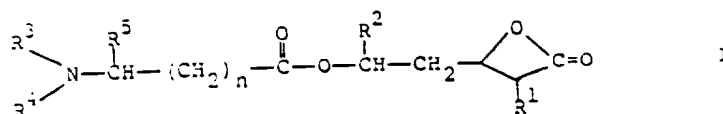




FI 000091403B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT****91403****C (15) Patentti myönnetty**
Patent meddelat 27 03 1991**(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5****C 07D 305/12, 405/12****SUOMI-FINLAND****(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus**
Patent- och registerstyrelsen

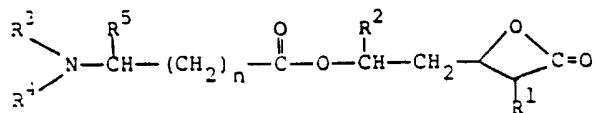
(21) Patentihakemus - Patentansökning	854797
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	04.12.85
(24) Alkupäivä - Löpdag	04.12.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	22.06.86
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.03.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
21.12.84 CH 6102/84 P	12.09.85 CH 3934/85 P

(71) Hakija - Sökande**1. F. Hoffmann-La Roche AG, 4002 Basel, Switzerland, (CH)****(72) Keksijä - Uppfinnare****1. Barbier, Pierre, 41, Rue de Lattre de Tassigny, 68170 Rixheim, France, (FR)**
2. Schneider, Fernand, 28 Marignanostrasse, 4059 Basel, Switzerland, (CH)
3. Widmer, Ulrich, 13 Alleeweg, 4310 Rheinfelden, Switzerland, (CH)**(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab****(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning****Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten oksetanonien valmistamiseksi**
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara oxetanoner**(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer****FI C 78694 (C 07D 305/12)****(57) Tiivistelmä - Sammandrag****Keksintö koskee uusien, haiman lipaasi-entsyymia estävien kaavan I**
mukaisten oksetanoni-etyyliestereiden valmistusta,

jossa R^1 ja R^2 merkitsevät korkeintaan 8:lla kaksois- tai kolmoissidoksella ja mahdollisesti yhdellä O- tai S-atomilla, joka on muussa kuin α -asemassa tyydyttymättömään C-atomiin nähden, katkaistua C_{1-17} -alkyyliä; tai korkeintaan 3:llä C_{1-6} -alkyyli- (O tai S)₁ tai O:lla rengassubstituoitua fenyyliä, bentsyyliä tai ryhmää $C_6H_4-X-C_6H_5$, X on happi, rikki tai $(CH_2)_{0-3}$, R^3 on vety, C_{1-3} -alkyyli tai C_{1-3} -alkanoyyli, R^4 on vety tai C_{1-3} -alkyyli, ja R^5 on vety, ryhmä Ar tai $Ar-C_{1-3}$ -alkyyli tai mahdollisesti Y:llä katkaistu ja mahdollisesti Z:llä substituoitu C_{1-7} -alkyyli, tai R^4 muodostaa R^5 :n kanssa 4- - 6-jäsenisen renkaan, Y on happi, rikki tai ryhmä $N(R^6)$, $C(O)N(R^6)$ tai $N(R^6)C(O)$, Z on ryhmä -(O tai S)- R^7 , $N-(R^7, R^8)$, $-C(O)N(R^7, R^8)$ tai $-N(R^7)C(O)R^8$, n merkitsee lukua 1 tai 0, jolloin jos ne merkitsee lukua 1, niin R^5 on vety, Ar on korkeintaan kolmella ryhmällä R^9 tai OR^9 substituoitu fenyyli, ja R^6-R^9 merkitsevät vetyä tai C_{1-3} -alkyyliä, jolloin, jos R^3 on formyylili ja R^5 on isobutyylili tai R^3 on asetyyli ja R^5 merkitsee

karbamoyylimetyyliä ja samanaikaisesti R^2 on undekyyli tai 2,5-undekadienyli ja R^1 on n-heksyyli, niin R^4 merkitsee jotakin muuta kuin vetyä, ja näiden oksetanonien heikkojen happojen kanssa muodostettavien suolojen valmistusta.

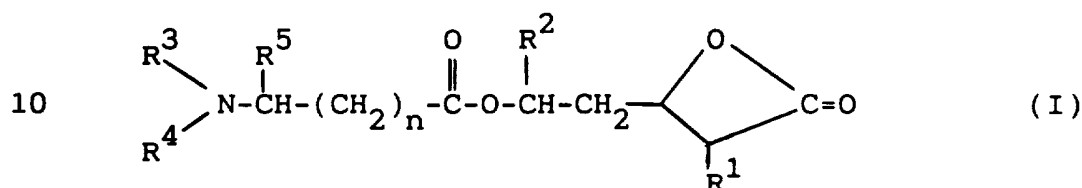
Uppfinningen avser framställningen av nya, bukspottkörtelns lipas-enzym hämmande oxetanon-etylestrar med formeln I,



vari R^1 och R^2 betecknar eventuellt med upp till 8 dubbel- eller trippelbindningar och eventuell med en O- eller S-atom, vilken befinner sig i anna än α -ställning till en omättad C-atom, avbruten C_{1-17} -alkyl; eller med upp till 3 C_{1-6} -alkyl-(O eller S)₁ eller 0 ring-substituerad fenyl, bensyl eller $-C_6H_4-X-C_6H_5$,
X är syre, svavel eller $(CH_2)_{0-3}$,
 R^3 är väte, C_{1-3} -alkyl eller C_{1-3} -alkanoyl, R^4 är väte eller C_{1-3} -alkyl, och R^5 är väte, en grupp Ar eller Ar- C_{1-3} -alkyl eller eventuellt med Y avbruten och eventuellt med Z substituerad C_{1-7} -alkyl, eller R^4 bildar tillsammans med R^5 en 4-6-komponentig, mättad ring, Y är syre, svavel eller en grupp N(O)N(R^6) eller N(R^6)C(O), Z är en grupp -(O eller S)- R^7 , -N(R^7, R^8), -C(O)N(R^7, R^8) eller -N(R^7)C(O) R^8 , n är talet 1 eller 0, varvid ifall n är talet 1, R^5 är väte, Ar är med upp till 3 grupper R^9 eller OR⁹ substituerad fenyl, och R^6-R^9 är väte eller C_{1-3} -alkyl, varvid, ifall R^3 är formyl och R^5 är isobutyl eller R^3 är acetyl och R^5 är karbamoylmetyl, och R^2 samtidigt är undecyl eller 2,5-undekadienyl och R^1 är n-hexyl, är R^4 något annat än väte, samt framställningen av de av dessa oxetanoner tillsammans med svaga syror bildade salt.

Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten oksetanonien valmistamiseksi

5 Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisen terapeutisesti käyttökelpoisten oksetanonien ja näiden oksetanonien ja heikkojen happojen muodostamien suo-



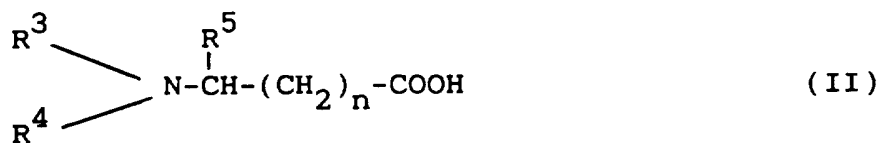
15 jossa R¹ merkitsee mahdollisesti 1 tai 2 kaksoissidoksella katkaistua C₁₋₁₇-alkyyliä tai bentsyyliä, R² merkitsee mahdollisesti 1 tai 2 kaksoissidoksella katkaistua C₁₋₁₇-alkyyliä tai ryhmää C₆H₄-O-C₆H₅, R³ on vety, formyylili tai asetyyli, R⁴ on vety tai C₁₋₃-alkyyli, ja R⁵ on vety, bentsyyli, C₁₋₇-alkyyli tai -(CH₂)₂SCH₃ tai R⁴ muodostaa R⁵:n kanssa ryhmän (CH₂)₃, n merkitsee lukua 1 tai 0, jolloin jos n merkitsee lukua 1, niin R⁵ on vety, ja jolloin jos R³ on formyylili ja R⁵ on isobutyylili ja samanaikaisesti R² on undekyyli tai 2,5-undekadienyyli ja R¹ on n-heksyyli, niin R⁴ merkitsee muuta kuin vetyä.

25 Kaavan I mukaiset oksetanonit muodostavat heikkojen happojen kanssa suo-
 30 loja, joiden valmistusmenetelmä on samoin keksinnön kohteena. Esimerkkejä tällaisista hapoista ovat p-tolueenisulfonihappo, metaanisulfonihappo, oksaali-
 35 happo, askorbiinihappo, fumaarihappo, maleiinihappo, ome-
 nahappo, sitruunahappo ja fosforihappo.

 Läheisintä tekniikan tasoa edustavat esim. FI-patenttijulkaisu 78 694 ja julkaisu FR-A-2 426 679.

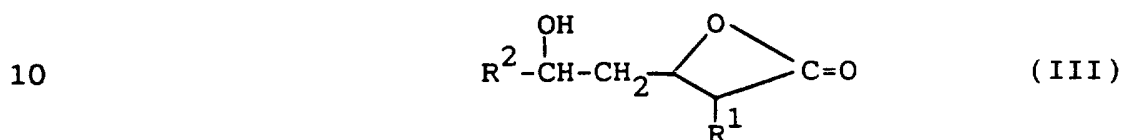
 Kaavan I mukaisia oksetanoneja valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että

35 a) esteröidään happo, jolla on kaava



5

tai sen funktionaalinen johdannainen alkoholilla, jolla on kaava,

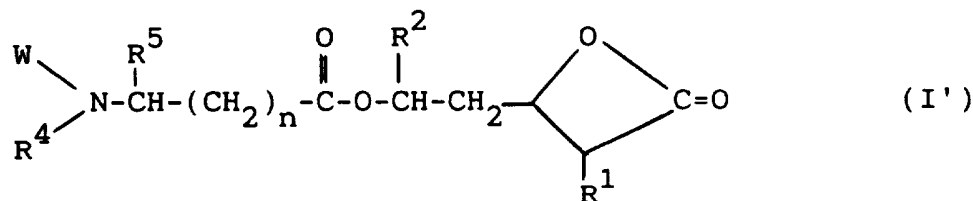


10

jossa R^1 - R^5 ja n merkitsevät samaa kuin edellä,

b) lohkaistaan aminosuojaryhmä W seuraavan kaavan mukaisesta oksetanonista,

15



20

jossa R^1 , R^2 , R^5 ja n merkitsevät samaa kuin edellä,

c) tyydyttymättömät ryhmät R^1 ja R^2 mahdollisesti hydrataan katalyyttisesti,

25

d) saadut kaavan I mukaiset oksetanonit, joissa vähintään toinen R^3 :sta ja R^4 :stä on vety ja R^5 :een mahdollisesti sisältyvä aminoryhmä Y tai Z on tertiäärinen, mahdollisesti C_{1-3} -alkanoyloidaan ja

30

e) saadut kaavan I mukaiset oksetanonit mahdollisesti eristetään niiden suolojen muodossa heikkojen happojen kanssa.

Kaavan I mukaiset oksetanonit sisältävät vähintään 3 asymmetristä C-atomia ja kaavan III mukaiset oksetanonit voivat sisältää yhden tai useamman asymmetrisen C-atomin.

35

Ne voivat täten esiintyä sekä optisesti aktiivisina enan-

tiomeereinä, diastereomeereinä tai seoksina, esimerkiksi raseemisina seoksina.

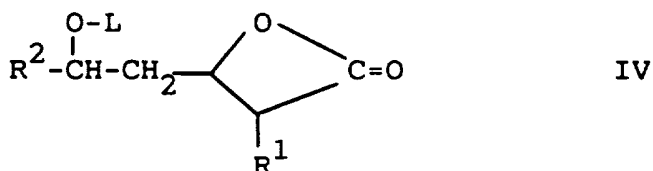
Esteröinti a) voidaan suorittaa liuottimessa, esim. eetterissä, kuten tetrahydrofuraanissa (THF), trifenyylifosfiinin ja atsodikarboksyylihappodietyyliesterin läsnä ollessa, edullisesti suunnilleen huoneen lämpötilassa. Kaavan II mukaisen hapon funktionaalisena johdannaisena voidaan käyttää vastaavaa anhydridiä.

Esimerkkinä aminosuojaryhmästä W lähtöoksetanonissa I' voidaan mainita bentsyylioksikarbonyyli ja p-nitrobentsyylioksikarbonyyli. Lohkaisureaktio b) voidaan suorittaa hydraamalla liuottimessa, esim. eetterissä, kuten tetrahydrofuraanissa, hydrauskatalysaattorin, kuten palladiumin hiilen pinnalla (Pd/C) läsnä ollessa, edullisesti huoneen lämpötilassa.

Vaihtoehtoinen hydraus c) voidaan suorittaa vastaavissa olosuhteissa kuten edelläkuvattu lohkaisureaktio b).

Vaihtoehtoinen C₁₋₃-alkanoylointi d) voidaan saada aikaan happoanhydridin, esim. seoshappoanhydridin, kuten muurahaishappoetikkahappoanhydridin läsnä ollessa liuottimessa, esim. eetterissä, kuten tetrahydrofuraanissa, edullisesti huoneen lämpötilassa.

Kaavan III mukaisia alkoholeja voidaan valmistaa siten, että lohkaistaan seuraavan kaavan mukaisessa eetterissä oleva eetterisuojaaryhmä L,

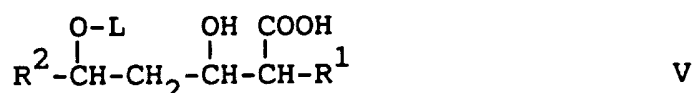


jolloin R¹ ja R² merkitsevät samaa kuin edellä.

Esimerkkejä eetterisuojaaryhmistä L ovat tetrahydro-2H-pyran-2-yyli, 1-etoksietyyli, bentsyyli ja t-butyylidimetyylisilyyli.

Eetterisuojaryhmän L lohkaistu voidaan suorittaa liuottimessa, esimerkiksi alkoholissa, kuten etanolissa, pyridinium-4-tolueenisulfonaatin läsnä ollessa kuumentaan esimerkiksi 50-65°C:een.

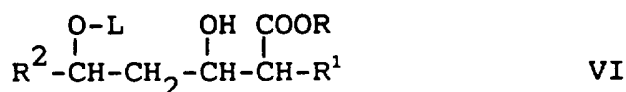
- 5 Kaavan IV mukaisia eettereitä voidaan valmistaa syklisoimalla hapot, joilla on kaava



10

Tämä reaktio voidaan suorittaa liuottimessa kuten pyridiinissä, jäähdyttäen esimerkiksi 0°C:een bentseeni-sulfokloridin läsnä ollessa.

- 15 Kaavan V mukaisia happoja voidaan valmistaa joko
a) saippuoimalla vastaavat esterit, joilla on kaava



- 20 jossa R on C₁₋₄-alkyyli ja L, R¹ ja R² merkitsevät samaa kuin edellä, tai

b) kondensoimalla happo, jolla on kaava



25

aldehydillä, jolla on kaava



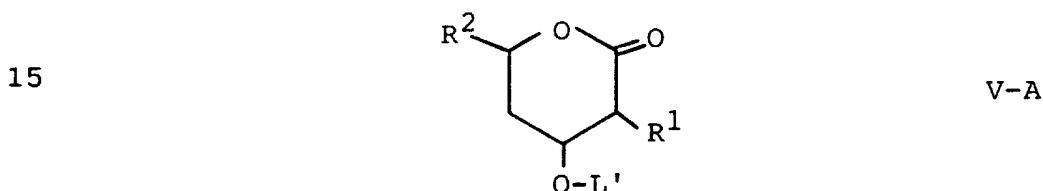
30

- Esimerkkeinä alkyyli-ryhmistä R mainittakoon metyyli, etyyli ja t-butyli. Esterin VI saippuointi a) voidaan suorittaa alkoholipitoisella alkali- tai maa-alkalimetal-lihydroksidiliuoksella, kuten metanolipitoisella kalium-hydroksidiliuoksella kuumentamalla lämpötilassa, joka on aina reaktioseoksen paluujäähdytyslämpötilaan saakka.
- 35

Hapon VII ja aldehydin VIII välinen kondensaatio voidaan suorittaa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa di-isopropyyliamiinin ja butyyllitiumin läsnä ollessa jäädyttäen esimerkiksi -50°C:een.

5 (5R)- tai (5S)-muodossa olevat kaavan V mukaiset hapot voidaan muuttaa seuraavalla tavalla (2S,3S,5R) tai (2R,3R,5S)-stereoisomeereiksi:

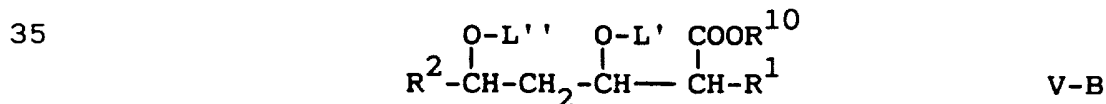
10 Kaavan V mukainen (5R)- tai (rS)-happo syklistoidaan esim. kuumentamalla 5-60°C:een etanolissa tolueeni-4-sulfonihappomonohydraatin avulla vastaavaksi (6R)- tai (6S)-pyranolonoksi, jolla on kaava



jossa L' on vety ja R¹ ja R² merkitsevät samaa kuin edellä.

20 Tämä (6R)- tai (6S)-pyranoloni hapetetaan sitten, esimerkiksi asetonissa Jones-reagenssin avulla alle 25°C:een lämpötilassa vastaavaksi pyraani-2,4-dioniksi ja jälkimmäinen hydrataan, esimerkiksi etikkaesterissä platinaksidin läsnä ollessa, stereospesifisesti kaavan V-A mukaiseksi (3S,4S,6R)- tai (3R,4R,6S)-pyranoloniksi, jolloin L' on vety. Tämä pyranoloni muutetaan kaavan V-A mukaiseksi yhdisteeksi, jossa L' on eetterisuojarahma, kuten t-butyylidimetyylisilyyli, esim. dimetyyliformamidissa t-butyylidimetyylikloorisilaanin avulla. Saatu syklinen

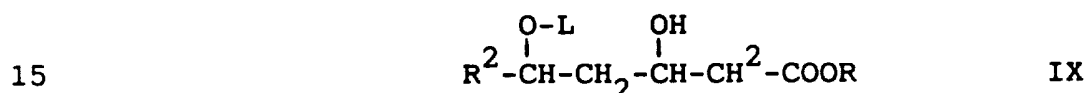
30 (3S,4S,6R)- tai (3R,4R,6S)-eetteri lohkaistaan esimerkiksi antamalla reagoida vesipitoisen kaliumhydroksidiliuoksen kanssa dioksaanissa ja muodostunut yhdiste muutetaan in situ (2S,3S,5R)- tai (2R,3R,5S)-eetteriksi, jolla on kaava



jossa L" on vety, L' on sama eetterisuojarahmä kuin eetterissä V-A, R¹⁰ on bentsyyli tai p-nitrobentsyyli ja R¹ ja R² merkitsevät samaa kuin edellä. Saatu eetteri V-B muutetaan sitten saman kaavan mukaiseksi dieetteriksi, jossa L" on eetterisuojarahmä, kuten tetrahydro-2H-pyran-2-yyli. Sen jälkeen kun on lohkaistu ensiksi eetterisuojarahmä L', esimerkiksi tetrabutyyliammoniumfluoridi-trihydraatilla THF:ssä ja sitten ryhmä R¹⁰, esimerkiksi hydraamalla THF:ssä Pd/C:n läsnä ollessa saadaan haluttu, kaavan V mukainen (2S,3S,5R)- tai (2R,3R,5S)-happo.

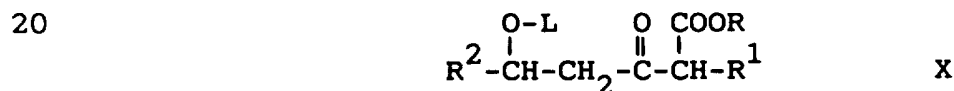
Kaavan VI mukaisia estereitä voidaan saada joko

a) alkyloimalla vastaavat esterit, joilla on kaava



tai

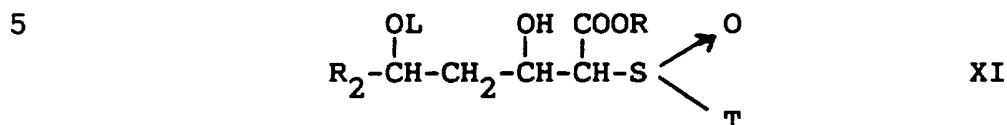
b) pelkistämällä β-ketoesterit, joilla on kaava



Alkylointi a) voidaan suorittaa antamalla kaavan IX mukaisen esterin reagoida liuottimessa, kuten THF:ssä, n-butyylilitium-liuoksen kanssa liuottimessa, kuten n-heksaanissa, di-isopropyylimiinin läsnäollessa noin -50°C:ssä, ja sitten lopuksi antamalla reagoida alkyylihalogenidi (R¹-Hal)-liuoksen kanssa, esimerkiksi bromidi-liuoksen kanssa heksametyylifosforihappotriamidissa noin 0-10°C:een välisessä lämpötilassa.

Kaavan X mukaisen β-ketoesterin pelkistys voidaan suorittaa inertissä kaasussa, kuten argonissa, liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, kompleksisella metallihydridillä, kuten natriumboorihydridillä (NaBH₄) 0°C:een alapuolella olevassa lämpötilassa.

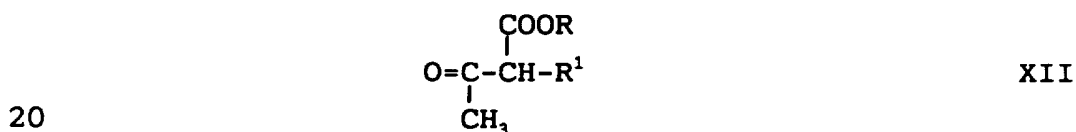
Kaavan IX mukaisia estereitä voidaan valmistaa poistamalla pelkistäen seuraavan kaavan mukaisessa sulfoksidissa oleva sulfoksidi-ryhmä,



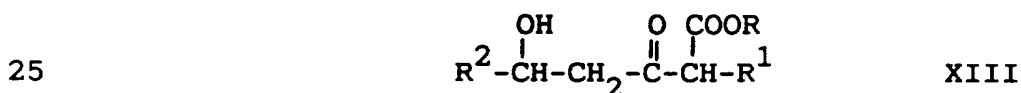
10 jolloin T on p-tolyyli, ja L, R ja R² merkitsevät samaa kuin edellä.

Tämä reaktio voidaan suorittaa esimerkiksi liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa alumiiniamalgaamin avulla.

15 Kaavan X mukaisia β-ketoestereitä voidaan valmistaa antamalla kaavan R²-CHO mukaisen aldehydin reagoida β-ketoesterin kanssa, jolla on kaava



ja eetteröimällä saatu alkoholi, jolla on kaava,



Kaavan XIII mukaisen alkoholin valmistus ja sen eetteröinti voidaan suorittaa vastaavasti kuten seuraavissa esimerkeissä H) tai J) e) on kuvattu.

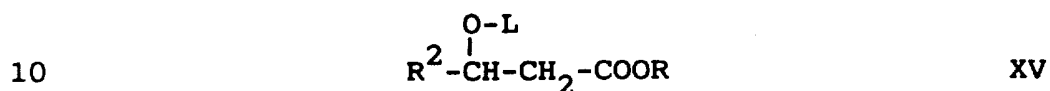
30 Kaavojen I', III-VI, V-B, X ja XIII mukaisissa välituotteissa olevat tyydyttymättömät ryhmät R¹ ja R² voidaan mahdollisesti hydrata, esimerkiksi vastaavissa olosuhteissa, kuin mitä edellä on esitetty ryhmän W tai R¹⁰ hydrogenolyttisen lohkaisun kohdalla.

35 Kaavan XI mukaisia sulfoksideja voidaan valmistaa kondensoimalla edellä olevan kaavan VIII mukainen aldehydi esterillä, jolla on kaava



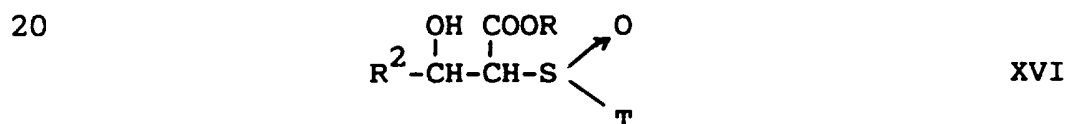
5 esimerkiksi kuten esimerkissä G) on kuvattu.

Kaavan VIII mukaisia aldehydeja voidaan valmistaa pelkistämällä esterit, joilla on kaava

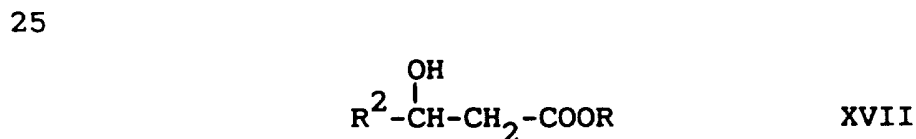


esimerkiksi di-(C₁₋₄-alkyyli)-alumiinihydridillä, kuten diisobutyylialumiinihydridillä, liuottimessa, kuten tolueenissa noin -60°C:een - -80°C:een välisessä lämpötilassa.

15 Kaavan XV mukaisia estereitä voidaan valmistaa lähtien kaavan R²-CHO mukaisista aldehydeista seuraavan kaavan mukaisten sulfoksidien kautta, ja seuraavan kaavan mukaisten esterien kautta



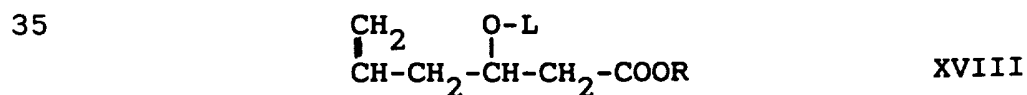
ja seuraavan kaavan mukaisten esterien kautta



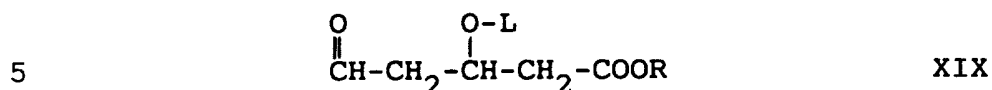
esimerkiksi kuten on kuvattu seuraavissa kohdissa:

30 F)a), d) ja f); G) b), d) ja f) ja J)b), d) ja f).

Edelleen voidaan valmistaa kaavan XV mukaista esteriä, jossa R² on 3-alkyyli, otsonoloimalla esteri, jolla on kaava



ja Wittig-reaktiolla saadun aldehydin kanssa, jolla on kaava,



esimerkiksi, kuten on kuvattu esimerkeissä K) ja L).

Kaavan VIII tai kaavan $\text{R}^2\text{-CHO}$ mukaisten aldehydien muuttamiseksi vastaaviksi kaavojen IX tai XVII mukaisiksi estereiksi voidaan käyttää sulfinyyliesterin XIV sijasta (R)- α -(hydroksidifenyyylimetyyli)bentsyyliasetaattia. Tässä tapauksessa saadaan intermediäärisesti kaavojen XI tai XVI mukaisten sulfoksidien sijasta kaavojen IX tai XVII mukaisia alkyyliestereitä vastaavia (R)-2-hydroksi-1,2,2-trifenyylietyyliestereitä.

Kaavan I' mukaisia oksetanoneja voidaan saada samalla tavalla kuin kaavan I mukaisia oksetanoneja, esimerkiksi kuten on kuvattu seuraavassa esimerkissä 1. 10), esteröimällä kaavan II mukainen happo, jossa W on R^3 :n tilalla, kaavan III mukaisella alkoholilla. Tässä esteröinnissä voidaan käyttää mainitun hapon sijasta happoanhydridiä, joka on saatu annettaessa reagoida N-etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyyli)-karbodi-imidihiydrokloridin tai edullisesti disykloheksyylikarbodi-imidin kanssa, jolloin tämä voidaan saada aikaan kuten esimerkissä 9 B.1) on kuvattu.

Kaavojen IV-XIX mukaisten välituotteiden valmistusta on kuvattu lähemmin seuraavissa kohdissa A) -M).

A) Kaavan IV mukaisten eetterien valmistus

A)a) 0,57 g diastereomeeriseosta, joka koostuu mm. (2S,3S,5R,13Z,16Z)-2-heksyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-13,16-dokosadieenihiaposta, liuotetaan 10 ml:aan pyridiiniä ja jäädytetään 0°C :een. Sen jälkeen kun on lisätty tiptiittain 0,28 ml bentseeni-sulfokloridia sekoitetaan pitemmän aikaa 0°C :ssa. Reaktioseos kaadetaan 120 ml:aan 10-%:tista vesipitoista keitto-

suolaliuosta ja uutetaan kolme kertaa 30 ml:lla dietyyli-eetteriä. Yhdistetyt uutteen kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Sen jälkeen kun on kromatografioitu silika-geelillä saadaan 3-heksyyli-4-[(10Z,13Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-10,13-nonadekadienyyli]-2-oksetano-

nien di-astereomeeriseos värittömänä öljynä. IR 1815 cm^{-1} .

Vastaavalla tavalla saadaan:

- A)b) 3-etyyli-4-[(10Z,13Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-10,13-nodadekadienyyli]-2-oksetanonia, IR: 1820 cm^{-1}
- (13Z,15Z)-2-etyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-13,16-dokosadieenihaposta
- A)c) (3S,4S)-3-etyyli-4-[(R,Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-10-nonadekenyyli]-2-oksetanonia
- (2S,3S,5R,Z)-2-etyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-13-dokoseenihaposta
- A)d) (3-bentsyyli-4-[(10Z,13Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-10,13-nonadekadienyyli]-2-oksetsanonia, IR: 1818 cm^{-1}
- (13Z,16Z)-2-bentsyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-13,16-dokosadieenihaposta
- A)e) (3S,4S)-3-etyyli-4-[(S)-p-fenoksi-8-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]fenetyyli]-2-oksetanonia
- (2S,3S,5S)-2-etyyli-3-hydroksi-5-(p-fenoksifenyyli)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]valeriaanahaposta
- A)f) (3S,4S)-3-heksyyli-4-[(S)-p-fenoksi-8-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi])oksi]fenetyyli-2-oksetanonia. IR: 1815 cm^{-1}
- (2S,3S,5S)-2-heksyyli-3-hydroksi-5-(p-fenoksifenyyli)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]valeriaanahaposta
- A)g) 3-heksyyli-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-tridekyyli]-2-oksetanonia
- 2-heksyyli-3-hydroksi-5[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-heksadekaanihaposta
- A)h) 3-heksyyli-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]tridekyyli]-2-oksetanonia

- 2-heksyyli-3-hydroksi-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]heksadekaanihaposta
- A)i) 3-etyyli-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]tridekyyli]-2-oksetanonia
- 5 2-etyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]-heksadekaanihaposta
- A)j) 3-metyyli-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]tridekyyli]-2-oksetanonia
- 2-metyyli-3-hydroksi(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-
- 10 heksadekaanihaposta
- A)k) 3-allyyli-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]tridekyyli]-2-oksetanonia
- 2-allyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]heksadekaanihaposta
- 15 A)l) 3-heksyyli-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propyyli]-2-oksetanonia
- 2-heksyyli-3-hydroksi(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]heksaanihaposta
- A)m) 3-heksadekyyli-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propyyli]-2-oksetanonia
- 20 2-heksadekyyli-3-hydroksi(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]heksaanihaposta
- A)n) 3-heksyyli-4-[(2-tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-5-heksenyyli]-2-oksetanonia
- 25 2-heksyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]nonenihaposta
- A)o) 3-dekyyli-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-5-heksenyyli]-2-oksetanonia
- 2-dekyyli-3-hydroksi(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]noneenihaposta
- 30 A)p) 3-heksyyli-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-5-tri-dekenyyli]-2-oksetanonia
- 2-heksyyli-3-hydroksi(R)-5-[tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]heksadekaanihaposta
- 35 A)q) 3-heksyyli-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-5-heksenyyli]-2-oksetanonia

2-heksyyli-3-hydroksi-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]noneenihaposta

B) Kaavan V mukaisten happojen valmistus

5 B) a) 1,0 g raakaa diastereomeeriseosta (13Z,16Z)-2-heksyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-13,16-dokosadieenihappo-t-butyyliesteriä kuumennetaan 17 ml:ssa 2N metanolipitoista kaliumhydroksidiliuosta pa-
luujäähdyttäen, kunnes lähtöaine on hävinnyt. Reaktioseos
10 jäähdytetään ja kaadetaan 60 ml:aan jäävettä. Lisäämällä
tipoittain 1M vesipitoista suolahappoa saatetaan pH arvoon
1 ja tämän jälkeen uutetaan perusteellisesti eetterillä:
Yhdistetyt eetterifaasit kuivataan, suodatetaan ja haihdu-
tetaan. Öljy kromatografioidaan silikageelillä, jollainen
saadaan (13Z,16Z)-2-heksyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-
15 2H-pyran-2-yyli)oksi]-13,16-dokosadieenihapon diastereo-
meeriseos öljynä, IR: 3350, 1709, 1132, 1078, 1023
cm⁻¹.

Vastaavalla tavalla saadaan:

20 B)b) (13Z,16Z)-2-etyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-13,16-dokosadieenihappoa
(13Z,16Z)-2-etyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-13,16-dokosadieenihappo-t-butyyliesteristä
B)c) (2S,3S,5R,Z)-2-etyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-13-dokoseenihappoa
25 (2S,3S,5R,Z)-2-etyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-8-yyli)oksi]-13-dokoseenihappo-t-butyyliesteristä
B)d) (13Z,16Z)-2-bentsyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-13,16-dokosadieenihappoa, MS: 458
(M⁺-dihydropyraani); IR: 3008, 1709, 1160, 1134, 1115
30 cm⁻¹
(13Z,16Z)-2-bentsyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-13,16-dokosadieenihappo-t-butyyliesteristä
B)e) (2S,3S,5S)-2-etyyli-3-hydroksi-5-(p-fenoksifenyyli)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]valeriaanahappoa (2S,
35 3S,5S)-2-etyyli-3-hydroksi-5-(p-fenoksifenyyli)-5[(tetra-

hydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]valeriaanahappo-t-butyylisteristä

B)f) (2S,3S,5R)-2-heksyyli-3-hydroksi-5-(p-fenoksifenyyli)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]valeriaanahappoa
5 (2S,3S,5R)-2-heksyyli-3-hydroksi-5-(p-fenoksifenyyli)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-valeriaanahappo-t-butyylisteristä

B)g) 2-heksyyli-3-hydroksi-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]heksadekaanihappoa
10 2-heksyyli-3-hydroksi-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]heksadekaanihappo-t-butyylisteristä

B)h) 2-heksyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]heksadekaanihappoa
2-heksyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]heksadekaanihappometyylisteristä
15

C) Kaavan V mukaisten happojen valmistus (vaihtoehto)

C) a) 2 ml di-isopropyliamiinia 30 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania jäähdytetään -20°C:een ja tämän jälkeen tiputetaan 9,68 ml butyylilitiumia (1,6 M/heksaania), niin
20 että lämpötila ei kohoa yli -20°C:een. Lopuksi sekoitetaan 15 minuutin ajan ja sitten jäähdytetään -50°C:seen. Tämän jälkeen tiputetaan 0,720 ml 4-penteeniä 10 ml:ssa tetrahydrofuraania ja sekoitetaan edelleen 10 minuutin
25 ajan -50°C:ssa. Sekoitetaan 1 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja lopuksi jäähdytetään jälleen -50°C:seen. Nyt tiputetaan 2 g rac-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]tetra-
dekanolia 10 ml:ssa THF:ää ja sekoitetaan vielä 30 minuutin ajan -50°C:ssa, sitten 72 tunnin ajan huoneen lämpötilaan.
30 Sen jälkeen kun on hydrolysoitu 2N suolahapolla reaktioseos haihdutetaan. Jäännös uutetaan eetterillä. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan. Saatu materiaali suodatetaan silikageelipylvään läpi. Saadaan raakaa 2-allyyli-3-hydroksi-5-
35 [(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]heksadekaanihappoa.

Vastaavalla tavalla saadaan:

- C)b) 2-etyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2-H-pyran-2-yyli)-oksi]heksadekaanihappoa
rac-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli]tetradekaanista ja butaanihaposta
5
- C)c) 2-metyyli-3-hydroksi(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]heksadekaanihappoa
(R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]tetradekaanista ja propionihaposta
10
- C)d) 2-heksyyli-3-hydroksi(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]heksaanihappoa
(R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]butanaalista ja oktaanihaposta
15
- C)e) 2-heksadekyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]heksaanihappoa
3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]butanaalista ja oktaanihaposta
20
- C)f) 2-heksyyli-3-hydroksi-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-8-noneenihappoa
(R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-6-heptenaalista ja oktaanihaposta
25
- C)g) 2-dekyyli-3-hydroksi-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-8-noneenihappoa
(R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-6-heptenaalista ja dodekaanihaposta
30
- C)h) 2-heksyyli-3-hydroksi-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-8-pentadekaanihappoa
(R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-6-tetradekanaalista ja oktaanihaposta
35
- C)i) 2-heksyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-8-noneenihappoa
3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-6-heptanaalista ja oktaanihaposta

D) Kaavan VI mukaisten esterien valmistus

- 35 D) a) 3,1 ml di-isopropyyliamiinia jäädytetään argon-atmosfäärissä -5°C:een ja tiputetaan 14 ml noin 1,6M

- n-butyylilitiumliuosta n-heksaanissa. Tämän jälkeen sekoitetaan 10 minuutin ajan. Sen jälkeen kun on jäähdytetty -50°C:een poistetaan jäähdytyshaude ja tiputetaan liuos, jossa on 5,08 g diastereomeeriseosta, joka koostuu (13Z, 16Z)-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-13,16-dokosadieeni-
5 happo-butyyliesteristä 5 ml:ssa tetrahydrofuraania. Lämpötila kohoaa tällöin -20°C:een. Annetaan lämmetä 0°C:seen ja sekoitetaan 10 minuutin ajan. Sitten lisätään liuos, jossa on 2,1 ml 1-bromiheksaania 2,5 ml:ssa
10 heksametyylifosforihappotriamidia, jolloin lämpötila kohoaa 9°C:een. Tämän jälkeen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan ja sekoitetaan 2 1/2 tunnin ajan. Liuos kaadetaan 200 ml:aan jäävettä ja kylästetään keittosuolalla. Uute-
15 taan eetterillä. Yhdistetyt uutteen kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäljelle jäävä öljy kromatografioidaan silikageelillä. Saadaan (13Z,16Z)-2-heksyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-13,16-dokosadieeni-
happo-t-butyyliesterin diastereomeeriseos, MS: 519
(M⁺ - (CH₃)₃CO.); IR: 3503, 1728, 1153.
- 20 Vastaavalla tavalla saadaan:
- D)b) (13Z,16Z)-2-etyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-13,16-dokosadieeni-
happo-t-butyyliesteriä. MS: 396, (M⁺-dihydropyraani-isobutyleeni); IR: 3510, 1728, 1153, 1137 cm⁻¹
- 25 (13Z,16Z)-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-13,16-dokosadieeni-
happo-t-butyyliesteristä ja etyylijodidista
- D)c) (13Z,16Z)-2-bentsyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-13,16-dokosadieeni-
30 happo-7-butyyliesteriä, MS: 525 (M⁺ - (H₃C)₃CO.): IR: 3498, 1725, 1604, 1585, 1496, 1150 cm⁻¹
- (13Z,16Z)-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-13,16-dokosadieeni-
happo-t-butyyliesteristä ja bentsyyli-
bromisista
- 35 D)d) (2S,3S,5R,Z)-2-etyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-
dokoseeni-
happo-t-butyyliesteriä, MS: 465

- (M⁺ -(H₃C)₃CO.); IR: 3499, 1729, 1155, 1137, 1116 cm⁻¹ (3S, 5R,Z)-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-13-dokoseenihappo-t-butyyliesteristä ja etyylijodilista
- D)e) (2S,3S,5R)-2-etyyli-3-hydroksi-5-(p-fenoksifenyyli)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]valeriaanahappo-7-butyyliesteriä
- (3S,5R)-3-hydroksi-5-(p-fenoksifenyyli)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]valeriaanahappo-t-butyyliesteristä ja etyylijodidista
- D)f) (2S,3S,5R)-2-heksyyli-3-hydroksi-5-(p-fenoksifenyyli)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]valeriaanahappo-t-butyyliesteriä,
- (3S,5R)-3-hydroksi-5-(p-fenoksifenyyli)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]valeriaanahappo-t-butyyliesteristä ja 1-bromiheksaanista
- D)g) 2-heksyyli-3-hydroksi(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yylioksi]heksa-ekaanihappo-t-butyyliesteriä, D.C. siliikaali, heksaani dietyylieetteri 1:1, R_f = 0,65
- 3-hydroksi(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]heksadekaanihappo-t-butyyliesteristä ja 1-bromiheksaanista
- E) Kaavan VI mukaisten esterien valmistus (vaihtoehto)
- Argonatmosfäärissä lisätään 7,76 g:aan 2-heksyyli-3-okso-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]heksadekaanihappometyyliesteriä (0,017 moolia) 500 ml:aan tetrahydrofuraania liuotettuna 20 ml MeOH:ta ja jäädytetään -5°C:een. Sekoittaen lisätään annoksittain 5,3 g natriumboorihydridia (0,14 moolia), niin että lämpötila ei kohoa yli 0°C:een. Sen jälkeen kun on sekoitettu 3 tunnin ajan suodatetaan ylimäärä natriumboorihydridiä, reaktioseos hydrolysoidaan 2N suolahapolla kylmässä (kunnes pH on 6) ja liuotin haihdutetaan. Jäännös uutetaan eetterillä ja eetteripitoinen faasi kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 7,71 g 2-heksyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]heksadekaanihappo-metyyliesteriä.

F) Kaavojen XVII ja IX mukaisten esterien valmistus

F) a) 147,6 g (11Z,14Z)-3-hydroksi-2-[(R)-o-tolyyllisulfinyyli]-11,14-eikosadieenihappo-t-butyyliesterin diastereomeeriseosta liuotetaan 5500 ml:aan tetrahydrofuraania ja sitten lisätään 6 tunnin sisällä 190 mg amalgoitua alumiini alumiinilohkolevyä. Tällöin lämpötila pidetään 15-20°C:een välillä. Lisäyksen päätyttyä sekoitetaan, kunnes reaktio on päättynyt. Liukenematon aine imusuodetaan ja pestään ensiksi 1 litralla, sitten 2 litralla tetrahydrofuraania. Suodatinkakku liuotetaan 2 litraan dietyylieetteriä, sekoitetaan ja imusuodatetaan uudelleen. Tämä toimenpide toistetaan kerran. Yhdistetyt orgaaniset faasit haihdutetaan ja öljymäinen jäännös puhdistetaan kromatografioimalla silikageelillä, jolloin saadaan enantiomeeriseos, joka koostuu 80 %:sesti.

(R,11Z,14Z)-3-hydroksi-11,14-eikosadieenihappo-t-butyyliesteristä, MS: 324 (M⁺-isobutyleeni): IR; 3452, 1715, 1154 cm⁻¹

Vastaavalla tavalla saadaan:

20 F)b) (13Z,16Z)-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-13,16-dokosadieenihappo-t-butyyliesteriä, IR: 3481, 1730, 1153, 1075, 1014 cm⁻¹

(13Z,16Z)-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-2-[(S)-p-tolyyllisulfinyyli]-13,14-dokosadieenihappo-t-butyyliesteristä

F)c) (3S,5R,Z)-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-13-dokoseenihappo-t-butyyliesteriä, MS: 437

(M⁺-(H₃C)₃CO); IR: 3484, 1730, 1655, 1153, 1075, 1024 cm⁻¹

30 (3S,5R,Z)-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-2-[(S)-p-tolyyllisulfinyyli]-13-dokoseenihappo-t-butyyliesteristä

F)d) (R,Z)-3-hydroksi-11-eikoseenihappo-t-butyyliesteriä, IR: 3445, 1716, 1154 cm⁻¹

35 (R,Z)-3-hydroksi-2-[(R)-p-tolyyllisulfinyyli]-11-eikoseenihappo-t-butyyliesteristä

F)e) (3S,5S)-3-hydroksi-5-(p-fenoksifenyyli)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]valeriaanahappo-t-butyyliesteriä. MS: 357 (M⁺-tetrahydropyranyyli): IR: 3446, 1727, 1590, 1505, 1489, 1152, 1133, 1118, 1074, 1022 cm⁻¹

5 (3S,5S)-3-hydroksi-5-(p-fenoksifenyyli)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-2-[(S)-o-tolyylisulfinyyli]valeriaanahappo-t-butyyliesteristä

F)f) [(S)-α-hydroksi-p-fenoksibentsyyli]etikkahappo-t-butyyliesteriä, sp. 64-65°C (n-heksaanista), MS: 314 (M⁺); IR
10 3440, 1713, 1590, 1506, 1491, 1158

(8S)-8-hydroksi-p-fenoksi-α-[(R)-p-tolyylisulfinyyli]hydrokanelihappo-t-butyyliesteristä

F)g) 3-hydroksi-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-heksadekaanihappo-t-butyyliesteriä

15 3-hydroksi-(R)-5-tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-2-[(S)-p-tolyylisulfinyyli]heksadekaanihappo-t-butyyliesteristä

G) Kaavojen XI ja XVI mukaisten sulfoksidien valmistus

20 G) a) 16,5 g [(S)-p-tolyylisulfinyyli]etikkahappo-t-butyyliesteriä liuotetaan seokseen, joka koostuu 600 ml:sta THF:ää ja jäähdytetään -78°C:seen. Tämän jälkeen tiputetaan 43 ml t-butyylimagnesiumbromidia, niin että lämpötila pysyy -70°C:een alapuolella. Sen jälkeen kun on
25 sekoitettu tunnin ajan -78°C:ssa tiputetaan 13,4 g (R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]tetradekanaalia 100 ml:ssa THF:ää. Sen jälkeen kun on pidetty 2 tunnin ajan -78°C:ssa reaktioseos hydrolysoidaan suolahapolla ja liuotin haihdutetaan. Jäljellejäävä reaktioseos uutetaan eetterillä ja eetteripitoinen faasi kuivataan ja haihdutetaan. Sen jälkeen kun on kromatogafioitu silikageelillä saadaan 14,9 g 3-hydroksi(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-2-[(S)-p-tolyylisulfinyyli]-heksadekaanihappo-t-butyyliesteriä (67 %:n suuruinen saanto), sulamispisteen
35 ollessa 97-98°C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

- G)b) (3R,11Z,14Z)-3-hydroksi-2-[(R)-p-tolyylisulfinyyli]-11,14-eikosadieenihappo-t-butyyliesteriä, IR: 3400, 1727, 1653, 1596, 1494, 1279, 1258, 1145, 1085, 1045 cm^{-1}
- 5 9,12-oktadienaalista (R)-p-tolyylisulfinyyli-etikkahappo-t-butyyliesteristä
- G)c) (13Z,16Z)-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]-2-[(S)-p-tolyylisulfinyyli]-13,16-dokosadienyyli-happo-t-butyyliesteriä
- 10 (11Z,14Z)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-11,14-eikosadienaalista ja (S)-p-tolyylisulfinyyli-etikkahappo-t-butyyliesteristä
- G)d) (R,Z)-3-hydroksi-2-[(R)-p-tolyylisulfinyyli]-11-eikoseenihappo-7-butyyliesteriä, MS: 464 (M^+ -isobutyleeni), IR: 3403, 1727, 1596, 1494, 1145, 1043 cm^{-1}
- 15 9-oktenaalista ja (R)-p-tolyylisulfinyyli-etikkahappo-t-butyyliesteristä
- G)e) (3S,5R,Z)-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]-2-[(S)-p-tolyylisulfinyyli]-13-dokoseenihappo-t-butyyliesteriä
- 20 (R,Z)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-11-eikosenaalista ja (S)-p-tolyylisulfinyyli-etikkahappo-t-butyyliesteristä
- G)f) (8S)-8-hydroksi-p-fenoksi- α -[(R)-p-tolyylisulfinyyli]hydrokanelihappo-t-butyyliesteriä, sp. 126-128°C (n-heksaanista
- 25 p-fenoksi-bentsaldehydistä ja (R)-p-tolyylisulfinyylietikkahappo-t-butyyliesteristä
- G)g) (3S,5S)-3-hydroksi-5-(p-fenoksifenyyli)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-2-[(S)-p-tolyylisulfinyyli]valeriaanahappo-t-butyyliesteriä, sp. 140-145°C
- 30 (8S)-p-fenoksi-8-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-hydroksikanelialdehydistä ja (S)-p-tolyylisulfinyyli-etikkahappo-t-butyyliesteristä.

H) Kaavan XIII mukaisten alkoholien valmistus

5 g 55 %:tista natriumhydridi-dispersiota pestään heksaanilla ja lisätään 600 ml tetrahydrofuraania. Jäähdyttäen tiputetaan 18,9 g 2-asetyylioktaanihappo-metyyli-
 5 esterä, 80 ml:aan tetrahydrofuraania liuotettuna. Sen jälkeen kun on sekoitettu 2 tunnin ajan jäähdytetään -10°C:een ja jäähdyttäen lisätään 65 ml butyyllilitumia (1,6 M heksaani). Sen jälkeen kun on pidetty 1 tunnin ajan -10°C:ssa tiputetaan liuos, jossa on 19,7 g dodekanaalia
 10 80 ml:ssa tetrahydrofuraania. Annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan ja sekoitetaan edelleen 2 tunnin ajan. Reaktioseos hydrolysoidaan 100 ml:lla 2N suolahappoa ja haihdutetaan. Jäännös uutetaan eetterillä ja eetteripitoinen faasi kuivataan ja haihdutetaan. Sen jälkeen kun on kroma-
 15 tografioitu silikageelillä saadaan 2-heksyyli-5-hydroksi-3-oksoheksadekaanihappo-metyyliesteri, sp. 38-39°C.

I Kaavan VIII mukaisten aldehydien valmistus

I) a) Argon-atmosfäärissä ja kosteus poissuljettuna liuotetaan 9,2 g (R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]tetradekaanihappo-t-butyylesteriä 115 ml:aan tolueenia ja jäähdytetään -75°C:een. Sitten tiputetaan 26,5 ml 1,2 M di-isobutyylialumiinihydridi-liuosta tolueenissä, niin
 20 että lämpötila ei kohoa yli -70°C:een. Sen jälkeen kun on sekoitettu 1 tunnin ajan -75°C:ssa tiputetaan 7,4 ml kyl-
 25 lästettyä vesipitoista ammoniumkloridiliuosta ja lopuksi 15,5 ml 1N suolahappoa -70°C:ssa. Sitten annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan. Sen jälkeen kun on sekoitettu 1 tun-
 30 nin ajan orgaaninen faasi kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Saatu aine kromatografoidaan silikageelillä. Saadaan (R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]tetradekanaali värittömänä öljynä.

I)b) rac-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]tetradekanaalia
 rac-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]tetradekaanihappo-
 35 metyyliesteristä

- I)c) (11Z,14Z)-3-[tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-11,14-eikosadienaalia, MS: 291 (M^+ -2-tetrahydropyranyylioksi), 290 (M^+ -tetrahydro-2-pyranoli), IR: 2729, 1726, 1132, 1118, 1077 cm^{-1}
- 5 (11Z,14Z)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-11,14-eikosadieeni-happo-t-butyyliesteristä
- I)d) (R,Z)-3-[tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-11-eikosa-naalia, MS: 292 (M^+ -tetrahydro-2-pyranoli): IR: 2722, 1726, 1132, 1118, 1077 cm^{-1}
- 10 (R,Z)-3-[tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-11-eikosaani-happo-t-butyyliesteristä
- I)e) (β S)-p-fenoksi- β -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-hydrokanelialdehydiä
- 15 [(S)-p-fenoksi- α -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]bent-syyli]etikkahappo-t-butyyliesteristä
- I)f) (R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-6Z-tetradekenaalia
- (R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-6H-tetradেকেeni-happoetyyliesteristä
- 20 J) Kaavan XV mukaisten esterien valmistus
- J)a) 66,5 g (R,11Z,14Z)-3-hydroksi-11,14-eikosadi-
eenihappo-t-butyyliesteriä, joka sisältää noin 20 % (S)-
isomeeriä, ja 32 ml juuri tislattua 3,4-dihydro-2H-pyraa-
nia liuotetaan 650 ml:aan metyleenikloridia ja jäähdyte-
25 tään 3°C:seen. Tämän jälkeen lisätään 649 mg p-tolueeni-
sulfonihappomonihydraattia, jolloin lämpötila kohoaa
8°C:een. Sekoitetaan, kunnes reaktio on päättynyt. Tämän
jälkeen liuos pestään seoksella, joka koostuu 250 ml:sta
kyllästettyä, vesipitoista keittosuolaliuosta, 250 ml:sta
30 kyllästettyä, vesipitoista natriumvetykarbonaattiliuosta
ja 500 ml:sta vettä. Kuivaamisen jälkeen suodatetaan ja
liuotin poistetaan. Öljymäinen jäännös puhdistetaan kroma-
tografioimalla silikageelillä. Saadaan (11Z,14Z)-3-[(tet-
rahydro-2H-pyran-2-yyli)-oksi]-11,14-eikosadieeni-happo-t-
35 butyyliesterin diastereomeeriseos, MS: 324 (M^+ -dihydropy-
raani-isobutyleeni); IR: 1731, 1158, 1024 cm^{-1} .

Vastaavalla tavalla saadaan:

- J)b) (R,Z)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-11-eikoseenihappo-t-butyliesteriä, MS: 326 (M⁺-dihydropyraani-isobutyleeni), IR: 1731, 1158, 1134, 1118 cm⁻¹ (R,Z)-3-hydroksi-11-eikoseenihappo-t-butyliesteristä ja dihydropyraanista
- J)c) [(S)-p-fenoksi- α -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-bentsyyli]etikkahappo-t-butyliesteriä, MS: 313 (M⁺-tetrahydropyranyyli): IR: 1730, 1590, 1506, 1489, 1391, 1367, 1201, 1149, 1118 cm⁻¹
- J)d) rac-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]tetradekaanihappometyyliesteriä, D.C. silikageeli, heksaani-eetteri 3:1, R_f = 0,67
rac-3-hydroksitetradekaanihappometyyliesteristä ja dihydropyraanista
- J)e) 2-heksyyli-3-okso-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]heksadekaanihappo-metyyliesteriä, sp. 37-38°C
2-heksyyli-5-hydroksi-3-oksoheksadekaanihappo-metyyliesteristä ja dihydropyraanista
- K) Kaavan XV mukaisen esterin valmistus (vaihtoehto)
- K) a) Liuokseen, jossa on 0,51 g di-isopropyyliamiinia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania lisätään 3,13 ml 1,6 molaarista butyylilitiumliuosta heksaanissa 0°C:ssa. Sitten jäädytetään -78°C:seen ja lisätään 2,3 g heptyylitrifenyyllifosfoniumbromidia ja annetaan seistä 5 minuutin ajan tässä lämpötilassa. Lopuksi tiputetaan 5-formyyli-(R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]pentaanikarboksyylihap-poetyyliesteri-liuos 10 ml:ssa tetrahydrofuraania siihen. Sekoitetaan yön ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseokseen lisätään vettä, uutetaan eetterillä, kuivataan ja haihdutetaan vakuumissa. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä käyttäen tolueeni-etikkahappoetyyliesteriä (9:1) ja saadaan 0,5 g (R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-6Z-tetradekeenikarboksyylihap-poetyyliesteriä.

K) b) Vastaavalla tavalla saadaan:

(R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-6Z-eikosenikarboksyylihappoetyyliesteriä

L) Kaavan XIX mukaisen aldehydin valmistus

5 Liuosta, jossa on 2,56 g (R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-6-hepteenihappometyyliesteriä 40 ml:ssa etikkahappoetyyliesteriä käsitellään -75°C:ssa otsonilla. Reaktion päätyttyä lisätään 0,1 g palladiumia hiilen pinnalla siihen ja hydrataan huoneen lämpötilassa. Vedynoton
10 päätyttyä katalysaattori suodatetaan erilleen, pestään etikkahappoetyyliesterillä ja haihdutetaan vakuuissa. Saadaan raaka 5-formyyli-(R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]pentaanikarboksyylihappometyyliesteri.

15 M) Kaavan V mukaisten happojen erottaminen niiden stereoismeereiksi

M) a) 15,4 g 2-heksyyli-3-hydroksi-(R)-5-[(tetrahydro-2H)-pyran-2-yyli)oksi]heksadekaanihapon diastereomeeriseosta liuotetaan 160 ml:aan etanoliin ja lisätään 100 mg tolueeni-4-sulfonihappo-monohydraattia. Reaktio-
20 seosta kuumennetaan 55-60°C:ssa, kunnes reaktio on päättynyt. Liuotin poistetaan vakuuissa ja jäännös liuotetaan 160 ml:aan dikloorimetaania. Sekoitetaan 1 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan. Saatu materiaali kromatografoidaan silikageelillä. Saadaan tetra-
25 hydro-3-heksyyli-4-hydroksi-R-6-undekyyli-2H-pyran-2-onia, sp. 95-96°C.

M) b) 3 g tetrahydro-3-heksyyli-4-hydroksi-(R)-6-undekyyli-2H-pyran-2-onin diastereomeeriseosta liuotetaan 300 ml:aan asetonia. Sekoittaen tiputetaan 3 ml Jones-reagenssia, niin että lämpötila ei kohoa yli 25°C:een. 3 tunnin kuluttua reaktioseos kaadetaan 700 ml:aan H₂O:ta. Laktoni saostuu ja suodatetaan erilleen. Sen jälkeen kun on kiteytetty uudelleen eetteri/n-heksaanista saadaan 1,7 g tetrahydro-3-heksyyli-4-oksi-(R)-6-undekyyli-2H-pyran-2-
35 onia, sp. 112,5 - 113,5°C.

M) c) 8 g tetrahydro-3-heksyyli-4-okso-(R)-6-undekyyli-2H-pyran-2-onin isomeeriseosta liuotetaan 2 litraan etikkaesteriä ja lisätään 3 g PtO_2 :ta. Sitten hydrataan (50 bar) 12 tunnin ajan. Katalysaattori suodatetaan erilleen ja liuos haihdutetaan. Sen jälkeen kun on kiteytetty uudelleen saadaan 7 g (3S,4S,6R)-tetrahydro-3-heksyyli-4-hydroksi-6-undekyyli-2H-pyran-2-onia, sp. 108-109°C.

M) d) 1,5 g (3S,4S,6R)-tetrahydro-3-heksyyli-4-hydroksi-6-undekyyli-2H-pyran-2-onia liuotetaan 8 ml:aan DMF:ää. Sitten tiputetaan 0,85 g t-bityyлідиметтылікloorisilaania 4 ml:ssa DMF:ää. Sekoitetaan 48 tuntia. Reaktioseos kaadetaan 100 ml:aan eetteriä ja pestään 1N suolahapolla. Orgaaninen faasi kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Saatu materiaali kromatografoidaan silikageelillä. Saadaan 1,26 g (3S,4S,6R)-tetrahydro-3-heksyyli-4-[(t-butyylidimetyylisilyyli)oksi]-6-undekyyli-2H-pyran-2-onia, MS: 411 (M^+ -t-butyyli).

M)e) 0,3 g (3S,4S,6R)-tetrahydro-3-heksyyli-4-[(t-butyylidimetyylisilyyli)oksi]-6-undekyyli-2H-pyran-2-onia liuotetaan seokseen, jossa on 12 ml dioksaania ja 0,64 ml 1N vesipitoista kaliumhydroksidia. Sekoitetaan yön ajan. Sitten reaktioseos haihdutetaan ja liuotetaan 10 ml:aan heksametyylifosforitriamidia. Lisätään 0,35 ml bentsyyli-bromidia. Sekoitetaan 2 päivän ajan. Reaktioseos kaadetaan veteen ja uutetaan eetterillä. Eetterifaasi kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Öljy kromatografoidaan silikageelillä. Saadaan 330 mg (2S,3S,5R)-2-heksyyli-3-[(t-butyylidimetyylisilyyli)oksi]-5-hydroksiheksadekaanihappobentsyyliesteriä. MS: 519 (M^+ -t-butyyli).

M) f) 350 mg (2S,3S,5R)-2-heksyyli-3-[(t-butyylidimetyylisilyyli)oksi]-5-hydroksiheksadekaanihappobentsyyliesteriä ja 0,5 ml juuri tislattua 3,4-dihydro-2H-pyraania liuotetaan 10 ml:aan metyleenikloridia ja jäädytetään -15°C:een. Lisätään p-tolueenisulfonihappomonohydraattikide. Sekoitetaan, kunnes reaktio on päättynyt. Tämän jälkeen liuos haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan si-

likageelillä. Saadaan 330 mg (2S,3S,5R)-2-heksyyli-3-[(t-butyylidimetyylisilyyli)-oksi]-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]heksadekaanihappobentsyyliesteriä, MS: 603 (M⁺-t-butyyli).

5 M) g) 480 mg (2S,3S,5R)-2-heksyyli-3-[(t-butyyli-dimetyylisilyyli)-oksi]-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]heksadekaanihappobentsyyliesteriä ja 350 mg tetrahydro-butyyliammoniumfluoridi-trihydraattia liuotetaan 8 ml:aan THF:ää ja sekoitetaan 12 tunnin ajan. Haihduttamisen jäl-
10 keen jäännös liuotetaan 50 ml:aan eetteriä ja pestään vedellä. Eetteripitoinen faasi kuivataan ja haihdutetaan. Raakatuote kromatografoidaan silikageelillä. Saadaan 240 mg (2S,3S,5R)-2-heksyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-heksadekaanihappobentsyyliesteriä, MS.
15 463 [(M+H)⁺-dihydro-2H-pyran-2-yyli].

M) h) 430 mg:aan (2S,3S,5R)-2-heksyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]heksadekaanihappobentsyyliesteriä 10 ml:ssa THF:ää lisätään Pd/C:tä 10 % ja hydrataan 3 tunnin ajan. Katalysaattori suodatetaan eril-
20 leen ja haihduttamisen jälkeen raakatuote kromatografoidaan silikageelillä. Saadaan (2S,3S,5R)-2-heksyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]heksadekaanihap-
poa.

Uusia ovat kaavan III mukaiset alkoholit, joissa R¹
25 ja R² merkitsevät samaa kuin edellä, jolloin, jos R¹ on n-heksyyli ja R² undekyyli tai 2Z,5Z-undekadienyyli, niin vähintään yhdellä oksetanonirenkaassa ja β-asemassa jälkimmäiseen nähden olevista asymmetrisistä C-atomeista on R-konfiguraatio.

30 Edullisena pidettyjä kaavan I ja II mukaisia oksetanoneja ovat sellaiset, joissa R¹ on metyyli, propyyli, heksyyli, dekyyli, heksadekyyli, allyyli, bentsyyli tai erityisesti etyyli; R² on metyyli, undekyyli, 3-butenyyli, 3-undekenyyli, 8,11-heptadekadienyyli, fenoksifenyyli tai
35 erityisesti heptadekyyli; R³ on asetyyli tai erityisesti formyyli; R⁴ on metyyli tai erityisesti vety, ja R⁵ on ve-

ty, metyyli, 2-butylyli, bentsyyli, metyyliitioetyyli tai erityisesti i-butylyli, tai R^4 merkitsee yhdessä R^5 :n kanssa pyrrolidinyyliryhmää.

Esimerkkejä tällaisista yhdisteistä ovat:

- 5 N-formyyli-L-leusiini-1-[(trans-3-etyyli-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]dodekyyliesteri
 N-formyyli-L-leusiini-1-[(trans-3-allyyli-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]dodekyyliesteri
 N-formyyli-(S)-leusiini-(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-etyyli-4-okso-2-oksetanyyli]-9,12-oktadekadienyliesteri
 10 N-formyyli-(S)-leusiini-(S,Z)-1-[(2S,3S)-3-etyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-9-oktadekenyylisteri
 N-formyyli-(S)-leusiini-(R)- α -[(2S,3S)-3-etyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-p-fenoksibentsyyliesteri
 15 Erityisen edullisena pidetään
 N-formyyli-(S)-leusiini-(S)-1-[(2S,3S)-3-etyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]oktadekyyliesteriä.

- Kaavojen I ja III mukaisilla oksetanoneilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Ne estävät erityisesti pankreaslipaasia eli haiman tuottamaa lipaasi-entsyymiä, ja tämän mukaisesti niitä voidaan käyttää hoidettaessa tai ennaltaehkäistäessä liikalihavuutta, hyperlipemiaa (eli rasva-aineiden liiallista esiintymistä veressä), ateroskleroosia (eli verisuonten seinän sisäkalvon sairautta) ja arterioskleroosia (eli verisuonten yleistä kalkkiutumista).
 20
 25

- Haiman tuottaman lipaasi-entsyymin (pankreaslipaasin) estyminen kaavojen I ja III mukaisten oksetanonien vaikutuksesta voidaan osoittaa kokeellisesti siten, että
 30 sian pankreaslipaasin vaikutuksesta tapahtuvassa trioleenin pilkkoutumisessa vapautunut öljyhappo määritetään titrimetrisesti. Emulsioon, joka sisältää 1mM teurodeoksikolaattia, 9 mM taurokolaattia, 0,1 mM kolesterolia, 1 mM munalesitiiniä, 15 mg/ml BSA:ta, 2 mM Tris-HCl:ää, 100 mM
 35 natriumkloridia, 1 mM kalsiumkloridia ja trioleeni-subst-

raattia, lisätään etanoliin tai dimetyylisulfoksidiin (10 % emulsion tilavuudesta) liuotettua kaavan I mukaista yhdistettä ja reaktio aloitetaan lisäämällä 100 µm (175 U) sian pankreaslipaasia. Reaktion aikana pH pidetään 8:ssa NaOH:ta lisäämällä. 10 minuutin aikana saadusta NaOH:n kulutuksesta lasketaan IC₅₀. IC₅₀ on se konsentraatio, jossa lipaasiaktiviteetti estyy 50 %:sesti. Seuraava taulukko sisältää kaavan I mukaisille yhdisteille saadut IC₅₀-arvot ja tiedot akuutista toksisuudesta (toksisuus kerran suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen hiirillä).

Taulukko		
Testiyhdiste	IC ₅₀ µg/ml:na	toksisuus mg/kg:na suun kautta annosteltuna
15 Esimerkki 1, 8)a)	0,007	
Esimerkki 1, 9)	0,015	5000
Esimerkki 1, 16)	0,02	
Esimerkki 1, 18)a)	0,035	2000
Esimerkki 1, 20)a)	0,01	
20 Esimerkki 1, 29)	0,13	4000
Esimerkki 3, 1)	0,11	
Esimerkki 4, 2)	0,20	
Esimerkki 5, 2)	1,0	
Esimerkki 6	15	
25 Esimerkki 8 F 2.	85	

Julkaisusta FR-A-2 426 679 tunnetulle tetrahydroesteratsiinille (THE) määritettiin samassa kokeessa IC₅₀-arvo 400 µg/l. Vastaavaa IC₅₀-arvoa esteratsiinille ei ole määritetty. Mainitun FR-julkaisun sivulta 10, riveiltä 23 ja 8 ilmenee kuitenkin, että esteratsiini on 16,5 kertaa aktiivisempi kuin THE. Voidaan täten olettaa, että esteratsiinin IC₅₀-arvo edellä kuvatussa kokeessa on noin 24 µl/ml. Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden IC₅₀-arvot yllä kuvatussa kokeessa olivat yleensä alueella

0,007 - 15 µl/ml joten esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat huomattavasti aktiivisempia kuin tunnetut yhdisteet THE ja esteratsiini.

5 Kaavojen I ja III mukaisia oksetanoneja voidaan käyttää lääkeaineina, esimerkiksi farmaseuttisina valmisteina. Farmaseuttiset valmisteet voidaan annostella suun kautta, esimerkiksi tabletteina, lakkatabletteina, lääkerakeina, kova- ja pehmeägelatiinikapseleina, liuoksina, emulsioina tai suspensioina.

10 Farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi voidaan keksinnön mukaiset tuotteet annostella yhdessä farmaseuttisesti inerttien, epäorgaanisten tai orgaanisten kantaja-aineiden kanssa. Tällaisina kantaja-aineina voidaan käyttää tablettien, lakkatablettien, lääkerakeiden ja ko-

15 vagelatiinikapseleiden kohdalla esimerkiksi laktoosia, maissitärkkelystä tai sen johdannaisia, talkkia, steariinihappoa tai sen suoloja ja vastaavia. Pehmeägelatiinikap-
selinen ollessa kyseessä kantaja-aineiksi soveltuvat esi-
merkiksi kasviöljyt, vahat, rasvat, puolikiinteät ja nes-
temäiset polyolit ja vastaavat: Vaikuttavan aineen lajis-
20 ta riippuen ei pehmeägelatiinikapseleiden kohdalla kuiten-
kaan aina tarvita ylipäättänsä mitään kantaja-ainetta.
Liuosten ja siirappien valmistuksessa kantaja-aineiksi so-
veltuvat esimerkiksi vesi, polyolit, sakkaroosi, invetti-
25 sokeri, glukoosi ja vastaavat.

Farmaseuttiset valmisteet voivat näiden ohella si-
sältää vielä säilöntäaineita, liuotinvälittäjiä, stabi-
loimisaineita, kostutusaineita, emulgointiaineita, makeu-
tusaineita, väriaineita, aromiaineita, suoloja osmootti-
30 sen paineen muuttamiseksi, puskuriainetta, päällystysai-
neita tai antioksidantteja eli hapetuksen estoaineita. Ne
voivat myös sisältää vielä muita terapeuttisesti arvokkai-
ta aineita.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää sai-
35 rauksien hoidossa ja ennaltaehkäisyssä, nimittäin erityi-

sesti hoidettaessa tai ennaltaehkäistäessä liikalihavuutta, hyperlipemiaa (eli rasva-aineiden liiallista esiintymistä veressä), ateroskleroosia (eli verisuonten seinän sisäkalvon sairautta) ja arterioskleroosia (eli verisuonten yleistä kalkkiutumista). Annostus voi vaihdella suuresti ja on luonnollisesti sovitettava jokaisessa yksittäisessä tapauksessa yksilöllisten vaatimuksien mukaisesti. Suun kautta tapahtuvassa annostelussa sopiva päivittäinen annos lienee yleensä noin 0,1 mg - 100 mg/kg painokilo.

Kaavan I tai III mukaisia oksetanoneja voidaan myös lisätä teollisesti valmistettuihin elintarvikkeisiin, jolloin kyseeseen tulevat erityisesti rasvat, öljyt, voi, margariini, suklaa ja muut makeist tuotteet. Tällaiset teollisesti valmistetut elintarvikkeet voivat sisältää noin 0,1-5 paino-% kaavan I tai III mukaista oksetanonia. Seuraavien esimerkkien on tarkoitus selventää lähemmin esillä olevaa keksintöä, rajoittamatta kuitenkaan millään tavalla sen laajuutta. Kaikki lämpötila-arvot on ilmoitettu celsiusasteina.

Esimerkki 1

Liukeseen, jossa on 100 mg (3S,4S)-3-heksyyli-4-[(R)-(2-hydroksitridekyyli)]-2-oksetanonia 74 mg trifenyylifosfiinia ja 45 mg N-formyyli-glysiiniä 2 ml:ssa tetrahydrofuraania tiputetaan sekoittaen 44,3 ml atsodikarbonsyylihappodietyyliesteriä. Sen jälkeen kun on sekoitettu yön ajan, orgaaninen faasi haihdutetaan vakuuissa ja jäännös puhdistetaan kromatografioimalla silikageelillä käyttäen tolueeni-etikkahappodietyyliesteriä (9:1). Saadaan

1.1) N-formyyliglysiini-(S)-1-(2S,3S)-[(3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]dodekyyliesteri, $[\alpha]_D^{25} = -22^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,88$),

1.2) esteröimällä trans-3-heksyyli-4-(2-hydroksitridekyyli)-2-oksetanoni N-formyyliglysiinillä

N-formyyliglysiini-1-[(trans-3-heksyyli-4-okso-2-okseta-

nyyli)-metyyli]dodekyyliesteri, D.C. silikageeli, dietyylietteri-heksaani 9:1, Rf = 0,34.

1.3) esteröimällä rac-3-heksyyli-4-(2-hydroksitridekyyli)-2-oksetanoni(2R,3S,4S;2S,3R,4R) N-asetyyli-L-leusiinilla
 5 N-asetyyli-L-leusiini-1-[(trans-3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]dodekyyliesteri, D.C.silikageeli;
 CHCl₃:heksaani;-dioksaani 1:3:0,25 Rf = 0,36

1.4) esteröimällä (3S,4S)-3-heksyyli-4-[(R)-2-hydroksitridekyyli]-2-oksetanoni N-formyyli-β-alaniinilla
 10 N-formyyli-β-alaniini-(S)-1-(2S,3S)-[(3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]dodekyyliesteri, D.C. silikageeli;
 tolueeni-etikkahappoetyyliesteri 2:1, Rf = 0,39

1.5) esteröimällä trans-3-heksyyli-4-[(S)-2-hydroksi-propyyli]-2-oksetanoni(3S,4S;3R,4R) N-formyyli-L-leusiinilla
 15 N-formyyli-L-leusiini (S)-1-[(3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli)-metyyli]etyyliesteri, D.C. silikageeli, tolueeni-etikkahappoetyyliesteri 2:1, Rf = 0,27

1.6) esteröimällä 3-metyyli-4-[(R)-2-hydroksitridekyyli]-2-oksetanoni(3R,4R;3S,4S) N-formyyli-L-leusiinilla
 20 N-formyyli-L-leusiini(S)-1-[(3-metyyli-4-okso-2-oksetanyyli)-metyyli]dodekyyliesteri, D.C. silikageeli, tolueeni-etikkahappoetyyliesteri 2:1, RF = 0,34

1.7) esteröimällä rac-trans-3-heksadekyyli-4-(2-hydroksi-propyyli)-2-oksetanoni N-formyyli-L-leusiinilla
 25 N-formyyli-L-leusiini-1-[(trans-3-heksadekyyli-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]etyyliesteri, M.S.: 496(M⁺); D.C. silikageeli, tolueeni-etikkahappoetyyliesteri 2:1, Rf = 0,44.

1.8) esteröimällä rac-trans-3-etyyli-4-(2-hydroksitridekyyli)-2-oksetanoni N-formyyli-L-leusiinilla
 30

a) N-formyyli-L-leusiini-1-[(trans-3-etyyli-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]dodekyyliesteri D.C. silikageeli, tolueeni-etikkahappoetyyliesteri 2:1, Rf = 0,62

b) N-formyyli-L-leusiini-1-[(trans-3-etyyli-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]dodekyyliesteri, D.C. silikageeli, to-
 35

lueeni-etikkahappoetyyliesteri 2:1, $R_f = 0,55$

1.9) esteröimällä rac-trans-3-allyyli-4-(2-hydroksitridekyyli)-2-oksetanoni N-formyyli-leusiinilla

5 N-formyyli-L-leusiini-1-[(trans-3-allyyli-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]dodekyyliesteri, I.R: 1825, 1739, 1688; D.C. silikageeli, tolueeni-etikkahappoetyyliesteri 2:1, $R_f = 0,58$

1.10) esteröimällä rac-trans-3-heksyyli-4-(2-hydroksitridekyyli)-2-oksetanoni N-bentsyylioksikarbonyyli-leusiinilla
10 la

N-bentsyylioksikarbonyyli-leusiini-1-[(trans-3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]dodekyyliesteri, D.C. silikageeli, heksaani-dietyyliesteri 1:1, $R_f = 0,64$.

1.11) esteröimällä (3S,4S)-3-heksyyli-4[(R,10Z,13Z)-2-hydroksi-10,13-nonadekadienyli]-2-oksetanoni N-formyyli-(S)-leusiinilla
15

N-formyyli-(S)-leusiini(9Z,12Z)-1-[[[(2S,3S)-3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-9,12-oktadekadienyliesteri, M.S.: 575 (M^+); I.R. 1824, 1739, 1675 cm^{-1}

20 1.12) esteröimällä rac-trans-3-heksyyli-4-[(10Z,13Z)-2-hydroksi-10,13-nonadekadienyli]-2-oksetanoni (2R,3R,4R; 2S,3S,4S) N-formyyli-(S)-leusiinilla

N-formyyli-(S)-leusiini(9Z,12Z)-1-(trans-3-heksyyli)-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]-9,12-oktadekadienyliesteri
25 (2 diastereoomeeriä), M.S.: 575 (M^+); I.R. 1824, 1740, 1687 cm^{-1}

1.13) esteröimällä cis-3-heksyyli-4-[(10Z,13Z)-2-hydroksi-10,13-nonadekadienyli]-2-oksetanoni (diastereoomeeriseos) N-formyyli-(S)-leusiinilla

30 a) N-formyyli-(S)-leusiini(9Z,12Z)-1-[(cis-3-heksyyli)-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]-9,12-oktadekadienyliesteri (diastereoomeeriseos I), M.S.: 575 (M^+); I.R.: 1823, 1739, 1674 cm^{-1} ja

35 b) N-formyyli-(S)-leusiini(9Z,12Z)-1-[(cis-3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]-9,12-oktadekadienyliesteri

(diastereomeeriseos II), M.S. 372 (M⁺N-formyyli-leusiini-CO₂); I.R.: 1822, 1739, 1684 cm⁻¹

1.14) esteröimällä (3S,4S)-3-bentsyyli-4-[(R,10Z,13Z)-2-hydroksi-10,13-nonadekanidienyyli]-2-oksetanoni N-formyyli(S)-leusiinilla

N-formyyli-(S)-leusiini(S,9Z,12Z)-1-[[(2S,3S)-3-bentsyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-9,12-oktadekadienyyliesteri, M.S.: 581 (M⁺); I.R. 1825, 1739, 1683 cm⁻¹

1.15) esteröimällä rac-trans-3-bentsyyli-4-[(10Z,13Z)-2-hydroksi-10,13-nonadekadienyyli]-2-oksetanoni(2R,3R,4R; 2S,3S,4S) N-formyyli-(S)-leusiinilla

a) N-formyyli-(S)-leusiini(9Z,12Z)-1-[(trans-3-bentsyyli-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]-9,12-oktadekadienyyliesteri (diastereomeeri I), M.S.: 581 (M⁺); I.R. 1825, 1739, 1676 cm⁻¹ ja

b) N-formyyli-(S)-leusiini(9Z,12Z)-1-[(trans-3-bentsyyli-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]-9,12-oktadekadienyyliesteri (diastereomeeri II). M.S.: 581 (M⁺); I.R.: 1824, 1740, 1687 cm⁻¹

1.16) esteröimällä trans-3-etyyli-4-[(10Z,13Z)-2-hydroksi-10,13-nonadekadienyyli]-2-oksetanoni (diastereomeeriseos N-formyyli-(S)-leusiinilla

N-formyyli-(S)-leusiini-(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-etyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-9,12-oktadekadienyyliesteri, M.S.: 519 (M⁺); I.R. 1825, 1739, 1684 cm⁻¹

1.17) esteröimällä cis-3-etyyli-4-[(10Z,13Z)-2-hydroksi-10,13-nodanekadienyyli]-2-oksetanoni N-formyyli-(S)-leusiinilla (enantiomeeriseos B)

N-formyyli-(S)-leusiini(9Z,12Z)-1-[[cis-3-etyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-9,12-oktadekadienyyliesteri (diastereomeeriseos, M.S: 316 (M⁺-N-formyyli-leusiini-CO₂); I.R.: 1825, 1739, 1677 cm⁻¹

1.18) esteröimällä (3S,4S)-3-etyyli-4-[(R,Z)-2-hydroksi-10-nonadekenyyli]-2-oksetanoni N-formyyli-S-leusiinilla

a) N-formyyli-(S)-leusiini(S,Z)-1-[[(2S,3S)-3-etyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-9-oktadekenyyliesteri)diaste-

- reomeeri I), M.S. 521 (M⁺); I.R.: 1825, 1739, 1673 cm⁻¹ ja
b) N-formyyli-(S)leusiini(Z)-1-[(trans-3-etyyli-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]-9-oktadekenyyliesteri I.R: 3325, 1825, 1740, 1685, 1190, 1121 cm⁻¹
- 5 1.19) esteröimällä (3S,4S)-3-heksyyli-4-[(S)-β-hydroksi-p-fenoksifenetyyli]-2-oksetanoni N-formyyli-(S)-leusiinilla N-formyyli-(S)-leusiini-α-[[[(2S,3S)-3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-p-fenoksibentsyyliesteri (diastereomeeriseos), M.S.; 509 (M⁺); I.R. 1821, 1742, 10 1686 cm⁻¹
- 1.20) esteröimällä (3S,4S)-3-etyyli-4-[(S)-β-hydroksi-p-fenoksifenetyyli]-2-oksetanoni N-formyyli-(S)-leusiinilla
a) N-formyyli-(S)-leusiini (R)-α-[[[(2S,3S)-3-etyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-p-fenoksibentsyyliesteri, 15 M.S.: 453 (M⁺).; 1824, 1742, 1686 cm⁻¹ ja
b) N-formyyli-(S)-leusiini(S)-α-[[[(2S,3S)-3-etyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-p-fenoksibentsyyliesteri, M.S.: 453 (M⁺); I.R.: 1823, 1743, 1686 cm⁻¹
- 1.21) esteröimällä rac-trans-3-heksyyli-4-(2-hydroksi-5-heksenyyli)-2-oksetanoni N-formyyli-L-leusiinilla 20 N-formyyli-L-leusiini-1-[(trans-3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]-4-pentenyyliesteri (Kahden diastereomeerin seos)
- 1.22) esteröimällä (S)-3-heksyyli-(S)-4-[(R)-2-hydroksi-5-heksenyyli]-2-oksetanoni N-formyyli-L-leusiinilla 25 N-formyyli-L-leusiini(S)-1-[[[(2S,3S)-3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-4-pentenyyliesteri, MS: 396 (M+H)⁺
- 1.23) esteröimällä (S)-3-heksyyli-(S)-4-[(R)-2-hydroksi-5-heksenyyli]-2-oksetanoni N-formyyli-(S)-valiinilla
30 N-formyyli-(S)-valiini-1-[[[(2S,3S)-3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-4-pentenyyliesteri, MS: 382 (M+H)⁺
- 1.24) esteröimällä (S)-3-heksyyli-(S)-4-[(R)-2-hydroksi-5-heksenyyli]-2-oksetanoni N-formyyli-L-isoleusiinilla
35 N-formyyli-L-isoleusiini(S)-1-[[[(2S,3S)-3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-4-pentenyyliesteri, MS: 396 (M+H)⁺, 396 (M)

- 1.25) esteröimällä (S)-3-heksyyli-(S)-4-[(R)-2-hydroksi-5-heksenyyli)-2-oksetanoni N-formyyli-L-fenyylialaniinilla N-formyyli-L-fenyylialaniini(S)-1-[(2S,3S)-3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-4-pentenyyliesteri, MS: 430 (MH)⁺, 429 (M)
- 1.26) esteröimällä (S)-3-heksyyli-(S)-4-[(R)-2-hydroksi-5-heksenyyli)-2-oksetanoni N-formyyli-L-alaniinilla N-formyyli-L-alaniini-(S)-1-[(2S,3S)-3-heksenyyli-4-okso-2-oksetanyyli)-4-pentenyyliesteri, MS: 354 (M+H)⁺
- 1.27) esteröimällä (S)-3-heksyyli-(S)-4-[(R)-2-hydroksi-5-heksenyyli)-2-oksetanoni N-formyyli-L-proliinilla N-formyyli-L-proliini(S)-1-[(2S,3S)-3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-4-pentenyyliesteri, MS 379 (M)
- 1.28) esteröimällä (S)-3-heksyyli-(S)-4-[(R,Z)-2-hydroksi-5-tridekenyyli)-2-oksetanoni N-formyyli-L-leusiinilla N-formyyli-L-leusiini-(S,Z)-1-[[(2S,3S)-3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-4-dodekenyyliesteri, MS: 434 (M+H)⁺
- 1.29) esteröimällä (S)-3-dekyyli-(S)-4-[(R)-2-hydroksi-5-heksenyyli)-2-oksetanoni N-formyyli-L-leusiinilla N-formyyli-L-leusiini(S)-1-[[(2S,3S)-3-dekyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-4-pentenyyliesteri, MS: 451 (M)
- 1.30) esteröimällä (S)-3-heksyyli-(S)-4-[(R)-2-hydroksi-5-heksenyyli)-2-oksetanoni N-formyyli-L-metioniinilla N-formyyli-L-metioniini(S)-1-[[(2S,3S)-3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-4-pentenyyliesteri, MS: 451 (M)
- 1.31) esteröimällä 3-etyyli-4-[(10Z,13Z)-2-hydroksi-10,13-nonadekadienyyli)-2-oksetanoni N-formyyli-N-metyyli-L-leusiinilla N-formyyli-N-metyyli-L-leusiini(9Z,12Z)-1-[(3-etyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-9,12-oktadienyyliesteri, MS: 533 (M+6), 316 (8), 174 (50), 128 (100).

Esimerkki 2

Liuokseen, joka koostuu 27 mg:sta N-formyyli-(S)-leusiini-(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-9,12-oktadienyyliesteriä 1 ml:ssa tetrahyd-

rofuraania lisätään 4,4 mg 10 %:sta Pd/C:tä. Hydrataan huoneen lämpötilassa, kunnes reaktio on päättynyt. Kataly-
saattori suodatetaan erilleen ja liuotin poistetaan vakuu-
missa. Sen jälkeen kun on kuivattu vakuuissa saadaan N-
5 formyyli-(S)leusiini-(S)-1-[[(2S,3S)-3-heksyyli-4-okso-2-
oksetanyyli]metyyli]oktadekyyliesteri valkoisina kiteinä,
sp. 64-65°C.

Esimerkki 3

Vastaavasti kuten esimerkissä 2 saadaan:

10 3.1) N-formyyli-(S)-leusiini-(S,9Z,12Z)-1-[[(2S,3S)-3-
etyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-9,12-oktadekadienyy-
liesteristä

N-formyyli-(S)-leusiini-(S)-1-[[(2S,3S)-3-etyyli-4-okso-
2-oksetanyyli]oktadekyyliesteri valkoisina kiteinä, sp.:
15 48-53°C

3.2) N-formyyli-L-leusiini-1-(trans-3-allyyli-4-okso-2-
oksetanyyli]metyylidodekyyliesteristä

N-formyyli-L-leusiini-1-[(trans-3-propyyli-4-okso-2-oks-
etanyyli]metyyli]dodekyyliesteri, MS: 397 $[M(CH_3)_2CH_2]$

20 Esimerkki 4

Liuokseen, jossa on 10 mg N-formyyli-L-leusiini-1-
[(trans-3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]-4-pente-
nyyliesteriä 0,5 ml:ssa tetrahydrofuraania lisätään 2,5 mg
5 %:sta Pd/C:tä ja hydrataan. Vedynoton päätyttyä kataly-
saattori suodatetaan erilleen ja haihdutetaan vakuuissa.
25 Jäännös kromatografoidaan silikageelillä käyttäen toluee-
nietikkahappoetyyliesteriä (8:2) ja saadaan amorfinen N-
formyyli-L-leusiini-1-[(trans-3-heksyyli-4-okso-2-okseta-
nyyli]metyyli]pentyyliesteri kahden diastereomeerin seok-
30 sena, DC: silikageeli, tolueeni/etyyliaetaatti (812), $R_f =$
0,15.

Esimerkki 5

Vastaavasti kuten esimerkissä 4 saadaan:

5.1) N-formyyli-L-alaniini-(S)-1-[[(2S,3S)-3-heksyyli-4-
35 okso-2-oksetanyyli]metyyli]-4-pentenyyliesteristä

N-formyyli-L-alaniini-(S)-1-[[(2S,3S)-3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]pentyyliesteri, DC: silikageeli, eetteri/heksaani (1:1), $R_f = 0,06$

5.2) N-formyyli-L-fenyylianaliini (S)-1-[(2S,3S)-3-heksyyli]-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-4-pentenyyliesteristä
 5 N-formyyli-L-fenyylialaniini (S)-1-[[(2S,3S)-3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-4-pentyyliesteri, MS: 386 (M).

5.3) N-formyyli-L-leusiini (S)-1-[[(2S,3S)-3-dekyyli-4-okso-oksetanyyli]metyyli]-4-pentenyyliesteristä
 10 N-formyyli-L-leusiini (S)-1-[[(2S,3S)-3-dekyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]pentyyliesteri, MS: 397 (M).

Esimerkki 6

15 Liuosta, jossa on 67 mg N-bentsyylioksikarbonyyli-leusiini-1-[(trans-3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]dodekyyliesteriä 15 ml:ssa tetrahydrofuraania hydrataan 10 %:n Pd/C:tä läsnä ollessa huoneen lämpötilassa H_2 -atmosfäärissä (normaalipaineessa), kunnes reaktio on täydellinen. Suodattamisen ja haihduttamisen jälkeen saatu tuote
 20 kromatografioidaan silikageelillä. Saadaan puhdas leusiini-1-[(trans-3-heksyyli-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]dodekyyliesteri, sulamispisteen ollessa 27-30°C.

Esimerkki 7 (lähtöaineiden valmistus)

25 265 mg 3-heksyyli-4-[10Z,13Z)-2-[tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-10,13-nonadekadienyyli]-2-oksetanonia liuotetaan 2,5 ml:aan etanolia ja lisätään 13 mg pyridiini-4-tolueenisulfonaattia. Reaktioseosta kuumennetaan 55-60°C:ssa, kunnes reaktio on päättynyt. Liuotin poistetaan vakuumissa ja jäännös liuotetaan eetteriin, jolloin muodostuu kiteitä, jotka poistetaan suodattamalla. Liuotin haihdutetaan vakuumissa ja jäännös kromatografioidaan silikageelillä, jolloin alla esitetyt tuotteet eluoidaan ilmoitetussa järjestyksessä. Osittain vielä epäpuhtaat tuotteet voidaan puhdistaa toistamalla kromatografiointi.
 35 Tällä tavalla saadaan:

- 7.1) ((3S,4S)-4-heksyyli-4-[(R,10Z,13Z)-2-hydroksi-10,13-nonadekadienyyli]-2-oksetanonia (diastereomeeri I) värit-
tömänä öljynä. MS: M^+ (434); IR: 3420, 1820, 1120 cm^{-1}
- 5 7.2) rac-trans-3-heksyyli-4-[(10Z,13Z)-2-hydroksi-10,13-nonadekadienyyli]-2-oksetanonia (diastereomeeri II) värit-
tömänä öljynä MS: M^+ (434); IR: 3448, 1820, 1122 cm^{-1}
- 7.3) cis-3-heksyyli-4-[(10Z,13Z)-2-hydroksi-10,13-nonade-
kadienyyli]-2-oksetanonia (diastereomeeri III) värittö-
mänä öljynä. MS: M^+ (434); IR: 3374, 1822, 1117 cm^{-1}
- 10 Esimerkki 8 (lähtöaineiden valmistus)
Vastaavasti kuten esimerkissä 7 saatiin
- 8.A.1) trans-3-etyyli-4-[(10Z,13Z)-2-hydroksi-10,13-nona-
dekadienyyli]-2-oksetanonia, MS: 360 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$), 334 ($M^+ - \text{CO}_2$),
316, ($M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{W}_2$), IR: 3446, 1823.
- 15 8.A.2) cis-3-etyyli-4-[(10Z,13Z)-2-hydroksi-10,13-nonade-
kadienyyli]-2-oksetanonia enantiomeeriseos A). MS: 378/ M^+);
IR, 3445, 1822, 1116 cm^{-1} ja
- 8.A.3) cis-etyyli-4-[(10Z,13Z)-2-hydroksi-10,13-nonadeka-
dienyyli]-2-oksetanonia enantiomeeriseos B). MS: kemialli-
20 nen indukti NH_3 :n kanssa): 396 ($M + \text{NH}_4^+$), 374 ($M + \text{H}^+$); IR:
3415, 1823, 1115 cm^{-1}
cis, trans-seoksesta, joka koostuu 3-etyyli-4-[(R,10Z,13Z)
2-[tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-10,13-nonadekadienyy-
li]-2-oksetanonista
- 25 8.B. 3-etyyli-4-[(Z)-2-hydroksi-10-nonadekenyyli]-2-okse-
tanonia. MS: 362 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$), 318, ($M^+ - \text{H}_2\text{O} - 10_2$); IR 3435, 1823,
1119 cm^{-1}
3-etyyli-4-[(Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-10-
nonadekenyyli]-2-oksetanonista
- 30 8.C.1) (3S,4S)-3-bentsyyli-4[(R,10Z,13Z)-2-hydroksi-10,13-
nonedekadienyyli]-2-oksetanonia, MS: 440 (M^+); IR: 3430,
1822, 1120 cm^{-1}
- 8.C.2) rac-trans-3-bentsyyli-4[(10Z,13Z)-2-hydroksi-10,13-
nonedekadienyyli]-2-oksetanonia, MS: 440 (M^+); IR: 3512,
35 1822, 1123 cm^{-1} ja

8.C.3) *cis*-3-bentsyyli-4-[(10*Z*,13*Z*)-2-hydroksi-10,13-nadekadienyli]-2-oksetanonia (2 diastereomeeriä); MS: 378, ($M^+ - CO_2 - H_2O$), 287 ($M^+ - H_2O - CO_2 - \text{bentsyyli}$); IR: 3420, 1822, 1134 cm^{-1}

5 3-bentsyyli-4-[(*R*,10*Z*,13*Z*)-2-[tetrahydro-2*H*-pyran-2-yyli)-oksi]-10,13-nadekadienyli]-2-oksetanonin diastereomeeriseoksesta

8.D. (3*S*,4*S*)-3-heksyyli-4-[(*S*)- β -hydroksi-*p*-fenoksifenytyyli]-2-oksetanonia, sp. 51-54°, MS: 368 (M^+); IR: 3486, 1793, 1245, 1141

(3*S*,4*S*)-3-heksyyli-4-[(*S*)-*p*-fenoksi- β -[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yyli)oksi]fenetyyli]-2-oksetanonista

8.E. (3*S*,4*S*)-3-etyyli-4-[(*S*)- β -hydroksi-*p*-fenoksifenyyli]-2-oksetanonia, sp. 67-70°C, MS: 312 (M^+); IR: 3416, 1835, 1250, 1108

(3*S*,4*S*)-3-etyyli-4-[(*S*)-*p*-fenoksi- β -[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yyli)oksi]fenetyyli]-2-oksetanonista

8.F.1. *rac-trans*-3-heksyyli-4-(2-hydroksitridekyyli)-2-oksetanoni(2*R*,3*S*,4*S*;2*S*,3*R*,4*R*), sp. 44,5-46°,

20 8.F.2. *rac-trans*-3-heksyyli-4-(2-hydroksitridekyyli)-2-oksetanoni(2*S*,3*S*;2*R*,3*R*,4*R*), sp. 45,5-47°C,

8.F.3. *rac-cis*-3-heksyyli-4-(2-hydroksitridekyyli)-2-oksetanonia (enantiomeeripari A) D.C. silikageeli, heksaani-etikkahappoetyyliesteri 9:1, $R_f = 0,49$ ja

25 8.F.4. *rac-cis*-3-heksyyli-4-(2-hydroksitridekyyli)-2-oksetanonia (enantiomeeripari B), D.C. silikageeli, heksaani-etikkahappoetyyliesteri 9:1, $R_f = 0,46$

3-heksyyli-4-[2-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yyli)oksi]tridekyyli]-2-oksetanonista

30 8.G.1. (3*S*,4*S*)-3-heksyyli-4-[(*R*)-2-hydroksitridekyyli]-2-oksetanonia, sp. 46-46,5°C ja

8.G.2. (3*R*,4*R*)-3-heksyyli-4-[(*R*)-2-hydroksitridekyyli]-2-oksetanonia sp. 46-47°; $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ$ ($CHCl_3$, $c = 1,5$)

35 3-heksyyli-4-[(*R*)-2-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yyli)oksi]tridekyyli]-2-oksetanonista

- 8.H. rac-trans-3-etyyli-4-(2-hydroksitridekyyli)-2-oksetanonia, sp. 35,5-36°C
3-etyyli-4-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]tridekyyli]-2-oksetanonista
- 5 8.I. trans-3-metyyli-4-[(R)-2-hydroksitridekyyli]-2-oksetanonia, D.C. silikageeli, heksaani-eetteri 1:3, R_f = 0,49
3-metyyli-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]tridekyyli]-2-oksetanonista
- 10 8.J. rac-trans-3-allyyli-4-[2-hydroksitridekyyli]-2-oksetanonia, D.C. silikageeli, heksaani-eetteri 1:1, R_f = 0,39
3-allyyli-4-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-tridekyyli]-2-oksetanonista
- 15 8.K. trans-3-heksyyli-4-[(R)-2-hydroksipropyli]-2-oksetanonia, D.C. silikageeli, heksaani-eetteri 1:3, R_f = 0,36
3-heksyyli-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-propyly]-2-oksetanonista
- 20 8.L. rac-trans-3-heksadekyli-4-(2-hydroksipropyli)-2-oksetanonia, sp. 37-38°C
3-heksadekyli-4-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]propyly]-2-oksetanonista
- 25 8.M. rac-trans-3-heksyyli-4-[2-hydroksi-5-heksenyli]-2-oksetanoni(2R,3S,4S;2S,3R,4R)
trans-3-heksyyli-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-5-heksenyli]-2-oksetanonista, ¹H NMR (CDCl₃): 5,84 (m, 1H, -CH=CH₂)
- 30 8.N. trans-3-dekyli-4-[(R)-2-hydroksi-5-heksenyli-2-oksetanonia, MS: 292 (M H₂O)
trans-3-dekyli-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]heksenyli]-2-oksetanonista
- 35 8.O. trans-3-heksyyli-4-[(R)-2-hydroksi-5-tridekenyli]-2-oksetanonia, MS: 334 (M H₂O)
trans-3-heksyyli-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]tridekenyli]-2-oksetanonista
- 8.P. (S)-3-heksyyli-(S)-4[(R)-2-hydroksi-5-heksenyli]-2-

oksetanonina, NMR (CDCl₃): 5,82 (m, 1H); 5,05 (m, 2H); 4,50 (m, 1H)

3-heksyyli-4-[[[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-heksenyyli]-2-oksetanonista

5 8.Q. trans-3-heksyyli-4-(2-hydroksitridekyyli)-2-oksetanonina (diastereomeeriseos), sp. 44-45 °C

3-heksyyli-4-[2-[tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]tridekyyli]-2-oksetanonista

Esimerkki 9

10 9.A. Tuotteen valmistus

565 mg N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-L-leusiini-(S)-1-[[[(2S,3S)-3-etyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]oktadekyyliesteriä liuotetaan 12 ml:aan tetrahydrofuraa-
 15 nia. Hydrataan 40 mg:n 10 %:sta Pd/C:tä läsnä ollessa huoneen lämpötilassa. Reaktion päätyttyä katalysaattori suodatetaan erilleen ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 9 ml:aan THF:ää ja tiputetaan 71 µl muurahaishappoetikkahap-
 20 poanhydridiä. Laimennetaan 5 ml:lla dietyylieetteriä ja pestään kaksi kertaa 2-%:isella natriumvetykarbonaattiliuoksella ja sitten vedellä. Sen jälkeen kun on kuivattu natriumsulfaatilla suodatetaan ja haihdutetaan. Kromatografioimalla silikageelillä ja kiteyttämällä uudelleen n-
 25 pentaanista saadaan N-formyyli-(S)-leusiini-(S)-1-[[[(2S,3S)-3-etyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]oktadekyyliesteri, jonka sulamispiste on 60-61°C.

9.B. Lähtöaineen valmistus

9.B.a) Kuten seuraavassa kohdassa 9.B.e) on kuvattu, saadaan diastereomeeriseos, joka koostuu 85-90 %:sesti
 30 (S,Z)-3-hydroksi-11-eikoseenihappo-(R)-2-hydroksi-1,2,2-trifenyylietyyliesteristä, sp. 112-114°C oleyylialdehydistä ja (R)-α-(hydroksidifenyyylimetyyli)bentsyyliasetaatista
 9.B.b) Kuten seuraavassa kohdassa 9.B.f) on kuvattu saadaan (S,Z)-3-hydroksi-11-eikoseenihappometyyliesteri vä-
 35 rittömänä öljynä (S,Z)-3-hydroksi-11-eikoseenihappo-(R)-2-hydroksi-1,22-trifenyylietyyliesteristä.

9.B.c) Kuten edellä olevassa kohdassa J)a) on kuvattu kaa-
van XV mukaisten esterien valmistuksen yhteydessä saadaan
(S,Z)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-11-eikoseeni-
happo-metyyliesteri, joka sisältää 10-15 % (R)-isomeeriä
5 (S,Z)-3-hydroksi-11-eikoseenihappo-metyyliesteristä.

9.B.d) Kuten edellä olevassa kohdassa I)a) on kuvattu kaa-
van VIII mukaisten aldehydien valmistuksen yhteydessä saa-
daan (S,Z)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-11-eiko-
senaali, joka sisältää 10-15 % vastaavaan (R)-isomeeriä.
10 (S,Z)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-11-eikoseeni-
happo-metyyliesteristä.

9.B.e) 7,7 g (R)- α -(hydroksidifenyyylimetyyli)bentsyyliase-
taattia suspensoidaan argon-atmosfäärissä 75 ml:aan tetra-
hydrofuraania ja jäähdytetään noin -75°C:een. Tähän suspen-
sioon lisätään tipoittain kaksinkertainen määrä litium-
isopropyyliamidi-liuosta. Annetaan lämmetä 0°C:een ja se-
koitetaan 10 minuutin ajan tässä lämpötilassa. Sitten
15 liuos jäähdytetään -113 - -117°C:een ja jäähdyttämisen ai-
kana lisätään 230 ml dietyylieetteriä. Tähän liuokseen
20 tiputetaan liuos, jossa on (S,Z)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-
2-yyli)oksi]-11-eikosenaalia 20 ml:ssa dietyylieetteriä ja
sekoitetaan vielä 30 minuutin ajan. Lisätään tipoittain 20
ml kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta. Annetaan lämmetä
huoneen lämpötilaan. Vesipitoinen faasi erotetaan ja or-
gaaninen faasi pestään kolme kertaa 80 ml:lla vettä ja
25 kerran kyllästetyllä keittosuolaliuoksella. Sen jälkeen
kun on pesty kaksi kertaa 100 ml:lla kyllästettyä ammo-
niumkloridiliuosta kuivataan natriumsulfaatilla, suodate-
taan ja haihdutetaan.

30 Uudelleen kiteyttämällä useita kertoja metanolista
saadaan diastereomeeriseos, joka koostuu etupäässä (3S,
5S,13Z)-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-
13-dokoseenihappo-(R)-2-hydroksi-1,2,2-trifenyylietyyli-
esteristä, sulamispisteen ollessa 91-93°C.

35 9.B.f) 12,75 (3S,5S,13Z)-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-py-

ran-2-yyli)oksi]-13-dokoseenihappo-(R)-2-hydroksi-1,2,2-
 trifenylylietyyliesteriä suspendoidaan 130 ml:aan metanolia
 ja lisätään 17,5 ml 1N metanolipitoista natriummetylaatti-
 liuosta. Sen jälkeen kun reaktio on päättynyt, kaadetaan
 5 650 ml:aan kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta ja uute-
 taan useita kertoja dietyylietterillä. Sen jälkeen kun on
 kuivattu natriumsulfaattilla, suodatetaan, haihdutetaan,
 jäännös liuotetaan 70 ml:aan n-heksaania ja sekoitetaan 1
 tunnin ajan jäähauteella jäädyttäen. Valkoiset kiteet
 10 imusuodatetaan ja pestään n-heksaanilla. Suodos haihdute-
 taan ja kromatografoidaan silikageelillä. Saadaan diaste-
 reomeeriseos, joka koostuu pääasiallisesti (3S,5S,13Z)-3-
 hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]dokoseeni-
 happometyyliesteristä, IR: 3473, 1739, 1076, 1024 cm⁻¹.
 15 9.B.g) Kuten edellä olevassa kohdassa D)a) on kuvattu kaa-
 van VI mukaisten esterien valmistuksen yhteydessä saadaan
 diastereomeeriseos, joka koostuu pääasiallisesti (2S,3S,
 5S,13Z)-2-etyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-
 yyli)oksi]-13-dokoseenihappo-metyyliesteristä, välittömänä
 20 öljynä (3S,5S,13Z)-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-
 yyli)oksi]-13-dokoseenihappo-metyyliesteristä ja etyylijo-
 didista.
 9.B.h) Vastaavasti kuten edellä olevassa esimerkissä 2
 saadaan diastereomeeriseos, joka koostuu pääasiallisesti
 25 (2S,3S,5S)-2-etyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-
 yyli)oksi]-dokosaanihappo-metyyliesteristä, IR: 1738,
 1199, 1167, 1132, 1115, 1176, 1023 cm⁻¹ diastereomeeriseok-
 sesta, joka koostuu pääasiallisesti (2S,3S,5S,Z)-2-etyyli-
 3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]-13-doko-
 30 seenihappometyyliesteristä.
 10.B.i) 0,12 g diastereomeeriseosta, joka koostuu pääasi-
 allisesti (2S,3S,5S)-2-etyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-
 2H-pyran-2-yyli)oksi]dokosaanihappo-metyyliesteristä, se-
 koitetaan huoneen lämpötilassa 2,5 ml:ssa metanolipitoista
 35 kaliumhydroksidiliuosta, kunnes reaktio on täydellinen.

Samea liuos kaadetaan 10 ml:aan vettä ja pH saatetaan 2N suolahapolla arvoon 2. Dietyylieetterillä uuttamisen jälkeen kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan. Kromatografioimalla silikageelillä saadaan tulokseksi diastereomeeriseos, joka koostuu pääasiallisesti (2S,3S,5S)-2-etyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]dokosaanihakosta, värittömänä öljynä, IR: 1709 cm^{-1} .

9.B.j) Kuten edellä olevassa kohdassa A.a) on kuvattu kaa-
van IV mukaisten eetterien valmistuksen yhteydessä saa-
daan (3S,4S)-3-etyyli-4-[(S)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]nonadekyyli]-2-oksetanoni diastereomeeriseoksen pääkomponenttina värittömän öljyn muodossa. IR: 1826 cm^{-1} diastereomeeriseoksesta, joka koostuu pääasiallisesti (2S,3S,5S)-2-etyyli-3-hydroksi-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]dokosaanihakosta.

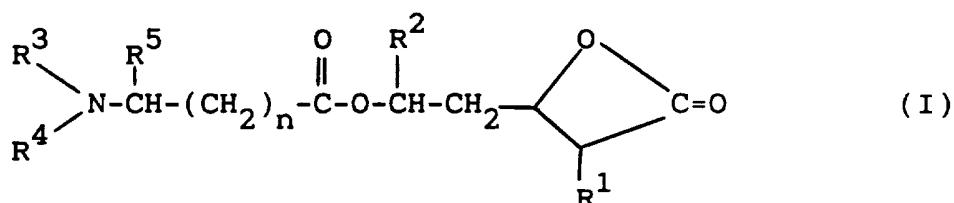
9.B.k) Vastaavasti kuten esimerkissä 8 saadaan (3S,4S)-3-etyyli-4-[(S)-2-hydroksinonadekyyli]-2-oksetanonia, sulamispisteen ollessa 82-84°C (MeOH) (3S,4S)-3-etyyli-4-[(S)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yyli)oksi]nonadekyyli]-2-oksetanonista.

9.B.l) 796 mg N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-L-leusiinia liuotetaan 10 ml:aan metyleenikloridia, jäädytetään 2-3°C:een ja lisätään 309 mg disykloheksyylikarbodi-imidiä. 15 minuutin kuluttua valkoiset kiteet imusuodatetaan ja pestään metyleenikloridilla. Suodos haihdutetaan huoneen lämpötilassa vakuumissa ja jäännös liuotetaan 7 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia (DMF). Tämä liuos lisätään 574 mg:aan (3S,4S)-3-etyyli-4-[(S)-2-hydroksinonadekyyli]-2-oksetanonia ja 22 mg:aan 4-dimetyyliaminopyridiiniä 6 ml:ssa dimetyyliformamidia. Sekoitetaan 30 minuutin ajan. Liuos kaadetaan 100 ml:aan jäävettä ja uutetaan kolme kertaa 20 ml:lla dietyylieetteriä. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan. Sen jälkeen kun on kromatografioitu silikageelillä

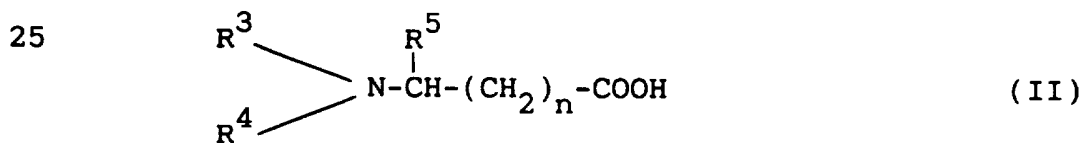
saadaan N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-L-leusiini-(S)-1-
[[(2S,3S)-3-etyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]oktadekyy-
liesteri valkoisina kiteinä, sulamispisteen ollessa 44-
47°C.

Patenttivaatimukset

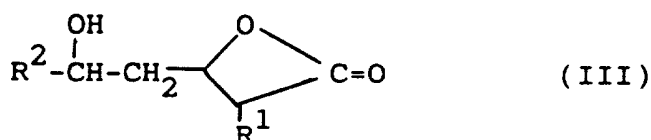
1. Menetelmä kaavan (I) mukaisten terapeuttisesti
 käyttökelpoisten oksetanonien ja näiden oksetanonien ja
 5 heikkojen happojen muodostamien suolojen valmistamiseksi,



jossa R^1 merkitsee mahdollisesti 1 tai 2 kaksoissidoksella
 katkaistua C_{1-17} -alkyyliä tai bentsyyliä, R^2 merkitsee mah-
 dollisesti 1 tai 2 kaksoissidoksella katkaistua C_{1-17} -alkyy-
 15 liä tai ryhmää $\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$, R^3 on vety, formyylili tai asetyy-
 li, R^4 on vety tai C_{1-3} -alkyyli, ja R^5 on vety, bentsyyli,
 C_{1-7} -alkyyli tai $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ tai R^4 muodostaa R^5 :n kanssa ryh-
 män $(\text{CH}_2)_3$, n merkitsee lukua 1 tai 0, jolloin jos n mer-
 kitsee lukua 1, niin R^5 on vety, ja jolloin jos R^3 on for-
 20 myyli ja R^5 on isobutyylili ja samanaikaisesti R^2 on undekyy-
 li tai 2,5-undekadienyyli ja R^1 on n-heksyyli, niin R^4 mer-
 kitsee muuta kuin vetyä, t u n n e t t u siitä, että a)
 esteröidään happo, jolla on kaava

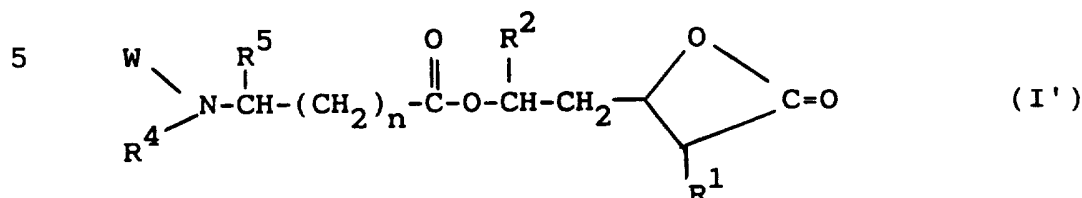


30 tai sen funktionaalinen johdannainen alkoholilla, jolla on
 kaava,



jossa R^1 - R^5 ja n merkitsevät samaa kuin edellä,

b) lohkaistaan aminosuojaryhmä W seuraavan kaavan mukaisesta oksetanonista,



10 jossa R^1 , R^2 , R^5 ja n merkitsevät samaa kuin edellä,

c) tyydyttymättömät ryhmät R^1 ja R^2 mahdollisesti hydrataan katalyyttisesti,

d) saadut kaavan I mukaiset oksetanonit, joissa vähintään toinen R^3 :sta ja R^4 :stä on vety ja R^5 :een mahdollisesti sisältyvä aminoryhmä Y tai Z on tertiäärinen, mahdollisesti C_{1-3} -alkanoyloidaan ja

15

e) saadut kaavan I mukaiset oksetanonit mahdollisesti eristetään niiden suolojen muodossa heikkojen happojen kanssa.

20 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N-formyyli-(S)-leusiini-(S)-1-[[[(2S,3S)-3-etyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-oktadekyyliesteri.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N-formyyli-L-leusiini-1-[(trans-3-etyyli-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]dodekyyliesteri.

25

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N-formyyli-L-leusiini-1-[(trans-3-allyyli-4-okso-2-oksetanyyli)metyyli]dodekyyliesteri.

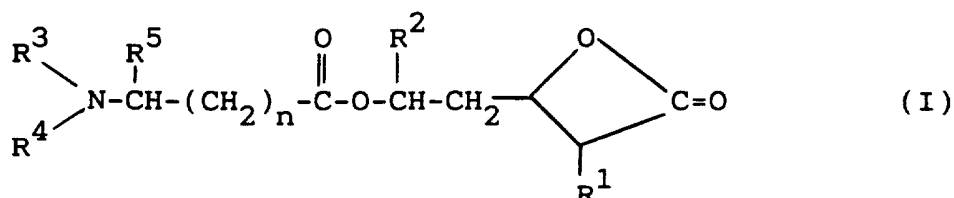
30

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N-formyyli-(S)-leusiini-(R)- α -[[[(2S,3S)-3-etyyli-4-okso-2-oksetanyyli]metyyli]-p-fenoksibentsyyliesteri.

35

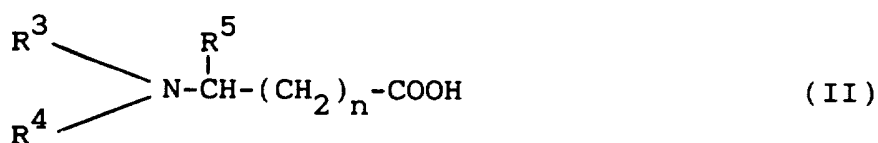
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara oxetanoner med formeln (I) och salter som bildats av dessa oxetanoner och svaga syror

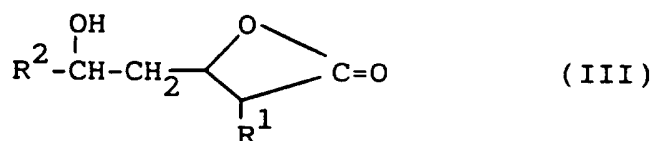


där R¹ betecknar C₁₋₁₇-alkyl, som eventuellt avbrutits med 1 eller 2 dubbelbindningar; eller bensyl, R² betecknar C₁₋₁₇-alkyl, som eventuellt avbrutits med 1 eller 2 dubbelbindningar, eller gruppen -C₆H₄-O-C₆H₅, R³ är väte, formyl eller acetyl, R⁴ är väte eller C₁₋₃-alkyl, och R⁵ är väte, bensyl, C₁₋₇-alkyl eller -(CH₂)₂SCH₃, eller R⁴ tillsammans med R⁵ bildar gruppen (CH₂)₃, n betecknar talet 1 eller 0, varvid ifall n betecknat talet 1, är R⁵ väte, och varvid ifall R³ är formyl och R⁵ är isobutyl och samtidigt R² är undekyl eller 2,5-undekadienyl och R¹ är n-hexyl, betecknar R⁴ annat än väte, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en syra med formeln

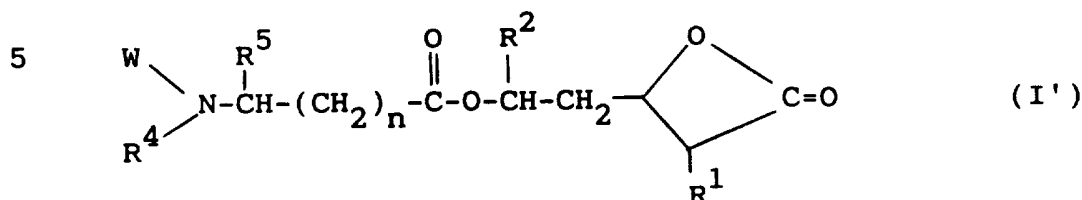


eller ett funktionellt derivat därav esterifieras med en alkohol med formeln



där $R^1 - R^5$ och n betecknar samma som ovan,

b) aminoskyddsgruppen W avspjälks från en oxetanon med följande formel



10 där R^1, R^2, R^5 och n betecknar samma som ovan,

c) de omättade grupperna R^1 och R^2 eventuellt hydreras katalytiskt,

d) de erhållna oxetanonerna med formeln I, i vilka minst den ena av R^3 och R^4 är väte och aminogruppen Y eller Z , som eventuellt inkluderats i R^5 , är tertiär, eventuellt C_{1-3} -alkanoyleras, och

15

e) de erhållna oxetanonerna med formeln I eventuellt isoleras i form av deras salter med svaga syror.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
 20 t e c k n a t därav, att man framställer N-formyl-(S)-leucin-(S)-1-[[[(2S,3S)-3-etyl-4-oxo-2-oxetanyl]metyl]oktadekylester.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att man framställer N-formyl-L-leucin-1-[(trans-3-etyl-4-oxo-2-oxetanyl)metyl]dodekylester.

25

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att man framställer N-formyl-L-leucin-1-[(trans-3-allyl-4-oxo-2-oxetanyl)metyl]dodekylester.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
 30 t e c k n a t därav, att man framställer N-formyl-(S)-leucin-(R)- α -[[[(2S,3S)-3-etyl-4-oxo-2-oxetanyl]metyl]-p-fenoxibensylester.