

(11) **EE 04960 B1**

(51) Int.Cl.  
C07C 269/00 (2007.10)  
C07C 271/00 (2007.10)  
C07C 271/20 (2007.10)  
C07C 271/64 (2007.10)

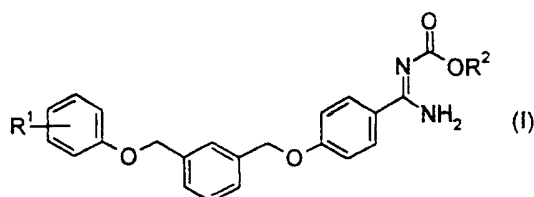
(12) **PATENDIKIRJELDUS**

<p>(21) Patenditaotluse number: <b>P200200392</b></p> <p>(85) Rahvusvahelise patendi- taotluse siseriiklikku menetluse esitamise kuupäev: <b>11.07.2002</b></p> <p>(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse number: <b>PCT/EP01/00262</b></p> <p>(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse esitamise kuupäev: <b>11.01.2001</b></p> <p>(30) Prioriteediandmed: <b>12.01.2000</b> <b>DE 10000907.7</b></p> <p>(24) Patendi kehtivuse alguse kuupäev: <b>11.01.2001</b></p> <p>(43) Patenditaotluse avaldamise kuupäev: <b>15.10.2003</b></p> <p>(45) Patendikirjelduse avaldamise kuupäev: <b>15.02.2008</b></p>	<p>(73) Patendiomanik:</p> <p><b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE</b></p> <p>(72) Leiutise autorid:</p> <p><b>Jörg Brandenburg Erasmusstrasse 6, 65199 Wiesbaden, DE</b></p> <p><b>Rainer Soyka Geschwister-Scholl-Strasse 43, 88400 Biberach, DE</b></p> <p><b>Rolf Schmid Talstrasse 27, 88487 Baltringen, DE</b></p> <p><b>Ralf Anderskewitz Stromberger Strasse 36c, 55411 Bingen, DE</b></p> <p><b>Rolf Bauer Tannenweg 18a, 55218 Ingelheim am Rhein, DE</b></p> <p><b>Rainer Hamm In der Bitz 20, 55218 Ingelheim am Rhein, DE</b></p> <p><b>Jutta Kröber Im Tiergarten 23, 55411 Bingen, DE</b></p> <p>(74) Patendivolinik:</p> <p><b>Ljubov Kesselman OÜ Kesna Tedre 77-52, 10616 Tallinn, EE</b></p>
--	--

(54) **Meetod arüüliminometüülkarbamiinhappestrite valmistamiseks**

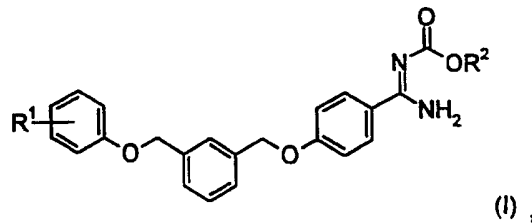
(57) Leiutis käsitleb tööstuslikult kasutatavat meetodit ühendite valemiga (I) valmistamiseks, milles jäägid R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> võivad olla patendinõudluses toodud tähendustega.

(57) The invention relates to a method for producing compounds of formula (I) wherein the radicals R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> have the meanings given in the description and in the claims, which can be used on a large scale.



## MEETOD ARÜÜLIMINOMETÜÜLKARBAMIINHAPPEESTRITE VALMISTAMISEKS

Leiutis käsitleb on tööstuslikult laialdaselt kasutatavat meetodit ühendite  
5 valemiga (I)



milles jääkidel R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> võivad olla leiutiskirjelduses ja patendinõudluses toodud tähendused, valmistamiseks.

10

### Leiutise tehnika tase

Rahvusvahelisest patenditaotlusest WO 96/02497 on tuntud nii bensamidiinid kui ka arüüliminometüülkarbamiinhappeestrid, mis on kõrgefektiivsed LTB<sub>4</sub>-antagonistliku toimega ravimainetena. Erilise tähtsusega on seejuures ühendid valemiga (I).

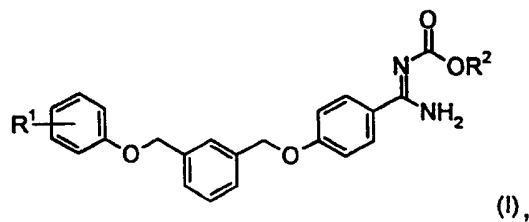
15

Käesoleva leiutise eesmärgiks on välja töötada meetod, mis võimaldab ühendite valemiga (I) tööstuslikku sünteesimist kõrge saagisega ja lõpp-produkti saamist kõrge puhtusastmega.

20

### Leiutise detailne kirjeldus

Eelpool nimetatud eesmärgi saavutamiseks pakutakse leiutisekohast meetodit ühendite valemiga (I)



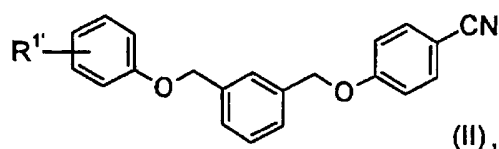
milles

R<sup>1</sup> tähistab jääki, mis on valitud grupist, millesse kuuluvad metüül-, etüül-, propüül-, tsüklopentüül-, tsükloheksüül-, fenüül-, bensüül-, ja C(Me<sub>2</sub>)fenüülrühm, millest igaüks võib omakorda olla mono-, di- või triasendatud hüdroksüülrühmaga.

5

R<sup>2</sup> tähistab jääki, mis on valitud grupist, millesse kuuluvad metüül-, etüül-, propüül- ja bensüülrühm, valmistamiseks,

10 mis erineb selle poolest, et esmalt muundatakse ühendit valemiga (II)



milles

R<sup>1</sup> tähistab jääki, mis on valitud grupist, millesse kuuluvad metüül-, etüül-, propüül-, tsüklopentüül-, tsükloheksüül-, fenüül-, bensüül- ja C(Me<sub>2</sub>)fenüülrühm, millest igaüks võib omakorda olla mono-, di- või triasendatud -O-PG-rühmaga,

15

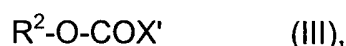
kusjuures rühm -O-PG on kaitstud hüdroksüfunktsionaalrühm, mis on valitud grupist, millesse kuuluvad metoksümetüüloksü-, 2-metoksüetoksümetüüloksü-, 1-etoksüetüüloksü-, 2-tetraahüdropüranüüloksü-, 1-butoksüetüüloksü-, *tert*-butüüloksü-, bensüüloksü- ja 4-metoksübensüüloksü-

20

rühm,

eeter- või aromaatses lahustis leelismetall-heksaalküüldisilasaaniga ja töödeldakse seejärel ühendiga valemiga (III)

25



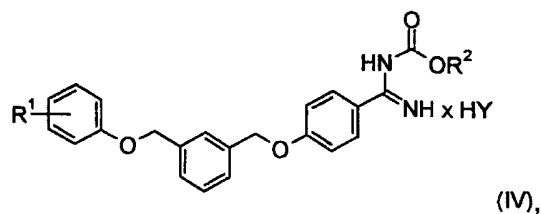
milles

R<sup>2</sup> omab eelpool toodud tähendusi ja

X' tähistab klooriaatomit, broomiaatomit või -O-R<sup>2</sup>-rühma,

30 pärast töötlemist happega HY eraldatakse ühend valemiga (IV)

3

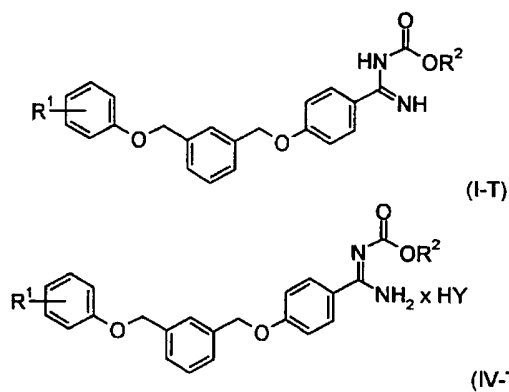


milles jääkidel  $R^1$  ja  $R^2$  on eelpool toodud tähendused ja Y tähistab suvalist happejääki,

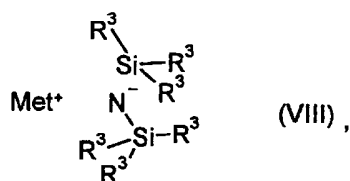
ning vabastatakse sellest ühend valemiga (I).

5

Ühendid valemitega (I) ja (IV) hõlmavad ka vastavaid tautomeere valemitega (I-T) ja (IV-T):



Mõiste "leelismetall-heksaalküüldisilasaan" nagu seda ees- ja allpool kasutatakse reagenti tähistamiseks, mis pannakse reageerima ühendiga (II), tähistab reeglina ühendit valemiga (VIII),



milles

Met on leelismetall, eelistatult liitium, naatrium või kaalium, enameelistatult liitium, ja

$R^3$  on igakord sõltumatult  $C_1$ - $C_4$ -alküülrühm, eelistatult metüül- või etüülrühm, enimeelistatult metüülrühm.

Enameelistatud on liitiumheksametüüldisilaan, naatriumheksametüüldisilaan ja kaaliumheksametüüldisilaan, eelkõige liitiumheksametüüldisilaan.

Väljend "järgnev muundamine" ühendiga valemiga (III) hõlmab nii saamisviise, mille puhul produkt, mis saadakse ühendi valemiga (II) muundamisel leelis-

5 metall-heksametüüldisilasaaniga, pannakse otse, ilma täiendavate vahemuundamisteta, reageerima ühendiga valemiga (III), kui ka selliseid saamisviise, mille juures moodustunud produktist vabastatakse vahepeal vaba amidiinalus. Eelistatult pannakse ühendi valemiga (II) leelismetall-heksametüüldisilaaniga

10 muundamise produkt reageerima vahetult ühendiga valemiga (III), eelistatult "ühepotisünteesina".

Eelistatud on meetod ühendite valemiga (I) valmistamiseks, milles

R<sup>1</sup> tähistab jääki, mis on valitud grupist, millesse kuuluvad fenüül-, bensüül-,

15 ja C(Me<sub>2</sub>)fenüülrühm, millest igaüks võib omakorda olla mono- või diasendatud, eelistatult monoasendatud, hüdroksüülrühmaga.

R<sup>2</sup> tähistab jääki, mis on valitud grupist, millesse kuuluvad etüül-, propüül- ja bensüülrühm,

mis erineb selle poolest, et esmalt muundatakse ühendit valemiga (II), milles

20 R<sup>1'</sup> tähistab jääki, mis on valitud grupist, millesse kuuluvad fenüül-, bensüül- ja C(Me<sub>2</sub>)fenüülrühm, millest igaüks võib omakorda olla mono- või diasendatud -O-PG-rühmaga,

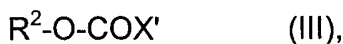
kusjuures rühm -O-PG on kaitstud hüdroksüfunktsionaalrühm, mis on

25 valitud grupist, millesse kuuluvad metoksümetüüloksü-, 2-metoksüetoksümetüüloksü-, 1-etoksüetüüloksü-, 2-tetrahüdropüranüüloksü-, 1-butoksüetüüloksü-, *tert*-butüüloksü-, bensüüloksü- ja 4-metoksübensüüloksü-

rühm, eelistatult 2-tetrahüdropüranüüloksürühm,

eeter- või aromaatses lahustis leelismetall-heksaalküüldisilasaaniga ja töödeldakse seejärel ühendiga valemiga (III)

30

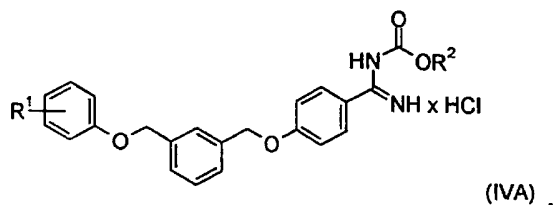


milles

$R^2$  omab eelpool toodud tähendusi ja

$X'$  tähistab klooriaatomit, broomiaatomit või  $-O-R^2$ -rühma,

ja pärast töötlemist soolhappe vesilahusega eraldatakse ühend valemiga (IVA),



5 milles jääkidel  $R^1$  ja  $R^2$  on eelpool toodud tähendused, ning vabastatakse sellest ühend valemiga (I).

Enameelistatud on meetod ühendite valemiga (I) valmistamiseks, milles

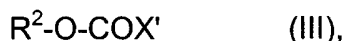
10  $R^1$  tähistab  $-C(Me_2)$ fenüülrühma, mis võib vajaduse korral olla monoasendatud hüdroksüülrühmaga ja

$R^2$  tähistab etüülrühma,

mis erineb selle poolest, et esmalt muundatakse ühendit üldvalemiga (II), milles

15  $R^1$  tähistab  $-C(Me_2)$ fenüülrühma, mis võib olla vajaduse korral olla monoasendatud  $-O-PG$ -rühmaga, kusjuures  $-O-PG$  rühm on kaitstud hüdroksüfunktsionaalrühm, mis on valitud grupist, millesse kuuluvad metoksümetüüloksü-, 2-tetraahüdropüranüüloksü-, 1-butoksüetüüloksü-, *tert*-butüüloksü-, bensüüloksü- ja 4-metoksübensüüloksü- rühm, eelistatult 2-tetraahüdropüranüüloksü- rühm,

20 eeter- või aromaatses lahustis leelismetall-heksaalküüldisilasaaniga ja töödeldakse seejärel ühendiga valemiga (III)



milles

$R^2$  on eelpool toodud tähendusega ja

25  $X'$  tähistab klooriaatomit, broomiaatomit või  $-O-R^2$ -rühma, eelistatult klooriaatomit,

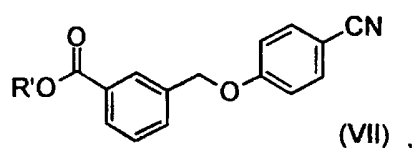
ja pärast töötlemist soolhappe vesilahusega eraldatakse ühend valemiga (IVA),

milles jääkidel  $R^1$  ja  $R^2$  on eelpool toodud tähendused ning vabastatakse sellest ühend valemiga (I).

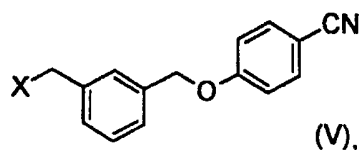
Leiutisekohase meetodi veelgi enameelistatud läbiviimisvariandis valmistatakse ühend (II) meetodil, mis sisaldab järgmisi etappe:

- 5 (a) 3-halogenmetüülbensoehappe- $C_1$ - $C_4$ -alküülestri muundamine 4-hüdroksübensoonitriliga Wilkinsoni eetrisünteesi tingimustes;

- (b) saadud 3-(4-tsüanofenoksü)bensoehappealküülestri valemiga (VII)



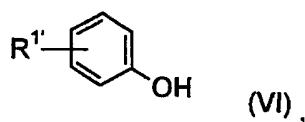
- 10 milles R' tähistab  $C_1$ - $C_4$ -alküülrühma, redutseeriv üleviimine ühendiks valemiga (V)



milles X on hüdroksüülrühm;

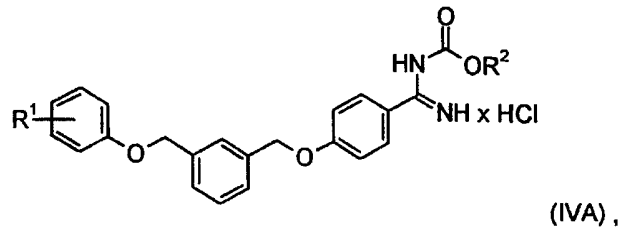
- 15 (c) vajaduse korral ühendi valemiga (V), milles X on hüdroksüülrühm, töötlemine halogeenimisreagendi või sulfoonhappekloriidiga;

- 20 (d) ühendi valemiga (V), milles X tähistab hüdroksüülrühma, klooriaatomit, broomiaatomit, mesülaati, triflaati või tosülaati, muundamine fenooli derivaadiga valemiga (VI)



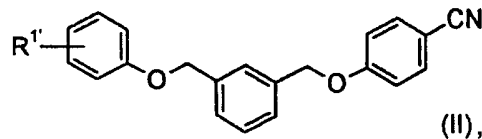
- 25 milles R' vastab nõudluspunktides 1 kuni 4 defineeritule; vajaduse korral vastava naatrium- või kaaliumfenolaadi kujul, aluselises reaktsioonitingimustes eelistatult polaarses orgaanilises lahustis.

- Leitisekohasele ühendite valemiga (I) valmistamismeetodis on keskse tähtsusega vesinikkloriidid valemiga (IVA). Nad sadenevad vahetult, kõrge saagisega, hästi kristalliseeruvate sooladena, millest saab kõrvalprodukte ja/või saasteaineid kristalliseerimise teel kergesti eraldada. Sellele vastavalt käsitleb
- 5 üks käesoleva leiutise aspekt vaheprodukte valemiga (IVA)

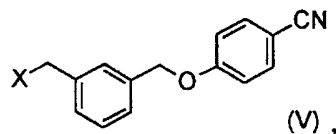


- milles jääkidel R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> võivad olla eelpool nimetatud tähendused. Ühenditest valemiga (IVA) on enameelistatud ühend [4-(3-{4-[1-(4-hüdrosüfenüül)-1-metüületüül]fenoksümetüül}bensüüloksü)fenüül]iminometüül]karbamiinhappestri
- 10 vesinikkloriid.

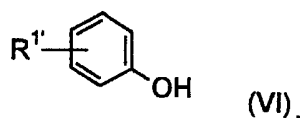
Ühendid valemiga (II)



- milles R<sup>1</sup> võib vastata eelpool defineeritule, saadakse leitisekohaselt ühendite
- 15 valemiga (V)



milles X tähistab hüdroksüülrühma, klooriaatomit, broomiaatomit, mesülaati, triflaati, benseensulfonaati või tosülaati, muundamisel ühendiga valemiga (VI)

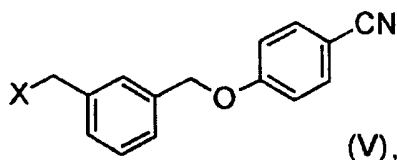


- 20 milles R<sup>1</sup> võib olla eelpool nimetatud tähendustega ja kusjuures ühendit valemiga (VI) võib vajaduse korral kasutada selle naatrium- või kaaliumfenolaadina, aluselistes reaktsioonitingimustes, polaarses orgaanilises lahustis.



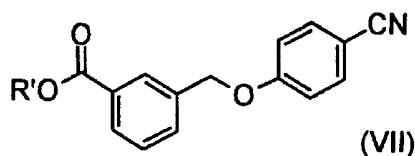
- Eelistatud on ühendite valemiga (II) saamine, milles  $R^1$  võib olla eelpool nimetatud tähendustega, mille kohaselt muundatakse ühendit valemiga (V), milles X on hüdroksüülrühm, klooriaatom või mesülaat, enameelistatult hüdroksüülrühm või klooriaatom, enimeelistatult klooriaatom, ühendiga valemiga (VI), milles  $R^1$  võib olla eelpool nimetatud tähendustega ja kusjuures ühendit valemiga (VI) kasutatakse selle leelismetallfenolaadi, eelistatult naatriumfenolaadi kujul.

- Ühendite valemiga (I) leiutisekohasel sünteesil on keskne tähtsus vaheproduktidel valemiga (V). Sellele vastavalt käsitleb üks käesoleva leiutise edasine aspekt ühendeid valemiga (V)



milles X võib olla eelpool toodud tähendustega, enameelistatult võib tähistada hüdroksüülrühma või klooriaatomit.

- Edasi on ühendite valemiga (I) leiutisekohaseks sünteesiks erilise tähendusega üks lähteühenditest, ühend valemiga (VII). Sellele vastavalt on üks käesoleva leiutise edasine aspekt suunatud sellistele ühenditele valemiga (VII)



- milles  $R'$  on  $C_1$ - $C_4$ -alküülrühm, eelistatult metüül- või etüülrühm, enameelistatult metüülrühm.

Leiutisekohase ühendite valemiga (I) valmistamismeetodi läbiviimiseks, lähtudes nitrilidest valemiga (II), toimitakse eelistatult järgnevalt.

- 25 Leelismetall-heksaalküüldisilasaani, eelistatult liitiumbis(trimetüülsilüül)amiidi, naatriumbis(trimetüülsilüül)amiidi, enameelistatult liitiumbis(trimetüülsilüül)amiidi lahusesse eeter- või aromaatses orgaanilises lahustis, eelistatult lahustis, mis

on valitud grupist: tetrahüdrofuraan, toluen, dioksaan, enameelistatult tetrahüdrofuraanis või dioksaanis, enimeelistatult tetrahüdrofuraanis, lisatakse aeglaselt portsjonhaaval ühendit valemiga (II), eelistatult jahutades, enameelistatult temperatuuril vahemikus  $-50\text{ °C}$  kuni  $30\text{ °C}$ , enameelistatult  $-20$   
5  $\text{ °C}$  kuni  $10\text{ °C}$  juures, enimeelistatult ca  $0\text{ °C}$  juures. Rakendatava leelismetall-heksaalküüldisilasaani hulk on määratud lähtudes lisatava nitrili valemiga (II) hulgast. Ühe mooli nitrili valemiga (II) kohta kasutatakse vähemalt 1 mool, eelistatult 1,01 mooli kuni 1,15 mooli leelismetall-heksaalküüldisilasaani. Lisatava eeterlahusti hulk ulatub 0,7 kg-st 1,5 kg-ni eelistatult 0,9 kg-st 1,3 kg-ni  
10 ühe mooli lisatud ühendi valemiga (II) kohta.

Pärast ühendi valemiga (II) lisamist segatakse sel viisil saadud suspensiooni konstantsel temperatuuril, vajaduse korral temperatuuril kuni  $40\text{ °C}$ , eelistatult ca  $20\text{--}25\text{ °C}$  juures ajavahemiku 6 kuni 24 tundi, eelistatult 8 kuni 18 tundi,  
15 eelkõige 10 kuni 12 tundi jooksul. Seejuures võib vajaduse korral vaadelda kas esialgselt suspendeeritud tahke aine lahustub.

Selle järel võib reaktsioonisegu vajaduse korral kas täiendava eeterlahustiga või mittepolaarse orgaanilise lahustiga, eelistatult aromaatses orgaanilise lahustiga,  
20 lahjendada. Eelistatult lisatakse lahustit, mis on väljalitunud grupist: toluen, benseen, tsükloheksaan, metüülsükloheksaan ja ksülool, millest enameelistatud on toluen ja ksülool, enimeelistatud on toluen. Kui reaktsioonisegu lahjendatakse, piisab kuni 0,5 l, eelistatult kuni 0,3 l lahusti lisamisest ühe mooli kasutatava ühendi valemiga (II) kohta.

25 Reaktsioonisegu viiakse enne ühendi valemiga (III) lisamist reaktsioonitemperatuurile  $-50\text{ °C}$  kuni  $20\text{ °C}$ , enameelistatult  $-20\text{ °C}$  kuni  $10\text{ °C}$ , enimeelistatult  $-10\text{ °C}$  kuni  $0\text{ °C}$ . Pärast seda lisatakse ühend valemiga (III), kusjuures ühe mooli kasutatava ühendi (II) kohta lisatakse vähemalt 1 mool, eelistatult 1,05  
30 mooli kuni 1,3 mooli, enameelistatult 1,1 mooli kuni 1,2 mooli ühendit valemiga (III).

Pärast täielikku muundumist hüdroolüüsitakse produkt happega valemiga HX, eelistatavalt anorgaanilise või orgaanilise happe nagu näiteks soolhappe, väävelhappe, fosforhappe, äädikhappe, trifluoroäädikhappe, oksaalhappe või fumaarhappe, eelkõige soolhappe vesilahuse, lisamise teel. Ühe mooli  
5 esialgselt kasutatud ühendi valemiga (II) kohta lisatakse ca 1 mool hapet, eelkõige soolhapet. Leiutisekohaselt on eelistatud lahjendatud soolhappe lisamine (eelistatult 8-15%-line, enameelistatult 10-12%-line). Pärast ajavahemiku umbes 10 minutist kuni 1 tunnini möödumist eraldatakse vett sisaldav alumine faas ja orgaanilisse faasi viiakse väljavalitud orgaaniline lahusti grupist:  
10 atsetoon, metüülisobutüülketoon, metüületüülketoon, vajaduse korral ka segu kahest eelpool nimetatud lahustist, enameelistatult segu atsetoonist ja metüülisobutüülketoonist vahekorras 3-1:1, enameelistatult vahekorras 2,5-1,5:1. Soolhappe vesilahuse lisamisega algatatakse ühendite valemiga (IVA) kristallisatsioon. Ühe mooli esialgselt kasutatud ühendi valemiga (II) kohta  
15 lisatakse ca 1 mool kuni 1,2 mooli hapet, eelkõige soolhapet. Leiutisekohaselt on eelistatud 32-37%-lise, enameelistatud 37%-lise soolhappe lisamine. Ühendid valemiga (IVA) eraldatakse reaktsioonisegust tavapäraste meetoditega, näiteks tsentrifuugimisega, pestakse orgaanilise lahustiga, mis on väljavalitud grupist: atsetoon, metüülisobutüülketoon, metüületüülketoon või  
20 karboksüülhappestriga, eelistatult atsetooniga, ja kuivatatakse.

Ühendite valemiga (I) vabastamine happeliitsooladest valemiga (IV), eelkõige vesinikkloriididest valemiga (IVA) toimub reeglina võimalikult neutraalsetes reaktsioonitingimustes aluselise reaktsioonipartneriga, eelistatult puhversüsteemide juuresolekul, vastavalt järgnevalt kirjeldatud toimimisviisile.  
25

Trinaatriumtsitraatdihüdraadi, naatriumhüdroksiidi, kaaliumhüdroksiidi, leelis- või leelismuldmetalli soolade orgaaniliste või anorgaaniliste nõrkade hapetega, eelistatult trinaatriumtsitraatdihüdraadi või naatriumhüdroksiidi, enameelistatult  
30 trinaatriumtsitraatdihüdraadi lahusele vees lisatakse 0 °C kuni 40 °C juures, eelistatult 20 °C kuni 25 °C juures, eelkõige umbes 20 °C juures, orgaanilist lahustit, mis on väljavalitud grupist: atsetoon, metüülisobutüülketoon, metüül-

etüülketoon, tetrahüdrofuraan või karboksüülhappeester, enameelistatult atsetoon, ja seejärel ühendit valemiga (IV). Ühe mooli lisatava ühendi valemiga (IV) kohta kasutatakse 1 mool kuni 2 mooli, eelistatult umbes 1,5 mooli soovitatud naatrium- või kaaliumtsitraati ning 1-3 l eelpool nimetatud orgaanilist lahustit, eelistatult ca 2 l. Segatakse konstantsel temperatuuril ajavahemiku 20 minutist kuni 2 tunnini, eelistatult 1 tunni kuni 1,2 tunni jooksul.

Tugevate aluste, näiteks naatriumhüdroksiidi, kasutamisel võib lisamisviisi vajadusel ümber pöörata. Kristalliline produkt eraldatakse näiteks filtrimise abil, pestakse veega soolavabaks, pestakse eelpoolnimetatud orgaanilise lahustiga ja kuivatatakse.

Ühendeid valemiga (II) on, nagu juba mainitud, võimalik saada ühendi valemiga (V) muundamisel ühendiga valemiga (VI). Leiutisekohaselt võib selleks toimida nii, nagu on järgnevalt kirjeldatud. Ühend valemiga (V), milles X tähistab hüdroksüülrühma, lahustatakse võimalikult aprotoonses polaarses orgaanilises lahustis, eelistatult *N,N*-dimetüülatsietamiidis, atsetoonis, metüületüülketoonis, metüülisobütüülketoonis, *N*-metüülpürrolidoonis, *N,N*-dimetüülformamiidis, tetraalküülkarbamiidis, enameelistatult *N,N*-dimetüülatsietamiidis. Ühe mooli lähteühendi kohta kasutatakse siin leiutisekohaselt 0,5 l kuni 1,0 l, eelistatult 0,7 l lahustit. Järgnevalt jahutatakse sel viisil saadud lahus temperatuurini  $< 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , eelistatult temperatuurini vahemikus  $+5\text{ }^{\circ}\text{C}$  kuni  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , enameelistatult ca  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  kuni  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ni. Pärast seda lisatakse üksteise järel sobivalt asendatud sulfoonhappekloriidi, vajaduse korral eelpool nimetatud orgaanilist lahustit, orgaanilist alust, vajaduse korral eelpool nimetatud orgaanilist lahustit ning ka anorgaanilise aluse vesilahust. Sobivalt asendatud sulfoonhappekloriididena tulevad leiutisekohaselt kõne alla metaansulfoonhappekloriid, paratolueensulfoonhappekloriid, benseensulfoonhappekloriid või ka trifluorometaansulfoonhappekloriid. Eelistatult kasutatakse metaansulfoonhappekloriidi. Orgaaniliste alustena võivad kasutust leida näiteks dimetüülaminopüridiin, püridiin, metüülpüridiin, tertsiaarsed amiinid, nagu näiteks trimetüülamiin, trietüülamiin, diisopropüületüülamiin, või ka tsükliilised amiinid nagu *N*-metüülpürrolidiin või

DBU (diasabitsükloondetseen). Eelistatult kasutatakse orgaaniliste amiinidena *N*-metüülpürrolidiini, trimetüülamiini, trietüülamiini või diisopropüületüülamiini, enameelistatult trietüülamiini. Orgaanilist alust lisatakse vähemalt stöhhiomeetrilises hulgas arvestatuna lähteühendi valemiga (V) suhtes. Eelistatult lisatakse

5 orgaanilist alust 10-50 mooliprotsendilises liias, enameelistatult umbes 30 mooliprotsendilises liias kasutatava ühendi valemiga (V) suhtes. Anorgaanilise aluse vesilahusena kasutatakse tavaliselt leelismuld- või leelismetallide hüdroksiidide lahuseid, kusjuures eelistatud on leelismetallid. Kaaliumhüdroksiidi ja naatriumhüdroksiidi vesilahused on leiutisekohaselt erilise tähtsusega. Tavaliselt kasutatakse 20-50%-lisi eelpool nimetatud anorgaaniliste hüdroksiidide lahuseid. Kontsentreeritumad lahused, nagu näiteks 45%-lised lahused, on leiutisekohaselt eelistatud. Kasutatud ühendi valemiga (V) suhtes lisatakse anorgaanilist alust vähemalt stöhhiomeetrilises hulgas, eelistatult siiski

10 50-100 mooliprotsendilises liias. Enameelistatult lisatakse anorgaanilist alust umbes 75 mooliprotsendilises liias kasutatud ühendi valemiga (V) suhtes.

Vajaduse korral võib reaktsioonisegu nii pärast sobivalt asendatud sulfoonhapppekloriidi kui ka pärast orgaanilise aluse lisamist lahjendada eelpool nimetatud orgaaniliste lahustite lisamisega. Sel juhul lisatakse iga kord 2-10%, eelistatult

20 umbes 5% esialgselt soovitatud lahustikogusest.

Igal juhul lahjendatakse reaktsioonisegu pärast anorgaanilise aluse vesilahuse lisamise lõpetamist eelnevalt nimetatud orgaanilise lahustiga. Seejuures lisatakse ühe mooli kasutatud lähteühendi valemiga (V) kohta umbes 0,5 l kuni

25 1,0 l, eelistatult 0,7 l kuni 0,8 l kasutatavat lahustit. Pärast seda toimub alkoholaadi või metallisoola valemiga (VI) lisamine. Siinjuures tulevad kasutusse peamiselt ühenditest valemiga (VI) saadavad naatrium- ja kaaliumfenolaadid. Leiutisekohaselt võib ühendit (VI) lisada kasutatava reagendi (V) suhtes stöhhiomeetrilises hulgas, vajaduse korral ka substöhhiomeetrilises hulgas või liias.

30 Pärast ühendi (VI) lisamise lõpetamist viiakse reaktsioon läbi ajavahemiku umbes 1 kuni 3 tundi jooksul, eelistatult ca 1,5 tunni kuni 2 tunni jooksul temperatuuril 5 °C kuni 35 °C, eelistatult umbes 25 °C juures ja lõpetuseks

järesegatakse ajavahemiku umbes 1-3 tunni jooksul, eelistatult ca 1,5 tunni kuni 2 tunni jooksul temperatuuril 50 °C kuni 100 °C, eelistatult umbes 70 °C kuni 90 °C juures. Pärast reaktsiooni lõppu kristalliseeritakse produkt valemiga (II) sobiva polaarsete lahusti, mis on valitud madalamate alkoholide ja vee hulgast, lisamisega.

Eriti puhaste produktide kõrge saagisega saamiseks on leiutisekohaselt eelistatuks osutunud, kui kristallisatsiooniks lisatakse lahustisegu, mis koosneb mittepolaarsest orgaanilisest lahustist, eelistatult ksülooli või toluenist, enameelistatult toluenist, polaarsete orgaanilisest lahustist, eelistatult madalamast alkoholist nagu metanoolist, etanoolist, butanoolist või isopropanoolist, enameelistatult isopropanoolist, ning veest. Mittepolaarse orgaanilise lahusti, polaarsete orgaanilise lahusti ja vee ruumalasuhted võivad varieeruda piirkonnas 1:7-10:5-8, eelistatult 1:8-9:6-7. Jahutamise temperatuurini alla 50 °C, eelistatult umbes 30 °C-ni, viiakse produkti valemiga (II) kristallisatsioon lõpule. Kristalliseerunud produkti pestakse pärast eraldamist vajaduse korral eelpool nimetatud madalama alkoholiga ja veega.

Kui ühendeid valemiga (II) peaks saadama lähtuvalt ühenditest valemiga (V) milles X tähistab midagi muud kui hüdroksüülrühma, võib leiutisekohaselt toimida järgnevalt.

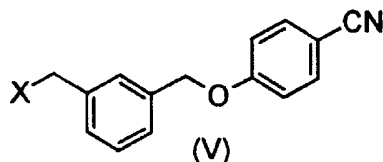
Ühenditest valemiga (VI) saadav naatrium- või kaaliumfenolaat lahustatakse koos ühendiga valemiga (V) vees, viiakse üle orgaanilisse lahustisse ja muundatakse vajaduse korral faasiülekangetingimustes. Faasiülekandekatalüsaatoritena tulevad leiutisekohaselt arvesse kvarternaarsed ammooniumisoolad, eelistatult tetradetsüültrimetüülammoonium-, heksadetsüültrimetüülammoonium-, tetrabutüülammoonium-, tributüülmetüülammoonium- või trietüülbensüülammooniumhalogeniidid, -sulfaadid või -hüdrosiidid. Mittepolaarse orgaanilise lahustina võib rakendada klooritud süsivesinikke nagu metüleenkloriid või, leiutisekohaselt eelistatult, aromaatsed süsivesinikke nagu benseeni, tolueni, ksülooli, enimeelistatult tolueni. Ühendid valemitega (V) ja (VI) lisa-

5 takse ligikaudu stöhhiomeetrilises suhtes, vajaduse korral võib ühte nendest reagentidest lisada ka kerges liias (nt 15 %). Kasutatav lahustikogus on määratud kasutatavate reagentikoguste poolt. Ühe mooli kasutatava ühendi valemiga (VI) kohta lisatakse 1 l kuni 2 l vett ja 0,3 l kuni 1,0 l orgaanilist lahustit, eelistatult 1,5 l kuni 1,8 l vett ja 0,5 l kuni 0,7 l orgaanilist lahustit.

10 Reaktsioon viiakse läbi intensiivsel segamisel ajavahemiku 3 kuni 9 tunni jooksul, eelistatult 5 kuni 7 tunni jooksul, temperatuuril 50 °C kuni 100 °C, eelistatult 70 °C kuni 80 °C juures. Seejärel viiakse produkti kristalliseerimiseks eraldatud orgaanilisse faasi polaarne lahusti, eelistatult madalam alkohol, enameelistatult isopropanool. Jahutamiseks temperatuurini alla 50 °C, eelistatult umbes temperatuurini 30 °C, viiakse produkti valemiga (II) kristallisatsioon lõpuni. Kristalliseeritud produkti valemiga (II) pestakse pärast eraldamist eelpool nimetatud madalama alkoholiga ja veega.

15

Lähteühendi valemiga (V),



20 valmistamine, mis nagu eelpool mainitud, vastab ühele käesoleva leiutise aspektile, võib toimuda analoogiliselt üldtuntud sünteesimeetoditele. Ühendi valemiga (V) valmistamine, milles X tähistab hüdroksüülrühma, võib toimuda näiteks 3-halogenmetüülbensoehappemetüülestri muundamisel 4-hüdroksübensoonitriiliga Wilkinsoni eetrisünteesi tingimustes. Sel viisil saadud 3-(4-tsüanofenoksü)bensoehappemetüülester (VII) on tavapäraste standardmeetodite analoogse kasutamisega redutseerimisel üleviidav ühendiks üldvalemiga 25 (V), kus X = hüdroksüülrühm (= 4-(3-hüdroksümetüülbensüüloksü)bensoonitriil).

30 Ühendeid valemiga (V), milles X tähistab kloori- või broomiaatomit, võib valmistada analoogselt üldtuntud sünteesimeetoditega ühendist valemiga (V), milles X on hüdroksüülrühm, rakendades tavapäraseid halogeenimisreagente nagu näiteks tionüülkloriid, fosforoksükloriid või fosforpentakloriid,

metaansulfoonhappekloriid, benseensulfokloriid, eelistatult tionüülkloriid või metaansulfoonhappekloriid.

Ühendeid valemiga (V), milles X tähistab mesülaati, triflaati või tosülaati, võib  
 5 saada analoogselt üldtuntud sünteesimeetoditega ühendist (V), milles X on  
 hüdroksüülrühm, muundamisel vastavate sulfoonhappekloriididega aprotoon-  
 setes, eelistatult polaarsetes orgaanilistes lahustites, eelistatult valitud grupist:  
 diklorometaan, *N,N*-dimetüülatssetamiid, dimetüülformamiid, atsetonitril, *N*-me-  
 10 tüülpürrolidoon, tetraalküülkarbamiid, orgaaniliste aluste, mis on eelistatult  
 valitud grupist: dimetüülaminopüridiin, püridiin, metüülpüridiin, *N*-metüülpürroli-  
 diin, trimetüülamiin, trietüülamiin, diisopropüületüülamiin ja DBU (diasabitsüklo-  
 undetseen), juuresolekul.

Järgnevad näited on illustratsiooniks näidisenäide läbi viidud, vastavalt  
 15 leiutisekohastele sünteesimeetoditele ühendi valemiga (I) valmistamiseks. Neid  
 tuleb mõista ainult võimalike, näitlikult esitatud toimimisviisidena, ilma leiutise  
 sisu nendega piiramata.

**Näide 1: 3-(4-tsüanofenoksümetüül)bensoehappemetüülester**

20 10,00 kg (43,6 mooli) 3-(bromometüül)bensoehappemetüülestrit ja 5,21 kg  
 (43,73 mooli) 4-hüdroksübensoonitriili lahustatakse 100 l atsetoonis ja segatakse  
 8,4 kg (60,7 mooli) kaaliumkarbonaadiga 0,1 kg naatriumjodiidi juuresolekul ca  
 4 tundi tagasivoolul. Seejärel destilleeritakse välja 35 l atsetooni ja tagasivoolu-  
 tingimustel viiakse sisse 100 l vett. Reaktsioonisegu jahutatakse temperatuurini  
 25 20 °C ja kristallisatsioon viiakse lõpule järgneva 30 l vee lisamisega. Tekkinud  
 kristallid eraldatakse, pestakse 50 l veega ja kuivatatakse vaakumis.

Saagis: 11,1 kg (95%) 3-(4-tsüanofenoksümetüül)bensoehappemetüülestrit;  
 sulamispunkt 109...112 °C, valge tahke aine,

TLC (silikageel 60 F254 – valmisplaat (Merck)):  $R_f = 0,5$  (tolueen:atsetoon =  
 30 9:1).



**Näide 2: 4-(3-hüdroksümetüülbensüüloksü)bensoonitriil**

20,05 kg (26,7 mooli) 3-(4-tsüanofenoksümetüül)bensoehappemetüülestriit lahustatakse 100 l THF-s ja 40 l metanoolis. Temperatuuril 40 °C kuni 45 °C lisatakse portsjonite kaupa 8,51 kg naatriumboraati. Reaktsioon viiakse lõpuni reaktsoonisegu järelsegamisega temperatuuril 61 °C kuni 63 °C ca 5 tunni jook-  
5 sul. Reaktsoonisegu jahutatakse seejärel ca 25 °C-ni ja sellesse lisatakse 90 l 15%-list naatriumhüdroksiidi lahust. Pärast läbisegamist eraldatakse ülemine, vett sisaldav faas ja sellele lisatakse 30 l 22,5%-list naatriumhüdroksiidi lahust. Pärast läbi segamist eraldatakse ülemine, vett sisaldav faas sellest destil-  
10 leeritakse segu temperatuuril 63 °C kuni 75 °C välja ca 100 l lahustit. Destillatsioonijärgis kutsutakse 20 l isopropanooli temperatuuril 50 °C kuni 60 °C ja 150 l vee temperatuuril 40 °C kuni 50 °C lisamisega esile kristallisatsioon. Pärast suspensiooni jahutamist temperatuurini 20 °C kuni 30 °C eraldatakse kristallid, pestakse 60 l kuni 100 l veega ja osade kaupa 25 l külma  
15 isopropanooliga ja kuivatatakse vaakumis.

Saagis: 15,8 kg (88%) 4-(3-hüdroksümetüülbensüüloksü)bensoonitriili;

sulamispunkt (DSC): 110-115 °C, valge tahke aine

IR: 3444 /cm (OH-piigid); 2229 /cm (CN-piigid).

**Näide 3: 4-(3-klorometüülbensüüloksü)bensoonitriil****Variant A**

7,18 g (30 mmooli) 4-(3-hüdroksümetüülbensüüloksü)bensoonitriili lahustatakse 80 ml diklorometaanis, lisatakse 4,13 g (35 mmooli) tionüülkloriidi ja 0,1 g DMF ning segatakse gaasi eraldumise lõpuni soojendades temperatuuril 40 °C.  
25 Pärast jahutamist pestakse orgaanilist reaktsoonisegu algul vee ja siis lahjendatud naatriumhüdroksiidiga ning kutsutakse kokkuaurutamise teel esile kristallisatsioon.

Saagis: 6,8 g (88%) 4-(3-klorometüülbensüüloksü)bensoonitriili;

TLC (silikageel 60 F254 – valmisplaat (Merck)):  $R_f = 0,9$  (tolueen-atsetoon =  
30 9:1),

$R_f = 0,44$  (tolueen).

Variant B

7,18 g (30 mmooli) 4-(3-hüdrosümetüülbensüülöksü)bensonitriili lahustatakse 22 ml *N,N*-dimetüülatsietamiidis, lisatakse 4,47 g (39 mmooli) metaansulfoonhappekloriidi ja 3,95 g (39 mmooli) trietüülamiini ja segatakse temperatuuril 5 20-30 °C 10 tundi. Seejärel eraldatakse sadenenud trietüülammooniumkloriidi filtrimisega, filtraadile lisatakse 30 ml isopropanooli ja soovitud 4-(3-klorometüülbensüülöksü)bensonitriil pannakse 30 ml vee lisamisega kristalliseeruma. Suspensiooni järelsegatakse 15 min temperatuuril 10 °C ja filtreeritakse. Kristalle pestakse 5 ml isopropanooli ja 20 ml vee seguga ja kuivatatakse 10 vaakumis temperatuuril 20 °C.

Saagis: 6,8 g (88%) 4-(3-klorometüülbensüülöksü)bensonitriili;  
sulamispunkt: 65-68 °C.

**Näide 4:** naatrium-4-{1-metüül-1-[4-(tetrahüdropüraan-2-üülöksü)fenüül]etüül}-  
15 fenolaat

121,8 kg bisfenooli A suspendeeritakse 480 l toluenis ja 46 l THF-s. Pärast katalüsaatori lisamist (1,3 kg 37%-list soolhapet) lisatakse juurde 44,9 kg 3,4-dihüdرو-2*H*-püraani niimoodi, et ei ületata temperatuuri 40 °C. Selle jooksul läheb tahke aine lahusesse. Järgnevalt lisatakse reaktsioonisegusse 26,4 kg 20 45%-list naatriumhüdrosiidi vesilahust ja 260 l vett. Orgaaniline ülemine faas eraldatakse ja eemaldatakse destilleerimisega ca 50 l lahustit. Temperatuuril 30 °C kuni 40 °C juures pestakse orgaanilist faasi korduvalt lahjendatud naatriumhüdrosiidi vesilahusega nii, et oleks võimalik saavutada piisav puhtus (TLC kontroll). Kui vett sisaldava alumise faasi pH on vahemikus 11,8 kuni 12,2, 25 on võimalik bisfenool A hästi eraldada.

Ekstraheerimise teel puhastatud tolueni faasile lisatakse 11 l isopropanooli ja 80 l vett ja see soojendatakse temperatuurini 50 °C kuni 55 °C. 47,4 kg 45%-lise naatriumhüdrosiidi vesilahuse lisamisega ja reaktsioonisegu jahutamisega saadakse kristallisuspensioon. Kristallid eraldatakse filtrimise teel, pestakse ca 30 160 l tolueniga ja kuivatatakse seejärel vaakumis.

Saagis: 96,5 kg (54%) (tetrahüdraadina).

**Näide 5: 4-[3-(4-{1-metüül-1-[4-(tetrahüdropüraan-2-üüloksü)fenüül]etüül}fenoksümetüül)bensüüloksü]bensoniitriili süntees**

**Variant A** (lähtudes näitest 2)

45 kg (188 mooli) 4-(3-hüdroksümetüülbensüüloksü)bensoniitriili (näide 2) lahusesse 133 l *N,N*-dimetüülatseetamiidis lisatakse temperatuuril ca -10 °C kuni 0 °C üksteise järel: 28 kg (244 mooli) metaansulfoonhappekloriidi, 6 l *N,N*-dimetüülatseetamiidi, 24,7 kg (244 mooli) trietüülamiini, 6 l *N,N*-dimetüülatseetamiidi, 29,4 kg 45%-list naatriumhüdroksiidi vesilahust, 143 l *N,N*-dimetüülatseetamiidi, 59,7 kg (178,5 mooli) ainet näitest 4 (≡ naatrium-4-{1-metüül-1-[4-(tetrahüdropüraan-2-üüloksü)fenüül]etüül}fenolaati, tetrahüdraadina). Seejärel segatakse reaktsioonisegu 2 tundi temperatuuril 25 °C ja järelsegatakse täiendavad 1,5 tundi temperatuuril 75 °C kuni 80 °C. Pärast 32 l tolueni, 255 l isopropanooli ja 200 l vee lisamist algab kristallisatsioon, mis viiakse lõpuni jahutamisega temperatuurini 30 °C. Kristalliline produkt eraldatakse filtrimise abil, pestakse isopropanooli ja veega ja kuivatatakse seejärel vaakumis.

15 Saagis: 85 kg (90%) 4-[3-(4-{1-metüül-1-[4-(tetrahüdropüraan-2-üüloksü)fenüül]etüül}fenoksümetüül)bensüüloksü]bensoniitriili;

**Variant B** (lähtudes näitest 3)

20 19,4 kg (50 mooli) ainele näitest 4 (≡ naatrium-4-{1-metüül-1-[4-(tetrahüdropüraan-2-üüloksü)fenüül]etüül}fenolaadile, tetrahüdraadina) ja 12,2 kg (47,5 mooli) ainele näitest 3 (≡ 4-(3-klorometüülbensüüloksü)bensoniitriilile) lisatakse 85 l vett, faasiülekandekatalüsaatorit (näiteks 2,1 kg (2,5 mooli) 40%-list tetradetsüültrimetüülammooniumbromiidi vesilahust) ja 32 l tolueni ning segatakse intensiivselt 6 tundi temperatuuril ca 80 °C. Seejärel lisatakse temperatuuril 50 °C kuni 70 °C eraldatud ülemisse orgaanilisse faasi 44 l isopropanooli, saadud kristallisuspensioon jahutatakse temperatuurini ca 25 °C ja filtreeritakse. Eraldatud kristalle pestakse 2 korda 25 l külma isopropanooliga ja kuivatatakse vaakumis.

25 Saagis: 22,8 kg (90%) 4-[3-(4-{1-metüül-1-[4-(tetrahüdropüraan-2-üüloksü)fenüül]etüül}fenoksümetüül)bensüüloksü]bensoniitriili;

30

**Näide 6:** {[4-(3-{4-[1-(4-hüdoksüfenüül)-1-metüületüül]fenoksümetüül}bensüül-oksü)fenüül]iminometüül}karbamiinhappeestri vesinikkloriid

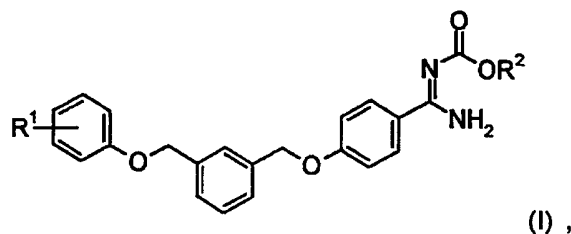
- 45,5 kg (272 mooli) liitumbis(trimetüülsilüül)amiidi lahusesse 266 kg THF-s lisatakse temperatuuril ca 0 °C 132 kg (247 mooli) 4-(3-{4-[1-(4-tetrahüdropüra-
- 5 nüülfenüül)-1-metüületüül]fenoksümetüül}bensüüloksü)bensoonitriili (näide 5). Saadud suspensiooni segatakse ca 10 tundi temperatuuril ca 25 °C. Selle jooksul läheb tahke aine lahusesse. Pärast 68 l tolueni lisamist jahutatakse reaktsioonisegu temperatuurini -10 °C kuni 0 °C ja sellel temperatuuril viiakse reaktsioonianumasse 30,8 kg (284 mooli) klorosipelghappe etülestrit. Pärast
- 10 reaktsiooni täielikku kulgemist lisatakse juurde 24,3 kg 37%-list soolhapet (lahjendatuna 50 l veega) ja ca 20 minuti pärast eraldatakse alumine, vett sisaldav faas. Sellele järgneva 106 l atsetooni, 48 l metüülsobutüülketooni ja 24,3 kg 37%-lise soolhappe lisamisega algatatakse soovitud produkti kristallisatsioon.
- 15 Pärast tsentrifuugimist, atsetooniga pesemist ja vaakumis kuivatamist saadakse 123 kg (87%) {[4-(3-{4-[1-(4-hüdoksüfenüül)-1-metüületüül]fenoksümetüül}bensüüloksü)fenüül]iminometüül}karbamiinhappeestri vesinikkloriidi. Sulamispunkt 170-175 °C.

20 **Näide 7:** {[4-(3-{4-[1-(4-hüdoksüfenüül)-1-metüületüül]fenoksümetüül}bensüül-oksü)fenüül]iminometüül}karbamiinhappeester

- 109 kg trinaatriumtsitraatdihüdraadi lahusesse lisatakse temperatuuril 20 °C 466 l atsetooni ja 142 kg {[4-(3-{4-[1-(4-hüdoksüfenüül)-1-metüületüül]fenoksümetüül}bensüüloksü)fenüül]iminometüül}karbamiinhappeestri vesinikkloriidi
- 25 (näide 6). Pärast ühetunnilist segamist eraldatakse kristalliline produkt filtratsiooni abil, pestakse veega soolavabaks, pestakse täiendavalt ca 100 l atsetooniga ja kuivatatakse lõpuks vaakumis.
- Saadakse 116 kg (90%) {[4-(3-{4-[1-(4-hüdoksüfenüül)-1-metüületüül]fenoksümetüül}bensüüloksü)fenüül]iminometüül}karbamiinhappeestrit.

## PATENDINÕUDLUS

## 1. Meetod ühendite valemiga (I)



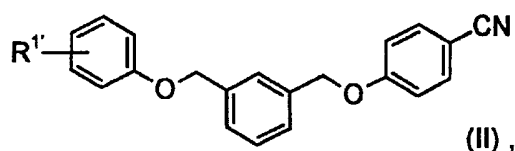
5 milles

R<sup>1</sup> tähistab jääki, mis on valitud grupist, millesse kuuluvad metüül-, etüül-, propüül-, tsüklopentüül-, tsükloheksüül-, fenüül-, bensüül-, ja C(Me<sub>2</sub>)fenüülrühm, millest igaüks võib omakorda olla mono-, di- või triasendatud hüdroksüülrühmaga.

10

R<sup>2</sup> tähistab jääki, mis on valitud grupist, millesse kuuluvad metüül-, etüül-, propüül- ja bensüülrühm, valmistamiseks,

15 mis erineb selle poolest, et esmalt muundatakse ühendit valemiga (II)



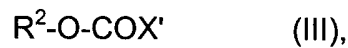
milles

R<sup>1'</sup> tähistab jääki, mis on valitud grupist, millesse kuuluvad metüül-, etüül-, propüül-, tsüklopentüül-, tsükloheksüül-, fenüül-, bensüül- ja C(Me<sub>2</sub>)-fenüülrühm, millest igaüks võib omakorda olla mono-, di- või triasendatud -O-PG-rühmaga, kusjuures rühm -O-PG on kaitstud hüdroksüfunktsionaalrühm, mis on valitud grupist, millesse kuuluvad metoksümetüüloksü-, 2-metoksüetoksümetüüloksü-, 1-etoksüetüüloksü-, 2-tetrahydropranüüloksü-, 1-butoksüetüüloksü-, *tert*-butüüloksü-, bensüüloksü- ja 4-metoksübensüüloksürühm,

20

25

leelismetall-heksaalküüldisilasaaniga eeter- või aromaatses lahustis ja töödeldakse seejärel ühendiga valemiga (III)

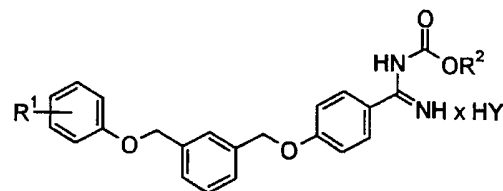


5 milles

$R^2$  omab eelpool toodud tähendusi ja

$X'$  tähistab klooriaatomit, broomiaatomit või  $-O-R^2$ -rühma,

siis pärast töötlemist happega HY eraldatakse ühend valemiga (IV) ja/või selle tautomeerne vorm



10

(IV),

milles jääkidel  $R^1$  ja  $R^2$  on eelpool toodud tähendused ja  $Y$  tähistab suvalist happejääki,

ning vabastatakse sellest ühend valemiga (I).

15 **2.** Meetod vastavalt nõudluspunktile 1 ühendite üldvalemiga (I), milles

$R^1$  tähistab jääki, mis on valitud grupist, millesse kuuluvad fenüül-, bensüül- ja  $C(Me_2)$ fenüülrühm, millest igaüks võib omakorda olla mono- või diasendatud hüdroksüülrühmaga.

20  $R^2$  tähistab jääki, mis on valitud grupist, millesse kuuluvad etüül-, propüül- ja bensüülrühm,

valmistamiseks,

mis **erineb** selle poolest, et esmalt muundatakse ühendit valemiga (II), milles

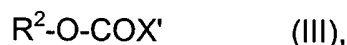
25  $R^1$  tähistab jääki, mis on valitud grupist, millesse fenüül-, bensüül- ja  $C(Me_2)$ fenüülrühm, millest igaüks võib omakorda olla mono- või diasendatud  $-O-PG$ -rühmaga,

kusjuures rühm  $-O-PG$  on kaitstud hüdroksüfunktsionaalrühm, mis on valitud grupist, millesse kuuluvad metoksümetüüloksü-, 2-metoksüetokümetüüloksü-, 1-etoksüetüüloksü-, 2-tetrahydroüranüüloksü-, 1-bu-

toksüetüüloksü-, *tert*-butüüloksü-, bensüüloksü- ja 4-me-  
toksübensüüloksürühm,

eeter- või aromaatses lahustis leelismetall-heksaalküüldisilasaaniga ja töedel-  
dakse seejärel ühendiga valemiga (III)

5

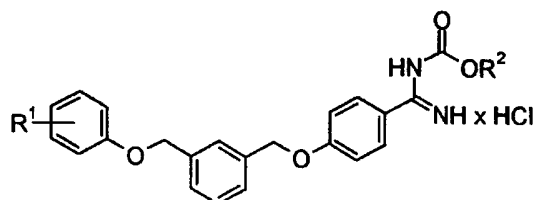


milles

$R^2$  omab eelpool toodud tähendusi ja

$X'$  tähistab klooriaatomit, broomiaatomit või  $-O-R^2$ -rühma,

10 siis pärast töötlemist soolhappe vesilahusega eraldatakse ühend valemiga  
(IVA),



(IVA),

milles jääkidel  $R^1$  ja  $R^2$  on eelpool toodud tähendused, ning vabastatakse  
sellest ühend valemiga (I).

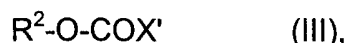
15

3. Meetod vastavalt nõudluspunktile 1 või 2 ühendite üldvalemiga (I), milles  
 $R^1$  tähistab  $-C(Me_2)$ fenüülrühma, mis võib vajaduse korral olla  
monoasendatud hüdroksüülrühmaga ja  
 $R^2$  tähistab etüülrühma,

20 valmistamiseks,

mis **erineb** selle poolest, et esmalt muundatakse ühendit üldvalemiga (II), milles  
 $R^1$  tähistab  $-C(Me_2)$ fenüülrühma, mis võib olla vajaduse korral olla asenda-  
tud  $-O-PG$ -rühmaga, kusjuures  $-O-PG$  rühm on kaitstud hüdroksü-  
funktsionaalrühm, mis on valitud grupist, millesse kuuluvad metoksü-  
25 metüüloksü-, 2-tetraahüdropüranüüloksü-, 1-butoksüetüüloksü-, *tert*-butüül-  
oksü-, bensüüloksü- ja 4-metoksübensüüloksürühm,

eeter- või aromaatses lahustis leelismetall-heksaalküüldisilasaaniga ja töedel-  
dakse seejärel ühendiga valemiga (III)



milles

$R^2$  omab eelpool toodud tähendusi ja

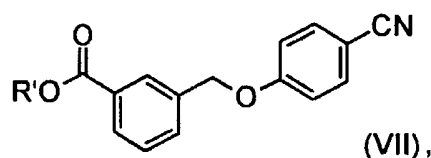
$X'$  tähistab klooriaatomit, broomiaatomit või  $-O-R^2$ -rühma,

- 5 pärast töötlemist happega HY eraldatakse ühend valemiga (IV), milles jääkidel Y,  $R^1$  ja  $R^2$  on eelpool toodud tähendused, ning vabastatakse sellest ühend valemiga (I).

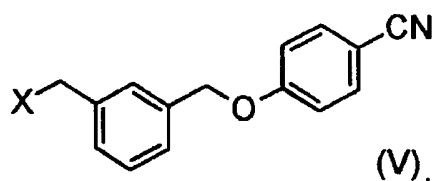
4. Meetod ühendi valemiga I valmistamiseks vastavalt ühele nõudlus-  
10 punktidest 1 kuni 3, mis **erineb** järgmiste etappide poolest:

- (a) 3-halogenmetüülbensoehappe- $C_1$ - $C_4$ -alküülestri muundamine 4-hüdroksübensoonitriliga Wilkinsoni eetrisünteesi tingimustes;

- 15 (b) saadud 3-(4-tsüanofenoksü)bensoehappealküülestri valemiga (VII)



milles  $R'$  on  $C_1$ - $C_4$ -alküülrühm, redutseeriv üleviimine ühendiks valemiga (V),

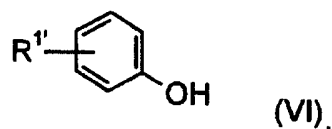


- 20 milles X on hüdroksüülrühm;

- (c) vajaduse korral ühendi valemiga (V), milles X on hüdroksüülrühm, töötlemine halogeenimisreagendi või sulfoonhappekloriidiga;

- 25 (d) ühendi valemiga (V), milles X tähistab hüdroksüülrühma, klooriaatomit, broomiaatomit, mesülaati, triflaati või tosülaati, muundamine fenooli derivaadiga valemiga (VI)



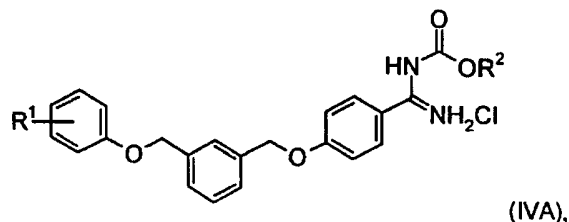


milles R<sup>1</sup> vastab nõudluspunktides 1 kuni 4 defineeritule; vajaduse korral vastava naatrium- või kaaliumfenolaadi kujul, aluselistes reaktsioonitingimustes eelistatult polaarses orgaanilises lahustis;

5

(e) saadud ühendi valemiga (II) üleviimine ühendiks valemiga (I) nõudluspunktidele 1 kuni 3 vastava meetodi abil.

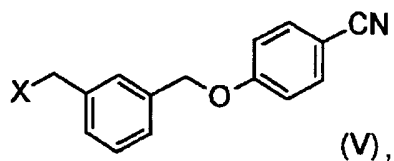
5. Vaheprodukt valemiga (IVA) ja/või selle tautomeerne vorm



10

milles jääkidel R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> võivad olla nõudluspunktides 1, 2 või 3 toodud tähendused.

6. Vaheprodukt valemiga (V)



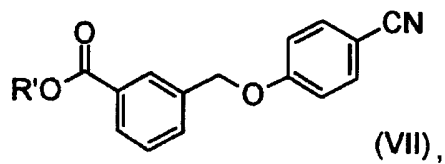
15

milles X tähistab hüdroksüülrühma, klooriaatomit, broomiaatomit, mesülaati, triflaati või tosülaati.

7. Vaheproduktid vastavalt nõudluspunktile 6, milles X tähistab hüdroksüülrühma või klooriaatomit.

20

8. Vaheprodukt valemiga (VII)



milles R' on C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alküülrühm.

- 5 **9.** Nõudluspunktile 5 vastavate vaheproduktide valemiga (IV) kasutamine nõudluspunktile 1 vastava ühendi valemiga (I) valmistamiseks.
- 10.** Nõudluspunktidele 6 või 7 vastavate vaheproduktide valemiga (V) kasutamine nõudluspunktile 1 vastava ühendi valemiga (I) valmistamiseks.
- 10 **11.** Nõudluspunktile 8 vastavate vaheproduktide valemiga (VII) kasutamine nõudluspunktile 1 vastava ühendi valemiga (I) valmistamiseks.