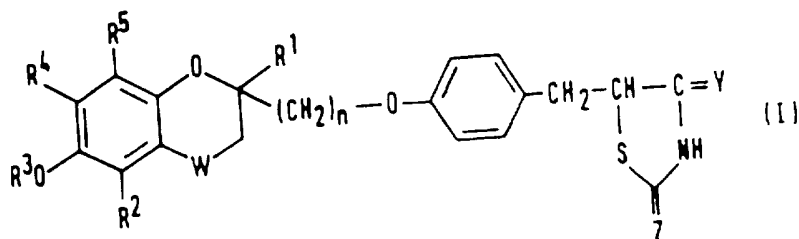




ja niiden farmaceuttisesti hyväksyttävillä suoloilla on erilaisia arvokkaita vaikutuksia verisysteemiin ja niitä voidaan valmistaa prosessilla, joka sisältää vastaavan halopropionihappojohdannaisen saattamisen reagoimaan tioureaan kanssa.

Föreningar med formeln (I):



[där:

$R^1$  och  $R^2$  är likadana eller olika och bägge avser väteatom eller  $C_1-C_5$ -alkyl;  $R^3$  avser väteatom, acylgrupp, ( $C_1-C_6$  alkoxi)-karbonylgrupp eller aralkyloxikarbonylgrupp;

$R^4$  och  $R^5$  är likadana eller olika och bägge avser väteatom,  $C_1-C_5$  alkylgrupp eller  $C_1-C_5$  alkoxygrupp eller  $R^4$  och  $R^5$  tillsammans avser  $C_1-C_4$  alkylendioxygrupp;

$n$  är 1, 2 eller 3;

W avser gruppen  $-CH_2$ ,  $>CO$  eller  $>CH-OR^6$  (där  $R^6$  avser vilken som helst atom eller grupp definierad för  $R^3$  och kan vara likadan eller olika än  $R^3$ ); och

Y och Z är likadana eller olika och bägge avser syreatom eller iminogrupp};

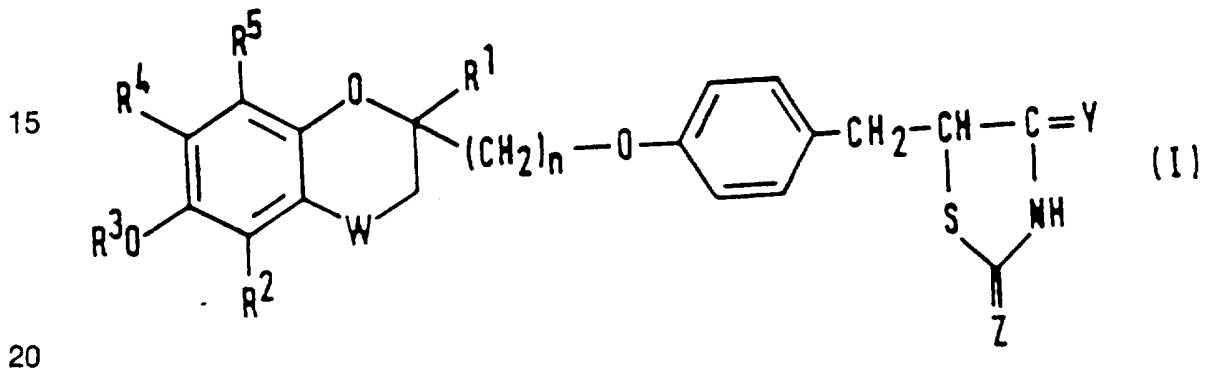
och deras farmaceutiskt acceptabla salter har olika slags värdefulla effekter på blodsystemet och de kan framställas med en process där motsvarande halopropionsyraderivat bringas att reagera med tiourea.

1 Menetelmä 5-[4-kromaanialkoksi)bentsyyli]-tiatsolidin  
 johdannaisten valmistamiseksi  
 Förfarande för framställning av derivat av 5-[4-(kroman-  
 alkoxi)bensyl]-tiazolidin

5

Keksinnön kohteena on prosessi lääkeaineina käytettävien yhdisteiden,  
 joilla on kaava (I):

10



[missä:

25  $R^1$  ja  $R^2$  ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin tarkoittaa vetyatomia tai  
 $C_1-C_5$ -alkyyli ryhmää;  $R^3$  tarkoittaa vetyatomia,  $C_1-C_3$ -alkyylikarbonyyli-  
 ryhmää, bentsoyyliryhmää, pyridylikarbonyyliryhmää;

$R^4$  ja  $R^5$  tarkoittavat vetyatomia,

$C_1-C_5$  alkyyli ryhmää tai  $C_1-C_5$  alkoksiryhmää;

30  $n$  on 1 tai 2;

W tarkoittaa ryhmää  $-CH_2-$ ,  $>CO$  tai  $>CH-OH$ ;

Y ja Z tarkoittavat happiatomia tai imino-ryhmää]

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

35 Keksintö koskee sarjaa uusia tiatsolidiinijohdannaisia, joilla olemme  
 havainneet joukon arvokkaita biologisia vaikutuksia yhdistyneenä poik-  
 keuksellisen alhaiseen myrkyllisyyteen. Keksintö aikaansaa myös proses-

1 seja yhdisteiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä farmaseuttisia yhdisteitä.

5 Eurooppa-patenttijulkaisussa n:o 8203 ja julkaisussa Chem. Pharm. Bull., 30, 3580 (1982) esitetään joukko tiatsolidiinijohdannaisia. Tietyillä näissä julkaisuissa esitetyillä tiatsolidiinijohdannaisilla on kyky alentaa veren lipidi- ja sokeritasoja, vaikkakin nämä yhdisteet ovat hiukan myrkyllisiä.

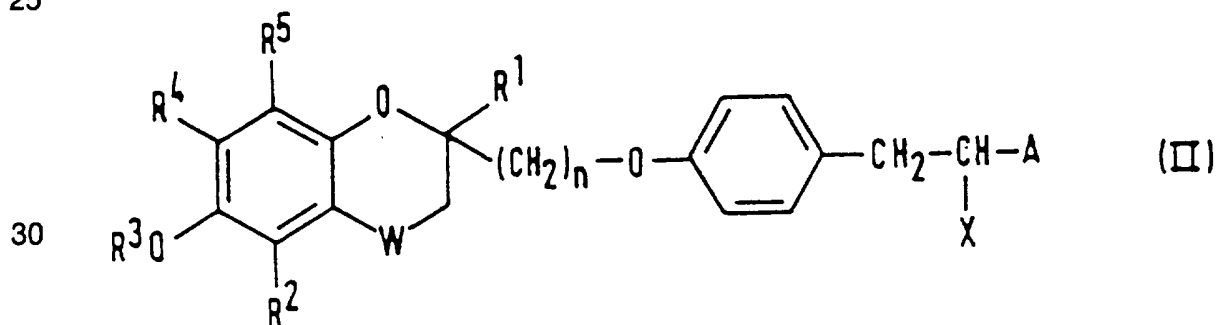
10 Olemme nyt keksineet sarjan uusia tiatsolidiinijohdannaisia, joilla samalla tavalla on kyky alentaa veren lipidi- ja sokeritasoja ja sen lisäksi niillä on joukko muita arvokkaita ominaisuuksia ja silti hyvin alhainen myrkyllisyys. Yleisesti keksinnön mukaisilla yhdisteillä on veren lipidiaineenvaihduntaa parantava vaikutus. Erityisesti yhdisteillä  
15 on kyky vähentää veren lipidiperoksidien, triglyseriidien ja kolesterolin tasoja.

Keksinnön mukainen prosessi em. yhdisteiden valmistamiseksi on pääasiassa tunnettu siitä, että:

20

(a) saatetaan halopropionihappojohdannainen, jolla on kaava (II):

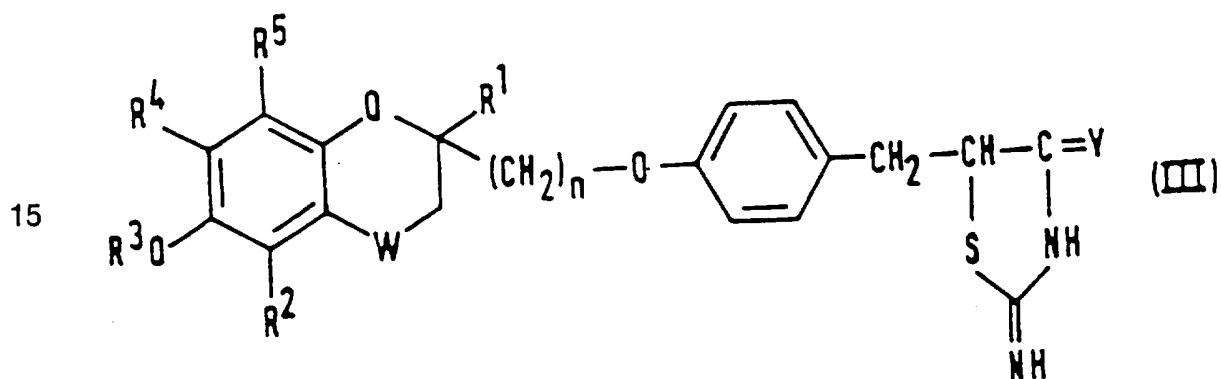
25



- 1 [missä:  
 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n$  ja  $W$  ovat kuten edellä on määritelty;  
 $X$  tarkoittaa halogeeniatomia; ja  
 $A$  tarkoittaa syanoryhmää, karboksiryhmää, alkoksikarbonyyliryhmää, karba-  
5 moyyliryhmää tai kaavan  $-COO(M)_m$  ryhmää, missä  $M$  tarkoittaa kationia ja  
 $m$  tarkoittaa kationin  $M$  valenssin käänteisarvoa]

reagoimaan tioureaan kanssa yhdisteen saamiseksi, jolla on kaava (III):

10



(jossa  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n, W$  ja  $Y$  ovat kuten edellä on määritelty)  
ja senjälkeen,

25

(b) mikäli tarpeellista, saatetaan mainittu yhdiste hydrolyysin alaiseksi  
(joka voi olla selektiivinen) mainitun kaavan (I) yhdisteen valmistami-  
seksi,

30

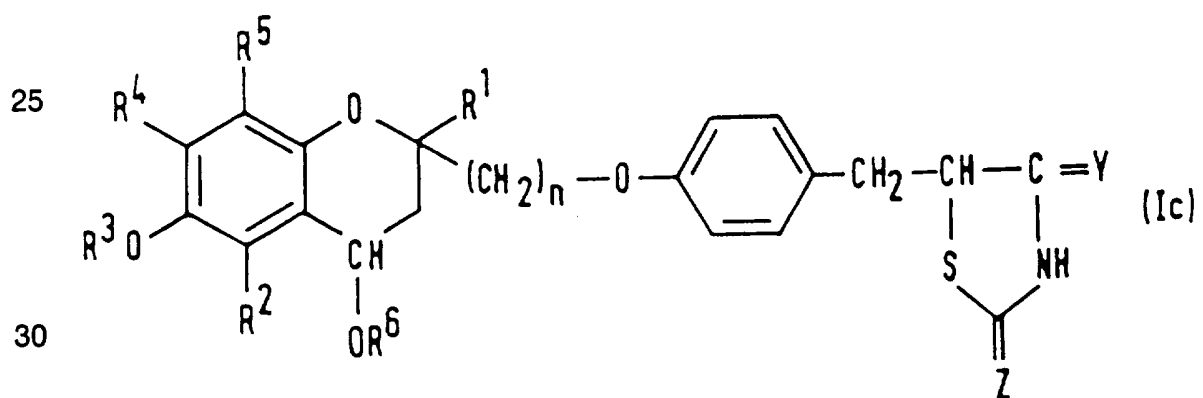
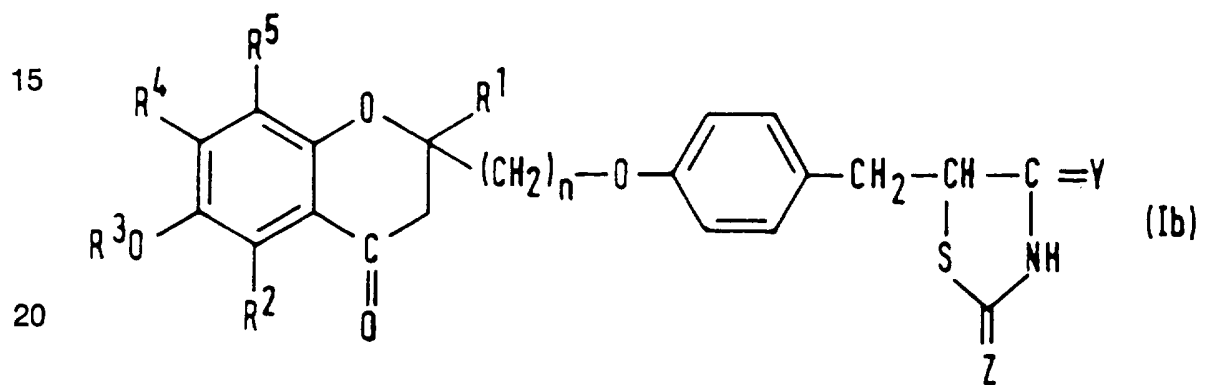
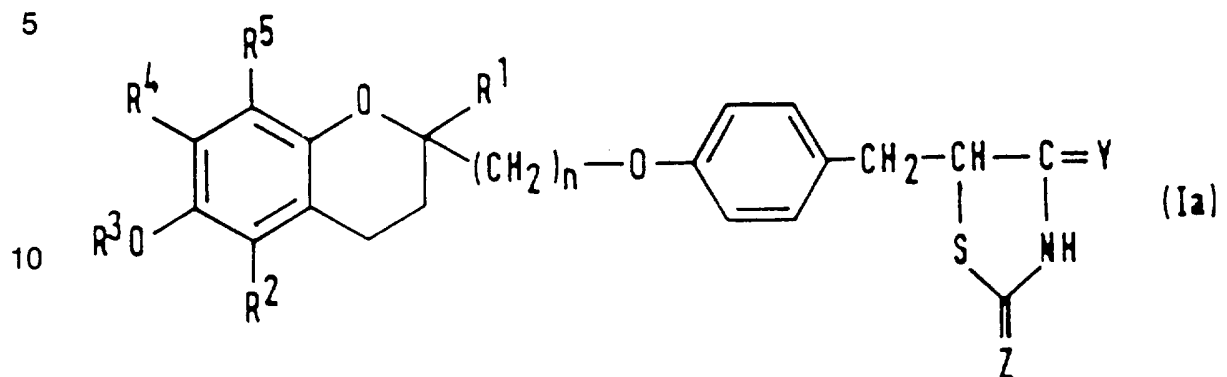
(c) valinnaisesti, jolloin  $W$  tarkoittaa ryhmää  $>C=O$ , pelkistetään vaiheis-  
sa (a) tai (b) valmistettu yhdiste yhdisteeksi, jossa  $W$  tarkoittaa ryhmää  
 $>CH-OH$ ,

35

(d) mikäli tarpeellista, muodostetaan tuotteen suola tai sen ilmeinen ke-  
miallinen ekvivalentti.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä, jotka ovat 5-[4-(kromomaanialkoksi)bent-

1 syyli]tiatsolidin johdannaisia, voidaan esittää kaavoilla (Ia), (Ib) ja (Ic):



35 (missä  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $n$ ,  $Y$  ja  $Z$  ovat kuten edellä on määritelty) ja ne sisältävät myös niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

1 Keksinnön mukaisissa yhdisteissä, missä  $R^1$  tai  $R^2$  tarkoittaa alkyyliryhmää, tämä voi olla suora tai haaroittunut alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomeja ja joka on mieluummin primäärinen tai sekundäärinen alkyyliryhmä, esimerkiksi ryhmä metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, 5 isobutyli, pentyyli tai isopentyyli.

Milloin  $R^3$  tarkoittaa  $C_1-C_3$  alkyylikarbonyyliä, esimerkkejä ovat formyyli, asetyyli, propionyyli. Milloin  $R^3$  tarkoittaa pyridiini-  
10 karbonyyliryhmää esimerkkejä ovat 3-pyridiini- ja 4-pyridiini-  
karbonyyli (nikotiini- ja 4-pyridiini-  
karbonyyli).

Kun  $R^4$  ja  $R$  tarkoittavat alkyyliryhmiä, ne voivat olla samoja tai erilaisia ja suoran tai haarautuneen ketjun alkyyliryhmiä. Niissä on 1-5 hiiliatomeja ja esimerkkejä ovat ryhmät metyyli, etyyli, propyyli, 15 isopropyyli, butyyli, isobutyli, t-butyli, pentyyli ja isopentyyli.

Kun  $R^4$  ja  $R^5$  tarkoittavat alkoksiryhmiä, ne voivat olla samoja tai erilaisia ja suoran tai haarautuneen ketjun omaavia ryhmiä, joissa mieluummin on 1-4 hiiliatomeja. Esimerkkejä ovat ryhmät metoksi, etoksi, propoksi, 20 isopropoksi ja butoksi.

Suositteluvia keksinnön mukaisten yhdisteiden luokkia ovat seuraavat:

(1) Yhdisteet, joissa Y tarkoittaa happiatomia;  $R^1$  ja  $R^2$  ovat samoja tai 25 erilaisia ja kumpikin tarkoittaa vetyatomeja tai  $C_1-C_5$  alkyyliryhmää;  $R^3$  tarkoittaa vetyatomeja,  $C_1-C_3$  alkyylikarbonyyliryhmää bentsoyyliryhmää;  $R^4$  ja  $R^5$  tarkoittaa vetyatomeja,  $C_1-C_5$  alkyyliryhmää tai  $C_1$ - tai  $C_2$ -alkoksiryhmää.

30 (2) Kohdassa (1) määritellyt yhdisteet, joissa:  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  ja  $R^5$  ovat samoja tai erilaisia ja kukin tarkoittaa vetyatomeja tai  $C_1-C_5$  alkyyliryhmää;  $n$  on 1 tai 2; ja W tarkoittaa  $-CH_2-$  tai CO-ryhmää.

(3) Yllä kohdassa (2) määritellyt yhdisteet, joissa  $R^3$  tarkoittaa vety-  
35 atomeja,  $C_1-C_3$  alkyylikarbonyyliryhmää, bentsoyyliryhmää tai nikotiini-  
yliryhmää.

1 (4) Kohdassa (3) on määritellyt yhdisteet, joissa:  $R^1$  ja  $R^4$  ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin tarkoittaa  $C_1-C_5$  alkoksiryhmää;  $R^2$  ja  $R^5$  ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin tarkoittaa vetyatomia tai metyyliiryhmää; ja  $R^3$  tarkoittaa vetyatomia tai  $C_1-C_3$  alkyylikarbonyyliryhmää.

5

(5) Yhdisteet, joissa: W tarkoittaa ryhmää  $-CH_2-$  tai  $>CO$ ; Y ja Z kumpikin tarkoittavat happiatomeja;  $\underline{n}$  on 1 tai 2;  $R^1$  ja  $R^4$  ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin tarkoittaa  $C_1-C_4$  alkyyliryhmää;  $R^2$  ja  $R^5$  ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin tarkoittaa vetyatomia tai metyyliiryhmää; ja  $R^3$  tarkoittaa vetyatomia tai  $C_1-C_3$  alkyylikarbonyyliryhmää.

10

(6) Kohdassa (5) määritellyt yhdisteet, joissa  $\underline{n}$  on 1.

(7) Kohdissa (5) tai (6) määritellyt yhdisteet, joissa W tarkoittaa ryhmää  $-CH_2-$ .

15

Suositteluvia tämän keksinnön yhdisteiden joukossa ovat ne, joissa:  $R^1$  on  $C_1-C_4$  alkyyliryhmä, mieluummin metyyli- tai isobutyyliryhmä, mieluummin metyyliiryhmä;  $R^2$  on vetyatomi tai  $C_1-C_4$  alkyyliryhmä, edullisesti vetyatomi tai metyyli- tai isopropyyliryhmä, mieluummin vetyatomia tai metyyliiryhmä, mieluummin metyyliiryhmä;  $R^3$  on vetyatomi,  $C_1-C_3$  alkyylikarbonyyliryhmä, bentsoyyliryhmä tai pyridiinikarbonyyliryhmä, edullisesti vetyatomi tai asetyyli-, bentsoyyli- tai nikotinooyyliryhmä, mieluummin vetyatomi tai asetyyli tai bentsoyyliryhmä, mieluummin vetyatomi tai asetyyliryhmä;  $R^4$  on vetyatomi,  $C_1-C_4$  alkyyliryhmä tai  $C_1$  tai  $C_2$  alkoksiryhmä, edullisesti metyyli-, isopropyyli-, t-butyyliryhmä tai metoksyryhmä, mieluummin metyyli- tai t-butyyliryhmä, mieluummin metyyliiryhmä;  $R^5$  on vetyatomi,  $C_1-C_4$  alkyyliryhmä tai  $C_1$  tai  $C_2$  alkoksiryhmä, edullisesti vetyatomi tai metyyli- tai metoksyryhmä, mieluummin vetyatomi tai metyyliiryhmä ja mieluummin metyyliiryhmä;  $\underline{n}$  on 1 tai 2, edullisesti 1; Y on happiatomi; Z on happiatomi tai iminoryhmä, mieluummin happiatomi; ja W on ryhmä  $-CH_2-$  tai  $>C=O$ , mieluummin ryhmä  $-CH_2-$ .

20

25

30

35 Spesifisiä esimerkkejä keksinnön mukaisista yhdisteistä annetaan seuraavassa luettelossa:



- 1 1. 5-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli]-  
tiatsolidin-2,4-dioni
2. 5- 4-(6-hydroksi-2,5,7-trimetyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli -  
5 tiatsolidin-2,4-dioni
3. 5-[4-(7-t-butyli-6-hydroksi-2-metyylikroman-2-yylietoksi)bentsyy-  
li]tiatsolidin-2,4-dioni
- 10 4. 5-[4-(6-hydroksi-2-metyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli]tiatsoli-  
din-2,4-dioni
5. 5-[4-(2-etyyli-6-hydroksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yylietoksi)bent-  
syyli]tiatsolidin-2,4-dioni
- 15 6. 5-[4-(6-hydroksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli]-  
tiatsolidin-2,4-dioni
7. 5-[4-(6-hydroksi-2,7,8-trimetyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli]-  
20 tiatsolidin-2,4-dioni
8. 5-[4-(6-hydroksi-7-isopropyli-2-metyylikroman-2-yylietoksi)bent-  
syyli]tiatsolidin-2,4-dioni
- 25 9. 5-[4-(6-hydroksi-5,7-di-isopropyli-2-metyylikroman-2-yylietoksi)-  
bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
10. 5-[4-(6-hydroksi-2-metyyli-7-propyylikroman-2-yylietoksi)bentsyy-  
li]tiatsolidin-2,4-dioni
- 30 11. 5-[4- 2-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yylietoksi)bentsyy-  
li]tiatsolidin-2,4-dioni
12. 5-[4- 2-(6-hydroksi-2,5,7-trimetyylikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli-  
35 tiatsolidin-2,4-dioni

- 1 13. 5- $\left\{4-\left[2-(7\text{-t-butyyli-6-hydroksi-2-metyylikroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyl}\right\}$ tiatsolidin-2,4-dioni
14. 5- $\left\{4-\left[2-(6\text{-hydroksi-2-metyylikroman-2-yyli})\text{etoksi bentsyyl}\right]\right\}$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 5
15. 5- $\left\{4-\left[2-(2\text{-etyyli-6-hydroksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyl}\right\}$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 10 16. 5- $\left\{4-\left[2-(6\text{-hydroksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyl}\right\}$ tiatsolidin-2,4-dioni
17. 5- $\left\{4-\left[2-(6\text{-hydroksi-5,7-di-isopropyli-2,8-dimetyylikroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyl}\right\}$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 15
18. 5- $\left\{4-\left[2-(6\text{-hydroksi-7-pentyyli-2-propyylikroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyl}\right\}$ tiatsolidin-2,4-dioni
19. 5- $\left[4-(6\text{-hydroksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyylikroman-2-yyli})\text{metoksi}\right]\text{bentsyyl}$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 20
20. 5- $\left[4-(6\text{-hydroksi-7,8-dimetoksi-5-metyylikroman-2-yyli})\text{metoksi}\right]\text{bentsyyl}$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 25 21. 5- $\left[4-(2\text{-etyyli-6-hydroksi-7,8-dimetoksi-5-metyylikroman-2-yyli})\text{metoksi}\right]\text{bentsyyl}$ tiatsolidin-2,4-dioni
22. 5- $\left[4-(6\text{-hydroksi-2,5-dimetyyli-7,8-metyleenidioksikroman-2-yyli})\text{metoksi}\right]\text{bentsyyl}$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 30
23. 5- $\left\{4-\left[2-(6\text{-hydroksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyylikroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyl}\right\}$ tiatsolidin-2,4-dioni
24. 5- $\left\{4-\left[3-(6\text{-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli})\text{propoksi}\right]\text{bentsyyl}\right\}$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 35

- 1 25. 5-{4-[3-(7-t-butyyli-6-hydroksikroman-2-yyli)propoksi] bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni
26. 5-[4-(6-hydroksikroman-2-yyli)metoksi] bentsyyli] tiatsolidin-2,4-dioni
- 5
27. 5-[4-(6-hydroksi-2,7-dimetyylikroman-2-yyli)metoksi] bentsyyli] tiatsolidin-2,4-dioni
- 10 28. 5-[4-(6-hydroksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yyli)metoksi] bentsyyli] tiatsolidin-2,4-dioni
29. 5-[4-(7-t-butyyli-6-hydroksi-2-isopropylikroman-2-yyli)metoksi] bentsyyli] tiatsolidin-2,4-dioni
- 15 30. 5-[4-(6-hydroksi-2-isobutyli-5,7,8-trimetyylikroman-2-yyli)metoksi] bentsyyli] tiatsolidin-2,4-dioni
31. 5-[4-(6-hydroksi-2-isobutyli-7-isopropylikroman-2-yyli)metoksi] bentsyyli] tiatsolidin-2,4-dioni
- 20 32. 5-[4-(6-hydroksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yyli)metoksi] bentsyyli] tiatsolidin-2,4-dioni
- 25 33. 5-[4-(6-hydroksi-2-isopentyli-5,7-dimetyylikroman-2-yyli)metoksi] bentsyyli] tiatsolidin-2,4-dioni
34. 5-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)metoksi] bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
- 30 35. 5-[4-(6-hydroksi-5,7-di-isopropyli-2-metyylikroman-2-yyli)metoksi] bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
- 35 36. 5-[4-(7-t-butyyli-6-hydroksi-2-metyylikroman-2-yyli)metoksi] bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni

- 1 37. 5-[4-(6-hydroksi-2-metyylikroman-2-yylimetoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
38. 5-[4-(2-etyyli-6-hydroksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yylimetoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
- 5
39. 5-[4-(6-hydroksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyylikroman-2-yylimetoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
- 10 40. 5-[4-(6-hydroksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yylimetoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
41. 5-[4-(2-etyyli-6-hydroksi-7,8-dimetoksi-5-metyylikroman-2-yylimetoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
- 15 42. 5-[4-(6-hydroksi-2,7-dimetyylikroman-2-yylimetoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
43. 5-[4-[2-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
- 20 44. 5-[4-[2-(6-hydroksi-2-metyylikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
- 25 45. 5-[4-[2-(7-t-butyyli-6-hydroksi-2-metyylikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
46. 5-[4-[2-(hydroksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyylikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
- 30 47. 5-[4-[2-(2-etyyli-6-hydroksi-7,8-dimetoksi-5-metyylikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
48. 5-[4-[2-(6-hydroksi-7,8-dimetoksi-5-metyylikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
- 35

- 1 49. 5- $\left\{4-\left[3-(6\text{-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli})\text{propoksi}\right]\text{bentsyyl}\right\}$ -2-iminotiatsolidin-4-oni
50. 5- $\left[4-(6\text{-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli}\text{metoksi})\text{bentsyyl}\right]$ -  
5 2-4-di-iminotiatsolidin
51. 5- $\left[4-(6\text{-hydroksi-2,5,7-trimetyylikroman-2-yyli}\text{metoksi bentsyyl})\right]$ -2-  
4-di-iminotiatsolidin
- 10 52. 5- $\left[4-(7\text{-t-butyyli-6-hydroksi-2-metyylikroman-2-yyli}\text{metoksi})\text{bentsyyl}\right]$ -2,4-di-iminotiatsolidin
53. 5- $\left[4-(6\text{-hydroksi-2-metyylikroman-2-yyli}\text{metoksi})\text{bentsyyl}\right]$ -2,4-di-  
iminotiatsolidin
- 15 54. 5- $\left[4-(7\text{-t-butyyli-6-hydroksikroman-2-yyli}\text{metoksi})\text{bentsyyl}\right]$ -2,4-di-  
iminotiatsolidin
55. 5- $\left[4-(6\text{-hydroksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyylikroman-2-yyli}\text{metoksi})\text{bentsyyl}\right]$ -2,4-di-iminotiatsolidin  
20
56. 5- $\left[4-(6\text{-hydroksi-7,8-dimetoksi-5-metyylikroman-2-yyli}\text{metoksi})\text{bentsyyl}\right]$ -2,4-di-iminotiatsolidin
- 25 57. 5- $\left[4-(2\text{-etyyli-6-hydroksi-7,8-dimetoksi-5-metyylikroman-2-yyli}\text{metoksi})\text{bentsyyl}\right]$ -2,4-di-iminotiatsolidin
58. 5- $\left[4-(6\text{-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]$ -2,4-di-iminotiatsolidin  
30
59. 5- $\left\{4-\left[2-(7\text{-t-butyyli-6-hydroksi-2-metyylikroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyl}\right\}$ -2,4-di-iminotiatsolidin
60. 5- $\left\{4-\left[2-(6\text{-hydroksi-2-metyylikroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyl}\right\}$ -2,4-  
35 di-iminotiatsolidin

- 1 61. 5- $\left\{4-\left[3-(6\text{-hydroksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyylikroman-2-yyli})\text{propoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$ -2,4-di-iminotiatsolidin
62. 5- $\left[4-(6\text{-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli})\text{metoksi}\right]\text{bentsyyli}$  tiatsolidin-2,4-dioni
- 5
63. 5- $\left[4-(6\text{-bentsyylioksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli})\text{metoksi}\right]\text{bentsyyli}$  tiatsolidin-2,4-dioni
- 10 64. 5- $\left[4-(6\text{-asetoksi-7-t-butyyli-2-metyylikroman-2-yyli})\text{metoksi}\right]\text{bentsyyli}$  tiatsolidin-2,4-dioni
65. 5- $\left[4-(6\text{-asetoksi-2-metyylikroman-2-yyli})\text{metoksi}\right]\text{bentsyyli}$  tiatsolidin-2,4-dioni
- 15 66. 5- $\left[4-(2\text{-etyyli-6-isobutyryylioksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yyli})\text{metoksi}\right]\text{bentsyyli}$  tiatsolidin-2,4-dioni
67. 5- $\left[4-(6\text{-butyryylioksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli})\text{metoksi}\right]\text{bentsyyli}$  tiatsolidin-2,4-dioni
- 20 68. 5- $\left\{4-\left[2-(6\text{-m-fluorobentsyylioksi-2,5,7-trimetyylikroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$  tiatsolidin-2,4-dioni
- 25 69. 5- $\left\{4-\left[2-(6\text{-akrylyylioksi-7-t-butyyli-2-metyylikroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$  tiatsolidin-2,4-dioni
70. 5- $\left\{4-\left[2-(6\text{-heptanyylioksi-2-metyylikroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$  tiatsolidin-2,4-dioni
- 30 71. 5- $\left\{4-\left[2-(6\text{-p-aminobentsyylioksi-2-etyyli-5,7,8-trimetyylikroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$  tiatsolidin-2,4-dioni
72. 5- $\left\{4-\left[2-(5,7,8\text{-trimetyyli-6-3'-tenyylioksikroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$  tiatsolidin-2,4-dioni
- 35

- 1 73. 5- $\left\{4-\left[2-(6-2'-\text{furyylioksi-5,7-di-isopropyli-2,8-dimetyyliroman-2-yyl})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}\text{tiatsolidin-2,4-dioni}$
74. 5- $\left\{4-\left[2-(6-\text{-naftoyylioksi-7-pentyli-2-propylikroman-2-yyl})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}\text{tiatsolidin-2,4-dioni}$
- 5
75. 5- $\left[4-(2,5,7,8\text{-tetrametyyli-6-nikotinoyylioksikroman-2-yylimetoksi})\text{-bentsyyli}\right]\text{tiatsolidin-2,4-dioni}$
- 10 76. 5- $\left\{4-\left[6-(3,5\text{-dikloroibentsoylioksi})-7,8\text{-dimetoksi-5-metyyliroman-2-yylimetoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}\text{tiatsolidin-2,4-dioni}$
77. 5- $\left[4-(2\text{-etyyli-7,8-dimetoksi-5-metyyli-6-valeryylioksikroman-2-yylimetoksi})\text{bentsyyli}\right]\text{tiatsolidin-2,4-dioni}$
- 15 78. 5- $\left[4-(6\text{-isonikotinoyylioksi-2,5-dimetyyli-7,8-metyleeniksikroman-2-yylimetoksi})\text{bentsyyli}\right]\text{tiatsolidin-2,4-dioni}$
79. 5- $\left\{4-\left[2-(7,8\text{-dimetoksi-2,5-dimetyyli-6-p-nitrobentsoylioksikroman-2-yyl})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}\text{tiatsolidin-2,4-dioni}$
- 20 80. 5- $\left\{4-\left[3-(6\text{-o-klooribentsoylioksi-2,5,7,8-tetrametylikroman-2-yyl})\text{propoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}\text{tiatsolidin-2,4-dioni}$
- 25 81. 5- $\left\{4-\left[3-(7\text{-t-butyyli-6-m-dimetyyliaminobentsoylioksi-5-metyyliroman-2-yyl})\text{propoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}\text{tiatsolidin-2,4-dioni}$
82. 5- $\left[4-(6\text{-asetoksikroman-2-yylimetoksi})\text{bentsyyli}\right]\text{tiatsolidin-2,4-dioni}$
- 30 83. 5- $\left[4-(6\text{-asetoksi-2,7-dimetylikroman-2-yylimetoksi})\text{bentsyyli}\right]\text{tiatsolidin-2,4-dioni}$
84. 5- $\left[4-(6\text{-asetoksi-2,5,7,8-tetrametylikroman-2-yylimetoksi})\text{bentsyyli}\right]\text{tiatsolidin-4-oni}$
- 35

- 1 85. 5-[4-(6-asetoksi-5,7-di-isopropyli-2-metyylikroman-2-yylimetoksi)-  
bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
86. 5-{4-[7-t-butyyli-6-(3,5-di-t-butyyli-4-hydroksibentsoyylioksi-2-  
5 metyylikroman-2-yylimetoksi]bentsyyli}-2-iminotiatsolidin-4-oni
87. 5-[4-(6-asetoksi-2-metyylikroman-2-yylimetoksi)bentsyyli]-2-imino-  
tiatsolidin-4-oni
- 10 88. 5-[4-(2-etyyli-5,7,8-trimetyyli-6-fenyliasetoksikroman-2-yyli-  
metoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
89. 5-[4-(6-sinamoyylioksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyylikroman-2-  
yylimetoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
- 15 90. 5-[4-(6-m-klorobentsoyylioksi-7,8-dimetoksi-5-metyylikroman-2-  
yylimetoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
91. 5-[4-(2-etyyli-7,8-dimetoksi-5-metyyli-6-valeryylioksikroman-2-  
20 yylimetoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
92. 5-[4-(6-asetoksi-2,7-dimetyylikroman-2-yylimetoksi)bentsyyli]-2-  
iminotiatsolidin-4-oni
- 25 93. 5-{4-[2-(6-o-metoksibentsoyylioksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-  
yyli)etoksi]bentsyyli}-2-iminotiatsolidin-4-oni
94. 5-{4-[2-(2-metyyli-6-pivaloyylioksikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli}-  
2-iminotiatsolidin-4-oni
- 30 95. 5-{4-[2-(7-t-butyyli-2-metyyli-6-propionyylioksikroman-2-yyli)etok-  
si]bentsyyli}-2-iminotiatsolidin-4-oni
96. 5-{4-[2-(6-etoksikarbonyylioksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyylikroman-  
35 2-yyli)etoksi]bentsyyli}-2-iminotiatsolidin-4-oni



- 1 97. 5- $\left\{4-\left[2-(6\text{-p-klorofenyyliaasetoksi-2-etyyli-7,8-dimetoksi-5-metyyli-kroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$ -2-iminotiatsolidin-4-oni
98. 5- $\left\{4-\left[2-(7,8\text{-dimetoksi-5-metyyli-6-3'-fenyylipropionyylioksi-kroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$ -2-iminotiatsolidin-4-oni
- 5 2-yyli)
99. 5- $\left\{4-\left[3-(6\text{-bentsyylioksi-karboonylioksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli})\text{propoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$ -2-iminotiatsolidin-4-oni
- 10 100. 5- $\left[4-(6\text{-bentsyylioksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli}-\text{metoksi})\text{-bentsyyli}\right]$ -2,4-di-iminotiatsolidin
101. 5- $\left[4-(6\text{-sykloheksaanikarboonylioksi-2,5,7-trimetyylikroman-2-yyli}-\text{metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ -2,4-di-iminotiatsolidin
- 15 102. 5- $\left[4-(6\text{-asetoksi-7-t-butyyli-2-metyylikroman-2-yyli}-\text{metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ -2,4-di-iminotiatsolidin
103. 5- $\left[4-(6\text{-asetoksi-2-metyylikroman-2-yyli}-\text{metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ -2,4-
- 20 di-iminotiatsolidin
104. 5- $\left[4-(6\text{-asetoksi-7-t-butyylikroman-2-yyli}-\text{metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ -2,4-di-iminotiatsolidin
- 25 105. 5- $\left[4-(6\text{-asetoksi-2,7-dimetyylikroman-2-yyli}-\text{metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ -2,4-di-iminotiatsolidin
106. 5- $\left[4-(6\text{-asetoksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyylikroman-2-yyli}-\text{metoksi})\text{-bentsyyli}\right]$ -2,4-di-iminotiatsolidin
- 30 107. 5- $\left[4-(6\text{-asetoksi-7,8-dimetoksi-5-metyylikroman-2-yyli}-\text{metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ -2,4-di-iminotiatsolidin
108. 5- $\left[4-(6\text{-asetoksi-2-etyyli-7,8-dimetoksi-5-metyylikroman-2-yyli}-\text{metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ -2,4-di-iminotiatsolidin
- 35

- 1 109. 5- $\left\{4-\left[2-(6\text{-metoksykarbonyylioksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$ -2,4-di-iminotiatsolidin
110. 5- $\left\{4-\left[2-(7\text{-t-butyyli-6-syklopentaanikarbonyylioksi-2-metyyli-kroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$ -2,4-di-iminotiatsolidin
- 5
111. 5- $\left\{4-\left[2-(6\text{-formyylioksi-2-metyylikroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$ -2,4-di-iminotiatsolidin
- 10 112. 5- $\left\{4-\left[3-(6\text{-metakryloyylioksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyylikroman-2-yyli})\text{propoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$ -2,4-di-iminotiatsolidin
113. 5- $\left[4-(6\text{-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yyli-metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 15
114. 5- $\left[4-(4,6\text{-dihydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli}-\text{metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 20 115. 5- $\left[4-(6\text{-hydroksi-2,5,7-trimetyyli-4-oksokroman-2-yyli}-\text{metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ tiatsolidin-2,4-dioni
116. 5- $\left[4-(7\text{-t-butyyli-6-hydroksi-2-metyyli-4-oksokroman-2-yyli}-\text{metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 25 117. 5- $\left[4-(7\text{-t-butyyli-4,6-dihydroksi-2-metyylikroman-2-yyli}-\text{metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ tiatsolidin-2,4-dioni
118. 5- $\left[4-(6\text{-hydroksi-2-metyyli-4-oksokroman-2-yyli}-\text{metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 30
119. 5- $\left[4-(2\text{-etyyli-6-hydroksi-5,7,8-trimetyyli-4-oksokroman-2-yyli}-\text{metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 35 120. 5- $\left[4-(2\text{-etyyli-4,6-dihydroksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yyli}-\text{metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ tiatsolidin-2,4-dioni

- 1 121. 5-[4-(6-hydroksi-5,7,8-trimetyyli-4-oksokroman-2-yylietoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
122. 5-[4-(6-hydroksi-2,7,8-trimetyyli-4-oksokroman-2-yylietoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
- 5
123. 5-[4-(6-hydroksi-7-isopropyyli-2-metyyli-4-oksokroman-2-yylietoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
- 10 124. 5-[4-(6-hydroksi-5,7-di-isopropyyli-2-metyyli-4-oksokroman-2-yylietoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
125. 5-[4-(6-hydroksi-2-metyyli-4-okso-7-propyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
- 15
126. 5-[4-2-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
127. 5-{4-[2-(4,6-dihydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)etoksi]-bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni
- 20
128. 5-{4-[2-(6-hydroksi-2,5,7-trimetyyli-4-oksokroman-2-yyli)etoksi]-bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni
- 25 129. 5-{4-[2-(7-t-butyyli-6-hydroksi-2-metyyli-4-oksokroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni
130. 5-{4-[2-(7-t-butyyli-4,6-dihydroksi-2-metyylikroman-2-yyli)etoksi]-bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni
- 30
131. 5-{4-[2-(6-hydroksi-2-metyyli-4-oksokroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni
132. 5-{4-[2-(2-etyyli-6-hydroksi-5,7,8-trimetyyli-4-oksokroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni
- 35

- 1 133. 5- $\left\{4-\left[2-(6\text{-hydroksi-5,7,8-trimetyyli-4-oksokroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]-\text{bentsyyli}\right\}$ tiatsolidin-2,4-dioni
134. 5- $\left\{4-\left[2-(6\text{-hydroksi-5,7-di-isopropyli-2,8-dimetyyli-4-oksokroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 5
135. 5- $\left\{4-\left[2-(6\text{-hydroksi-4-okso-7-pentyyli-2-propyylikroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 10 136. 5- $\left[4-(6\text{-hydroksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyyli-4-oksokroman-2-yyli-metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ tiatsolidin-2,4-dioni
137. 5- $\left[4-(6\text{-hydroksi-7,8-dimetoksi-5-metyyli-4-oksokroman-2-yyli-metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 15
138. 5- $\left[4-(2\text{-etyyli-6-hydroksi-7,8-dimetoksi-5-metyyli-4-oksokroman-2-yyli-metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ tiatsolidin-2,4-dioni
139. 5- $\left[4-(6\text{-hydroksi-2,5-dimetyyli-7,8-metyleenidioksi-4-oksokroman-2-yyli-metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 20
140. 5- $\left\{4-\left[2-(6\text{-hydroksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyyli-4-oksokroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 25 141. 5- $\left\{4-\left[3-(6\text{-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yyli})\text{propoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$ tiatsolidin-2,4-dioni
142. 5- $\left\{4-\left[3-(7\text{-t-butyyli-6-hydroksi-4-oksokroman-2-yyli})\text{propoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 30
143. 5- $\left[4-(6\text{-hydroksi-4-oksokroman-2-yyli-metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ tiatsolidin-2,4-dioni
144. 5- $\left[4-(6\text{-hydroksi-2,7-dimetyyli-4-oksokroman-2-yyli-metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 35

- 1 145. 5-[4-(6-hydroksi-5,7,8-trimetyyli-4-okso-2-propyylikroman-2-yyli-  
metoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
146. 5-[4-(7-t-butyli-6-hydroksi-2-isopropyli-4-oksokroman-2-yyli-  
5 metoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
147. 5-[4-(2-butyli-6-hydroksi-5,7,8-trimetyyli-4-oksokroman-2-yyli-  
metoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
- 10 148. 5-[4-(6-hydroksi-2-isobutyli-5,7,8-trimetyyli-4-oksokroman-2-  
yylietoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
149. 5-[4-(4,6-dihydroksi-2-isobutyli-5,7,8-trimetyylikroman-2-yyli-  
metoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
- 15 150. 5-[4-(2-t-butyli-6-hydroksi-5,7,8-trimetyyli-4-oksokroman-2-yyli-  
metoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
151. 5-[4-(6-hydroksi-2-isobutyli-7-isopropyli-4-oksokroman-2-yyli-  
20 metoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
152. 5-[4-(6-hydroksi-5,7-dimetyyli-4-okso-2-pentyylikroman-2-yyli-  
metoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
- 25 153. 5-[4-(6-hydroksi-5,7,8-trimetyyli-2-pentyli-4-oksokroman-2-yyli-  
metoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
154. 5-[4-(6-hydroksi-2-isopentyli-5,7,8-trimetyyli-4-oksokroman-2-  
yylietoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
- 30 155. 5-{4-[6-hydroksi-5,7,8-trimetyyli-2-(2-metyylibutyli)-4-okso-  
kroman-2-yylietoksi]bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni
156. 5-{4-[2-(2,2-dimetyylipropyli)-6-hydroksi-5,7,8-trimetyyli-4-  
35 oksokroman-2-yylietoksi]bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni

- 1 157. 5-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yyli-  
metoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
158. 5-[4-(6-hydroksi-5,7-di-isopropyli-2-metyyli-4-oksokroman-2-yyli-  
5 metoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
159. 5-[4-(7-t-butyyli-6-hydroksi-2-metyyli-4-oksokroman-2-yyli-  
metoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
- 10 160. 5-[4-(6-hydroksi-2-metyyli-4-oksokroman-2-yyli-  
metoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
161. 5-[4-(2-etyyli-6-hydroksi-5,7,8-trimetyyli-4-oksokroman-2-yyli-  
metoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
- 15 162. 5-[4-(6-hydroksi-2-isobutyyli-5,7,8-trimetyyli-4-oksokroman-2-  
yyli-  
metoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
163. 5-[4-(6-hydroksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyyli-4-oksokroman-2-yyli-  
20 metoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
164. 5-[4-(6-hydroksi-5,7,8-trimetyyli-4-oksokroman-2-yyli-  
metoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
- 25 165. 5-[4-(2-etyyli-6-hydroksi-7,8-dimetoksi-5-metyyli-4-oksokroman-2-  
yyli-  
metoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
166. 5-[4-(6-hydroksi-2,7-dimetyyli-4-oksokroman-2-yyli-  
30 metoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
167. 5-{4-[2-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yyli)etok-  
si]bentsyyli}-2-iminotiatsolidin-4-oni
168. 5-{4-[2-(6-hydroksi-2-metyyli-4-oksokroman-2-yyli)etoksi]bentsyy-  
35 li}-2-iminotiatsolidin-4-oni

- 1 169. 5- $\left\{4-\left[2-(7\text{-}t\text{-butyyli-6-hydroksi-2-metyyli-4-oksokroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$ -2-iminotiatsolidin-4-oni
170. 5- $\left\{4-\left[2-(6\text{-hydroksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyyli-4-oksokroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$ -2-iminotiatsolidin-4-oni
- 5
171. 5- $\left\{4-\left[2-(2\text{-etyyli-6-hydroksi-7,8-dimetoksi-5-metyyli-4-oksokroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$ -2-iminotiatsolidin-4-oni
- 10 172. 5- $\left\{4-\left[2-(6\text{-hydroksi-7,8-dimetoksi-5-metyyli-4-oksokroman-2-yyli})\text{-etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$ -2-iminotiatsolidin-4-oni
173. 5- $\left\{4-\left[3-(6\text{-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yyli})\text{propoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$ -2-iminotiatsolidin-4-oni
- 15 174. 5- $\left[4-(6\text{-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yyli}\text{metoksi})\text{-bentsyyli}\right]$ -2,4-di-iminotiatsolidin
175. 5- $\left[4-(6\text{-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yyli}\text{metoksi})\text{-bentsyyli}\right]$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 20 176. 5- $\left[4-(6\text{-asetoksi-4-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli}\text{metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 25 177. 5- $\left[4-(6\text{-diasetoksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli}\text{metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ tiatsolidin-2,4-dioni
178. 5- $\left[4-(6\text{-asetoksi-4-bentsoyylioksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli}\text{metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 30 179. 5- $\left[4-(4\text{-asetoksi-6-bentsoyylioksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli}\text{metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ tiatsolidin-2,4-dioni
180. 5- $\left[4-(4,6\text{-dibentsoyylioksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli}\text{metoksi})\text{bentsyyli}\right]$ tiatsolidin-2,4-dioni
- 35

- 1 181. 5-[4-(2-etyyli-4,6-di-isobutyryylioksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yylimetoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
182. 5-[4-(4,6-dibutyryylioksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yylimetoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
183. 5-{4-[2-(6-m-fluorobentsoyylioksi-4-heptanoyylioksi-2,5,7-trimetyylikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni
- 10 184. 5-{4-[2-(4,6-diakryloyylioksi-7-t-butyli-2-metyylikroman-2-yyli)-etoksi]bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni
185. 5-{4-[2-(4-m-fluorobentsoyylioksi-6-heptanoyylioksi-2-metyylikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni
- 15 186. 5-{4-[2-(5,7,8-trimetyyli-4,6-bis 3-thenoyylioksi kroman-2-yyli)-etoksi]bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni
187. 5-{4-[2-(4,6-bis{2-furoyylioksi}-5,7-di-isopropyli-2,8-dimetyylikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni
- 20 188. 5-[4-(2,5,7,8-tetrametyyli-4,6-dinikotinoyylioksikroman-2-yylimetoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
- 25 189. 5-{4-[4,6-bis(3,5-diklorobentsoyylioksi)-7,8-dimetoksi-5-metyylikroman-2-yylimetoksi]bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni
190. 5-[4-(2-etyyli-7,8-dimetoksi-5-metyyli-4,6-divaleryylioksikroman-2-yylimetoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
- 30 191. 5-{4-[7-t-butyli-6-(3,5-di-t-butyli-4-hydroksi-bentsyylioksi)-2-metyyli-4-oksokroman-2-yylimetoksi]bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni
192. 5-[4-(2-etyyli-5,7,8-trimetyyli-4-okso-6-fenyliasetoksikroman-2-yylimetoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni
- 35



- 1 193. 5-[4-(6-sin**n**namoyylioksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyyli-4-oksokroman-2-yyli**m**etoksi)bentsyyli] tiatsolidin-2,4-dioni
194. 5-[4-(6-m**m**-klorobentsooyylioksi-7,8-dimetoksi-5-metyyli-4-oksokroman-2-yyli**m**etoksi)bentsyyli] tiatsolidin-2,4-dioni
- 5
195. 5-[4-(2-etyyli-7,8-dimetoksi-5-metyyli-4-okso-6-valeryylioksikroman-2-yyli**m**etoksi)bentsyyli] tiatsolidin-2,4-dioni
- 10 196. 5-{4-[2-(6-o**o**-metoksibentsooyylioksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yyli)etoksi] bentsyyli}-2-iminotiatsolidin-4-oni
197. 5-{4-[2-(2-metyyli-4-okso-6-pivaloyylioksikroman-2-yyli)etoksi] bentsyyli} tiatsolidin-2,4-dioni
- 15
198. 5-{4-[2-(7-t-butyyli-2-metyyli-4-okso-6-propionyylioksikroman-2-yyli)etoksi] bentsyyli} tiatsolidin-2,4-dioni
199. 5-{4-[2-(6-etoksikarbonyylioksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyyli-4-okso-20 kroman-2-yyli)etoksi] bentsyyli} tiatsolidin-2,4-dioni
200. 5-{4-[2-(6-p**p**-klorofenyliasetoksi-2-etyyli-7,8-dimetoksi-5-metyyli-4-oksokroman-2-yyli)etoksi] bentsyyli} tiatsolidin-2,4-dioni
- 25 201. 5-[4-{2-[7,8-dimetoksi-5-metyyli-4-okso-6-(3-fenyylipropionyylioksi)-kroman-]2-yyli} etoksi] bentsyyli tiatsolidin-2,4-dioni
202. 5-[4-(6-sykloheksaanikarbonyylioksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-okso-20 kroman-2-yyli**m**etoksi)bentsyyli] -2,4-di-iminotiatsolidin
- 30
203. 5-[4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yyli**m**etoksi)-bentsyyli] -2-iminotiatsolidin-4-oni
204. 5-[4-(6-asetoksi-7-t-butyyli-2-metyyli-4-oksokroman-2-yyli**m**etoksi)-35 bentsyyli] -2-iminotiatsolidin-4-oni

1 205. 5-[4-(6-asetoksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yyli)metoksi]bentsyyli]-  
2-iminotiatsolidin-4-oni

206. 5-{4-[2-(6-asetoksi-7-t-butyyli-2-metyylikroman-2-yyli)etoksi]bent-  
5 syyli}-2-iminotiatsolidin-4-oni

207. 5-{4-[2-(6-asetoksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyylikroman-2-yyli)etok-  
si]bentsyyli}-2-iminotiatsolidin-4-oni

10 208. 5-{4-[2-(2,5,7,8-tetrametyyli-6-nikotinoyylioksikroman-2-yyli)etok-  
si]bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni

Edelläluetelluista yhdisteistä suositeltavia yhdisteitä ovat yhdisteet  
1,5,6,11,13,23,27,30,34,36,38,40,42,62,63,67,75,113,116,148,157,159,162,  
15 175,205,206 ja 207. Suositeltavimmat yhdisteet ovat 1,5,13,30,62,67,113  
ja 116 ja kaikkein suositeltavimpia ovat yhdisteet n:o 1 ja 62.

Keksinnön eri yhdisteet voivat esiintyä tautomeerien muodossa. Esimerkik-  
si ne keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa Z tarkoittaa iminoryhmää ja Y  
20 happiatomia, voivat esiintyä tautomeerien (IV), (IVa) ja (IVb) muodossa:

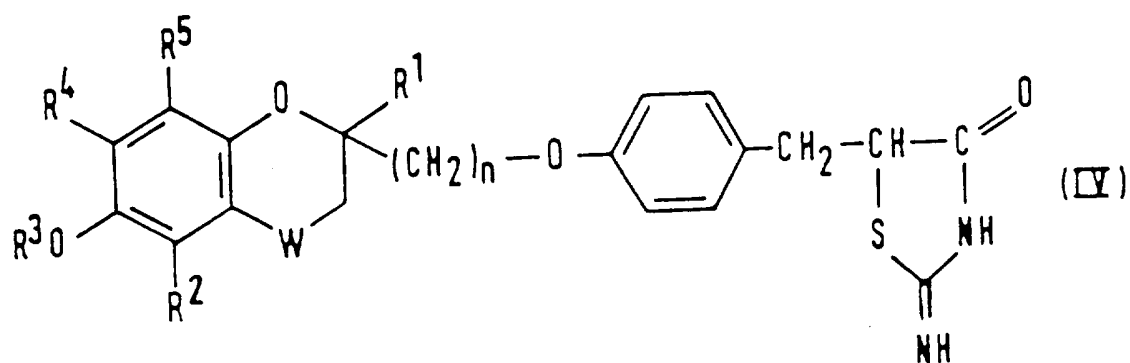
25

30

35

1

5

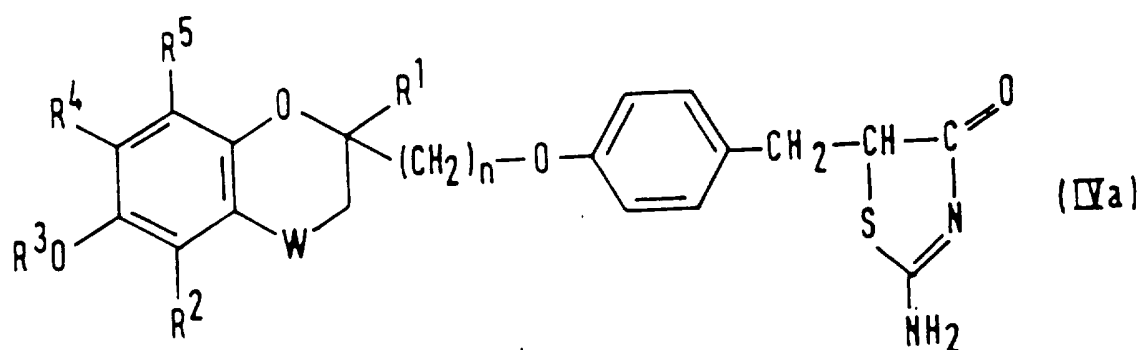


10



15

20

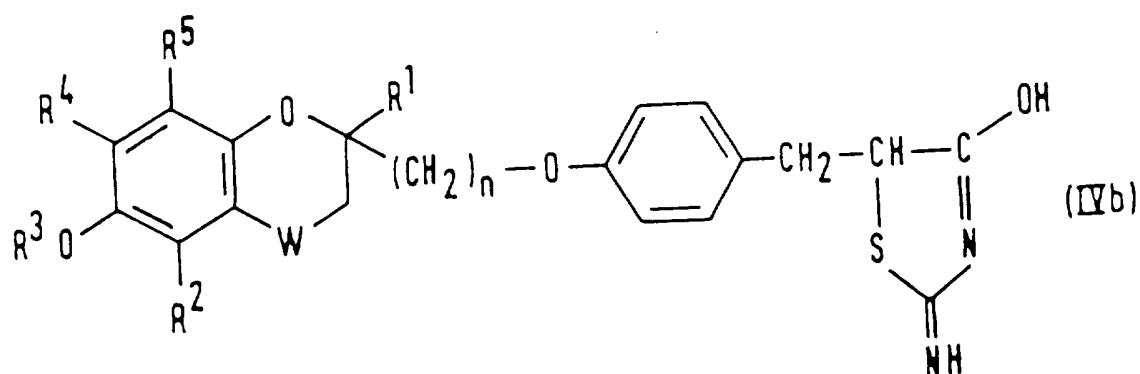


25

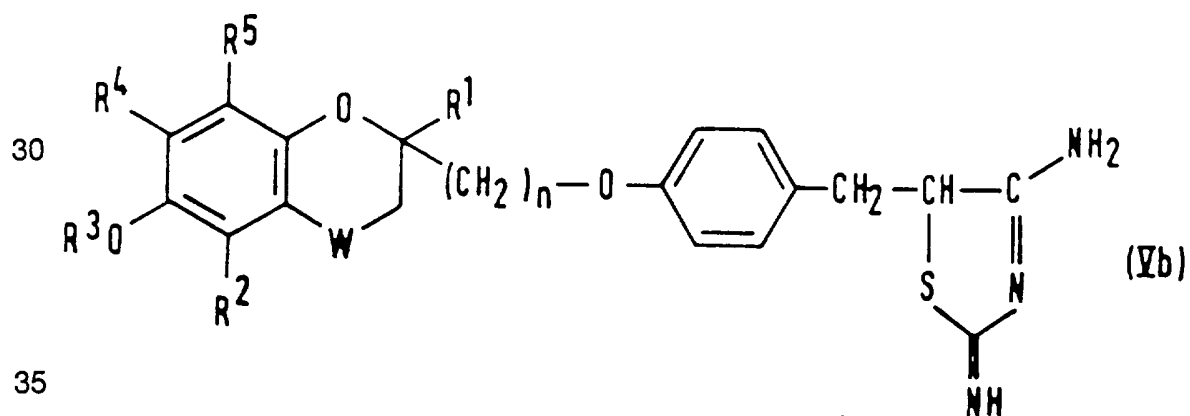
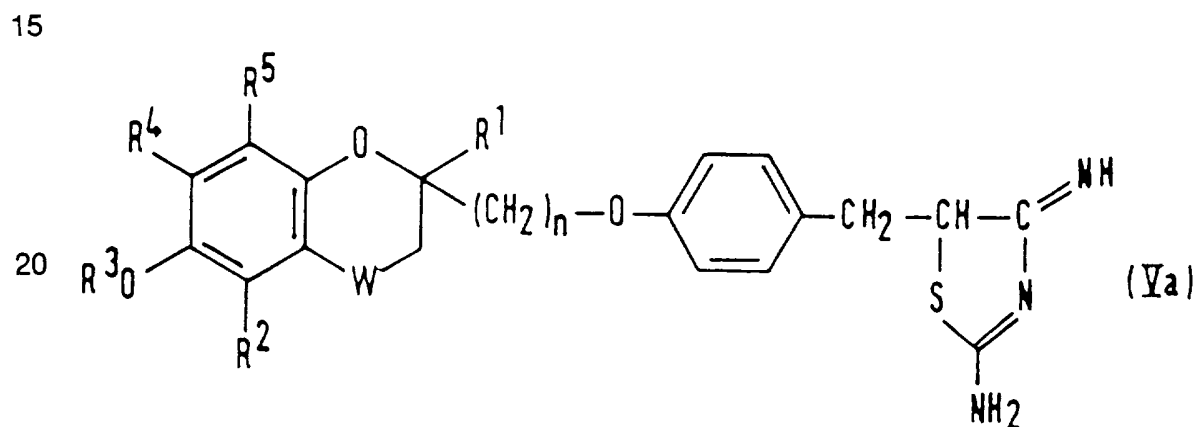
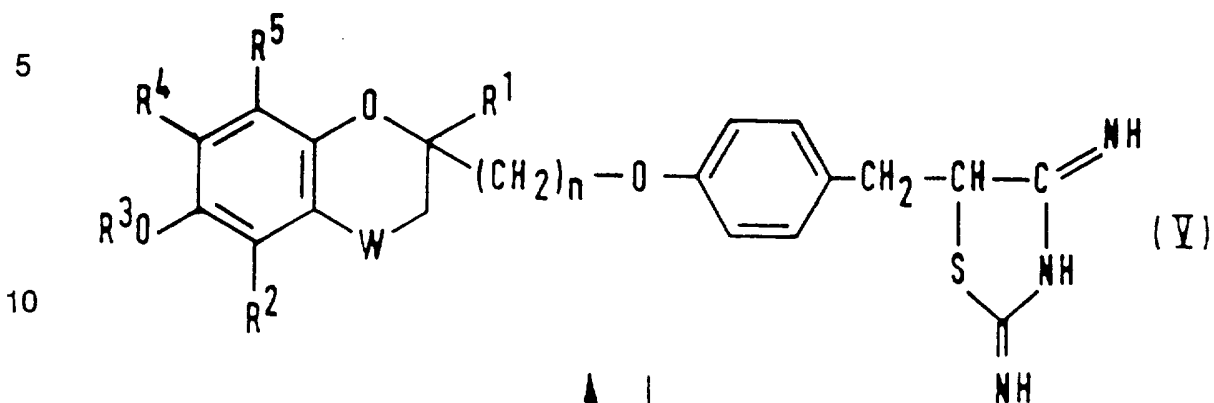


30

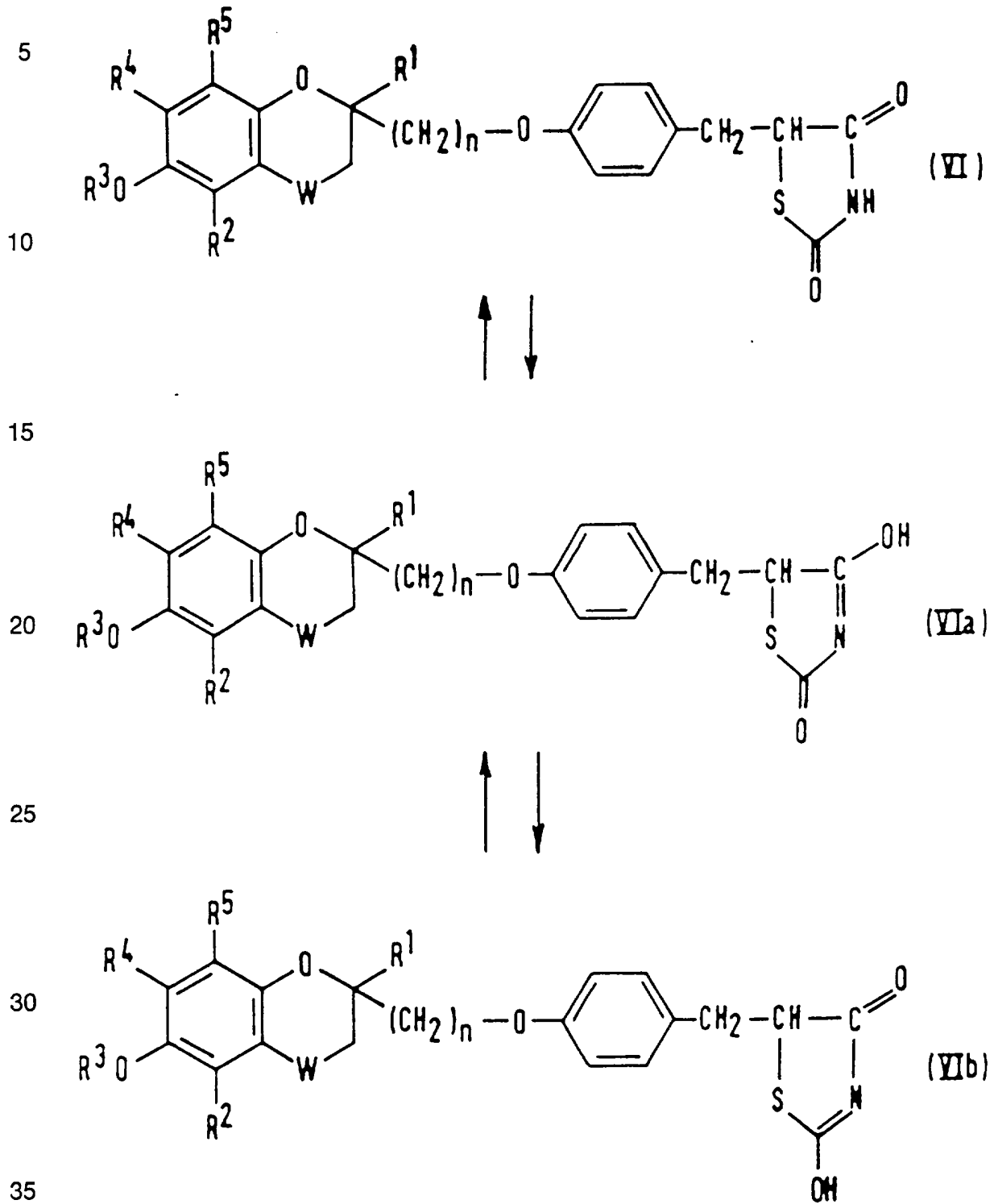
35



1 Yhdisteet, joissa sekä Y että Z tarkoittavat iminoryhmää, voivat esiintyä tautomeerien (V), (Va) ja (Vb) muodossa:



1 Yhdisteet, joissa Y ja Z molemmat tarkoittavat happiatomeja, voivat esiintyä tautomeerien (VI), (VIa) ja (VIb) muodossa:



1 Tarkoituksenmukaisuussyistä kaikkia tautomeerejä edustaa yksi kaava, mutta näiden yhdisteiden tautomeerinen luonne on pidettävä mielessä, koska sillä voi olla vaikutusta yhdisteiden eri ominaisuuksiin, niiden suolanmuodostuskyky mukaanlukien kuten jäljempänä esitetään.

5 Lisäksi keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiintyä erilaisten stereoisomeerien muodossa. Kun esimerkiksi W tarkoittaa ryhmää  $>C=O$  tai  $-CH_2-$ , hiiliatomit kromaanirenkaan 2-asemassa ja tiatsolidiinirenkaan 5-asemassa ovat molemmat asymmetrisiä. Lisäksi kun W tarkoittaa ryhmää  $>CH-OH$ ,  
 10 hiiliatomit kromaanirenkaan 2- ja 4-asemissa ja tiatsolidiinirenkaan 5-asemassa ovat asymmetrisiä. Siten nämä kaikki aiheuttavat mahdollisuuden stereoisomeereihin. Kaikkia isomeerejä edustaa tässä yksi ainoa kaava ja esilläoleva keksintö kattaa sekä isomeerien seokset että yksityiset isomeerit, jotka voidaan erottaa toisistaan tavanomaisin keinoin.

15 Keksinnön mukaiset yhdisteet sisältävät myös edelläkuvattujen keksinnön mukaisten yhdisteiden suolat, jotka voivat olla suoloja kationien kanssa. Kationeihin, joiden kanssa keksinnön mukaiset yhdisteet voivat muodostaa suoloja kuuluvat: alkalimetallit, kuten natrium tai kalium; alkali-  
 20 maametallit, kuten kalsium; ja kolmiarvoiset metallit, kuten alumiini.

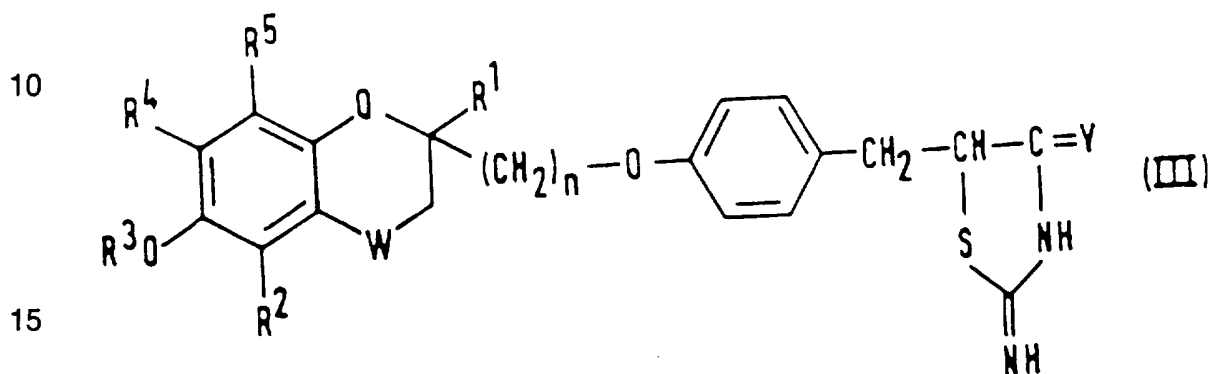
Kuitenkin korostetaan sitä, että käytetyn suolan luonne kussakin tapauksessa ei ole kriittillinen keksinnön kannalta ja mitä tahansa alalla tunnettuja kationeja tämän tyyppisten suolojen muodostamisessa voidaan käyttää yhtäläisesti esilläolevassa keksinnössä. Ainoa rajoitus on se, että  
 25 kationien ei pitäisi, ainakaan epäsuotavassa määrin, lisätä tuloksena olevan yhdisteen myrkyllisyyttä tai vähentää aktiivisuutta.

Koska keksinnön mukaiset yhdisteet sisältävät joukon suolaa muodostavia  
 30 keskuksia, voi muodostua mono- ja disuoloja. Esimerkiksi kaavan (VI) yhteydessä edellä kuvatusta tautomeriasta johtuen on kaksi potentiaalista suolaa muodostavaa reaktiivista kohtaa ryhmän  $-OR^3$  happiatomissa ja tiatsolidiinirenkaan 3-aseman typpiatomissa.

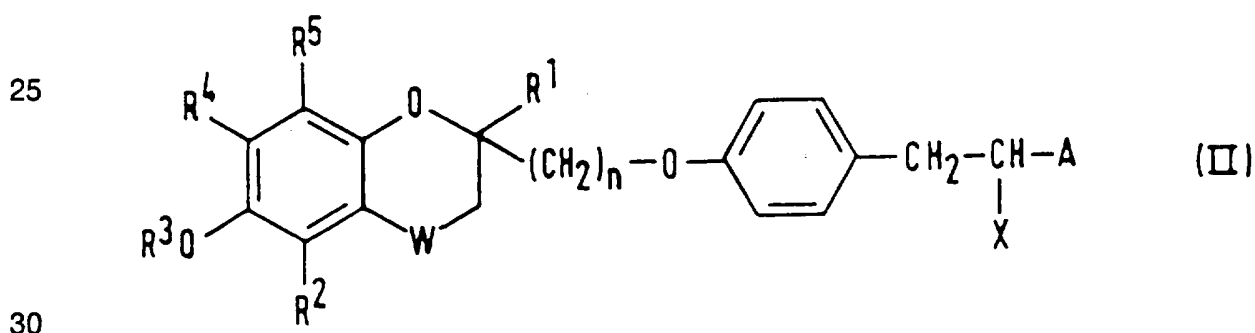
35

1 UUSIEN YHDISTEIDEN VALMISTUSVaihe (a)

- 5 Keksinnön mukaisia yhdisteitä, joissa Z tarkoittaa iminoryhmää, toisinsanoen kaavan (III) yhdisteitä:



- 20 (joissa  $R^1$ - $R^5$ ,  $n$ ,  $W$  ja  $Y$  ovat kuten edellä on määritelty) voidaan valmistaa saattamalla reagoimaan kaavan (II) yhdiste:



- 35 jossa  $R^1$ - $R^5$  ja  $n$  ovat kuten edellä on määritelty,  $A$  tarkoittaa syano-ryhmää, karboksiryhmää, alkoksikarbonyyliryhmää, karbamoyyliryhmää tai kaavan  $-COO(M)_m$  ryhmää, missä  $M$  tarkoittaa kationia ja  $m$  on sen valenssin käänteisarvo, ja  $X$  tarkoittaa halogeeniatomia tioureaan kanssa.

1 Kun A tarkoittaa syanoryhmää, tuote on yhdiste, jossa Y tarkoittaa imino-ryhmää; kun A tarkoittaa ryhmää karboksi, alkoksikarbonyyli, karbamoyyli tai  $-\text{COO}(\text{M})_m$ , tuote on yhdiste, jossa Y tarkoittaa happiatomia.

5 Edelläolevassa kaavassa (II), missä A tarkoittaa alkoksikarbonyyliryhmää, se on edullisesti ( $\text{C}_1-\text{C}_6$  alkoksi)karbonyyliryhmä, esimerkiksi metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, isopropoksikarbonyyli tai butoksikarbonyyliryhmä. M tarkoittaa edullisesti metalliatomia, kuten natrium, kalium, kalsium tai alumiini tai ammoniumryhmää. X tarkoittaa  
10 edullisesti kloori-, bromi- tai jodiatomia.

Tätä reaktiota sovelletaan edullisesti vain niihin yhdisteisiin, missä W tarkoittaa ryhmää  $-\text{CH}_2-$  tai  $>\text{C}=\text{O}$ , kun taas yhdisteet, joissa W tarkoittaa ryhmää  $>\text{CH}-\text{OR}^6$ , valmistetaan vastaavasta yhdisteestä, jossa W tarkoittaa ryhmää  $>\text{C}=\text{O}$  kuten jäljempänä selitetään.  
15

Kaavan (II) yhdisteen reaktio tioureaan kanssa suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka luonne ei ole kriittinen edellyttäen, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia  
20 ovat alkoholit kuten metanoli, etanoli, propanoli, butanoli tai etyleeniglykolimonometyylietteri; eetterit kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani; ketonit kuten asetonit; dimetyylisulfoksidi; sulfolaani; tai amidit, kuten dimetyyliformamidi.

25 Kaavan (II) yhdisteen moolisuhteessa tioureaan ei ole käytännöllisiä rajoitteita, mutta normaalisti pidetään parempana käyttää ekvimolaarisia määriä tai tioureaan molaarista ylimäärää, mieluummin vähäistä molaarista ylimäärää. Yleisesti pidetään suositeltavana 1-2 moolia tioureaa kaavan (II) yhdisteen moolia kohti.

30

Eri reaktio-olosuhteet, kuten reaktiolämpötila ja aika vaihtelevat lähtöaineiden luonteesta ja liuottimesta riippuen. Normaalisti reaktio suoritetaan kuitenkin liuottimen refluksointilämpötilassa tai lämpötilassa  $80-150^\circ\text{C}$  1-20 tunnin aikana.

35

Tuloksena oleva kaavan (III) yhdiste voi olla esilläolevan keksinnön lopputuote, jolloin se voidaan eristää reaktioseoksesta tavanomaisella

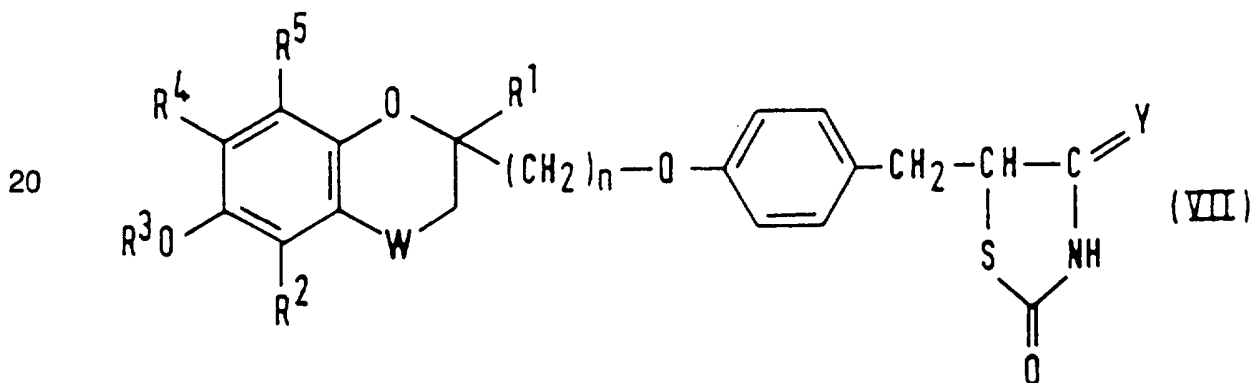


1 tavalla kuten seuraavassa kuvataan. Vaihtoehtoisesti eristäen tai eris-  
tämättä ja puhdistuen tai puhdistamatta kaavan (III) yhdiste voidaan  
alistaa toiseen tai molempiin vaiheista (b) ja (c) missä tahansa järjes-  
tyksessä ja, mikäli tarpeen, vaihetta (c) voi seurata vaihe (d). Minkä  
5 tahansa vaiheen tuote voidaan alistaa vaiheessa (e) kuvattuun suolanmuo-  
dostusreaktioon.

Vaihe (b)

10 Tässä vaiheessa kaavan (III) yhdiste, nimittäin kaavan (I) yhdiste, jossa  
Z tarkoittaa iminoryhmää, voidaan hydrolysoida vastaavan kaavan (I) yh-  
disteen saamiseksi, jossa Z tarkoittaa happiatomia, nimittäin kaavan  
(VII) yhdisteen:

15



(missä  $R^1-R^5$ ,  $n$ ,  $W$  ja  $Y$  ovat kuten edellä on määritelty).

30 Hydrolyysireaktio suoritetaan edullisesti kuumentamalla kaavan (III) yh-  
distettä sopivassa liuottimessa veden ja orgaanisen hapon (kuten etikka-  
hapon) tai mineraalihapon (kuten rikkihapon tai suolahapon) kanssa. Liu-  
ottimen luonne ei ole keksinnön kannalta oleellista edellyttäen, että  
sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Sopiviin liuottimiin kuu-  
35 luvat sulfolaani ja alkoholit, kuten metanoli, etanoli ja etyleeniglyko-  
limonometyylietteri.

1 Hapon määrä on edullisesti 0,1-10 moolia, mieluummin 0,2-3 moolia kaavan (III) yhdisteen moolia kohti. Vettä tai vesipitoista liuotinta käytetään mielellään suurena molaarisena ylimääränä kaavan (III) yhdisteeseen nähden.

5 Vaikka reaktiolämpötila ei ole kriittinen, niin mielellään käytetään välillä 50-100°C olevaa lämpötilaa ja reaktioon tarvittava aika on normaalisti 2-20 tuntia.

10 Kun Y kaavan (III) yhdisteessä tarkoittaa iminoryhmää, tämän vaiheen hydrolyysi normaalisti muuttaa mainitun iminoryhmän samalla tavalla happiatomiksi tuotteen ollessa yhdiste, jossa sekä Y että Z ovat happiatomeja. Hydrolyysiolosuhteiden huolellisella säädöllä on kuitenkin mahdollista estää hydrolyysireaktiota menemästä loppuun, jossa tapauksessa  
15 osa tuotteesta tulee olemaan yhdistettä, jossa Y edustaa iminoryhmää ja Z edustaa happiatomia.

Sen lisäksi että Z-kirjaimen edustama iminoryhmä muuttuu happiatomiksi, kun R<sup>3</sup> kaavan (III) yhdisteessä edustaa asyyliryhmää, hydrolyysireaktio  
20 voi muuttaa tämän vetyatomiksi, vaikka on mahdollista pitää R<sup>3</sup>:n edustama asyyliryhmä koskemattomana edellyttäen, että valitaan sopivat reaktioolosuhteet, mikä on alalla yleisesti tunnettua.

Kun kaavan (VII) yhdiste on yhdiste, jossa R<sup>3</sup> edustaa vetyatomia, tämä  
25 voidaan asyloida saaden vastaavaa yhdistettä, jossa R<sup>3</sup> edustaa yhtä edellä määritellyistä asyyliryhmistä. Tämä asylointireaktio voidaan suorittaa missä tahansa sopivassa vaiheessa reaktioketjua ja se voidaan, mikäli halutaan, suorittaa samanaikaisesti vaiheen (d) asylointireaktion kanssa, kuten jäljempänä kuvataan. Silloin kun asylointireaktio kuitenkin  
30 suoritetaan erillään vaiheesta (d), olosuhteet ovat edullisesti seuraavat:

Asylointiaine on edullisesti happohaloidi tai happoanhydridi tai se voi olla orgaaninen happo, kuten aromaattinen karboksyylihappo tai alifaattinen karboksyylihappo yhdessä dehydratointiaineen tai dehydratointikatalyytin kuten mineraalihapon (esim. suolahappo tai rikkihappo) tai orgaanisen hapon (esim. p-tolueenisulfonihappo) kanssa.  
35

1 Reaktio suoritetaan normaalisti liuottimen läsnäollessa, jonka luonne  
 ei ole kriittillinen edellyttäen, ettei sillä ole haitallista vaikutusta  
 reaktioon. Sopivia liuottimia ovat eetterit, kuten dietyylieetteri, tetra-  
 5 rahydrofuraani tai dioksaani; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni  
 tai tolueni; alifaattiset hiilivedyt, kuten heksaani, sykloheksaani tai  
 heptaani; halogenoidut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi tai kloroformi;  
 ketonit, kuten asetoni tai metyylietyyliketoni; amidit, kuten dimetyyli-  
 formamidi tai dimetyyliasetamidi; orgaaniset emäkset, kuten pyridiini tai  
 10 trietyyliamiini; sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidit; sulfonit, kuten  
 sulfolaani; tai vesi; ja näitä liuottimia voidaan käyttää yksinään tai  
 kahden tai useamman liuottimen seoksena.

Kaavan (VII) yhdisteen, missä  $R^3$  edustaa vetyatomia, määrän suhde asy-  
 lointiaineen määrään nähden ei ole erityisen kriittillinen, mutta asylointi-  
 15 aineen hienoinen ylimäärä kaavan (VII) yhdisteeseen nähden saattaa ol-  
 la suotavaa. Yleisesti on suositeltavaa käyttää 1-2 moolia asylointi-  
 aineetta kaavan (VII) yhdisteen moolia kohti.

Reaktio-olosuhteet, kuten reaktiolämpötila ja reaktioaika vaihtelevat  
 20 riippuen joukosta tekijöitä, joihin kuuluu lähtöaineiden ja liuottimen  
 luonne, mutta yleensä reaktio suoritetaan lämpötilassa  $0-100^{\circ}\text{C}$  reaktio-  
 ajan vaihdelta useasta minuutista noin 20 tuntiin.

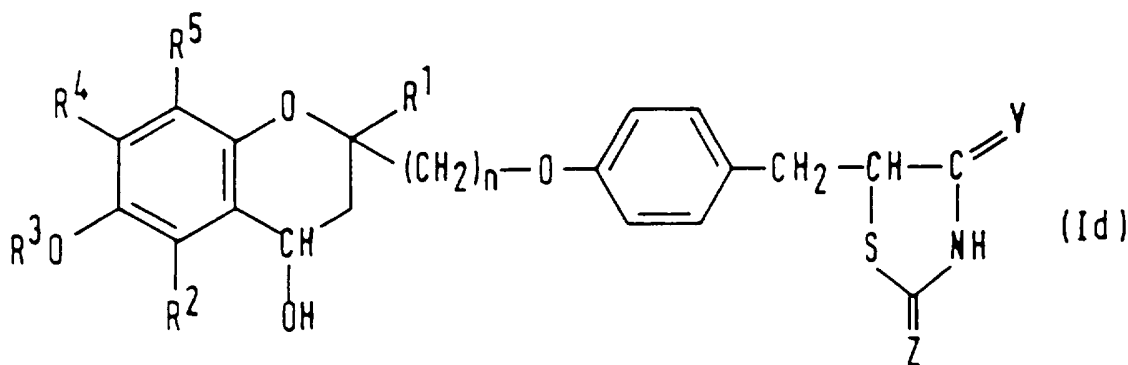
#### Vaihe (c)

25

Kaavan (I) yhdisteitä, missä W edustaa kaavan  $>\text{CH}-\text{OH}$  ryhmää eli yhdistei-  
 tä, joilla on kaava (Id):

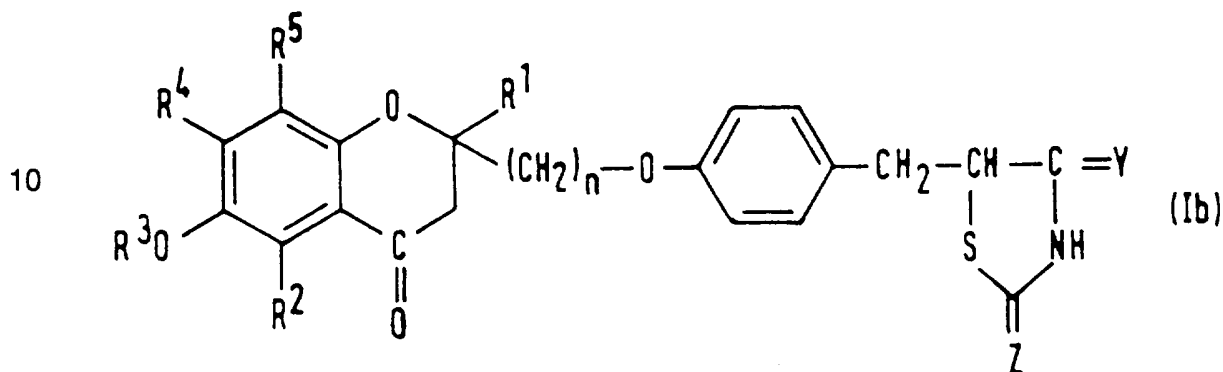
30

35



1 (missä  $R^1-R^5$ ,  $n$ ,  $Y$  ja  $Z$  ovat kuten edellä on määritelty) voidaan valmistaa pelkistämällä vastaavaa yhdistettä, missä  $W$  edustaa kaavan  $>C=O$  ryhmää, nimittäin yhdistettä, jolla on kaava (Ib):

5



15

20 (missä  $R^1-R^5$ ,  $n$ ,  $Y$  ja  $Z$  ovat kuten edellä on määritelty).

Tässä reaktiossa käytettävä pelkistysaine on mikä tahansa aine, joka kykenee pelkistämään rengaskarboxyliryhmän ryhmäksi  $>CH-OH$  vaikuttamatta, ainakaan huomattavassa määrin, molekyylin loppuosaan. Sopiviin pelkistysaineisiin kuuluvat borohydritit, kuten natriumborohydridi tai

25 K-Selectride, erikoisesti natriumborohydridi.

Reaktio suoritetaan mielellään liuottimen läsnäollessa, jonka luonne ei ole kriittinen, edellyttäen että sillä ei ole haitallista vaikutusta

30 reaktioon. Sopiviin liuottimiin kuuluvat esimerkiksi alkoholit, kuten metanoli, etanoli, propanoli, butanoli tai etyleeniglykolimonometyylietteri; ja eetterit, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani.

Kaavan (Ib) yhdisteen moolisuhde pelkistysaineeseen nähden ei ole kriittinen, mutta kuitenkin suositeltavana pidetään pelkistysaineen molaa-

35 risen ylimäärän käyttämistä, edullisesti 1-20 moolia pelkistysainetta (erikoisesti natriumborohydridiä) kaavan (Ib) yhdisteen moolia kohti.

1 Reaktio-olosuhteet, erikoisesti reaktiolämpötila ja -aika vaihtelevat riippuen joukosta tekijöitä, erikoisesti lähtöaineen, liuottimen ja pelkistysaineen luonteesta. Normaalisti reaktio kuitenkin suoritetaan 0-100°C lämpötilassa 1-20 tunnin aikana.

5

#### Vaihe (d)

Keksinnön mukaiset yhdisteet, jotka on valmistettu millä tahansa edelläkuvatulla vaiheella, voidaan muuttaa suoloikseen tavanomaisin keinoin, 10 esimerkiksi reaktiolla alkalimetallin (kuten natriumin tai kaliumin), maa-alkalimetallin (kuten kalsiumin) tai kolmiarvoisen metallin (kuten alumiinin) emäksisen yhdisteen kanssa. Suositeltavia näistä yhdisteistä ovat natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, natriumetoksidi ja kalium-t-butoksidi.

15

On huomattava, että missä tahansa edelläkuvatussa vaiheessa valmistetut yhdisteet voivat esiintyä erilaisissa tautomeerisissä muodoissa, kuten yhdisteiden (IV), (V) ja (VI) yhteydessä on kuvattu.

20 Missä tahansa edelläkuvatuissa vaiheissa valmistetut yhdisteet voidaan erottaa kyseisen vaiheen jälkeen ja haluttaessa puhdistaa tavanomaisilla tavoilla. Sopivia eristys- ja puhdistusvaiheita ovat reaktioseoksen väkevöinti haihduttamalla liuotin pois alennetussa paineessa, uutto sopivalla liuottimella, takaisinkiteytys, siirto toiseen liuottimeen, kromatografia ja optinen resoluutio. Jos kuitenkin suoritetaan kaksi tai useampia 25 edelläkuvattuja vaiheita, ne voidaan suorittaa ilman välieristystä tai -puhdistusta.

#### LÄHTÖAINEIDEN VALMISTUS

30

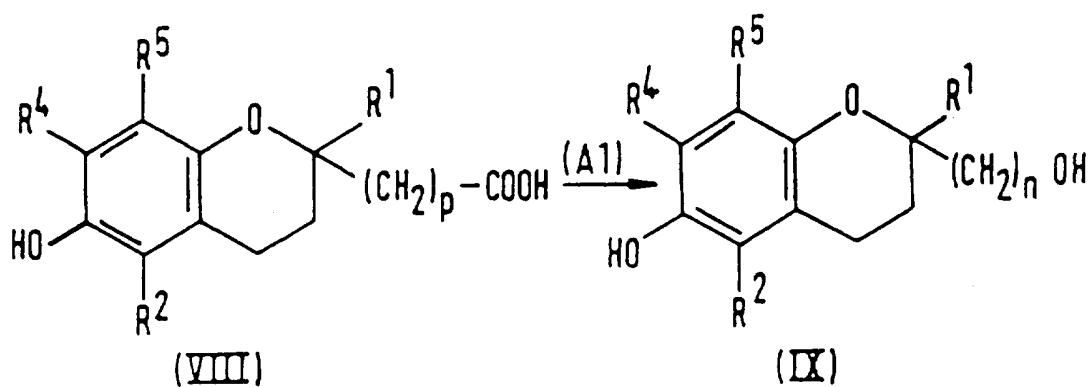
Kaavan (II)  $\alpha$ -halokarboksyylihappojohdannaiset, jotka ovat päälähtöaineita keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistuksessa, ovat uusia yhdisteitä ja niitä voidaan valmistaa seuraavassa kuvattavilla menetelmillä A ja B.

35

#### Menetelmä A

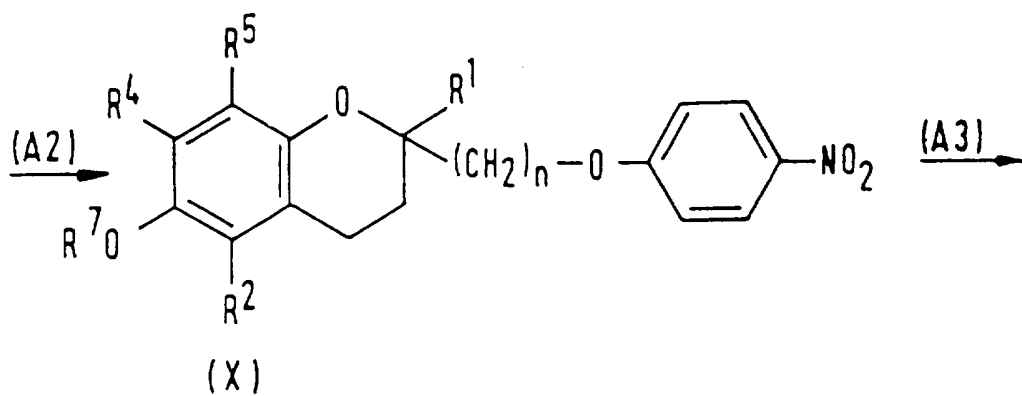
Kaavan (II) yhdisteitä, missä W edustaa ryhmää  $-\text{CH}_2-$  voidaan valmistaa seuraavassa reaktiokaaviossa kuvatulla reaktioketjulla:

1



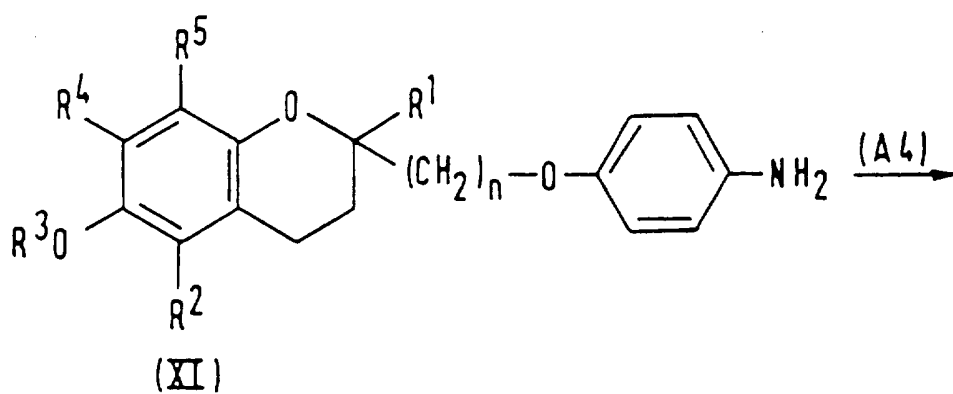
5

10



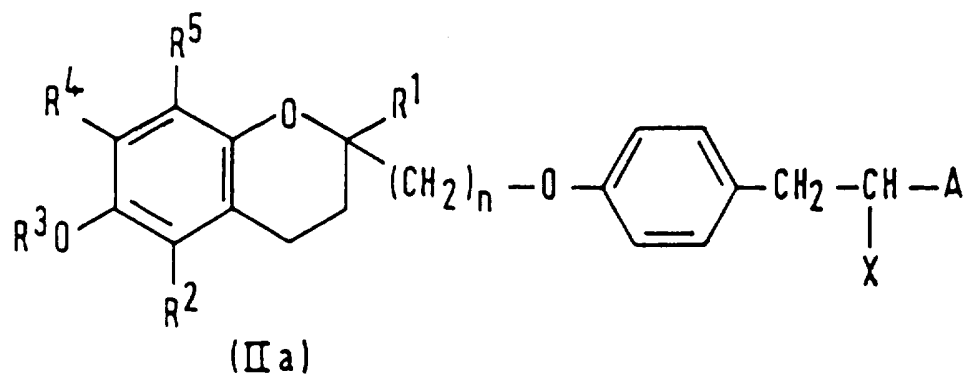
15

20



25

30



35

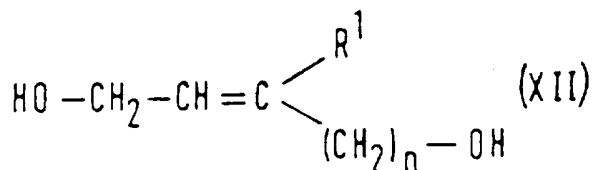
- 1 Ylläolevissa kaavoissa  $R^1-R^5$ ,  $n$ , A ja X ovat kuten edellä on kuvattu,  $p = (n-1)$ ; ja  $R^7$  edustaa hydroksi-suojaryhmää.

Vaihe (A1)

- 5 Kromaani-*karboksyyli*happohomologeja (VIII), jotka ovat tämän menetelmän lähtöaineita, voidaan valmistaa kuten esimerkiksi julkaisussa *Journal of the American Society*, 51, 200 (1974) on kuvattu.
- 10 Nämä hapot (VIII) pelkistetään pelkistysaineella kuten litiumalumiinihydridillä tai Vitridillä natriumbis(2-metoksietoksi)alumiinihydridi, saaden vastaavaa kromaanialkoholihomologia (IX). Tämä reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka luonne ei ole kriittinen edellyttäen, että se ei sekaannu reaktioon. Sopivia liuottimia ovat eet-
- 15 terit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai etyleeniglykolidietyylieetteri; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueni tai ksyleeni; ja alifaattiset hiilivedyt, kuten heksaani, heptaani, sykloheksaani, petrolieetteri, ligroiini tai etyyli-sykloheksaani.
- 20 Hapon (VIII) määrän suhde pelkistävään aineeseen ei ole kovin kriittinen, mutta yleensä on suositeltavaa käyttää pelkistävän aineen lievää ylimäärää. Pelkistävän aineen määrä on edullisesti 1-2 moolia hapon (VIII) moolia kohti. Reaktio-olosuhteet, erikoisesti reaktiolämpötila ja -aika vaihtelevat riippuen monista tekijöistä, kuten lähtöaineen, pelkistysaineen ja liuottimen luonteesta, mutta yleensä reaktio suoritetaan
- 25 10-100°C lämpötilassa reaktioajan ollessa 10 minuutista 20 tuntiin.

Vaihtoehtoisesti kromaanialkoholihomologi (IX) voidaan valmistaa saattamalla hydrokinoni reagoimaan kaavan (XII) yhdisteen kanssa:

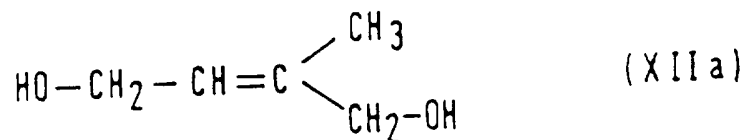
30



35

- 1 (jossa  $n$  ja  $R^1$  ova tkuten edellä on määritelty), esimerkiksi kaavan (XIIa) yhdisteen:

5



10

kanssa alumiinikloridin läsnäollessa, kuten DE-patentissa 3.010.504 on kuvattu.

15 Vaihe (A2)

Vaiheessa (A1) saadut kaavan (IX) kromaarialkoholihomologit voidaan muuttaa vastaaviksi nitrofenoksialkyylikromaaniyhdisteiksi (X). Ennen tämän reaktion suorittamista suosittelemme kuitenkin fenolisen hydroksiryhmän suojaamista hydroksiryhmän suojaavalla ryhmällä  $R^7$ .

20

Hydroksiryhmää suojaavan ryhmän laatu ei ole kriittillinen ja mitä tahansa tämäntyyppisessä reaktiossa ja yhdisteessä käytettyä ryhmää voidaan soveltaa. Sopivia ryhmiä ovat: alkoksialkyyli-ryhmät, kuten metoksimetyyli-ryhmä; aralkyyli-ryhmät, kuten bentsyyli-ryhmä; 2-tetrahydropyranyyli-ryhmä; ja asyyli-ryhmä, kuten asetyyli- tai bentsoyyli-ryhmät. Alkoksialkyyli-ryhmät ovat suositeltavia. Reaktio suoritetaan normaalisti saattamalla yhdiste  $R^7X$  (missä  $R^7$  on kuten edellä on määritelty ja X edustaa halogeeniatomia, edullisesti klooriatomia), kuten esimerkiksi klorometyylieetteri tai bentsyylikloridi, kosketukseen kaavan (IX) yhdisteen kanssa emäksen, kuten alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydridin (esim. natriumhydridi tai kalsiumhydridi) tai alkalimetallialkoksidin (esim. natriummetoksidi, natriumetoksidi tai kalium-t-butoksidi) läsnäollessa. Reaktio suoritetaan normaalisti liuottimen läsnäollessa, joista esimerkkejä ovat eetteri, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; aromaattinen hiilivety, kuten bentseeni, tolueeni tai ksyleeni; alifaattinen hiilivety, kuten heksaani tai heptaani; amidi, kuten dimetyyliformamidi tai dime-

35



1 tyyliaasetamidi; sulfoksidi, kuten dimetyylisulfoksidi tai sulfoni, kuten  
sulfolaani. Yhdisteen (IX) moolisuhteelle yhdisteeseen  $R^7X$  nähden ei ole  
erityistä rajoitusta, mutta yleisesti on suotavaa käyttää yhdisteen (IX)  
lievää molaarista ylimäärää, jolloin vähennetään vaaraa hydroksiryhmän  
5 suojaamiseen sivuketjussa 2-asemassa. Yleensä suosittelimme käytettävük-  
si 0,8-1 moolia yhdistettä  $R^7X$  yhdisteen (IX) moolia kohti. Reaktio-olo-  
suhteet, erikoisesti reaktiolämpötila ja -aika voivat vaihdella monista  
tekijöistä riippuen, erikoisesti lähtöaineen, yhdisteen  $R^7X$  ja liuotti-  
men luonteista riippuen, mutta normaalisti suositellaan  $0-50^{\circ}C$  reaktio-  
10 lämpötilaa ja reaktioaikaa, joka vaihtelee useasta minuutista kymmeneen  
minuutteihin.

Tällä reaktiolla suojattu kromaanialkoholi voidaan haluttaessa eristää  
ja puhdistaa, mutta se voidaan muuttaa ja mieluummin muutetaan yhdisteen  
15 (X) nitrofenoksialkyylikromaaniyhdisteeksi ilman välieristämistä.

Kaavan (X) yhdisteen muuttaminen saadaan aikaan antamalla suojatun yhdis-  
teen (IX) reagoida 4-halonitrobentseenin kanssa emäksen, kuten natrium-  
hydridin läsnäollessa liuottimessa, kuten dimetyylisulfoksidissa tai di-  
20 metyyliformamidissa. Käytettävän 4-halonitrobentseenin määrä on mieluum-  
min noin 2 moolia suojatun yhdisteen (IX) moolia kohti. Reaktiolämpötila  
on mieluummin  $30-100^{\circ}C$  ja reaktioon tarvittava aika on tavallisesti useas-  
ta minuutista useaan tuntiin.

### 25 Vaihe (A3)

Täten saatu kaavan (X) nitroyhdiste pelkistetään tässä vaiheessa vastaa-  
vaksi kaavan (XI) aminoyhdisteeksi. Tämän pelkistykseen kuluessa, ennen  
sitä tai senjälkeen suojaavan ryhmän  $R^7$  voidaan antaa pysyä sellaisenaan,  
30 poistaa tai muuttaa toiseksi ryhmäksi (erikoisesti asyyli-ryhmäksi, kuten  
asetyyli- tai bentsoyyli-ryhmäksi).

Haluttaessa yhdisteen (X) suojauksen purkamista tämä voidaan saada aikaan  
helposti antamalla yhdisteen (X) reagoida laimean vesipitoisen hapon  
35 (kuten suolahapon, rikkihapon tai typpihapon) kanssa suojaavan ryhmän  
hydrolysoimiseksi. Reaktio suoritetaan normaalisti liuottimen läsnäol-  
lessa, joita ovat esimerkiksi: alkoholi, kuten metanoli, etanoli tai pro-

- 1 panoli; eetteri, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani; ketoni, kuten  
asetoni tai metyylietyyliketoni; orgaaninen happo, kuten etikkahappo tai  
propionihappo; dimetyylisulfoksidi; dimetyyliformamidi tai vesi. Näistä  
5 suositeltavia ovat vesi ja orgaaninen happo. Hydrolyysiin käytetyn hapon  
määrä on edullisesti 0,01-5 moolia, mieluummin 0,01-1 moolia yhdisteen  
(X) moolia kohti. Suosittelemme reaktion suorittamista siten, että liuot-  
timena on läsnä suuri vesi tai etikkahapon molaarinen ylimäärä. Reaktio-  
lämpötila on mielellään ympäristön lämpötilasta 100°C:een ja reaktioon  
tarvittava aika on normaalisti useista minuuteista noin 20 tuntiin.
- 10 Jos suojaava ryhmä R<sup>7</sup> halutaan muuttaa toiseksi ryhmäksi, erikoisesti  
asyyliryhmäksi, se voidaan saada aikaan asyloimalla edellä kuvatulla ta-  
valla saatu yhdiste, jonka suojaus on purettu. Asylointiaine voi olla  
happohaloidi, kuten asetyylikloridi tai bentsoyylikloridi tai happoanhyd-  
15 ridi, kuten etikkahappoanhydridi. Tämä reaktio suoritetaan mielellään or-  
gaanisen amiinin (kuten pyridiinin tai trietyyliamiinin) läsnäollessa  
tai epäorgaanisen emäksen (esimerkiksi alkalimetallihydroksidin, kuten  
natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin tai alkalimetallikarbonaatin  
tai bikarbonaatin, kuten natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin tai nat-  
20 triumkarbonaatin) läsnäollessa. Asylointireaktio suoritetaan mieluummin  
liuottimen läsnäollessa, josta esimerkkejä ovat: alifaattinen hiilivety,  
kuten heksaani, sykloheksaani, heptaani, ligroiini tai etyyliisyklohek-  
saani; aromaattinen hiilivety, kuten bentseeni, tolueni tai ksyleeni;  
orgaaninen amiini, kuten pyridiini tai trietyyliamiini; ketoni, kuten  
25 asetoni tai metyylietyyliketoni; amidi, kuten dimetyyliformamidi;  
sulfoksidi, kuten dimetyylisulfoksidi tai vesi. Suojattomaksi saatetun  
yhdisteen (X) suhde asylointiaineeseen nähden ei ole erityisen kriitil-  
linen, mutta tavallisesti kuitenkin suoritellaan asylointiaineen lievää  
ylimäärää, esimerkiksi 1-1,5 moolia asylointiainetta suojattomaksi saa-  
30 tetun yhdisteen (X) yhtä moolia kohti. Jos orgaanista amiinia käytetään  
happo-sidonta-aineena, sitä voidaan käyttää mikä tahansa määrä, joka  
vaihtelee 1 moolista kaavan (X) yhdisteen suureen molaariseen ylimää-  
rään. Kun epäorgaanista emästä käytetään happoa sitovana aineena, sitä  
on edullisesti 1-10 moolia kaavan (X) yhdisteen moolia kohti. Reaktio-  
35 olosuhteet, erikoisesti reaktiolämpötila ja -aika voivat vaihdella riip-  
puen monista tekijöistä erikoisesti lähtöaineen ja käytetyn liuottimen  
luonteesta, mutta reaktio suoritetaan mieluummin 0-100°C lämpötilassa

1 reaktioajan vaihdella useasta minuutista 20 tuntiin.

Kaavan (X) nitroyhdiste (joka voi valinnaisesti olla saatettu mihin tahansa edelläkuvattuun prosessiin) pelkistetään sitten kaavan (XI) aminoyhdisteeksi. Pelkistys voi olla katalyyttinen vetyä käyttävä pelkistysprosessi tai pelkistys metallilla (kuten sinkki tai rauta) ja hapolla (joka voi olla mineraalihappo kuten suolahappo tai rikkihappo tai orgaaninen happo kuten etikkahappo). Edullisesti käytetään katalyyttistä pelkistysprosessia. Tähän katalyyttiseen pelkistykseen käytettävä katalyytti on edullisesti hiilikantajalla oleva palladium, Raney-nikkeli tai platinaoksidi, joista palladiumhiili on erikoisen suositeltava. Vetyaine on edullisesti 1,01-101 bar, mieluummin 1-6 bar. Reaktio suoritetaan mieluummin liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittinen edellyttäen, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia ovat: alkoholit, kuten metanoli tai etanoli; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni tai tolueni; eetterit, kuten tetrahydrofuraani; orgaaniset hapot, kuten etikkahappo; vesi tai mikä tahansa kahden tai useamman edellä kuvatun liuottimen seokset. Reaktio-olosuhteet, erikoisesti reaktiolämpötila ja -aika voivat vaihdella riippuen joukosta tekijöistä, erikoisesti lähtöaineen luonteesta, pelkistykseen käytetystä menetelmästä ja liuottimesta, mutta normaalisti reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka on ympäristön lämpötilasta 50°C:een ja reaktioon tarvittava aika on yleensä useista minuuteista noin 20 tuntiin.

#### 25 Vaihe (A4)

Kaavan (XI) 2-(4-aminofenoksialkyyli)kromaanijohdannainen, joka on valmistettu edellä olevassa vaiheessa (A3) diatsotisoidaan ja alistetaan sen jälkeen Meerwein-arylointiin saaden haluttua kaavan (IIa) -halokarboksylihappoa. Molemmat reaktiot suoritetaan mieluummin peräkkäin samassa reaktiosysteemissä ja oleellisesti samoissa olosuhteissa.

Diatsotisointireaktio käsittää sen, että saatetaan kaavan (XI) aminoyhdiste reagoimaan nitriitin kanssa (kuten natriumnitriitin) hapon, kuten suolahapon tai bromivetyhapon läsnäollessa.

Meerwein-arylointiireaktio käsittää tuloksena olevan diatsoniumyhdisteen

1 saattamisen reagoimaan akryylihapon, akryylihappoesterin (kuten metyyli-  
 akrylaatin tai etyyliakrylaatin) tai muun akryylihappojohdannaisen (kuten  
 akrylonitriilin tai akryyliamidin) kanssa siten, että läsnä on katalyytti-  
 5 riidi tai muu kupari(1)-yhdiste kuten kupari(1)oksidi). Akryylihappoeste-  
 rit ovat suositeltavia ja suositelava kupari(1)-yhdiste on kupari(1)ok-  
 sidi.

Reaktiot suoritetaan mieluummin liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei  
 10 ole kriittinen edellyttäen, että se ei sekaannu reaktioihin. Sopivia  
 liuottimia ovat: alkoholit kuten metanoli tai etanoli; ketonit kuten ase-  
 toni tai metyylietyyliketoni; vesi; tai minkä tahansa kahden tai useamman  
 seos. Kaavan (XI) yhdisteen moolisuhde akryylihappoon tai sen johdannai-  
 seen nähden on edullisesti 1:1 - 1:15, mieluummin 1:5 - 1:10. Aminoyhdis-  
 15 teen (XI) moolisuhde kupari(1)-yhdisteeseen nähden on edullisesti 1:0,01 -  
 1:1, mieluummin 1:0,03 - 1:0,3. Reaktio-olosuhteet, erikoisesti reaktio-  
 lämpötila ja -aika, voivat vaihdella riippuen joukosta tekijöitä, erikoi-  
 sesti lähtöaineiden ja käytetyn liuottimen luonteesta, mutta normaalisti  
 reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka on ympäristön lämpötilasta  
 20 100°C:een, mieluummin 30-60°C, ja reaktioon tarvittava aika on normaalis-  
 ti noin 20 minuutista noin 20 tuntiin, mieluummin 30 minuutista 2 tun-  
 tiin.

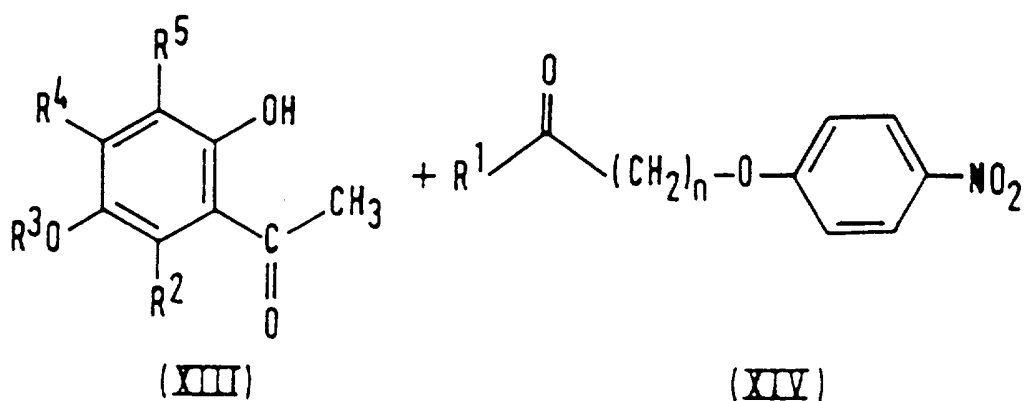
#### Menetelmä B

25 Kaavan (III)  $\alpha$ -halokarboksyylilihappojohdannaisia, jossa kaavassa W tarkoit-  
 taa ryhmää  $>C=O$ , nimittäin kaavan (IIb) yhdisteitä, voidaan valmistaa  
 kuten seuraavassa reaktiokaaviossa on kuvattu:

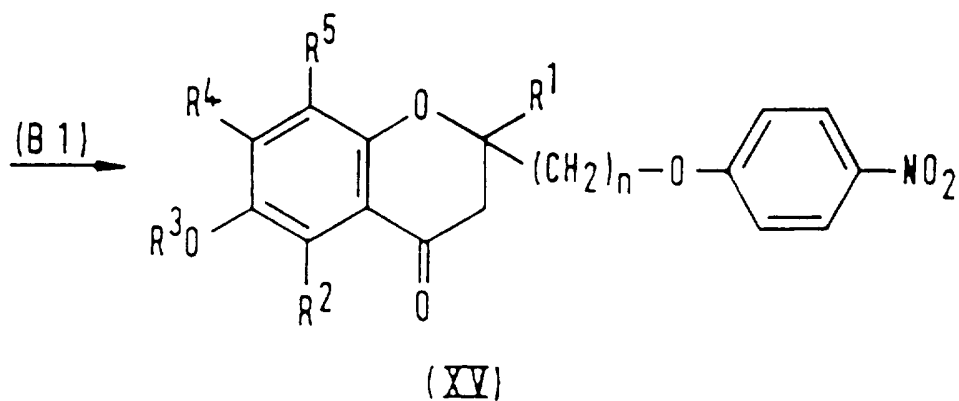
30

35

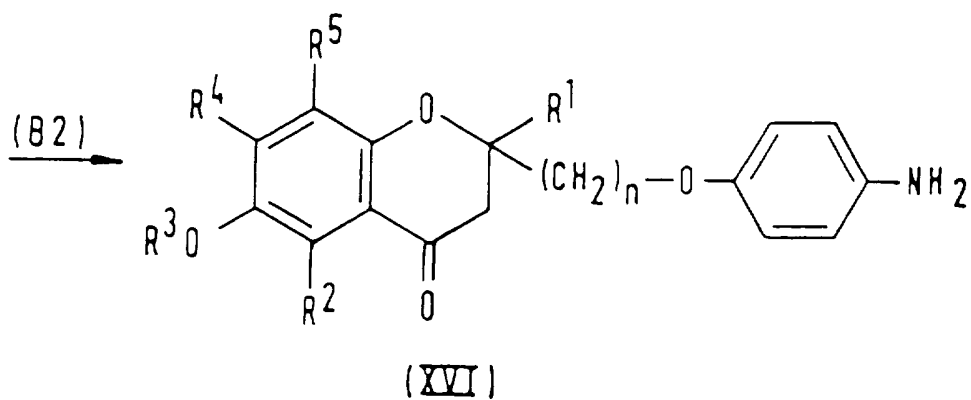
1



10

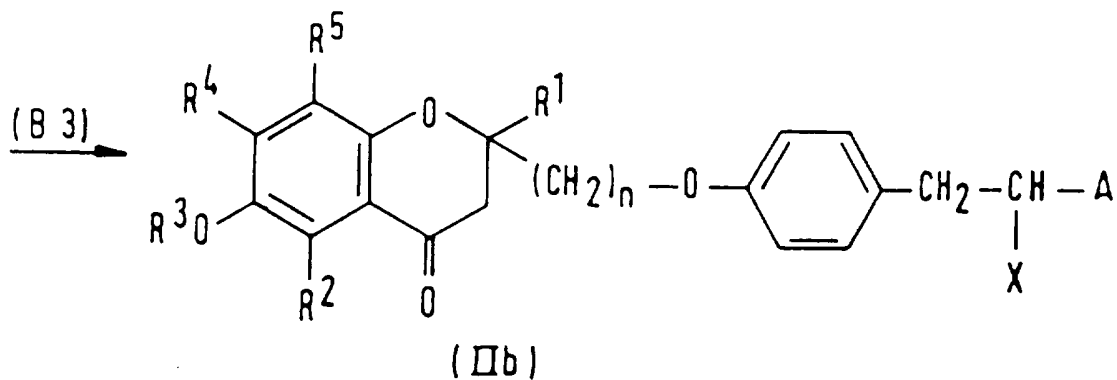


20



25

30



35

1 Edelläolevissa kaavoissa  $R^1-R^5$ ,  $n$ , A ja X ovat kuten edellä on määritelty. Reaktiosekvenssi käsittää seuraavat vaiheet:

Vaihe (B1)

5

Kaavan (XIII) asetofenonijohdannainen, joka on yksi tämän vaiheen lähtöaineista, voidaan valmistaa esimerkiksi siten kuin julkaisussa Chem. Berichte, 95, 1413 on kuvattu. Muut lähtöaineet, kaavan (XIV) p-nitrofenoksialkyyliketonit voidaan valmistaa esimerkiksi julkaisuissa J. Med. Chem., 21, 386 (1978) ja J. Am. Chem. Soc., 99, 7653 (1977) kuvatulla tavalla.

Tässä vaiheessa yhdisteiden (XIII) ja (XIV) annetaan reagoida sekundäärisen amiinin läsnäollessa, kuten esimerkiksi japanilaisessa patenttijulkaisussa n:o 19670/77 on kuvattu.

Reaktio suoritetaan mieluummin liuottimen läsnäollessa, jonka luonne ei ole kriittinen edellyttäen, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia ovat: alifaattiset ja aromaattiset hiilivedyt, kuten petrolieetteri, bentseeni, tolueni, ksyleeni, heksaani ja sykloheksaani; halogenoidut alifaattiset ja aromaattiset hiilivedyt, kuten hiilitetrakloridi, metyleenikloridi, kloroformi, klorobentseeni ja diklorobentseeni; eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani ja dioksaani; amidit, kuten dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi ja N-metyylypyrrolidoni; alkoholit, kuten metanoli, etanoli ja etyleeniglykolimonometyylieetteri; esterit, kuten etyyliasetaatti; nitrilit, kuten asetonitriili; ja sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi.

Tässä reaktiossa käytettävä sekundäärinen amiini on edullisesti kaavan  $R^9-NH-R^{10}$  yhdiste, missä  $R^9$  ja  $R^{10}$  voivat olla samoja tai erilaisia ja kumpikin tarkoittaa alkyyliryhmää tai  $R^9$  ja  $R^{10}$  yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, tarkoittavat tyyppiä sisältävää heterosyklistä rengassysteemiä. Esimerkkejä sellaisista sekundäärisistä amiineista ovat dietyyliamiini, dimetyyliamiini, N-metyylypiperatsiini, pyrrolidiini, piperidiini tai morfoliini, joista pyrrolidiini on erikoisen suositeltava.

- 1 Kaavan (XIII) yhdisteen moolisuhde kaavan (XIV) yhdisteeseen ei ole erityisen kriittinen, mutta tuhlauksen välttämiseksi käytetään näitä kah-  
ta ainetta suurin piirtein yhtä suuret moolimäärät. Yleisesti sekundää-  
risen amiinin määrä on edullisesti 0,05-1,5 moolia, mieluummin 0,1-1 moo-  
5 lia kaavan (XIII) tai (XIV) yhdisteen moolia kohti.

Reaktio-olosuhteet, erikoisesti reaktiolämpötila ja -aika, voivat vaih-  
della riippuen useista tekijöistä, erikoisesti lähtöaineiden ja liuottii-  
men laadusta, mutta yleisesti suosittelemme reaktion suorittamista lämpö-  
10 tiloissa  $-30 - +150^{\circ}\text{C}$ , mieluummin  $10-120^{\circ}\text{C}$  reaktioajan vaihdella 30  
minuutista 3 päivään.

#### Vaihe (B2)

- 15 Tässä vaiheessa kaavan (XV) nitroyhdiste, joka on valmistettu kuten vai-  
heessa (B1) pelkistetään vastaavaksi kaavan (XVI) aminoyhdisteeksi. Tä-  
mä reaktio on täsmälleen sama kuin menetelmän A vaihe (A3) käyttäen sa-  
moja reaktio-olosuhteita ja reagensseja.

#### 20 Vaihe (B3)

- Tässä vaiheessa kaavan (XVI) aminoyhdiste, joka on saatu vaiheessa (B2)  
kuvatulla tavalla, diatsotisoidaan ja alistetaan senjälkeen Meerwein-ary-  
laatioon saaden haluttua kaavan (IIb) halokarboksyylihappojohdannainsta.  
25 Nämä reaktiot ovat täsmälleen samoja kuin menetelmän A vaiheessa (A4)  
on kuvattu ja ne voidaan suorittaa käyttäen samoja reagensseja ja reak-  
tio-olosuhteita.

- Haluttaessa kaavan (II) vastaava  $\alpha$ -halokarboksyylihappojohdannainen, jos-  
30 sa W tarkoittaa ryhmää  $>\text{CH}-\text{OH}$ , voidaan valmistaa seuraten oleellisesti  
samoja menettelytapoja, joita on kuvattu keksinnön mukaisen prosessin  
vaiheissa (c); kuitenkin on erittäin suositeltavaa, että lähtöaineena  
keksinnön mukaisessa prosessissa käytettäisiin sensijaan kaavan (IIb)  
yhdistettä ja että vaiheet (c) suoritettaisiin haluttaessa osana kek-  
35 sinnön mukaista prosessia.

Kaavojen (IIa) ja (IIb) yhdisteet valmistettuina, kuten edelläkuvatuissa

1 menetelmissä (A) ja (B) voidaan, mikäli halutaan, muuttaa erilaisiksi hydrolyysituotteikseen tai ne voidaan transesterifioida tai muuttaa suo-  
loiksi, esimerkiksi sellaisiksi metallisuoloiksi kuten natrium-, kalium-,  
kalsium- tai alumiinisuoloiksi. Vaihtoehtoisesti ne voidaan muuttaa me-  
5 tallisuoloista tai vapaita hydroksifynyyli- tai karboksiryhmiä sisältä-  
vistä yhdisteistä johdannaisikseen esimerkiksi seuraavasti:

Yhdisteitä, joissa  $R^3$  tarkoittaa vetyatomia ja A tarkoittaa karboksiryh-  
mää, voidaan valmistaa hydrolysoimalla vastaavan kaavan (II) yhdiste,  
10 jossa esimerkiksi  $R^3$  tarkoittaa asyyliiryhmää ja A tarkoittaa alkoksi-  
karbonyyliryhmää. Tämä reaktio suoritetaan edullisesti emäksen läsnäol-  
lessa: esimerkiksi epäorgaaninen emäs, kuten alkalimetallikarbonaatti  
(esim. natriumkarbonaatti tai kaliumkarbonaatti) tai alkalimetallihydrok-  
sidi (esim. natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi) tai orgaaninen emäs,  
15 kuten alkalimetallialkoksidi (esim. natriummetoksidi, natriumetoksidi tai  
kalium-t-butoksidi). Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäol-  
lessa, jonka laatu ei ole kriittillinen edellyttäen, että sillä ei ole  
haitallista vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia ovat: alemmat alko-  
holit kuten metanoli ja etanoli; eetterit kuten tetrahydrofuraani tai di-  
20 oksaani; vesi tai minkä tahansa kahden tai useamman mainitun aineen seos.

Kaavan (II) yhdisteen moolisuhde emäkseen nähden on edullisesti 1:1 -  
1:5, mieluummin 1:2 - 1:3. Vaikka reaktio-olosuhteet, erikoisesti reak-  
tiolämpötila ja -aika voivat vaihdella riippuen useista tekijöistä, eri-  
25 koisesti käytettyjen lähtöaineiden, emäksen ja liuottimen laadusta, reak-  
tio suoritetaan yleisesti lämpötiloissa  $-10 - +30^{\circ}\text{C}$ , mieluummin lämpöti-  
loissa  $0-10^{\circ}\text{C}$  ja reaktioaika on yleisesti useista minuuteista useihin  
kymmeniin tunteihin.

30 Kaavan (II) yhdiste, jossa  $R^3$  tarkoittaa vetyatomia ja A tarkoittaa  
alkoksikarbonyyliryhmää voidaan valmistaa vastaavan yhdisteen solvolyy-  
sillä, jossa yhdisteessä  $R^3$  tarkoittaa asyyliiryhmää ja A tarkoittaa  
alkoksikarbonyyliryhmää. Tämä suoritetaan emäksen läsnäollessa, joka  
on edullisesti alkalimetallialkoksidi, kuten natriummetoksidi, natrium-  
35 etoksidi tai kalium-t-butoksidi. Reaktio suoritetaan edullisesti liuot-  
timen läsnäollessa, esimerkiksi alkoholien, kuten metanoli, etanoli, pro-  
panoli, isopropanoli tai t-butanoli; eetterin, kuten tetrahydrofuraani



- 1 tai dioksaani tai minkä tahansa kahden tai useamman mainitun liuottimen seoksen. Jos lähtöaineessa kirjaimen A tarkoittama alkoksikarbonyyliryhmä on tarkoitus pitää koskemattomana, on suositeltavaa, että alkalimetalli-  
5 liuotin olisi alkoholi, joka samoin vastaa alkoksikarbonyyliryhmää. Lähtöaineessa oleva alkoksikarbonyyliryhmä voidaan kuitenkin haluttaessa muuttaa miksi tahansa muuksi alkoksikarbonyyliryhmäksi alkalimetallialkoksidiin ja alkoholiliuottimen sopivalla valinnalla.
- 10 Kaavan (II) yhdisteen moolisuhde emäkseen nähden on edullisesti 1:1 - 1:3, mieluummin 1:1 - 1:2. Reaktio-olosuhteet, erikoisesti reaktiolämpötila ja -aika, voivat vaihdella riippuen monista tekijöistä, erikoisesti käytettyjen lähtöaineiden, emästen ja liuottimien laadusta, mutta edullisesti reaktio suoritetaan  $-10 - +30^{\circ}\text{C}$  lämpötilassa, mieluummin  $0-30^{\circ}\text{C}$   
15 lämpötilassa reaktioajan ollessa useista minuuteista useihin kymmeneen tunteihin.

- Kaavan (II), jossa  $\text{R}^3$  tarkoittaa  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkyylikarbonyyliryhmää ja A tarkoittaa karboksiryhmää, mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa hydrolysoimalla vastaava kaavan (II) yhdiste, jossa  $\text{R}^3$  tarkoittaa asyyli-  
20 ryhmää ja A tarkoittaa alkoksikarbonyyliryhmää. Tässä tapauksessa hydrolyysi aikaansaadaan epäorgaanisen emäksen läsnäollessa (esimerkiksi alkalimetallikarbonaatti, kuten natriumkarbonaatti tai kaliumkarbonaatti tai alkalimetallihydroksidi, kuten natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi)  
25 tai muun emäksen läsnäollessa, kuten alkalimetallialkoksidi (esimerkiksi natriummetoksidi, natriumetoksidi tai kalium-t-butoksidi). Tämä reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa: esimerkiksi alempi alkoholi, kuten metanoli tai etanoli; eetteri, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani; vesi tai minkä tahansa kahden tai useamman mainitun  
30 aineen seos. Kaavan (II) yhdisteen moolisuhde emäkseen nähden on edullisesti 1:1 - 1:5, mieluummin 1:1 - 1:2. Reaktio-olosuhteet, erikoisesti reaktiolämpötila ja -aika, voivat vaihdella riippuen joukosta tekijöitä, erikoisesti lähtöaineiden, emästen ja liuottimien laadusta, mutta normaalisti reaktio suoritetaan kuitenkin  $-10 - +30^{\circ}\text{C}$  lämpötilassa, mieluummin  
35  $0-30^{\circ}\text{C}$  lämpötilassa reaktioajan ollessa useista minuuteista useisiin kymmeneen tunteihin.

1 Kaavan (II)  $\alpha$ -halokarboksyyliryhdyksissä hiiliatomi kromaanirenkaan  
2-asemassa ja se hiiliatomi, johon ryhmä A ja atomi X ovat molemmat kiin-  
nittyneet, ovat kumpikin asymmetrisiä ja sen mukaisesti synnyttävät ste-  
reoisomeerejä, joita kaikkia edustaa tässä yksi kaava. Isomeerit voidaan  
5 tietenkkin haluttaessa erottaa tavanomaisilla tavoilla ja esilläolevaan  
keksintöön sisältyy sekä yksityisten isomeerien että niiden seosten käyt-  
tö.

10 Kaavan (II)  $\alpha$ -halokarboksyyliryhdyksien on havaittu myös alentavan veri-  
lipidiperoksiditasoa ja sen lisäksi vaikuttavan alentavasti veritrigly-  
serideihin ja veren kolesteroliin. Niiden voidaan siksi odottaa olevan  
hyödyllisiä antihyperlipemisiä aineina.

15 Kaavan (II) yhdisteistä, jotka osoittavat omaavansa edellämainittuja  
vaikutuksia ja jotka myös muodostavat osan esilläolevasta keksinnöstä,  
suositeltavia ovat seuraavassa luetellut aineet:

1. 2-kloori-3-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-  
metoksi)fenyyli]propionihappo
- 20 2. 3-[4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-  
metoksi)fenyyli]-2-kloropropionihappo
3. Etyyli 2-kloro-3-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-  
25 metoksi)fenyyli]propionaatti
4. Etyyli 3-[4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-  
metoksi)fenyyli]-2-kloropropionaatti
- 30 5. Etyyli 3-[4-(6-bentsoyylioksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-  
metoksi)fenyyli]-2-kloropropionaatti
6. 3-[4-(7-t-butyyli-6-hydroksi-2-metyylikroman-2-yyli-  
metoksi)fenyyli]-2-kloropropionihappo
- 35 7. Etyyli 3-[4-(7-t-butyyli-6-hydroksi-2-metyylikroman-2-yyli-  
metoksi)fenyyli]-2-kloropropionaatti

- 1 8. Etyyli 3-[4-(6-asetoksi-7-t-butyyl-2-metyyliroman-2-yylietoksi)fenyyli]-2-kloropropionaatti
9. 2-kloro-3-[4-(6-hydroksi-2-metyyliroman-2-yylietoksi)fenyyli]propionihappo  
5
10. Etyyli 3-[4-(6-asetoksi-2-metyyliroman-2-yylietoksi)fenyyli]-2-kloropropionaatti
- 10 11. 2-kloro-3-[4-(6-hydroksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyyliroman-2-yylietoksi)fenyyli]propionihappo
12. 3-{4-[2-(6-asetoksi-7,8-dimetoksi-5-metyyliroman-2-yyli)etoksi]fenyyli}2-kloropropionihappo  
15
13. Etyyli 2-bromo-3-[4-(2-etyyli-6-hydroksi-7,8-dimetoksi-5-metyyliroman-2-yylietoksi)fenyyli]propionaatti
14. 2-kloro-3-[4-(6-hydroksi-2,7-dimetyyliroman-2-yylietoksi)fenyyli]propionihappo  
20
15. Etyyli 2-kloro-3-[4-(6-hydroksi-2,7-dimetyyliroman-2-yylietoksi)fenyyli]propionaatti
- 25 16. Etyyli 3-[4-(6-asetoksi-2,7-dimetyyliroman-2-yylietoksi)fenyyli]-2-kloropropionaatti
17. Ammonium 2-kloro-3-{4-[2-(2-etyyli-6-hydroksi-5,7-di-isopropyliroman-2-yyli)etoksi]fenyyli}propionaatti  
30
18. 3-{4-[6-(3,5-di-t-butyyl-4-hydroksibentsoyyl-5,7-di-isopropyli-2-metyyliroman-2-yylietoksi)fenyyli}2-kloropropionihappo
19. Natrium 2-kloro-3-{4-[3-(8-etyyli-5,7-di-isopentyli-6-p-metyylibentsoyyl-2-propylikroman-2-yyli)propoksi]fenyyli}propionaatti  
35
20. Kalium 2-kloro-3-{4-[2-(5,7-dibutyyl-6-sykloheksaanikarbonyli-

- 1 oksi-2-isopropyyli-8-propyylikroman-2-yyli)etoksi] fenyylil}propionaatti
21. Alumiini tris 3-[4-(2-butyyl-6-2'-furoyylloksi-7-isopentyyli-5,8-dimetyyl-2-yyli)metoksi] fenyylil]-2-kloropropionaatti
- 5
22. 2-kloro-3-{4-[2-(2-isopentyyli-5,7-dimetyyli-6-fenyyl-asetoksi-kroman-2-yyli)etoksi] fenyylil}propioniamidi
23. Etyyli 3-[4-(6-asetoksi-2-etyyli-5,7,8-trimetyyl-2-yyli-10 metoksi] fenyylil]-2-kloropropionaatti
24. Etyyli 3-[4-(6-asetoksi-2-isobutyyl-5,7,8-trimetyyl-2-yyli-metoksi] fenyylil]-2-kloropropionaatti
- 15 25. 2-kloro-3-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yyli-metoksi] fenyylil] propionihappo
26. 3-[4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yyli)metoksi]-fenyylil]-2-kloropropionihappo
- 20
27. Etyyli 2-kloro-3-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yyli)metoksi] fenyylil] propionaatti
28. Etyyli 3-[4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yyli-25 metoksi] fenyylil]-2-kloropropionaatti
29. Etyyli 3-[4-(6-bentsoyylloksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yyli)metoksi] fenyylil]-2-kloropropionaatti
- 30 30. 3-[4-(7-t-butyyl-6-hydroksi-2-metyyli-4-oksokroman-2-yyli)metoksi]-fenyylil]-2-kloropropionihappo
31. Etyyli 3-[4-(7-t-butyyl-6-hydroksi-2-metyyli-4-oksokroman-2-yyli-metoksi] fenyylil]-2-kloropropionaatti
- 35
32. Etyyli 3-[4-(6-asetoksi-7-t-butyyl-2-metyyli-4-oksokroman-2-yyli)metoksi] fenyylil]-2-kloropropionaatti

- 1 33. 2-kloro-3-[4-(6-hydroksi-2-metyyli-4-oksokroman-2-yylietoksi)fenyyli]propionihappo
34. Etyyli 3-[4-(6-asetoksi-2-metyyli-4-oksokroman-2-yylietoksi)fenyyli]-2-kloropropionaatti
- 5
35. 2-kloro-3-[4-(6-hydroksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyyli-4-oksokroman-2-yylietoksi)fenyyli]propionihappo
- 10 36. 3-{4-[2-(6-asetoksi-7,8-dimetoksi-5-metyyli-4-oksokroman-2-yyli)etoksi]fenyyli}-2-kloropropionihappo
37. Etyyli 2-bromo-3-[4-(2-etyyli-6-hydroksi-7,8-di-metoksi-5-metyyli-4-oksokroman-2-yylietoksi)fenyyli]propionaatti
- 15
38. 2-kloro-3-[4-(6-hydroksi-2,7-dimetyyli-4-oksokroman-2-yylietoksi)fenyyli]propionihappo
39. Etyyli 2-kloro-3-[4-(6-hydroksi-2,7-dimetyyli-4-oksokroman-2-yylietoksi)fenyyli]propionaatti
- 20
40. Etyyli 3-[4-6-asetoksi-2,7-dimetyyli-4-oksokroman-2-yylietoksi)fenyyli]-2-kloropropionaatti
- 25 41. Ammonium 2-kloro-3-{4-[2-(2-etyyli-6-hydroksi-5,7-di-isopropyli-4-oksokroman-2-yyli)etoksi]fenyyli}propionaatti
42. 2-kloro-3-{4-[6-(3,5-di-t-butyyli-4-hydroksibentsoyylioksi)-5,7-di-isopropyli-2-metyyli-4-oksokroman-2-yylietoksi]fenyyli}propionihappo
- 30
43. Natrium 2-kloro-3-{4-[3-(8-etyyli-5,7-di-isopentyli-6-p-metyli-bentsoyylioksi-4-okso-2-propyylikroman-2-yyli)propoksi]fenyyli}propionaatti
- 35
44. Kalium 2-kloro-3-{4-[2-(5,7-dibutyli-6-sykloheksaanikarbonylioksi-2-isopropyli-4-okso-8-propyylikroman-2-yyli)etoksi]fenyyli}propio-

1 naatti

45. Alumiini tris 3-[4-(2-butyyl-6-2'-furoyyl-oksi-7-isopentyyl-5,8-dimetyyl-4-okso-2-ylimetoksi)fenyyli]-2-kloropropionaatti

5

46. 2-kloro-3-{4-[2-(2-isopentyyl-5,7-dimetyyl-4-okso-6-fenyyliasetoksikroman-2-yyli)etoksi]fenyyli}propioniamidi

10 47. 2-kloro-3-[4-(6-hydroksi-2-isobutyyl-5,7,8-trimetyyl-4-okso-2-ylimetoksi)fenyyli]propionihappo

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on osoitettu olevan hyvin voimakas kyky alentaa lipidiperoksidien tasoa, kuten julkaisussa Biochem. Biophys. Res. Commun., 95, 734 (1980) kuvatulla kokeella rotanmaksan mikrosomaalista  
15 lipidiperoksidaatiota vastaan on osoitettu. Lisäksi kokeissa käyttäen alloksaania saaneita hyperlipemisiä hiiriä yhdisteet ovat osoittaneet kykyä alentaa veren lipidiperoksidi-, triglyseridi- ja kolesterolitasoja. Sitäpaitsi keksinnön mukaiset yhdisteet ovat vähemmän myrkyllisiä koe-eläimille kuten rotille kuin monet tunnetut yhdisteet kokeiden perusteel-  
20 la, joissa tarkistetaan ruokahalu, ruumiinpaino ja maksan suureneminen.

Sen mukaisesti uskotaan, että keksinnön mukaiset yhdisteet tulevat olem-  
maan hyödyllisiä ihmisten hyperlipemia, sokeritaudin ja niiden kompli-  
kaatioiden, erikoisesti diabetes mellituksen terapeuttisessa käsittelys-  
25 sä. Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan annostella suun kautta, esimer-  
kiksi tablettien, kapselien, jauheiden tai rakeiden muodossa tai sisäi-  
sesti, esimerkiksi ruiskeena tai peräpuikon muodossa. Suositeltava annos  
tietenkin vaihtelee potilaan iästä ja ruumiinpainosta samoinkuin taudin  
laadusta ja vakavuudesta riippuen. Täysikasvuiselle ihmiselle suositel-  
30 laan kuitenkin päivittäiseksi annostukseksi 50 mg - 5 g (joka voidaan  
nauttia yhtenä annoksena tai jaettuina annoksina) käsiteltäessä hyper-  
lipemiaa, diabetes mellitusta tai niiden komplikaatioita.

Seuraavat esimerkit kuvailevat keksinnön mukaisten erilaisten yhdistei-  
35 den valmistusta, kun taas myöhemmät koe-esimerkit kuvailevat näiden yh-  
disteiden arvokkaita biologisia ominaisuuksia. Esimerkeissä käytettyjen  
erilaisten lähtöaineiden valmistus on kuvattu valmiste-esimerkeissä.

1 Esimerkeissä ja valmiste-esimerkeissä ilmoitetuissa ydinmagneettisissa  
 resonanssispektreissä lyhennys "D" tarkoittaa sitä, että signaali katosi  
 lisättäessä raskasvettä (D<sub>2</sub>O), ja lyhennys "nd" tarkoittaa sitä, että sig-  
 naalin tarkka identifiointi ei ollut mahdollista johtuen muiden signaa-  
 5 lien päällekkäisyydestä tai liuottimen absorptiosta.

ESIMERKKI 1

10 (a) 5-[4-(6-Hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-kroman-2-yyli-metoksi)ben-  
 syyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni

Seoksen, jossa oli 9,6 g etyyli 3-[4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyyli-  
 kroman-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-kloropropionaattia, 1,8 g tioureaa ja  
 11 ml sulfolaania, annettiin reagoida 80 minuuttia typpivirrassa  
 15 115-120°C lämpötilassa. Senjälkeen lisättiin seos, jossa oli 90 ml etik-  
 kahappoa, 30 ml väkevää suolahappoa ja 15 ml vettä ja tuloksena olevaa  
 seosta lämmitettiin edelleen 12 tunnin ajan 85-90°C lämpötilassa. Tähän  
 reaktioseokseen lisättiin 27 g natriumkarbonaattia ja kun hiilidioksidin  
 kehittyminen oli lakannut, liuotin tislattiin pois. Jäännökseen lisättiin  
 20 bentseenin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 10:1 olevaa seosta ja  
 raakatuote pestiin seoksella, jossa oli yhtä suuret tilavuudet natrium-  
 bikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja vettä. Valmistunut valkoinen  
 jauhe poistettiin suodattamalla ja pestiin jälleen vedellä. Sitten se  
 takaisinkiteytettiin asetonista saaden 2,2 g 5-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-  
 25 tetrametyyli-kroman-2-yyli-metoksi)bensyyli]-2-iminotiatsolidin-4-onia,  
 jonka sulamispiste oli 205-207°C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heptadeuteroitu dimetyyliformamidi  
 + D<sub>2</sub>O)     δ ppm:

30

1,37 (3H, singletti);

noin 2 (2H, multipletti);

2,02 (3H, singletti);

2,14 (6H, singletti);

35

2,3-3,1 (liuotinabsorptio);

3,42 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 4,5 Hz);

4,60 (1H, dublettien dubletti, J=9 & 4,5 Hz);

1 6,93 (2H, dubletti, J=9 Hz);

7,23 (2H, dubletti, J=9 Hz).

(b) 5-[4-(6-Hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-  
syyli)]tiatsolidin-2,4-dioni

5

Orgaaninen liuos, joka oli valmistettu poistamalla valkoinen jauhe edelläolevassa vaiheessa (a), pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Sitten liuotin tislattiin pois. Tuloksena oleva raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelin läpi, jota eluoiitiin bentseenin ja etyyliasetaatin ensin tilavuussuhteessa 10:1 ja sitten tilavuussuhteessa 10:1,4 olevalla seoksella. Jälkimmäisellä seoksella eluoiduista jakeista saatiin 3,4 g haluttua 5-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-

10 syyli)]tiatsolidin-2,4-  
dionia, joka sulii 184-186°C lämpötilassa.

15

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu asetoni)  $\delta$  ppm:

1,39 (3H, singletti);

noin 2 (2H, multipletti);

20

2,02 (3H, singletti);

2,09 (3H, singletti);

2,13 (3H, singletti);

2,63 (2H, leveä tripletti, J=6 Hz);

3,07 (1H, duplettien dubletti, J=15 & 9 Hz);

25

3,41 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 4,5 Hz);

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

4,70 (1H, dublettien dubletti, J=9 & 4,5 Hz);

6,90 (2H, dubletti, J=9 Hz);

7,21 (2H, dubletti, J=9 Hz).

30

ESIMERKKI 2

5-[4-(6-Hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-  
syyli)]-  
tiatsolidin-2,4-dioni

35

3,1 g 5-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-

li)]-2-iminotiatsolidin-4-onia [valmistettu kuten esimerkissä 1(a) on



1 kuvattu] lisättiin seokseen, jossa oli 45 ml etikkahappoa, 15 ml väkevöi-  
 tyä suolahappoa ja 8 ml vettä, ja seoksen annettiin reagoida 12 tuntia  
 85-90°C lämpötilassa. Sitten se prosessoitiin ja puhdistettiin samalla  
 tavalla kuin esimerkissä 1(a), saaden 2,5 g 5-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-  
 5 tetrametyylikroman-2-yyliimetroksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dionia, jon-  
 ka sulamispiste ja ydinmagneettinen resonanssispektri olivat yhdenmukai-  
 set esimerkin 1(b) tuotteen kanssa.

### ESIMERKKI 3

10

(a) 5-[4-(6-Asetoksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyliimetroksi)bent-  
 syyli]tiatsolidin-2,4-dionin bentseenimonoaddukti

15

0,725 g 5-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyliimetroksi)bent-  
 syyli]tiatsolidin-2,4-dionia liuotettiin 4 ml:aan bentseeniä; lisät-  
 tiin 400 mg kuivaa pyridiiniä; lisättiin tipoitain 0,2 g etikkahappoan-  
 hydridiä typpivirrassa 5-10°C lämpötilassa; ja seoksen annettiin reagoi-  
 da 2 päivää huoneenlämpötilassa. Tuloksena olevat valkeat kiteet erotet-  
 tiin suodattamalla, pestiin bentseenillä ja tyhjökuivattiin 30 minuuttia  
 20 90°C:ssa, saaden 0,74 g 5-[4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-  
 yyliimetroksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dionin bentseenimonoadduktia.

Tämä aine nesteytettiin 98-100°C:ssa, kiinteytettiin ja jälleen nestey-  
 tettiin 176-178°C:ssa.

25

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,42 (3H, singletti);

1,98 (3H, singletti);

noin 2 (2H, multipletti);

30

2,03 (3H, singletti);

2,09 (3H, singletti);

2,31 (3H, singletti);

2,63 (2H, leveä tripletti, J=6 Hz);

3,03 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 9 Hz);

35

3,42 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 4,5 Hz);

3,84 ja 3,98 (2H, AB-tyyppi, J=9 Hz);

4,45 (1H, dublettien dubletti, J=9 & 4,5 Hz);

- 1        6,87 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
          7,15 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
          7,38 (6H, singletti);  
          8-8,15 (1H, leveä sinletti).

5

Alkuaineanalyysi:

Laskettu kaavalle  $C_{26}H_{29}NO_6 \cdot S \cdot C_6H_6$ :

C, 68,45 %, H, 6,28 %, N, 2,50 %, S, 5,70 %.

Havaittu:

C, 68,54 %, H, 6,13 %, N, 2,51 %, S, 5,87 %.

10

(b) 5-[4-(6-Asetoksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-  
 metoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni

- Halutun vapaan 5-[4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-  
 metoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dionin saamiseksi 730 mg vaiheessa (a)  
 15 kuvatulla tavalla saatua bentseenimonoadduktia liuotettiin 5 ml:aan ase-  
 tonia; liuotin tislattiin pois; jäännös kiinteytettiin lisäämällä vettä;  
 ja tuotettu valkoinen amorfinen jauhe tyhjökuivattiin desikaattorissa  
 fosforipentoksidin läsnäollessa saaden 0,61 g otsikkoyhdistettä, joka  
 20 pehmeni noin 90°C:ssa.

Alkuaineanalyysi:

Laskettu kaavalle  $C_{26}H_{29}NO_6 \cdot S$ :

C, 64,60 %, H, 6,06 %, N, 2,90 %, S, 6,62 %.

25

Havaittu:

C, 64,34 %, H, 6,15 %, N, 2,84 %, S, 6,55 %.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu asetoni)  $\delta$  ppm:

- 1,41 (3H, singletti);  
 30 1,97 (3H, singletti);  
      1,98 (3H, singletti);  
 noin 2 (2H, nd);  
      2,04 (3H, singletti);  
      2,27 (3H, singletti);  
 35 2,67 (2H, leveä tripletti, J=6 Hz);  
      3,07 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 9 Hz);  
      3,42 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 4,5 Hz);

- 1 4,00 (2H, AB-tyyppi, J=9 Hz);  
 4,71 (1H, dublettien dubletti, J=9 & 4,5 Hz);  
 6,91 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 7,21 (2H, dubletti, J=9 Hz).

5

ESIMERKKI 45-[4-(6-Asetoksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yyliimetoksi)bentsyyli]-2-  
iminotiatsolidin-4-oni

10

Esimerkissä 1(a) kuvattu proseduuri toistettiin paitsi, että 490 mg etyyli-3-[4-(6-asetoksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yyliimetoksi)fenyyli]-2-kloropropionaattia, 100 mg tioureaa ja 2 ml sulfolaania lämmitettiin 110-120°C:ssa 5 tuntia. Tuote käsiteltiin sitten, kuten esimerkissä

- 15 1(a) on kuvattu paitsi, että raakatuote (kiteiden muodossa) pestiin etyyliasetaatilla saaden otsikkoyhdistettä, joka pehmeni 228-236°C:ssa.

Massaspektri (m/e): 468 (M<sup>+</sup>).

- 20 Ydinmagneettiresonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi + CDCl<sub>3</sub>) δppm:

- 1,92 (3H, singletti);  
 1,93 (3H, singletti);  
 25 2,02 (3H, singletti);  
 1,63-2,17 (2H, nd);  
 2,30 (3H, singletti);  
 2,57-3,97 (4H, nd);  
 4,0-4,37 (3H, nd);  
 30 4,53 (1H, dublettien dubletti, J=9 Hz);  
 6,93 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 7,19 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 8,5-9,0 (2H, leveä singletti, D).

35

1 ESIMERKKI 5

(a) 5-[4-(6-Asetoksi-2,7-dimetyylikroman-2-yyliimetoksi)bentsyyli]tiat-  
solidin-2,4-dioni

5

Esimerkissä 1(a) kuvatut reaktiot toistettiin paitsi, että 1,5 g etyyli-  
3-[4-(6-asetoksi-2,7-dimetyylikroman-2-yyliimetoksi)fenyyli]-2-kloropro-  
pionaattia, 300 mg tioureaa ja 2 ml sulfolaania lämmitettiin 120°C:ssa  
2 tuntia. Reaktioseos puhdistettiin sitten lisäämällä dietyylieetteriä  
10 ja tislaamalla liuotin pois jäännöksen saamiseksi. Tämä jäännös puhdis-  
tettiin pylväskromatografialla silikageelin läpi, joka eluoitiin ensin  
bentseenin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 9:1 olevalla seoksella  
saaden otsikkoyhdistettä.

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

Rf-arvo: 0,41 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehitysliuotin:  
bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 4:1).

20 Ydinmagneettinen resonanssispektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

1,42 (3H, singletti);

1,65-2,4 (2H, multipletti);

2,10 (3H, singletti);

25 2,28 (3H, singletti);

2,73 (2H, leveä tripletti, J=6 Hz);

3,0-3,6 (2H, multipletti);

3,93 (2H, AB-tyyppi, J=9 Hz);

4,50 (1H, dublettien dubletti, J=9 & 4,5 Hz);

30 6,70 (1H, singletti);

6,73 (1H, singletti);

6,85 (2H, dubletti, J=9 Hz);

7,15 (2H, dubletti, J=9 Hz);

8,7-9,0 (1H, leveä singletti, D).

35

1 (b) 5-[4-(6-Asetoksi-2,7-dimetyylikroman-2-yyli)etoksi]-2-iminotiatsolidin-4-oni

5 Esimerkissä 5(a) kuvattu silikageeli-kromatograafikolonne eluointiin sit-  
ten bentseenin ja tetrahydrofuraanin tilavuussuhteessa 1:4 olevalla seok-  
sella saaden otsikkoyhdistettä kiintoaineena, joka pehmeni 170-175°C:ssa.

Rf-arvo: 0,57 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehitysneite: bent-  
seenin ja tetrahydrofuraanin seos tilavuussuhteessa 1:4).

10

Massaspektri (m/e): 454 (M<sup>+</sup>).

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heptadeuteroitu dimetyyliformadidi)

δ ppm:

15

1,39 (3H, singletti);

1,7-2,2 (2H, multipletti);

2,03 (3H, singletti);

2,27 (3H, singletti);

20

2,6-3,0 (3H, nd);

3,0-4,0 (1H, leveä singletti, D);

3,42 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 4,5 Hz);

4,02 (2H, singletti);

4,53 (1H, dublettien dubletti, J=9 & 4,5 Hz);

25

6,65 (1H, singletti);

6,79 (1H, singletti);

6,95 (2H, dubletti, J=9 Hz);

7,21 (2H, dubletti, J=9 Hz);

8,4-9,0 (1H, leveä singletti, D).

30

ESIMERKKI 6

5-{4-[2-(6-Asetoksi-7-t-butyyli-2-metyylikroman-2-yyli)etoksi]bent-  
syyli}-2-iminotiatsolidin-4-oni

35

Esimerkissä 1(a) kuvattu proseduuri toistettiin paitsi, että 266 mg  
etyyli 3-{4-[2-(6-asetoksi-7-t-butyyli-2-metyylikroman-2-yyli)etoksi]fe-

- 1 nyyli}-2-kloropropionaattia, 50 mg tioureaa ja 4 ml sulfolaania lämmitettiin 110-120°C:ssa 4,5 tuntia. Tuote käsiteltiin sitten, kuten esimerkiksi 1(a) on kuvattu paitsi, että raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelin läpi, jota eluoiitiin bentseenin ja etyyliasetat-
- 5 tin tilavuussuhteessa 1:1 olevalla seoksella saaden otsikkoyhdistettä, joka sulii 175-178°C:ssa.

Massaspektri (m/e): 510 (M<sup>+</sup>).

- 10 Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi)

δ ppm:

- 1,24 (9H, singletti);  
 1,31 (3H, singletti);  
 15 1,82 (2H, leveä tripletti, J=7 Hz);  
 2,03 (2H, leveä tripletti, J=7 Hz);  
 2,25 (3H, singletti);  
 2,68 (2H, tripletti, J=7 Hz);  
 2,87 (1H, dublettien dubletti, J=14 & 9 Hz);  
 20 3,30 (1H, dublettien dubletti, J=14 & 4 Hz);  
 4,13 (2H, tripletti, J=7 Hz);  
 4,51 (1H, dublettien dubletti, J=9 & 4 Hz);  
 6,68 (1H, singletti);  
 6,75 (1H, singletti);  
 25 6,87 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 7,15 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 8,67 (1H, leveä singletti, D);  
 8,88 (1H, leveä singletti, D).

- 30 ESIMERKKI 7

5-{4-[2-(6-Asetoksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyylikroman-2-yyli)etoksi]-  
 bentsyyli}-2-iminotiatsolidin-4-oni

- 35 Esimerkissä 1(a) kuvattu proseduuri toistettiin paitsi, että 558 mg etyyli 3-{4-[2-(6-asetoksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyylikroman-2-yyli)-  
 etoksi]-fenyyl}-2-kloropropionaattia, 100 mg tioureaa ja 12 ml sulfo-

1 laania lämmitettiin 110-115°C:ssa 3,5 tuntia. Tuote käsiteltiin sen jäl-  
 keen, kuten esimerkissä 1(a) on kuvattu paitsi, että raakatuote, öljyn  
 muodossa, puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelin läpi, jota  
 eluoiitiin etyyliasetaatin ja metanolin tilavuussuhteessa 20:1 olevalla  
 5 seoksella saaden otsikkoyhdistettä, joka pehmeni 103-110°C:ssa.

Massaspektri (m/e): 528 (M<sup>+</sup>).

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu asetoni)  $\delta$  ppm:

10  
 1,39 (3H, singletti);  
 1,94 (3H, singletti);  
 1,82-2,15 (4H, nd);  
 2,23 (3H, singletti);  
 15 2,63 (2H, leveä tripletti, J=6 Hz);  
 2,83 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 9 Hz);  
 3,42 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 5 Hz);  
 3,77 (3H, singletti);  
 3,78 (3H, singletti);  
 20 4,21 (2H, leveä tripletti, J=6 Hz);  
 4,45 (1H, dublettien dubletti, J=9 & 5 Hz);  
 6,87 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 7,19 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 7,7-8,2 (1H, leveä singletti, D).

25

#### ESIMERKKI 8

30 5-{4-[2-(6-Hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)etoksi] bentsyyli}-  
 tiatsolidin-2,4-dioni

1,6 g etyyli 3-{4-[2-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)etok-  
 si]fenyyli}-2-kloropropionaattia, 300 mg tioureaa ja 2 ml sulfolaania  
 lämmitettiin 110-115°C:ssa 3 tuntia typpivirran alla. Sitten lisättiin  
 35 seos, jossa oli 4 ml vettä, 2 ml etyleeniglykolimonometyylietteriä ja  
 1 ml väkevöityä suolahappoa ja koko seosta lämmitettiin 95-97°C:ssa 4,5  
 tuntia. Seosta käsiteltiin sitten esimerkissä 1(a) kuvatulla tavalla

1 paitsi, että raakatuote, öljyn muodossa, puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelin läpi, jota eluoiitiin bentseenin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 10:1 olevalla seoksella saaden otsikkoyhdistettä, joka sulii 152-154°C:ssa.

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

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu asetoni)  $\delta$  ppm:

- 10 1,34 (3H, singletti);  
 1,87 (2H, leveä tripletti, J=7 Hz);  
 2,03 (3H, singletti);  
 2,07 (3H, singletti);  
 2,14 (3H, singletti);
- 15 2,0 (2H, nd);  
 2,64 (2H, leveä tripletti, J=7 Hz);  
 3,07 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 9 Hz);  
 3,41 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 4 Hz);  
 4,0-4,4 (3H, multiplletti);
- 20 4,70 (1H, dublettien dubletti, J=9 & 4,5 Hz);  
 6,95 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 7,20 (2H, dubletti, J=9 Hz).

#### ESIMERKKI 9

25 (a) 5-{4-[2-(6-Hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)etoksi]bent-  
syyli}tiatsolidin-2,4-dioni

Esimerkissä 1(a) kuvattu proseduuri toistettiin paitsi, että 13,5 g  
 30 etyyli 2-kloro-3-{4-[2-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)-  
 etoksi]fenyyli}propionaattia, 4,4 g tioureaa ja 20 ml sulfolaania saa-  
 tettiin reagoimaan 14 tunnin ajan 110°C:ssa. Raakatuote liuotettiin etyy-  
 liasetaatiin ja liuos pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natrium-  
 sulfaattilla. Liuotin tislattiin sitten pois alennetussa paineessa ja tu-  
 35 loksena oleva jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelin  
 läpi. Tämä eluoiitiin ensin bentseenin ja etyyliasetaatin tilavuussuhtees-  
 sa 4:1 olevalla seoksella ja näistä jakeista saatiin haluttu 5-{4-[2-(6-



1 hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni, jonka sulamispiste ja ydinmagneettinen resonanssispektri vastasivat esimerkin 8 tuotteelle saatuja arvoja.

5 (b) 5-{4-[2-(6-Hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)etoksi]-bentsyyli}-2-iminotiatsolidin-4-oni

Esimerkissä 9(a) kuvattu kolonni eluoitiin sitten bentseenin ja tetrahydrofuraanin tilavuussuhteessa 1:1 olevalla seoksella ja tuloksena olevista jakeista saatiin haluttu 5-{4-[2-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli}-2-iminotiatsolidin-4-oni, joka sulii 175-180°C:ssä.

Massaspektri (m/e): 454 (M<sup>+</sup>).

15 Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi)  
δ ppm:

1,28 (3H, singletti);  
1,6-2,2 (13H, nd);  
20 2,2-3,2 (2H, nd);  
2,80 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 9 Hz);  
3,1-3,5 (1H, nd);  
3,9-4,3 (2H, multipletti);  
5,5 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 4,5 Hz);  
25 6,82 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
7,15 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
7,37 (1H, singletti, D);  
8,67 (1H, leveä singletti; D);  
8,89 (1H, leveä singletti, D).

30

ESIMERKKI 10

5-[4-(6-Hydroksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yyli)metoksi]bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni

35

290 mg 5-[4-(6-asetoksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yyli)metoksi]bentsyyli}-2-iminotiatsolidin-4-onia (valmistettu esimerkissä 4 kuvatulla tavalla)

- 1 lisättiin seokseen, jossa oli 3 ml väkevöityä suolahappoa, 1,5 ml vettä ja 5 ml etyleeniglykolimonometyylietteriä ja seosta lämmitettiin refluksoiden 3,5 tuntia. Tuloksena oleva reaktioseos prosessoitiin ja puhdistettiin sitten, kuten esimerkissä 1(a) on kuvattu, ja raakatuote, öljyn
- 5 muodossa, käsiteltiin pylväskromatografialla silikageelin läpi. Otsikkuotuote, joka sulii 158-159°C:ssa, saatiin jakeista, jotka oli eluoitu bentseenin ja etyyliasetaatnin tilavuussuhteessa 4:1 olevalla seoksella.

Massaspektri (m/e): 427 (M<sup>+</sup>).

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi)

δ ppm:

- 1,99 (3H, singletti);
- 15 2,04 (3H, singletti);
- 2,06 (3H, singletti);
- 1,5-2,25 (2H, nd);
- 2,25-2,87 (2H, nd);
- 2,87-3,5 (2H, nd);
- 20 3,97-4,34 (3H, nd);
- 4,87 (1H, dublettien dubletti, J=9 & 4 Hz);
- 6,98 (2H, dubletti, J=9 Hz);
- 7,20 (2H, dubletti, J=9 Hz);
- 7,44 (1H, leveä singletti, D);
- 25 11,3-12,3 (1H, leveä singletti, D).

ESIMERKKI 11

- 30 5-[4-(Hydroksi-2,7-dimetyylikroman-2-yyli)metoksi]bentsyyli]-tiatsolidin-2,4-dioni

- 170 mg 5-[4-(6-asetoksi-2,7-dimetyylikroman-2-yyli)metoksi-bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-onia (joka oli valmistettu esimerkissä 5 kuvatulla tavalla) lisättiin seokseen, jossa oli 0,2 ml 2N-suolahappoa ja 2 ml etyleeniglykolimonometyylietteriä ja seoksen annettiin reagoida
- 35 95-97°C:ssa 6 tunnin ajan. Sitten se prosessoitiin ja puhdistettiin, ku-

1 ten esimerkissä 1(a) on kuvattu paitsi, että raakatuote, öljyn muodossa, johdettiin pylväskromatografiaan silikageelin läpi, jota eluoiitiin bentseenin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 9:1 olevalla seoksella saaden otsikkoyhdistettä.

5

Rf-arvo: 0,36 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehitysliuotin: bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 4:1).

Massaspektri (m/e): 413 ( $M^+$ ).

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1,42 (3H, singletti);
- 1,78 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 7 Hz);
- 15 2,07 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 7 Hz);
- 2,17 (3H, singletti);
- 2,68 (2H, leveä tripletti, J=7 Hz);
- 3,06 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 9 Hz);
- 3,46 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 4,5 Hz);
- 20 3,88 (2H, AB-tyyppi, J=9 Hz);
- 4,4-4,6 (2H, multipletti), muuttuen  $D_2O$ :n lisäämisen jälkeen arvoon 4,47 (1H, dublettien dubletti, J=9 & 4,5 Hz);
- 6,50 (1H, singletti);
- 6,62 (1H, singletti);
- 25 6,87 (2H, dubletti, J=9 Hz);
- 7,15 (2H, dubletti, J=9 Hz);
- 8,4-8,6 (1H, leveä singletti, D).

30 ESIMERKKI 12

5-{4-[2-(7-t-Butyyli-6-hydroksi-2-metyylikroman-2-yyli)etoksi]-bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni

- 35 75 mg 5-{4-[2-(6-asetoksi-7-t-butyyli-2-metyylikroman-2-yyli)etoksi]-bentsyyli}-2-iminotiatsolidin-4-onia (joka oli valmistettu esimerkissä 6 kuvatulla tavalla) lisättiin seokseen, jossa oli 0,5 ml väkevää suola-

1 happoa ja 2 ml etyleeniglykolimonometyylietteriä ja seosta lämmitettiin  
 refluksoiden 4 tuntia. Sitten seos prosessoitiin ja puhdistettiin, kuten  
 esimerkissä 1(a) on kuvattu paitsi, että raakatuote, öljyn muodossa, puh-  
 distettiin pylväskromatografialla silikageelin läpi, jota eluoitiin bent-  
 5 seenin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 5:1 olevalla seoksella saa-  
 den otsikkoyhdistettä.

Rf-arvo: 0,21 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehitysliuotin:  
 bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 5:1).

10

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

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi)

δ ppm:

15

1,30 (9H, singletti);

1,32 (3H, singletti);

1,77 (2H, leveä tripletti, J=7 Hz);

1,99 (2H, leveä tripletti, J=7 Hz);

20

2,60 (2H, leveä tripletti, J=7 Hz);

3,03 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 9 Hz);

3,29 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 4,5 Hz);

4,11 (2H, leveä tripletti, J=7 Hz);

4,85 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 4,5 Hz);

25

6,48 (1H, singletti);

6,51 (1H, singletti);

6,89 (2H, dubletti, J=9 Hz);

7,16 (2H, dubletti, J=9 Hz);

8,63 (1H, leveä singletti, D);

30

11,3-12,7 (1H, leveä singletti, D).

### ESIMERKKI 13

35 5-{4-[2-(6-Hydroksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyylikroman-2-yyli)etoksi] bent-  
syyli}tiatsolidin-2,4-dioni

560 mg 5-{4-[2-(6-asetoksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyylikroman-2-yyli)-

1 etoksi]bentsyyli}-2-iminotiatsolidin-4-onia (valmistettu kuten esimerkis-  
sä 7 on kuvattu) lisättiin seokseen, jossa oli 7 ml väkevää suolahappoa,  
2,5 ml vettä ja 10 ml etyleeniglykolimonometyylietteriä ja seosta kuu-  
5 mennettiin refluksoiden 13 tuntia. Sitten reaktioseos prosessoitiin ja  
puhdistettiin, kuten esimerkissä 1(a) on kuvattu paitsi, että raakatuote,  
öljyn muodossa, puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelin läpi,  
jota eluoitiin kloroformin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 9:1 ol-  
valla seoksella saaden otsikkoyhdistettä.

10 Rf-arvo: 0,15 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehitysliuotin:  
kloroformin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 9:1).

Massaspektri (m/e): 487 ( $M^+$ ).

15 Ydinmagneettinen resonanssispektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

1,39 (3H, singletti);  
1,90 (2H, leveä tripletti, J=6 Hz);  
2,10 (3H, singletti);  
20 2,15 (2H, leveä tripletti, J=6 Hz);  
2,62 (2H, leveä tripletti, J=6 Hz);  
3,09 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 9 Hz);  
3,45 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 5 Hz);  
3,85 (3H, singletti);  
25 3,95 (3H, singletti);  
4,20 (2H, leveä tripletti, J=6 Hz);  
4,49 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 5 Hz);  
5,40 (1H, singletti, D);  
6,87 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
30 7,16 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
8,1-8,4 (1H, leveä singletti, D).

ESIMERKKI 14

35 5-{4-[2-(6-Hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli}-  
tiatsolidin-2,4-dioni

- 1 Esimerkissä 13 kuvattu reaktio toistettiin paitsi, että lähtöaineena käytettiin 5- $\left\{4-\left[2-(6\text{-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli})\text{etoksi}\right]\text{bentsyyli}\right\}$ -2-iminotiatsolidin-4-onia (valmistettu kuten esimerkissä 9 kuvattu). Senjälkeen tämä käsiteltiin kuten esimerkissä 1(a) on kuvattu ja erotettiin ja puhdistettiin sitten kuten esimerkissä 8, saaden otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste ja ydinmagneettinen resonanssispektri olivat yhdenmukaiset esimerkin 8 tuotteeseen nähden.

ESIMERKIT 15-18

10

Esimerkin 3 proseduuri toistettiin paitsi, että etikkahappoanhydridi korvattiin sopivalla jäljempänä esitettävällä asylointiaineella, ja esimerkissä 18 käytettiin eri tiatsolidiinijohdannaista, saaden seuraavia yhdisteitä:

15

ESIMERKKI 15

5- $\left[4-(6\text{-butyryylioksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli})\text{metoksi}\right]\text{bentsyyli}$ -tiatsoliini-2,4-dioni, käyttäen butyryylikloridia.

20

Sulaa: 147-150°C:ssa.

Massaspektri (m/e): 511 ( $M^+$ ).

25 NMR-spektri ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,06 (3H, tripletti,  $J=6$  Hz);

1,65-2,2 (13H, multipletti);

2,45-2,75 (4H, multipletti).

30

ESIMERKKI 16

5- $\left[4-(6\text{-bentsoyylioksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli})\text{metoksi}\right]\text{bentsyyli}$ -tiatsolidin-2,4-dioni, bentsoeanhydridistä.

35

Rf-arvo: 0,53 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehitysluotin: bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 4:1).

1 Massaspektri (m/e): 545 ( $M^+$ ).

NMR-spektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi)  $\delta$  ppm:

5 7,45-7,85 (3H, multipletti);  
8,05-8,3 (2H, multipletti).

ESIMERKKI 17

10 5-[4-(2,5,7,8-tetrametyyli-6-nikotinoyylioksikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni, nikotinoyylikloridivetykloridista.

Sulaa: 196-198°C:ssa.

15 Massaspektri (m/e): 546 ( $M^+$ ).

NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

20 7,35-7,65 (1H, multipletti);  
8,43-8,65 (1H, multipletti);  
8,7-9,1 (1H, multipletti);  
9,4-9,6 (1H, multipletti)

ESIMERKKI 18

25

5-{4-[2-(2,5,7,8-tetrametyyli-6-nikotinoyylioksikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli}tiatsolidin-2,4-dioni, nikotinoyylikloridivetykloridista ja 5-{4-[2-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli}-tiatsolidin-2,4-dionista (valmistettu esimerkissä 14 kuvatulla tavalla).

30

Rf-arvo: 0,45 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehitysliuotin: bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 1:1).

Massaspektri (m/e): 560 ( $M^+$ ).

35

NMR-spektri (heptadeuteroitu dimetyyliformamidi)  $\delta$  ppm:

- 1 7,6-7,85 (1H, multipletti);  
 8,5-8,7 (1H, multipletti);  
 8,9-9,1 (1H, multipletti);  
 9,35-9,5 (1H, multipletti).

5

Edellä esimerkeissä 15-18 esitetyissä NMR-spektreissä on ilmoitettu ai-  
 noastaan sellaiset signaalit, jotka ovat luonteenomaisia valmistetun yh-  
 disteen 6-asyylioksi-osalle.

10 ESIMERKKI 19

5-[4-(2-Etyyli-6-hydroksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yyli-  
 metoksi)bentsyyli]-  
 tiatsolidin-2,4-dioni

- 15 2,4 g etyyli 3-[4-(6-asetoksi-2-etyyli-5,7,8-trimetyylikroman-2-yyli-  
 metoksi)fenyyli]-2-kloropropionaattia, 494 mg tioureaa ja 3 ml sulfolaania  
 lämmitettiin tyypivirrassa 4,5 tuntia 100-110°C lämpötilassa. Tämän ajan  
 kuluttua lisättiin 3 ml etyleeniglykolimonometyylietteriä, 3 ml vettä  
 ja 1 ml väkevää suolahappoa ja tuloksena olevaa seosta lämmitettiin lisää  
 20 3,5 tuntia 96-98°C:ssa. Sitten reaktioseos prosessoitiin, kuten esimerkis-  
 sä 1(a) on kuvattu ja tuloksena oleva raakatuote, öljyn muodossa, puhdis-  
 tettiin pylväskromatografialla, eluoitiin bentseenin ja etyyliasetaatin  
 tilavuussuhteessa 10:1 olevalla seoksella saaden otsikkoyhdistettä.
- 25 Rf-arvo: 0,29 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehitysliuotin:  
 bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 4:1).

Massaspektri (m/e): 455 (M<sup>+</sup>).

30 NMR-spektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi)  $\delta$  ppm:

- 0,90 (3H, tripletti, J=6 Hz);  
 1,5-2,1 (4H, nd);  
 1,99 (3H, singletti);  
 35 2,01 (3H, singletti);  
 2,05 (3H, singletti);  
 2,4-2,7 (2H, multipletti);



- 1 2,8-3,7 (2H, nd)  
 3,94 (2H, singletti);  
 4,84 (1H, dublettien dubletti, J=9 & 4,5 Hz);  
 6,90 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 5 7,15 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 7,40 (1H, leveä singletti, D).

ESIMERKKI 20

- 10 5-[4-(6-Hydroksi-2-isobutyryli-5,7,8-trimetyylikroman-2-yyli-  
 metoksi)-bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni

- 1,99 g etyyli 3-[4-(6-asetoksi-2-isobutyryli-5,7,8-trimetyylikroman-2-  
 yyli-  
 metoksi)fenyyli]-2-kloropropionaattia, 0,42 g tioureaa ja 2,1 g sul-  
 15 folaania annettiin reagoida typpivirrassa 125-150°C:ssa 3,5 tunnin ajan.  
 Tämän ajan lopussa lisättiin 15 ml etyleeniglykolimonometyylietteriä,  
 4 ml vettä ja 2 ml väkevää suolahappoa ja seosta lämmitettiin lisää 3,5  
 tuntia 96-98°C:ssa. Sitten reaktioseos käsiteltiin esimerkissä 1(a) kuva-  
 20 tiin pylväskromatografialla silikageelin läpi, eluoiitiin heksaanin ja  
 etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 5:1 olevalla seoksella saaden otsikko-  
 yhdistettä.

- Rf-arvo: 0,30 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehitysluotin:  
 25 bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 4:1).

Massaspektri (m/e): 483 (M<sup>+</sup>).

NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 30 0,96 (3H, dubletti, J=6 Hz);  
 1,01 (3H, dubletti, J=6 Hz);  
 1,71 (2H, dubletti, J=6 Hz);  
 1,8-2,3 (3H, nd);  
 35 2,10 (6H, singletti);  
 2,16 (3H, singletti);  
 2,61 (2H, tripletti, J=6 Hz);

- 1 3,02 (1H, dublettien dubletti, J=9 & 15 Hz);  
 3,43 (1H, dublettien dubletti, J=4 & 15 Hz);  
 3,92 (2H, singletti);  
 4,33 (1H, singletti);
- 5 4,43 (1H, dublettien dubletti, J=4 & 9 Hz);  
 6,85 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 7,13 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 8,4-9,0 (1H, leveä).

10

ESIMERKKI 21

5-[4-(6-Hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli]-  
 tiatsolidin-2,4-dionin mononatriumsuola

15

101 mg 5-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yylietoksi)bent-  
 syyli]tiatsolidin-2,4-dionia suspensioitiin 0,5 ml:aan 99,5 % etanolia.  
 Suspensioon lisättiin 4,33 ml natriumhydroksidin 0,052N etanolista liuos-  
 ta ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti. Kiteet, jotka saa-  
 tiin haihuttamalla liuotin alennetussa paineessa kuivattiin lämmittämäl-  
 lä alennetussa paineessa 60°C:ssa 3 tuntia fosforipentoksidin läsnäolles-  
 sa saaden otsikkoyhdistettä, joka sulii 203-208°C:ssa (hajoten).

20

NMR-spektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi)  $\delta$  ppm:

25

- 1,30 (3H, singletti);  
 1,66-2,10 (2H, multipletti);  
 1,96 (3H, singletti);  
 2,03 (3H, singletti);

30

- 2,05 (3H, singletti);  
 2,35-2,80 (3H, multipletti);  
 3,15-3,35 (1H, multipletti);  
 3,92 (2H, leveä singletti);  
 4,09 (1H, dublettien dubletti, J=4,5 & 11,5 Hz);

35

- 6,85 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 7,10 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 7,42 (2H, leveä singletti).

## 1 Alkuaineanalyysi:

Laskettu kaavalle  $C_{24}H_6NO_5Na.H_2O$   
 C, 59,86 %; H, 5,86 %; N, 2,91 %;  
 S, 6,66 %; Na, 4,77 %.

5

Havaittu: C, 59,78 %; H, 5,54 %; N, 2,84 %;  
 S, 6,37 %; Na, 5,04 %.

ESIMERKKI 22

10

5-[4-(6-Hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yyli-  
 metoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni

Seosta, jossa oli 1,3 g etyyli 3-[4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-  
 15 oksokroman-2-yyli-  
 metoksi)fennyli]-2-kloropropionaattia (valmistettu kuten  
 valmisteessa 45 on kuvattu), 0,4 g tioureaa ja 2 g sulfolaania, lämmitet-  
 tiin 120-130°C:ssa typpivirrassa. Sitten lisättiin reaktioseokseen 15 ml  
 etyleeniglykolimonometyylietteriä, 4 ml vettä ja 2 ml väkevää suolahap-  
 20 poa, tässä järjestyksessä, ja lämmittämistä jatkettiin edelleen 2,5 päi-  
 vää, mutta nyt 70-90°C:ssa. Sitten reaktioseokseen lisättiin vettä, jonka  
 jälkeen se uutettiin bentseenillä. Uute pestiin vedellä ja kuivattiin ve-  
 dettömällä natriumsulfaatilla. Bentseeni tislattiin pois uutteesta. Jään-  
 nös pantiin silikageelipylväskromatografiaan, eluoitiin heksaanin ja  
 etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 5:3 olevalla seoksella saaden 5-[4-(6-  
 25 hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yyli-  
 metoksi)bentsyyli]tiat-  
 solidin-2,4-dionia. Sen pehmenemispiste oli 79-83°C.

NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

30

1,50 (3H, singletti);  
 2,11 (3H, singletti);  
 2,22 (3H, singletti);  
 2,56 (3H, singletti);  
 2,66 (1H, dubletti, J=15 Hz);

35

3,05 (1H, dubletti, J=15 Hz);  
 3,05 (1H, dublettien dubletti, J=9 & 15 Hz);  
 3,42 (1H, dublettien dubletti, J=4 & 15 Hz);

- 1        3,95 (1H, dubletti, J=10 Hz);  
           4,07 (1H, dubletti, J=10 Hz);  
           4,46 (1H, dublettien dubletti, J=4 & 9 Hz);  
           4,5-5,2 (1H, leveä singletti);
- 5        6,84 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
           7,13 (2H, dubletti, J=9 Hz).

ESIMERKKI 23

10

5-[4-(4,6-Dihydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-  
 metoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni

- 450 mg natriumboorihydridiä lisättiin seokseen, jossa oli 278 mg 5-[4-  
 15 (6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yyli-  
 metoksi)bentsyyli]-  
 tiatsolidin-2,4-dionia (valmistettu esimerkissä 22 kuvatulla tavalla)  
 ja 9 ml metanolia, ja tuloksena olevaa seosta hämmennettiin huoneenläm-  
 pötilassa 2 tuntia. Sitten reaktioseokseen lisättiin etikkahapon 1 %  
 w/v vesiliuosta ja seos neutraloitiin kaliumkarbonaatin vesiliuoksella  
 20 ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiliuos pestiin vedellä ja  
 kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Etyyliasetaatitislattiin  
 pois seoksesta alennetussa paineessa ja tuloksena oleva jäännös pantiin  
 silikageelipylväskromatografiaan, eluoitiin heksaanin ja etyyliasetaatin  
 tilavuussuhteessa 5:3 olevalla seoksella, saaden saaliiksi 5-[4-(4,6-di-  
 25 hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-  
 metoksi)bentsyyli]tiatsolidin-  
 2,4-dionia. Sen sulamispiste oli 102-118°C.

NMR-spektri (heksadeuteroitu asetoni ja D<sub>2</sub>O) δ ppm:

- 30        1,52 (3H, singletti);  
           2,01 (3H, singletti);  
           2,13 (3H, singletti);  
           2,29 (3H, singletti);  
           1,9-2,5 (1H, nd);
- 35        2,9-3,6 (2H, multipletti);  
           4,03 (2H, singletti);  
           3,9-4,5 (1H, nd);

- 1 4,6-5,1 (2H, multiplletti);  
6,7-7,4 (4H, nd).

5 ESIMERKKI 24

5-[4-(7-t-Butyyli-6-hydroksi-2-metyyli-4-oksokroman-2-yyylimetoksi)bent-  
syyli]tiatsolidin-2,4-dioni

- 10 Samalla tavalla kuin esimerkissä 22 kuumennettiin seosta, jossa oli 291 mg  
etyyli 3-[4-(6-asetoksi-7-t-butyli-2-metyyli-4-oksokroman-2-yyylimetoksi)-  
fenyli]-2-kloropropionaattia (valmistettu kuten valmisteessa 49 on kuvat-  
tu), 64 mg tioureaa ja 1 ml sulfolaanina. Lisättiin 5 ml etyleeniglykoli-  
monometyylieetteriä, 1 ml väkevöityä suolahappoa ja 2 ml vettä ja tulok-  
15 sena olevaa seosta lämmitettiin edelleen refluksoiden 6 tuntia. Sitten  
lisättiin etyyliasetaattia reaktioseokseen ja tuloksena oleva liuos pes-  
tiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Etyyliasetaat-  
ti poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa ja tuloksena oleva  
jäännös pantiin silikageelipylväskromatografiaan, eluoiittiin bentseenin  
20 ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 5:1 olevalla seoksella saaden 143 mg  
haluttua 5-[4-(7-t-butyli-6-hydroksi-2-metyyli-4-oksokroman-2-yyylimetok-  
si)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dionia.

Pehmenemispiste: 95-107°C.

25

NMR-spektri (heksadeuteroitu aseton)  $\delta$  ppm:

- 1,40 (9H, singletti);  
1,48 (3H, singletti);  
30 2,65 (1H, dubletti, J=16,5 Hz);  
3,05 (1H, dubletti, J=16,5 Hz);  
3,08 (1H, dublettien dubletti, J=9 & 14 Hz);  
3,42 (1H, dublettien dubletti, J=4,5 & 14 Hz);  
4,14 (2H, singletti);  
35 4,74 (1H, dublettien dubletti, J=4,5 & 9 Hz);  
6,83 (1H, singletti);  
6,92 (2H, dubletti, J=9 Hz);

- 1        7,23 (1H, singletti);  
           7,24 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
           7,50-9,40 (1H, leveä, D).

5

ESIMERKKI 25

5-[4-(6-Asetoksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksochroman-2-yyli-4-oksokroman-2-yyli)-2-iminotiatsolidin-4-oni

10

Seosta, jossa oli 2,0 g etyyli 3-[4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksochroman-2-yyli)-2-kloropropionaattia (valmistettu kuten valmisteessa 45 on kuvattu), 0,62 g tioureaa ja 3,1 g sulfolaania lämmitettiin 120-125°C:ssa 7 tuntia typpivirran alla. Reaktioseos uutettiin bentseenillä ja sitten bentseeni tislattiin pois utteesta. Sitten lisättiin vettä jäännökseen ja öljyinen kerros erotettiin. Öljyinen kerros pantiin silikageelipylväskromatografiaan eluenttina peräkkäisesti (1) n-heksaanin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 2:1, (2) etyyliasetaatti, ja (3) etyyliasetaatin ja etanolin seos tilavuussuhteessa

20 1:1 saaden saaliiksi 0,74 g 5-[4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksochroman-2-yyli)-2-iminotiatsolidin-4-onia. Tämä puhdistettiin edelleen takaisinkiteyttämällä etyyliasetaatista saaden puhdistettua otsikkoyhdistettä, joka sulii 218-222°C:ssa.

25 NMR-spektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi + D<sub>2</sub>O) δ ppm:

- 1,43 (3H, singletti);  
           2,04 (6H, singletti);  
           2,32 (3H, singletti);  
 30        2,35 (3H, singletti);  
           2,4-3,5 (4H, nd);  
           4,13 (2H, singletti);  
           4,56 (1H, dublettien dubletti, J=4 & 9 Hz);  
           6,85 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 35        7,14 (2H, dubletti, J=9 Hz).

1 KOE-ESIMERKKI 1Vaikutus hyperlipidemiaan

5 Koe-eläimet olivat 8 viikkoa vanhoja koirashiiriä. Nämä eläimet pantiin kiinni 18 tunniksi, jonka jälkeen 75 mg/kg alloksaania ruiskutettiin kunkin eläimen häntäsuoneen. Kutakin testiyhdistettä annosteltiin suun kautta annos, joka vastasi 100 mg/ruumiinpainon kiloa kohti 30 minuuttia ennen sekä 24 ja 30 tuntia alloksaanin nauttimisen jälkeen. Verta kerättiin

10 servikaalin seudulla olevasta viillosta 48 tunnin kuluttua alloksaanin nauttimisesta. Kerätty määrä oli 100 tai 200 ul. Verta laimennettiin 10 tai 20 kertaa fysiologisella suolaliuoksella ja sentrifugoitiin (3000 r/min, 10 minuuttia) lipidipitoisuuden määrittämiseksi.

15 Lipidiperoksidi määritettiin TBA-reagoivana aineena (TBA = tiobarbituurihappo) Yagi'n menetelmän mukaan [K. Yagi: Biochem. Med., 15, 212-216 (1976)]. Kolesterolin ja triglyseridin mittaukset tehtiin entsyymimenetelmän mukaisesti. Determiner TC-sarjaa (Kyowa Medix:n rekisteröity tavaramerkki) käytettiin kolesterolin ja triglyseridin mittaamiseen. Measuring

20 Agent-sarjaa (GPO-p-klorofenoli-värikehitysmenetelmä (Wako Jyunyaku) käytettiin triglyseridiä varten.

Kontrollina proseduuri toistettiin paitsi, että mitään koeyhdistettä ei nautittu.

25

Koeyhdisteet olivat seuraavat:

Yhdiste A:

30 5-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-metoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni (keksinnön mukainen yhdiste);

Yhdiste B:

35 5-[4-(1-metyylisykloheksyyli-metoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni (tunnetun tekniikan mukainen yhdiste).

1 Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa:

TAULUKKO 1

5

Aine	Koe-eläinten luku	Lipidi-peroksidia (nmol/ml)	Triglyseridiä (mg/dl)	Kolesterolia (mg/dl)
10 Kontrolli	10	36,8 <sub>±</sub> 6,9	636 <sub>±</sub> 128	81,3 <sub>±</sub> 4,7
Yhdiste A	10	16,8 <sub>±</sub> 1,5 (P<0,02)	270 <sub>±</sub> 33 (P<0,02)	59,6 <sub>±</sub> 1,4 (P<0,01)
15 Yhdiste B	10	29,9 <sub>±</sub> 5,2 (NS)	586 <sub>±</sub> 127 (NS)	72,5 <sub>±</sub> 5,6 (NS)

20 NS = ei merkitsevä

Kuten taulukossa 1 on osoitettu, tämän keksinnön mukainen yhdiste A inhiboi merkittävästi lipidiperoksidia, triglyseridiä ja kolesterolia, mutta vertailuyhdiste ei omaa sellaista inhiboivaa vaikutusta.

25

KOE-ESIMERKKI 2

Vaikutus verensokeriin

30 Käytetyt koe-eläimet olivat noin 4 kuukautta vanhaa C<sub>57</sub>BL/6J-Ob/Ob-lajia. Kuhunkin kokeeseen koe-eläimiä käytettiin neljän ryhmänä. Yhdistettä A ja samaa tunnetun tekniikan mukaista yhdistettä B kuin koe-esimerkissä 1 sekoitettiin 0,2 p-% rehujauheeseen (MM-1, Funabashi Farm) ja annettiin vapaasti hiirille 2 viikon ajan, jolloin myös vettä oli vapaasti saatavana. Kokeen lopussa verta kerättiin hännässä olevasta suonesta ja veren sokeripitoisuus määritettiin glukosioksidaasimenetelmällä. Samalla tavalla käsiteltiin kontrolliryhmää paitsi, että aktiiviset yhdisteet jätettiin

35



1 pois.

Annettaessa kontrolliryhmän verensokeritasolle arvo 100 oli yhdisteen A tapauksessa verensokeri 57 ja yhdisteen B tapauksessa 56, mikä osoittaa  
5 erinomaista kykyä pienentää veren sokeritasoja.

VALMISTE 1

6-(Metoksimetoksi)-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-metanoli

10

16,1 g 6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-metanolia liuotettiin 70 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia. Lisättiin 3,0 g 50 p-% natriumhydridin öljysuspensiota (joka oli pesty sykloheksaanilla 3 kertaa) vähitellen tuloksena olevaan liuokseen 5-10°C:ssa sekoittaen ja typpivirran alaisena. Seoksen annettiin reagoida 1 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja sitten seos jäähdytettiin jäällä 3-5°C:een ja lisättiin tipoitain 5,5 g klorometyylietteriä liuotettuna 40 ml:aan kuivaa bentseeniä. Kun kaikki oli lisätty liuokseen annettiin reagoida 1 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos valutettiin sitten jää-veteen ja uutettiin sykloheksaanilla. Uute pestiin neljä kertaa 5 % natriumhydroksidin vesiliuoksella ja sitten vedellä. Sitten se kuivattiin ja liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa saaden haluttua 6-(metoksimetoksi)-2,5,7,8-tetrametyyli-kroman-2-yyli-metanolia. Ohutkerroskromatografiassa R<sub>f</sub>-arvo oli 0,45 [sili-kageeli; kehitysliuotin: bentseeni:etyyliasetatti tilavuussuhteessa 4:1].

25

NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,21 (3H, singletti);  
1,6-2,0 (3H, multipletti);  
30 2,07 (3H, singletti);  
2,15 (3H, singletti);  
2,19 (3H, singletti);  
2,6 (2H, leveä tripletti, J=9 Hz);  
3,60 (3H, singletti);  
35 3,63 (2H, singletti);  
4,85 (2H, singletti).

1 VALMISTE 26-(Metoksimetoksi)-2,5,7,8-tetrametyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-  
kromaani

5

6 g natriumhydridin 50 p-% suspensiota öljyssä pantiin reaktioastiaan ja pestiin sykloheksaanilla. 100 ml kuivaa dimetyylisulfoksidia ja sitten 19,0 g 6-(metoksimetoksi)-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yylietanolia liuotettuna 20 ml:aan kuivaa bentseeniä lisättiin ja seoksen annettiin reagoi-  
10 da 20 minuuttia typpivirrassa 60°C:ssa. Tähän liuokseen lisättiin pieniä eriä p-kloronitrobentseeniä (kaikkiaan 21,6 g) samalla jäädyttäen vedellä 30°C:een ja sitten reaktiota jatkettiin 1 tunnin ajan 60°C:ssa. Reaktioseos valutettiin sitten jääveteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin  
15 tislattiin pois, jolloin jäljelle jäi punertavanruskeaa raakaa öljyä. Tämä öljy pantiin silikageelipylväskromatografiaan, eluoiitiin ensin bentseenin ja sykloheksaanin tilavuussuhteessa 1:1 olevalla seoksella ja sitten pelkästään bentseenillä. Vaalean kellertävä öljy, haluttu 6-(metoksimetoksi)-2,5,7,8-tetrametyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kromaani saatiin  
20 bentseenillä eluoidusta osasta. Rf-arvo ohutkerroskromatografiassa: 0,12 [silikageeli; kehitysliuos:bentseeni].

NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

25

1,41 (3H, singletti);  
noin 2 (2H, multipletti);  
2,05 (3H, singletti);  
2,14 (3H, singletti);  
2,18 (3H, singletti);  
30 2,6 (2H, leveä tripletti, J=9 Hz);  
3,60 (3H, singletti);  
3,95 ja 4,09 (2H, AB-tyyppi, J=9 Hz);  
4,86 (2H, singletti);  
6,96 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
35 8,19 (2H, dubletti, J=9 Hz).

1 VALMISTE 36-Hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kromaani

5 32,8 g 6-(metoksimetoksi-2,5,7,8-tetrametyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-  
kromaaia liuotettiin 300 ml:aan etikkahappoa, joka sisälsi 5,3 g 10 %  
w/w rikkihapon vesiliuosta, ja seosta lämmitettiin 10 minuuttia 60°C:ssa.  
Reaktioseos jäädytettiin ja valutettiin sitten seokseen, jossa oli 420 g  
natriumbikarbonaattia ja 1 kg jäätä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute  
10 pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin  
tislattiin pois uutteesta, jolloin jäljelle jäi vaalean kellertävä jauhe,  
haluttu 6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kromaani,  
joka sulii 114-116°C:ssa.

15 NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,41 (3H, singletti);  
noin 2 (2H, multipletti);  
2,06 (3H, singletti);  
20 2,10 (3H, singletti);  
2,15 (3H, singletti);  
2,6 (2H, leveä tripletti, J=6 Hz);  
4,05 (2H, AB-tyyppi, J=9 Hz);  
4,25 (1H, leveä singletti);  
25 6,96 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
8,16 (2H, dubletti, J=9 Hz).

VALMISTE 4

30 6-Asetoksi-2,5,7,8-tetrametyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kromaani

20,4 g 6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kromaaia  
liuotettiin 60 ml:aan pyridiiniä ja samalla sekoittaen lisättiin tipoit-  
tain 30 ml etikkahappoanhydriidiä 10°C:ssa. Seos palautettiin vähitellen  
35 huoneenlämpötilaan ja sen annettiin sitten reagoida 1 tunti 30°C:ssa.  
Reaktioseos jäädytettiin ja valutettiin sitten jääveteen ja uutettiin  
bentseenin ja sykloheksaanin tilavuussuhteessa 1:1 olevalla seoksella.

- 1 Uute pestiin hyvin suolahapon 2 % w/v vesiliuoksella ja sitten vedellä, jonka jälkeen se kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa saaden haluttua 6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kromaanina. Rf-arvo ohu-
- 5 kerroskromatografiassa: 0,64 [silikageeli; kehitysliuotin; bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 10:1].

NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 10 1,41 (3H, singletti);  
1,98 (3H, singletti);  
noin 2 (2H, multipletti);  
2,02 (3H, singletti);  
2,05 (3H, singletti);
- 15 2,31 (3H, singletti);  
2,6 (2H, leveä kolmoisviiva, J=6 Hz);  
3,98 ja 4,10 (2H, AB-tyyppi, J=9 Hz);  
6,97 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
8,20 (2H, dubletti, J=9 Hz).

20

VALMISTE 5

6-Asetoksi-2-(4-aminofenoksimetyyli)-2,5,7,8-tetrametyylikromaani

- 25 24,3 g 6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kromaanina liuotettiin seokseen, jossa oli 200 ml etanolia ja 20 ml bentseeniä ja seoksen annettiin reagoida 3 tuntia vetypaineessa 3,1-3,8 bar käyttäen Pearl'in vedynlisäyslaitetta, jolloin läsnä oli 7 g 10 % w/w hiilellä olevaa palladiumia. Hiilellä oleva palladium poistettiin suodattamalla
- 30 reaktioseosta ja pestiin seoksella, jossa oli 600 ml asetonia ja 60 ml väkevöityä suolahappoa. Suodos ja pesunesteet yhdistettiin ja seos neutraloitiin natriumbikarbonaatilla. Sitten liuotin tislattiin pois ja saadut raakakiteet liuotettiin etyyliasetaattiin. Etyyliasetaattiliuos pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Sitten etyy-
- 35 liasetaatti tislattiin uutteesta, ja saatu raaka aines pestiin bentseenin ja sykloheksaanin tilavuussuhteessa 1:1 olevalla seoksella, saaden haluttua 6-asetoksi-2-(4-aminofenoksimetyyli)-2,5,7,8-tetrametyylikromaanina,

1 joka sulii 138-140°C:ssa.

NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 5        1,42 (3H, singletti);  
 noin 2 (2H, multiplletti);  
          2,00 (3H, singletti);  
          2,04 (3H, singletti);  
          2,10 (3H, singletti);  
 10       2,31 (3H, singletti);  
          2,6 (2H, leveä tripletti, J=6 Hz);  
          3,37 (2H, leveä singletti);  
          3,80 ja 3,95 (2H, AB-tyyppi, J=9 Hz);  
          6,62 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 15       6,78 (2H, dubletti, J=9 Hz).

VALMISTE 6

20 Etyyli 3-[4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-  
metoksi)-fenyyl]-2-kloropropionaatti

17,5 g 6-asetoksi-2-(4-aminofenoksimetyyli)-2,5,7,8-tetrametyylikromaa-  
 nia liuotettiin seokseen, jossa oli 130 ml asetonia ja 30 ml vettä ja  
 tuotteeseen lisättiin tiptoittain jäällä jäädyttäen 13 ml väkevöityä suo-  
 25 lahappoa, jota seurasi 4,3 g natriumnitriittiä liuotettuna 8,5 ml:aan  
 vettä. Lisättiin tiptoittain 37,3 ml etyyliakrylaattia ja sitten tuottee-  
 seen lisättiin vähitellen 680 mg kupari(1)oksidia pitäen samalla lämpöti-  
 lan 40-43°C:ssa. Typen kehittyminen lakkasi noin 30 minuutin kuluttua.  
 Sitten lisättiin bentseeniä reaktioseokseen (joka käsitti 2 kerrosta)  
 30 orgaanisen kerroksen uuttamiseksi. Bentseeniute pestiin natriumkloridin  
 kyllästetyllä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatil-  
 la. Sitten liuotin tislattiin pois utteesta. Täten saatu tumma ruskeh-  
 tava öljy käsiteltiin silikageelipylväskromatografiolla, eluoitiin bent-  
 seenin ja sykloheksaanin tilavuussuhteessa 1:1 olevalla seoksella ja sit-  
 35 ten bentseenin osuutta lisättiin progressiivisesti, kunnes eluoitiin pel-  
 källä bentseenillä. Etyyli 3-[4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-  
 2-yyli-metoksi)fenyyl]-2-kloropropionaattia saatiin fraktioista, jotka

1 oli eluoitu bentseenin ja sykloheksaanin tilavuussuhteessa 2:1 olevalla seoksella ja pelkästään bentseenillä. Rf-arvo ohutkerroskromatografiassa: 0,39 [silikageeli; kehitysliuotin: bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 20:1].

5 NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,23 (3H, tripletti, J=7 Hz);  
 1,42 (3H, singletti);  
 10 1,98 (3H, singletti);  
 noin 2 (2H, multipletti);  
 2,04 (3H, singletti);  
 2,09 (3H, singletti);  
 2,31 (3H, singletti);  
 15 2,6 (2H, leveä tripletti, J=6 Hz);  
 3,05 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 7,5 Hz);  
 3,31 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 7,5 Hz);  
 3,83 ja 3,99 (2H, AB-tyyppi, J=9 Hz);  
 4,18 (2H, kvartetti, J=7,5 Hz);  
 20 4,38 (1H, tripletti, J=7,5 Hz);  
 6,85 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 7,14 (2H, dubletti, J=9 Hz).

#### VALMISTE 7

25 3-[4-(6-Asetoksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)metoksi]fenyyli]-  
2-kloropropionihappo

0,16 g etyyli 3-[4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)metoksi]-  
 30 fenyyli]-2-kloropropionaattia liuotettiin seokseen, jossa oli 1,5 ml  
 99,5 % etanolia ja 0,2 ml tetrahydrofuraania. Tuloksena olevaan seokseen  
 lisättiin tiptoittain typpivirran alaisena 265 mg 9,55 % w/w natriumhydrok-  
 sidin vesiliuosta. Seoksen annettiin sitten reagoida edelleen 20 tuntia  
 0-5°C lämpötilassa, jonka jälkeen se neutraloitiin, jäädyttämällä jäällä,  
 35 lisäämällä 0,68 g 10 % suolahapon vesiliuosta. Sitten liuotin tislattiin  
 pois alennetussa paineessa. Erottunut vaalean punertava öljy uutettiin  
 edelleen kloroformilla ja kloroformiute pestiin vedellä ja kuivattiin

1 vedettömällä natriumsulfaatilla. Raakatuote, joka saatiin tislaamalla  
 kloroformi pois alennetussa paineessa pantiin pylväskromatografiaan sili-  
 kageelin läpi ja haluttu 3- 4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-  
 5 yylimetoksi)fenyyli -2-kloropropionihappo saatiin jakeista, jotka oli  
 eluoitu bentseenin ja 99,5 % etanolin tilavuussuhteessa 20:1 olevalla  
 seoksella. Rf-arvo ohutkerroskromatografiassa: 0,6 (hännänmuodostus)  
 [silikageeli; kehittävä liuotin; bentseenin:99,5 % etanoli tilavuussuh-  
 teessa 4:1].

10 NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,42 (3H, singletti);  
 1,98 (3H, singletti);  
 noin 2 (2H, multipletti);  
 15 2,03 (3H, singletti);  
 2,09 (3H, singletti);  
 2,32 (3H, singletti);  
 2,6 (2H, leveä tripletti, J=9 Hz);  
 3,2 (2H, multipletti);  
 20 3,85 ja 4,00 (2H, AB-tyyppi, J=9 Hz);  
 4,4 (1H, multipletti);  
 6,86 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 noin 7 (1H, leveä singletti);  
 7,15 (2H, dubletti, J=9 Hz).

25

VALMISTE 8

2-Kloro-3-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyylimetoksi)-  
 fenyyli]propionihappo

30

0,48 g etyyli 3-[4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyylimetoksi)-  
 fenyyli]-2-kloropropionaattia liuotettiin seokseen, jossa oli 99,5 % eta-  
 nolia ja 2 ml tetrahydrofuraania. Tähän lisättiin tiptoittain, tyypivirran  
 alaisena 8-10°C:ssa, liuosta, joka oli valmistettu liuottamalla 133 mg  
 35 natriumhydroksidia 1 ml:aan 99,5 % etanolia. Kun koko liuos oli lisätty,  
 seoksen annettiin reagoida edelleen 18 tuntia 0-5°C:ssa, jonka jälkeen  
 se neutraloitiin lisäämällä siihen tiptoittain liuosta, joka oli valmis-

- 1 tettu liuottamalla 0,37 g väkevöityä suolahappoa 1 ml:aan 99,5 % etanolia. Sitten liuotin tislattiin pois seoksesta alennetussa paineessa. Täten erotettu kalpean punertava öljy uutettiin kloroformilla ja kloroformiute pestiin vedellä ja sitten kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla.
- 5 Raakatuote, joka oli saatu tislaamalla kloroformi pois alennetussa paineessa, pantiin silikageelipylväskromatografiaan, ja haluttu 2-kloro-3-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-metoksi)fenyyli]propionihappo saatiin jakeista, jotka oli eluoitu bentseenin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 10:1 olevalla seoksella. Rf-arvo ohutkerroskromatografiassa: 0,4 (hännänmuodostus) [silikageeli; kehittävä liuotin; bentseeni: 99,5 % etanoli tilavuussuhteessa 6:1]. Sulamispiste 148-149°C.

NMR-spektri (CDCL<sub>3</sub>) δ ppm:

- 15 1,40 (3H, singletti);  
noin 2 (2H, multipletti);  
2,10 (6H, singletti);  
2,15 (3H, singletti);  
2,6 (2H, leveä tripletti, J=6 Hz);
- 20 3,05 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 7,5 Hz);  
3,30 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 7,5 Hz);  
3,83 ja 3,98 (2H, AB-tyyppi, J=9 Hz);  
4,40 (1H, tripletti, J=7,5 Hz);  
noin 6 (2H, leveä singletti);
- 25 6,85 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
7,14 (2H, dubletti, J=9 Hz).

VALMISTE 9

- 30 Etyyli 2-kloro-3-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-metoksi)fenyyli]propionaatti

- 0,48 etyyli 3-[4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-kloropropionaattia liuotettiin seokseen, jossa oli 3 ml absoluuttista etanolia ja 2 ml kuivaa tetrahydrofuraania. Natriumetoksidin etanoliliuosta (valmistettu liuottamalla 49,0 mg natriumia 2 ml:aan absoluuttista etanolia) lisättiin tipoitain typpivirrassa 10-13°C:ssa tu-
- 35



1 loksena olevaan liuokseen. Seoksen annettiin sitten reagoida 21 tuntia  
 0-5°C:ssa, jonka jälkeen lisättiin tipoitain 0,22 g väkevöityä suolahap-  
 poa liuotettuna 99,5 % etanoliin jäällä jäähdyttäen. Sitten liuotin tisl-  
 lattiin pois reaktioseoksesta alennetussa paineessa; erotettu vaalean  
 5 punertava öljy uutettiin kloroformilla; ja uute pestiin vedellä ja sit-  
 ten kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Raakatuote, joka saatiin  
 tislaamalla kloroformi pois uutteesta alennetussa paineessa pantiin sili-  
 kageelipylväskromatografiaan ja haluttu etyyli 2-kloro-3-[4-(6-hydroksi-  
 2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)metoksi]fenyyli]propionaatti saatiin  
 10 bentseenillä eluoiduista jakeista. Rf-arvo ohutkerroskromatografiassa:  
 0,60 [silikageeli; kehittävä liuotin: bentseeni:etyyliasettaatti tilavuus-  
 suhteessa 10:1].

NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

15

1,23 (3H, tripletti, J=7,5 Hz);

1,40 (3H, singletti);

noin 2 (2H, multipletti);

2,10 (6H, singletti);

20

2,15 (3H, singletti);

2,6 (2H, leveä tripletti, J=6 Hz);

3,05 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 7,5 Hz);

3,30 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 7,5 Hz);

3,83 ja 3,95 (2H, AB-tyyppi, J=9 Hz);

25

4,16 (2H, kvartetti, J=7,5 Hz);

4,18 (1H, singletti);

4,36 (1H, tripletti, J=7,5 Hz);

6,85 (2H, dubletti, J=9 Hz);

7,13 (2H, dubletti, J=9 Hz).

30

Seuraavissa valmisteissa 10-38 ilmoitetaan ainoastaan NMR-spektrin signaa-  
 lin ne osat, jotka ovat relevantteja valmistetuille yhdisteille.

#### VALMISTEET 10-16

35

Valmisteessa 3 kuvattu menettelytapa toistettiin, mutta käyttäen sopivaa  
 kromaanihähtöainetta, seuraavien yhdisteiden valmistamiseksi:

1 VALMISTE 10

6-hydroksi-5,7,8-trimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kromaani.

5 Sulaa: 167,5-169°C:ssa.

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

Rf-arvo: 0,60 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin:  
10 bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 9:1).

NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

4,23 (1H, singletti, D);  
15 7,05 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
8,23 (2H, dubletti, J=9 Hz).

VALMISTE 11

20 6-hydroksi-2,7-dimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kromaani.

Rf-arvo: 0,45 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin:  
bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 10:1).

25 Massaspektri (m/e): 329 ( $M^+$ ).

NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

4,03 (1H, singletti, D);  
30 6,95 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
8,20 (2H, dubletti, J=9 Hz).

VALMISTE 12

35 7-t-butyli-6-hydroksi-2-metyyli-2-[2-(4-nitrofenoksi)etyyli]kromaani.

Rf-arvo: 0,71 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin:

1 bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 5:1).

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

5 NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

4,34 (1H, singletti, D);

6,97 (2H, dubletti, J=9 Hz);

8,21 (2H, dubletti, J=9 Hz).

10

VALMISTE 13

6-hydroksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyyli-2-[2-(4-nitrofenoksi)etyyli]-  
kromaani.

15

Sulaa: 119-121°C:ssa.

Massaspektri (m/e): 403 ( $M^+$ ).

20 Rf-arvo: 0,49 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin:  
bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 9:1).

NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

25

5,43 (1H, singletti, D);

6,99 (2H, dubletti, J=9 Hz);

8,23 (2H, dubletti, J=9 Hz).

VALMISTE 14

30

6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-2-[2-(4-nitrofenoksi)etyyli]kromaani.

Rf-arvo: 0,33 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin:  
bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 10:1).

35

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

1 NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

4,21 (1H, singletti, D);  
6,95 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
5 8,20 (2H, dubletti, J=9 Hz).

VALMISTE 15

2-etyyli-6-hydroksi-5,7,8-trimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kromaani.

10

Rf-arvo: 0,42 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin:  
bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 20:1).

Massaspektri (m/e): 371 (M<sup>+</sup>).

15

NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

4,20 (1H, singletti, D);  
6,98 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
20 8,18 (2H, dubletti, J=9 Hz).

VALMISTE 16

6-hydroksi-2-isobutyli-5,7,8-trimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kro-  
25 maani.

Rf-arvo: 0,42 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin:  
bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 20:1).

30 Massaspektri (m/e): 399 (M<sup>+</sup>).

NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

4,22 (1H, singletti, D);  
35 6,98 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
8,18 (2H, dubletti, J=9 Hz).

1 VALMISTEET 17-23

Käyttäen vastaavia 6-hydroksiyhdisteitä, jotka oli valmistettu kuten valmisteissa 10-16 edellä on kuvattu toistettiin valmisteen 4 proseduuri

5 saaden seuraavat 6-asetoksi-yhdisteet:

VALMISTE 17

6-asetoksi-5,7,8-trimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kromaani.

10

Sulaa: 132-134°C:ssa.

Rf-arvo: 0,66 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 9:1).

15

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

NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

20

2,31 (3H, singletti);

7,05 (2H, dubletti, J=9 Hz);

8,23 (2H, dubletti, J=9 Hz).

VALMISTE 18

25

6-asetoksi-2,7-dimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kromaani.

Rf-arvo: 0,45 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 20:1).

30

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

NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

35

2,23 (3H, singletti);

6,95 (2H, dubletti, J=9 Hz);

8,20 (2H, dubletti, J=9 Hz).

1 VALMISTE 19

6-asetoksi-7-t-butyli-2-metyyli-2-[2-(4-nitrofenoksi)etyyli]kromaani.

- 5 Rf-arvo: 0,21 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 50:1).

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

- 10 NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

2,29 (3H, singletti);  
6,95 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
8,21 (2H, dubletti, J=9 Hz).

15

VALMISTE 20

6-asetoksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyyli-2-[2-(4-nitrofenoksi)etyyli]kromaani.

20

Rf-arvo: 0,45 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 9:1).

Massaspektri (m/e): 445 ( $M^+$ ).

25

NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

2,33 (3H, singletti);  
6,99 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
8,23 (2H, dubletti, J=9 Hz).

30

VALMISTE 21

6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyyli-2-[2-(4-nitrofenoksi)etyyli]kromaani.

35

Rf-arvo: 0,38 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 10:1).

1 Massaspektri (m/e): 413 ( $M^+$ ).

NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

5 2,31 (3H, singletti);  
6,95 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
8,20 (2H, dubletti, J=9 Hz).

10 VALMISTE 22

6-asetoksi-2-etyyli-5,7,8-trimetyyli-2-(4-nitrofenoksi)metyyli)kromaani.

Rf-arvo: 0,44 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin:  
15 sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 4:1).

Massaspektri (m/e): 413 ( $M^+$ ).

NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

20 2,31 (3H, singletti);  
6,98 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
8,20 (2H, dubletti, J=9 Hz).

25 VALMISTE 23

6-asetoksi-2-isobutyli-5,7,8-trimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-  
kromaani.

30 Rf-arvo: 0,41 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin:  
sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 4:1).

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

35 NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1        2,32 (3H, singletti);  
           6,98 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
           8,17 (2H, dubletti, J=9 Hz).

5        VALMISTEET 24-30

Seuraamalla valmisteessa 5 kuvattua proseduuria, mutta käyttäen valmisteissa 17-23 kuvatulla tavalla valmistettuja sopivia nitrofenoksiyhdisteitä, valmistettiin seuraavat yhdisteet:

10

VALMISTE 24

6-asetoksi-2-(4-aminofenoksimetyyli)-5,7,8-trimetyylikromaani.

- 15        Sulaa: 162,5-164,5°C:ssa.

Rf-arvo: 0,11 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 9:1).

- 20        Massaspektri (m/e): 355 ( $M^+$ ).

NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

- 25        3,37 (2H, singletti, D);  
           6,65 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
           6,85 (2H, dubletti, J=9 Hz).

VALMISTE 25

- 30        6-asetoksi-2-(4-aminofenoksimetyyli)-2,7-dimetyylikromaani.

Rf-arvo: 0,52 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 1:1).

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

NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:



- 1 3,30 (2H, singletti, D);  
6,60 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
6,76 (2H, dubletti, J=9 Hz).

5 VALMISTE 26

6-asetoksi-2-[2-(4-aminofenoksi)etyyli]-7-t-butyyl-2-metyylikromaani.

- Rf-arvo: 0,15 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin:  
10 bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 5:1).

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

NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

- 15 2,97-3,53 (2H, leveä singletti, D);  
6,63 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
6,77 (2H, dubletti, J=9 Hz).

20 VALMISTE 27

6-asetoksi-2-[2-(4-aminofenoksi)etyyli]-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyylikromaani.

- 25 Rf-arvo: 0,43 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin:  
bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 1:1).

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

30 NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

- 3,23 (2H, leveä singletti, D);  
6,61 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
6,77 (2H, dubletti, J=9 Hz).

1 VALMISTE 28

6-asetoksi-2-[2-(4-aminofenoksi)etyyli]-2,5,7,8-tetrametyylikromaani.

- 5 Rf-arvo: 0,14 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 10:1).

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

- 10 NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

3,28 (2H, singletti, D);

6,61 (2H, dubletti, J=9 Hz);

6,75 (2H, dubletti, J=9 Hz).

## 15

VALMISTE 29

6-asetoksi-2-(4-aminofenoksimetyyli)-2-etyyli-5,7,8-trimetyylikromaani.

- 20 Sulaa: 123-124°C:ssa.

Rf-arvo: 0,09 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 5:1).

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

NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

2,8-3,5 (2H, leveä singletti, D);

- 30 6,59 (2H, dubletti, J=9 Hz);

6,76 (2H, dubletti, J=9 Hz).

VALMISTE 30

- 35 6-asetoksi-2-(4-aminofenoksimetyyli)-2-isobutyryyli-5,7,8-trimetyylikromaani.

1 Sulaa: 137-138°C:ssa.

Rf-arvo: 0,11 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 4:1).

5

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

NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

10 2,7-3,4 (2H, leveä singletti, D);  
6,61 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
6,77 (2H, dubletti, J=9 Hz).

VALMISTEET 31-38

15

Seuraten valmisteessa 6 kuvattua proseduuria, mutta käyttäen sopivia valmisteissa 24-30 ja 41 kuvatulla tavalla valmistettuja lähtöaineita, valmistettiin seuraavat yhdisteet:

20 VALMISTE 31

Etyyli 3-[4-(6-asetoksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yylietoksi)fenyyli]-2-kloropropionaatti.

25 Rf-arvo: 0,70 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 9:1).

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

30 NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

2,7 (2H, dublettien dubletti, J=10 & 5 Hz);  
3,13 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 7,5 Hz);  
3,30 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 7,5 Hz);  
35 4,05-4,46 (6H, multiplletti).

1 VALMISTE 32

Etyyli 2-kloro-3-{4-[2-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)etoksi]fenyyli}propionaatti.

5

Rf-arvo: 0,42 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 20:1).

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

10

NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

2,6 (2H, leveä tripletti, J=6 Hz);

3,11 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 7,5 Hz);

15

3,27 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 7,5 Hz);

4,05-4,5 (6H, multipletti).

VALMISTE 33

20 Etyyli 3-[4-(6-asetoksi-2,7-dimetyylikroman-2-yyli)etoksi]fenyyli]-2-kloropropionaatti.

Rf-arvo: 0,45 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 20:1).

25

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

NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

30

2,7 (2H, leveä tripletti, J=6 Hz);

3,12 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 7,5 Hz);

3,27 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 7,5 Hz);

3,8-4,45 (5H, multipletti).

35 VALMISTE 34

Etyyli 3-{4-[2-(6-asetoksi-7-t-butyyli-2-metyylikroman-2-yyli)etoksi]-

1 fenyyl<sub>3</sub>-2-kloropropionaatti.

Rf-arvo: 0,53 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 10:1).

5

Massaspektri (m/e): 516 (M<sup>+</sup>).

NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 10 2,7 (2H, leveä tripletti, J=6 Hz);  
 3,11 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 7,5 Hz);  
 3,27 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 7,5 Hz);  
 4,03-4,50 (5H, multipletti).

15 VALMISTE 35

Etyyli 3-<sub>4</sub>-[2-(6-asetoksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyylikroman-2-yyli)-etoksi] fenyyl<sub>3</sub>-2-kloropropionaatti.

- 20 Rf-arvo: 0,45 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 9:1).

Massaspektri (m/e): 534 (M<sup>+</sup>).

25 NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 2,6 (2H, leveä tripletti, J=6 Hz);  
 3,10 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 7,5 Hz);  
 3,27 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 7,5 Hz);  
 30 4,07-4,46 (5H, multipletti).

VALMISTE 36

35 Etyyli 3-<sub>4</sub>-[2-(6-asetoksi-2,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)etoksi] fenyyl<sub>3</sub>-2-kloropropionaatti.

Rf-arvo: 0,39 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin:

1 bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 20:1).

Massaspektri (m/e): 502 ( $M^+$ ).

5 NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

2,6 (2H, leveä tripletti,  $J=6$  Hz);

3,06 (1H, dublettien dubletti,  $J=15$  & 7,5 Hz);

3,32 (1H, dublettien dubletti,  $J=15$  & 7,5 Hz);

10 4,05-4,45 (5H, multipletti).

#### VALMISTE 37

15 Etyyli 3-[4-(6-etyyli-5,7,8-trimetyylikroman-2-yyli-  
metoksi)fenyyli]-2-  
kloropropionaatti.

Rf-arvo: 0,33 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin:  
bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 100:1).

20 Massaspektri (m/e): 502 ( $M^+$ ).

NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

2,6 (2H, leveä tripletti,  $J=6$  Hz);

25 3,05 (1H, dublettien dubletti,  $J=15$  & 7,5 Hz);

3,30 (1H, dublettien dubletti,  $J=15$  & 7,5 Hz);

3,90-4,45 (5H, multipletti).

#### VALMISTE 38

30

Etyyli 3-[4-(6-asetoksi-2-isobutyryyli-5,7,8-trimetyylikroman-2-yyli-  
metoksi)fenyyli]-2-kloropropionaatti.

35 Rf-arvo 0,44 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin;  
bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 100:1).

Massaspektri (m/e): 530 ( $M^+$ ).

1 NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

- 2,6 (2H, leveä tripletti, J=7 Hz);  
 3,05 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 7,5 Hz);  
 5 3,30 (1H, dublettien dubletti, J=15 & 7,5 Hz);  
 3,90-4,45 (5H, multipletti).

VALMISTE 39

10 2-(6-Bentsyylioksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)etanoli

Seuraten valmisteessa I kuvattua proseduuria 2-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)etanolin annettiin reagoida bentsyylibromidin kanssa ja se käsiteltiin ja puhdistettiin saaden otsikkoyhdistettä.

15

Rf-arvo: 0,31 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: bentseenin ja etyyliasetatin seos tilavuussuhteessa 10:1).

Massaspektri (m/e): 340 (M<sup>+</sup>).

20

NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O)  $\delta$  ppm:

- 1,31 (3H, singletti);  
 1,6-72,37 (4H, multipletti);  
 25 2,10 (3H, singletti);  
 2,17 (3H, singletti);  
 2,23 (3H, singletti);  
 2,65 (leveä tripletti, J=6 Hz);  
 3,90 (2H, tripletti, J=6 Hz);  
 30 4,72 (2H, singletti);  
 7,3-7,65 (5H, multipletti).

VALMISTE 40

35 6-Bentsyylioksi-2,5,7,8-tetrametyyli-2-[2-(4-nitrofenoksi)etyyli]kromaan

2-(6-Bentsyylioksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)etanolin (valmistet-

1 tu kuten valmisteessa 39 on kuvattu) annettiin reagoida p-kloronitrobentseenin kanssa ja reaktioseos käsiteltiin ja puhdistettiin kuten valmisteessa 2 on kuvattu, saaden otsikkoyhdistettä.

5 Rf-arvo: 0,43 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: bentseeni).

Massaspektri (m/e): 461 ( $M^+$ ).

10 NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

1,37 (3H, singletti);  
 1,90 (2H, tripletti, J=6 Hz);  
 2,11 (3H, singletti);  
 15 2,18 (3H, singletti);  
 2,24 (3H, singletti);  
 2,02-2,3 (2H, nd);  
 2,66 (2H, tripletti, J=6 Hz);  
 4,32 (2H, tripletti, J=6 Hz);  
 20 4,73 (2H, singletti);  
 6,94 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 7,3-7,65 (5H, multiplletti);  
 8,20 (2H, dubletti, J=9 Hz).

25 VALMISTE 41

2-[2-(4-Aminofenoksi)etyyli]-6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman

6-Bentsyylioksi-2,5,7,8-tetrametyyli-2-[2-(4-nitrofenoksi)etyyli]kromaa-  
 30 nia (valmistettu valmisteessa 40 kuvatulla tavalla) pelkistettiin katalyyttisesti ja sitten reaktioseos prosessoitiin valmisteessa 5 kuvatulla tavalla. Tuloksena oleva raakatuote puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla ja otsikkoyhdiste saatiin jakeista, jotka oli eluoitu bentseenin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 4:1 olevalla seoksella.

35

Rf-arvo: 0,36 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: bentseenin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 3:2).



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

NMR-spektri ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

- 5 1,32 (3H, singletti);  
 1,87 (2H, tripletti, J=6 Hz);  
 2,10 (6H, singletti);  
 2,15 (3H, singletti);  
 2,0-2,3 (nd);
- 10 2,64 (2H, leveä tripletti, J=9 Hz);  
 3,2-4,1 (2H, leveä singletti);  
 4,12 (3H, tripletti, J=9 Hz);  
 6,60 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 6,75 (2H, dubletti, J=9 Hz).

15

VALMISTE 42

6-Hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kroman-4-oni

- 20 Seos, jossa oli 3,9 g 2,5-dihydroksi-3,4,6-trimetyyliasetofenonia, 3,9 g 4-nitrofenoksiasetonia, 2,0 g pyrrolidiiniä ja 15 g toluenea jätettiin seisomaan huoneenlämpötilassa 2 päivän ajaksi. Sitten lisättiin laimeaa suolahappoa reaktioseokseen ja seos uutettiin dietyylieetterillä. Jäljelle jäänyt vesipitoinen kerros uutettiin jälleen etyyliasetaatilla ja
- 25 etyyliasetaatiiuute lisättiin eetteriuutteeseen. Tuloksena oleva seos kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois seoksesta. Tuloksena olevaan jäännökseen lisättiin heksaania ja täten kiteytyneet kiteet kerättiin suodattamalla. Kiteet pantiin silikageelipylväs-kromatografiaan, eluoitiin heksaanin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 5:1 olevalla seoksella ja uudelleenkiteytettiin sitten etyyliasetaatista saaden saaliiksi 6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kroman-4-onia. Sen sulamispiste oli 199-204°C.

35

NMR-spektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi)  $\delta$  ppm:

- 1,43 (3H, singletti);  
 2,01 (3H, singletti);

- 1        2,14 (3H, singletti);  
          2,46 (3H, singletti);  
          2,67 (1H, dubletti, J=16 Hz);  
          3,03 (1H, dubletti, J=16 Hz);
- 5        4,31 (2H, singletti);  
          7,19 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
          7,92 (1H, singletti);  
          8,21 (2H, dubletti, J=9 Hz).

10 VALMISTE 43

6-Asetoksi-2,5,7,8-tetrametyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kroman-4-oni

- 15 Seos, jossa oli 17,7 g 5-asetoksi-2-hydroksi-3,4,6-trimetyyliasetofenonia, 14,6 g 4-nitrofenoksiasetonia, 7,5 g pyrrolidiiniä ja 60 ml bentseeniä, jätettiin seisomaan huoneenlämpötilassa yhden päivän ajaksi ja sitten seosta refluksoitiin 7 tuntia käyttäen vesierotinta. Tämän ajan lopussa lisättiin vettä ja etyyliasetaatia reaktioseokseen ja orgaaninen kerros erotettiin. Sitten se kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla.
- 20 Liuotin tislattiin pois ja tuloksena oleva jäännös pantiin silikageelikromatografiaan, eluoitiin heksaanin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 2:1 olevalla seoksella saaden 6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kroman-4-onia.
- 25 Rf-arvo: 0,17 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: heksaani: etyyliasetaatii tilavuussuhteessa 3:1).

NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 30        1,56 (3H, singletti);  
          2,10 (6H, singletti);  
          2,36 (3H, singletti);  
          2,43 (3H, singletti);  
          2,70 (1H, dubletti, J=15 Hz);
- 35        3,06 (1H, dubletti, J=15 Hz);  
          4,11 (1H, dubletti, J=10 Hz);  
          4,24 (1H, dubletti, J=10 Hz);

- 1        6,98 (1H, dubletti, J=9 Hz);  
           8,20 (2H, dubletti, J=9 Hz).

VALMISTE 44

5

6-Asetoksi-2-(4-aminofenoksimetyyli)-2,5,7,8-tetrametyylikroman-4-oni

- Vetykaasua johdettiin kahden tunnin ajan seoksen läpi, jossa oli 3,6 g  
 6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kroman-4-onia,  
 10 1 g 10 % w/w hiilellä olevaa palladiumkatalyyttiä ja 100 ml metanolia  
 huoneenlämpötilassa ilmakehän paineessa. Sitten katalyytti poistettiin  
 suodattamalla ja suodos tiivistettiin haihduttamalla alennetussa painees-  
 sa. Jäännös pantiin silikageelipylväskromatograafiin, eluointiin heksaanin  
 ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 2:1 olevalla seoksella ja tuloksena  
 15 oleva raaka tuote takaisinkiteytettiin asetonista saaden 6-asetoksi-2-  
 (4-aminofenoksimetyyli)-2,5,7,8-tetrametyylikroman-4-onia. Sen sulamis-  
 piste oli 177-178°C.

NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

20

- 1,49 (3H, singletti);  
 2,09 (3H, singletti);  
 2,12 (3H, singletti);  
 2,33 (3H, singletti);

25

- 2,42 (3H, singletti);  
 2,65 (1H, dubletti, J=15 Hz);  
 3,07 (1H, dubletti, J=15 Hz);  
 3,2-3,6 (2H, leveä singletti);  
 3,91 (1H, dubletti, J=10 Hz);

30

- 4,06 (1H, dubletti, J=10 Hz);  
 6,60 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 6,75 (2H, dubletti, J=9 Hz).

VALMISTE 45

35

Etyyli[3-4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yyli)metoksi]-  
 fenyli]-2-kloropropionaatti

- 1 3 ml väkevöityä suolahappoa ja sitten vesiliuos, jossa oli 700 mg natrium-nitriittiä 1,1 ml:ssa vettä lisättiin tipoittain seokseen, jossa oli 2,1 g 6-asetoksi-2-(4-aminofenoksimetyyli)-2,5,7,8-tetrametyylikroman-4-onia ja 26 ml asetonia samalla jäähdyttäen jäällä. Seosta sekoitettiin 30 mi-  
 5 nuuttia samassa lämpötilassa. Sitten lisättiin 7 g etyyliakrylaattia, jonka jälkeen lisättiin vähitellen kupari(1)oksidia samalla pitäen reaktio-lämpötilan 30-35°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin sitten 1 tunti huoneen-lämpötilassa. Vettä ja bentseeniä lisättiin reaktioseokseen. Bentseeniker-  
 10 ros erotettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaa-tilla. Bentseeni tislattiin pois ja jäännös pantiin silikageelipylväskro-matografiaan, eluoiitiin heksaanin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 3:1 olevalla seoksella saaden etyyli 3-[4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyy-  
 15 li-4-oksokroman-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-kloropropionaattia.
- Rf-arvo: 0,21 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: heksaanin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 3:1).

NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 20 1,24 (3H, tripletti, J=7 Hz);  
 1,51 (3H, singletti);  
 2,10 (3H, singletti);  
 2,12 (3H, singletti);  
 2,34 (3H, singletti);  
 25 2,43 (3H, singletti);  
 2,67 (1H, dubletti, J=15 Hz);  
 3,07 (1H, dublettien dubletti, J=7,5 & 15 Hz);  
 3,10 (1H, dubletti, J=15 Hz);  
 3,32 (1H, dublettien dubletti, J=7,5 & 15 Hz);  
 30 4,06 (2H, singletti);  
 4,18 (2H, kvartetti, J=7 Hz);  
 3,9-4,5 (1H, nd);  
 6,84 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 7,15 (2H, dubletti, J=9 Hz).

35

1 VALMISTE 467-t-Butyyli-6-hydroksi-2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kroman-4-oni

- 5 Samalla tavalla kuin valmisteessa 42 annettiin seoksen, jossa oli 2,0 g 4-t-butyli-2,5-dihydroksiasetofenonia, 1,9 g 4-nitrofenoksimetyyliasetonia, 1,0 g pyrrolidiiniä ja 10 ml bentseeniä, seisoa huoneenlämpötilassa 2 päivää. Reaktioseokseen lisättiin sitten 10 % w/w suolahappoa ja raaka tuote uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin poistamalla saatu jäännös pantiin silikageelipylväskromatografiaan, eluoiitiin bentseenin ja etyyliasetaatilla tilavuussuhteessa 10:1 olevalla seoksella. Tuloksena olevat raakakiteet pestiin sykloheksaanilla saaden haluttua 7-t-butyli-6-hydroksi-2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-kroman-4-onia.

15

Sulamispiste: 205-209°C.

NMR-spektri (heksadeuteroitu asetoni)  $\delta$  ppm:

- 20 1,39 (3H, singletti);  
1,53 (9H, singletti);  
2,70 (1H, dubletti, J=16,5 Hz);  
3,05 (1H, dubletti, J=16,5 Hz);  
4,37 (2H, singletti);
- 25 6,80 (1H, singletti);  
7,18 (2H, dubletti, J=10 Hz);  
7,22 (1H, singletti);  
8,22 (2H, dubletti, J=10 Hz);  
8,31 (1H, singletti, D).

30

VALMISTE 476-Asetoksi-7-t-butyli-2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kroman-4-oni

- 35 Seoksen, jossa oli 1,7 g 7-t-butyli-6-hydroksi-2-metyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kroman-4-onia, 1 ml etikkahappoanhydridiä ja 10 ml pyridiiniä annettiin seistä huoneenlämpötilassa 1 päivä. Reaktioseos valutet-

1 tiin sitten jääveteen ja sekoitettiin 2 tuntia ja raaka aine uutettiin bentseenillä. Orgaaninen liuos pestiin peräkkäin 3N suolahapolla, vedellä, natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Liuotin haihdutettiin pois alennetussa  
5 paineessa ja täten saatu raaka tuote takaisinkiteytettiin bentseenin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 10:1 olevasta seoksesta saaden haluttua 6-asetoksi-7-t-butyylimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kroman-4-onia.

Sulamispiste: 82-84°C.

10

NMR-spektri (heksadeuteroitu asetoni)  $\delta$  ppm:

1,33 (9H, singletti);  
1,57 (3H, singletti);  
15 2,33 (3H, singletti);  
2,82 (1H, dubletti, J=16,5 Hz);  
3,13 (1H, dubletti, J=16,5 Hz);  
4,42 (2H, singletti);  
6,93 (1H, singletti);  
20 7,25 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
7,44 (1H, singletti);  
8,22 (2H, dubletti, J=9 Hz).

VALMISTE 48

25

6-Asetoksi-2-(4-aminofenoksimetyyli)-7-t-butyylimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)kroman-4-oni

Samalla tavalla kuin valmisteessa 44 0,9 g 6-asetoksi-7-t-butyylimetyyli-2-(4-nitrofenoksimetyyli)-kroman-4-onia liuotettiin 20 ml:aan  
30 etikkahappoa ja suoritettiin katalyyttinen hydraus vetypaineessa 3,1-3,8 bar käyttäen Pearl'in laitetta palladium-hiilikatalyytin läsnäollessa, jota oli 0,4 g. Palladium-hiili poistettiin suodattamalla reaktioseoksesta ja pestiin etikkahapolla. Suodos ja pesunesteet yhdistettiin ja seos valutettiin jääveteen, neutraloitiin natriumkarbonaattilla ja uutettiin  
35 bentseenillä. Bentseeniute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Liuotin tislattiin pois ja jäännös pantiin silikaageelikromatografiaan, eluointiin bentseenin ja etyyliasetaatin tilavuus-

1 suhteessa 5:1 olevalla seoksella saaden haluttua 6-asetoksi-2-(4-aminofenoksimetyyli)-7-t-butyyl-2-metyylikroman-4-onia.

Rf-arvo: 0,24 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liutin:  
5 bentseeni:etyyliasetatti tilavuussuhteessa 5:1).

NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1,35 (9H, singletti);  
10 1,52 (3H, singletti);  
2,30 (3H, singletti);  
2,67 (1H, dubletti, J=16,5 Hz);  
3,07 (1H, dubletti, J=16,5 Hz);  
3,20-3,60 (2H, leveä, D);  
15 3,92 (1H, dubletti, J=10,5 Hz);  
4,07 (1H, dubletti, J=10,5 Hz);  
6,58 (2H, dubletti, J=10 Hz);  
6,75 (2H, dubletti, J=10 Hz);  
6,98 (1H, singletti);  
20 7,49 (1H, singletti).

#### VALMISTE 49

25 Etyyli 3-[4-(6-asetoksi-7-t-butyyl-2-metyyli-4-oksokroman-2-yyli-  
metoksi)fenyyli]-2-kloropropionaatti

Samalla tavalla kuin valmisteessa 45 seokseen, jossa oli 0,42 g 6-asetoksi-2-(4-aminofenoksimetyyli)-7-t-butyyl-2-metyylikroman-4-onia ja 5 ml asetonia, lisättiin tipoittain, samalla jäähdyttäen jäällä 0,2 ml väkevöityä suolahappoa ja sitten liuos, jossa oli 0,09 g natriumnitriittiä 0,5 ml:ssa vettä. Sitten lisättiin tipoittain 1,1 g etyyliakrylaattia, jonka jälkeen lisättiin vähitellen 16 mg kupari(I)oksidia seokseen pitäen samalla lämpötilan 40-43°C:ssa. Typen kehittyminen lakkasi noin 30 minuutin kuluttua. Reaktioseokseen lisättiin bentseeniä ja orgaaninen 35 kerros erotettiin. Tuloksena oleva bentseeniuute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Bentseenin haihduttamalla erottamisen jälkeen jäännös pantiin silikageelipylväskromatografiaan, eluoi-

- 1 tiin bentseenin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 20:1 olevalla seoksella saaden haluttua etyyli 3-[4-(6-asetoksi-7-t-butylyli-2-metyyli-4-oksokroman-2-yyliimetoksi)fenyyli]-2-kloropropionaattia.
- 5 Rf-arvo: 0,61 (ohutkerroskromatografia, silikageeli, kehittävä liuotin: bentseeni:etyyliasetaatti tilavuussuhteessa 5:1).

NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

- 10 1,25 (3H, tripletti, J=7 Hz);  
 1,35 (9H, singletti);  
 1,55 (3H, singletti);  
 2,32 (3H, singletti);  
 2,70 (1H, dubletti, J=16,5 Hz);
- 15 2,95-3,50 (3H, multipletti);  
 3,90-4,50 (5H, multipletti);  
 6,87 (2H, dubletti, J=9 Hz);  
 7,00 (1H, singletti);  
 7,17 (2H, dubletti, J=9 Hz);
- 20 7,50 (1H, singletti).

25

30

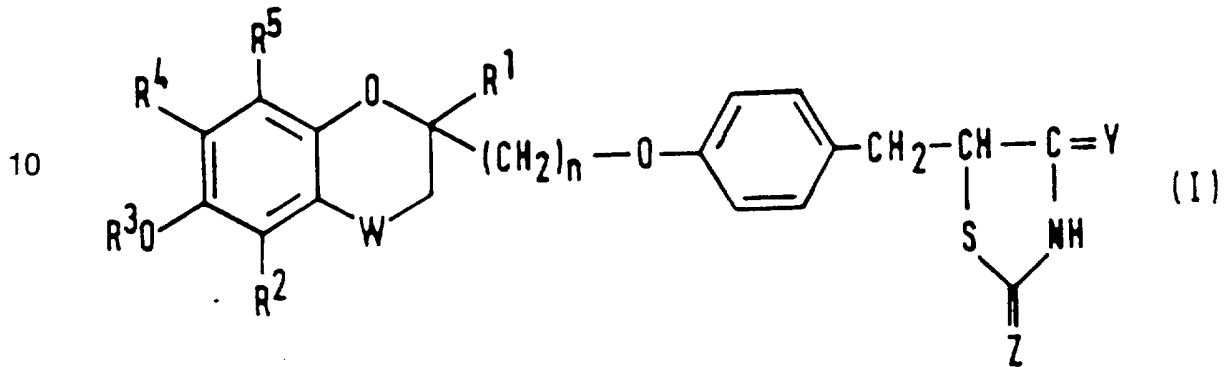
35



## 1 Patenttivaatimukset

1. Prosessi lääkeaineina käytettävien yhdisteiden, joilla on kaava (I):

5



15

[missä:

20  $R^1$  ja  $R^2$  ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin tarkoittaa vetyatomia tai  $C_1$ - $C_5$ -alkyyli-ryhmää;  $R^3$  tarkoittaa vetyatomia,  $C_1$ - $C_3$ -alkyylikarbonyyli-ryhmää, bentsoyyliryhmää, pyridyylikarbonyyli-ryhmää;

$R^4$  ja  $R^5$  tarkoittavat vetyatomia,

$C_1$ - $C_5$  alkyyli-ryhmää tai  $C_1$ - $C_5$  alkoksiryhmää;

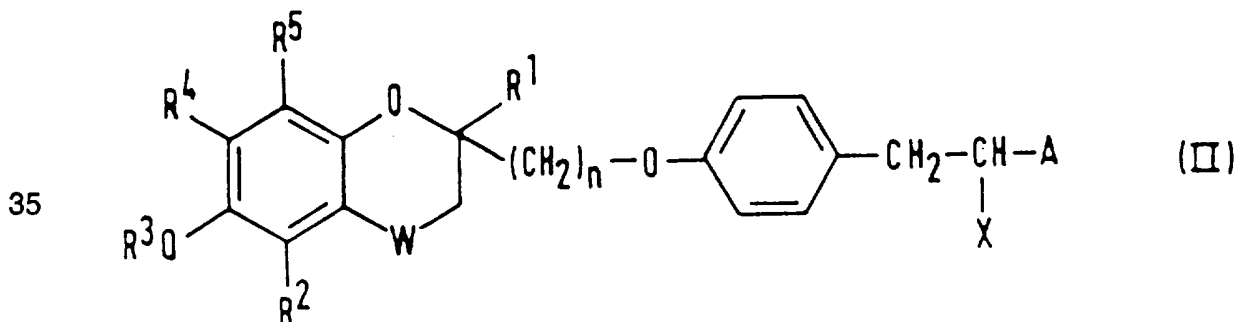
$n$  on 1 tai 2;

25  $W$  tarkoittaa ryhmää  $-CH_2-$ ,  $>CO$  tai  $>CH-OH$ ;

$Y$  ja  $Z$  tarkoittavat happiatomia tai imino-ryhmää]

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,  
t u n n e t t u siitä, että

30 (a) saatetaan halopropionihappojohdannainen, jolla on kaava (II):



1 [missä:

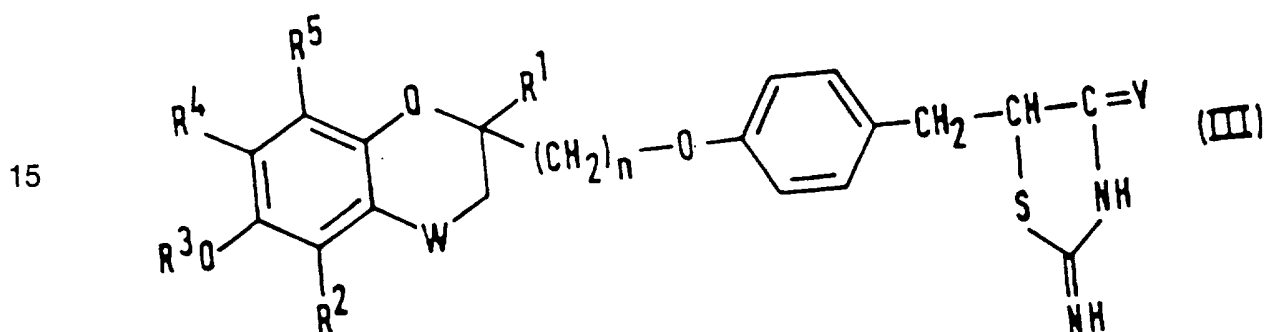
$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n$  ja  $W$  ovat kuten edellä on määritelty;

$X$  tarkoittaa halogeeniatomia; ja

5  $A$  tarkoittaa syanoryhmää, karboksiryhmää, alkoksikarbonyyliryhmää, karbamoyyliryhmää tai kaavan  $-COO(M)_m$  ryhmää, missä  $M$  tarkoittaa kationia ja  $m$  tarkoittaa kationin  $M$  valenssin käänteisarvoa]

reagoimaan tioureaan kanssa yhdisteen saamiseksi, jolla on kaava (III):

10



25 (jossa  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n, W$  ja  $Y$  ovat kuten edellä on määritelty) ja senjälkeen,

(b) mikäli tarpeellista, saatetaan mainittu yhdiste hydrolyysin alaiseksi (joka voi olla selektiivinen) mainitun kaavan (I) yhdisteen valmistami-

30 seksi,

(c) valinnaisesti, jolloin  $W$  tarkoittaa ryhmää  $>C=O$ , pelkistetään vaiheissa (a) tai (b) valmistettu yhdiste yhdisteeksi, jossa  $W$  tarkoittaa ryhmää  $>CH-OH$ ,

35

(d) mikäli tarpeellista, muodostetaan tuotteen suola tai sen ilmeinen kemiallinen ekvivalentti.

- 1 2. Patenttivaatimuksen I mukainen prosessi, tunnettu siitä, että  
siinä käytetään kaavan (II) yhdistettä, jossa  $n$  on 1,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  ja  $R^5$  ovat  
kukin metyyli-ryhmiä,  $R^3$  on vety,  $W$  on  $-CH_2-$ ryhmä ja vaihe (b) suoritetaan sel-  
laisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $Y$  on happiatomi ja  $Z$  on joko happi-  
5 atomi tai iminoryhmä.
3. Patenttivaatimuksen I mukainen prosessi, tunnettu siitä, että  
lähtöaineet ja peräkkäiset reaktiovaiheet valitaan seuraavien yhdisteiden  
tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi:
- 10 5-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8,-tetrametyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli]-  
tiatsolidiin-2,4-dioni
- 5-[4-(2-etyyli-6-hydroksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli]-  
15 tiatsolidin-2,4-dioni
- 5-[4-(6-hydroksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli] tiatso-  
lidin-2,4-dioni
- 20 5-{4-[2-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli}-  
tiatsolidin-2,4-dioni
- 5-{4-[2-(7-t-butyyli-6-hydroksi-2-metyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli]-  
tiatsolidin-2,4-dioni
- 25 5-{4-[2-(6-hydroksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyylikroman-2-yyli)etoksi]bent-  
syyli}tiatsolidin-2,4-dioni
- 5-[4-(6-hydroksi-2,7-dimetyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli] tiatsolidin-  
30 2,4-dioni
- 5-[4-(6-hydroksi-2-isobutyryyli-5,7,8-trimetyylikroman-2-yylietoksi)bent-  
syyli]tiatsolidin-2,4-dioni
- 35 5-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli]-2-  
iminotiatsolidin-4-oni

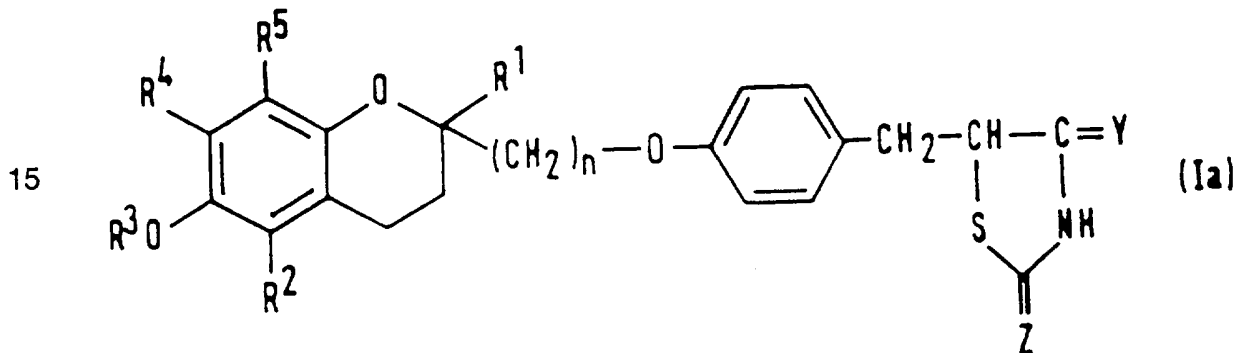
- 1 5-[4-(7-t-butyyli-6-hydroksi-2-metyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli]-2-  
iminotiatsolidin-4-oni
- 5- [4-(2-etyyli-6-hydroksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yylietoksi)bentsyy-  
5 li]-2-iminotiatsolidin-4-oni
- 5-[4-(6-hydroksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli]-2-  
iminotiatsolidin-4-oni
- 10 5-[4-(6-hydroksi-2,7-dimetyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli]-2-imino-  
tiatsolidin-4-oni
- 5-[4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli] tiat-  
solidin-2,4-dioni
- 15 5-[4-(6-bentsoyylioksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yylietoksi)bentsyy-  
li] tiatsolidin-2,4-dioni
- 5-[4-(6-butyryylioksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yylietoksi)bentsyy-  
20 li] tiatsolidin-2,4-dioni
- 5-[4-(2,5,7,8-tetrametyyli-6-nikotinoyylioksikroman-2-yylietoksi)bent-  
syyli] tiatsolidin-2,4-dioni
- 25 5-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yylietoksi)bentsyy-  
li] tiatsolidin-2,4-dioni
- 5-[4-(7-t-butyyli-6-hydroksi-2-metyyli-4-oksokroman-2-yylietoksi)bent-  
syyli] tiatsolidin-2,4-dioni
- 30 5-[4-(6-hydroksi-2-isobutyyli-5,7,8-trimetyyli-4-oksokroman-2-yylietok-  
si)bentsyyli] tiatsolidin-2,4-dioni
- 5-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yylietoksi)bentsyy-  
35 li]-2-iminotiatsolidin-4-oni

- 1 5-[4-(7-t-butyyli-6-hydroksi-2-metyyli-4-oksokroman-2-yylietoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
- 5- [4-(6-hydroksi-2-isobutyli-5,7,8-trimetyyli-4-oksokroman-2-yylietoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
- 5 5-[4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yylietoksi)bentsyyli] tiatsolidin-2,4-dioni
- 10 5-[4-(6-asetoksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli]-2-iminotiatsolidin-4-oni
- 5-{4-[2-(6-asetoksi-7-t-butyyli-2-metyylikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli}-2-iminotiatsolidin-4-oni
- 15 5-{4-[2-(6-asetoksi-7,8-dimetoksi-2,5-dimetyylikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli}-2-iminotiatsolidin-4-oni
- 5-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli] tiatsolidin-2,4-dioni
- 20 5-[4-(2-etyyli-6-hydroksi-5,7,8-trimetyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli]-tiatsolidin-2,4-dioni
- 25 5-{4-[2-(7-t-butyyli-6-hydroksi-2-metyylikroman-2-yyli)etoksi]bentsyyli}-tiatsolidin-2,4-dioni
- 5-[4-(6-hydroksi-2-isobutyli-5,7,8-trimetyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli] tiatsolidin-2,4-dioni
- 30 5-[4-(6-asetoksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli] tiatsolidin-2,4-dioni
- 5-[4-(6-butyryylioksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yylietoksi)bentsyyli] tiatsolidin-2,4-dioni
- 35

1 5-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyyli-4-oksokroman-2-yyli-metoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni

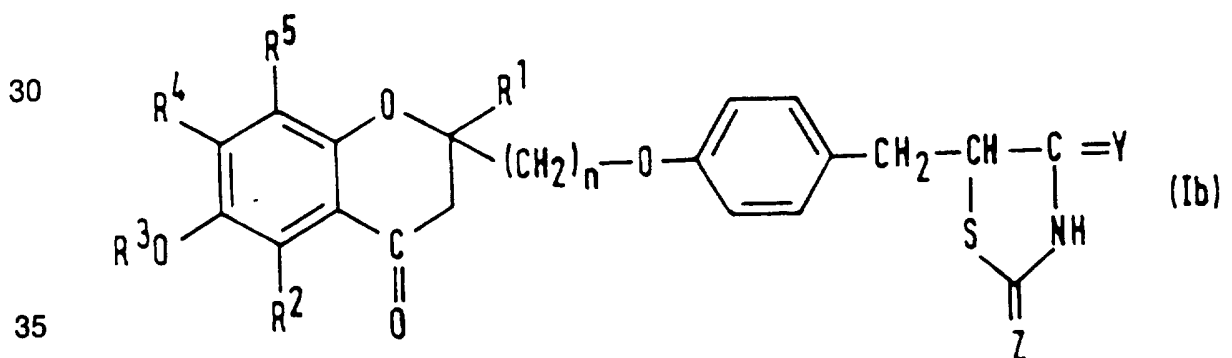
5- [4-(7-t-butyli-6-hydroksi-2-metyyli-4-oksokroman-2-yyli-metoksi)bentsyyli]tiatsolidin-2,4-dioni.

4. Patenttivaatimuksen I mukainen prosessi, t u n n e t t u siitä, että siinä käytetään kaavan (II) yhdisteitä, missä W tarkoittaa  $-CH_2$ -ryhmää, kaavan (1a) yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi:



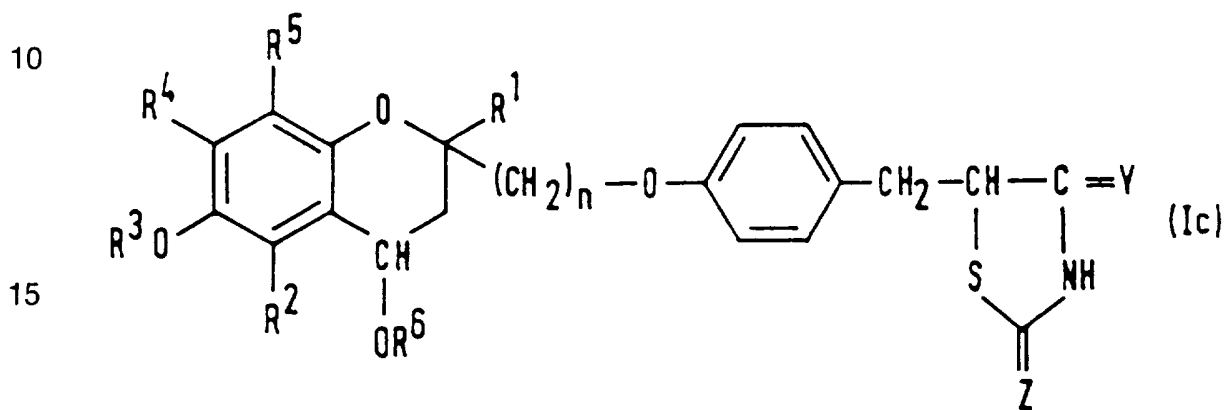
20 [missä  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $n$ , Y ja Z ovat kuten patenttivaatimuksessa I on määritelty].

5. Patenttivaatimuksen I mukainen prosessi, t u n n e t t u siitä, että 25 siinä käytetään kaavan (II) yhdisteitä, missä W tarkoittaa ryhmää  $C=O$ , kaavan (1b):



1 [missä  $R^1-R^5$ ,  $n$ ,  $Y$  ja  $Z$  ovat kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritelty] yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

5 6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen prosessi, tunnettu siitä, että suoritetaan vaiheet (c) ja valinnaisesti (d), kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritelty, kaavan (Ic):



20 [missä  $R^1-R^6$ ,  $n$ ,  $Y$  ja  $Z$  ovat kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritelty] yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

25 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen prosessi, tunnettu siitä, että vaihe (e) suoritetaan suolojen valmistamiseksi kationeilla.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen prosessi, tunnettu siitä, että mainittu suola on natriumsuola.

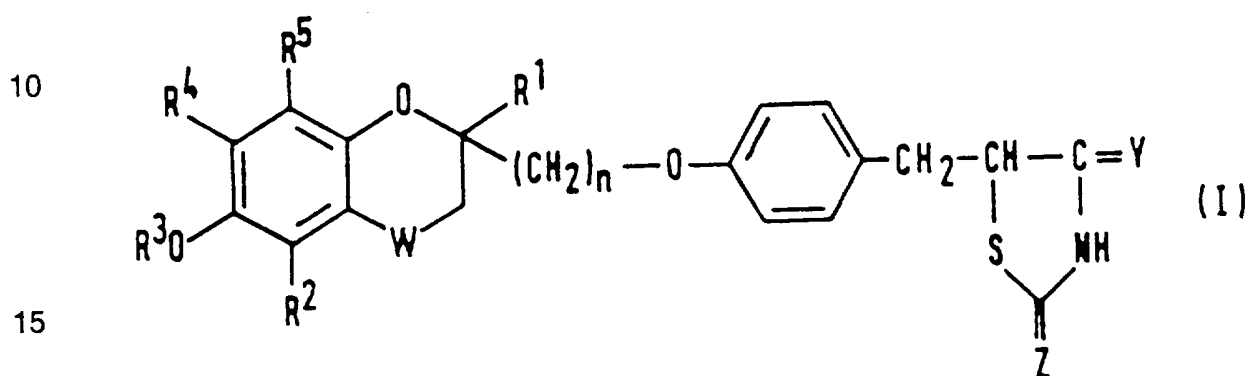
30

35

## 1 Patentkrav

1. Process för framställning av som läkemedel användbara föreningar med formeln (I):

5



20

[där:

$R^1$  och  $R^2$  är likadana eller olika och bägge avser en väteatom eller  $C_1-C_5$ -alkylgrupp;  $R^3$  avser en väteatom,  $C_1-C_3$  alkylkarbonylgrupp,

25 bensoylgrupp, pyridylkarbonylgrupp;

$R^4$  och  $R^5$  avser väteatomer,  $C_1-C_5$  alkylgrupper eller  $C_1-C_5$  alkoxigrupper;

$n$  är 1 eller 2;

W avser gruppen  $-CH_2-$ ,  $>CO$  eller  $>CH-OH$ ;

Y och Z avser syreatomer eller imino-grupper]

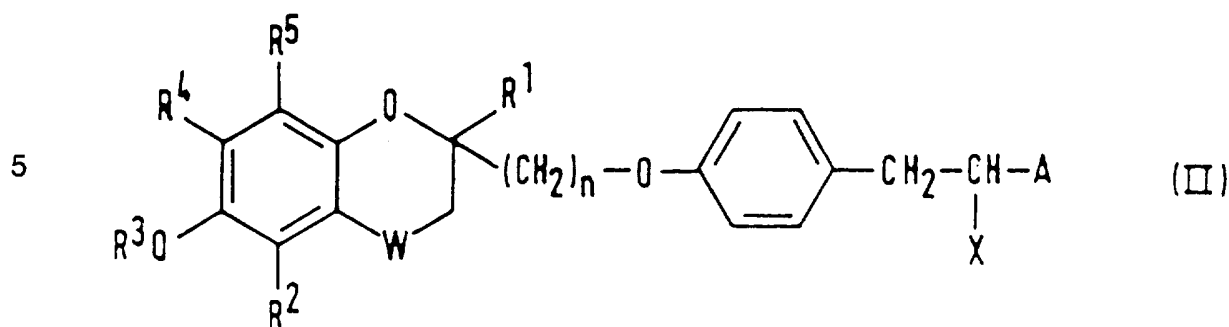
30 och deras farmaceutiskt acceptabla salter, k ä n n e t e c k n a d därav, att

(a) man bringar ett halopropionsyraderivat med formeln (II):

35



1



10

[där:

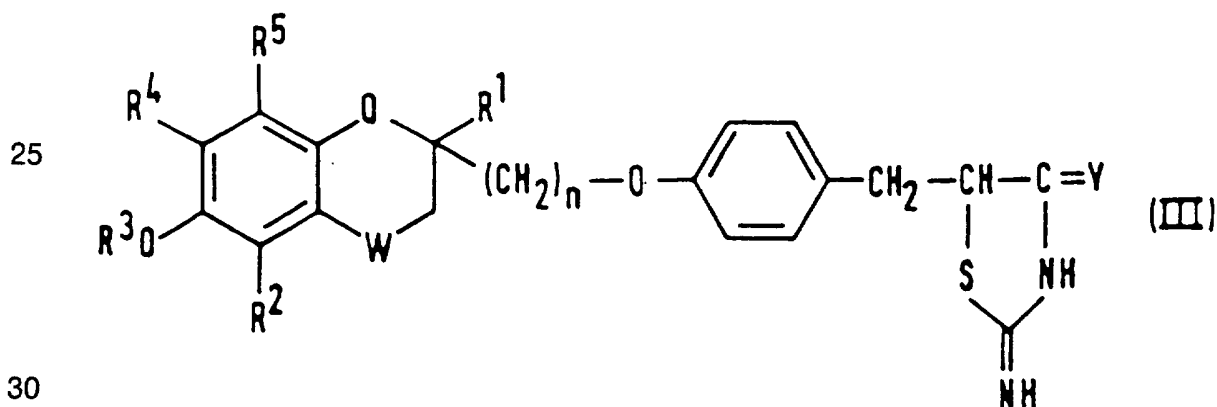
$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n$  och  $W$  är definierade såsom ovan;

$X$  avser halogenatom; och

15  $A$  avser cyanogrupp, karboxigrupp, alkokikarbonylgrupp, karbamoylgrupp eller en grupp med formeln  $-COO(M)_m$ , där  $M$  avser en katjon och  $m$  avser inversa värdet av valensen på katjonen  $M$ ]

att reagera med tiourea för att erhålla en förening med formeln (III):

20



(där  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n, W$  och  $Y$  är definierade såsom ovan) och därefter,

35

(b) ifall nödvändigt, utsätter nämnda förening för hydrolys (som kan vara selektiv) för framställning av nämnda förening med formel (I),

1 (c) valbart, varvid W avser gruppen  $>C=O$ , reducerar den i skedena (a) eller (b) framställda föreningen till en förening, där W avser gruppen  $>CH-OH$ ,

5 (d) ifall nödvändigt, bildar produktens salt eller dess uppenbara kemiska ekvivalent.

2. Process enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att man i den använder en förening med formeln (II) där  $n$  är 1,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  och  $R^5$  avser vardera metylgrupper, W är en  $-CH_2-$ grupp och skede (b) 10 utförs för att framställa en sådan förening, där Y är en syreatom och Z är antingen en syreatom eller iminogrupp.

3. Process enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att 15 startmaterialen och de efter varandra följande reaktionsskedena väljs för framställning av följande föreningar eller deras farmaceutiskt acceptabla salter:

20 5-[4-(6-hydroxi-2,5,7,8,-tetrametylkroman-2-ylmetoxi)bensyl] tiazolidin-2,4-dion

5-[4-(2-etyl-6-hydroxi-5,7,8-trimetylkroman-2-ylmetoxi)bensyl] tiazolidin-2,4-dion

25 5-[4-(6-hydroxi-5,7,8-trimetylkroman-2-ylmetoxi)bensyl] tiazolidin-2,4-dion

5-{4-[2-(6-hydroxi-2,5,7,8-tetrametylkroman-2-yletoxi] bensyl} tiazolidin-2,4-dion

30 5-{4-[2-(7-t-butyl-6-hydroxi-2-metylkroman-2-yletoxi] bensyl} tiazolidin-2,4-dion

5-{4-[2-(6-hydroxi-7,8-dimetoxi-2,5-dimetylkroman-2-yl)etoxi] bensyl} tiazolidin-2,4-dion

35 5-[4-(6-hydroxi-2,7-dimetylkroman-2-ylmetox)bensyl] tiazolidin- 2,4-dion

- 1 5-[4-(6-hydroxi-2-isobutyl-5,7,8-trimetylkroman-2-ylmetoxi)bensyl]-  
tiazolidin-2,4-dion
- 5- [4-(6-hydroxi-2,5,7,8-tetrametylkroman-2-ylmetoxi)bensyl]-2- imino-  
5 tiazolidin-4-on
- 5- [4-(7-t-butyl-6-hydroxi-2-metylkroman-2-ylmetoxi)bensyl]-2- imino-  
tiazolidin-4-on
- 10 5-[4-(2-etyl-6-hydroxi-5,7,8-trimetylkroman-2-ylmetoxi)bensyl]-2-imino-  
tiazolidin-4-on
- 5- [4-(6-hydroxi-5,7,8-trimetylkroman-2-ylmetoxi)bensyl]-2- iminotiazoli-  
din-4-on
- 15 5-[4-(6-hydroxi-2,7-dimetylkroman-2-ylmetoxi)bensyl]-2-iminotiazolidin-  
-4-on
- 5- [4-(6-acetoxi-2,5,7,8-tetrametylkroman-2-ylmetoxi)bensyl] tiazolidin-  
20 -2,4-dion
- 5- [4-(6-bensoyloxi-2,5,7,8-tetrametylkroman-2-ylmetoxi)bensyl] tiazoli-  
din-2,4-dion
- 25 5-[4-(6-butyryloxi-2,5,7,8-tetrametylkroman-2-ylmetoxi)bensyl] tiazoli-  
din-2,4-dion
- 5- [4-(2,5,7,8-tetrametyl-6-nikotinoyloxikroman-2-ylmetoxi)bensyl] tiazoli-  
din-2,4-dion
- 30 5- [4-(6-hydroxi-2,5,7,8-tetrametyl-4-oxokroman-2-ylmetoxi)bensyl] tiazoli-  
din-2,4-dion
- 5- [4-(7-t-butyl-6-hydroxi-2-metyl-4-oxokroman-2-ylmetoxi)bensyl] tiazoli-  
35 din-2,4-dion

- 1 5-[4-(6-hydroxi-2-isobutyl-5,7,8-trimetyl-4-oxokroman-2-ylmetoxi)bensyl]  
tiazolidin-2,4-dion
- 5- [4-(6-hydroxi-2,5,7,8-tetrametyl-4-oxokroman-2-ylmetoxi)bensyl]-2-imino-  
5 tiazolidin-4-on
- 5-[4-(7-t-butyl-6-hydroxi-2-metyl-4-oxokroman-2-ylmetoxi)bensyl]-2-imino-  
tiazolidin-4-on
- 10 5- [4-(6-hydroxi-2-isobutyl-5,7,8-trimetyl-4-oxokroman-2-ylmetoxi)bensyl]-  
2-iminotiazolidin-4-on
- 5-[4-(6-acetoxi-2,5,7,8-tetrametyl-4-oxokroman-2-ylmetoxi)bensyl]tiazoli-  
din-2,4-dion
- 15 5-[4-(6-acetoxi-5,7,8-trimetylkroman-2-ylmetoxi)bensyl]-2-iminotiazoli-  
din-4-on
- 5-{4-[2-(6-acetoxi-7-t-butyl-2-metylkroman-2-yl)etoxi]bensyl}- 2-imino-  
20 tiazolidin-4-on
- 5-{4-[2-(6-acetoxi-7,8-dimetoxi-2,5-dimetylkroman-2-yl)etoxi]bensyl}-2-  
iminotiazolidin-4-on
- 25 5-[4-(6-hydroxi-2,5,7,8-tetrametylkroman-2-ylmetoxi)bensyl]tiazolidin-  
2,4-dion
- 5-[4-(2-etyl-6-hydroxi-5,7,8-trimetylkroman-2-ylmetoxi)bensyl] tiazoli-  
din-2,4-dion
- 30 5-{4-[2-(7-t-butyl-6-hydroxi-2-metylkroman-2-yl)etoxi]bensyl}tiazoli-  
din-2,4-dion
- 5-[4-(6-hydroxi-2-isobutyl-5,7,8-trimetylkroman-2-ylmetoxi)bensyl]tiazoli-  
35 din-2,4-dion

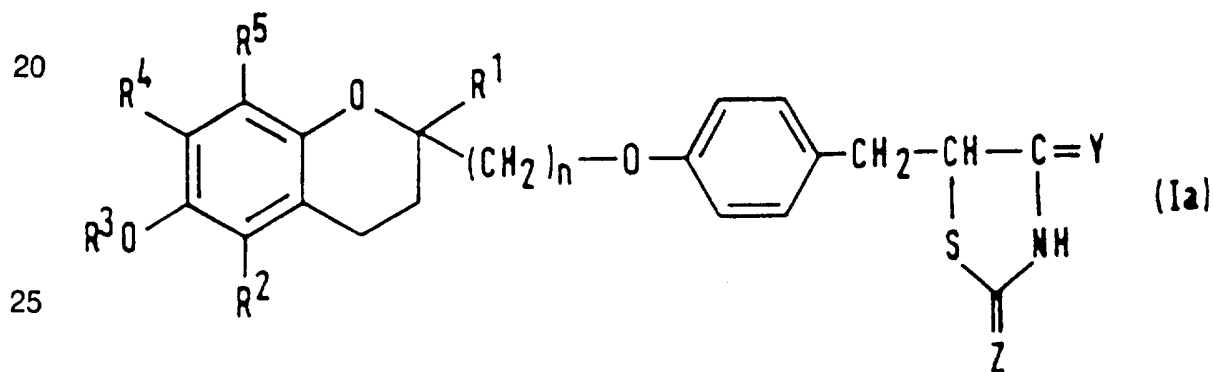
1 5-[4-(6-acetoxi-2,5,7,8-tetrametylkroman-2-ylmetoxi)bensyl]tiazolidin-  
2,4-dion

5-[4-(6-butyryloxi-2,5,7,8-tetrametylkroman-2-ylmetoxi)bensyl]tiazoli-  
5 din-2,4-dion

5-[4-(6-hydroxi-2,5,7,8-tetrametyl-4-oxokroman-2-ylmetoxi)bensyl]tiazoli-  
din-2,4-dion

10 5-[4-(7-t-butyl-6-hydroxi-2-metyl-4-oxokroman-2-ylmetoxi)bensyl]tiazoli-  
din-2,4-dion.

4. Process enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att  
man i den använder föreningar med formeln (II) där (W) avser en  $-CH_2-$   
15 grupp, för framställning av föreningar med formeln (Ia) och deras farma-  
ceutiskt acceptabla salter:



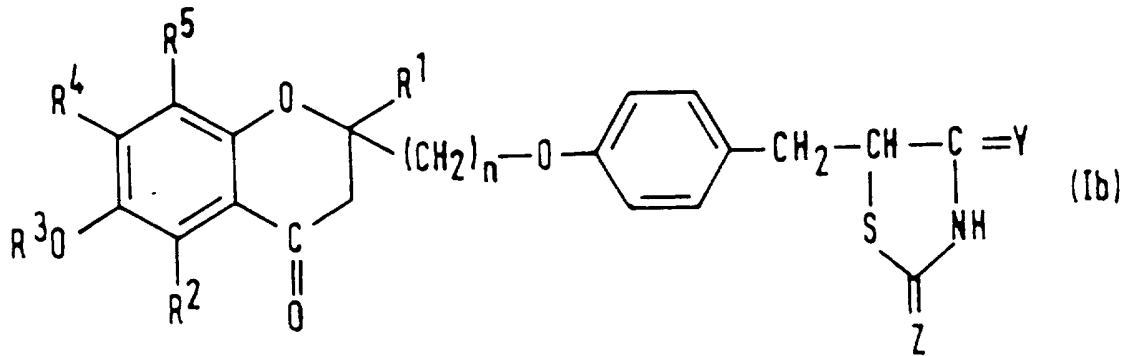
30 [där  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $n$ , Y och Z är definierade såsom i patentkravet 1]

5. Process enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att  
man i den använder föreningar med formel (II), där (W) avser gruppen  
C=O, för framställning av föreningar med formeln (Ib):

35

1

5



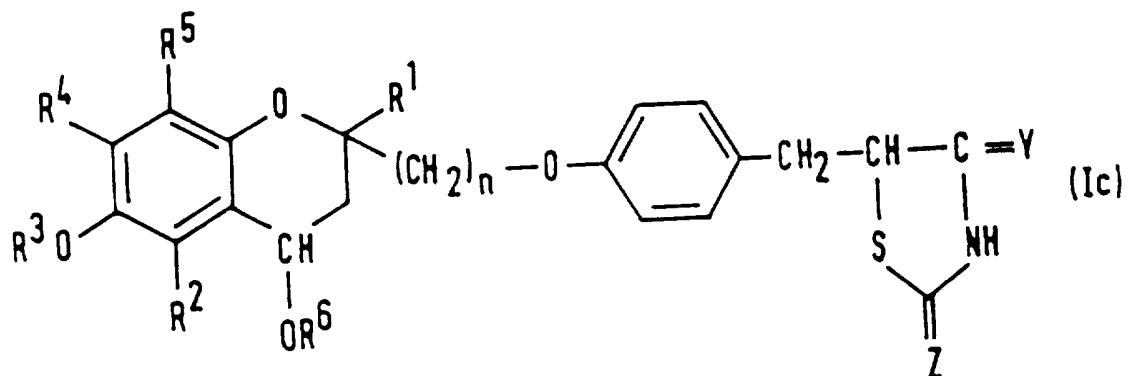
10

[där  $R^1-R^5$ ,  $n$ , Y och Z är definierade såsom i patentkravet 1] och deras  
15 farmaceutiskt acceptabla salter.

6. Process enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a d därav, att  
skedena (c) och valbart (d) utförs såsom finns definierat i patentkravet  
1 för framställning av föreningar med formel (Ic):

20

25



30

[där  $R^1-R^6$ ,  $n$ , Y och Z är definierade såsom i patentkravet 1] och deras  
35 farmaceutiskt acceptabla salter.

1 7. Process enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav,  
att skedet (e) utförs för framställning av salter med katjoner.

8. Process enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a d därav,  
5 att nämnda salt är ett natriumsalt.

10

15

20

25

30

35