessä, metanolissa, etanolissa, isopropanolissa,
tetrahydrofuraanissa, tai dietyylieetterissä 1-10-ker-
taisessa ilmakehän paineessa vetykaasua, edullisesti
1-3 ilmakehän paineessa, -30°C lämpötilasta liuottimen
kiehumispisteeseen, edullisesti 0°C - n. huoneen lämpöti-
laan, hyvin sekoittaen.

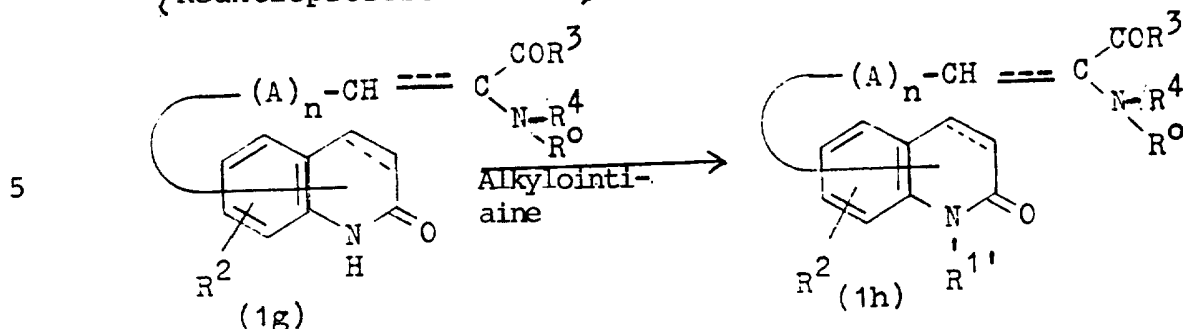
Edelleen tämän keksinnön mukainen yhdiste voidaan
muuntaa toiseksi tämän keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi
seuraavilla reaktioprosessikaavoilla-IV - VI.



jossa R^0 , R^1 , R^3 , R^4 , A, n ja hiili-hiilisidos karbo-
styriilirungon 3- ja 4-aseman välillä ovat samoja kuin
on määritetty aiemmin, ja $R^{2'}$ on alempi alkoksiryhmä.

Reaktio kaavan (1f) mukaisen yhdisteen saamiseksi
kaavan (1e) mukaisesta yhdisteestä suoritetaan käsittele-
mällä kaavan (1e) mukaista yhdistettä vetybromidihappo-
liuoksessa $50-150^{\circ}\text{C}$ lämpötilassa n. 5 - 10 tuntia.

(Reaktioprosessikaava-V)



10 jossa R^0 , R^2 , R^3 , R^4 , A, n ja hiili-hiilisidos karbo-
styriilirungon 3- ja 4-aseman välillä ovat samoja kuin
on määritetty aiemmin; $R^{1'}$ on alempi alkyyliryhmä, alempi
alkenyyliryhmä, alempi alkynyyliryhmä tai fenyyli-
alempi alkyyliryhmä.

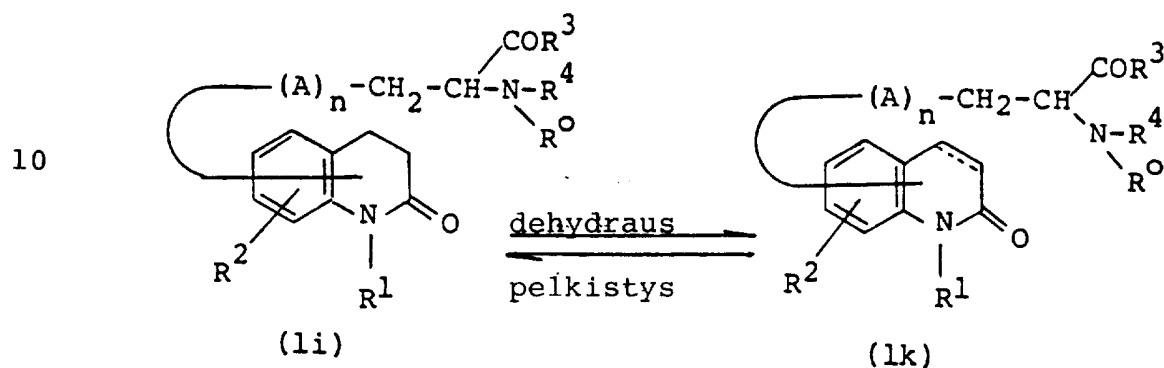
15 Kaavan (1g) mukaisen yhdisteen alkylointireaktio
suoritetaan emäksisen yhdisteen läsnäollessa, kuten nat-
riumhydridi, kaliumhydridi, kaliummetalli, natrium-metal-
li, natriumamidi, kaliumamidi, natriumhydroksidi, kalium-
hydroksidi, natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, nat-
riumvetykarbonaatti tai kaliumvetykarbonaatti, sopivassa
20 liuottimessa. Liuottimena voidaan käyttää esim. eetteriä,
kuten dioksaania, tetrahydrofuraania, dietyylieetteriä
tai dietyleeniglykolidimetyylieetteriä; aromaattista
hiilivetyä, kuten bentseeniä, toluenia, ksyleeniä
25 tai klooribentseeniä; polaarista liuotinta, kuten dimetyy-
liformamidia, dimetyylisulfoksidia, heksametyylifosforyy-
litriamidia tai ammoniakkivettä; tai näiden liuottimien
seosta.

30 Alkylointiaineena voidaan käyttää halogenoitua
alkyyliä, jonka kaava on $R^{1'} - X$ (jossa $R^{1'}$ on sama kuin
on aiemmin määritetty; X on halogeeniatomi); dialkyyli-
sulfaattia kuten dimetyylisulfaattia tai dietyylisulfaat-
tia; toluenisulfonaattia kuten bentsyyli p-toluenisul-
fonaattia tai metyyli p-toluenisulfonaattia. Alkyloin-
35 tiaineen määrän suhde kaavan (1g) mukaisen yhdisteen mää-
rään ei ole erityisesti rajoitettu, ja yleisesti käytetään
vähintään ekvimolaarista määrää, edullisesti ekvimolaari-
sesta määrästä 2-kertaiseen molaariseen määrään edel-

listä jälkimmäiseen nähden. Reaktio suoritetaan yleisesti n. 0 - 70°C lämpötilassa, edullisesti 0°C - huoneen lämpötilaan, ja yleisesti se menee loppuun 30 minuutista 12 tuntiin pituisena aikana.

5

{reaktioprosessikaava-VI}



15

jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, ja n ovat samoja kuin on määritetty aiemmin.

20

25

30

35

Kaavan (li) mukaisen yhdisteen dehydraus kaavan (lk) mukaisen yhdisteen saamiseksi suoritetaan sopivassa liuottimessa dehydrausaineen läsnäollessa. Dehydrausaineena käytetään esimerkiksi bentsokinonia, kuten 2,3-dikloori-5,6-disyaanibentsokinonia tai 2,3,5,6-tetraklooribentsokinonia (tavallinen nimi on kloraniili); halogenointiainetta kuten N-bromisukkinimidiä, N-kloorisukkinimidiä tai bromia; dehydrauskatalyyttiä kuten seleenidioksidia, palladium-hiiltä, palladiummustaa, palladiumoksidia tai Raney-nikkeliä; dehydrausaineen määrän suhdetta ei ole erityisesti rajoitettu, siinä tapauksessa että käytetään halogenointiainetta, käytetään 1-5-kertainen molaarinen määrä, edullisesti 1-2-kertainen molaarinen määrä halogenointiainetta yhdisteeseen (li) nähden; siinä tapauksessa, että käytetään dehydrauskatalyyttiä, yleisesti sitä käytetään edullisesti ylimäärin; muun tyyppisiä dehydrausaineita käytettäessä käytetään yleisesti ekvimolaarisesta määrästä ylimäärään kyseistä ainetta. Liuottimena voidaan käyttää esimerkiksi

etteriä kuten dioksaania tetrahydrofuraania, metoksi-
etanolia tai dimetoksitaania; aromaattista hiilivetyä
kuten bentseeniä, tolueenia, ksyleeniä tai kumeenia;
halogenoitua hiilivetyä kuten dikloorietaania, dikloori-
5 metaania, kloroformia tai hiilitetrakloridia; alkoholia
kuten butanolia, amyylialkoholia tai heksanolia; polaa-
rista proottista liuotinta kuten etikkahappoa; aprot-
tista polaarista liuotinta kuten dimetyyliformamidia,
10 dimetyylisulfoksidia tai heksametyylifosforyylitriami-
dia. Reaktio suoritetaan yleisesti huoneen lämpötilas-
ta - 300°C lämpötilassa, edullisesti huoneen lämpötilas-
ta - 200°C lämpötilassa, ja reaktio menee loppuun n. 1 -
40 tunnissa.

Edelleen kaavan (lk) mukaisen yhdisteen pelkistys
15 kaavan (li) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi suoritetaan
tavanomaisissa katalyyttisen pelkistuksen olosuh-
teissa sopivassa liuottimessa, metallisen katalyytin läsnä-
ollessa. Katalyyttinä voidaan käyttää metallista katalyyttiä
kuten esim. palladiumia, palladiumhiiltä, platinaa ja Raney-nikkeliä.
20 Liuottimena voidaan käyttää esim. vettä, metanolia, etanolia,
isopropanolia, dioksaania, tetrahydrofuraania, heksaania,
sykloheksaania, etyyliasettaattia, ja näiden liuottimien sekoitusta.

Katalyyttinen pelkistys voidaan suorittaa normaali-
25 lissa vedyn paineessa tai tavallisesti normaalia vedyn-
painetta alemmasta paineesta - 20 kg/cm² paineessa,
edullisesti normaalista vedyn paineesta - 10 kg/cm²
paineessa, 0 - 150°C lämpötilassa, edullisesti huoneen
lämpötilasta - 100°C lämpötilassa.

30 Yleisen kaavan (l) mukaisista yhdisteistä niitä,
joilla R² on hydroksyyli-ryhmä, voidaan valmistaa myös
dealkyloimalla yhdistettä, jossa R² on alempi alkoksi-
ryhmä, vetybromidihapon vesiliuoksessa ja lämmittäen.

Edelleen yhdistettä, jonka yleinen kaava on (l),
35 jolla R² on hydroksyyli-ryhmä, voidaan valmistaa myös
hydrolysoimalla yleisen kaavan (l) mukaista yhdistettä,

jossa R^2 on bentsyylioksiryhmä (jolla voi olla substituentteina halogeeniatomeja). Hydrolyysi voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa hapon tai emäksisen yhdisteen läsnäollessa. Liuottimena voidaan käyttää

5 esim. vettä; alempaa alkoholia kuten metanolia, etanolia tai isopropanolia; eettereitä kuten dioksaania tai tetrahydrofuraania; tai näiden liuottimien seosta.

Happona voidaan käyttää esimerkiksi mineraalihappoja, kuten vetykloridihappoa, vetybromidihappoa tai rikkihappoa. Emäksisinä yhdisteinä voidaan käyttää esim. metallihydroksidia kuten natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia tai kalsiumhydroksidia. Reaktio suoritetaan yleisesti huoneen lämpötilasta - 150°C lämpötilassa, edullisesti 80-120°C lämpötilassa, ja se menee loppuun

10 yleisesti 1-15 tunnissa.

Yleisen kaavan (1) mukaisista yhdisteistä niitä, joilla R^2 on alempi alkoksiryhmä, voidaan valmistaa alkyloimalla vastaavaa yhdistettä, jolla R^2 on hydroksyyli-

15 liryhmä. Alkylointiaineena voidaan käyttää alkylointi-reaktiossa esimerkiksi alempaa alkyylihalogenidia kuten metyylijodidia, etyylikloridia ja tert-butyylibromidia; dimetyylisulfaattia ja dietyylisulfaattia. Edelleen voidaan käyttää muuntuyppisiä alkylointiaineita kuten di-

20 atsometaanina.

Reaktio suoritetaan inertissä liuottimessa, esim. ketonissa, kuten asetonissa tai metyylietyyliketonissa; eetterissä kuten dietylieetterissä tai dioksaanissa; aromaattisessa hiilivedyissä kuten bentseenissä, tolu-

25 eenissa tai ksyleenissä; vedessä; pyridiinissä; dimetyyliformamidissa; dimetyylisulfoksidissa tai heksametyylifosforyylitriamidissa.

Alkylointi voidaan suorittaa myös käyttämällä emäksistä yhdistettä, jota käytetään seuraavassa asylointi-

30 reaktiossa. Edelleen alkylointi voidaan suorittaa käyttämällä katalyyttinä hopeaoksidia. Reaktio suorite-

35

taan 0°C - käytetyn liuottimen kiehumispisteen lämpötilassa. Alkylointiaineen määrän suhde kaavan (1) mukaisen yhdisteen määrään, jossa yhdisteessä R² on hydroksyyli-ryhmä, on tavallisesti 1-3-kertainen molaarinen määrä. Reaktio menee yleisesti loppuun 1-15 tunnissa.

5 Yleisen kaavan (1) mukaisista yhdisteistä niitä, joissa on bentsyylioksi-ryhmä (jolla voi olla substituenteina halogeeniatomeja), voidaan valmistaa asyloimalla, so. bentsoyloimalla vastaavaa yhdistettä, jossa 10 R² on hydroksyyli-ryhmä. Bentsoylointiaineena voidaan käyttää esimerkiksi bentsoyylihalogenidia, kuten p-klooribentsoyylikloridia ja bentsoyylikloridia; bentsoehapon anhydridiä ja bentsoehappoa. Käytettäessä happoanhydridiä tai happohalogenidia asylointiaineena asylointireaktio 15 suoritetaan emäksisen yhdisteen läsnäollessa. Emäksisenä yhdisteenä voidaan käyttää esimerkiksi alkalimetallia, kuten natriummetallia tai kalium-metallia; alkalimetalli-hydroksidia, -karbonaattia tai -vetykarbonaattia; aromaattista amiinia kuten pyridiiniä tai piperidiiniä. 20 Reaktio voidaan suorittaa liuottimen läsnäollessa tai ilman liuotinta, tavallisesti sopivassa liuottimessa. Liuottimena voidaan käyttää esim. ketoneja, kuten asetonia ja metyylietyyliketonia; eettereitä kuten dietyyli-eetteriä ja dioksaania; aromaattisia hiilivetyjä kuten 25 bentseeniä, tolueenia ja ksyleeniä, vettä ja pyridiiniä.

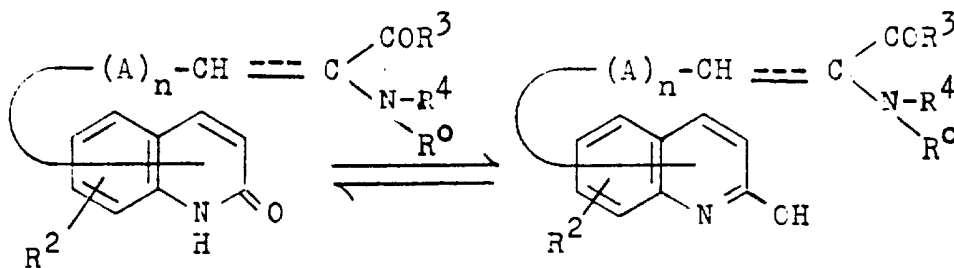
Käytetyn asylointiaineen määrän suhde lähtöaineen määrään on vähintään ekvimolaarinen määrä, ja yleisesti ekvimolaarisesta määrästä suureen ylimäärään edellistä 30 jälkimmäiseen nähden. Reaktio suoritetaan 0-150°C lämpötilassa, ja yleisesti 0-80°C lämpötilassa. Reaktio menee loppuun 0,5 - 10 tunnissa. Käytettäessä asylointiaineena happoa, kuten bentsoehappoa, reaktiosysteemiin lisätään edullisesti mineraalihappoa kuten rikkihappoa tai vetykloridihappoa; sulfonihappoa kuten p-tolueenisulfoni- 35 happoa, bentseenisulfonihappoa tai etaanisulfonihappoa,

ja reaktiosysteemin lämpötila pidetään 50-120°C lämpötilassa.

Tämän keksinnön mukaisista yhdisteistä, joiden yleinen kaava on (1), ne, joilla R^1 on vetyatomi ja joilla on myös kaksinkertainen hiili-hiilisidos karbo-

5 styriilirungon 3- ja 4-aseman välillä, voivat olla laktaami-la iimi-tautomeerisinä muotoina, kuten seuraavassa yhtälössä esitetään:

10



15

jossa R^O , R^2 , R^3 , R^4 , A ja n ovat samoja kuin aiemmin on määritetty.

20

Yleisen kaavan (1) mukaisista yhdisteistä ne yhdisteet, joissa on hapan ryhmä, voivat helposti muodostaa suoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien emäksien kanssa. Sellaisia emäksiä ovat esim. epäorgaaniset emäkset, esim. metalliset hydroksidit kuten natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi ja kalsiumhydroksidi; alkalimetallikarbonaatit ja -vetykarbonaatit, kuten natriumkarbonaatti ja natriumvetykarbonaatti; alkalimetallialkoholaatit, kuten natriummetylaatti ja kaliumetylaatti.

25

30

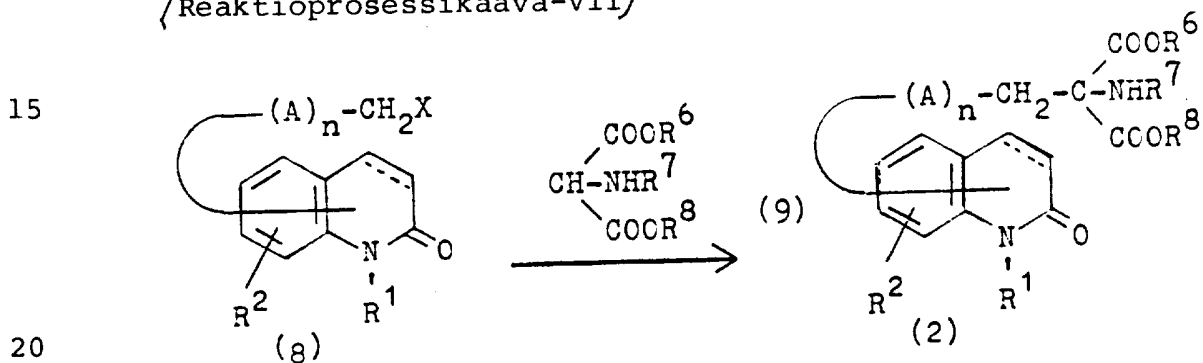
Vaihtoehtoisesti yleisen kaavan (1) mukaisista yhdisteistä ne, joilla on emäksinen ryhmä, voivat helposti muodostaa suoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa. Sellaisiin happoihin kuuluvat epäorgaaniset hapot, esim. rikkihappo, typpihappo, vetykloridihappo, vetybromidihappo; orgaaniset hapot, esim. etikkahappo, p-tolueenisulfonihappo, etaanisulfonihappo, oksaalihappo, maleiinihappo, sukkinihappo ja bentsoehappo.

35

Yllä olevilla menetelmillä saadut tämän keksin-
 nön mukaiset yhdisteet voidaan helposti eristää ja puh-
 distaa reaktiosysteemistä tavallisilla erotustekni-
 koilla kuten tislaamalla, uudelleenkiteyttämällä, pyl-
 väskromatografialla, preparatiivisella ohutkerroskroma-
 tografialla ja liuotinuutolla.

Yleisen kaavan (2) mukainen yhdiste, jota käyte-
 tään lähtöaineena yllämainitussa reaktioprosessika-
 va-I:ssä, on uusi yhdiste, ja sitä voidaan valmistaa
 10 menetelmällä, jota esitetään seuraavassa reaktioproses-
 sikaava-VII:ssä.

{Reaktioprosessikaava-VII}



jossa R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , A, n ja hiili-hiilisidos
 karbostyriilirungon 3- ja 4-aseman välissä ovat samoja
 kuin on aiemmin määritetty, ja X on halogeeniatomi.

25 Yleisen kaavan (2) mukaista yhdistettä valmiste-
 taan antamalla yleisen kaavan (8) mukaisen yhdisteen
 reagoida yleisen kaavan (9) mukaisen yhdisteen kanssa.
 Tämä reaktio suoritetaan sopivassa liuottimessa, emäksi-
 sen yhdisteen läsnäollessa, huoneen lämpötilasta - 200°C
 30 lämpötilassa, edullisesti 60 - 120°C, 1 - 24 tuntia.
 Inerttinä liuottimena voidaan käyttää esimerkiksi eet-
 tereitä, kuten dioksaania, tetrahydrofuraania, etyleeni-
 glykolia, dimetyylieetteriä ja dietyylieetteriä; aromaat-
 tisia hiilivetyjä kuten bentseeniä, tolueenia ja ksy-
 35 leeniä; alempia alkoholeja kuten metanolia, etanolia ja

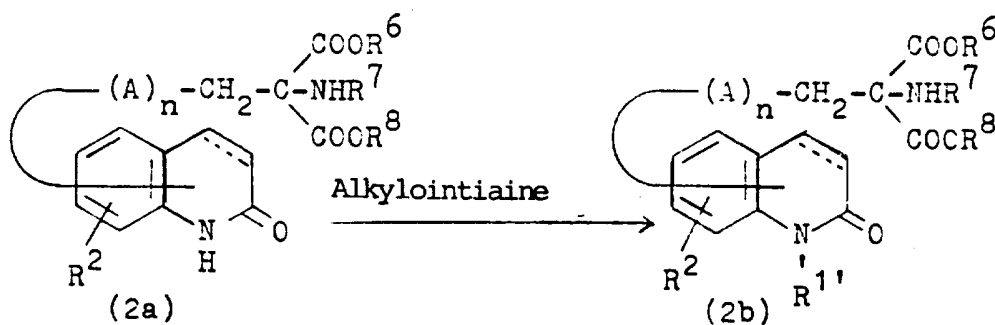
isopropanolia; polaarisia liuottimia kuten dimetyyliform-
 amidia ja dimetyylisulfoksidia. Emäksisenä yhdisteenä
 voidaan käyttää epäorgaanisia emäksisiä yhdisteitä kuten
 kalsiumkarbonaattia, natriumkarbonaattia, kaliumkarbo-
 5 naattia, natriumvetykarbonaattia, natriumhydroksidia,
 kaliumhydroksidia, natriumamidia, natriumhydridiä, kalium-
 hydridiä, natriummetylaattia ja natriumetylaattia; ter-
 tiäärisiä amiineita kuten trietyyliamiinia, tripropyyli-
 amiinia, pyridiiniä ja kinoliinia; ja muita emäksisiä
 10 yhdisteitä laajalta alueelta.

Yllämainittu reaktio voidaan suorittaa lisäämällä
 reaktion nopeuttajaksi alkalimetallijodidia kuten kalium-
 jodidia tai natriumjodidia.

Kaavan (8) mukaisen yhdisteen määrän suhde yhdis-
 15 teen (9) määrään ei ole erityisesti rajoitettu, ja taval-
 lisesti käytetään ekvimolaarisesta määrästä suureen yli-
 määrään, edullisesti ekvimolaarisesta määrästä 5-kertai-
 seen molaariseen määrään, edullisemmin ekvimolaarises-
 ta- määrästä 1,2-kertaiseen molaariseen määrään jälkim-
 20 mäistä edelliseen nähden.

Yleisen kaavan (2) mukaista muun tyyppistä yhdis-
 tettä voidaan valmistaa yhdisteestä (2) seuraavien reak-
 tioprosessikaavojen-VIII-IX mukaan.

{Reaktioprosessikaava-VIII}

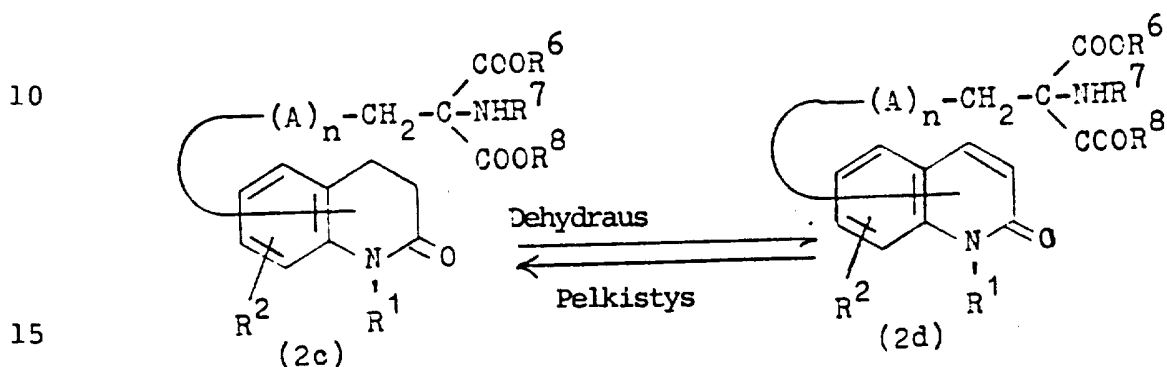


35 jossa R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , $R^{1'}$, A, n ja hiili-hiilisidos karbo-
 styriilirungon 3- ja 4-aseman välillä ovat samoja kuin on

määritetty aiemmin.

Yllä mainitussa reaktioprosessikaava-VIII:ssä yhdisteen (2a) reaktio alkylointiaineen kanssa voidaan suorittaa samanlaisissa olosuhteissa kuin on mainittu yhdisteen (1g) reaktiossa alkylointiaineen kanssa reaktioprosessikaava-V:ssä.

{Reaktioprosessikaava-IX}

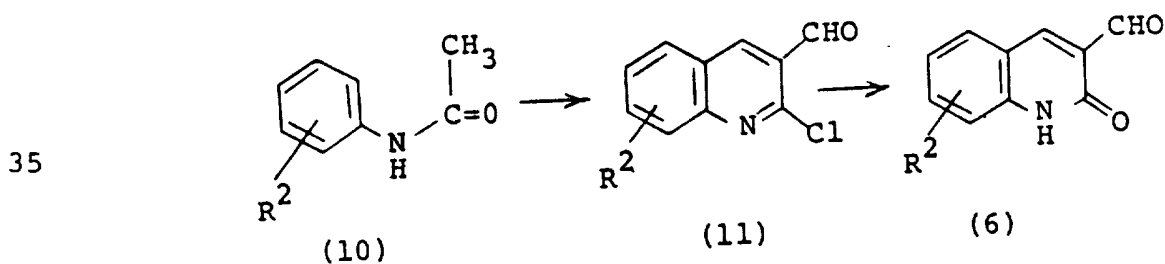


jossa R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , A, n ja hiili-hiilisidos karbo-
styriilirungon 3- ja 4-aseman välillä ovat samoja kuin
on aiemmin määritetty.

Reaktioprosessikaava-IX:ssä oleva dehydraus ja pelkistys voidaan suorittaa samanlaisissa olosuhteissa kuin yhdisteen (1i) dehydraus ja yhdisteen (1k) pelkistys reaktioprosessikaava-VI:ssä.

Joitakin yleisen kaavan (5) mukaisia yhdisteitä, joita käytetään lähtöaineena reaktioprosessikaava-II:ssä tunnetaan ja edelleen osa on uusia yhdisteitä, joita voidaan valmistaa menetelmällä, joka esitetään seuraavassa reaktioprosessikaava-X:ssä.

{Reaktioprosessikaava-X}



jossa R^2 on sama kuin on aiemmin määritetty.

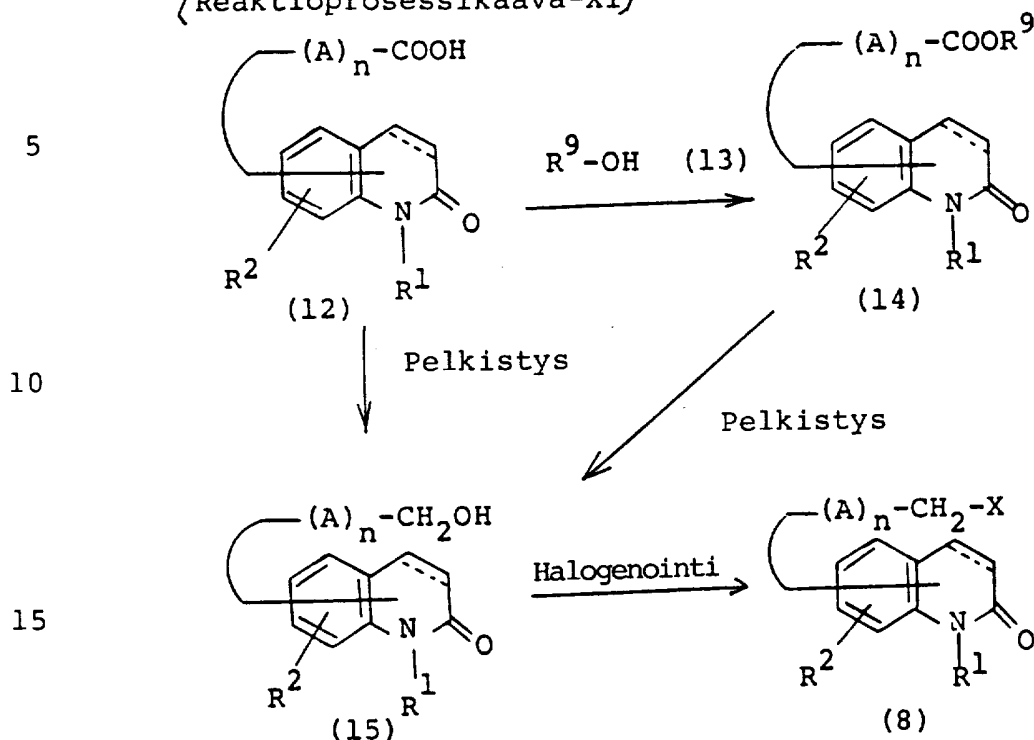
Yllämainitussa reaktioprosessikaava-X:ssä reaktio, jossa saadaan yhdistettä (11) syklisoimalla yhdistettä (10), voidaan suorittaa N,N-substituoidun formamidin ja happokatalyytin (jota kutsutaan yleisesti Vilsmeier-reagenssiksi) läsnäollessa, sopivassa liuottimessa tai ilman liuotinta. Käytettävästä N,N-substituoidusta formamidista on esimerkkinä N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dietyyliformamidi, N-etyyli-N-metyyliformamidi ja N-metyyli-N-fenyyli-formamidi. Happokatalyyttinä voidaan käyttää esimerkiksi fosforioksidikloridia, tionyylikloridia ja fosgeenia. Liuottimena voidaan käyttää esimerkiksi halogenoituja hiilivetyjä kuten kloroformia, 1,2-dikloorietaania ja 1,2-dikloorietyyleeniä; aromaattisia hiilivetyjä kuten klooribentseeniä ja 1,2-diklooribentseeniä. N,N-substituoidun formamidin ja happokatalyytin määrän suhde yleisen kaavan (10) mukaisen yhdisteen määrään voi tavallisesti olla suuri ylimäärä, edullisesti 2-5-kertainen molaarinen määrä edellistä ja 5-10-kertainen molaarinen määrä jälkimmäistä yhdisteeseen (10) nähden. Reaktiolämpötila voi olla tavallisesti 0-150°C, edullisesti n. 50-100°C, ja reaktio menee loppuun 3-24 tunnissa.


Reaktiossa, jossa saadaan yhdistettä (6a) yhdisteestä (11), lämmitetään yhdistettä (11) vetyhalogenidihapon kuten vetykloridihapon tai vetybromidihapon; epäorgaanisen hapon kuten rikkihapon tai fosforihapon; alkalimetallihydroksidin kuten kaliumhydroksidin tai natriumhydroksidin; tai epäorgaanisen alkaalisen yhdisteen kuten natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin tai kaliumvetykarbonaatin; tai orgaanisen hapon kuten etikkahapon läsnäollessa 50-150°C, edullisesti 70-120°C lämpötilassa n. 0,5-24 tuntia.

Yhdistettä (8), jota käytetään lähtöaineena reaktioprosessikaava-VII:ssä, voidaan valmistaa reaktio-

sessikaava-XI:n mukaan seuraavasti:

(Reaktioprosessikaava-XI)



20 jossa R^1 , R^2 , A, n ja hiili-hiilisidos karbostyriili-
 rungon 3- ja 4-asemien välillä ovat samoja kuin on mää-
 ritetty aiemmin; R^9 on alempi alkyyliryhmä tai ryhmä
 jonka kaava on  ; X on halogeeniatomi.

25 Yllä mainitussa reaktioprosessikaava-XI:ssä yhdis-
 teen (12) reaktio yhdisteen (13) kanssa voidaan suorit-
 taa aivan samanlaisissa olosuhteissa kuin yhdisteen (1a)
 tai (1b) esteröintireaktio yhdisteen (4) kanssa reaktio-
 prosessikaava-I:ssä.

30 Esteröinnistä saatava yhdiste (14) voidaan johtaa
 vastaavaksi yhdisteeksi (15) pelkistämällä yhdistettä
 (14). Yhdistettä (15) voidaan valmistaa edelleen myös
 suoraan pelkistämällä yhdistettä (12). Nämä pelkistykset
 voidaan suorittaa käyttämällä tavallista hydraus-pel-
 kistysainetta. Hydraus-pelkistysaineena voidaan käyttää
 35 esimerkiksi natriumboorihydridiä, litiumalumiinihydridiä
 ja diboraania. Hydraus-pelkistysaineen määrä on tavalli-
 sestisesti vähintään ekvimolaarinen määrä, edullisesti ekvi-

molaarisesta määrästä 3-kertaiseen molaariseen määrään yhdisteen (12) tai (14) määrään nähden. Jos käytetään litiumalumiinihydridiä hydraus-pelkistysaineena, käytetään edullisesti samanpainoista määrää pelkistysainetta ja yhdistettä (12) tai (14). Pelkistys suoritetaan tavallisesti sopivassa liuottimessa kuten vedessä; alemmassa alkoholissa, esim. metanolissa, etanolissa tai isopropanolissa; eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa, dietyylieetterissä tai diglyymissä, n. $-60 - 50^{\circ}\text{C}$ lämpötilassa, edullisesti $-30 -$ huoneen lämpötilassa, n. 10 min. - 5 tuntia. Jos käytetään litiumalumiinihydridiä tai diboraania pelkistysaineena, voidaan edullisesti käyttää vedetöntä liuotinta kuten dietyylieetteriä, tetrahydrofuraania tai diglyymiä.

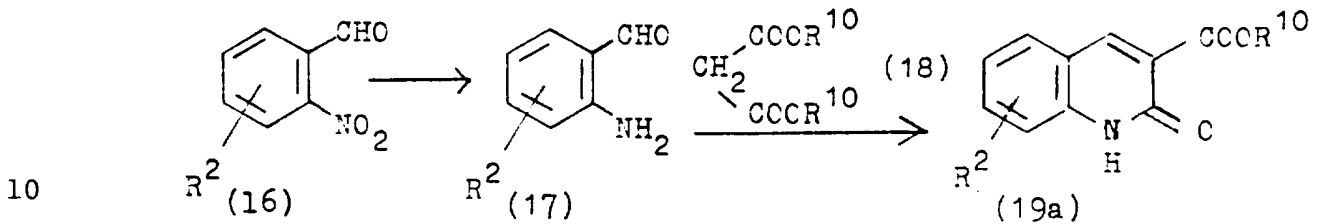
Yhdisteen (15) halogenointireaktio yhdisteen (8) valmistamiseksi voidaan suorittaa reaktio-olosuhteissa, joita käytetään tavallisessa halogenointireaktiossa, esim. antamalla yhdisteen (15) reagoida halogenointiaineen kanssa inertissä liuottimessa tai ilman liuotinta.

Halogenointiaineena voidaan käyttää esimerkiksi vetyhalogenidihappoja kuten vetykloridihappoa tai vetybromidihappoa; N,N-dietyyli-1,2,2,-trikloorivinyyliamiidia, fosforipentakloridia, fosforipentabromidia, fosforioksidikloridia tai tionyylikloridia. Inerttinä liuottimena voidaan käyttää esim. eetteriä kuten dioksaania tai tetrahydrofuraania; halogenoitua hiilivetyä kuten kloroformia, metyleenikloridia tai hiilitetrakloridia. Yhdisteen (15) määrän suhde halogenointiaineen määrään voi olla vähintään ekvimolaarinen määrä, tavallisesti suuri ylimäärä jälkimmäistä edelliseen nähden. Reaktio suoritetaan tavallisesti huoneen lämpötilasta - n. 150°C , edullisesti huoneen lämpötilasta - 80°C lämpötilaan n. 1 - 6 tunnin ajan.

Joitakin karboksyylihappoyhdisteitä (12) ja niiden esteriyhdisteitä (14), joita käytetään lähtöaineina

yllämainitussa reaktioprosessikaava-XI:ssä, sisältävät uusia yhdisteitä, ja näitä uusia yhdisteitä voidaan valmistaa menetelmillä, jotka esitetään seuraavissa reaktioprosessikaavoissa-XII-XVI.

5 {Reaktioprosessikaava-XII}



jossa R² on sama kuin on aiemmin määritetty; R¹⁰ on alemman alkyyliryhmän vetyatomi.

15 Yllämainitussa reaktioprosessikaava-XII:ssa nitro-ryhmän pelkistys yhdisteessä (16) suoritetaan olosuh-
teissa, joita käytetään tavallisessa nitroryhmän pelkistyk-
sessä, esimerkiksi (a) menetelmällä, jossa käytetään
katalyyttisen pelkistyksen katalyyttiä sopivassa iner-
tissä liuottimessa tai (b) menetelmällä, jossa käytetään
20 metallin tai metallisuolan ja hapon, tai metallin tai
metallisuolan ja alkalimetallihydroksidin, sulfidin tai
ammoniumsuaolan seosta pelkistävänä aineena, inertissä
liuottimessa.

25 Jos käytetään menetelmää (a) ja käytetään katalyyttistä pelkistystä, liuottimena voidaan käyttää esim. vettä; etikkahappoa; alkoholeja kuten metanolia, etanolia, isopropanolia, butanolia ja etyleeniglykolia; eettereitä kuten dietyylieetteriä, dimetyylieetteriä, tetrahydrofuraania, dioksaania, monoglyymiä ja diglyymiä; hiilivetyjä kuten heksaania ja sykloheksaania; estereitä kuten metyyliasettaattia, etyyliasettaattia, ja aproottisia liuottimia kuten N,N-dimetyyliformamidia. Katalyyttisen pelkistyksen katalyytteinä voivat olla esim. palladium, palladiummusta, palladiumhiili, platina, platinaoksidi,
30 kuparikromiitti ja Raney-nikkeli.

Katalyytin määrän suhde yhdisteen (16) määrään voi

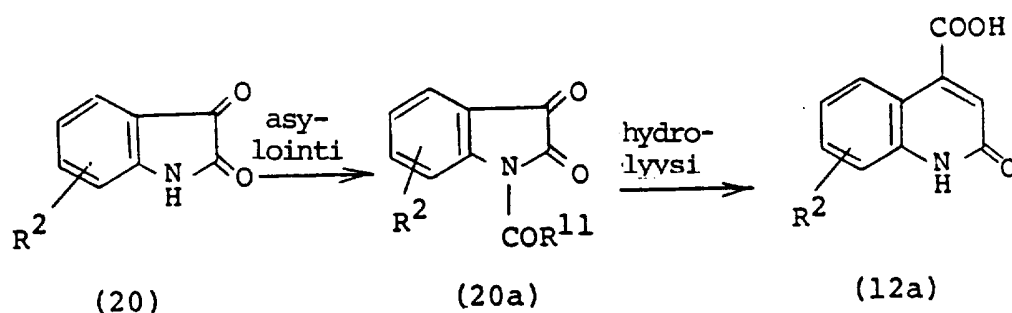
olla 0,02 - 1,00 -kertainen määrä (painosta) edellistä jälkimmäisestä. Reaktio suoritetaan tavallisesti -20 - 150°C lämpötilassa, edullisesti 0°C - huoneen lämpötilassa, vedyn paineessa, joka on 1-10 ilmakehää, n. 30 min. - 10 tuntia.

Jos käytetään menetelmää (b), pelkistysaineena voidaan käyttää raudan, sinkin, tinan tai stannikloridin yhdistelmää mineraalihapon kanssa, kuten vetykloridihapon tai rikkihapon kanssa; tai raudan, ferrosulfaatin, sinkin tai tinan kombinaatiota alkalimetallihydroksidin, kuten natriumhydroksidin, sulfidin kuten ammoniumsulfidin, ammoniakkiveden tai ammoniumsuolan kuten ammoniumkloridin kanssa. Inerttinä liuottimena voidaan käyttää esim. vettä, etikkahappoa, metanolia, etanolia ja dioksaania. Reaktiolämpötila ja reaktioaika voidaan valita käytettävän katalyytin tyyppin mukaisesti, esim. käytettäessä ferrosulfaatin ja ammoniakkiveden yhdistelmää, pelkistys suoritetaan edullisesti n. 50 - 150°C lämpötilassa 30 min. - 10 tuntia. Käytettävä pelkistysainemäärä on yleensä vähintään noin ekvimolaarinen määrä, edullisesti ekvimolaarisesta määrästä 5-kertaiseen molaariseen määrään yhdisteen (16) määrään nähden.

Yhdisteen (17) reaktio yhdisteen (18) kanssa voidaan suorittaa emäksisen yhdisteen läsnäollessa sopivassa liuottimessa. Emäksisenä yhdisteenä voidaan käyttää esim. epäorgaanista emäksistä yhdistettä, kuten natriumhydroksidia, kaliumkarbonaattia, natriumvetykarbonaattia, kaliumvetykarbonaattia, natriumhydridiä, natriummetylaattia tai natriumetylaattia; tai amiinia kuten trietyyliamiinia, pyridiiniä, α -pikoliinia, N,N-dimetyylianiinia, N-metyylimorfoliinia, piperidiiniä tai pyrrolidiinia. Liuottimena voidaan käyttää esim. eetteriä kuten dioksaania, tetrahydrofuraania, glyymiä tai diglyymiä; aromaattista hiilivetyä kuten toluenia tai ksyleeniä; alempaa alkoholia kuten metanolia, etanolia tai isopropanolia; polaarista liuotinta kuten dimetyylisulfoksidia tai dime-

metyyliformamidia. Reaktio suoritetaan huoneen lämpötilasta - 150°C lämpötilassa, edullisesti 60-120°C lämpötilassa n. 1 - 24 tuntia. Yhdisteen (17) määrän suhde yhdisteen (18) määrään ei ole erityisesti rajoitettu, ja tavallisesti käytetään ekvimolaarisesta määrästä suureen ylimäärään, edullisesti ekvimolaarisesta määrästä 5-kertaiseen molaariseen määrään jälkimmäistä edelliseen nähden.

{Reaktioprosessikaava-XIII}



jossa R^2 on sama kuin on aiemmin määritetty; ja R^{11} on alempi alkyliryhmä.

Yllämainitussa reaktioprosessikaava-XIII:ssa esitetty reaktio suoritetaan antamalla yhdisteen (20) reagoida asylointiaineen kanssa, jota edustaa yleinen kaava $R^{11}COX^1$ tai $(R^{11}CO)_2O$ (jossa R^{11} on sama kuin on aiemmin määritetty; X^1 on halogeeniatomi), sitten saatua yhdistettä (20a) hydrolysoidaan yhdisteen (12a) valmistamiseksi. Yhdisteen (20) reaktio asylointiaineen kanssa, jota edustaa kaava $R^{11}COX^1$ tai $(R^{11}CO)_2O$, suoritetaan emäksisen yhdisteen läsnäollessa tai ilman sitä. Emäksisenä yhdisteenä voidaan käyttää esim. alkalimetalleita kuten natrium-metallia ja kalium-metallia; näiden alkali-metallien hydroksideja, karbonaatteja ja vetykarbonaatteja; ja aromaattisia amiineita kuten pyridiiniä ja piperidiiniä. Reaktio suoritetaan liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä. Liuottimena voidaan käyttää esim. ketoneita

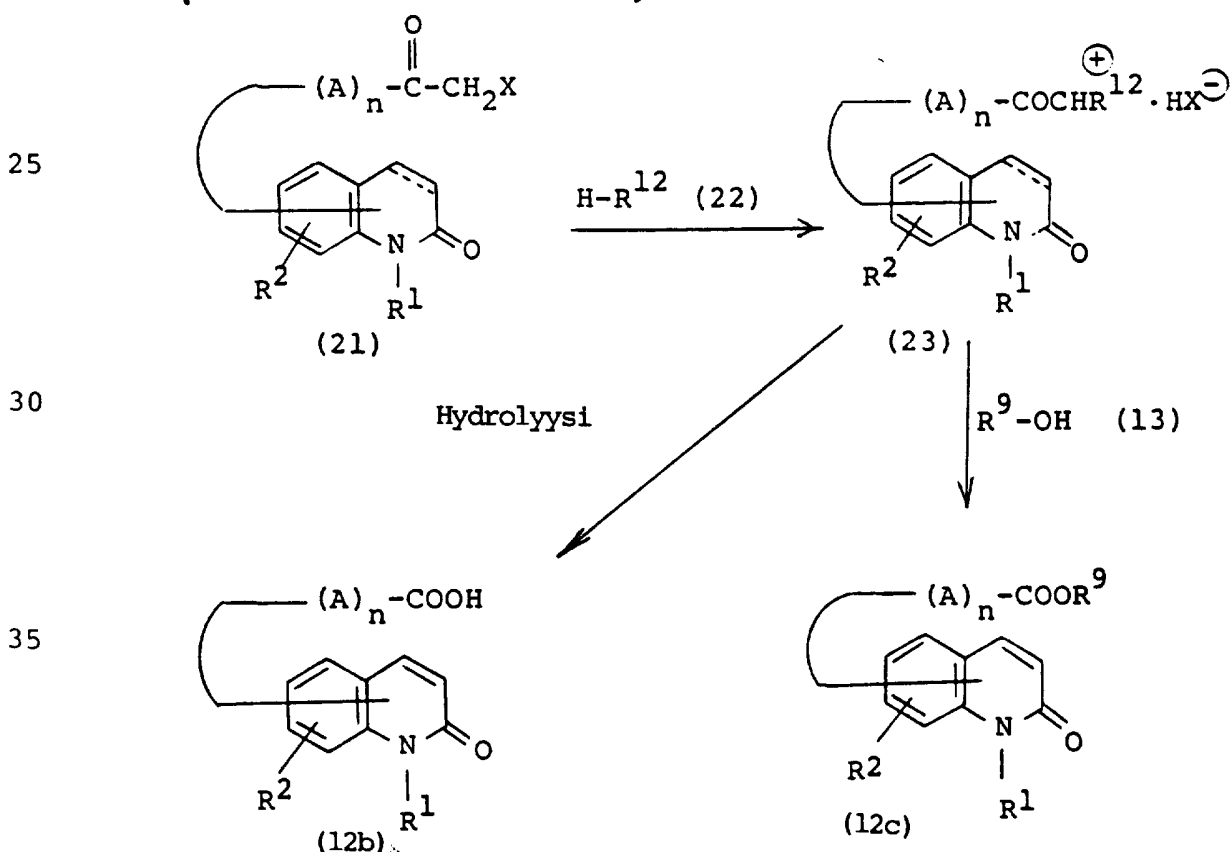
kuten asetonia ja metyylietyyliketonia; eettereit^ä
kuten dietyylietteri^ä ja dioksaania; aromaattisia hii-
livityj^ä kuten bentseeni^ä, tolueeni^ä ja ksyleeni^ä; vet-
t^ä; ja pyridiini^ä.

5 Yleisellä kaavalla $R^{11}COX^1$ tai $(R^{11}CO)_2O$ esite-
tyn asylointiaineen määrän suhde yleisellä kaavalla (20)
esitetyn yhdisteen määrään on vähintään ekvimolaarinen
määrä edellistä jälkimmäiseen nähden, ja tavallisesti
ekvimolaarisesta määrästä suureen ylimäärään edellistä
10 jälkimmäiseen nähden. Reaktio suoritetaan $0-200^{\circ}C$ läm-
pötilassa, yleisesti se voidaan suorittaa $0-150^{\circ}C$ läm-
pötilassa.

Reaktio menee loppuun 0,5 - 10 tunnissa.

15 Yhdisteen (20a) hydrolyysireaktio suoritetaan
vesiliuoksessa hydrolyysikatalyytin läsnäollessa, esim.
alkalimetallihydroksidin, kuten kaliumhydroksidin ja
natriumhydroksidin; alkalimetalliyhdisteiden kuten natrium-
karbonaatin, kaliumkarbonaatin ja natriumvetykarbonaatin
läsnäollessa, $50-150^{\circ}C$, edullisesti $70-100^{\circ}C$ lämpötilas-
20 sa 0,5-10 tunnin ajan.

{Reaktioprosessikaava-XIV}



jossa R^1 , R^2 , R^9 , A, n, X ja hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3- ja 4-aseman välissä ovat samoja kuin on määritetty aikaisemmin; R^{12} on aromaattinen amiinijäännös.

5 Yllämainitussa reaktioprosessikaava-XIV:ssä yhdisteen (21) reaktio aromaattisen amiinin (22) kanssa suoritetaan ilman liuotinta tai sopivan liuottimen läsnäollessa. Liuottimena voidaan käyttää mitä tahansa inerttiä liuotinta, joka ei vaikuta reaktioon käänteisesti, esim. halogenoitua hiilivetyä kuten kloroformia, metyleenikloridia, dikloorimetaania tai hiilitetrakloridia; eetteriä 10 kuten dietyylieetteriä, tetrahydrofuraania, dioksaania tai dimetoksietaania; alkoholia kuten metanolia, etanolia, isopropanolia tai butanolia; esterinä kuten metyyliasettaattia, etyyliasettaattia; aproottista polaarista liuotinta kuten N,N-dimetyyliformamidia, dimetyylisulfoksidia 15 tai heksametyylifosforyylitriamidia. Aromaattisena amiinina voidaan käyttää esim. pyridiiniä tai kinoliinia. Käytetty aromaattisen amiinin määrä on vähintään ekvivaarinen määrä, edullisesti suuri ylimäärä yhdisteen (21) määrään nähden. Reaktio suoritetaan 50-200°C lämpötilassa, edullisesti 70-150°C lämpötilassa 3-10 tuntia.

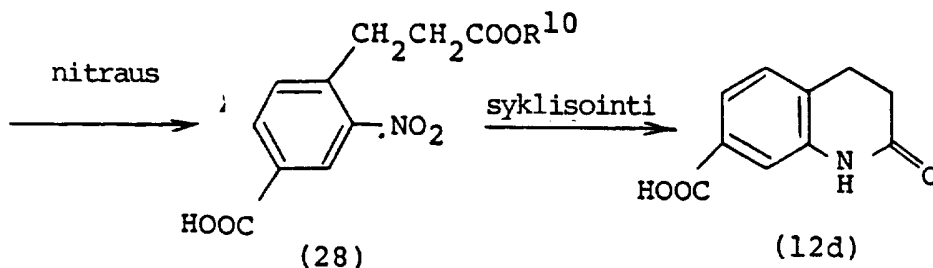
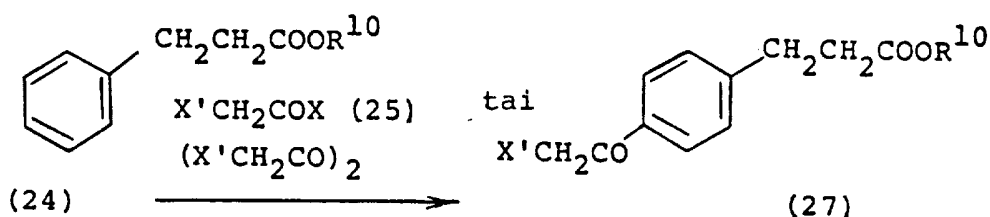
Näin saadun yhdisteen (23) hydrolyysi suoritetaan vedessä epäorgaanisen emäksisen yhdisteen, kuten natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin läsnäollessa huoneen 25 lämpötilasta - 150°C lämpötilassa 1-10 tunnin ajan.

Yhdisteen (23) esteröinti yhdisteen (13) kanssa suoritetaan emäksisen yhdisteen läsnäollessa liuottimen läsnäollessa tai ilman liuotinta. Liuottimena voidaan 30 käyttää esim. halogenoitua hiilivetyä kuten metyleenikloridia, kloroformia tai dikloorietaania; aromaattista hiilivetyä kuten bentseeniä, toluenia tai ksyleeniä; eetteriä kuten dietyylieetteriä, tetrahydrofuraania, dioksaania tai dimetoksietaania; tai aproottista polaarista liuotinta kuten N,N-dimetyyliformamidia, dimetyylisulfoksidia tai heksametyylifosforyylitriamidia. Emäksi- 35

senä katalyyttina voidaan käyttää esim. orgaanista emäksistä yhdistettä kuten trietyyliamiinia, trimetyyliamiinia, pyridiiniä, dimetyylianiiliinia, N-metyylimorfoliinia, 4-dimetyyliaminopyridiiniä, 1,5-diatsabisyklo[4,3,0]-noneeni-5:a (DBN), 1,5-diatsabisyklo[5,4,0]undekeeni-5:a (DBU) tai 1,4-diatsabisyklo[2,2,2]okteenia (DABC0) tai epäorgaanista emäksistä yhdistettä kuten kaliumkarbonaattia, natriumkarbonaattia, natriumvetykarbonaattia tai kaliumvetykarbonaattia.

Emäksisen yhdisteen määrän suhde yhdisteen (23) määrään voi olla vähintään ekvimolaarinen, edullisesti ekvimolaarisesta määrästä 1,5 -kertaiseen molaariseen määrään edellistä jälkimmäiseen nähden. Yhdisteen (13) määrän suhde yhdisteen (23) määrään voi olla vähintään ekvimolaarinen määrä, edullisesti suuri ylimäärä edellistä jälkimmäiseen nähden. Reaktio suoritetaan tavallisesti huoneen lämpötilasta - 150°C lämpötilassa, edullisesti n. 50 - 100°C lämpötilassa, yleensä 30 min. - 10 tuntia.

{Reaktioprosessikaava-XV}



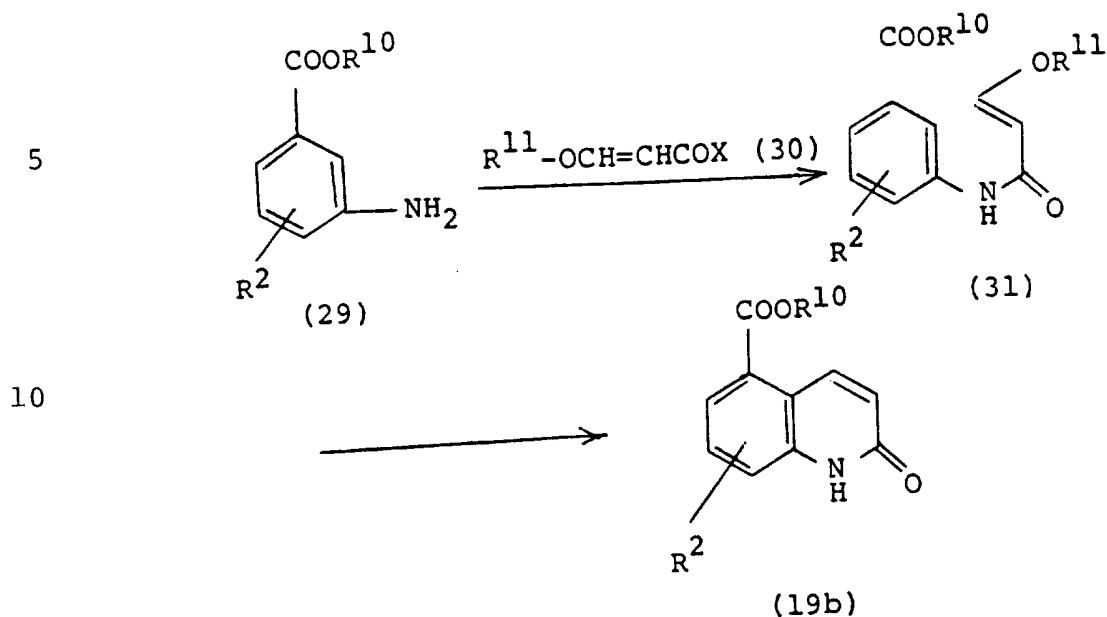
jossa R¹⁰ ja X ovat samoja kuin aiemmin on määritetty, X' on vetyatomi tai halogeeniatomi.

Yllämainitussa reaktioprosessikaava XV:ssä yhdisteen (24) reaktiota yhdisteen (25) tai (26) kanssa kutsutaan Friedel-Crafts-reaktioksi, ja se suoritetaan yleisesti sopivassa liuottimessa Lewis-hapon läsnäollessa. Liuottimena voidaan edullisesti käyttää mitä tahansa tämäntyyppisessä reaktiossa käytettävää liuotinta, ja esimerkkeinä ovat hiilidisulfidi, nitrobenseeni, klooribentseeni, dikloorimetaani, dikloorietaani, trikloorietaani ja hiilitetrakloridi. Lewis-happona voidaan käyttää mitä tahansa Lewis-happoa jota käytetään tämäntyyppisissä reaktioissa, ja esimerkkeinä ovat alumiinikloridi, sinkkikloridi, rautakloridi, tinakloridi, booritribromidi, booritrifluoridi ja väkevä rikkihappo. Lewis-hapon määrä voi olla mikä tahansa, ja tavallisesti se on 2-6 kertainen molaarinen määrä, edullisesti 3-4-kertainen molaarinen määrä yhdisteen (24) määrään nähden. Yhdisteen (25) tai (26) määrän suhteellinen määrä yhdisteen (24) määrään nähden on yleensä vähintään ekvimolaarinen määrä, edullisesti ekvimolaarisesta määrästä 3-kertaiseen molaarisuhteeseen määrään edellistä jälkimmäiseen nähden. Reaktiolämpötila on tavallisesti -50 - 120°C, edullisesti 0 - 70°C, ja reaktioaika riippuu katalyyttityypistä ja reaktiolämpötilasta ja on tavallisesti 30 min. - 24 tuntia.

Näin saadun yhdisteen (27) nitraus suoritetaan samanlaisissa olosuhteissa kuin käytetään tavallisessa aromaattisen hiilivedyn nitrauksessa, esim. käyttämällä nitrausainetta, sopivan inertin liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä. Inerttinä liuottimena voi olla esim. etikkahappo, etikkahapon anhydridi ja väkevä rikkihappo. Nitrausaineena voidaan käyttää esimerkiksi savuavaa typpihappoa, väkevää typpihappoa, happoseosta, joka koostuu typpihaposta ja muusta haposta (esimerkiksi rikkihaposta, savuavasta rikkihaposta, fosforihaposta tai etik-

kahapon anhydridistä, alkalimetallinitraatin, kuten kaliumnitraatin tai natriumnitraatin seosta mineraaliha-
pon kuten rikkihapon kanssa. Nitrausaineen määrä on ek-
vimolaarinen tai suurempi, ja tavallisesti suuri ylimää-
5 rä yhdisteen (27) määrään nähden. Reaktio suoritetaan
edullisesti -10°C lämpötilasta huoneen lämpötilaan 5 min.
- 4 tuntia. Näin saatu yhdiste (28) pelkistetään ja syk-
lisoidaan sitten yhdisteeksi (12d). Tämä reaktio suori-
tetaan samanlaisissa olosuhteissa kuin yhdisteen (16) pel-
10 kistysreaktio reaktioprosessikaava-XI:ssa. Jos tämä pel-
kistys suoritetaan (a) käyttäen katalyyttistä pelkistys-
tä, reaktiolämpötila on edullisesti $0-50^{\circ}\text{C}$, ja reaktio
suoritetaan edullisesti emäksisen yhdisteen kuten natrium-
hydroksidin tai kaliumhydroksidin läsnäollessa. Jos
15 reaktio suoritetaan (b) menetelmällä, jossa käytetään
metallin tai metallisuolan seosta hapon kanssa, reaktio
suoritetaan tavallisesti $-50 - 100^{\circ}\text{C}$ lämpötilassa 0,5 -
10 tuntia. Jos esimerkiksi stannokloridin ja vetyklori-
dihapon seosta käytetään pelkistysaineena, pelkistys
20 voidaan edullisesti suorittaa n. $-20 - 50^{\circ}\text{C}$ lämpötilassa.
Käytettävä pelkistävän aineen määrä on vähintään ekvi-
molaarinen määrä, tavallisesti ekvimolaarisesta määrästä
3-kertaiseen molaariseen määrään lähtöaineeseen verrat-
tuna. Yllämainitun reaktion mukaan yhdisteen (28) nitro-
25 ryhmä pelkistetään ja samaan aikaan suoritetaan yhdis-
teen (28) syklointi, jolloin saadaan yhdistettä (12d).
On huomattava, että jos käytetään menetelmää (a) ja käy-
tään katalyyttiä, on joitakin tapauksia, joissa karbonyy-
liryhmä pelkistyy metyleeniryhmäksi, ja reaktio-olosuh-
30 teet voidaan sopivasti valita siten, että kyseinen haital-
linen karbonyyliryhmän konversio vältetään.

{Reaktioprosessikaava-XVI}



jossa R^2 , R^{10} , R^{11} ja X ovat samoja kuin on aiemmin määritetty.

Yllämainitussa reaktioprosessikaava-XVI:ssa yhdisteen (29) reaktio yhdisteen (30) kanssa suoritetaan yleisesti dehydrohalogenointiaineen läsnäollessa, sopivan liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä. Dehydrohalogenointiaineena käytetään yleisesti emäksistä yhdistettä, esim. orgaanista emäksistä yhdistettä kuten trietyyliamiinia, trimetyyliamiinia, pyridiiniä, dimetyylianiiliniä, N-metyylimorfoliinia, 4-dimetyyliaminopyridiiniä, 1,5-diatsabisyklo[4,3,0]noneeni-5:a (DBN), 1,5-diatsabisyklo[5,4,0]indekeeni-5:a (DBU) tai 1,4-diatsabisyklo[2,2,2]oktaania (DABCO); alkalimetalliyhdistettä kuten kaliumkarbonaattia, natriumkarbonaattia, kaliumvetykarbonaattia, natriumvetykarbonaattia, natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia, natriumhydriidiä, kaliumhydriidiä; hopeakarbonaattia; alkalimetallialkoholaattia kuten natriummetylaattia tai natriumetylaattia. Yhdistettä (30) voidaan myös käyttää dehydrohalogenointiaineena, kun sitä käytetään suuria ylimääriä.

20

25

30

35

Liuottimena voidaan käyttää esim. halogenoitua hiilivetyä kuten metyleenikloridia, kloroformia tai dikloorietaania; aromaattista hiilivetyä kuten bentseeniä, tolueenia tai ksyleeniä; eetteriä kuten dietyylieetteriä, tetrahydrofuraania tai dimetoksietaania; esteriä kuten metyyliasetaattia tai etyyliasetaattia; aproottista polaarista liuotinta kuten dimetyyliformamidia, dimetyylisulfoksidia tai heksametyylifosforyylitriamidia; pyridiiniä, asetonia, asetonitriiliä, edelleen alkoholia kuten metanolia, etanolia, propanolia, butanolia, 3-metoksi-1-butanolia, etyyliisellosolvia tai metyyliisellosolvia; tai liuotinseosta, joka koostuu kahdesta tai useammasta liuottimesta.

Yhdisteen (29) määrän suhde yhdisteen (30) määrään ei ole erityisesti rajoitettu ja voidaan valita laajalta alueelta, yleisesti vähintään ekvimolaarinen määrä, edullisesti ekvimolaarisesta määrästä 5-kertaiseen molaariseen määrään jälkimmäistä käytetään edelliseen nähden. Reaktio suoritetaan yleisesti $-30 - 180^{\circ}\text{C}$, edullisesti n. $0 - 150^{\circ}\text{C}$ lämpötilassa, 5 min. - 30 tuntia.

Yhdisteen (31) syklistireaktio suoritetaan sopivan liuottimen läsnäollessa tai puuttuessa hapon läsnäollessa. Käytettävälle hapolle ei ole erityistä rajoitusta, yleisesti voidaan käyttää tavallista orgaanista tai epäorgaanista happoa, esimerkiksi vetykloridihappoa, vetybromidihappoa, rikkihappoa; Lewis-happoa kuten alumiinikloridia, booritrifluoridia tai titaanitetraakloridia; orgaanista happoa kuten muurahaishappoa, etikkahappoa, etaanisulfonihappoa tai p-tolueenisulfonihappoa. Näistä hapoista epäorgaanista happoa kuten vetykloridihappoa, vetybromidihappoa tai rikkihappoa käytetään edullisesti. Käytetyn hapon määrää ei ole erityisesti rajoitettu, ja yleisesti käytetään ekvivalenttia painomäärää, edullisesti 10-50 kertaista painomäärää happoa yhdisteen (31) painoon verrattuna.

Liuottimena voidaan käyttää tavallista inerttiä

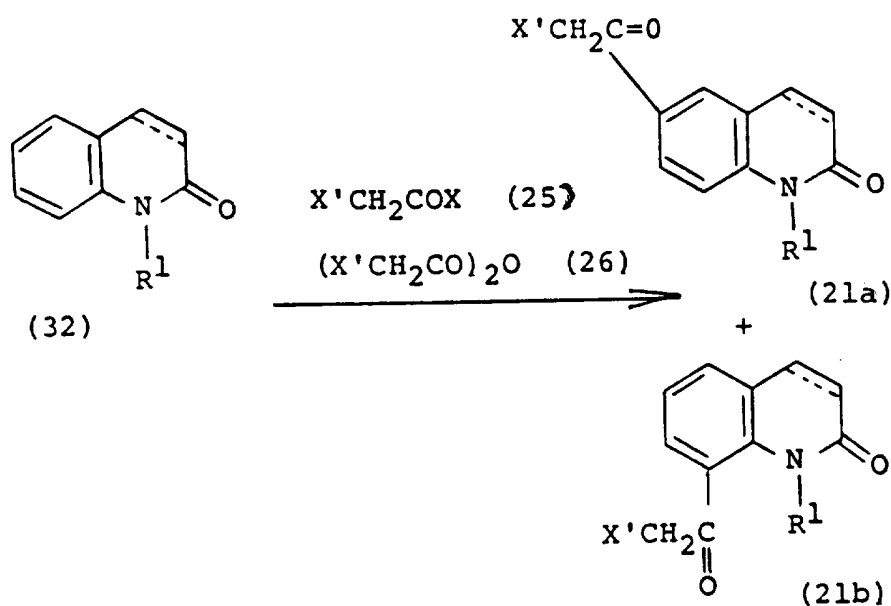
liuotinta, esimerkiksi vettä, alkoholia kuten metanolia, etanolia tai propanolia; eetteriä kuten dioksaania tai tetrahydrofuraania; aromaattista hiilivetyä kuten bentseeniä, tolueenia tai ksyleeniä; halogenoitua hiilivetyä kuten metyleenikloridia, kloroformia tai hiilitetrakloridia, aprottista polaarista liuotinta kuten asetonia, dimetyylisulfoksidia, dimetyyliformamidia tai heksametyylifosforyylitriamidia. Näistä liuottimista alempia alkoholeja, eettereitä, vesiliukoisia liuottimia, kuten asetonia, dimetyylisulfoksidia, dimetyyliformamidia ja heksametyylifosforyylitriamidia käytetään edullisesti.

Mainittu reaktio suoritetaan yleisesti 0-100°C lämpötilassa, edullisesti huoneen lämpötilasta - 60°C lämpötilassa, yleisesti 5 minuutista 6 tuntiin.

Yhdisteet (19a), (19b), (12a) (12d) voidaan myös saattaa yhdisteiksi (19) ja (12) vastaavasti alkylointimenetelmällä, kuten esitetään reaktioprosessikaava-V:ssä ja dehydrausreaktio- tai pelkistysmenetelmällä, kuten esitetään reaktioprosessikaavoissa -VI ja -IX.

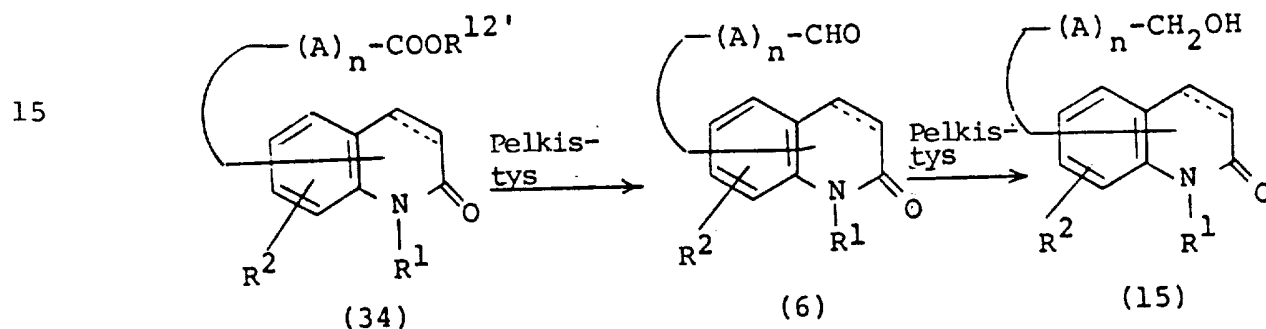
Yhdistettä (15) välituotteena ja yhdistettä (8) reaktioprosessikaava-XI:ssa ja yhdistettä (21) reaktioprosessikaava-XIV:n lähtöaineena voidaan valmistaa vastaavasti reaktioprosessikaavojen XVII-XXI mukaan.

[Reaktioprosessikaava-XVII]

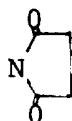


jossa R^1 , X, X' ja hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3- ja 4-aseman välillä ovat samoja kuin on aiemmin määritetty.

5 Yhdisteen (32) reaktio yhdisteen (25) tai (26)
 kanssa voidaan suorittaa samanlaisissa olosuhteissa
 kuin esitetään yhdisteen (24) reaktiossa yhdisteen (25)
 tai (26) kanssa reaktioprosessikaava-XV:ssä. Reaktio
 suoritetaan yleisesti 20-120°C, edullisesti 40-70°C
 lämpötilassa, ja reaktioaika on yleisesti 30 min. - 24
 10 tuntia ja riippuu lähtöaineiden ja katalyytin tyyppistä.
 {Reaktioprosessikaava-XVIII}



20 jossa R^1 , R^2 , A, n ja hiili-hiilisidos karbostyriili-
 rungon 3- ja 4-aseman välillä ovat samoja kuin on mää-
 ritetty aiemmin; ja $R^{12'}$ on vetyatomi, alempi alkyyliryh-
 mä tai ryhmä, jonka kaava on:



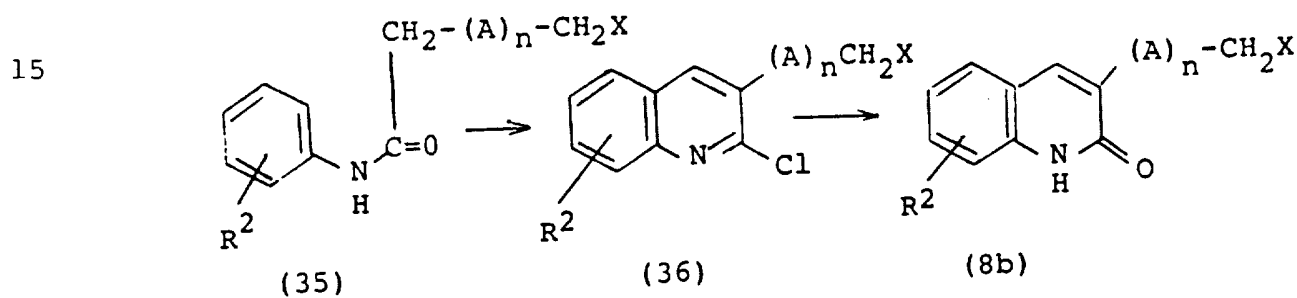
Reaktio yhdisteen (6) valmistamiseksi pelkistä-
 mällä yhdistettä (34) suoritetaan samanlaisissa olosuh-
 teissa kuin on käytetty yhdisteen (15) valmistamiseksi
 pelkistämällä yhdistettä (12) reaktioprosessikaava-XI:ssä,
 30 ja samanlaisissa olosuhteissa kuin on käytetty yhdis-
 teen (1'') valmistamiseksi pelkistämällä katalyyttisesti
 yhdistettä (1') reaktioprosessikaava-III:ssä.

Yhdisteen (6) pelkistämiseen yhdisteen (15) val-
 mistamiseksi voidaan käyttää erilaisia menetelmiä, esim.
 35 pelkistysmenetelmää, jossa käytetään hydrauspelkistys-

ainetta, voidaan edullisesti käyttää. Hydridiä, litium-alumiinitri-tert-butoksialumiinihydridiä, di-isobutyylimetalli-alumiinihydridiä, (1,1-dimetyyli-1-di-isopropyylimetyyli)boorihydridiä ja natriumboorihydridiä.

5 Hydrauspelkistysaineen määrä on yleisesti ekvivalentti painomäärä yhdisteen (6) määrään verrattuna. Pelkistysreaktio suoritetaan sopivassa liuottimessa, esim. dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa tai diglymissä, $-60 - 50^{\circ}\text{C}$ lämpötilassa, edullisesti -30° - huoneen
10 lämpötilassa. Reaktio menee loppuun kymmenestä minuutista 5 tuntiin pituisena aikana.

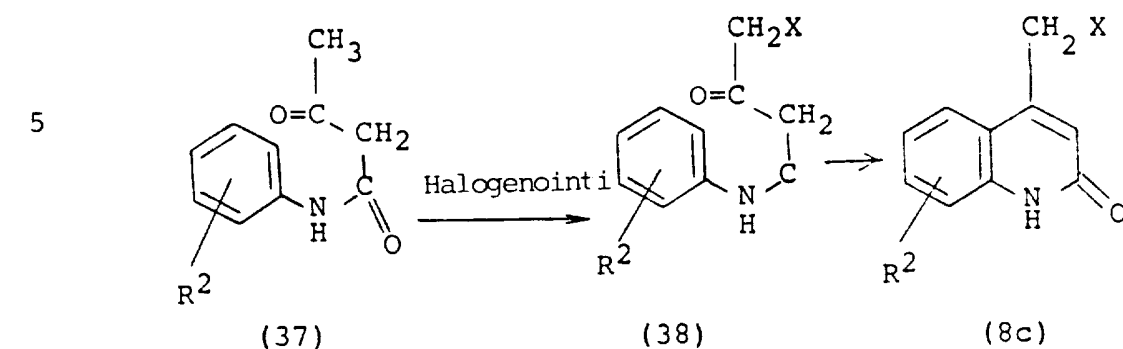
[Reaktioprosessikaava-XIX]



jossa R^2 , A, n ja X ovat samoja kuin on aiemmin määritetty.

25 Yhdisteen (35) syklistointireaktio suoritetaan samanlaisissa olosuhteissa kuin käytetään yhdisteen (10) syklistointireaktiossa, joka esitetään reaktioprosessikaava-X:ssä. Edelleen reaktio yhdisteen (8b) valmistamiseksi yhdisteestä (36) suoritetaan samanlaisissa olosuhteissa kuin käytetään reaktiossa yhdisteen (6a) valmistamiseksi yhdisteestä (11) reaktioprosessikaava-X:ssä.
30

{Reaktioprosessikaava-XY}



jossa R² ja X ovat samoja kuin on määritetty aiemmin.

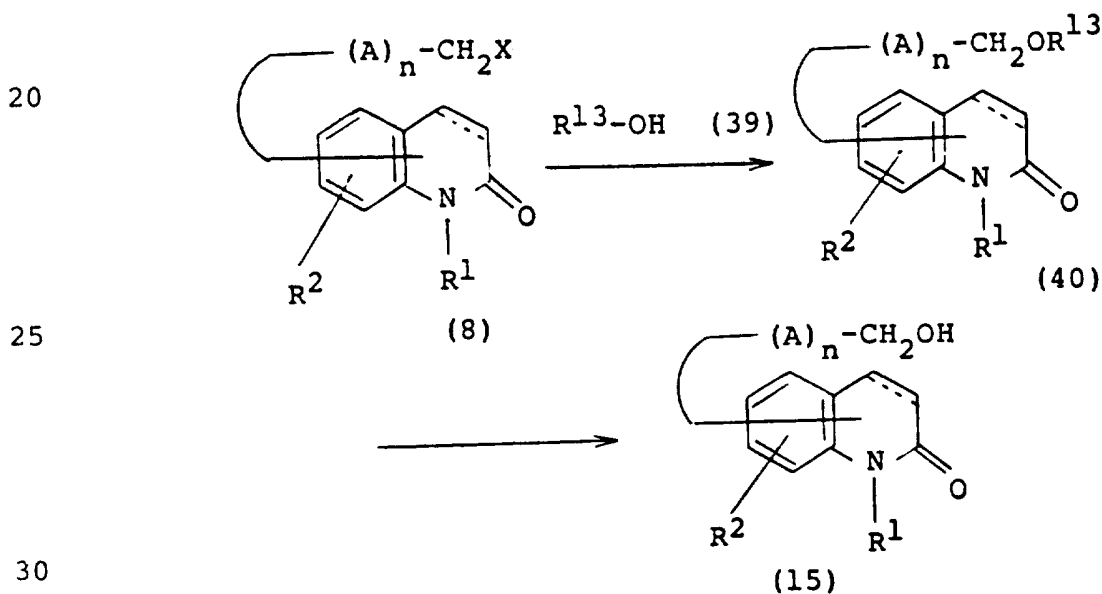
Yllämainitussa reaktioprosessikaavassa yhdis-
 teen (37) halogenointireaktio suoritetaan sopivassa
 15 liuottimessa käsittelemällä yhdistettä (37) halogenointi-
 aineella. Halogenointiaineena voidaan käyttää esimerkiki-
 si halogeenimolekyylejä kuten klooria ja bromia; N-halo-
 geenisukkinimidejä, kuten N-kloorisukkinimidiä ja N-bro-
 misukkinimidiä; sulfuryylikloridia; kuparihalogenideja
 20 kuten kuparikloridia ja kuparibromidia. Liuottimena voi-
 daan käyttää esimerkiksi halogenoituja hiilivetyjä kuten
 dikloorimetaania, dikloorietaania, kloroformia ja hiili-
 tetrakloridia; eettereitä kuten dietyylieetteriä, tetra-
 hydrofuraania ja dioksaania; ja etikkahappoa.

25 Halogenointiaineen määrän suhde yhdisteen (37) mää-
 rään on ekvimolaarisesta määrästä suureen ylimäärään,
 edullisesti ekvimolaarisesta määrästä 1,2-kertaiseen mo-
 laariseen määrään edellistä. Reaktio suoritetaan yleis-
 30 sestä 0°C lämpötilasta - n. liuottimen kiehumispiste-
 seen, edullisesti huoneen lämpötilasta - 40°C lämpötilas-
 sa. Reaktio menee yleisesti loppuun 1 - 10 tunnissa.
 Reaktio voidaan suorittaa käyttämällä reaktion initiaat-
 torina peroksidia kuten bentsoyyliperoksidia tai vety-
 peroksidia.

35 Reaktio yhdisteen (8c) valmistamiseksi syklisoi-

malla (38) voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa kondensointiaineen läsnäollessa. Kondensointiaineena voidaan käyttää esimerkiksi Lewis-happoja kuten fosforipentoksidia, vetyfluoridia, rikkihappoa, polyfosforihappoja ja alumiinikloridia ja sinkkikloridia. Liuottimena voidaan käyttää esimerkiksi halogenoituja hiilivetyjä kuten kloroformia, dikloorimetaania ja 1,2-dikloorietaania; eettereitä kuten dietyylieetteriä ja dioksaania; aromaattisia hiilivetyjä kuten nitrobenseeniä ja klooribentseeniä. Yhdisteen (38) määrän suhde kondensointiaineen määrään ei ole erityisesti rajoitettu, ja yleisesti käytetään ekvimolaarisesta määrästä 10-kertaiseen molaariseen määrään, edullisesti 3-6 -kertaista molaarista määrää jälkimmäistä edelliseen nähden. Reaktio suoritetaan yleisesti 50-250°C, edullisesti 70-200°C lämpötilassa 20 min. - n. 6 tuntia.

{Reaktioprosessikaava-XXI}



jossa R^1 , R^2 , X ja hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3- ja 4-aseman välillä ovat kuten on aiemmin määritetty; ja R^{13} on alempi alkanoyyliryhmä.

Yllämainitussa reaktioprosessikaavassa yhdisteen

(8) reaktio yhdisteen (39) kanssa suoritetaan edullisesti käyttämällä emäksistä yhdistettä dehydrohalogenointiaineena, sopivassa liuottimessa, huoneen lämpötilasta - 200°C lämpötilassa, edullisesti huoneen lämpötilasta - 150°C lämpötilassa useista tunneista 15 tuntiin. Liuottimena voidaan käyttää esim. alempia alkoholeja kuten metanolia, etanolia ja isopropanolia; eettereitä kuten dietyylieetteriä, tetrahydrofuraania, dioksaania, etyleeniglykolimonometyylieetteriä ja dietyleeniglykolidimetyylieetteriä; aromaattisia hiilivetyjä kuten bentseeniä, tolueenia ja ksyleeniä; ketoneita kuten asetonia ja metyylietyyliketonia; polaarisia liuottimia kuten dimetyyliformamidia, dimetyylisulfoksidia, heksametyylifosforyylitriamidia ja etikkahapon anhydridiä. Emäksisinä yhdisteinä voidaan käyttää esimerkiksi epäorgaanisia emäksisiä yhdisteitä kuten natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia, natriumkarbonaattia, kaliumkarbonaattia, natriumvetykarbonaattia, kaliumvetykarbonaattia, ja hopeakarbonaattia; alkalimetalleita kuten natriumia ja kaliumia; natriumamidia; natriumhydridiä; alkalimetallialkoholaatteja kuten natriummetylaattia, natriumetylaattia ja kaliumetylaattia, tertiäärisiä amiineita kuten trietyyliamiinia, tripropyyliamiinia, pyridiiniä, kinoliinia, N,N-dimetyylianiiliinia ja N-metyylimorfoliinia.

Yllämainitussa reaktiossa voidaan käyttää alkali-metallijodidia kuten kaliumjodidia tai natriumjodidia reaktion nopeuttajana.

Yhdisteen (8) määrän suhde yhdisteen (39) määrään ei ole erityisesti rajoitettu, ja yleisesti käytetään vähintään ekvimolaarista määrää, edullisesti 1-5-kertaista molaarista määrää jälkimmäistä edelliseen verrattuna.

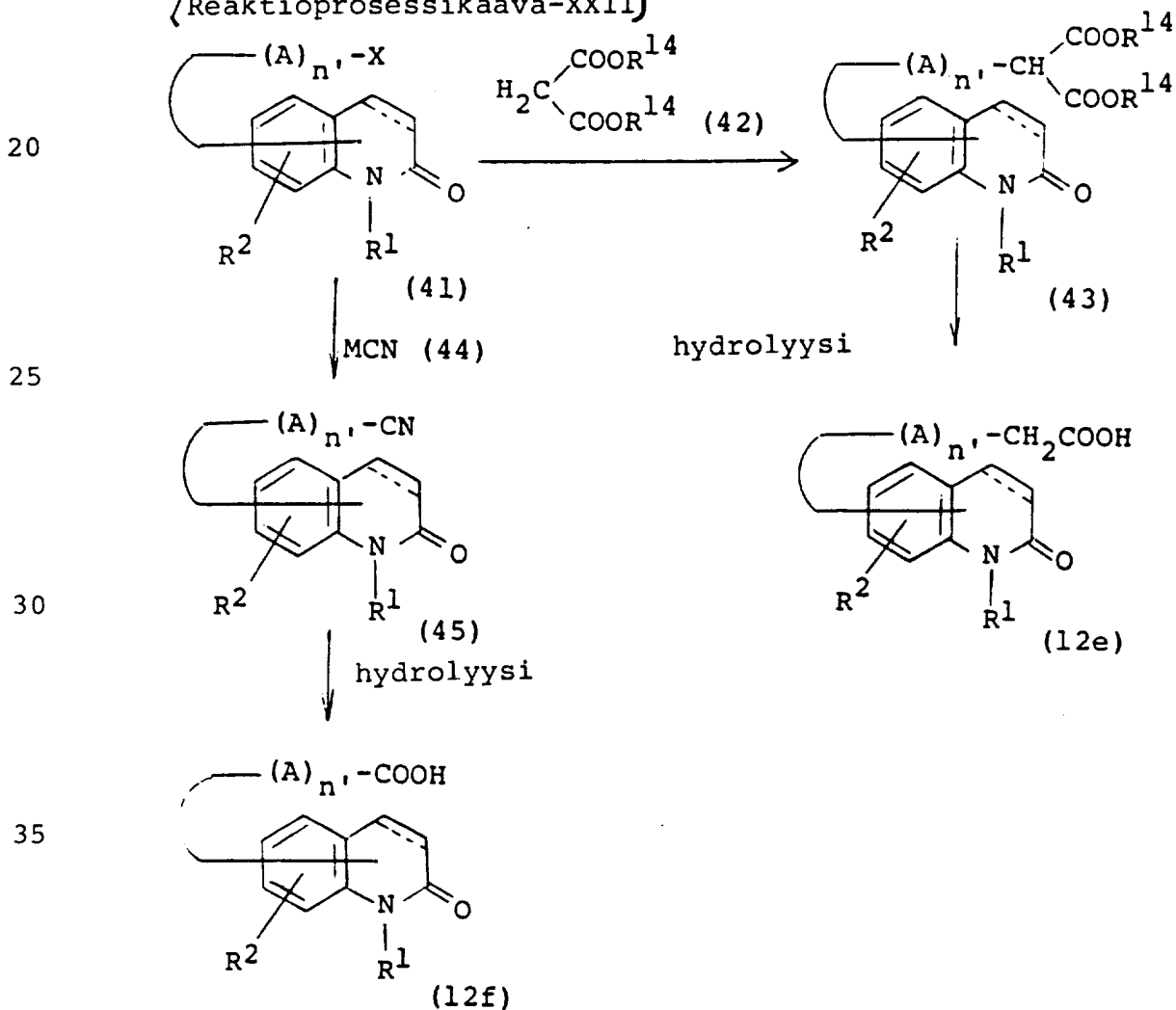
Näin saatua yhdistettä (40) hydrolysoidaan yhdisteen (15) valmistamiseksi. Mainittu hydrolyysireaktio suoritetaan vetyhalogenidihapon, kuten vetykloridihapon

tai vetybromidihapon; mineraalihapon kuten rikkihapon
tai fosforihapon; alkalimetallihydroksidin kuten natrium-
hydroksidin, alkalimetallikarbonaatin kuten natriumkarbo-
naatin tai kaliumkarbonaatin; alkalimetallivetykarbonaatin
5 kuten natriumvetykarbonaatin, yleisesti 50-150°C, edul-
lisesti 70-100°C lämpötilassa 3-24 tuntia lämmittäen.

Yhdisteet (15) ja (8) voidaan myös muuntaa toi-
sentyypiksi kaavojen (15) ja (8) mukaisiksi yhdis-
teiksi N-alkylointiprosessin mukaan, jota esitetään
10 reaktioprosessikaava-V:ssä ja -VIII:ssa, ja dehydraus-
prosessilla ja pelkistysprosessilla kuten esitetään
reaktioprosessikaavoissa -VI ja -IX.

Yleisen kaavan (12) mukainen yhdiste reaktiopro-
sessikaava-XI:ssä voidaan valmistaa myös esimerkiksi
15 seuraavan reaktioprosessikaava-XXII:n mukaisella mene-
telmällä.

(Reaktioprosessikaava-XXII)



jossa R^1 , R^2 , A, X ja hiili-hiilidisos karbostyriilirungon 3- ja 4- aseman välillä ovat samoja kuin on aiemmin määritetty; R^{14} on alempi alkyyliryhmä; n' on 1.

5 Yleisen kaavan (41) mukaisen yhdisteen reaktio yleisen kaavan (43) mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa samanlaisissa olosuhteissa kuin on käytetty yleisen kaavan (8) mukaisen yhdisteen reaktiossa yleisen kaavan (9) mukaisen yhdisteen kanssa.

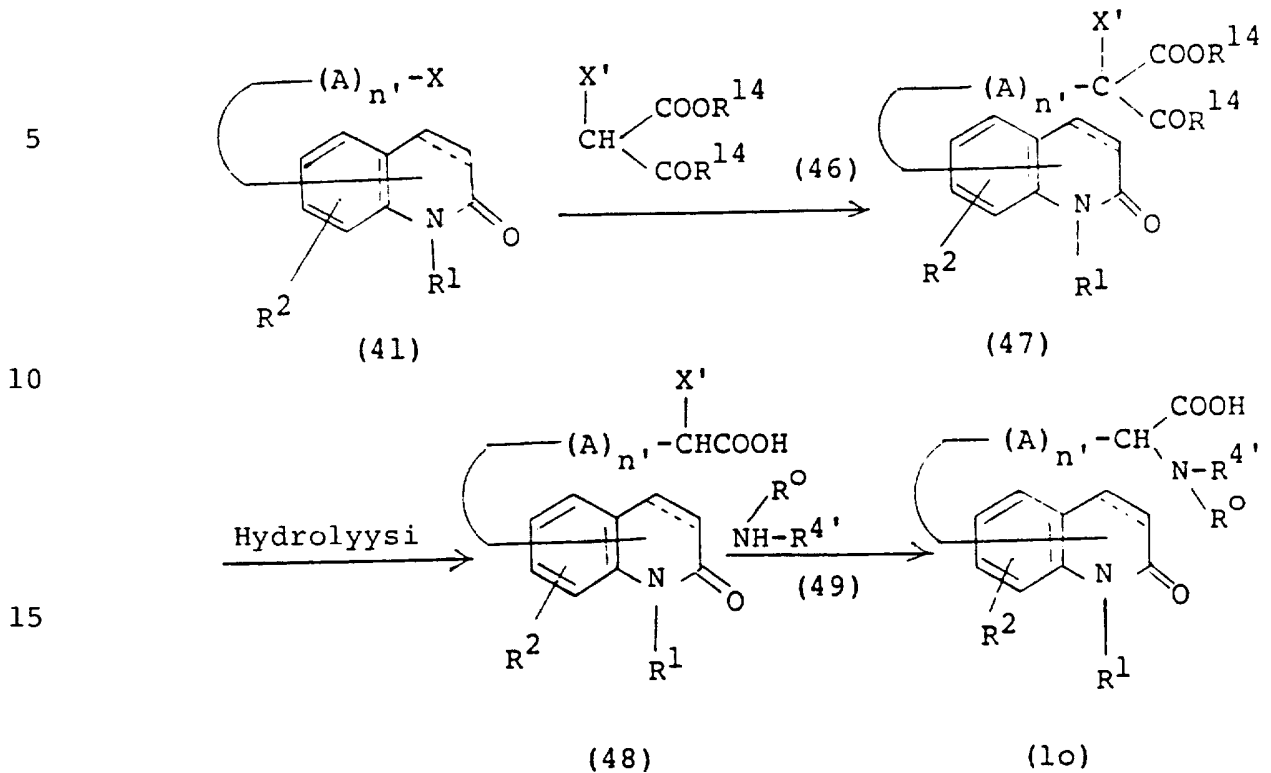
10 Yleisen kaavan (43) mukaisen yhdisteen hydrolyysi voidaan suorittaa samanlaisissa olosuhteissa kuin on käytetty yleisen kaavan (2) mukaisen yhdisteen hydrolyysissä.

15 Yleisen kaavan (41) mukaisen yhdisteen reaktio yleisen kaavan (44) mukaisen metallisyanidin kanssa suoritetaan sopivassa liuottimessa. Yleisen kaavan (44) mukaisena metallisyanidina voidaan käyttää esimerkiksi kaliumsyanidia, natriumsyanidia, hopeasyanidia, kuparisyanidia, ja kalsiumsyanidia. Liuottimena voidaan käyttää esim. vettä; alempia alkoholeja kuten metanolia, 20 etanolia ja isopropanolia; ja liuosseosta, jossa on vettä näiden alkoholien kanssa. Yleisen kaavan (44) mukaisen metallisyanidin määränä käytetään vähintään ekvimolaarista määrää, edullisesti 1-1,5-kertaista molaa- 25 rista määrää yleisen kaavan (41) mukaisen yhdisteen määrään verrattuna. Reaktio suoritetaan yleisesti huoneen lämpötilasta -150°C lämpötilassa, edullisesti n. 50 - 120°C lämpötilassa 30 min. - 10 tuntia.

30 Yleisen kaavan (45) mukaisen yhdisteen hydrolyysi voidaan suorittaa samanlaisissa olosuhteissa kuin käytetään yleisen kaavan (2) mukaisen yhdisteen hydrolyysissä.

Tämän keksinnön karbostyriilijohdannaisten mukais- ta yhdistettä voidaan myös valmistaa menetelmällä, jota esitetään seuraavassa reaktioprosessikaava-XXIII:ssa.

[Reaktioprosessikaava-XXIII]



jossa R^O , R^1 , R^2 , $R^{4'}$, R^{14} , A , n' , X' ja hiili-hiilisis-
 dos karbostyriilirungon 3- ja 4-aseman välillä ovat samo-
 ja kuin on aiemmin määritetty.

Yleisen kaavan (41) mukaisen yhdisteen reaktio
 yleisen kaavan (46) mukaisen yhdisteen kanssa voidaan
 suorittaa samanlaisissa olosuhteissa kuin käytetään ylei-
 sen kaavan (8) mukaisen yhdisteen reaktiossa yleisen
 kaavan (9) mukaisen yhdisteen kanssa.

Yleisen kaavan (47) mukaisen yhdisteen hydrolyysi
 voidaan suorittaa samanlaisissa olosuhteissa kuin käyte-
 tään yleisen kaavan (2) mukaisen yhdisteen hydrolyysissä.

Yleisen kaavan (48) mukaisen yhdisteen reaktio
 yleisen kaavan (49) mukaisen yhdisteen kanssa voidaan
 suorittaa sopivan liuottimen läsnäollessa tai puuttues-
 sa, emäksisen yhdisteen läsnäollessa. Liuottimena voi-
 daan käyttää esimerkiksi eettereitä kuten dioksaania,

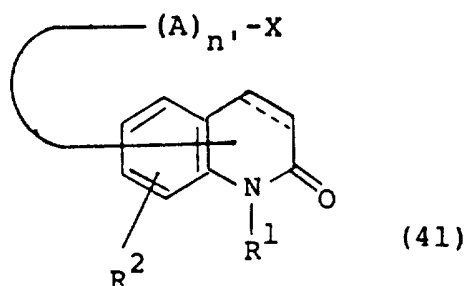
tetrahydrofuraania, etyleeniglykolidimetyylieetteriä ja dietyylieetteriä; aromaattisia hiilivetyjä kuten bentseeniä, toluenia ja ksyleeniä; alempia alkoholeja kuten metanolia, etanolia ja isopropanolia; polaarisia liuottimia kuten dimetyylisulfoksidia, dimetyyliformamidia, heksametyylifosforyylitriamidia ja asetonia. Käytettäviin emäksisiin yhdisteisiin kuuluvat epäorgaaniset emäksiset yhdisteet kuten kaliumkarbonaatti, natriumkarbonaatti, kaliumvetykarbonaatti, natriumvetykarbonaatti, kaliumhydroksidi, natriumhydroksidi, natriumamidi ja natriumhydridi; orgaaniset emäksiset yhdisteet kuten trietyyliamiini, tripropyyliamiini, pyridiini ja kino-liini.

Reaktio suoritetaan yleisesti huoneen lämpötilasta - 200°C, edullisesti huoneen lämpötilasta - 150°C lämpötilassa 1 - 30 tuntia.

Reaktiota voidaan edullisesti edistää lisäämällä alkalimetallijodidia kuten kaliumjodidia tai natriumjodidia; tai heksametyylifosforyylitriamidia reaktion kiihdyttäjänä.

Yleisen kaavan (49) mukaisen yhdisteen määrä voi olla yleisesti ekvimolaarisesta määrästä suureen ylimäärään, edullisesti ekvimolaarisesta määrästä 5-kertaiseen molaariseen määrään yleisen kaavan (48) mukaiseen määrään verrattuna.

Suorittamalla hiilen lukumäärää kasvattavia reaktioita yllämainitussa reaktiokaava-XI:ssä [(12) tai (14)→(15)→(8)] ja reaktioprosessikaava-XXII:ssa [(41)→(43)→(12e) tai (41)→(45)→(12f)] toistuvasti useita kertoja, voidaan valmistaa haluttua karbo- styriilijohdannaista, jota esittää yleinen kaava:



jossa R^1 , R^2 , A, n', X ja hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3- ja 4-asemien välillä ovat samoja kuin on määritetty aiemmin, ja jolla on ennalta päätetty määrä hiiliatomeja.

5 Tämän keksinnön mukaiset karbostyriilijohdannaiset ovat hyödyllisiä antipeptisinä haavalääkkeinä.

Farmakologinen koe

(1) testattava yhdiste

- 10 1. 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(2-kinolon-3-yyli)-propionihappo
2. 2-bentsoyyliamino-3-(2-kinolon-3-yyli)propionihappo
3. 2-sykloheksyylikarbonyyliamino-3-(2-kinolon-3-yyli)-propionihappo
- 15 4. 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(1-metyyli-2-kinolon-3-yyli)propionihappo
5. 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(2-kinolon-4-yyli)-propionihappo
6. 2-bentsoyyliamino-3-(2-kinolon-4-yyli)propionihappo
7. 2-bentsoyyliamino-3-(1-metyyli-2-kinolon-4-yyli)propionihappo
- 20 8. 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(1-allyyli-2-kinolon-4-yyli)propionihappo
9. 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(1-propargyyli-2-kinolon-4-yyli)propionihappo
- 25 10. 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(1-bentsyyli-2-kinolon-4-yyli)propionihappo
11. 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(1-n-butyyli-2-kinolon-4-yyli)propionihappo
12. 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(8-hydroksi-2-kinolon-5-yyli)propionihappo
- 30 13. 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(8-metoksi-2-kinolon-5-yyli)propionihappo
14. 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(8-metyyli-2-kinolon-4-yyli)propionihappo
- 35 15. 4-(2-(4-klooribentsoyyliamino)etyyli)karbostyriili

16. 4- $\sqrt{2}$ -(4- α -etoksikarbonyylisykloheksyyli-1- β -metyyliaminokarbonyyli)-2-(4-klooribentsoyylIAMINO)etyyli]-
karbostyriili
- 5 17. 2-(4- α -aminometyylisykloheksyylikarbonyyliAMINO)-3-(2-kinolon-4-yyli)propionihappo
18. 2-(3-klooribentsoyylIAMINO)-3-(2-kinolon-4-yyli)-
propionihappo
19. 2-(2-klooribentsoyylIAMINO)-3-(2-kinolon-4-yyli)-
propionihappo
- 10 20. 2-(2,4-diklooribentsoyylIAMINO)-3-(2-kinolon-4-yyli)-
propionihappo
21. 2-(4-metoksibentsoyylIAMINO)-3-(2-kinolon-3-yyli)-
propionihappo
22. 2-(3,4,5-trimetoksibentsoyylIAMINO)-3-(2-kinolon-4-
15 yyli)propionihappo
23. 2-(2,4-dimetyyllibentsoyylIAMINO)-3-(2-kinolon-4-yyli)-
propionihappo
24. 2-(4-nitrobentsoyylIAMINO)-3-(2-kinolon-4-yyli)pro-
pionihappo
- 20 25. 2-(4-aminobentsoyylIAMINO)-3-(2-kinolon-4-yyli)pro-
pionihappo
26. 2-(4-hydroksibentsoyylIAMINO)-3-(2-kinolon-4-yyli)-
propionihappo
27. 2-(4-klooribentsyylikarbonyyliAMINO)-3-(2-kinolon-4-
25 yyli)propionihappo
28. 2-bentsyylikarbonyyliAMINO-3-(2-kinolon-4-yyli)pro-
pionihappo
29. 2-(2-furoyylIAMINO)-3-(2-kinolon-4-yyli)propionihappo
30. 2-(3-pyridyylikarbonyyliAMINO)-3-(2-kinolon-4-yyli)-
30 propionihappo
31. 2-(4-metyyli-tioatsol-5-yylikarbonyyliAMINO)-3-(2-
kinolon-4-yyli)propionihappo
32. 2-(4-metyyllibentsoyylIAMINO)-3-(2-kinolon-4-yyli)pro-
pionihappo
- 35 33. 2-(4-klooribentsoyylIAMINO)-3-(2-kinolon-3-yyli)-
akryylihappo

34. 2-sykloheksyylikarbonyyliamino-3-(1-etyyli-2-kinolon-4-yyli)propionihappo
35. 2-bentsoyyliamino-3-(1-metyyli-2-kinolon-4-yyli)-propionihappo
- 5 36. 2-(4-klooribentseenisulfonyyliamino)-3-(2-kinolon-4-yyli)propionihappo
37. 2-(syklopropyylikarbonyyliamino)-3-(2-kinolon-4-yyli)-propionihappo
38. 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(3,4-dihydro-2-kinolon-3-yyli)propionihappo
- 10 39. 2-(2-klooribentsoyyliamino)-3-(2-kinolon-6-yyli)propionihappo

Referenssiyhdiste:

15 Sukralfaatti = sukroosivetysulfaatin emäksinen alumiinisuoletta (annettu annostuksena 1,000 mg) kg/kutakin, kahdesti päivässä, 9 päivää)

(2) Kokeen menetelmä

20 Eetterillä nukutettu rotta leikattiin, ja vatsa otettiin ulos. Mikroruiskulla injektoidiin 15 ml 30 % etikkahappoa serosan puolelta paries anterior ventriculin haaran ja pyloruksen eteisen submucosakalvolle. Haaraan injektoidua annosta puristettiin joitakin sekunteja injektoidun nesteen vuotamisen estämiseksi. Venterin leikattu osa ommeltiin, ja rottaa pidettiin paastolla

25 yön yli, ja sitten kokeiltavaa ainetta annettiin suun kautta 10 mg/kg/kutakin kahdesti päivässä s.o. aamuin ja illoin, 9 päivän ajan. 4 tunnin kuluttua viimeisen lääkeannoksen antamisesta rotta tapettiin collumin dislokaatiolla, ja vatsa poistettiin rotasta ja fiksoitiin injektoimalla 10 ml 1 % formaliiniliuosta. Vatsa

30 leikattiin suurta flexuralinjaa pitkin, ja vatsan haavautunut alue (tämän jälkeen sitä nimitetään haavautumisindeksiksi) mitattiin käyttämällä ortoskoopista mikroskooppia (suurenus: x10), ja koe yhdisteen parannus-

35 suhde laskettiin seuraavasta kaavasta:

$$\langle \text{parannussuhde} \rangle = \frac{\left[\begin{array}{c} \text{referenssiryhmän} \\ \text{haavautumisindeksi} \end{array} \right] - \left[\begin{array}{c} \text{Koeyhdisteryhmän} \\ \text{haavautumisindeksi} \end{array} \right]}{\left[\begin{array}{c} \text{referenssiryhmän} \\ \text{haavautumisindeksi} \end{array} \right]}$$

5

(referenssiryhmän rotalle annettiin vettä tai 0,5 %
karboksimeetyyliselluloosan vesiliuosta)

Kokeen tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Koeyhdiste no.	Parannussuhde (%)	Koeyhdiste no	Parannussuhde (%)
10	1	38,5	21	28,5
	2	28,0	22	13,5
	3	25,0	23	15,0
	4	38,4	24	21,3
15	5	38,5	25	24,8
	5	28,1	26	21,0
	7	33,0	27	25,2
	8	16,8	28	17,8
	9	27,6	29	23,2
20	10	13,7	30	17,6
	11	22,3	31	20,0
	12	17,7	32	22,3
	13	18,2	33	18,7
	14	28,3	34	23,6
25	15	16,5	35	19,6
	16	13,4	36	18,1
	17	22,1	37	28,9
	18	25,3	38	41,3
	19	12,4	39	24,8
30	20	22,3	Referenssiyhdiste sukralfaatti 29,0	

Kaavan (1) mukaisia karbostyriilijohdannaisia voidaan käyttää farmaseuttisten seosten yleisinä valmis- teina, yhdessä tavallisten farmaseuttisesti hyväksyttävien kantaja-aineiden kanssa. Esimerkkejä farmaseuttisesti hyväksyttävistä kantaja-aineista, joita käytetään riip- 5 puen farmaseuttisten seosten halutusta muodosta ovat lai- mentimet tai täyteaineet, kuten fillerit, laimentimet, sitoja-aineet, kostuvat aineet, disintegroi- ntiaineet, pinta-aktiiviset aineet ja voiteluaineet.

10 Annostusyksikkömuodoille ei tehdä mitään erityis- tä rajoitusta, ja seoksille voidaan valita mikä tahansa yksikkömuoto mukaanlukien tabletit, pillerit, jauheet, liuokset, suspensiot, emulsiot, rakeet, kapselit, perä- puikot ja injektiot (liuokset, suspensiot tms.)

15 Tablettien muovaamiseksi voidaan käyttää myös kantaja-aineita, joita käytetään alalla laajalti, esim. täyteaineita kuten laktoosia, sukroosia, natriumkloridia, glukoosia, ureaa, tärkkelystä, kalsiumkarbonaattia, kao- liinia, kiteistä selluloosaa, piihappoa t.m.s.; sitoja- 20 aineita kuten vettä, etanolia, propanolia, yksinkertai- sia siirappeja, glukoosiliuosta, tärkkelysliuosta, gela- tiiniliuosta, karboksimeetyyliselluloosaa, sellakkaa, me- tyyliselluloosaa, kalsiumfosfaattia ja polyvinyylipyrroli- donia; desintegroi- ntiaineita kuten kuivattua tärkkelystä, 25 natriumalginaattia, agar-agar-jauhetta, lamina- lia- jauhetta, natriumvetykarbonaattia, kalsiumkarbonaattia, polyoksietyleenisorbitaanirasvahappojen estereitä, natriumlauryylisulfaattia, steariinihapon monoglyse- 30 ridiä, tärkkelystä ja laktoosia, desintegroi- nti- ntiaineita kuten sukroosia, steariinia, kookosvoita ja hyd- rattuja öljyjä, absorption nopeuttajia kuten kvater- naarisia ammoniumemäksiä ja natriumlauryylisulfaattia; 35 kasteluaineita kuten glyseriiniä ja tärkkelystä; ad- sorbenttiaineita kuten tärkkelystä, laktoosia, kaoliini- a, bentoniittia, ja kolloidista piihappoa; ja voitelu- aineita kuten puhdistettua talkkia, steariinihapposuo-

loja, boorihappojauhetta ja polyetyleeniglykoleja.

Tabletteja valmistettaessa niitä voidaan edelleen päällystää tavallisella päällystemateriaalilla, jolloin saadaan sokerilla päällystettyjä, gelatiinikalvolla
5 päällystettyjä, enteerisillä päällyksillä päällystettyjä kalvolla päällystettyjä tabletteja tai kaksikerroksisia tabletteja sekä monikerrostabletteja.

Pillerien muovaamiseksi voidaan käyttää mitä tahansa alalla tunnettua ja laajalti käytettyä kantaja-
10 ainetta, esim. täyteaineita kuten glukoosia, laktoosia, tärkkelystä, kookosvoita, hydrattuja kasvisöljyjä, kaoliinia ja talkkia; sitoja-aineita kuten arabikumijauhetta, traganttikumijauhetta, gelatiinia ja etanolia; desintegroiainetta kuten laminariaa ja agar-agaria.

15 Peräpuikkojen muovaamiseksi voidaan käyttää myös alalla tunnettuja ja laajalti käytettyjä kantaja-aineita, esimerkiksi polyetyleeniglykoleja, kookosvoita, korkeampia alkoholeja, korkeampien alkoholien estereitä, gelatiinia, puolisyntetisoituja glyseridejä.

20 Injektiovalmisteiden valmistamiseksi liuokset ja suspensiot steriloidaan ja ne ovat edullisesti veren kanssa isotoonisia. Valmistettaessa injektiovalmisteita liuoksina, emulsioina ja suspensioina, voidaan käyttää myös mitä tahansa ja laajalti alalla käytettyä kantaja-
25 ainetta, esim. vettä, etyylialkoholia, propyleeniglykolia, etoksyloitua isostearyylialkoholia, polyoksyloitua isostearyylialkoholia ja polyoksietyleenisorbitaaniravahapon estereitä. Näissä tapauksissa voidaan lisätä sopivia määriä natriumkloridia, glukoosia tai glyseriiniä haluttuihin injektiovalmisteisiin, jotta niistä saataisiin isotoonisia.
30

Edelleen voidaan lisätä myös tavallisia liuottimia, puskureita, analgeesiaineita, edelleen väriaineita, antiseptisia aineita, hajusteita, mausteita, makeuttajia,
35 ja muita lääkkeitä voidaan myös lisätä haluttuihin valmisteisiin, mikäli se on välttämätöntä.

Esimerkki kalvolla päällystetyistä tableteista

	2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(2-kinolon-3-yyli)- propionihappo	150 g
5	Avicel (mikrokiteisen selluloosan kauppa- nimi, tuottaja Asahi Chemical Industries, Ltd)	40 g
	Maissitärkkelys	30 g
	Magnesiumstearaatti	2 g
	hydroksipropyylimetyyliselluloosa	10 g
10	Polyetyleeniglykoli-6000	3 g
	Risiiniöljy	40 g
	Metanoli	40 g

2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(2-kinolon-3-yyli)-
propionihappoa, Avicelia, maissitärkkelystä ja magnesium-
stearaattia sekoitettiin yhteen ja jauhettiin, ja puris-
tettiin sitten tableteiksi työkalulla, jonka halkaisija
oli 10 mm. Saadut tabletit päällystettiin kalvopäälly-
saineena, joka koostui hydroksipropyylimetyylisellulo-
sasta, polyetyleeniglykoli-6000:sta, risiiniöljystä ja
metanolista, jolloin saatiin valmistetuksi kalvolla pääl-
lystettyjä tabletteja.

Esimerkki päällystetyistä tableteista

	2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(2-kinolon- 4-yyli)propionihappo	150 g
	sitruunahappo	1,0 g
25	laktoosi	33,5 g
	dikalsiumfosfaatti	70,0 g
	Pluronic F-68	30,0 g
	natriumlauryylisulfaatti	15,0 g
	polyvinyylipyrrolidoni	15,0 g
30	polyetyleeniglykoli (carbowax 1500)	4,5 g
	polyetyleeniglykoli (carbowax 6000)	45,0 g
	maissitärkkelys	30,0 g
	kuiva natriumlauryylisulfaatti	3,0 g
	kuiva magnesiumstearaatti	3,0 g
35	etanoli	q.s.

2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(2-kinolon-4-yyli)propioni-
 happoa, sitruunahappoa, laktoosia, dikalsiumfosfaattia,
 Pluronic F-68 ja natriumlauryylisulfaattia sekoitettiin
 yhdessä, ja saatu seos seulottiin seulan no. 60 läpi,
 5 sitten seulottu seos märkägranuloitiin alkoholiliuoksel-
 la, jossa oli polyvinyylipyrrolidonia, Carbowax-1500
 ja -6000. Granuloitu tuote tehtiin kokkaremaiseksi tahnak-
 si lisäämällä tarvittaessa etanolia. Siihen lisättiin
 maissitärkkelystä ja seosta sekoitettiin hyvin, kunnes
 10 muodostui yhtenäisiä rakeita. Rakeet seulottiin no. 1
 seulan läpi, ja pantiin hyllylle kuivumaan uuniin 100°C
 lämpötilaan 12-14 tunniksi. Kuivat rakeet seulottiin
 no. 16 seulan läpi, seulottuihin rakeisiin lisättiin
 kuivaa natriumlauryylisulfaattia ja kuivaa magnesium-
 15 stearaattia, ja sitten koko seos sekoitettiin hyvin ja
 puristettiin halutun muotoiseksi käyttäen tablettikonet-
 ta, jolloin saatiin tabletteja päällystettyjen tablettien
 ytimiksi. Ydinosat käsiteltiin lakalla, ja edelleen käsi-
 telty pinta päällystettiin talkilla pinnan suojelemiseksi
 20 kosteudelta. Sitten ydinosien käsitelty pinta päällystet-
 tiin primaarisella päällystyskerroksella, ja päällystet-
 tiin edelleen lakalla, jotta saatiin sopiva määrä kerrok-
 sia suun kautta annettavien päällystettyjen tablettien
 valmistamiseksi. Jotta päällystettyjen ydinosien muoto
 25 saatiin täytelliseksi ja pinta sileäksi, päällystetyt
 tabletit päällystettiin edelleen primaarisilla päällystys-
 kerroksilla ja tasoittavilla päällystyskerroksilla. Pää-
 llystetyt tabletit päällystettiin väriaineella, kunnes
 saavutettiin sopiva pintaväri. Kun päällystetyt tabletit
 30 olivat kuivia, niiden pinta kiillotettiin, jotta niille
 saataisiin tasainen kiilto.

Esimerkki injektioseoksen valmistamiseksi

2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(1-metyyli- 2-kinolon-3-yyli)propionihappo	5,0 g
35 polyetyleeniglykoli (molekyyli-paino:4000)	0,3 g
natriumkloridi	0,9 g

	polyoksietyleenisorbitaani mono-oleaatti	0,4 g
	natriummetabisulfiitti	0,1 g
	metyyliparabeeni	0,18 g
	propyyliparabeeni	0,02 g
5	tislattua vettä injektiota varten	100 ml

Yllämainitut metyyliparabeeni, propyyliparabeeni, natriummetabisulfiitti ja natriumkloridi liuotettiin puoleen yllämainitusta vesimäärästä 80°C lämpötilassa sekoittaen. Saatu liuos jäädytettiin 40°C lämpötilaan, ja keksinnön mukaista yhdistettä, polyetyleeniglykolia ja polyoksietyleenisorbitaani mono-oleaattia liuotettiin tässä järjestyksessä yllämainittuun liuokseen. Näin saatuun liuokseen lisättiin jäljellä oleva määrä tislattua vettä, jotta saatiin injektioseoksen tilavuus ennalta määritettyyn suuruuteen, sitten se steriloitiin sterilointisuodatuksella käyttäen sopivaa suodatinpaperia, jolloin saatiin injektiovalmiste.

Kaavan (1) mukaisten karbostyriilijohdannaisten määrä, jonka pitäisi sisältyä antipeptisen haavan lääkkeeseen, ei ole erityisesti rajoitettu, ja se voidaan sopivasti valita laajalta alueelta, ja yleisesti se on 1-70 %, edullisesti 5-50 % koko seoksen painosta.

Kaavan (1) mukaista yhdistettä sisältävää antipeptistä haavalääkettä voidaan käyttää erilaisina valmisteina riippuen iästä, sukupuolesta, oireiden voimakkuudesta ja muista olosuhteista, ilman rajoituksia. Esimerkiksi tabletteja, pillereitä, liuoksia, suspensioita, emulsioita, rakeita ja kapseleita annetaan suun kautta; injektiovalmisteita annetaan yksinään suonensisäisesti tai annetaan sekoitettuna tavallisiin injektion nesteensiirtoaineisiin kuten glukosiliuoksiin ja aminohappoliuoksiin; mikäli välttämätöntä, injektiovalmisteet annetaan yksinkertaisesti lihakseen, intrakutaanisti, subkutaanisti tai intraperitonaalisesti; peräpuikot annetaan rektumiin.

Tämän antipeptisen haavalääkkeen annostus voidaan valita sopivasti käytön, potilaan iän, sukupuolen ja muiden tekijöiden mukaan, sekä oireiden mukaan, ja

tavallisesti ne ovat farmaseuttisia seoksia, joissa on 0,6- 50 mg /kg ruumiinpainoa kohti päivässä yleisen kaavan (1) mukaista karbostyriilijohdannaista tai sen suolaa. Edelleen aktiivista aineosaa voi olla 10-1000 mg annettavassa yksikkömuodossa.

Tätä keksintöä selvitetään spesifisemmin seuraavilla esimerkeillä, joissa lähtöaineina käytettävien yhdisteiden valmistus esitetään referenssiesimerkkeinä ja kohteena olevien yhdisteiden valmistus esitetään esimerkkeinä.

Referenssiesimerkki 1

100 grammaa m-aminobentsoehappoa suspendoitiin 1 litraan eetteriä, sitten lisättiin 44,6 g β -etoksiakrylylikloridia tipoittain liuokseen huoneen lämpötilassa sekoittaen. Tätä reaktioseosta pidettiin 40°C lämpötilassa 5 tuntia, sitten reaktioseokseen muodostunut sakka kerättiin suodattamalla. Kiteet pestiin vedellä kolme kertaa, kuivattiin ja uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 60 g m-karboksi-N-(β -etoksiakrylyyli)aniliinia värittöminä puuvillamaisina kiinteinä. Sulamispiste: 200,5 - 202,0°C.

Referenssiesimerkki 2

Seosta, jossa oli 50 g metyyli-3-fenyylipropionaattia, 51,6 g klooriasetylikloridia ja 250 ml dikloorimetaania, jäädytettiin 0°C lämpötilaan. Seosta sekoitettiin 0 - 10°C lämpötilassa, ja 122 g alumiinikloridia lisättiin asteittain seokseen. Sitten reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Reaktioseoksen annettiin seistä yön yli, sitten se kaadettiin seokseen, jossa oli jäätä ja väkevää vetykloridihappoa, ja se uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin vedellä, kuivattiin, ja kloroformi poistettiin reaktioseoksesta tislaamalla. Näin saatu jäännös kiteytettiin lisäämällä isopropyylieetteriä ja muodostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla, uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 53,4 g metyyli-3-(4-kloori-

asetyylifenyyli)propionaattia, neulamaisina kiteinä.
Sulamispiste: 90,0 - 92,0°C.

Referenssiesimerkki 3

5 36,26 grammaa metyyli-3-(4-klooriasetyyli-
li)propionaattia liuotettiin 300 ml:aan väkevää rikki-
happoa, sitten lisättiin tipoittain 20,9 g savuavaa
typpihappoa (d=1,52) jäädyttäen jäissä ja sekoittaen.
Reaktioseosta sekoitettiin edelleen huoneen lämpötilas-
10 sa 3 tuntia, kaadettiin sitten jääveteen ja uutettiin
kloroformilla. Kloroformikerros pestiin vedellä, kuivat-
tiin ja kloroformi poistettiin tislaamalla. Näin saatu
jäännös puhdistettiin silikageelikolonnissa kromatografi-
sesti, ja kiteytettiin sitten lisäämällä eetteriä. Muo-
15 dostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, uudelleenki-
teytettiin metanolista, jolloin saatiin 26,7 g metyyli-
3-(4-karboksi-2-nitrofenyyli)propionaattia vaalean kel-
lertävinä prismamaisina kiteinä. Sulamispiste; 120,0 -
122,0°C.

Referenssiesimerkki 4

20 Liuokseen, jossa oli 467 g klooriasetyyliklori-
dia 400 ml:ssa dikloorimetaania lisättiin 735 g alumiini-
nikloridia kolmessa osassa kukin alle 30°C lämpötilas-
sa sekoittaen. Sitten lisättiin 200 g karbostyriiliä
samassa lämpötilassa sekoittaen. Reaktioseosta refluk-
25 soitiin 6 tuntia, sitten reaktioseos kaadettiin seokseen,
jossa oli jäätä ja väkevää vetykloridihappoa, ja muodos-
tuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Kiteet pestiin
metanolilla, sitten kuumalla metanolilla, jolloin saa-
tiin 153 g 6-klooriasetyylikarbostyriiliä. Emäliusos kon-
30 sentroitettiin kuiviin, ja saatu jäännös puhdistettiin sili-
kageelikolonnilla kromatografisesti, sitten uudelleen-
kiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 35,41 g 8-kloo-
riasetyylikarbostyriiliä vaaleankeltaisina kiteinä. Su-
lamispiste: 177,5-179,0°C.

Referenssiesimerkki 5

30 grammaa 8-klooriasetyylikarbostyriiliä sekoitettiin 300 ml:aan pyridiiniä ja tätä seosta lämmitettiin 80-90°C lämpötilassa 2,5 tuntia sekoittaen. Reaktio-

5 seos jäähdytettiin jäällä, ja näin saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, pestiin eetterillä ja uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 40,85 g 8-(α -pyridiniumasetyyli)karbostyriilikloridia värittöminä neulamaisina kiteinä. Sulamispiste: 261,5-264°C

10 (hajoam.).

Referenssiesimerkki 6

Liuokseen, jossa oli 29,5 g metyyli m-aminobentsoattia 300 ml:ssa dietyylieetteriä lisättiin 11,53 g β -etoksiakryylihappokloridia tipoittain 17-27°C lämpötilassa sekoittaen. Kun lisäys oli saatu loppuun, reaktio-

15 tiöseosta sekoitettiin edelleen huoneen lämpötilassa 1 tunti, sitten näin saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla. Kiteet pestiin eetterillä, ja karkeat kiteet liuotettiin kloroformiin, sitten kloroformiliuos pestiin 0,5 N vetykloridihapolla, natriumvetykarbonaatin

20 kylläisellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Kloroformiliuos kuivattiin, ja sitten kloroformi poistettiin tislaamalla, ja näin saatu jäännös puhdistettiin silikageelikolonilla kromatografisesti,

25 uudelleenkiteytettiin sitten metanolista, jolloin saatiin 13,63 g m-metoksikarbonyyli-N-(β -etoksiakryloyyli)-aniliinia värittöminä prismamaisina kiteinä. Sulamispiste: 108-110°C.

Referenssiesimerkki 7

30 (a) 60 grammaa 6-(α -klooriasetyyli)karbostyriiliä suspendoitiin 0,5 kg:aan pyridiiniä, sitten tätä suspensiota sekoitettiin 80-90°C lämpötilassa 2 tuntia, ja sekoitettiin edelleen jäällä jäähdyttäen 1 tunti. Näin saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, uudelleen-

35 kiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 70 g 6-(α -pyri-

dinium)karbostyriiliklorididisemihydraattia värittöminä neulamaisina kiteinä. Sulamispiste: yli 300°C.

(b) 69,7 grammaa 6-(~~4~~pyridiniumasetyyli)karbostyriilikloridia ja 65 g natriumhydroksidia liuotettiin 0,6 litraan vettä, ja tätä liuosta sekoitettiin 60 - 70°C lämpötilassa 3 tuntia. Sitten reaktioseoksen pH säädettiin arvoon n. 2 lisäämällä väkevää vetykloridihappoa. Näin saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, ja uudelleenkiteytettiin dimetyyliformamidista, jolloin saatiin 41,4 g 6-karboksikarbostyriiliä vaalean ruskehtavana pulverimaisena tuotteena. Sulamispiste: yli 300°C.

Referenssiesimerkki 8

Smalla menetelmällä kuin on kuvattu referenssiesimerkissä 7 käyttäen sopivia lähtöaineita saatiin seuraava yhdiste,

6-karboksi-3,4-dihydrokarbostyriili

vaalean kellertävä pulverimainen tuote (dimetyyliformamidista)

Sulamispiste: yli 300°C.

8-karboksikarbostyriili

värittömiä neulamaisia kiteitä (metanoli-kloroformista)

Sulamispiste: yli 320°C

NMR (dimetyylisulfoksidi) 6,57 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (d,d, J = 8,0 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,14 (d,d, J = 8,0 Hz, 1,5 Hz, 1H).

Referenssiesimerkki 9

10 grammaa 6-karboksi-3,4-dihydrokarbostyriiliä ja 6,0 g N-hydroksisukkinimidiä suspendoitiin 200 ml:aan dioksaania. Sitten lisättiin liuosta, jossa oli 12,4 g disykloheksyylikarbodi-imidiä 50 ml:ssa dioksaania, ti-poittain ja jäissä jäädyttäen, sekoittaen. Reaktioseosta sekoitettiin edelleen 4 tuntia 90°C lämpötilassa.

Kun reaktio oli mennyt loppuun, reaktioseoksen annettiin seisoa jäähtymässä huoneen lämpötilassa, ja saostuneet

kiteet poistettiin suodattamalla, sitten saatu suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös uudelleenkiteytettiin dimetyyliformamidi-etanolista, jolloin saatiin 10,8 g sukkinimidi 3,4-dihydrokarbostyriili-6-karboksylaattia värittöminä hiutalemaisina kiteinä. Sulamispiste: 234,5 - 236°C.

Referenssiesimerkki 10

8 grammaa m-karboksi-N-(β -etoksiakryloyyli)-aniliinia lisättiin 80 ml:aan väkevää rikkihappoa, seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia, sitten 50°C lämpötilassa 1 tunti. Reaktioseos kaadettiin jääveet-teen ja saadun seoksen pH säädettiin välille 3-4 10 N natriumhydroksidin vesiliuoksella. Saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin dime-tyyliformamidista, jolloin saatiin 4,26 g 5-karboksi-karbostyriiliä vaalean kellertävänä pulverimaisena tuot-teenä. Sulamispiste: yli 320°C.

NMR (DMSO) 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,40 - 7,80 (m, 3H), 8,69 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

Referenssiesimerkki 11

5 grammaa metyyli 3-(4-karboksi-2-nitrofenyyli)-propionaattia, 8,87 ml 2,226 N natriumhydroksidin metanoluosta, 100 ml metanolia ja 1 g 5 %-Pd-C (50 % vedessä), sekoitettiin hyvin yhdessä, ja tätä seosta pelkistettiin katalyyttisesti normaalilämpötilassa ja normaalipaineessa. Sitten katalyytti poistettiin reaktioseoksesta suodattamalla ja suodoksen pH säädettiin n. arvoon 1 lisäämällä väkevää vetykloridihappoa. Saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 3,62 g 7-karboksi-3,4-dihydrokarbostyriiliä värittöminä neulamaisina kiteinä. Sulamispiste: yli 320°C.

NMR (DMSO) 2,33 - 2,60 (m, 2 H), 2,77-3,05 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 - 7,53 (m, 2H), 10,5 (s, 1H).

Referenssiesimerkki 12

10 grammaa m-metoksikarbonyyli-N-(β -etoksiakryloyyli)aniliinia lisättiin 100 ml:aan väkevää rikkihappoa vähitellen, ja tätä seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia, sitten 45°C lämpötilassa 4 tuntia. Reaktioseos kaadettiin jääveteen, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja pestiin vedellä. Näin saadut karkeat kiteet uudelleenkiteytettiin metanoli-kloroformista, jolloin saatiin 6,97 g 5-metoksikarbonyylikarbostyriiliä. Sulamispiste 277,5-279°C.

Referenssiesimerkki 13

2 grammaa 5-karboksikarbostyriiliä suspendoitiin 30 ml:aan vettä, sitten lisättiin 10 N natriumhydroksidin vesiliuosta kiteiden liuottamiseksi. Tähän liuokseen lisättiin 500 mg 10 % platina-hiiltä, ja tätä seosta pelkistettiin katalyyttisesti vetykaasulla 3-4 kg/cm² paineessa 70°C lämpötilassa. Kun reaktio oli mennyt loppuun, katalyytti poistettiin reaktioseoksesta suodattamalla, sitten suodoksen pH säädettiin n. arvoon 1 lisäämällä väkevää vetykloridihappoa. Saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 820 mg 5-karboksi-3,4-dihydrokarbostyriiliä värittöminä neulamaisina kiteinä. Sulamispiste: 309-311°C.

Referenssiesimerkki 14

2 grammaa 5-karboksikarbostyriiliä suspendoitiin 100 ml:aan metanolia, ja tämä suspensio kyllästettiin vetykloridikaasulla antamalla sen kuplia suspension läpi, sitten reaktioseosta refluksoitiin 3 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin puoleen tilavuuteensa, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Kiteet puhdistettiin silikageelikolonilla kromatografisesti, ja uudelleenkiteytettiin metanolikloroformista, jolloin saatiin 230 mg 5-metoksikarbonyylikarbostyriiliä värittömänä pulverimaisena tuotteena. Sulamispiste: 277,5-279°C.

Referenssiesimerkki 15

2 grammaa 8-(α -pyridiniumasetyyli)karbostyrii-
likloridia liuotettiin 20 ml:aan metanolia ja 1,01 g:aan
DBU (1,5-diatsabisyklo[5,4,0]undekaani-5) ja refluksoi-
tiin 1 tunti. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja jäännökseen lisättiin vettä, kloroformia ja 1 N vetykloridihappoa. Kloroformikerros pestiin vedellä, kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella tässä järjestyksessä,
ja kuivattiin. Kloroformi poistettiin tislamalla, näin saatu jäännös puhdistettiin silikageelikolonilla kromatografisesti, ja uudelleenkiteytettiin sitten metanolista, jolloin saatiin 130 mg 8-metoksikarbonyylikarbostyriiliä värittöminä neulamaisina kiteinä. Sulamispiste: 140-142°C.

Referenssiesimerkki 16

34 grammaa 3-formyylikarbostyriiliä suspendoitiin 800 ml:aan metanolia, ja 7,4 g natriumboorihydridiä lisättiin vähitellen jäissä jäähdyttäen ja sekoittaen. Reaktioseosta sekoitettiin edelleen jäissä jäähdyttäen 3 tuntia. Saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 33,2 g 3-hydroksimetyylikarbostyriiliä värittömien prismamaisien kiteiden muodossa. Sulamispiste: 238-239,5°C.

Referenssiesimerkki 17

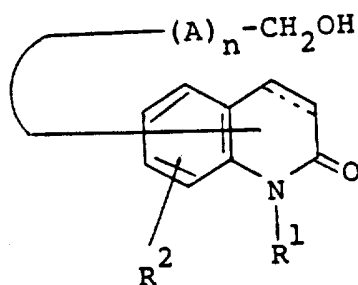
16 grammaa litiumalumiinihydridiä suspendoitiin 200 ml:aan kuivattua tetrahydrofuraania, sitten siihen lisättiin 16 g 3-metoksikarbonyylikarbostyriiliä huoneen lämpötilassa sekoittaen. Reaktioseosta sekoitettiin edelleen 5 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseoksessa oleva ylimääräinen litiumalumiinihydridi hajotettiin lisäämällä tipoittain etyyliasetaattia. Edelleen vettä lisättiin reaktioseokseen, ja seos väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin jäännös. Jäännökseen lisättiin laimeaa rikkihappoa ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin metanolista, jol-

loin saatiin 3,7 g 3-hydroksimetyylikarbostyriiliä vä-
rittöminä prismamaisina kiteinä. Sulamispiste: 238-239,5°C.

Referenssiesimerkit 18-23

5 Samanlaisella menetelmällä kuin on kuvattu esi-
merkeissä 16 ja 17, käyttäen sopivaa lähtöainetta val-
mistettiin taulukossa 1 esitetyt yhdisteet seuraavasti.

10



15

Taulukko 1

Referenssi- esimerkki	R^1	R^2	(A) _n -CH ₂ OH:n sivuketjun substituoitu asema	Kidemuoto	Liuotin	Sulamispiste (°C)	(A) _n
18	H	6-OCH ₃	3	Kaksoissidos	Vaalean kellertä- viä neulamaisia kiteitä	196-197	-
19	H	H	3	Yksinkert.sidos	Väritöntömiä pris- mamaisia kiteitä	104,5-105,5	-
20	H	H	4	Kaksoissidos	Väritöntömiä neu- lamaisia kiteitä	272-274,5	-
21	H	H	6	Yksinkert.sidos	Väritöntömiä neula- maisia kiteitä	175,5-177,5	-
22	H	H	4	Yksinkert.sidos	Väritöntömiä neula- maisia kiteitä	221,5-222,5	-
23	H	H	4	Kaksoissidos	Vaalean ruskeh- tavia prisma- maisia kiteitä	170-171,5	-CH ₂ CH ₂ -

80022

Referenssiesimerkki 24

5 grammaan 3-hydroksimetyylikarbostyriiliä lisät-
tiin 50 ml 47 % vetybromidihappoa, ja seosta sekoitet-
tiin 70-80°C lämpötilassa 3 tuntia. Kun reaktioseos oli
5 jäädytetty, saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla
ja uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 6 g
3-bromimetyylikarbostyriiliä värittöminä neulamaisina
kiteinä. Sulamispiste: 218,5-219°C (hajoaminen).

Referenssiesimerkki 25

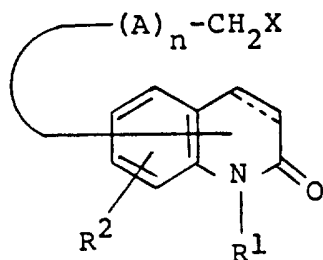
10 3 grammaa 3-hydroksimetyylikarbostyriiliä suspen-
doitiin 100 ml:aan kloroformia, sitten lisättiin liuos-
ta, jossa oli 2 g tionyylikloridia 20 ml:ssa kloroformia,
tipoittain huoneen lämpötilassa sekoittaen. Reaktio-
seoksesta sekoitettiin edelleen huoneen lämpötilassa 1 tun-
15 ti. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa, ja saatu jään-
nös uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin
2,9 g 3-kloorimetyylikarbostyriiliä värittöminä neulamai-
sina kiteinä. Sulamispiste: 204-205°C.

Referenssiesimerkki 26

20 2,8 grammaa 2-kloori-3-kloorimetyylikinoliinia
liuotettiin 30 ml:aan etikkahappoa, ja liuosta refluk-
soitiin 2 tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen, ja saos-
tuneet kiteet kerättiin suodattamalla, ja uudelleenkitey-
tettiin metanolista, jolloin saatiin 2,1 g 3-kloorimetyy-
25 likarbostyriiliä värittöminä neulamaisina kiteinä.
Sulamispiste: 204-205°C.

Referenssiesimerkit 27-40

30 Samanlaisella menetelmällä kuin on kuvattu refe-
renssiesimerkeissä 24-26, käyttäen sopivaa lähtöainetta
valmistettiin yhdisteitä, jotka esitetään taulukossa 2
seuraavasti.



Taulukko 2

Referenssi- esimerkki	R^1	R^2	X	$-(A)_n-CH_2X:n$ sivuketjun substituoitu asema	Kaksoissidos	Kidemuoto	Uudelleenkiteytys- liuotin	Sulamis piste (A) $^{\circ}C$	n
27	H	6-OCH ₃	Br	3	Kaksoissidos	Vaalean keller- täviä neulamai- sia kiteitä	Asetoni	212-212,5	-
28	H	H	Br	3	Yksinkert.sidos	Väritöntä neulamaisia kiteitä	Etyyliasetaat- tiheksaani	138-140,5	-
29	H	H	Cl	4	Kaksoissidos	Väritöntä neulamaisia kiteitä	Metanoli kloroformi	252-254	-
30	H	H	Br	4	Kaksoissidos	Väritöntä neulamaisia kiteitä	Metanoli- kloroformi	265-266	-
31	H	H	Br	6	Yksinkrt.sidos	Väritöntä neulamaisia kiteitä	Asetoni	190-191 (hajoam.)	-
32	C ₂ H ₅	H	Br	4	Kaksoissidos	Ruskehtavia neulamaisia kiteitä	Etanoli	127-130	-

Taulukko 2 (jatkoa)

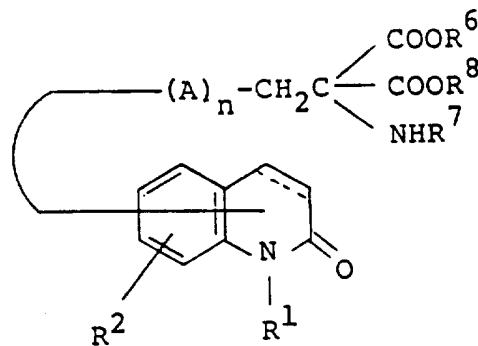
Referenssi- esimerkki	R ¹	R ²	X	(A) -CH ₂ X:n sivuketjun substituoitu asema	Hiili-hiilisisidos 3- ja 4-aseman välillä	Kidemoto	Uudelleenkiteytys- liuotin	Sulamispiste (A) _n °C	(A) _n
33	H	6-OCH ₃	Br	4	Kaksoissidos	Kellertäviä neulamaisia kiteitä	Etanoli	248-250,5 (hajoom.)	-
34	H	8-Cl	Br	4	Kaksoissidos	Ruskehtavia neulamaisia kiteitä	Etanoli- kloroformi	206-208	-
35	H	8-C ₂ H ₅	Br	4	Kaksoissidos	Ruskea pulveri- mainen tuote	Dimetyyli- formamidi- vesi	195-200	-
36	H	H	Cl	3	Kaksoissidos	Väriittömiä neulamaisia kiteitä	Etanoli	165,5-166	CH ₂
37	H	H	Cl	4	Kaksoissidos	Ruskehtavia prismamaisia kiteitä	Metanoli	186-187	CH ₂
38	CH ₃	H	Br	3	Kaksoissidos			95-100	CH ₂
39	H	H	Br	4	Kaksoissidos	Ruskehtavia neulamaisia kiteitä	Etanoli	173-174	CH ₂
40	H	H	Br	4	Kaksoissidos	Väriittömiä neulamaisia kiteitä	Etanoli	155-156	CH ₂ CH ₂

Referenssiesimerkki 41

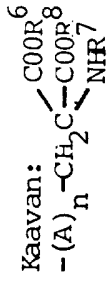
Natriumetylaattia valmistettiin 1,5 g:sta natriummetallia ja 150 ml:sta kuivaa etanolia, sitten lisättiin 12 g dietyyliasetamidimalonaattia ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti. Tähän reaktioseokseen lisättiin 12 g 4-bromimetyylikarbostyriiliä, sitten reaktioseosta refluksoitiin 2 tuntia. Etanoli poistettiin reaktioseoksesta ja näin saatuun jäännökseen lisättiin vettä kiteitten saostamiseksi. Kiteet kerättiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin sitten etanolista, jolloin saatiin 13 g etyyli 2-asetamidi-2-karboetoksi-3-(2-kinolon-4-yyli)propionaattia värittöminä prismamaisina kiteinä. Sulamispiste: 224-226°C, (hajoaminen).


Referenssiesimerkit 42-59

Samanlaisella menetelmällä kuin on kuvattu referenssiesimerkissä 41, käyttämällä sopivaa lähtöainetta, valmistettiin yhdisteitä, jotka esitetään taulukossa 3 seuraavasti.



Taulukko 3

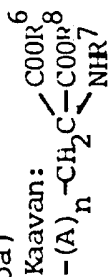


Reterenssi- esimerkki	R ¹	R ²	R ⁶	R ⁷	R ⁸	sivuketjun subs- tituoitu asema	Hiili-hiilidos 3- ja 4-aseman välillä	(A) _n
42	H	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	3	Kaksoissidos	-
43	CH ₃	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	3	Kaksoissidos	-
44	H	6-OCH ₃	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	3	Kaksoissidos	-
45	CH ₃	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	Kaksoissidos	-
46	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	Kaksoissidos	-
47	-CH ₂ CH=CH ₂	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	Kaksoissidos	-
48	-CH ₂ C≡CH	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	Kaksoissidos	-
49	-CH ₂ - 	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	Kaksoissidos	-
50	H	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	5	Kaksoissidos	-
51	H	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	6	Kaksoissidos	-
52	-C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	3	Yksinkert.sidos	-
53	-n-C ₄ H ₉	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	Kaksoissidos	-
54	H	8-CH ₃	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	Kaksoissidos	-

Taulukko 3 (jatkoa)

Referenssi- esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkiteytys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suola
42	Värittömiä prismamaisia kiteitä	Etanoli	228-230 (hajoom)	-
43	Värittömiä hiutalemaisia kiteitä	etanoli	190,5-192	-
44	Valkea jauhemainen tuote	etyyliasetaatti	207-209 (hajoom)	-
45	Värittömiä neulamaisia kiteitä	etanoli	191-192,5	-
46	Värittömiä neulamaisia kiteitä	etanoli	204-205	-
47	Värittömiä prismamaisia kiteitä	etanoli	176-178,5	-
48	Valkea jauhemainen tuote	etanoli	161-163	-
49	Valkea jauhemainen tuote	etanoli	155-157	-
50	Kiteinen jauhemainen tuote	etanoli	210-213 (hajoom.) 1/2-H ₂ O	-
51	Värittömiä neulamaisia kiteitä	etanoli	264-265 (hajoom)	-
52	Värittömiä prismamaisia kiteitä	Ligroin-etanoli	153-154	-
53	Värittömiä prismamaisia kiteitä	Ligroiini-	107-110	-
54	Värittömiä prismamaisia kiteitä	etanoli	211,5-212,5	-

Taulukko 3 (jatkoa)



Referenssi- esimerkki	R ¹	R ²	R ⁶	R ⁷	R ⁸	sivuketjun subs- tituoitu asema	Hiili-hiilisisidos 3- ja 4-aseman välillä	(A) _n
55	H	8-Cl	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	Kaksoissidos	-
56	H	8-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	kaksoissidos	-
57	H	6-OCH ₃	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	kaksoissidos	-
58	H	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	kaksoissidos	CH ₂ CH ₂
59	H	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	kaksoissidos	CH ₂

Taulukko 3 (jatkoa)

Referenssi- esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkietyys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suola
55	Värittömiä neulamaisia kiteitä	etanoli	188-190	-
56	Värittömiä prismamaisia kiteitä	etanoli	192,5-195	-
57	Värittömiä prismamaisia kiteitä	etanoli	207-208,5	-
58	Värittömiä prismamaisia kiteitä	etanoli	156-158	-
59	Värittömiä prismamaisia kiteitä	etanoli-vesi	182-183	-

Referenssiesimerkki 60

5,6 grammaa etyyli 2-asetmidi-2-karboetoksi-3-(2-kinolon-3-yyli)propionaattia liuotettiin 150 ml:aan tetrahydrofuraania, sitten lisättiin 0,8 g 50 % öljyistä natriumhydridiä huoneen lämpötilassa sekoittaen.

Sitten lisättiin 4,5 g metyylijodidia tipoittain reaktioseokseen huoneen lämpötilassa ja sekoitettiin 3 tuntia. Kun reaktio oli mennyt loppuun, reaktioseos haihdutettiin alipaineessa, ja jäännös kaadettiin veteen, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Uudelleenkiteytettiin etanoli-vedestä, jolloin saatiin 3,5 g etyyli-2-asetamidi-2-karboetoksi-3-(1-metyyli-2-kinolon-3-yyli)propionaattia värittöminä hiutalemaisina kiteinä. Sulamispiste 190,5 - 192°C.

Samanlaisella menetelmällä kuin on kuvattu referenssiesimerkissä 60, valmistettiin referenssiesimerkkien 46-49, 52, 53 ja 58 yhdisteet.

Referenssiesimerkki 61

1,9 grammaa litiumalumiinihydridiä suspendoitiin 100 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania, sitten lisättiin 1,9 g 3-karboksikarbostyriiliä huoneen lämpötilassa sekoittaen, ja reaktioseosta sekoitettiin edelleen huoneen lämpötilassa jatkuvasti yön yli. Litiumalumiinihydridiylimäärä hajoitettiin lisäämällä tipoittain etyyliasetaatia. Sitten reaktioseos tehtiin happamaksi lisäämällä laimeaa rikkihappoa. Kun tetrahydrofuraani oli poistettu tislamalla alipaineessa, saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 0,5 g 3-hydroksimetyylikarbostyriiliä värittöminä prismamaisina kiteinä. Sulamispiste 238-239,5°C.

Samanlaisella menetelmällä kuin on kuvattu referenssiesimerkissä 61, käyttäen sopivaa lähtöainetta, valmistettiin referenssiesimerkkien 18-23 yhdisteet.

Referenssiesimerkki 62

30 grammaa asetoasetanilidia liuotettiin 30 ml:aan kloroformia, sitten lisättiin liuosta, jossa oli 27 g

bromia 30 ml:ssa kloroformia, tipoittain huoneen lämpötilassa, sekoittaen. Kun bromin lisäys oli loppunut, reaktioseosta refluksoitiin 30 minuuttia. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa, saatuun jäännökseen lisättiin 70 ml väkevää rikkihappoa sekoittaen. Lisäys suoritettiin pitämällä astian sisäpuoli 70-75°C lämpötilassa, sitten koko seosta sekoitettiin 95°C lämpötilassa 30 minuuttia. Reaktioseos kaadettiin jääveteen, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Uudelleenki-
teytettiin metanolikloroformista, jolloin saatiin 20 g 4-bromimetyyli-
karbostyriiliä värittöminä neulamaisina kiteinä. Sulamispiste 265-266°C.

Samanlaisella menetelmällä kuin on kuvattu referenssiesimerkissä 62, käyttäen sopivaa lähtöainetta, valmistettiin referenssiesimerkkien 24, 25, 27-29 ja 31-40 yhdisteet.

Referenssiesimerkki 63

2,2 grammaa 3-kloorimetyyli-6-metoksimetyyli-
karbostyriiliä liuotettiin 20 ml:aan etikkahappoanhydridiä, sitten lisättiin 12 g kaliumasetattia ja seosta sekoitettiin 60-70°C lämpötilassa 3 tuntia. Reaktioseos kaadettiin jääveteen ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Uudelleenki-
teytettiin asetonista, ja saatiin 2 g 3-asetoksimetyyli-6-metoksimetyyli-
karbostyriiliä värittöminä prismamaisina kiteinä. Sulamispiste: 166-168°C.

Referenssiesimerkki 64

2 grammaa 3-asetoksimetyyli-
karbostyriiliä liuotettiin 30 ml:aan metanolia, jossa oli 0,6 g natriumhydroksidia, sitten seosta refluksoitiin 3 tuntia. Kun metanoli oli poistettu tislamalla, näin saatuun jäännökseen lisättiin vettä ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Uudelleenki-
teytettiin asetonista ja saatiin 1,3 g 3-hydroksimetyyli-6-metoksimetyyli-
karbostyriiliä vaalean keltävien neulamaisten kiteiden muodossa. Sulamispiste: 196-197°C.

Samanlaisella menetelmällä kuin on kuvattu refe-

renssiesimerkissä 64, käyttäen sopivaa lähtöainetta, valmistettiin referenssiesimerkin 16 ja 19-23 yhdisteet.

Referenssiesimerkki 65

(a) Nelikaulaiseen pulloon pantiin 175 ml vettä, 10,5 g ferrosulfaatti heptahydraattia, 0,5 ml väkevää vetykloridihappoa ja 6 g o-nitrobentsaldehydiä, sitten pulloa lämmitettiin 90°C lämpötilassa vesihauteessa. Pullossa olevaan reaktioseokseen lisättiin 25 ml väkevää ammoniakkivettä yhdellä kertaa sekoittaen, edelleen lisättiin 30 ml ammoniakkivettä kolme kertaa 2 minuutin välein. Kun ammoniakkiveden lisäys oli suoritettu, reaktioseokselle suoritettiin vesihöyrytisläus välittömästi. 250 ml tisleettä otettiin talteen erikseen kaksi kertaa. Ensimmäinen tisle jäähdytettiin, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Ensimmäisestä tisleestä saatu emäliuos yhdistettiin toiseen tisleeseen, ja tämä seos kyllästettiin natriumkloridilla, ja uutettiin sitten eetterillä. Sitten eetteriuute kuivattiin natriumsulfaatilla, ja eetteri poistettiin tislaamalla. Näin saatu jäännös yhdistettiin ensimmäisestä tisleestä saostuneisiin kiteisiin, ja seos kuivattiin, jolloin saatiin 2,9 g o-aminobentsaldehydiä kellertävinä hiutalemaisina kiteinä. Sulamispiste: 38-39°C.

(b) 2 grammaa malonihappoa liuotettiin 15 ml:aan pyridiiniä, sitten lisättiin 1,2 g o-aminobentsaldehydiä ja 2 ml piperidiiniä, ja seosta sekoitettiin 90°C lämpötilassa 5 tuntia. Reaktioseos kaadettiin vetykloridihapon vesiliuokseen, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Uudelleenkiteytettiin metanoli-kloroformista, jolloin saatiin 1,2 g 3-karboksikarbostyriiliä värittöminä neulamaisina kiteinä. Sulamispiste: yli 300°C.

Referenssiesimerkki 66

60 grammaan isatiinia lisättiin 140 ml etikkahappoanhydridiä, ja seosta refluksoitiin 4 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja pestiin eetterillä, jolloin saatiin 58 g

N-asetyyli-isatiinia.

Liuokseen, jossa oli 30 g natriumhydroksidia 1,5 litrassa vettä, lisättiin 58 g yllämainittua N-asetyyliisatiinia, ja seosta refluksoitiin 1 tunti. Sitten reaktioseosta jäähdytettiin jonkin verran sitten lisättiin 5 aktiivihieletä ja refluksointia jatkettiin 30 minuuttia. Aktiivihieletä poistettiin reaktioseoksesta suodattamalla, kun seos oli kuumaa, ja emäliuos jäähdytettiin, sitten lisättiin 6 N vetykloridihappoa emäliuokseen pH:n säätämiseksi välille 3-4. Saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, pestiin vedellä, kuivattiin ja saatiin 45 g 10 4-karboksikarbostyriiliä. Sulamispiste: yli 300°C.

Referenssiesimerkki 67

(a) Jäissä jäähdyttäen ja sekoittaen lisättiin 15 322 ml fosforioksikloridia tipoittain 96 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia. Samassa lämpötilassa lisättiin 67,5 g asetanilidia, ja seosta sekoitettiin 75°C lämpötilassa 18,5 tuntia. Reaktioseos kaadettiin jäihin, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja kuivattiin. Uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin 20 saatiin 55,2 g 2-kloori-3-formyylikarbostyriiliä keller-tävinä neulamaisina kiteinä. Sulamispiste; 149-151°C.

(b) 37 grammaan 2-kloori-3-formyylikinoliinia lisättiin 600 ml 4 N vetykloridihappoa, ja seosta refluksoitiin 1 tunti. Kun reaktioseos oli jäähdytetty, siitä 25 saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, uudelleenkiteytettiin etanoli-kloroformista, jolloin saatiin 34 g 3-formyylikarbostyriiliä vaaleankellertävinä neulamaisina kiteinä. Sulamispiste 308 - 309°C.

(c) 2,7 grammaa 3-formyylikarbostyriiliä liuotettiin 150 ml:aan tetrahydrofuraania, sitten lisättiin 0,8 g 30 öljymäistä 50 % natriumhydridiä huoneen lämpötilassa sekoittaen. Seuraavaksi lisättiin 4,5 g metyylijodidia tipoittain huoneen lämpötilassa 3 tunnissa. Reaktioseos 35 haihdutettiin alipaineessa, näin saatu jäännös kaadet-

tiin veteen ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 1,7 g 1-metyyli-3-formyylikarbostyriiliä keltaisen-ruskehtavina neulamaisina kiteinä. Sulamispiste: 211-214°C.

5 Referenssiesimerkki 68

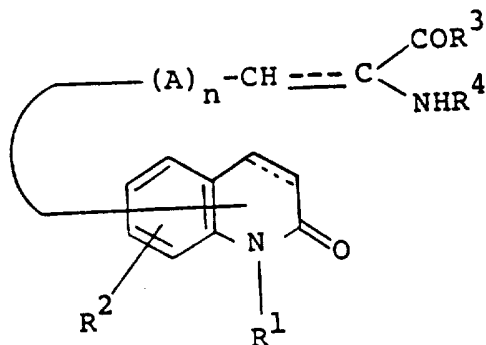
Sekoittaen 0°C lämpötilassa 64,4 g fosforioksikloridia lisättiin tipoittain 11,6 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia. Samassa lämpötilassa siihen lisättiin 18,4 g N-fenyli-3-klooripropioniamidia, ja reaktioseosta sekoitettiin edelleen 75-80°C lämpötilassa 10 tuntia. Reaktioseos kaadettiin jääveteen, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 6,7 g 2-kloori-3-kloorimetyylikinoliinia värittöminä prismamaisina kiteinä. Sulamispiste: 116-118°C.

15 Referenssiesimerkki 69

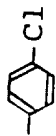
17 grammaa 4-formyylikarbostyriiliä, 18 grammaa N-asetyyli glyysiiniä, 7 g vedetöntä natriumasettaattia ja 100 ml etikkahappoanhydridiä lämmitettiin 110°C lämpötilassa liuoksen homogenisoimiseksi, edelleen liuosta refluksoitiin 1,5 tuntia. Kun reaktioseos oli jäähdytetty, se kaadettiin kylmään veteen, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Kiteet pestiin kylmällä vedellä, uudelleenkiteytettiin sitten etanoli-kloroformista, jolloin saatiin 10 g 4-(1,2-dihydro-2-okso-4-kinolylideeni)-2-metyyli-5-oksatsoloni.1/2 hydraattia. Sulamispiste: 275-277°C (hajoaminen).

Referenssiesimerkit 70-71

30 Samanlaisella menetelmällä kuin kuvattiin referenssiesimerkissä 69, käyttäen sopivaa lähtöainetta, valmistettiin yhdisteitä, joita esitetään taulukossa 4 seuraavasti.



Taulukko 4

Referenssi- esimerkki	R ¹	R ⁵	Sivuketjun substituoitu asema	Hiili-hiili- sidos 3- ja 4-aseman välillä	Kidemuoto (liuotin)	Sulamispiste (°C)
70	CH ₃		3	Kaksoissidos	Oransseja neulamai- sia kiteitä (etanoli-kloroformi) (suola:A=1/2.H ₂ O)	265-266 (hajoa.)
71	CH ₃	-CH ₃	3	Kaksoissidos	Punaruskeita neulaisia kiteitä (etanoli)	200-203 (hajoaam.)

Esimerkki 1

5 grammaan etyyli 2-asetmido-2-karboksi-3-(2-kinolon-4-yyli)-propionaattia lisättiin 150 ml 20 % vetykloridihappoa, ja seosta refluksoitettiin 9 tuntia. Reaktio-

5 seos konsentroitiin alipaineessa, jäännös uudelleenki-
teytettiin etanoli-vedestä, jolloin saatiin 3,2 g 2-amino-3-(2-kinolon-4-yyli)propionihappo vetykloridihydraattia värittöminä prismamaisina kiteinä. Sulamispiste: 220 - 225°C (hajoaminen).

Esimerkki 2

10 1,6 grammaa 2-amino-3-(2-kinolon-3-yyli)propionihappovetykloridia ja 2,4 g kaliumkarbonaattia liuotettiin 60 ml:aan asetonia 30 ml:lla vettä, sitten tähän seokseen lisättiin liuosta, jossa oli 1,2 g p-klooribentsoylikloridia 10 ml:ssa asetonia, tipoittain jäissä

15 jäähdyttään ja sekoittaen. Reaktio jatkui 2 tuntia jäissä jäähdytettynä. Kun asetoni oli poistettu tislamalla, jäännökseen lisättiin vettä, jotta liukenemattomat aineet voitiin poistaa suodattamalla. Suodos tehtiin happamaksi

20 lisäämällä vetykloridihappoa, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Uudelleenkietytettiin etanoli-vedestä, jolloin saatiin 1,5 g 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(2-kinolon-3-yyli)propionihappoa valkoisena pulverimaisena tuotteena. Sulamispiste: 270-271,5°C (hajoaminen).

Esimerkki 3

25 1,5 grammaa 2-amino-2-(6-metoksi-2-kinolon-3-yyli)-propionihappovetykloridia liuotettiin liuokseen, jossa oli 0,8 g natriumhydroksidia 25 ml:ssa vettä, sitten jäissä jäähdyttään lisättiin 1 g p-klooribentsoylikloridia tipoittain sekoittaen. Reaktio suoritettiin lisää-

30 mällä 1 N natriumhydroksidin vesiliuosta ja p-klooribentsoylikloridia sopivasti, kunnes lähtöaine oli kadonnut reaktioseoksesta, mikä tarkistetaan reaktioseosnäyttees-

35 tällä ohutkerroskromatografisesti. Kun reaktio oli mennyt loppuun, reaktioseos tehtiin happamaksi vetykloridihapolla, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Kiteet

pestiin eetterillä ja uudelleenkiteytettiin metanoli-vedestä jolloin saatiin 0,7 g 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(6-metoksi-2-kinolon-3-yyli)propionihappoa kellertävänä pulverimaisena tuotteena. Sulamispiste: 234,5-236^o (hajoaminen).

Esimerkki 4

2 grammaa 2-amino-3-(6-hydroksi-2-kinolon-3-yyli)-propionihappovetykloridia suspendoitiin 50 ml:aan 1-metyyli-2-pyrrolidonia, sitten lisättiin 2,2 g 3-(4-klooribentsoyyli)bentsoksatsoliini-2-tionia ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 päivää. Reaktioseos kaadettiin jääveteen ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Kiteet liuotettiin 1 N natriumhydroksidin vesiliuokseen ja tehtiin happamaksi 10 % vetykloridihapolla, sitten saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Kiteet kuivattiin ja pestiin kloroformilla. Uudelleenkiteytettiin metanoli-vedestä, jolloin saatiin 1,5 g 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(6-hydroksi-2-kinolon-3-yyli)-propionihappoa vaalean kellertävänä pulverimaisena tuotteena. Sulamispiste 223-227^oC (hajoaminen).

Esimerkki 5

1,2 grammaa 2-amino-3-(2-kinolon-3-yyli)propionihappoa, 1,3 g DCC (disykloheksyylikarbodi-imidi) ja 1,0 g p-klooribentsoehappoa suspendoitiin 10 ml:ssa dioksaania, ja suspensiota sekoitettiin 60-70^oC lämpötilassa 5 tuntia. Kun reaktio oli mennyt loppuun, liuotin poistettiin tislaamalla, sitten jäännökseen lisättiin eetteriä, ja saostuneet kiteet poistettiin suodattamalla. Suodos väkevöitiin, ja saatu jäännös liuotettiin kloroformiin ja pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella. Kloroformikerros kuivattiin natriumsulfatilla, ja sitten liuotin poistettiin tislaamalla. Jäännös uudelleenkiteytettiin etanoli-vedestä, jolloin saatiin 350 mg 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(2-kinolon-3-yyli)-propionihappoa valkeana pulverimaisena tuotteena. Sulamis-

piste: 270-271,5°C (hajoam.).

Esimerkki 6

1,2 grammaa 2-amino-3-(2-kinolon-3-yyli)propionihappoa ja 0,8 ml trietyyliamiinia suspendoitiin 10 ml:aan tetrahydrofuraania, sitten lisättiin sekoittaen, huoneen lämpötilassa, liuosta, jossa oli 1,0 g dietyylikloorifosfaattia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania, tipoittain ja reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Tähän reaktioseokseen lisättiin liuosta, jossa oli 1,0 g p-klooribentsoehappoa 10 ml:ssa tetrahydrofuraania, tipoittain, ja koko reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 10 tuntia. Kun reaktio oli mennyt loppuun, saostuneet kiteet pois-ettiin suodattamalla, suodos väkevöitiin ja jäännökseen kaadettiin kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta, sitten uutettiin kloroformilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivatettiin natriumsulfaattilla. Liuotin poistettiin tislaamalla, ja jäännös uudelleenkiteytettiin etanoli-vedestä, jolloin saatiin 0,9 g 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(2-kinolon-3-yyli)propionihappoa valkeana pulverimaisena tuotteena. Sulamispiste: 270-271,5°C (hajoaminen).

Esimerkki 7

Liuokseen, jossa oli 4,84 g p-klooribentsoehappoa ja 4 ml trietyyliamiinia 50 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin tipoittain liuosta, jossa oli 3,87 g isobutyryliklooriformaattia 2 ml:ssa dimetyyliformamidia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia, sitten lisättiin liuosta, jossa oli 6,03 g 2-amino-3-(2-kinolon-3-yyli)propionihappoa 3 ml:ssa dimetyyliformamidia, tipoittain ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia, edelleen sekoitusta jatkettiin 50-60°C lämpötilassa 1 tunti. Reaktioseos kaadettiin suureen määrään kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta, uutettiin kloroformilla, pestiin vedellä ja kuivatettiin. Liuotin poistettiin tislaamalla ja saadut epäpuh-

taat kiteet uudelleenkiteytettiin etanolivedestä, jolloin saatiin 3,7 g 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(2-kinolon-3-yyli)propionihappoa valkeana pulverimaisena tuotteena. Sulamispiste: 270-271,5°C (hajoaminen).

5

Esimerkki 8

100 ml:aan etanolia lisättiin 1,66 g etyyli p-klooribentsoaattia, 0,5 g natriumetylaattia ja 2,09 g 2-amino-3-(2-kinolon-3-yyli)propionihappoa, ja koko seos pantiin autoklaaviin. Reaktio suoritettiin 110 ilmakehän paineessa 140-150° lämpötilassa 6 tuntia. Kun reaktio oli mennyt loppuun, reaktioseos jäädytettiin ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin 200 ml:aan kloroformia, pestiin 1 % kaliumkarbonaatin vesiliuoksella, laimealla vetykloridihapolla ja vedellä tässä järjestyksessä, sitten kloroformikerros kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tislaamalla, jäännös uudelleenkiteytettiin etanoli-vedestä, jolloin saatiin 300 mg 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(2-kinolon-3-yyli)propionihappoa valkeana pulverimaisena tuotteena. Sulamispiste: 270-271,5°C (hajoaminen).

10

15

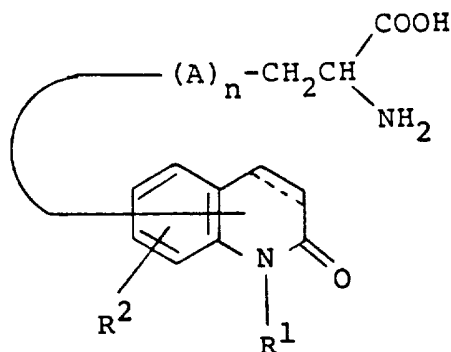
20

Esimerkit 9-32

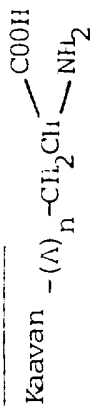
Samanlaisella menetelmällä kuin on kuvattu esimerkissä 1, käyttämällä sopivaa lähtöainetta, valmistettiin yhdisteitä, jotka esitetään taulukossa 5 seuraavasti.

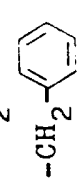
25

30



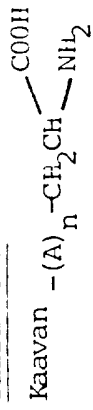
Taulukko 5



Esimerkki	R ¹	R ²	Sivuketjun substituoitu asena	Hiili-hiilisisidos 3- ja 4-asemien välillä	Kidemuoto
9	H	H	3	Kaksoissidos	Valkea pulverimainen tuote
10	CH ₃	H	3	Kaksoissidos	Valkeita rakeisia kiteitä
11	H	6-OCH ₃	3	kaksoissidos	väriön pulverimainen tuote
12	H	6-OH	3	kaksoissidos	kellertävä pulverimainen tuote
13	H	H	4	yksinkert.sidos	väriön pulverimainen tuote
14	CH ₃	H	4	kaksoissidos	värittömiä prismamaisia kiteitä
15	C ₂ H ₅	H	4	kaksoissidos	valkea pulverimainen tuote
16	-CH ₂ CH=CH ₂	H	4	kaksoissidos	värittömiä prismamaisia kiteitä
17	-CH ₂ C≡CH	H	4	kaksoissidos	valkea pulverimainen tuote
18		H	4	kaksoissidos	valkea pulverimainen tuote
19	H	H	5	kaksoissidos	valkea pulverimainen tuote
20	H	8-OCH ₃	5	kaksoissidos	värittömiä prismamaisia kiteitä
21	H	8-OH	5	kaksoissidos	väritön pulverimainen tuote
22	H	H	6	yksinkert.sidos	värittömiä rakeisia kiteitä
23	H	H	3	yksinkert.sidos	valkea pulverimainen tuote

Esimerkki	Uudelleenkietytys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suolatyyppi	(A) _n
9	Metanoli-asetoni	271-272 (hajoam)	HCl	-
10	etanoli	218-225 (hajoam)	HCl	-
11	vesi	293-295 (hajoam)	HCl.1/2-H ₂ O	-
12	vesi	ylä 300	HBr	-
13	etanoli-eetteri	237-238 (hajoam)	HCl.1/4-H ₂ O	-
14	etanoli	175-178 (hajoam)	HCl.H ₂ O	-
15	metanoli	255-260 (hajoam)	HCl	-
16	etanoli	166-171 (hajoam)	HCl.H ₂ O	-
17	metanoli	218-221 (hajoam)	H ₂ O	-
18	etanoli	166-169 (hajoam)	HCl	-
19	vesi	ylä 300	HCl	-
20	vesi	257-260 (hajoam)	HCl.H ₂ O	-
21	metanoli-eetteri	290-292 (hajoam)	HBr.1/2-H ₂ O	-
22	metanoli-eetteri	283-285 (hajoam)	HCl	-
23	etanoli	208-210 (hajoam)	HCl	-

Taulukko 5 (jatkoa)



Esimerkki	R ¹	R ²	Sivuketjun substituoitu asema	Hiili-hiilisisidos 3- ja 4-asemien välillä	Kidemuoto
24	-C ₂ H ₅	H	3	Kaksoissidos	Valkea pulverimainen tuote
25	-n-C ₄ H ₉	H	4	kaksoissidos	valkea pulverimainen tuote
26	H	8-CH ₃	4	kaksoissidos	valkea pulverimainen tuote
27	H	6-OCH ₃	4	kaksoissidos	valkea pulverimainen tuote
28	H	8-Cl	4	kaksoissidos	valkea pulverimainen tuote
29	H	8-C ₂ H ₅	4	kaksoissidos	valkea pulverimainen tuote
30	H	6-OH	4	kaksoissidos	valkea pulverimainen tuote
31	H	H	4	kaksoissidos	valkea pulverimainen tuote
32	H	H	4	kaksoissidos	valkea pulverimainen tuote

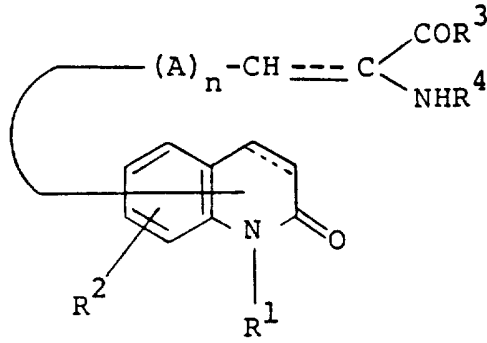
Esimerkki	Uudelleenkiteytys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suolatyyppi	(A) _n
24	Etanoli	244-246 (hajoam)	HCl	-
25	etanoli	168-170 (hajoam)	HCl.2/3-H ₂ O	-
26	etanoli	229-231 (hajoam)	HCl.2/3-H ₂ O	-
27	etanoli	246-248 (hajoam)	HCl.2/3-H ₂ O	-
28	etanoli	260-261 (hajoam)	HCl	-
29	etanoli	yli 320	HCl.1/3-H ₂ O	-
30	dimetyyliformamidi- vesi	yli 300	HCl	-
31				CH ₂ CH ₂ (+)
32	vesi	296-298 (hajoam)	HCl	CH ₂

(+) NMR δ (DMSO) 8,60 (2H, b s), 7,00 - 8,00 (4H, m), 6,52 (1H, s), 3,80-4,10 (1H, m)
2,70 - 3,10 (2H, m), 1,50 - 2,20 (4H, m).

Esimerkit 33-126

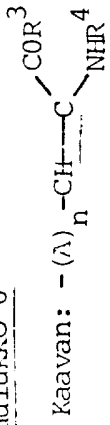
Samanlaisella menetelmällä kuin on kuvattu esimerkeissä 2 ja 5-8, käyttäen sopivia lähtöaineita, valmistettiin yhdisteitä, jotka on esitetty taulukossa 6 seuraavasti.




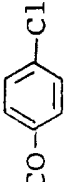
5



10

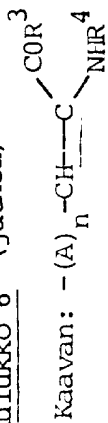
Taulukko 6

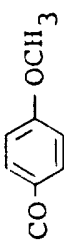
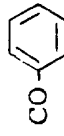

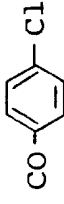
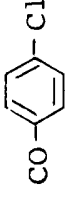
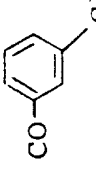


Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	sivuketjun substituoitu asema	Hiihihiissidos 3- ja 4-asenien välillä	-CH-CH<	(Λ) _n
33	H	H	OH	COCH ₃	3	Kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
34	H	H	OH	COC ₂ H ₅	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
35	H	H	OH	CO- 	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
36	H	H	OH	CO- 	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
37	H	H	OH	CO- 	3	yksinkert.sidos	-CH ₂ CH<	-
38	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH cbz*	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
39	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH ₂	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
40	CH ₃	H	OH	CO- 	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-

(* cbz:  : karboksibentsoyyli)

Taulukko 6 (jatkoa)

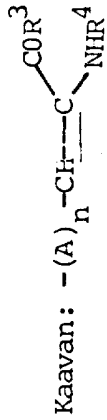


Esimerkki	R^1	R^2	R^3	R^4	sivuketjun substituoitu asema	Hiili-hiilidis 3- ja 4- väällä	$-(A)_n$
41	H	H	OH		3	kaksoissidos	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C} <$
42	H	H	OH		4	kaksoissidos	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C} <$
43	H	H	OH		4	kaksoissidos	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C} <$
44	H	H	OCH_3		4	kaksoissidos	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C} <$
45	H	H	OH	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{NH}\cdot\text{cbz}^*$	4	kaksoissidos	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C} <$
46	H	H	OH	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	4	kaksoissidos	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C} <$
47	H	H	OH		4	kaksoissidos	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C} <$
48	H	H	OH		4	kaksoissidos	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C} <$



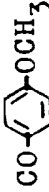
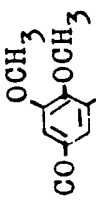
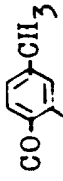
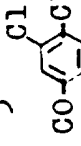
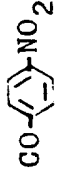
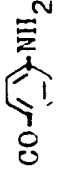



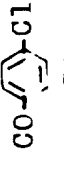

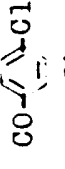

Taulukko 6 (jatkuu)

<u>Esimerkki</u>	<u>Kidemuoto</u>	<u>Uudelleenkiteytys- liuotin</u>	<u>Sulamispiste (°C)</u>	<u>Suolatyyppi</u>
33	Vaalean kellertävä pulverimainen tuote	vesi	228-231 (hajoam)	-
34	valkea pulverimainen tuote	vesi	212-215 (hajoam)	-
35	valkea pulverimainen tuote	metanoli	261-264 (hajoam)	-
36	valkea pulverimainen tuote	etanoli	255-257,5 (hajoam)	-
37	värittömiä prismaisia kiteitä	etyyliasettaatti heks.	201,5-203,5 (hajoam)	-
38	valkea pulverimainen tuote	etanoli-etteri	190-192 (hajoam)	-
39	valkea pulverimainen tuote	metanoli	250-253 (hajoam)	-
40	valkea pulverimainen tuote	etanoli	246-247,5 (hajoam)	-
41	valkea pulverimainen tuote	etanoli	249-251 (hajoam)	-
42	värittömiä prismaisia kiteitä	etanoli	280-282 (hajoam)	H ₂ O
43	valkea pulverimainen tuote	metanoli-kloroformi	288-290 (hajoam)	1/2-H ₂ O
44	värittömiä neulamaisia kiteitä	metanoli-kloroformi	275-276,5 (hajoam)	1/2-H ₂ O
45	valkeita puuvillamaisia kiteitä	metanoli	250-252 (hajoam)	1/2-H ₂ O
46	valkea pulverimainen tuote	metanoli	270-271 (hajoam)	HBr. 1/2-H ₂ O
47	valkea pulverimainen tuote	metanoli-vesi	256-257 (haj.)	-
48	värittömiä neulamaisia kiteitä	metanoli-vesi	265-267 (haj.)	-

Taulukko 6 (jatkoa)



sivuketjun substituoitu asena
 Hiili-hiilisisidos
 3- ja 4- aseman
 välillä

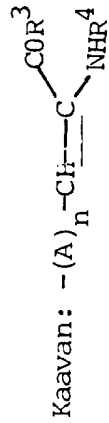
Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	sivuketjun substituoitu asena	Hiili-hiilisisidos 3- ja 4- aseman välillä	(A) _n
49	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
50	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
51	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
52	H	H	OH		4	Kaksoissidos	-CH ₂ CH<
53	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
54	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
55	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
56	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
57	CH ₃	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
58	C ₂ H ₅	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
59	-CH ₂ CH=CH ₂	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
60	-CH ₂ C=CH	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
61	-CH ₂ - 	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
62	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<


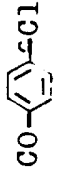


Taulukko 6 (jatkuu)

Esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkiteytys- liuotin	Sulamisaste (°C)	Suolatyyppi
49	valkea pulverimainen tuote	metanoli-vesi	270,5-271,5 (haj.)	1/4-H ₂ O
50	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	287-288,5 (haj)	1/2-H ₂ O
51	valkea pulverimainen tuote	asetoni-vesi	259-261 (haj)	-
52	valkea pulverimainen tuote	metanoli	256-258 (haj)	-
53	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	287-289 (haj)	1/2-H ₂ O
54	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	278-280 (haj)	-
55	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	290-291 (haj)	-
56	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	240-242 (haj.)	-
57	värittömiä neulamaisia kiteitä	etanoli	247-249 (haj)	-
58	värittömiä prismamaisia kiteitä	etanoli	134-138	1/2-H ₂ O (++)
59	vaalean kellertävä pulverimainen tuote	etyyliasettaatti	130-135	-
60	värittömiä neulamaisia kiteitä	metanoli-vesi	271-272 (haj)	H ₂ O
61	valkea pulverimainen tuote	metanoli-vesi	230-231 (haj)	H ₂ O
62	värittömiä neulamaisia kiteitä	dimetyyliformamididi-vesi	yli 300	-

(++) NMR δ (DMSO); 1,17 (3H,t), 3,00-3,70 (2H, m), 4,18 (2H, q, J=7Hz), 4,50-5,80 (1H, m), 6,53 (1H, s), 7,10-8,00 (8H, m), 8,88 (1H, d, J=7,5Hz).

Taulukko 6 (jatkoa)

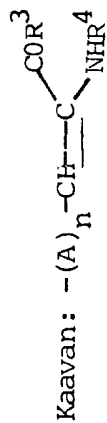


Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	sivuketjun substituoitu asena	hiili-hiilisisidos 3- ja 4-asenan välillä	(A) _n
63	H	8-OCH ₃	OH		5	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
64	H	8-OH	OH		5	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
65	H	H	OH		6	yksinkert.sidos	-CH ₂ CH<
66	H	H	OH	H	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
67	CH ₃	H	OH	H	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
68	H	6-OCH ₃	OH	H	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
69	H	6-OH	OH	H	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
70	H	H	OH	H	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
71	H	H	OH	H	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
72	CH ₃	H	OH	H	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
73	C ₂ H ₅	H	OH	H	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
74	-CH ₂ CH=CH ₂	H	OH	H	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
75	-CH ₂ C=CH	H	OH	H	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
76		H	OH	H	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
77	H	H	OH	H	5	kaksoissidos	-CH ₂ CH<










Taulukko 6 (jatkuu)

<u>Esimerkki</u>	<u>Kidemuoto</u>	<u>Uudelleenkiteytys- liuotin</u>	<u>Sulamispiste (°C)</u>	<u>Suolatyyppi</u>
63	Vaalean kellertävä pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	299-300 (haj)	-
64	väritön pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	yli 300	-
65	väritön pulverimainen tuote	etanoli	251-252 (haj)	-
66	valkea pulverimainen tuote	metanoli-asetoni	271-272 (haj)	HCl
67	valkea rakeinen tuote	etanoli	218-225 (haj)	HCl
68	väritön pulverimainen tuote	vesi	293-295 (haj)	HCl.1/2-H ₂ O
69	kellertävä pulverimainen tuote	vesi	yli 300	HBr
70	väritön pulverimainen tuote	etanoli-eetteri	237-238 (haj.)	HCl.1/4-H ₂ O
71	värittömiä prismamaisia kiteitä	etanoli-vesi	220-225 (haj)	HCl.H ₂ O
72	väritön prismamaisia kiteitä	etanoli	175-178 (haj)	HCl.H ₂ O
73	valkea pulverimainen tuote	metanoli	255-260 (haj)	HCl
74	värittömiä prismamaisia kiteitä	etanoli	166-171 (haj)	HCl.H ₂ O
75	valkea pulverimainen tuote	metanoli	218-221 (haj)	H ₂ O
76	valkea pulverimainen tuote	etanoli	166-169 (haj)	HCl
77	väritön pulverimainen tuote	vesi	yli 300	HCl

Taulukko 6 (jatkoa)



sivuketjun substituoitu asema
 Hiilihiilisisidos 3- ja 4- aseman välillä

Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	sivuketjun substituoitu asema	Hiilihiilisisidos 3- ja 4- aseman välillä	(A) _n
78	H	8-OCH ₃	OH	H	5	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
79	H	8-OH	OH	H	5	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
80	H	H	OH	H	6	yksinkert.sidos -CH ₂ CH<	-
81	H	8-OCH ₃	OH	COCH ₃	5	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
82	H	6-OCH ₃	OH		3	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
83	H	6-OH	OH		3	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
84	H	H	OH	H	3	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
85	H	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
86	H	H	OH		3	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
87	H	H	OC ₂ H ₅		3	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
88	H	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
89	H	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
90	H	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
91	H	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-

Taulukko 6 (jatkoa)

Esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkietytys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suolatyppi
78	väritön pulverimainen tuote	vesi	257-260 (haj)	HCl.H ₂ O
79	väritön pulverimainen tuote	metanoli-eeetteri	2990-292 (haj)	HBr.1/2-H ₂ O
80	värittömiä rakeisia kiteitä	metanoli-eeetteri	283-285 (haj)	HCl
81	värittömiä neulamaisia kiteitä	etanoli	264-265 (haj)	1/2-H ₂ O
82	kellertävä pulverimainen tuote	metanoli-vesi	234,5-236 (haj)	-
83	vaalean kellertävä pulverimainen tuote	metanoli-vesi	223-227 (haj)	-
84	valkea pulverimainen tuote	etanoli	208-210 (haj)	HCl
85	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	284-286 (haj)	1/2-H ₂ O
86	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	200-205 (haj)	1/4-H ₂ O
87	valkea pulverimainen tuote	etyyliasettaatti- etanoli	206-208,5 (haj)	-
88	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	278-279 (haj)	-
89	valkea pulverimainen tuote	vesi	281-282 (haj)	-
90	valkea pulverimainen tuote	etanoli	305,5-306,5 (haj)	2/3-H ₂ O
91	vaalean kellertävä pulverimainen tuote	etanoli	271,5-272,5 (haj)	H ₂ O

Taulukko 6 (jatkoa)

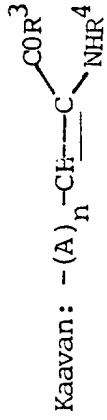


Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	sivuketjun substituoitu asema	hiili-hiilisisidos 3- ja 4-aseman välillä	(A) _n
92	H	8-CH ₃	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	kasoissidos	-CH ₂ CH<
93	H	H	OH	CO-C ₆ H ₁₀ -...-CH ₂ NH ₂	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
94	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -S-N(CH ₃) ₂	4	kakoissidos	-CH ₂ CH<
95	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -N	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
96	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -O	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
97	H	H	OH	COCH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
98	CH ₃	H	OH	CO-C ₆ H ₄	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
99	C ₂ H ₅	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
100	C ₂ H ₅	H	OH	CO-C ₆ H ₄	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
101	H	H	NH ₂	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
102	H	H	-NHCH ₂ -C ₆ H ₁₀ -...-CO ₂ CH ₃	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
103	H	H	-NHCH ₂ -C ₆ H ₁₀ -...-COOH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
104	CH ₃	H	OH	COCH ₃	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
105	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
106	C ₂ H ₅	H	OH	CO-C ₆ H ₁₀	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<

Taulukko 6 (jatkoa)

Esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkietytys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suolatyyppi
92	Vaalean kellertävä pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi- vesi	278-279 (haj)	-
93	valkea pulverimainen tuote	vesi	320 (haj)	-
94	valkea pulverimainen tuote	metanoli	261-263 (haj)	1/2-H ₂ O
95	valkea pulverimainen tuote	etanoli	298-299 (haj)	1/2-H ₂ O
96	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	283-286 (haj)	1/2-H ₂ O
97	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	280,5-282,5 (haj)	H ₂ O
98	vaalean kellertävä pulverimainen tuote	etanoli	234,5-236 (haj)	-
99	valkea pulverimainen tuote	etanoli	208-211	-
100	valkea pulverimainen tuote	etanoli	226-228 (haj)	-
101	valkean kellertävä pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi- vesi	yli 300	-
102	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi- vesi	298-299 (haj)	-
103	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi- vesi	303-305 (haj)	-
104	keltaisen ruskehtava pulverimainen tuote	etanoli-kloroformi	241,5-242,5 (haj)	-
105	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	275-280 (haj)	1/2-H ₂ O
106	värittömiä neulamaisia kiteitä	etanoli-vesi	220,5-222 (haj)	-

Taulukko 6 (jatkoa)



sivuketjun subs-
tituoitu asena

Hili-hiilisisidos
3- ja 4- aseman
välillä

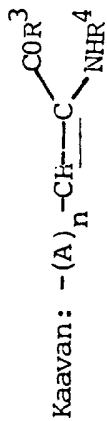
(A)_n

Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴			
107	C ₂ H ₅	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
108	n-C ₄ H ₉	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
109	CH ₃	H	OH		3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
110	C ₂ H ₅	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
111	CH ₃	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
112	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
113	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
114	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
115	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
116	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
117	H	H	OCH ₂ COOCH ₃		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
118	H	H	OCH ₂ CO-		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
119	H	H	OCH ₂ OC(=O)C(CH ₃) ₃		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<




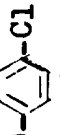
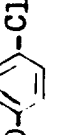
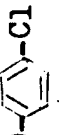
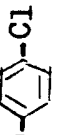

Taulukko 6 (jatkoa)

Esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkietytys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suolatyyppi
107	Valkea pulverimainen tuote	etyyliasetaatti-hekseeni	135-137 (haj)	1/3-H ₂ O
108	värittömiä prismamaisia kiteitä	etanoli-vesi	180,5-182	-
109	vaalean kellertäviä neulamaisia	etanoli-kloroformi	258-260 (haj)	-
110	valkea pulverimainen tuote	etanoli	212,5-214 (haj)	-
111	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	227,5-229 (haj)	-
112	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	254-256 (haj)	1/2-H ₂ O
113	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	293,5-294,5 (haj)	1/4-H ₂ O
114	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	279-280 (haj)	1/2-H ₂ O
115	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	284-285,5 (haj)	2/3-H ₂ O
116	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	276-277 (haj)	1/2-H ₂ O
117	valkeita rakeisia kiteitä	etanoli	202,5-204,5	-
118	valkea pulverimainen tuote	etanoli-kloroformi	256-257,5 (haj.)	-
119	valkea pulverimainen tuote	etanoli	217-220 (haj)	-

Taulukko 6 (jatkoa)



sivuketjun substituoitu asema
 Hiili-hiilisisidos 3- ja 4-aseman välillä
 $-CH_2-C \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix}$

Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	(A) _n
120	H	8-Cl	OH		-CH ₂ CH -
121	H	6-OH	OH		-CH ₂ CH -
122	H	6-OCH ₃	OH		-CH ₂ CH -
123	H	8-C ₂ H ₅	OH		-CH ₂ CH -
124	H	6-OCO- 	OH		-CH ₂ CH -
125	H	H	OH		-CH ₂ CH -
126	H	H	OH		-CH ₂ CH -

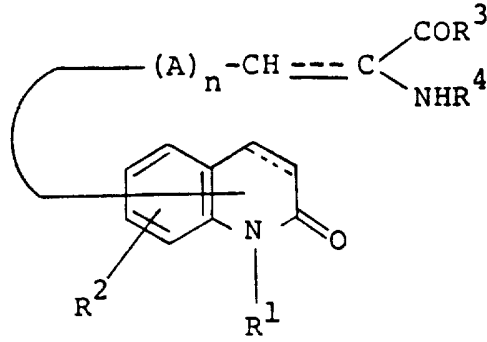
Taulukko 6 (jatkoa)

Esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkiteytys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suolatyyppi
120	vaalean kellertäviä prismaisia kiteitä	etanoli-kloroformi	261-262 (haj)	-
121	vaalean ruskehtava pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	315,5-318 (haj)	1/2-H ₂ O
122	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	294-295 (haj)	-
123	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	278-280 (haj)	-
124	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	302-303 (haj)	-
125	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	279,5-280,5 (haj)	-
126	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	295-296 (haj)	-

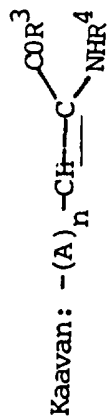
Esimerkit 127-220

Samanlaisella menetelmällä kuin on kuvattu esimerkissä 3, käyttämällä sopivaa lähtöainetta, valmistettiin yhdisteitä, jotka esitetään taulukossa 7 seuraavasti.

5



Taulukko 7



Hiili-hiilisisidos
3- ja 4-aseman
välillä

sivuketjun subs-
tituoitu asema

(A)_n

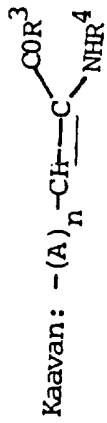
Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	sivuketjun subs- tituoitu asema	Hiili-hiilisisidos 3- ja 4-aseman välillä	-CH=CH-
127	H	H	OH	COCH ₃	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
128	H	H	OH	COC ₂ H ₅	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
129	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
130	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
131	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3	yksinkert.sidos	-CH ₂ CH<
132	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH.cbz*	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
133	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH ₂	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
134	CH ₃	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
135	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -OCH ₃	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
136	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
137	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
138	H	H	OCH ₃	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
139	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH.cbz*	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
140	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH ₂	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
141	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
142	H	H	OH	CO-C ₆ H ₃ (Cl)	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<

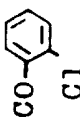
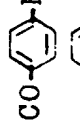
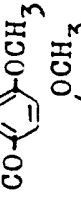
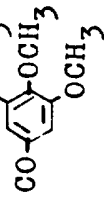
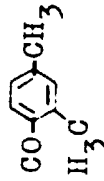
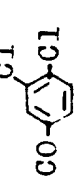
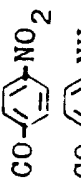
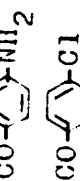
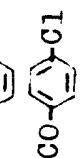
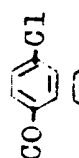
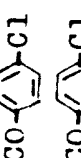
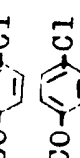


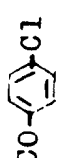
(* cbz: $-\text{COOC}_6\text{H}_4-$ karboksibentsyyli)

Taulukko 7 (jatkoa)

Esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkietytys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suolatyyppi
127	Vaalean kellertävä pulverimainen tuote	vesi	228-231 (haj)	-
128	valkea pulverimainen tuote	vesi	212-215 (haj)	-
129	valkea pulverimainen tuote	metanoli-vesi	261-264 (haj)	-
130	valkea pulverimainen tuote	etanoli	255-257,5 (haj)	-
131	värittömiä prismamaisia kiteitä	etyyliasettaatti-heksaani	201,5-203,5 (haj)	-
132	valkea pulverimainen tuote	etanoli-etteri	190-192 (haj)	-
133	valkea pulverimainen tuote	metanoli	250-253 (haj)	-
134	valkea pulverimainen tuote	etanoli	246-247,5 (haj)	-
135	valkea pulverimainen tuote	etanoli	249-251 (haj)	-
136	värittömiä prismamaisia kiteitä	etanoli	280-282 (haj)	H ₂ O
137	valkea pulverimainen tuote	metanoli-kloroformi	288-290 (haj)	1/2-H ₂ O
138	värittömiä neulamaisia kiteitä	metanoli-kloroformi	275-276,5 (haj)	1/2-H ₂ O
139	valkea pulverimainen tuote	metanoli	250-252 (haj)	1/2-H ₂ O
140	valkea pulverimainen tuote	metanoli	270-271 (haj)	HBr. 1/2-H ₂ O
141	valkea pulverimainen tuote	metanoli-vesi	256-257 (haj)	-
142	värittömiä neulamaisia kiteitä	metanoli-vesi	265-267 (haj)	-

Taulukko 7 (jatkoa)



Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	sivuketjun substituoitu asema	Hiili-hiilisisidos 3- ja 4- aseman välillä	(A) _n
143	H	H	OH		4	Kaksoissidos	-CH ₂ CH<
144	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
145	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
146	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
147	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
148	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
149	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
150	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
151	CH ₃	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
152	C ₂ H ₅	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
153	-CH ₂ CH=CH ₂	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
154	-CH ₂ C=CH	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
155	-CH ₂ - 	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
156	H	H	OH		5	kaksoissidos	-CH ₂ CH<

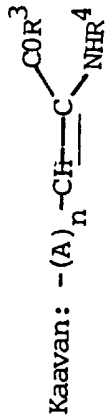
Taulukko 7 (jatkoa)

Esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkiteytys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suolatyyppi
143	valkea pulverimainen tuote	metanoli-vesi	270,5-271,5 (haj)	1/4-H ₂ O
144	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	287-288,5 (haj)	1/2-H ₂ O
145	valkea pulverimainen tuote	asetoni-vesi	259-261 (haj)	-
146	valkea pulverimainen tuote	metanoli	256-258 (haj)	-
147	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	287-289 (haj)	1/2-H ₂ O
148	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi	278-280 (haj)	-
149	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	290-291 (haj)	-
150	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	240-242 (haj)	-
151	värittömiä neulamaisia kiteitä	etanoli	247-249 (haj)	-
152	värittömiä prismamaisia kiteitä	etanoli	134-138	-
153	vaalean kellertävä pulverimainen tuote	etyyliasettaatti	130-135	1/2-H ₂ O (+++)
154	värittömiä neulamaisia kiteitä	metanoli-vesi	271-272 (haj)	-
155	valkea pulverimainen tuote	metanoli-vesi	230-231 (haj)	H ₂ O
156	värittömiä neulamaisia kiteitä (+++)	dimetyyliformamidi-vesi	yli 300	H ₂ O

(+++)

NMR δ (DMSO); 1,17 (3H, t), 3,00-3,70 (2H, m), 4,18 (2H, q, J=7Hz), 4,50-5,80 (1H, m), 6,53 (1H, s), 7,10-8,00 (8H, m), 8,88 (1H, d, J=7,5Hz).

Taulukko 7 (jatkoa)

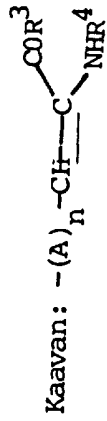











Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	sivuketjun substituoitu asema	Hiili-hiilisisidos 3- ja 4- aseman välillä	(A) _n
157	H	8-OCH ₃	OH		5	kaksoissidos	-CH ₂ CH< -
158	H	8-OH	OH		5	kaksoissidos	-CH ₂ CH< -
159	H	H	OH		6	yksinkert.sidos	-CH ₂ CH< -
160	H	H	OH	H	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH< -
161	CH ₃	H	OH	H	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH< -
162	H	6-OCH ₃	OH	H	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH< -
163	H	6-OH	OH	H	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH< -
164	H	H	OH	H	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH -
165	H	H	OH	H	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH< -
166	CH ₃	H	OH	H	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH< -
167	C ₂ H ₅	H	OH	H	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH< -
168	-CH ₂ CH=CH ₂	H	OH	H	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH< -
169	-CH ₂ C≡CH	H	OH	H	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH< -
170	-CH ₂ -	H	OH	H	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH< -
171	H	H	OH	H	5	kaksoissidos	-CH ₂ CH< -

Taulukko 7 (jatkoa)

Esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkietytys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suolatyyppi
157	Vaalean kellertävä pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi	299-300 (haj)	-
158	väritön pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	yli 300	-
159	väritön pulverimainen tuote	etanoli	251-252 (haj)	-
160	valkea pulverimainen tuote	metanoli-asetoni	271-272 (haj)	HCl
161	valkeita rakeisia tuotteita	etanoli	218-225 (haj)	HCl
162	väritön pulverimainen tuote	vesi	293-295 (haj)	HCl.1/2-H ₂ O
163	kellertävä pulverimainen tuote	vesi	yli 300	HBr
164	väriön pulverimainen tuote	etanoli-eetteri	237-238 (haj)	HCl.1/4-H ₂ O
165	väriltömiä prismamaisia kiteitä	etanoli-vesi	220-225 (haj)	HCl.H ₂ O
166	väriltömiä prismamaisia kiteitä	etanoli	175-178 (haj)	HCl.H ₂ O
167	valkea pulverimainen tuote	metanoli	255-260 (haj)	HCl
168	väriltömiä prismamaisia kiteitä	etanoli	166-171 (haj)	HCl.H ₂ O
169	valkea pulverimainen tuote	metanoli	218-221 (haj)	H ₂ O
170	valkea pulverimainen tuote	etanoli	166-169 (haj)	HCl
171	väritön pulverimainen tuote	vesi	yli 300	HCl

Taulukko 7 (jatkoa)

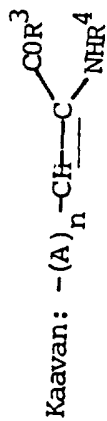



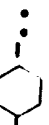
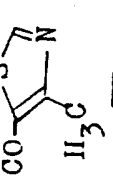


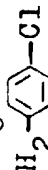

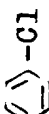







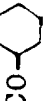
Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	sivuketjun substituoitu asema	Hiili-hiilisisidos 3- ja 4- aseman välillä	(A) _n
172	H	8-OCH ₃	OH	H	5	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
173	H	8-OH	OH	H	5	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
174	H	H	OH	H	6	yksinkert.sidos -CH ₂ CH<	-
175	H	8-OCH ₃	OH	COCH ₃	5	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
176	H	H	OH	CO- 	3	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
177	H	6-OH	OH	CO- 	3	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
178	H	H	OH	H	3	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
179	H	H	OH	CO- 	4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
180	H	H	OH	CO- 	3	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
181	H	H	OC ₂ H ₅	CO- 	3	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
182	H	H	OH	CO- 	4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
183	H	H	OH	CO- 	4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
184	H	H	OH	CO- 	4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
185	H	H	OH	COCH ₂ - 	4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-

Taulukko 7 (jatkoa)

Esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkietytys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suolatyyppi
172	väritön pulverimainen tuote	vesi	257-260 (haj)	HCl.H ₂ O
173	väritön pulverimainen tuote	metanoli-etteri	290-292 (haj)	HBr.1/2-H ₂ O
174	värittömiä rakeisia kiteitä	metanoli-etteri	283-285 (haj)	HCl
175	värittömiä neulamaisia kiteitä	etanoli	264-265 (haj)	1/2-H ₂ O
176	väritön pulverimainen tuote	etanoli-vesi	270-271,5 (haj)	-
177	vaalean kllertävä pulverimainen tuote	metanoli-vesi	223-227 (haj)	-
188	valkea pulverimainen tuote	etanoli	208-210 (haj)	HCl
179	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	284-286 (haj)	1/2-H ₂ O
180	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	200-205 (haj)	1/4-H ₂ O
181	valkea pulverimainen tuote	etyyliasettaatti-etanoli	206-208,5 (haj)	-
182	valkean kellertävä pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	278-279 (haj)	-
183	valkea pulverimainen tuote	vesi	281-282 (haj)	-
184	valkea pulverimainen tuote	etanoli	305,5-306,5 (haj)	2/3-H ₂ O
185	vaalean kllertävä pulverimainen tuote	etanoli	271,5-272,5 (haj)	H ₂ O

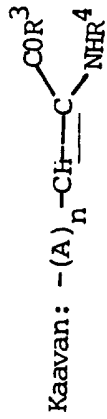
Taulukko 7 (jatkoa)

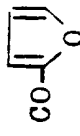
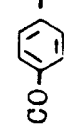

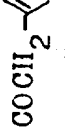
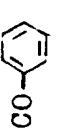
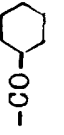
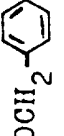
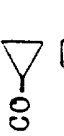
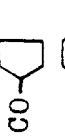
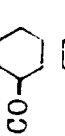
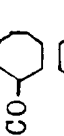






Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	sivuketjun substituoitu asema	Hiili-hiilisisidos 3- ja 4- aseman välillä	-CH-CH<	(A) _n
186	H	8-CH ₃	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
187	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
188	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
189	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
190	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
191	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
192	CH ₃	H	OH		3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
193	C ₂ H ₅	H	OH		3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
194	C ₂ H ₅	H	OII		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
195	H	H	NH ₂		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
196	H	H	-NHCH ₂ -  -...-CO ₂ CH ₃		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
197	H	H	-NHCH ₂ -  -...-COOH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
198	CH ₃	H	OH	COCH ₃	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
199	H	H	OH		3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
200	C ₂ H ₅	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-

Taulukko 7 (jatkoa)

Esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkiteytys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suolatyyppi
186	va,kean kellertävä pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi- vesi	278-279 (haj)	-
187	valkea pulverimainen tuote	vesi	320 (haj)	-
188	valkea pulverimainen tuote	metanoli	261-263 (haj)	1/2-H ₂ O
189	valkea pulverimainen tuote	etanoli	298-299 (haj)	1/2-H ₂ O
190	valkea pulverimainen tuote	etanoli- vesi	283-286 (haj)	1/2-H ₂ O
191	valkea pulverimainen tuote	etanoli- vesi	280,5-282,5 (haj)	H ₂ O
192	vaalean kellertävä pulverimainen tuote	etanoli	234,5-236 (haj)	-
193	valkea pulverimainen tuote	etanoli	208-211	-
194	valkea pulverimainen tuote	etanoli	226-228 (haj)	-
195	vaalean kellertävä pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi	yli 300	-
196	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi- vesi	298-299 (haj)	-
197	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi- vesi	303-305 (haj)	-
198	keltaisenrusketava pulverimainen tuote	etanoli-kloroformi	241,5-242,5 (haj)	-
199	valkea pulverimainen tuote	etanoli- vesi	275-280 (haj)	1/2-H ₂ O
200	väritöntä neulamaisia kiteitä	etanoli- vesi	220,5-222 (haj)	-

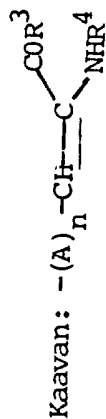


Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	sivuketjun substituoitu asema	Hili-hiilissidos 3- ja 4- aseman välillä	(A) _n
201	C ₂ H ₅	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
202	n-C ₄ H ₉	H	OH	CO- 	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
203	CH ₃	H	OH	CO- 	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
204	C ₂ H ₅	H	OH	COCH ₂ - 	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
205	CH ₃	H	OH	CO- 	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
206	H	H	OH	-CO-  -CH ₂ NHCOOCH ₂ - 	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
207	H	H	OH	CO- 	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
208	H	H	OH	CO- 	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
209	H	H	OH	CO- 	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
210	H	H	OH	CO- 	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
211	H	H	OCH ₂ COOCH ₃	CO- 	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
212	H	H	OCH ₂ CO- 	CO- 	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
213	H	H	OCH ₂ OCC(CH ₃) ₃	CO- 	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<

Taulukko 7 (jatkoa)

Esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkiteytys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suolatyyppi
201	valkea pulverimainen tuote	etyyliasettaatti-hekseeni	135-137 (haj)	1/3-H ₂ O
202	väritöntä prismamaisia kiteitä	etanoli-vesi	180,5-182	-
203	vaalean kellertäviä neulamaisia kiteitä	etanoli-kloroformi	258-260 (haj)	-
204	valkea pulverimainen tuote	etanoli	212,5-214 (haj)	-
205	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	227,5-229 (haj)	-
206	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	254-256 (haj)	1/2-H ₂ O
207	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	293,5-294,5 (haj)	1/4-H ₂ O
208	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	279-280 (haj)	1/2-H ₂ O
209	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	284-285,5 (haj)	2/3-H ₃ O
210	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	276-277 (haj)	1/2-H ₂ O
211	valkeita rakeisia kiteitä	etanoli	202,5-204,5	-
212	valkea pulverimainen tuote	etanoli-kloroformi	256-257,5 (haj)	-
213	valkea pulverimainen tuote	etanoli	217-220 (haj)	-

Taulukko 7 (jatkoa)



Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	sivuketjun substituoitu asema	Hiili-hiilisisidos 3- ja 4-aseman välillä	(A) _n
214	H	8-Cl	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	kaksoissidos	-CH ₂ C
215	H	6-OH	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH
216	H	6-OCH ₃	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH
217	H	8-C ₂ H ₅	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH
218	H	6-OCO-C ₆ H ₄ -Cl	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH
219	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH
220	H	H	OH	CO-C ₆ H ₄ -Cl	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH
							CH ₂ CH ₂
							CH ₂

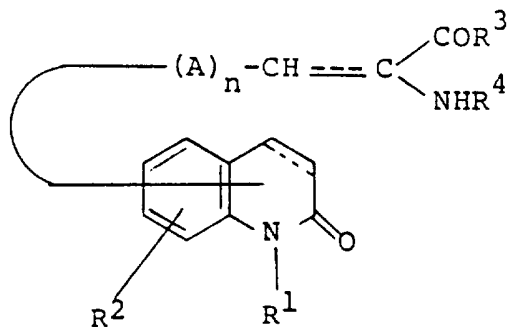
Taulukko 7 (jatkoa)

Esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkietytys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suolatyyppi
214	vaalean kellertäviä prismamaisia kiteitä	etanoli-kloroformi	261-262 (haj)	-
215	vaalean ruskehtava pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi- vesi	315,5-318 (haj)	1/2-H ₂ O
216	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	294-295 (haj)	-
217	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	278-280 (haj)	-
218	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	302-303 (haj)	-
219	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi- vesi	279,5-280,5 (haj)	-
220	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi- vesi	295-296 (haj)	-

Esimerkit 221-314

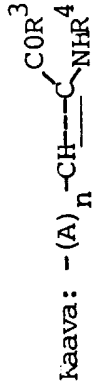
Samanlaisella menetelmällä kuin on kuvattu esimerkissä 4, käyttäen sopivaa lähtöainetta, valmistettiin yhdisteitä, jotka esitetään taulukossa 8 seuraavasti:











5



10

Taulukko 8



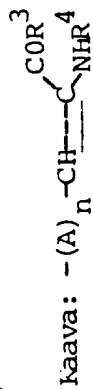
Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	sivuketjum substitu- oitu asema	Hili-hiilidis 3- ja 4-aseman välillä	-CH-C< (A) _n -
221	H	H	OH	COCH ₃	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
222	H	H	OH	COC ₂ H ₅	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
223	H	H	OH	CO- 	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
224	H	H	OH	CO- 	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
225	H	H	OH	CO- 	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
226	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH.cbz*	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
227	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH ₂	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
228	CH ₃	H	OH	CO- 	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
229	H	H	OH	CO- 	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
230	H	H	OH	CO- 	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
231	H	H	OH	CO- 	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
232	H	H	OCH ₃	CO- 	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
233	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH.cbz*	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
234	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH ₂	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
235	H	H	OH	CO- 	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<
236	H	H	OH	CO- 	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<

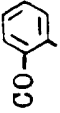

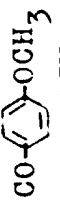
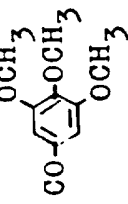
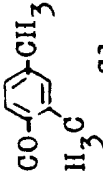
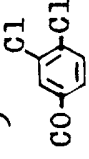





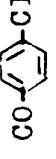



(* cbz:  : karvoksibentsyyli)

Taulukko 8 (jatkoa)

Esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkietytys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suolatyyppi
221	Vaalean kellertävä pulverimainen tuote	vesi	228-231 (haj)	-
222	valkea pulverimainen tuote	vesi	212-215 (haj)	-
223	valkea pulverimainen tuote	metanoli	261-264 (haj)	-
224	valkea pulverimainen tuote	etanoli	255-257,5 (haj)	-
225	värittömiä prismamaisia kiteitä	etyyliasettaatti-hek-	201,5-203,5 (haj)	-
226	valkea pulverimainen tuote	etanoli ^{saani} - etanoli ^{etteri}	2190-192 (haj)	-
227	valkea pulverimainen tuote	metanoli	250-253 (haj)	-
228	valkea pulverimainen tuote	etanoli	246-247,5 (haj)	-
229	valkea pulverimainen tuote	etanoli	249-251 (haj)	-
230	värittömiä prismamaisia kiteitä	etanoli	280-282 (haj)	H ₂ O
231	valkea pulverimainen tuote	metanoli-kloroformi	288-290 (haj)	1/2-H ₂ O
232	värittömiä neulamaisia kiteitä	metanoli-kloroformi	275-276,5 (haj)	1/2-H ₂ O
233	valkeita puuvillamaisia kiteitä	metanoli	250-252 (haj)	1/2-H ₂ O
234	valkea pulverimainen tuote	metanoli	270-271 (haj)	HBr. 1/2-H ₂ O
235	valkea pulverimainen tuote	metanoli-vesi	256-257 (haj)	-
236	värittömiä neulamaisia kiteitä	metanoli-vesi	265-267 (haj)	-

Taulukko 8 (jatkoa)



Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	sivuketjun substitu- oitu asema	Hiili-hiilisisidos 3- ja 4-aseman välillä	(A) _n
237	H	H	OH		4	Kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
238	H	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
239	H	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
240	H	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
241	H	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
242	H	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
243	H	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
244	H	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
245	CH ₃	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
246	C ₂ H ₅	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
247	-CH ₂ CH=CH ₂	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
248	-CH ₂ C=CH	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
249	-CH ₂ - 	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
250	H	H	OH		5	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-

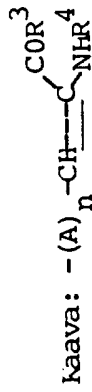
Taulukko 8 (jatkoa)





Esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkiteytys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suolatyyppi
237	valkea pulverimainen tuote	metanoli-vesi	270,5-271,5 (haj)	1/4-H ₂ O 1/4-H ₂ O
238	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	287-288,5 (haj)	1/2-H ₂ O
239	valkea pulverimainen tuote	asetoni-vesi	259-261 (haj)	-
240	valkea pulverimainen tuote	metanoli	256-258 (haj)	-
241	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	287-289 (haj)	1/2-H ₂ O
242	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	278-280 (haj)	-
243	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	290-291 (haj)	-
244	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	240-242 (haj)	-
245	värittömiä neulamaisia kiteitä	etanoli	247-249 (haj)	-
246	värittömiä prismamaisia kiteitä	etanoli	134-138	1/2-H ₂ O (+++)
247	vaalean kellertävä pulverimainen tuote	etyyliasettaatti	130-135	-
248	värittömiä neulamaisia kiteitä	metanoli-vesi	271-272 (haj)	H ₂ O
249	valkea pulverimainen tuote	metanoli-vesi	230-231 (haj)	H ₂ O
250	värittömiä neulamaisia kiteitä	dimetyyliformamidi-vesi	yli 300	-

(++++) NMR δ (DMSO); 1,17 (3H, t), 3,00-3,70 (2H, m), 4,18 (2H, q, J=7Hz), 4,50-5,80 (1H, m)

6,53 (1H, s), 7,10-8,00 (8H, m), 8,88 (1H, d, J=7,5 Hz).

Taulukko 8 (jatkoa)

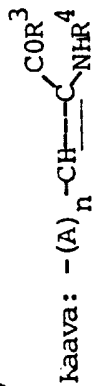











Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	sivuketjun substitu- oitu asema	Hilli-hiilisisidos 3- ja 4-aseman välillä	(A) _n
251	H	8-OCH ₃	OH	CO-  -Cl	5	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
252	H	8-OH	OH	CO-  -Cl	5	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
253	H	H	OH	CO-  -Cl	6	Yksinkert.sidos -CH ₂ CH<	-
254	H	H	OH	H	3	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
255	CH ₃	H	OH	H	3	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
256	H	6-OCH ₃	OH	H	3	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
257	H	6-OH	OH	H	3	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
258	H	H	OH	H	4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
259	H	H	OH	H	4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
260	CH ₃	H	OH	H	4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
261	C ₂ H ₅	H	OH	H	4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
262	-CH ₂ CH=CH ₂	H	OH	H	4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
263	-CH ₂ C=CH	H	OH	H	4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
264	-CH ₂ - 	H	OH	H	4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
265	H	H	OH	H	5	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-

Taulukko 8 (jatkoa)

Esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkiteytys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suolatyppi
251	valkean kellertävä pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	299-300 (haj)	-
252	väritön pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	yli 300	-
253	väritön pulverimainen tuote	etanoli	251-252 (haj)	-
254	valkea pulverimainen tuote	metanoli-asetoni	271-272 (haj)	HCl
255	valkeita rakeisia tuotteita	etanoli	218-225 (haj)	HCl
256	väritön pulverimainen tuote	vesi	293-295 (haj)	HCl.1/2-H ₂ O
257	kellertävä pulverimainen tuote	vesi	yli 300	HBr
258	väritön pulverimainen tuote	etanoli-eetteri	237-238 (haj)	HCl.1/4-H ₂ O
259	värittömiä prismamaisia kiteitä	etanoli-vesi	220-225 (haj)	HCl.H ₂ O
260	värittömiä prismamaisia kiteitä	etanoli	175-178 (haj)	HCl.H ₂ O
261	valkea pulverimainen tuote	metanoli	255-260 (haj)	HCl
262	värittömiä prismamaisia kiteitä	etanoli	166-171 (haj)	HCl.H ₂ O
263	valkea pulverimainen tuote	metanoli	218-221 (haj)	H ₂ O
264	valkea pulverimainen tuote	etanoli	166-169 (haj)	HCl
265	väritön pulverimainen tuote	vesi	yli 300	HCl

Taulukko 8 (jatkoa)

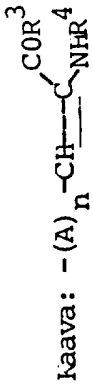



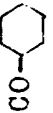
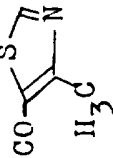
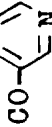

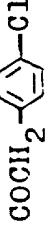


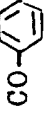
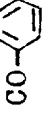

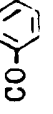

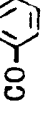
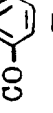
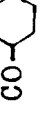
Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	sivuketjun substitu- oitu asema	Hiihihiissidos 3- ja 4-aseman välillä	-CH-C- (A) _n
266	H	8-OCH ₃	OH	H		kaksoissidos	-CH ₂ CH<
267	H	8-OH	OH	H		kaksoissidos	-CH ₂ CH<
268	H	H	OH	H		yksinkert.sidos	-CH ₂ CH<
269	H	8-OCH ₃	OH	COCH ₃		kaksoissidos	-CH ₂ CH<
270	H	6-OCH ₃	OH			kaksoissidos	-CH ₂ CH<
271	H	H	OH			kaksoissidos	-CH ₂ CH<
272	H	H	OH	H		kaksoissidos	-CH ₂ CH<
273	H	H	OH			kaksoissidos	-CH ₂ CH<
274	H	H	OH			kaksoissidos	-CH ₂ CH<
275	H	H	OC ₂ H ₅			kaksoissidos	-CH ₂ CH<
276	H	H	OH			kaksoissidos	-CH ₂ CH<
277	H	H	OH			kaksoissidos	-CH ₂ CH<
278	H	H	OH			kaksoissidos	-CH ₂ CH<
279	H	H	OH			kaksoissidos	-CH ₂ CH<

Taulukko 8 (jatkoa)

Esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkiteytys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suolatyyppi
266	väritön pulverimainen tuote	vesi	257-260 (haj)	HCl.H ₂ O
267	väritön pulverimainen tuote	metanoli-eetteri	290-292 (haj)	HBr.1/2-H ₂ O
268	väritöntä rakeisia kiteitä	metanoli-eetteri	283-285 (haj)	1/2-H ₂ O
269	väritöntä neulamaisia kiteitä	etanoli	264-265 (haj)	1/2-H ₂ O
270	kellertävä pulverimainen tuote	metanoli-vesi	234,5-236 (haj)	-
271	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	270-271,5 (haj)	-
272	valkea pulverimainen tuote	etanoli	208-210 (haj)	HCl
273	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	284-286 (haj)	1/2-H ₂ O
274	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	200-205 (haj)	1/4-H ₂ O
275	valkea pulverimainen tuote	etyyliasettaatti	206-208,5 (haj)	-
276	vaalean kellertävä pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	278-279 (haj)	-
277	valkea pulverimainen tuote	vesi	281-282 (haj)	-
288	valkea pulverimainen tuote	etanoli	305,5-306,5 (haj)	2/3-H ₂ O
279	vaalean kellertävä pulverimainen tuote	etanoli	271,5-272,5 (haj)	H ₂ O

Taulukko 8 (jatkoa)

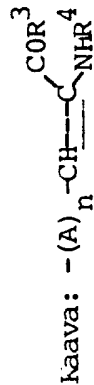


Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	sivuketjun substitu- oitu asema	Hiili-hiilisisidos 3- ja 4-aseman välillä	-CH---C\ -CH ₂ CH<	(A) _n
280	H	8-CH ₃	OH	CO-  -Cl	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
281	H	II	OII	CO-  -...-CH ₂ NH ₂	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
282	II	II	OH	CO-  -C(=S)-N	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
283	II	II	OH	CO-  -N	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
284	H	II	OH	CO-  -O	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
285	II	II	OII	COCH ₂ -  -Cl	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
286	CH ₃	II	OH	CO- 	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
287	C ₂ H ₅	II	OH	CO-  -Cl	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
288	C ₂ H ₅	II	OII	CO- 	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
289	II	II	NH ₂	CO-  -Cl	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
290	II	II	-NHCH ₂ -  -...-CO ₂ CH ₃	CO-  -Cl	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
291	II	II	-NHCH ₂ -  -...-COOH	CO-  -Cl	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
292	CH ₃	II	OH	COCH ₃	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
293	H	II	OH	CO-  -Cl	3	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-
294	C ₂ H ₅	II	OH	CO- 	4	kaksoissidos	-CH ₂ CH<	-

Taulukko 8 (jatkoa)

Esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkietytys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suolatyyppi
280	valkean kellertävä pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	278-279 (haj)	-
281	valkea pulverimainen tuote	vesi	320 (haj)	-
282	valkea pulverimainen tuote	metanoli	261-263 (haj)	1/2-H ₂ O
283	valkea pulverimainen tuote	etanoli	298-299 (haj)	1/2-H ₂ O
284	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	283-286 (haj)	1/2-H ₂ O
285	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	280,5-282,5 (haj)	H ₂ O
286	vaalean kellertävä pulverimainen tuote	etanoli	234,5-236 (haj)	-
287	valkea pulverimainen tuote	etanoli	208-211	-
288	valkea pulverimainen tuote	etanoli	226-228 (haj)	-
289	vaalean kellertävä pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	yli 300	-
290	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	298-299 (haj)	-
291	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	303-305 (haj)	-
292	keltaisenruskehtava pulverimainen tuote	etanoli-kloroformi	241,5-242,5 (haj)	-
293	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	275-280 (haj)	1/2-H ₂ O
294	värittömiä neulamaisia kiteitä	etanoli-vesi	220,5-222 (haj)	-

Taulukko 8 (jatkoa)

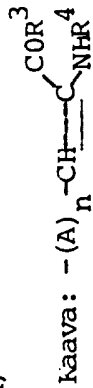



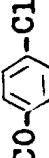


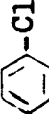


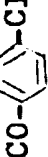
Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	sivuketjun substitu- oitu asena	Hiilihiilissidos 3- ja 4- aseman välillä	(A) _n
295	C ₂ H ₅	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
296	n-C ₄ H ₉	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
297	CH ₃	H	OH		3	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
298	C ₂ H ₅	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
299	CH ₃	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
300	H	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
301	H	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
302	H	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
303	H	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
304	H	H	OH		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
305	H	H	OCH ₂ COOCH ₃		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
306	H	H	OCH ₂ CO-		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-
307	H	H	OCH ₂ OCC(CH ₃) ₃		4	kaksoissidos -CH ₂ CH<	-

Taulukko 8 (jatkoa)

Esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkiteytys-		Sulamispiste (°C)	Suolatyyppi
		liuotin			
295	valkea pulverimainen tuote	etyyliasettaatti-heksaani	135-137 (haj)	135-137 (haj)	1/3-H ₂ O
296	värittömiä prismamaisia kiteitä	etanoli-vesi	180,5-182	-	-
297	vaalean kellertävä neulamainen tuote	etanoli-kloroformi	258-260 (haj)	-	-
298	valkea pulverimainen tuote	etanoli	212,5-214 (haj)	-	-
299	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	227,5-229 (haj)	-	-
300	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	254-256 (haj)	254-256 (haj)	1/2-H ₂ O
301	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	293,5-294,5 (haj)	293,5-294,5 (haj)	1/4-H ₂ O
302	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	279-280 (haj)	279-280 (haj)	1/2-H ₂ O
303	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	284-285,5 (haj)	284-285,5 (haj)	2/3-H ₂ O
304	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	276-277 (haj)	276-277 (haj)	1/2-H ₂ O
305	valkeita rakeisia kiteitä	etanoli	202,5-204,5	202,5-204,5	-
306	valkea pulverimainen tuote	etanoli-kloroformi	256-257,5 (haj)	256-257,5 (haj)	-
307	valkea pulverimainen tuote	etanoli	217-220 (haj)	217-220 (haj)	-

Taulukko 8 (jatkoa)



Esimerkki	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	sivuketjun substitu- oitu asema	Hiili-hiilisisidos 3- ja 4-aseman välillä	$-(A)_n-$
308	H	8-Cl	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH
309	H	6-OH	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH
310	H	6-OCH ₃	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH
311	H	8-C ₂ H ₅	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH
312	H	6-OCO- 	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH
313	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH
314	H	H	OH		4	kaksoissidos	-CH ₂ CH

Taulukko 8 (jatkoa)

Esimerkki	Kidemuoto	Uudelleenkiteytys- liuotin	Sulamispiste (°C)	Suolatyyppi
308	vaalean kellertäviä prismamaisia kiteitä	etanoli-kloroformi	261-262 (haj)	-
309	vaalean ruskehtava pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	315,5-318 (haj)	1/2-H ₂ O
310	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	294-295 (haj)	-
311	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	278-280 (haj)	-
312	valkea pulverimainen tuote	etanoli-vesi	302-303 (haj)	-
313	valkea pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	279,5-280,5 (haj)	-
314	valke pulverimainen tuote	dimetyyliformamidi-vesi	295-296 (haj)	-

Esimerkki 315

20 grammaa 5-formyyli-8-metoksikarbostyriiliä, 18 g N-asetyyli glysiiniä, 7 g vedetöntä natriumasettaattia ja 100 ml etikkahappoanhydridiä sekoitettiin yhdessä 110°C lämpötilassa homogeenisen liuoksen muodostamiseksi, ja refluksoitiin edelleen 1,5 tuntia. Kun reaktio oli mennyt loppuun, reaktioseos jäädytettiin, kylmää vettä lisättiin seokseen, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Kiteet pestiin kylmällä vedellä, jolloin saatiin raakaa atslaktonia. Seokseen, jossa oli 100 ml vettä ja 300 ml asetonia lisättiin raaka atslaktoni, ja sitten koko seosta refluksoitiin 5 tuntia. Asetoni poistettiin tislaamalla, ja näin saatuun jäännökseen lisättiin kylmää vettä raakojen kiteiden muodostamiseksi. Näin saadut raat kiteet kerättiin suodattamalla. Sitten ne liuotettiin natriumvetykarbonaatin vesiliuokseen, ja liukenemattomat aineet poistettiin suodattamalla. Suodosta käsiteltiin aktiivihiehillä, tehtiin happamaksi vetykloridihapolla, ja sitten saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 10 g 2-asetyyliamino-3-(8-metoksi-2-kinolon-5-yyli)akryylihappoa värittöminä neulamaisina kiteinä. Sulamispiste: 264-265°C (hajoaminen). Samanlaisella menetelmällä kuin on kuvattu esimerkissä 315, käyttäen sopivaa lähtöainetta valmistettiin esimerkkien 104, 105 ja 109 yhdisteet.

Esimerkki 316

6 grammaan 2-amino-3-(6-metoksi-2-kinolon-3-yyli)propionihappovetykloridia lisättiin 60 ml 47 % vetybromidihappoa, ja seosta refluksoitiin 7 tuntia. Kun reaktioseos oli jäähtynyt, saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, ja uudelleenkiteytettiin sitten vedestä, jolloin saatiin 1,8 g 2-amino-3-(6-hydroksi-2-kinolon-3-yyli)propionihappovetybromidia kellertävänä pulverimaisena tuotteena. Sulamispiste: yli 300°C.

Esimerkki 317

5 5 grammaa 2-amino-3-(2-kinolon-4-yyli)propionihappovetykloridia liuotettiin 150 ml:aan vettä. Liuokseen lisättiin 1 g 10 % palladiumhiiltä, ja siihen adsorboitiin vetykaasua 70^oC lämpötilassa ja normaali-

10 paineessa. Katalyytti poistettiin reaktioseoksesta suodattamalla, ja sitten suodos väkevöitiin alipaineessa. Näin saatu jäännös kiteytettiin lisäämällä asetonia, ja uudelleenkiteytettiin sitten etanolieetteristä, jolloin saatiin 3,6 g 2-amino-3-(3,4-dihydrokinolin-2-on-4-yyli)-propionihappovetykloridia valkeana pulverimaisena tuotteena. Sulamispiste: 237-238^o (hajoam.).

Esimerkki 318

15 4 grammaa 2-amino-3-(2-kinolon-4-yyli)propionihappovetykloridia suspendoitiin 50 ml:aan metanolia. Jäissä jäähdyttäen ja sekoittaen lisättiin 5,3 g tionyylikloridia tipoittain, reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Metanoli ja tionyylikloridi poistettiin tislaamalla alipaineessa, sitten saatu jäännös uudelleenkiteytettiin metanoli-asetonista, jolloin saatiin 2,4 g metyyli 2-amino-3-(2-kinolon-4-yyli)propionaattia valkeana pulverimaisena tuotteena. Sulamispiste: 208-211^o (hajominen).

Esimerkki 319

25 1,8 grammaa 2-(4-metoksibentsoyyli)amino-3(2-kinolon-3-yyli)propionihappoa liuotettiin 100 ml:aan etanolia, sitten tähän liuokseen johdettiin kylläsitä vetykloridikaasua jäissä jäähdyttäen ja sekoittaen. Sitten reaktioseosta refluksoitiin 5 tuntia, ja kun reaktio

30 oli mennyt loppuun, liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa, ja näin saatu jäännös uudelleenkiteytettiin etyyliasetatti-etanolista, jolloin saatiin 1,5 g etyyli 2-(4-metoksibentsoyyli)amino-3-(2-kinolon-3-yyli)propionaattia valkeana pulverimaisena tuotteena. Sulamispiste: 206-208,5^oC.

35 Samanlaisella menetelmällä kuin on kuvattu yllämainitussa esimerkissä 319, käyttäen sopivaa lähtöainetta,

saatiin esimerkkien 44 ja 87 tuotteet.

Esimerkki 320

5 2,7 grammaan 2-asetyyliamino-3-(2-kinolon-4-yyli)-
propionihappoa lisättiin 30 ml 20 % vetykloridihappoa,
ja seosta refluksoitiin 3 tuntia. Reaktioseos haihdutet-
tiin alipaineessa kuiviin, saatu jäännös uudelleenki-
teytettiin etanoli-vedestä, jolloin saatiin 1,9 g 2-ami-
no-3-(2-kinolon-4-yyli)propionihappovetykloridihydraat-
tia värittöminä prismamaisina kiteinä. Sulamispiste:
10 220-225°C (hajoam.). Samanlaisella menetelmällä kuin on
kuvattu yllämainitussa esimerkissä 320, käyttäen sopivaa
lähtöainetta, valmistettiin esimerkkien 9-32 yhdisteet.

Esimerkki 321

15 6 grammaa 2-amino-3-(8-metoksi-2-kinolon-5-yyli)-
akryylihappovetykloridia liuotettiin 100 ml:aan 1 N
natriumhydroksidin vesiliuosta. Tähän liuokseen lisät-
tiin 2 g Raney-nikkeliä, ja hydraus suoritettiin huoneen
lämpötilassa 3 ilmakehän paineessa. Katalyytti poistet-
tiin suodattamalla, emäliuos neutraloitiin etikkahapolla,
20 ja sen annettiin seistä jääkaapissa, saostuneet kiteet
kerättiin suodattamalla. Uudelleenkiteytettiin vedestä,
jolloin saatiin 2 g 2-amino-3-(8-metoksi-2-kinolon-5-yyli)-
propionihappovetykloridihydraattia värittömänä pulveri-
maisena tuotteena. Sulamispiste: 257-260°C (hajoam.).

25 Samanlaisella menetelmällä kuin on kuvattu yllä-
mainitussa esimerkissä 321, käyttäen sopivaa lähtöainet-
ta, valmistettiin esimerkkien 1, 2, 9 - 19, 21-126 yhdis-
teet.

Esimerkki 322

30 2,8 grammaa 2-(4-klooribentsoyyli)amino-3-(2-kinolon-3-yyli)propionihappoa liuotettiin 50 ml:aan N,N-di-
metyyliformamidia, tähän liuokseen lisättiin 1 g 50 %
öljyistä natriumhydridiä huoneen lämpötilassa sekoittaen,
ja sitten seosta sekoitettiin edelleen 30 minuuttia.
35 Häissä jäädyttäen ja sekoittaen lisättiin 1,5 g metyyli-
lijodidia seokseen, ja kun reaktio oli mennyt loppuun,

reaktioseos haihdutettiin alipaineessa, ja jäännös liuotettiin veteen. Tämä liuos tehtiin happamaksi väkeväällä vetykloridihapolla, saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 0,5 g 2-(4-klooribentsoyyli)amino-3-(1-metyyli-2-kinolon-3-yyli)propionihappoa valkeana pulverimaisena tuotteena. Sulamispiste: 246-247,5°C (hajoaminen).

Samanlaisella menetelmällä kuin on kuvattu yllämainitussa esimerkissä 322, käyttäen sopivaa lähtöainetta, valmistettiin esimerkkien 10, 14-18, 57-61, 67, 72 - 76, 98 - 100, 104, 106 - 111 ja 125 yhdisteet.

Esimerkki 323

4 grammaan 2-amino-3-(6-metoksi-2-kinolon-4-yyli)-propionihappovetykloridia lisättiin 50 ml 48 % vetybromidihappoa, ja seosta refluksoitettiin 4 tuntia. Kun reaktioseos oli jäädytetty, saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja liuotettiin natriumhydroksidin vesiliuokseen. Sitten liuos tehtiin happamaksi vetykloridihapolla, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Uudelleenkiteytettiin dimetyyliformamidi-vedestä ja saatiin 2,2 g 2-amino-3-(6-hydroksi-2-kinolon-4-yyli)propionihappovetykloridia valkeana pulverimaisena tuotteena. Sulamispiste: yli 300°C.

Esimerkki 324

2,0 grammaa 2-amino-3-(6-hydroksi-2-kinolon-4-yyli)propionihappovetykloridia ja 4,8 g kaliumkarbonaattia liuotettiin 100 ml:aan asetonia ja 50 ml:aan vettä. Tähän seokseen lisättiin 2,7 g p-klooribentsoylikloridia tipoittain jäissä jäädyttäen ja sekoittaen. Reaktion annettiin jatkua 3 tuntia jäissä jäädyttäen ja sekoittaen. Asetoni poistettiin tislaamalla, saatujäännös laimennettiin vedellä, ja tehtiin happamaksi vetykloridihapolla. Saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Uudelleenkiteytettiin etanoli-vedestä, ja saatiin 1,5 g 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(6-(4-klooribentsoyylioksi)-2-kinolon-

4-yyli)propionihappoa valkeana pulverimaisena tuotteenä.
Sulamispiste: 302-303°C (hajoam.)

Esimerkki 325

5 1,8 grammaa 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(2-kinolon-4-yyli)propionihappoa liuotettiin 80 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia. Tähän liuokseen lisättiin 0,6 g trietyyliamiinia. Sitten lisättiin jäissä jäähdyttäen ja sekoittaen 0,8 g isobutyliklooriformaattia yllämainittuun seokseen. Samassa lämpötilassa lisättiin tipoit-
10 tain 10 ml N,N-dimetyyliformamidiliuosta, jossa oli 0,4 g ammoniakkaa, reaktioseokseen ja sekoitettiin 3 tuntia. Kun N,N-dimetyyliformamidi oli poistettu tislaamalla, vettä lisättiin jäännökseen, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, ja pestiin natriumhydroksidin vesiliuoksella. Uudelleenkiteytettiin dimetyyliformamidivedestä, ja saatiin 0,7 g 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(2-kinolon-4-yyli)propioniamidia vaalean kellertävänä pulverimaisena tuotteena. Sulamispiste: yli 300°C.

15 Samanlaisella menetelmällä kuin on kuvattu esimerkissä 325, käyttäen sopivaa lähtöainetta, valmistettiin
20 esimerkkien 102 ja 103 tuotetta.

Esimerkki 326

25 1,9 grammaa 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(2-kinolon-4-yyli)propionihappoa liuotettiin 20 ml:aan HMPA. Tähän liuokseen lisättiin tipoitain 3 ml vesiliuosta, jossa oli 0,3 g natriumhydroksidia, ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti. Reaktioseos kaadettiin jääveteen, ja sitten saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 0,5 g
30 metoksikarboxyylimetyyli 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(2-kinolon-4-yyli)propionaattia valkeina raemaisina kiteinä. Sulamispiste: 202,5-204,5°C.

35 Samanlaisella menetelmällä kuin on kuvattu esimerkissä 326, käyttäen sopivaa lähtöainetta, valmistettiin esimerkkien 118 ja 119 yhdisteitä.

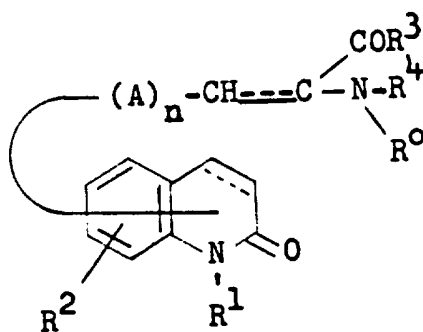
Esimerkki 327

1,8 grammaa 2-amino-3-(2-kinolon-4-yyli)propionihappovetykloridia liuotettiin liuokseen, jossa oli 0,8 g natriumhydroksidia asetonissa. Sekoittaen huoneen lämpötilassa lisättiin 1,3 g p-klooribentseenisulfonyylikloridia, ja koko reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Sakat poistettiin suodattamalla, ja suodostehtiin happamaksi vetykloridihapolla. Saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin dimetyyliformamidi-vedestä, ja saatiin 1,6 g 2-(4-klooribentseenisulfonyyliamino)-3-(2-kinolon-4-yyli)propionihappoa valkeana pulverimaisena tuotteena. Sulamispiste: 299-300°C (hajoam).

Esimerkit 328-333

15 Samanlaisella menetelmällä kuin on kuvattu esimerkissä 327, käyttäen sopivaa lähtöainetta, valmistettiin yhdisteitä, jotka esitetään taulukossa 9 seuraavasti.

20



25

Esimerkki 334

3,0 grammaa 2-amino-3-(1-etyyli-2-oksokinolin-4-yyli)propionihappovetykloridia ja 5,5 g kaliumkarbonaattia liuotettiin 100 ml:aan asetonia ja 50 ml:aan vettä.

5 Tähän liuokseen lisättiin 2,2 g p-klooribentsoylikloridia tipoittain, jäissä jäähdyttäen ja sekoittaen, ja sekoitusta jatkettiin vielä 3 tuntia. Asetoni poistettiin reaktioseoksesta tislaamalla, ja näin saatu jäännös

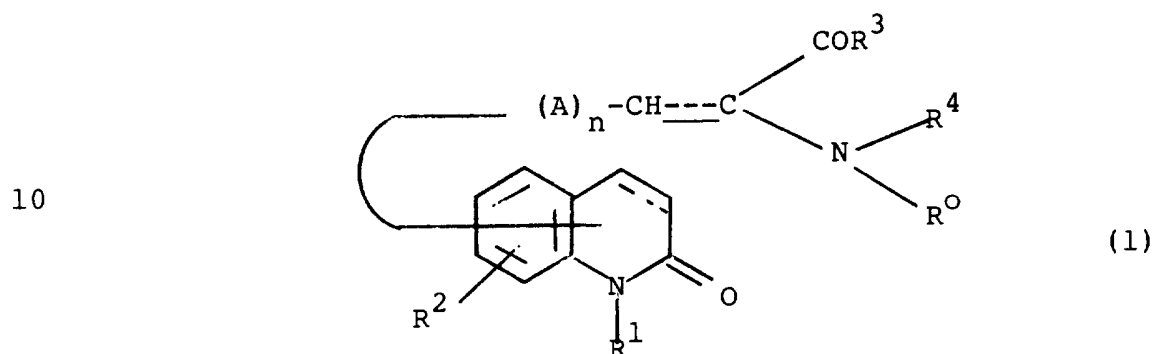
10 laimennettiin vedellä ja tehtiin happamaksi vetykloridihapolla. Saostuneet kiteet uudelleenkiteytettiin etanolistä, sitten näin saadut kiteet liuotettiin 100 ml:aan metanolia, jossa oli 1 g natriumhydroksidia ja 50 ml vettä. Liuos tehtiin happamaksi väkevällä vetykloridihapolla, ja koko seoksen annettiin seistä jääkaapissa.

15 Saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, jolloin saatiin 2,4 g 2-(4-klooribentsoyliamino)-3-(1-etyyli-2-oksokinolin-4-yyli)propionihappohydraattia valkeana pulverimaisena tuotteena. Sulamispiste: 263-264,5°C.

20 NMR (dimetyylisulfoksidi) δ . 1,17 (3H, t, J=7 Hz), 3,00 - 3,70 (2H, m), 4,18 (2 H, q, J=7 Hz), 4,50 - 5,80 (1H, m), 6,53 (1H, s), 7,10 - 8,00 (8H, m), 8,88 (1H, d, J=7,5 Hz).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uuden, terapeuttisesti käyttökelpoisen
 5 karbostyriilijohdannaisen valmistamiseksi, jolla on yleinen
 kaava (1)



15 jossa

R^1 on vetyatomi, alempi alkyyliryhmä, alempi alkenyyliryhmä, alempi alkynyyliryhmä tai fenyyli-alempi alkyyliryhmä;

20 R^2 on vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksyyli-alempi alkyyliryhmä tai alempi alkoksiryhmä;

R^3 on hydroksyyli, aminoryhmä [jossa voi olla substituentteina sykloalkyyli-alempi alkyyliryhmä (jossa voi olla substituentteina karboksiryhmä tai alempi alkoksikarbonyyliryhmä sykloalkyyli-alempi alkyyliryhmä), alempi alkoksiryhmä, bentsoyyliryhmä, alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkoksiryhmä, bentsoyyliryhmä tai alempi alkanoyyli-alempi alkoksiryhmä];

30 R^4 on fenyyli-alempi alkyyliryhmä (jossa voi olla substituentteina alempia alkyyliryhmiä tai halogeeniatomeja), fenyyli-alempi alkyyliryhmä (jossa voi olla substituentteina halogeeniatomeja fenyyli-alempi alkyyliryhmä), jolla on kaava $-COR^5$ [jossa R^5 on alempi alkyyliryhmä (jossa voi olla substituentteina aminoryhmä tai fenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliryhmä), sykloalkyyli-alempi alkyyliryhmä];

(jossa voi olla substituenttina amino-alempi alkyyliryhmä tai fenyyli-alempi alkoksikarbonyyliamino-alempi alkyyliryhmä sykloalkyyliarenkaassa), fenyyliiryhmä (jossa voi olla 1-3 substituenttia ryhmästä: halogeeniatomi, alempi alkyyliryhmä, alempi alkoksiryhmä, nitroryhmä, aminoryhmä ja hydroksyyliiryhmä, fenyyliarenkaassa), fenyyli-alempi alkyyliryhmä (jossa voi olla substituentteina halogeeniatomeja fenyyliarenkaassa) tai 5- tai 6-jäseninen tyydyttymätön heterosyklinen rengas, jossa on 1 tai 2 heteroatomia ryhmästä: typpi-atomi, happi-atomi ja rikki-atomi ja joka rengas on furyyli-, pyridyyli- tai tiatsolyyliiryhmä (jossa heterosyklisessä renkaassa voi olla substituentteina alempia alkyyliryhmiä)7;

R^O on vetyatomi;

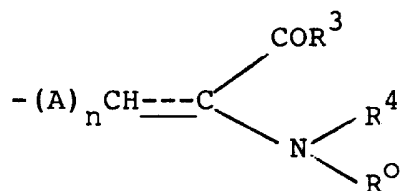
A on alempi alkyleeniryhmä;

n on 0 tai 1;

hiili-hiilisidos, jota merkitään kaavalla $-CH---C<$

kaavan:

20

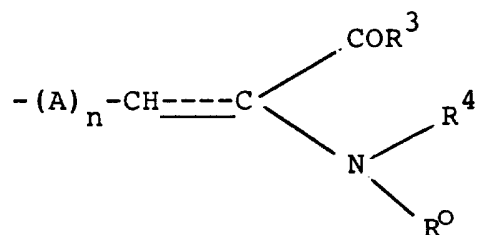


25 mukaisessa sivuketjussa, merkitsee yksinkertaista tai kaksinkertaista hiili-hiilisidosta;

hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3- tai 4-asemien välillä on yksinkertainen tai kaksoissidos;

sivuketjun, jolla on kaava

30



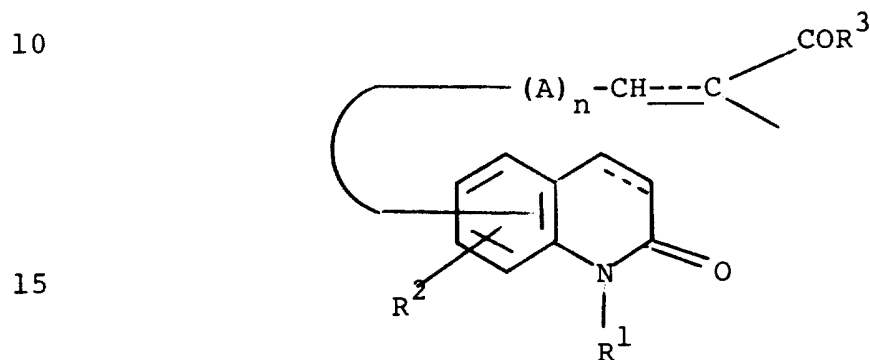
35

substituutioasema on karbostyriilirungon 3-, 4-, 5-, 6-,
7- tai 8-asema,
ja niiden suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u s i i -
ttä, että

5 a) yhdiste, jolla on yleinen kaava

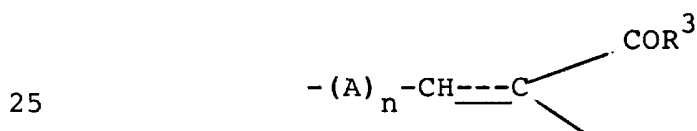


↳ jossa B on ryhmä, jolla on kaava:



(jossa R^1 , R^2 , R^3 , A, n, hiili-hiilisidos, jota merkitään
kaavalla $-CH---C<$ sivuketjussa, ja hiili-hiilisidos kar-
bostyriilirungon 3- ja 4-asemien välillä merkitsevät samaa
20 kuin edellä;

ja sivuketjun, jolla on kaava:



substituutioasema on karbostyriilirungon 3-, 4-, 5-, 6-,
7- tai 8-asema),

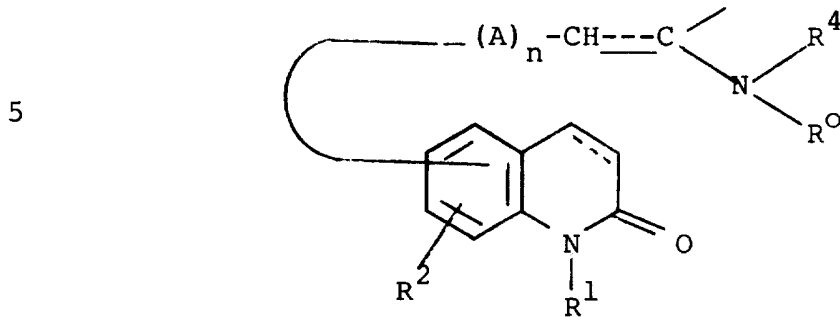
30 tai symboli E- (jossa E on sykloalkyyli-alempi alkyyliryhmä, jossa sykloalkyyli-alempi alkyyliryhmässä voi olla substituenttina karboksiryhmä tai alempi alkoksikarbonyyliryhmä) ja

R^O merkitsee samaa kuin edellä,
saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen
kaava:

35



Jossa D on R⁵ tai ryhmä, jolla on kaava:

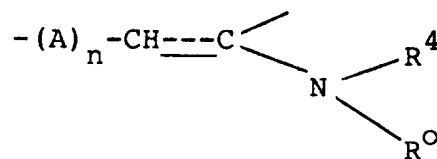


10

(jossa R¹, R², R⁴, R⁰, A, n, hiili-hiilisidos, jota merkitään kaavalla -CH---C< sivuketjussa, ja hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3- tai 4-asemien välillä merkitsevät samaa kuin edellä,

15

ja sivuketjun, jolla on kaava:

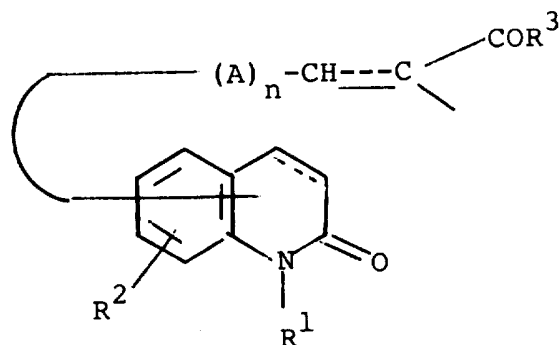


20

substituutioasema on karbostyriilirungon 3-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-asema)7,

edellyttäen, että kun B on ryhmä, jolla on kaava:

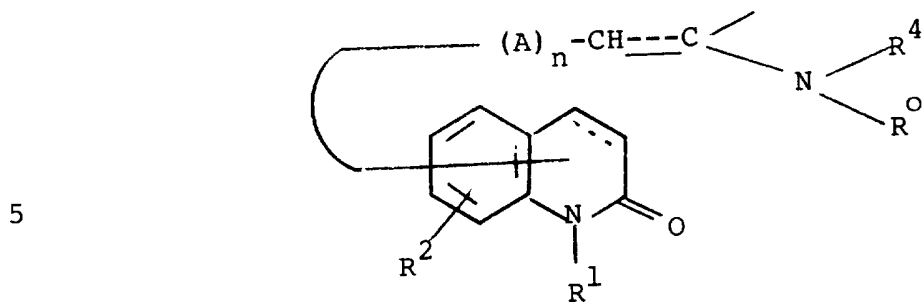
25



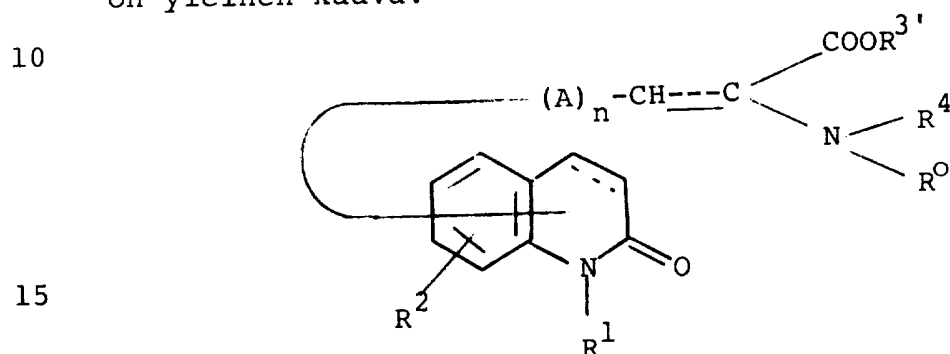
30

silloin D on R⁵; vaihtoehtoisesti kun B on E-, silloin D on ryhmä, jolla on kaava:

35

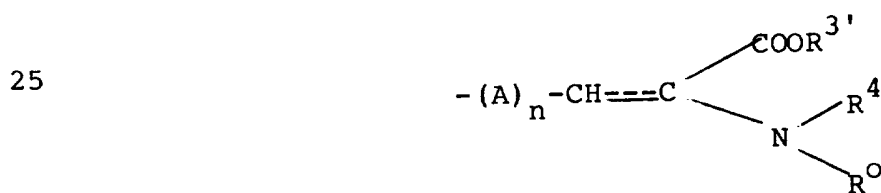


b) karbostyriilijohdannaisen valmistamiseksi, jolla on yleinen kaava:



10 jossa R^1 , R^2 , R^4 , R^0 , A, n, hiili-hiilisidos, jota merkitään kaavalla $-CH---C<$ sivuketjussa, ja hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3- ja 4-asemien välillä merkitsevät samaa kuin edellä;

ja sivuketjun, jolla on kaava

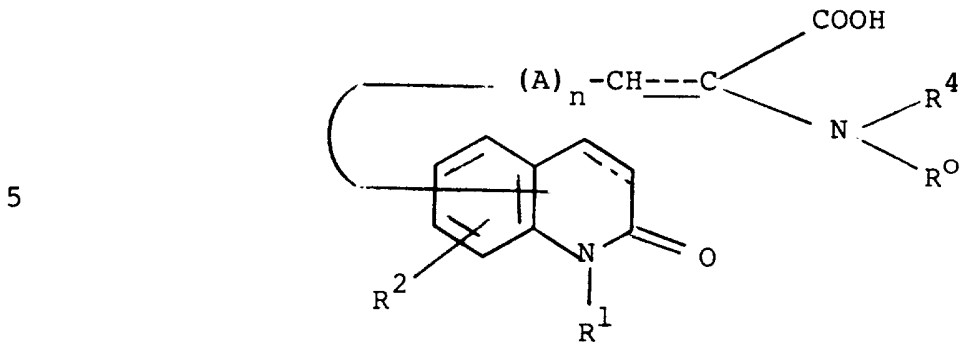


30 substituutioasema on karbostyriilirungon 3-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-asema;

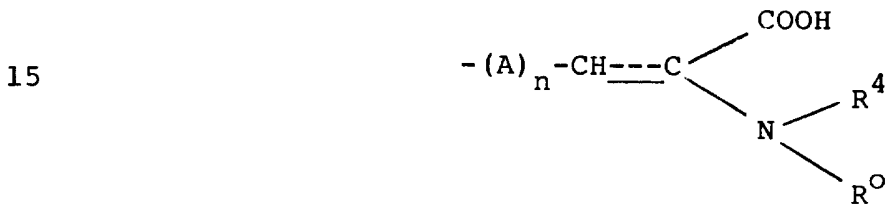
$R^{3'}$ on alempi alkyyliryhmä, alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliryhmä, bentsooyli-alempi alkyyliryhmä tai alempi alkanoyylioksi-alempi alkyyliryhmä,

yhdiste, jolla on yleinen kaava:

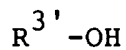
35



10 jossa R^1 , R^2 , R^4 , R^0 , A, n, hiili-hiilisidos, jota merkitään kaavalla $-\text{CH}-\text{C}$ sivuketjussa, ja hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3- ja 4-asemien välillä merkitsevät samaa kuin edellä; ja sivuketjun, jolla on kaava

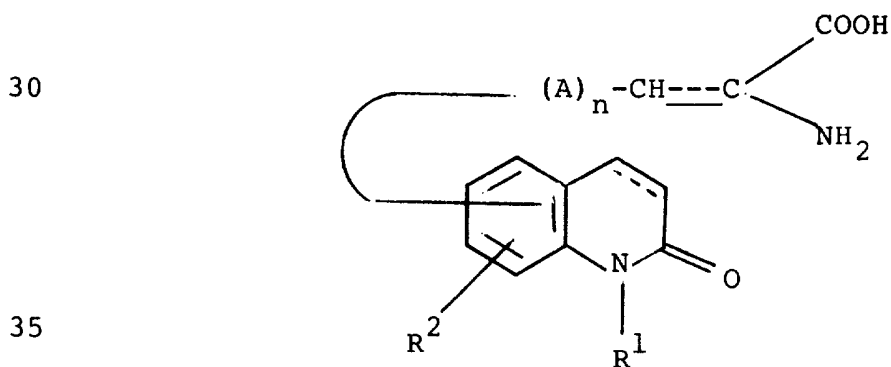


20 substituutioasema on karbostyriilirungon 3-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-asemalla, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava:



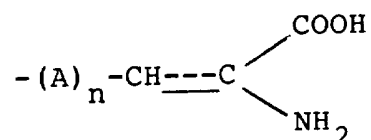
25 jossa $R^{3'}$ merkitsee samaa kuin edellä,

c) karbostyriilijohdannaisen valmistamiseksi, jolla on yleinen kaava:



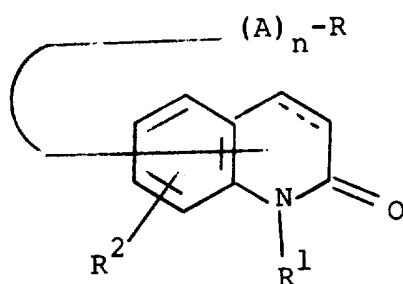
Jossa R^1 , R^2 , A, n, hiili-hiilisidos, jota merkitään kaavalla
 $-\text{CH}---\text{C}$ sivuketjussa, ja hiili-hiilisidos karbostyriili-
 rungon 3- ja 4-asemien välillä merkitsevät samaa kuin
 edellä; ja sivuketju, jolla on kaava

5



10 substituutioasema on karbostyriilirungon 3-, 4-, 5-, 6-
 7- tai 8-asema,
 hydrolysoidaan yhdiste, jolla on yleinen kaava:

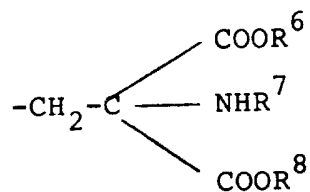
15



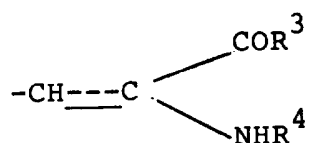
20

Jossa R^1 , R^2 , A, n ja hiili-hiilisidos karbostyriilirun-
 gon 3- ja 4-asemien välillä merkitsevät samaa kuin edellä,
 R on ryhmä, jolla on kaava:

25



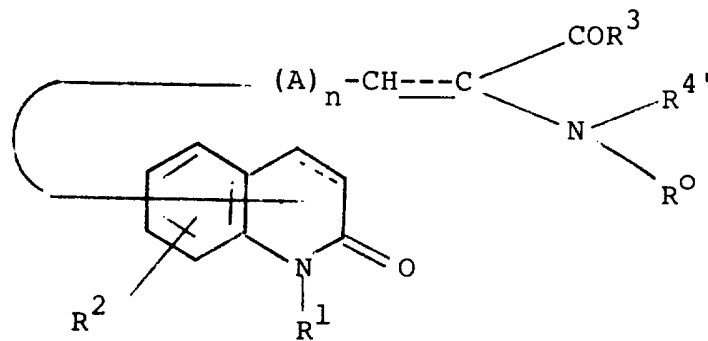
(jossa R^6 ja R^8 ovat kumpikin alempia alkyyliryhmiä,
 30 R^7 on alempi alkanoyyliryhmä) tai ryhmä, jolla on kaava:



35

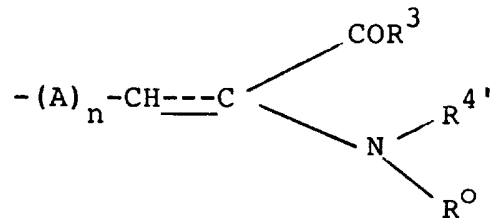
Jossa R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin edellä; edellyttäen, että kun R^3 on hydroksyyliiryhmä, silloin R^4 ei saisi olla vetyatomi), ja kaava $-(A)_n-R$ mukaisen sivuketjun substituutioasema on karbostyriilirungon 3-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-asemalla,

d) karbostyriilijohdannaisen valmistamiseksi, jolla on yleinen kaava:



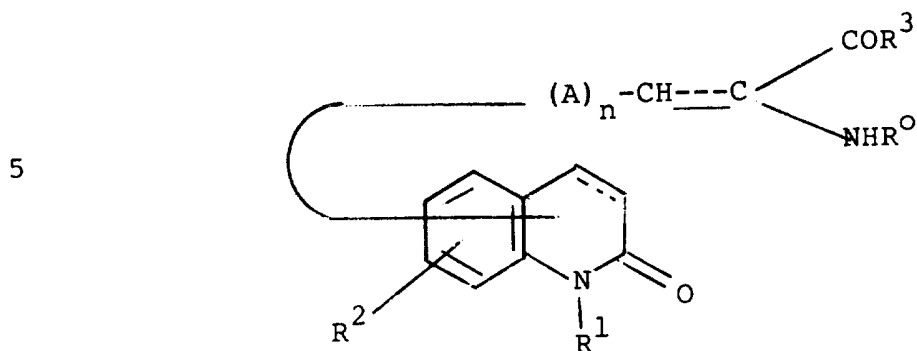
Jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^0 , A , n , hiili-hiilisidos, jota merkitään kaavalla $-CH---C<$ sivuketjussa, ja hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3- ja 4-asemien välillä merkitsevät samaa kuin edellä;

$R^{4'}$ on fenyyli-sulfonyyli-ryhmä (jossa voi olla substituentteina alempia alkyyliryhmiä tai halogeeniatomeja), alempi alkyyliryhmä tai fenyyli-alempi alkyyliryhmä (jossa voi olla halogeeniatomeja substituentteina fenyyli-ryhmässä); ja sivuketjun, jolla on kaava:



substituutioasema on karbostyriilirungon 3-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-asemalla,

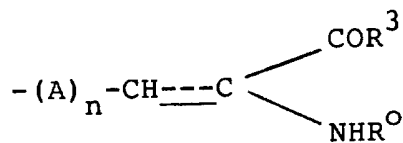
yhdiste, jolla on yleinen kaava:



10

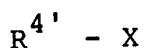
Jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^0 , A , n , hiili-hiilisidos, jota merkitään kaavalla $-CH---C<$ sivuketjussa, ja hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3- ja 4-asemien välillä merkitsevät samaa kuin edellä, ja sivuketjun, jolla on kaava:

15



20

substituutioasema on karbostyriilirungon 3-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-asema, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava:



25

Jossa $R^{4'}$ merkitsee samaa kuin edellä; ja X on halogeeniatomi, ja

haluttaessa saatu yhdiste otetaan talteen suolana.

30

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan karbostyriilijohdannainen, joka on 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(2-kinolon-4-yyli)propionihappo.

35

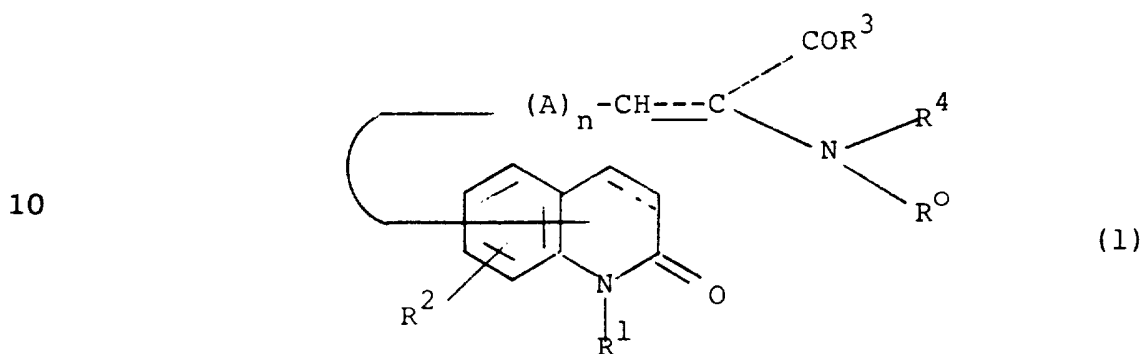
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan karbostyriilijohdannainen, joka on 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(1-metyyli-2-kinolon-3-yyli)propionihappo.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan karbostyriilijohdannai-
nen, joka on 2-(4-klooribentsoyyliamino)-3-(1-etyyli-2-
kinolon-4-yyli)propionihappo.

5 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan karbostyriilijohdannai-
nen, joka on 2-bentsoyyliamino-3-(1-etyyli-2-kinolon-4-
yyli)propionihappo.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av ett nytt, terapeutiskt användbart karbostyrilderivat med den allmänna formeln (1)



vari

15 R^1 är en väteatom, en lägre alkylgrupp, en lägre alkenylgrupp, en lägre alkynylgrupp eller en fenyl-lägrealkylgrupp;

R^2 är en väteatom, en halogenatom, en hydroxylgrupp, en lägre alkylgrupp eller en lägre alkoxigrupp;

20 R^3 är en hydroxylgrupp, en aminogrupp [vilken som substituent kan bära en cykloalkyl-lägrealkylgrupp (vilken som substituent kan bära en karboxigrupp eller en lägre alkoxikarbonylgrupp i cykloalkylringen)], en lägre alkoxigrupp, en lägre alkoxikarbonyl-lägrealkoxigrupp, en bensoyl-lägrealkoxigrupp eller en lägre alkanoyloxi-lägrealkoxigrupp;

25 R^4 är en fenylsulfonylgrupp (vilken som substituent kan bära lägre alkylgrupper eller halogenatomer), en fenyl-lägrealkylgrupp (vilken som substituent kan bära halogenatomer i fenylringen) eller en grupp med formeln $-COR^5$ [vari R^5 är en lägre alkylgrupp (vilken som substituent kan bära en aminogrupp eller en fenyl-lägrealkoxikarbonylaminogrupp), en cykloalkylgrupp (vilken som substituent kan bära en amino-lägrealkylgrupp eller en fenyl-lägrealkoxikarbonylamino-lägrealkylgrupp i cykloalkylringen), en

30

35

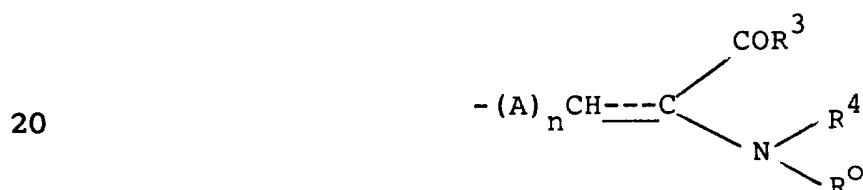
fenylgrupp (vilken kan bära 1-3 substituent, vilka valts bland en halogenatom, en lägre alkylgrupp, en lägre alko- xigrupp, en nitrogrupp, en aminogrupp och en hydroxyl- grupp, i fenylingen), en fenyl-lägrealkylgrupp (vilken som substituent kan bära halogenatomer i fenylingen) 5 eller en 5- eller 6-komponentig, omättad heterocyklisk ring med 1 eller 2 heteroatomer, vilka valts ur gruppen bestående av en kväveatom, en syreatom och en svavelatom, och vilken ring är en furyl-, pyridyl- eller tiazolylgrupp 10 (vilken heterocyklisk ring kan bära lägre alkylgrupper som substituent)];

R° är en väteatom;

A är en lägre alkenylgrupp;

n är 0 eller 1;

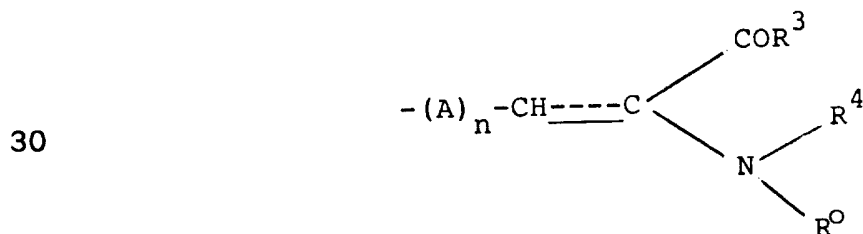
kol-kol-bindningen, vilken indikeras med formeln 15 $-CH---C<$ i sidokedjan med formeln



betecknar en enkel eller dubbel kol-kol-bindning;

kol-kol-bindningen mellan 3- och 4-ställningen i 25 karbostyrylstommen är en enkel eller dubbel bindning;

substitutionsställningen för sidokedjan med formeln



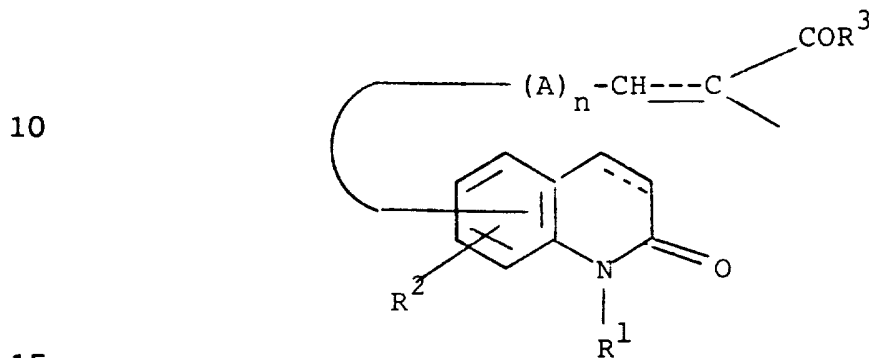
är någon av 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-ställningarna i 35 karbostyrylstommen, samt salter därav, k ä n n e -

t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med den allmänna formeln



5

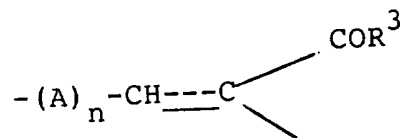
[vari B är en grupp med formeln



15

(vari R^1 , R^2 , R^3 , A, n, kol-kol-bindningen, vilken indikeras med formeln $-CH=C<$ i sidokedjan och kol-kol-bindningen mellan 3- och 4-ställningarna i karbostyrylstommen betecknar samma som ovan; och substitutionsställningen för sidokedjan med formeln

20



25

är någon av 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-ställningarna i karbostyrylstommen), eller en symbol E- (vari E är en cykloalkyl-lägrealkylgrupp, vilken som substituent kan bära en karboxigrupp eller en lägre alkokikarbonylgrupp i cykloalkylgruppen) och R° betecknar samma som ovan]

30

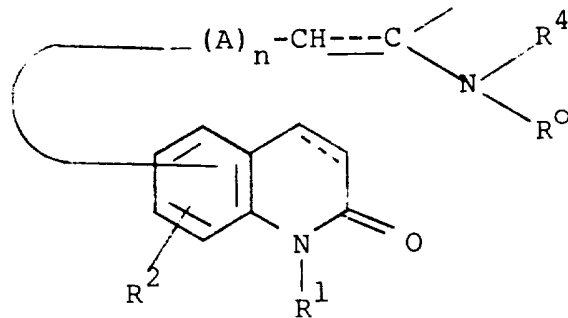
med en förening med den allmänna formeln



35

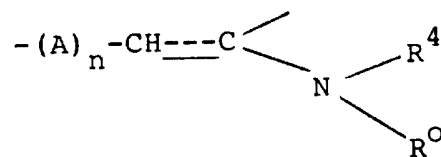
[vari D är R^5 eller en grupp med formeln

5



10 (vari R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , A , n , kol-kol-bindningen, vilken indikeras med formeln $-\text{CH}---\text{C}<$ i sidokedjan, och kol-kol-bindningen mellan 3- och 4-ställningarna i karbostyrylstommen betecknar samma som ovan; och substitutionsställningen för sidokedjan med formeln

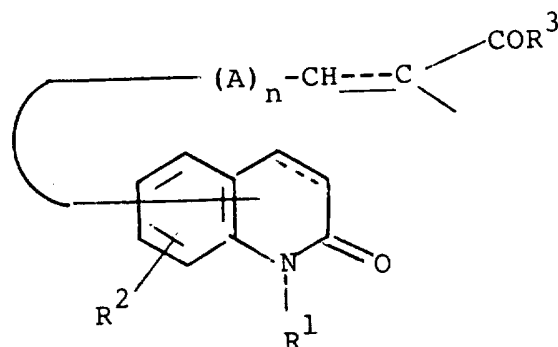
15



20

är någon av 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-ställningarna i karbostyrylstommen)], med villkor att då B är en grupp med formeln

25

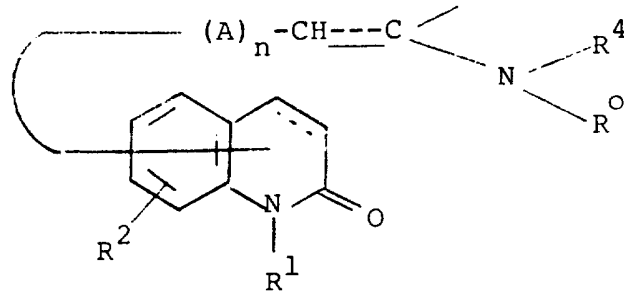


30

är D R^5 ; eller då B är $E-$, då är D en grupp med formeln

35

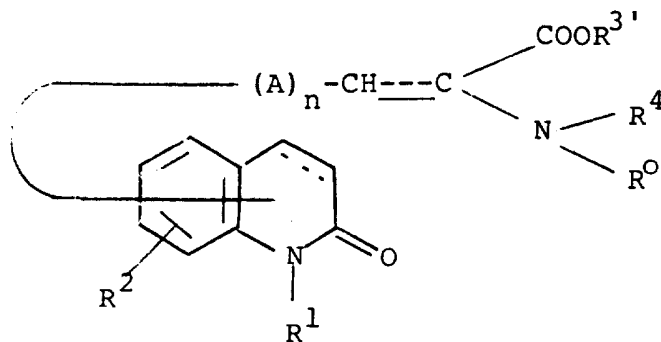
5



10

b) för framställning av ett karbostyrylderivat med den allmänna formeln

15

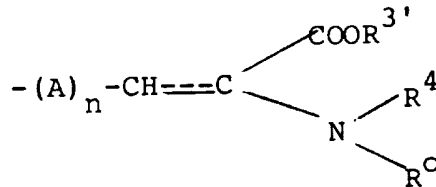


20

[vari R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , A , n , kol-kol-bindningen, vilken indikeras med formeln $-CH=C<$ i sidokedjan, och kol-kol-bindningen mellan 3- och 4-ställningarna i karbostyrylstommen betecknar samma som ovan; och substitutionsställningen för sidokedjan med formeln

25

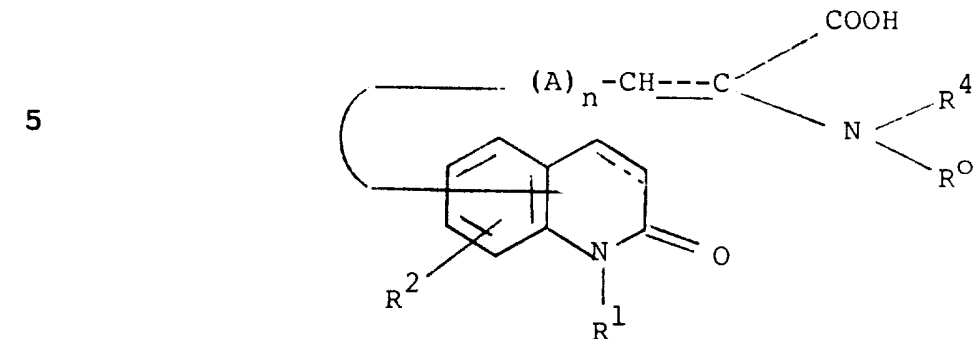
30



är någon av 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-ställningarna i karbostyrylstommen; $R^{3'}$ är en lägre alkylgrupp, en lägre alkoxikarbonyl-lägrealkylgrupp, en bensoyl-lägrealkylgrupp eller en lägre alkanoyloxi-lägrealkylgrupp],

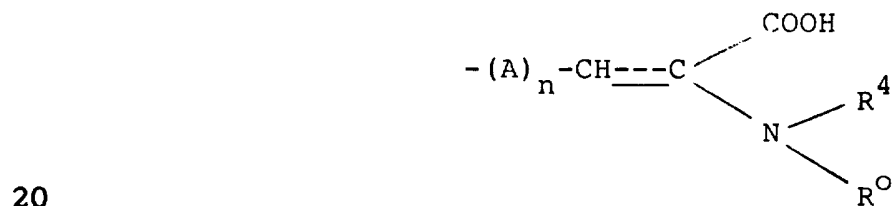
35

man omsätter en förening med den allmänna formeln

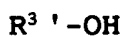


[vari R^1 , R^2 , R^4 , R^0 , A , n , kol-kol-bindningen, vilken indikeras med formeln $-CH---C<$ i sidokedjan, och kol-kol-bindningen mellan 3- och 4-ställningarna i karbostyrilstommen betecknar samma som ovan; och substitutionställningen för sidokedjan med formeln

15



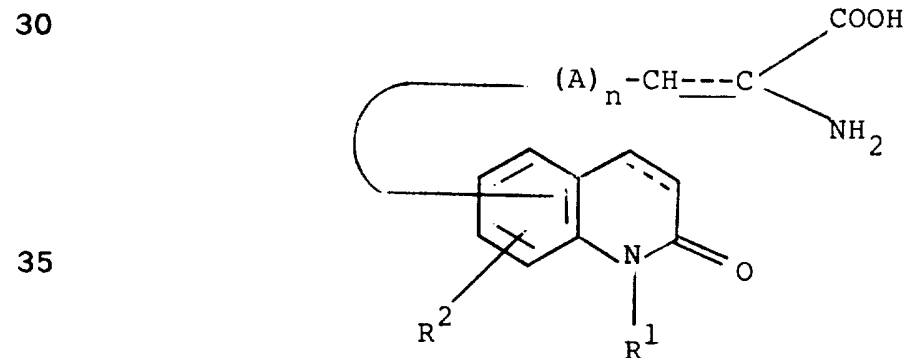
är någon av 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-ställningarna i karbostyrilstommen], med en förening med den allmänna formeln



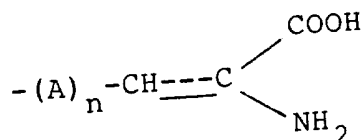
25

[vari R^3' betecknar samma som ovan],

c) för framställning av ett karbostyrilderivat med den allmänna formeln



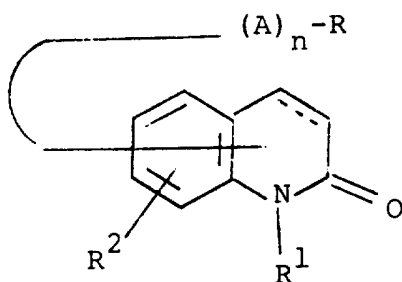
[vari R^1 , R^2 , A, n, kol-kol-bindningen, vilken indikeras med formeln $-\text{CH}---\text{C}$ is sidokedjn, och kol-kol-bindningen mellan 3- och 4-ställningarna i karbostyrylstommen betecknar samma som ovan; och substitutionsställningen för sidokedjan med formeln



10

är någon av 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-ställningarna i karbostyrylstommen], man hydrolyserar en förening med den allmänna formeln

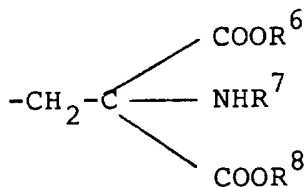
15



20

[vari R^1 , R^2 , A, n och kol-kol-bindningen mellan 3- och 4-ställningarna i karbostyrylstommen betecknar samma som ovan, R är en grupp med formeln

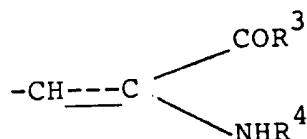
25



30

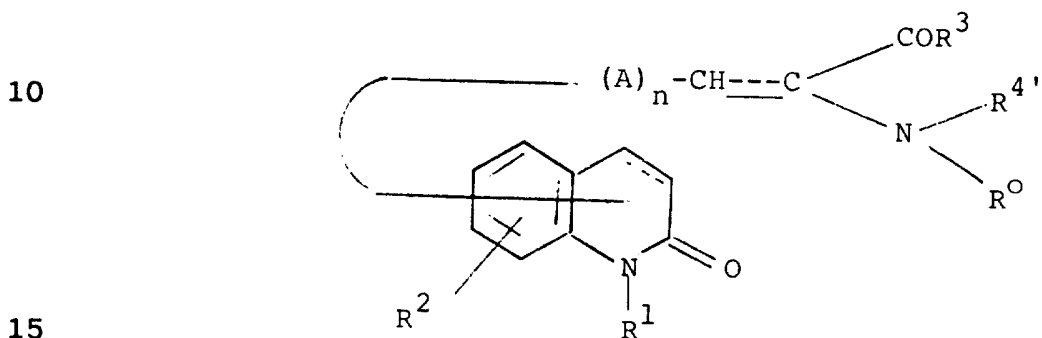
(vari R^6 och R^8 vardera en är lägre alkylgrupp; R^7 är en lägre alkanoylgrupp) eller en grupp med formeln

35

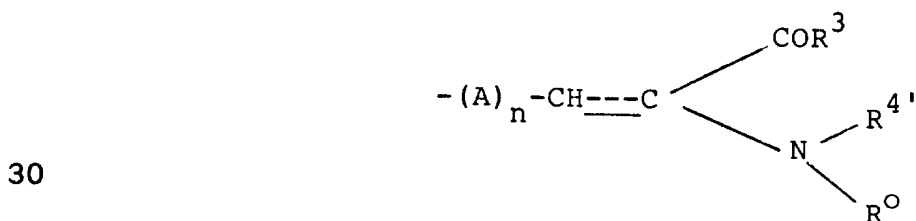


[vari R^3 och R^4 betecknar samma som ovan; med villkor att då R^3 är en hydroxylgrupp, kan R^4 vara en väteatom); och substitutionsställningen för sidokedjan med formeln $-(A)_n-R$ är någon av 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-ställningarna i karbostyrylstommen],

d) för framställning av ett karbostyrylderivat med den allmänna formeln



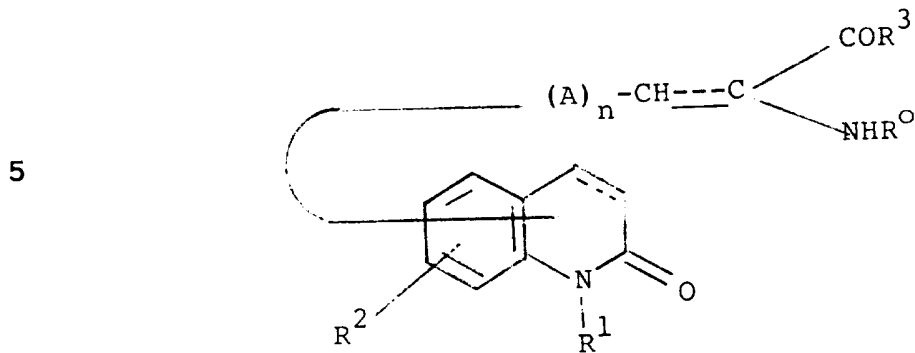
[vari R^1 , R^2 , R^3 , R^O , A , n , kol-kol-bindningen, vilken indikeras med formeln $-CH---C<$ i sidokedjan, och kol-kol-bindningen mellan 3- och 4-ställningarna i karbostyrylstommen betecknar samma som ovan; R^4' är en fenylsulfonylgrupp (vilken som substituent kan bära lägre alkylgrupper eller halogenatomer), en lägre alkylgrupp eller en fenyl-lägrealkylgrupp (vilken i fenylringen kan bära halogenatomer som substituent); och substitutionställningen för sidokedjan med formeln



är någon av 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-ställningarna i karbostyrylstommen],

man omsätter en förening med formeln

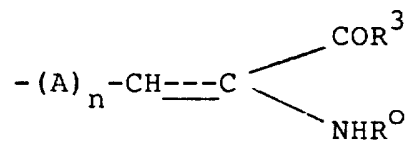
35



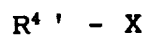
10

[vari R^1 , R^2 , R^3 , R^0 , A , n , kol-kol-bindningen, vilken indikeras med formeln $-\text{CH}---\text{C}$ i sidokedjan, och kol-kol-bindningen mellan 3- och 4-ställningarna i karbostyrylstommen betecknar samma som ovan, och substitutionställningen för sidokedjan med formeln

15



20 är någon av 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-ställningarna i karbostyrylstommen], med en förening med den allmänna formeln



25

[vari R^4' betecknar samma som ovan; och X är en halogenatom], och ifall önskvärt, tillvaratar den erhållna föreningen i form av salt.

30 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer ett karbostyrylderivat som är 2-(4-klorbensoylamino)-3-(2-kinolon-4-yl)-propionsyra.

35 3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer ett karbostyrylderivat som är 2-(4-klorbensoylamino)-3-(1-metyl-2-kino-

lon-3-yl)propionsyra.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer ett karbostyril-
derivat som är 2-(4-klorbensoylamino)-3-(1-etyl-2-kinolon-
5 4-yl)propionsyra.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer ett karbostyril-
derivat som är 2-bensoylamino-3-(1-etyl-2-kinolon-4-yl)-
propionsyra.

10

15

20