



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

85144

C (10) Patenttihallitus
Patent- och registerstyrelsen 10 03 1988

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07F 9/28

(21) Patentihakemus - Patentansökning	870558
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	11.02.87
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	11.02.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	14.08.87
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.11.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
13.02.86 CH 578/86 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Ciba-Geigy AG, Basel, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Angst, Christof, 13 Lowell Avenue, Summit, N.J., USA, (US)
 2. Brundish, Derek Edward, 70 Smithbarn, Horsham, West Sussex, United Kingdom, (GB)
 3. Dingwall, John Grey, St. Pantaleonstrasse 16, Nuglar, Switzerland, (CH)
 4. Fagg, Graham Eric, Wendelinsgasse 1, Riehen, Switzerland, (CH)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

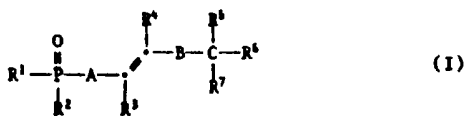
Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten tyydyttymättömien aminohappojen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara omättade aminosyror

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

GB A 2104079 (C 07F 9/38),
Chemical Abstracts, vol. 86 (1977), 52479 h: Agric. Biol. Chem.,
vol. 40 (1976) nro 9, p. 1905-6

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena ovat uudet kaavan I

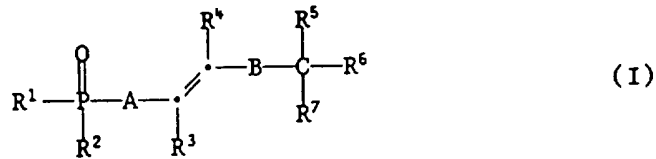


mukaiset tyydyttymättömät aminohapot, jossa kaavassa R¹ merkitsee hydroksia tai eetteröityä hydroksia, R² merkitsee vetyä, alkyylia, hydroksia tai eetteröityä hydroksia, R³ merkitsee vetyä, alkyylia, halogeenialkyylia, hydroksialkyylia, alempialkoksialkyylia, aryylialkyyliä, alempi-alkenyylia, halogeenia tai aryyliä, R⁴ merkitsee vetyä, alkyylia tai aryyliä, R⁵ merkitsee vetyä tai alkyylia, R⁶ merkitsee karboksia, esteröityä tai amidoitua karboksia, R⁷ merkitsee amina tai alkyylillä tai asyyllillä substituotua amina, A merkitsee substituomatonta tai alkyylillä substituotua, 1 - 3 hiiliatomia sisältävää α,ω-alkyleeniä tai sidosta, B merkitsee metyleeniä tai sidosta, edellyttäen, että A on muu kuin sidos, kun B merkitsee sidosta, sekä näiden yhdisteiden suolat. Ne voidaan valmistaa esim. Michaelis-Arbuzov-reaktion mukaisesti ja niitä voidaan käyttää farmakologisina vaikuttavina aineina.

Uppfinningen avser omättade aminosyror med formeln I där R^1 betecknar hydroxi eller företrad hydroxi, R^2 betyder väte, alkyl, hydroxi eller företrad hydroxi, R^3 betyder väte, alkyl, halogenalkyl, hydroxialkyl, lågalkoxialkyl, arylalkyl, lågalkenyl, halogen eller aryl, R^4 betecknar väte, alkyl eller aryl, R^5 betyder väte eller alkyl, R^6 betecknar karboxi, företrad eller amiderad karboxi, R^7 betecknar amino eller med alkyl eller acyl substituerad amino, A betecknar osubstituerad eller med alkyl substituerad α, ω -alkylen med 1 - 3 kolatomer eller en bindning, B betyder metylen eller en bindning, förutsatt, att A inte är en bindning, när B betyder en bindning, samt salter av dessa föreningar. De kan framställas t.ex. enligt Michaelis-Arbuzov-reaktionen och de kan användas som farmakologiska aktivämnen.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten tyydyttymättömien aminohappojen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara omättade aminosyror

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten yhdisteiden, joilla on kaava I



ja niiden suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R^1 merkitsee hydroksia tai alempialkoksia, R^2 merkitsee vetyä, alkyylia, hydroksia tai alempialkoksia, R^3 merkitsee vetyä, alempialkyylia, fenyylia, halogeenifenyylia tai fenyylialempialkyylia, R^4 ja R^5 merkitsevät vetyä tai alempialkyylia, R^6 merkitsee karboksia, alkoksikarbonyyliä, fenyylialempialkoksikarbonyyliä tai hydroksialempialkoksikarbonyyliä, R^7 merkitsee aminoa, monoalempialkyyliaminua, alempialkanoyyliaminoa tai bentsooyyliaminoa, A merkitsee substituomatonta tai alempialkyylillä substituotua, 1 - 3 hiiliatomia sisältävää α, ω -alkyleeniä tai sidosta, B merkitsee metyleeniä tai sidosta, edellyttäen, että A on muu kuin sidos, kun B merkitsee sidosta, ja edelleen edellyttäen, että A on muu kuin etyleeni, kun R^1 ja R^2 merkitsevät hydroksia ja R^3 , R^4 ja R^5 ovat vetyjä ja B on metyleeni, R^6 on karboksi ja R^7 on amino.

Kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät vähintään yhden kiraalisen keskuksen ja ne voivat esiintyä enantiomeereinä tai enantiomeeriseoksina, kuten rasemaatteina, ja mikäli ne sisältävät useamman kuin yhden kiraalisen keskuksen, myös diastereomeereinä tai diastereomeeriseoksina.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden hiili-hiili-kaksoissidos omaa tähteiden R^3 ja R^4 suhteen tai vastaavasti tähteiden

A ja B suhteen trans-konfiguraation, s.o. kaavan I mukaiset yhdisteet ovat E-ryhmän yhdisteitä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^2 merkitsee vetyä, ovat fosfonihapokkeita (engl.: phosphonous acids), sellaiset, joissa R^2 merkitsee alkyyliä, ovat fosfiinihappoja (engl.: phosphinic acids), sellaiset, joissa R^2 merkitsee hydroksia, ovat fosfonihappoja (engl.: phosphonic acids). Etuliitteenä kaavan I mukaisten yhdisteiden nimityksissä, joita nimitetään myös substituoiduiksi karboksyylihappoiksi, käytetään "fosfino" (R^2 merkitsee vetyä), "fosfonyyli" (R^2 merkitsee alkyyliä) ja "fosfono" (R^2 merkitsee hydroksia).

Alkyyli merkitsee tämän keksinnön puitteissa tyydyttynyttä alifaattista hiilivetytähdettä, jossa on esim. korkeintaan 12 hiiliatomia, etenkin esim. korkeintaan 8 hiiliatomia, jolloin viimeksi mainittu alue esitetään myös käsitteellä alempialkyyli.

1 - 3 hiiliatomia sisältävä α, ω -alkyleeni on metyleeni, 1,2-etylenei tai 1,3-propylenei. Alkyylillä substituoitu α, ω -alkyleeni on substituoitu mielivaltaisessa asemassa. Siten alkyylillä substituoitu metyleeni on esim. 1,1-etylenei, 1,1-butylenei tai 1,1-oktylenei, alkyylillä substituoitu 1,2-etylenei on esim. 1,2-propylenei, 1,2-butylenei, 2,3-butylenei, 1,2-pentylenei tai 1,2-nonylenei ja alkyylillä substituoitu 1,3-propylenei on esim. 1,3-butylenei, 1,3-pentylenei tai 1,3-dekylenei.

Asyyllillä substituoitu amino R^7 voi olla asyyliamino tai diasyyliamino. Alkyylillä substituoitu amino R^7 voi olla mono- tai dialempialkyyliamino.

Vastaavassa asyyliaminoryhmässä on alempialkanoyyli esimerkiksi formyyl, asetyyli tai propionyyl.

Erittäin edullisia prodrug-estereitä ovat esim. korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävät alempialkyyliesterit, kuten esim. butyyli- tai etyyliesteri.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden suolat ovat kaavan I mukaisten yhdisteiden ensisijassa farmaseuttisesti käytökelpoisia, ei-toksisia suoloja. Tällaisia suoloja muodostetaan esimerkiksi kaavan I mukaisissa yhdisteissä esiintyvistä karboksiryhmästä ja ne ovat ensisijassa metalli- tai ammoniumsuoloja, kuten alkalimetalli- ja maa-alkalimetallisuoloja, esim. natrium-, kalium-, magnesium- tai kalsiumsuoloja, sekä ammoniumsuoloja, jotka on muodostettu ammoniakin tai sopivien orgaanisten amiinien, kuten alempialkyyliamiinien, esim. metyyliamiinin, dietyyliamiinin tai trietyyliamiinin, hydroksialempialkyyliamiinien, esim. 2-hydroksietyyliamiinin, bis-(2-hydroksietyyli)amiinin, tris-(hydroksimetyyli)metyyliamiinin tai tris(2-hydroksietyyli)-amiinin, karboksyylihappojen emäksisten alifaattisten estereiden, esim. 4-aminobentsoehappo-2-di-etyyliaminoetyyliesterin, alempialkyleeniamiinien, esim. 1-etylipiperidiinin, alempialkyleenidiamiinien, esim. etyleenidiamiinin, sykloalkyyliamiinien, esim. disykloheksyyliamiinin, tai bentsyyliamiinien, esim. N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinin, bentsyyli-trimetyyliammoniumhydroksidin, dibentsyyliamiinin tai N-bentsyyli- β -fenylietyyliamiinin kanssa. Primäärisen tai sekundäärisen aminoryhmän sisältävät kaavan I mukaiset yhdisteet voivat muodostaa myös happoadditiosuoloja, esim. etenkin farmaseuttisesti sopivien epäorgaanisten happojen, kuten halogeenivetyhappojen, esim. kloorivetyhapon tai bromivetyhapon, rikkihapon, typpihapon tai fosforihapon, tai sopivien orgaanisten karboksyyli- tai sulfonihappojen, esim. etikkahapon, propionihapon, merypikahapon, glykolihapon, maitohapon, fumaarihapon, maleiinihapon, viinihapon, oksaalihapon, sitruunahapon, palarypäleahapon, bentsoehapon, mantelihapon, omenahapon, askorbiinihapon, pamoehapon, nikotiinihapon, metaanisulfoni-

hapon, etaanisulfonihapon, hydroksietaanisulfonihapon, bentseenisulfonihapon, 4-tolueenisulfonihapon tai naftaliinisulfonihapon kanssa.

Edellä ja seuraavassa on käytetyillä yleiskäsitteillä seuraavat merkitykset, mikäli niitä ei ole toisin määritetty:

Käsite "alempi" merkitsee, että vastaavasti määritellyt ryhmät tai yhdisteet sisältävät korkeintaan 8, etenkin korkeintaan 4 hiiliatomia.

Alkyyli merkitsee esim. alempialkyyliä, kuten metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, isopropyyliä, n-butyliä, isobutyliä tai tert.-butyyliä, edelleen n-pentyliä, n-heksyyliä, n-heptyliä tai n-oktyliä, etenkin metyyliä, mutta se voi merkitä myös nonyyliä, dekyyliä, undekyyliä tai dodekyliä.

Fenyylialempialkyyli merkitsee ensi sijassa substituointona bentsyyliä tai 1- tai 2-fenyylieytyyliä.

Alempialkoxi merkitsee ensisijassa metoksia, etoksia, n-propoksia, isopropoksia, n-butoksia, isobutoksia tai tert-butoksia.

Halogeenin järjestysluku on korkeintaan 35 ja se on etenkin kloori, edelleen fluori tai bromi, mutta se voi olla myös jodi.

Alempialkoksikarbonyyli on esim. metoksikarbonyyli tai etoksikarbonyyli.

Fenyylialempialkoksikarbonyyli on etenkin bentsyylioksidikarbonyyli tai 1- tai 2-fenyylieytylioksidikarbonyyli.

Monoalempialkyyliamino on esim. metyyliamino, dimetyyliamino tai etyyliamino.

Tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Siten ne ovat esimerkiksi nisäkkäiden N-metyyli-D-asparagiinihappo-(NMDA)-sensitiivisten eksitatiivisten aminohapporeseptoreiden aktiivisia ja selektiivisiä antagonisteja. Tästä syystä niitä voidaan käyttää sairauksien hoitoon, jotka reagoivat NMDA-sensitiivisten reseptoreiden salpaukseen, kuten esim. aivojen verenvähyys, lihasspasmit (spastisuus), konvulsiot (epilepsia), pelkotilat tai maaniset tilat.

Nämä edulliset vaikutukset voidaan osoittaa in vitro- tai in vivo-testijärjestelyissä. Tällöin käytetään etenkin nisäkkäitä, esim. hiiriä, rottia tai apinoita tai tällaisten nisäkkäiden kudoksia tai entsyymipreparaatteja. Yhdisteet voidaan antaa enteraalisesti tai parenteraalisesti, etenkin oraalisesti, tai subkutaanisesti, intravenoosisesti tai intraperitoneaalisesti, esim. gelatiinikapseleina tai vesipitoisten suspensioiden tai liuosten muodossa. Käytettävä in vivo-annos on 0,1 - 600 mg/kg, etenkin 1 - 300 mg/kg. Yhdisteitä voidaan käyttää in vitro vesiliuosten muodossa, jolloin konsentraatiot voivat olla 10^{-4} -molaarisia ja 10^{-8} -molaarisia liuoksia.

NMDA-sensitiivisten eksitatiivisten aminohapporeseptoreiden estävä vaikutus voidaan määrittää in vitro siten, julkaisun G. Fagg ja A. Matus, Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 81, 6876-80 (1984) mukaisesti mitataan, missä määrin estetään L-³H-glutamiinihapon sitoutuminen NMDA-sensitiivisiin reseptoreihin. In vivo voidaan osoittaa estävä vaikutus NMDA-sensitiivisiin eksitatiivisiin aminohapporeseptoreihin siten, että estetään NMDA-indusoidut konvulsiot hiirissä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden antikonvulsiiviset ominaisuudet voidaan osoittaa edelleen niiden tehokkuudella es-tettäessä audiogeenisesti aiheutetut kohtaukset DBA/2-hiirissä (Chapman et al., *Arzneimittel-Forsch.* 34, 1261, 1984).

Antikonvulsiiviset ominaisuudet voidaan osoittaa edelleen keksinnön mukaisten yhdisteiden tehokkuudella sähköshokki-antagonisteina hiiressä tai rotassa.

Viitteen tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden anksiolyyttisestä aktiivisuudesta antaa niiden tehokkuus Cook/Davisonin konflikti-mallissa [*Psychopharmacologia* 15, 159-168 (1968)].

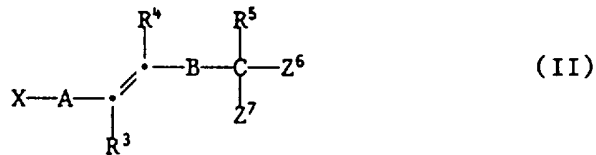
Kaavan I mukaisten yhdisteiden hyvä tehokkuus riippuu suu-ressa määrin kaksoissidoksen konfiguraatiosta. Siten osoit-tautuu julkaisusta *Agric. Biol. Chem.* 41, 573-579 (1979), B.K. Park et al., tunnetun D-2-amino-5-fosfono-3-cis-pen-teenihapon rasemaatti paljon huonommaksi kyvyssään sitou-tua NMDA-sensitiiviseen reseptoriin kuin keksinnön mukai-nen 2-amino-5-fosfono-3-trans-penteenihappo (esimerkki-osassa näitä yhdisteitä nimitetään "E-ryhmän" yhdisteik-si).

Etusijalla ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R³ merkitsee vetyä, alempialkyyliä, fenyyliä tai halogeenife-nyyliä.

Erinomaisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R¹ ja R² merkitsevät hydroksia, R³ merkitsee vetyä tai alempial-kyyliä, R⁴ ja R⁵ merkitsevät vetyä, R⁶ merkitsee karboksia tai alempialkoksikarbonyyliä, R⁷ merkitsee aminoa, A mer-kitsee metyleeniä ja B merkitsee sidosta, sekä näiden yh-disteiden farmaseuttisesti sopivat suolat, etenkin niiden aminoryhmän sisältävän atomin suhteen R-enantiomeerit.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa siinänsä tunnetulla tavalla esim. siten, että

a) kaavan II

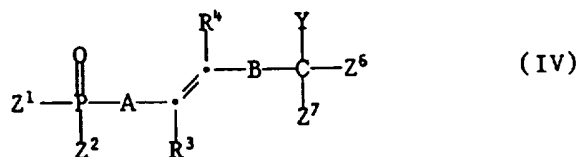


mukainen yhdiste, jossa tähteillä R^3 , R^4 , R^5 , A ja B on kaavan I yhteydessä määritellyt merkitykset, tähteillä Z^6 on tähteen R^6 merkitys tai se merkitsee suojattua karboksia, tähteillä Z^7 on tähteen R^7 merkitys tai se merkitsee suojattua aminoa ja X merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksia, saatetaan reagoimaan kaavan III



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa tähteillä Z^1 on tähteen R^1 merkitys tai se merkitsee suojattua hydroksia, tähteillä Z^2 on tähteen R^2 merkitys tai se merkitsee suojattua vetyä tai suojattua hydroksia ja R merkitsee eetteröivää ryhmää, tai

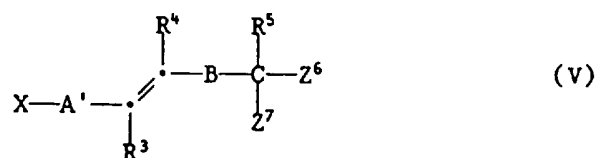
b) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^5 merkitsee vetyä, kaavan IV



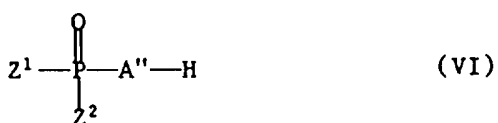
mukaisessa yhdisteessä, jossa tähteillä R^3 , R^4 , A ja B on kaavan I yhteydessä määritelty merkitys, tähteillä Z^1 on tähteen R^1 merkitys tai se merkitsee suojattua hydroksia, tähteillä Z^2 on tähteen R^2 merkitys tai se merkitsee suo-

jattua hydroksia tai suojattua vetyä, tähteellä z^6 on tähteen R^6 merkitys tai se merkitsee suojattua karboksia, tähteellä z^7 on tähteen R^7 merkitys tai se merkitsee suojattua aminoa ja Y merkitsee vedyllä korvattavaa mahdollisesti esteröityä karboksia, korvataan ryhmä Y vedyllä, tai

c) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa A merkitsee substituomatonta tai alkyylillä substituoitua, 2 - 3 hiiliatomia sisältävää α,ω -alkyleeniä ja B merkitsee metyleeniä, kaavan V



mukainen yhdiste, jossa tähteillä R^3 , R^4 , R^5 ja B on kaavan I yhteydessä määritellyt merkitykset, tähteellä z^6 on tähteen R^6 merkitys tai se merkitsee suojattua karboksia, tähteellä z^7 on tähteen R^7 merkitys tai se merkitsee suojattua aminoa, X merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksia ja A' merkitsee substituomatonta tai alkyylillä substituoitua, 1 - 2 hiiliatomia sisältävää α,ω -alkyleeniä, saatetaan reagoimaan kaavan VI



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa tähteellä z^1 on tähteen R^1 merkitys tai se merkitsee suojattua hydroksia, tähteellä z^2 on tähteen R^2 merkitys tai se merkitsee suojattua vetyä tai suojattua hydroksia ja A'' merkitsee substituomatonta tai alkyylillä substituoitua metyleeniä, joka esiintyy metalloidussa muodossa, ja vapautetaan jossakin edellä mainituista menetelmistä mahdollisesti saadussa yhdisteessä suojatut ryhmät, ja haluttaessa saatu kaavan I

mukainen yhdiste, jossa R^6 on karboksi, esteröidään vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^6 on alkoksikarbonyyli, fenyylialkoksikarbonyyli tai hydroksialkoksikarbonyyli, asyloidaan tai alkyloidaan saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^7 on amino, vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^7 on alkanoyyliamino, bent-syyliamino tai monoalempialkyyliamino, muunnetaan saatu kaavan I mukainen vapaa yhdiste suolaksi tai saatu suola vapaaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai haluttaessa erotetaan optinen isomeeri saadun kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen suolan stereoisomeeristen muotojen seoksesta.

Edellä määritellyissä menetelmissä suojatulla hydroksilla ja suojatulla aminolla on esim. edellä suojatun hydroksin tai vast. asyyllillä substituoidun aminon yhteydessä esitetyt merkitykset, etenkin suojattu hydroksi merkitsee tässä alempialkoksia ja suojattu amino alempialkanoyyliaminoa. Eräs toinen edullinen suojatun hydroksin edustaja on esim. trisubstituoitu silyyli, kuten trialempialkyylisilyyli, esim. trimetyylisilyyli tai tert-butyyli-dimetyylisilyyli.

Tämän lisäksi suojattu amino voi olla myös substituoidulla alempialkoksikarbonyylillä substituoitu amino, kuten 2-halogeenialempialkoksikarbonyylillä, esim. 2,2,2-trikloorietoksikarbonyylillä, 2-kloorietoksikarbonyylillä, 2-bromietoksikarbonyylillä tai 2-jodietoksikarbonyylillä, tai 2-(tris-substituoitu-silyyli)-etoksikarbonyylillä, kuten 2-trialempialkyyli-silyylietoksikarbonyylillä, esim. 2-trimetyylisilyylietoksikarbonyylillä tai 2-(di-n-butyyli-metyyli-silyyli)-etoksikarbonyylillä, tai 2-triaryyli-silyylietoksikarbonyylillä, kuten 2-trifenyyli-silyylietoksikarbonyylillä substituoitu amino tai eetteröity merkaptoamino tai silyyliamino, tai se voi esiintyä enamino-, nitro- tai atsidoryhmänä.

Eetteröity merkaptoryhmä on ensisijassa mahdollisesti alempialkyyllillä, kuten metyyllillä tai tert-butyylillä, alempialkoksilla, kuten metoksilla, halogeenilla, kuten kloorilla tai bromilla ja/tai nitrolla substituoitu fenyyllitioaminoryhmä tai pyridyyllitioaminoryhmä. Vastaavia ryhmiä ovat esimerkiksi 2- tai 4-nitrofenyyllitioamino tai 2-pyridyyllitioamino.

Silyyliaminoryhmä on ensisijassa orgaaninen silyyliamino-ryhmä. Näissä piiatomi sisältää substituentteina etenkin alempialkyylin, esim. metyylin, etyylin, n-butyylin tai tert-butyylin, edelleen aryylin, esim. fenyylin. Sopivia silyyliryhmiä ovat ensisijassa trialempialkyyllisilyyli, etenkin trimetyyllisilyyli tai dimetyyli-tert-butyylisilyyli.

Enaminoryhmät sisältävät 2-aseman kaksoissidoksessa elektroneja puoleensa vetäviä substituentteja, esimerkiksi karbonyyliryhmän. Tämän tyyppisiä suojaryhmiä ovat esimerkiksi 1-asyyli-alempialk-1-en-2-yyli-tähteet, joissa asyyli merkitsee esim. alempialkaanikarboksyylihapon, esim. etikkahapon, mahdollisesti esim. alempialkyyllillä, kuten metyyllillä tai tert-butyylillä, alempialkoksilla, kuten metoksilla, halogeenilla, kuten kloorilla ja/tai nitrolla substituoidun bentsoehapon, tai etenkin hiilihappopuoliesterin, kuten hiilihappo-alempialkyyli-esterin, esim. -metyylipuoliesterin tai -etyylipuoliesterin vastaavaa tähdettä, kuten alempialken-1-eenia, etenkin 1-propeenia. Vastaavia suojaryhmiä ovat ensisijassa 1-alempialkanoyyli-prop-1-en-2-yyli, esim. 1-asetyyli-prop-1-en-2-yyli, tai 1-alempialkoksikarbonyyli-prop-1-en-2-yyli, esim. 1-etoksikarbonyyli-prop-1-en-2-yyli.

Suojattu karboksi on suojattu tavanomaisesti esteröidyssä muodossa, jolloin esteriryhmä on helposti lohkaistavissa pelkistävässä, kuten hydrogenolyttisissä, tai solvolyyt-

tisissä, kuten asidolyttisissä tai hydrolyyttisissä, kuten happamasti, emäksisesti tai neutraalisti hydrolyyttisissä olosuhteissa. Suojattu karboksiryhmä voi olla edelleen fysiologisissa olosuhteissa lohkaistava tai helposti joksikin toiseksi funktionaalisesti muunnettava karboksiryhmä, kuten joksikin toiseksi esteröidyksi karboksiryhmäksi muunnetteva esteröity karboksiryhmä.

Tällaiset esteröidyt karboksiryhmät sisältävät esteröivinä ryhminä ensisijassa 1-asemassa haarautuneita tai 1- tai 2-asemassa sopivasti substituoituja alempialkyyliiryhmiä. Etusijalla, esteröidyssä muodossa esiintyviä karboksiryhmiä ovat mm. alempialkoksikarbonyyli, esim. metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, 2-propoksikarbonyyli tai tert-butoksikarbonyyli, ja 1 - 3 aryyliähdettä tai yhden monosyklisen heteroaryylitähteen sisältävä (hetero-)aryyli-metoksikarbonyyli, jolloin nämä on mahdollisesti mono- tai polysubstituoitu esim. alempialkyyllillä, kuten tert-alempialkyyllillä, esim. tert-butyylillä, halogeenilla, esim. kloorilla ja/tai nitrolla. Esimerkkeinä tällaisista ryhmistä mainittakoon mahdollisesti, esim. edellä mainitulla tavalla substituoitu bentsyylioksikarbonyyli, esim. 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli, mahdollisesti, esim. yllä esitetyllä tavalla substituoitu difenyylietoksikarbonyyli, esim. difenyylietoksikarbonyyli tai trifenyylietoksikarbonyyli, tai mahdollisesti yllä esitetyllä tavalla substituoitu pikolyylioksikarbonyyli, esim. 4-pikolyylioksikarbonyyli, tai furfuryylioksikarbonyyli, kuten 2-furfuryylioksikarbonyyli.

Suojattu vety Z^1 on suojattu sinänsä tunnetulla tavalla, kuten esimerkiksi julkaisussa EP-A-0 009 348 esitetyllä tavalla. Vastaavat suojaryhmät ovat etenkin kaavan $-C(C_{1-4}\text{-alkyyli})(OR^a)(OR^b)$ mukaisia ryhmiä, etenkin kaavan $-CH(OR^a)(OR^b)$ mukaisia ryhmiä, joissa kaavoissa R^a ja R^b merkitsevät kumpikin C_{1-4} -alkyyliä. Erittäin sopiva on ryhmä $-CH(OC_2H_5)_2$.

Reaktiokykyinen esteröity hydroksiryhmä, kuten X, on vahvalla orgaanisella hapolla esteröity hydroksiryhmä, kuten esim. alifaattisella tai aromaattisella sulfonihapolla (kuten alempialkaanisulfonihapolla, etenkin metaanisulfonihapolla, trifluorimetaanisulfonihapolla, etenkin bentseenisulfonihapolla, p-tolueenisulfonihapolla, p-bromibentseenisulfonihapolla ja p-nitrobentseenisulfonihapolla) tai vahvalla epäorgaanisella hapolla, kuten etenkin rikkihapolla, tai halogeenivetyhapolla, kuten kloorivetyhapolla tai etenkin edullisesti jodivetyhapolla tai bromivetyhapolla esteröity hydroksiryhmä.

Menetelmässä a) eetteröivä ryhmä R merkitsee esim. fenyylialempialkyyliä, etenkin trisubstituoitua silyyliä, kuten trialempialkyylisilyyliä tai mieluummin alkyyliä. Reaktio suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla, etenkin Michaelis-Arbuzov-reaktion tunnetuissa olosuhteissa.

Tämän menetelmän erään muunnelman mukaisesti esim. kaavan III mukaisen trialkyylifosfiitin, kuten trietyylifosfiitin reaktiota etenkin kaavan II mukaisten yhdisteiden kanssa, joissa A merkitsee sidosta, voidaan katalysoida sopivalla tavalla, kuten VIII. sivuryhmän metallin halogenidilla, etenkin nikkeli-, palladium- tai platinahalogenidilla, etenkin nikkelikloridilla.

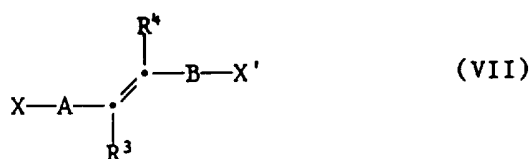
Tässä menetelmässä, mikäli ryhmistä z^1 , z^2 , z^6 ja z^7 useampi merkitsee suojattua ryhmää, nämä voidaan valita edullisesti siten, että ne voidaan vapauttaa yhdessä ainoassa vaiheessa. Kyseeseen tulevat olosuhteet, joissa suojatut ryhmät vapautetaan, ovat etenkin hydrolyyttisiä olosuhteita, kuten hapan hydrolyysi, esim. halogeenivetyhapoilla, kuten suolahapolla, etenkin lämmittäen.

Loppuvaiheet suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla, jolloin etenkin kaksi puhdistusvaihetta on osoittautunut edul-

liseksi. Joko raakatuote voidaan muuntaa helposti haihtuvaksi johdannaiseksi, esim. silyloimalla, ja ottaa sellaisenaan talteen tislaamalla, minkä jälkeen desilyloidaan. Tai raakatuotteeseen lisätään väliaine, joka reagoi ylimääräisen hapon, kuten halogeenivetyhapon kanssa ja poistaa sen näin. Kysymykseen tulevat esim. yhdisteet, joihin voi liittyä vastaava happo, esim. alempialkyleenioksidit (epoksidit), kuten propyleenioksidi.

On edullista suorittaa tämä menetelmä kaavan II ja III mukaisilla yhdisteillä, joissa tähteillä R^3 , R^4 , R^5 , A ja B on kaavan I yhteydessä määritelty merkitys, Z^1 merkitsee suojattua hydroksia, Z^2 merkitsee alempialkyyliä, suojattua vetyä tai suojattua hydroksia, R merkitsee alempialkyyliä, Z^6 merkitsee suojattua karboksia, Z^7 merkitsee suojattua aminoa ja X merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksia, ja reaktion jälkeen, jossa yhdiste RX vapautuu, vapautetaan suojatut ryhmät. Tällöin merkitsevät etenkin Z^1 alempialkoksia, Z^2 alempialkyyliä, dialempialkoksiaalempialkyyliä tai alempialkoksia, R alempialkyyliä, Z^6 alempialkoksikarbonyyliä, Z^7 formyyliminoina ja X halogeenia.

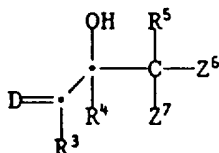
Kaavan II mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esim. siten, että N-suojatut aminomalonihappoesterit saatetaan reagoimaan kaavan VII



mukaisten yhdisteiden kanssa sinänsä tunnetulla tavalla, jossa kaavassa X ja X' merkitsevät toisistaan riippumatta reaktiokykyistä esteröityä hydroksia. Näin saadut yhdisteet II' voidaan muuntaa kaavan II mukaisiksi yhdisteiksi siten, että ne esim. dekarboksyloidaan menetelmässä b) esitetyllä tavalla.

Kaavan III mukaiset lähtöyhdisteet ovat etenkin trialkyyli-
livosfiitteja ($Z^1 =$ alkoksi, $Z^2 =$ alkoksi, $R =$ alkyyli)
tai alkyylifosfonihapokedialkyyliestereitä ($Z^1 =$ alkoksi,
 $Z^2 =$ alkyyli, $R =$ alkyyli). Ne ovat tunnettuja tai ne
voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti.

Kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa A merkitsee mahdolli-
sesti alkyylillä substituotua metyleeniä, B on sidos, X
merkitsee halogeenia ja Z^7 merkitsee formyyliminoaa, voi-
daan valmistaa esim. siten, että α,β -tyydyttymätön aldehy-
di, esim. akroleiini tai metakroleeni saatetaan reagoimaan
 α -isosyaanietikkahappojohdannaisen, kuten esim. α -isosyaa-
nietikkahappoalempialkyyliesterin kanssa. Sopivasti kata-
lysoiden, kuten alempiarvoisilla metallisuoloilla, esim.
metallioksidoilla tai metallihalogenideilla, kuten sinkki-
kloridilla, kadmiumkloridilla, hopeaoksidilla tai etenkin
kuparioksidilla, saadaan näin sinänsä tunnetulla tavalla
5-vinyyl-2-oksatsoliini-4-karboksyylihappojohdannaisia,
esim. -estereitä, jotka voidaan muuntaa avoketjuisiksi
kaavan IX



(IX)

mukaisiksi yhdisteiksi, jossa kaavassa D merkitsee mahdol-
lisesti alkyylillä substituotua metylideeniä. Nämä yhdis-
teet voidaan puolestaan muuntaa selektiivisen halogenoin-
nin, kuten bromauksen tai kloorauksen avulla, etenkin jääh-
dyttäen ja siirtäen kaksoissidos allyylisiirrolla kaavan
II mukaisiksi yhdisteiksi.

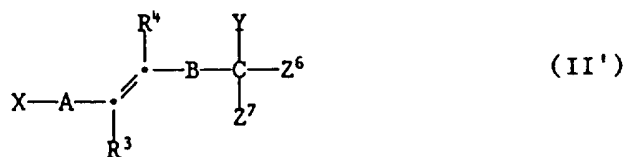
Menetelmässä b) ryhmä Y merkitsee karboksia tai esteröityä
karboksia, kuten edellä on määritelty, etenkin alempial-
koksikarbonyyliä. Ryhmän Y korvaaminen vedyllä voi tapah-
tua esimerkiksi olosuhteissa, joissa ensin esteröity kar-

boksi saippuoidaan ja tämän jälkeen karboksi korvataan vedyllä (dekarboksylointi), kuten hydrolyyttisissä olosuhteissa, kuten happamalla hydrolyysillä, esim. halogeeniveytyhapoilla, kuten suolahapolla, mieluummin lämmittäen. Tässä menetelmässä, mikäli ryhmistä Z^1 , Z^2 , Z^6 ja Z^7 useimmat merkitsevät suojattuja ryhmiä, nämä voidaan edullisesti valita siten, että ne voidaan vapauttaa yhdessä vaiheessa, jossa jo saadaan aikaan saippuointi ja dekarboksylointi.

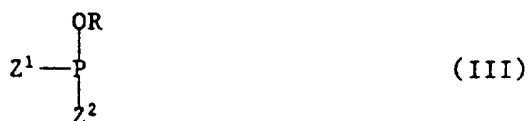
Ryhmän Y korvaaminen vedyllä voi tapahtua myös ilman edeltävää saippuointia dealkoksikarbonylointina, esimerkiksi julkaisun A.P. Krapcho, Tetrahedron Letters 957 (1973) mukaisesti, kuten kuumentamalla vesipitoisessa aproottisessa liuottimessa, kuten dimetyylisulfoksidissa alkalihalogenidin, kuten natriumkloridin läsnäollessa.

On edullista suorittaa tämä menetelmä kaavan IV mukaisilla yhdisteillä, joissa tähteillä R^3 , R^4 , A ja B on kaavan I yhteydessä määritelty merkitys, Z^1 merkitsee suojattua hydroksia, Z^2 merkitsee alempialkyyliä, suojattua vetyä tai suojattua hydroksia, Z^6 merkitsee suojattua karboksia, Z^7 merkitsee suojattua aminoa ja Y merkitsee vedyllä korvattavaa mahdollisesti esteröityä karboksiryhmää, ja yhteisesti vaiheessa, jossa ryhmä Y korvataan vedyllä, vapautetaan suojatut ryhmät. Tällöin etenkin Z^1 merkitsee alempialkoksia, Z^2 merkitsee alempialkyyliä, dialempialkoksialempialkyyliä tai alempialkoksia, Z^6 ja Y merkitsevät alempialkoksikarbonyyliä ja Z^7 merkitsee alempialkanoxyliaminoa.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esim. menetelmän a) mukaisesti siten, että kaavan II'



mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan III



mukaisen yhdisteen kanssa, joissa kaavoissa kaikilla tähteillä on edellä esitetyt merkitykset. Kaavan II' mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa puolestaan kaavan VII mukaisesta yhdisteestä ja N-suojatusta aminomalonihappoesteristä menetelmässä b) esitetyllä tavalla.

Menetelmässä c) ryhmä -A"-H on alkyyliryhmä, joka voidaan metalloida sopivalla emäksellä, kuten organoalkalimetalliyhdisteellä, esim. butyyllitiumilla -asemassa fosforin suhteen. Vastaavasti metalloitu kaavan VI mukainen yhdiste voidaan sitten alkyloida sinänsä tunnetulla tavalla kaavan V mukaisella yhdisteellä.

Kaavan V mukaisten yhdisteiden valmistus voidaan suorittaa kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistuksen mukaisesti. Kaavan VI mukaiset yhdisteet ovat alkyylifosfonihappodialkyyliestereitä (Z^1 ja Z^2 = alkoksi) tai fosfiinihappoestereitä (Z^1 = alkoksi, Z^2 = alkyyli). Nämä yhdisteet ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla.

Saadun kaavan I mukaisen yhdisteen muuntamiseksi joksikin toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi voidaan suorittaa seuraavat muunnokset:

Aminoryhmä voidaan alkyloida ja/tai aminoryhmä voidaan asyloida ja/tai vapaa karboksi voidaan esteröidä.

Aminoryhmän muuntamiseksi alkyyliaminoryhmäksi aminoryhmä voidaan alkyloida substitutiivisesti esim. reaktiokykyisellä esteröidyllä alkanolilla, kuten alkyylihalogenidilla, tai pelkistyksen avulla käyttämällä pelkistysaineena aldehydiä tai ketonia, sekä katalyyttisesti aktivoitua vetyä, tai formaldehydin ollessa kyseessä edullisesti muura-haishappoa.

Kaavan I mukaiset vapaat karboksyylihapot tai niiden suolat voidaan muuntaa sopivilla alkoholeilla tai niiden vastaavilla johdannaisilla tunnettujen menetelmien mukaisesti vastaaviksi estereiksi, s.o. kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, jotka esiintyvät esim. alempialkyyli-, aryylialem-alkyyli-, alempialkanoyylioksimetyyli- tai alempialkoxi-karbonsyylialem-pialkyyliesterinä.

Esteröimiseksi karboksyylihappo voidaan saattaa suoraan reagoimaan diatsoalkaanin, etenkin diatsometaanin, tai vastaavan alkoholin kanssa vahvasti happaman katalysaattorin (esim. halogeenivetyhapon, rikkihapon tai orgaanisen sulfonihapon) ja/tai dehydratisoivan väliaineen (esim. di-sykloheksyylikarbodiimidin) läsnäollessa. Vaihtoehtoisesti karboksyylihappo voidaan muuntaa reaktiokykyiseksi johdannaiseksi, kuten reaktiokykyiseksi esteriksi tai sekaanhydridiksi esim. happohalogenidilla (esim. etenkin happokloridilla) ja tämä aktivoitu välituote saatetaan reagoimaan halutun alkoholin kanssa. Fosforiin sidotun hydroksin esteröinnit voidaan suorittaa edellä esitetyllä tavalla tai jollakin muulla sinänsä tunnetulla tavalla.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^7 merkitsee aminoa, voidaan muuntaa yhdisteiksi, joissa R^7 merkitsee asyyli-aminoa, esim. käyttämällä vastaavaa happoanhydridiä tai

halogenidia tai päinvastoin menetelmillä, jotka kuuluvat tekniikan tasoon ja joita on esitetty tässä suojaryhmien yhteydessä.

Edellä esitetyt reaktiot suoritetaan vakio menetelmien mukaisesti käyttämällä laimentimia, etenkin sellaisia, jotka ovat reaktioaineiden suhteen inerttejä ja jotka muodostavat liuottimia, katalysaattoreiden, kondensaatioaineiden tai vast. muiden väliaineiden läsnäollessa tai ilman tällaisia aineita ja/tai inertissä atmosfäärissä, alhaisissa lämpötiloissa, huoneen lämpötilassa tai korotetuissa lämpötiloissa, etenkin käytetyn liuottimen kiehumispisteessä, atmosfäärissä tai superatmosphäärissä paineessa.

Riippuen lähtöaineiden valinnasta ja menetelmistä uudet yhdisteet voivat esiintyä jonkin mahdollisen optisen isomeerin tai niiden seosten muodossa, esimerkiksi riippuen asymmetristen hiiliatomien määrästä, puhtaina optisina isomeereinä, kuten antipodeina, tai optisten isomeerien seoksina, kuten rasemaatteina, tai diastereoisomeerien seoksina, joista antipodit voidaan haluttaessa erottaa.

Saadut diastereoisomeerien seokset ja rasemaattien seokset voidaan erottaa aineosien fysikaalis-kemiallisten erojen perusteella tunnetulla tavalla puhtaiksi isomeereiksi, diastereoisomeereiksi tai rasemaateiksi, esim. kromatografian ja/tai jakokiteytyksen avulla.

Saadut rasemaatit (raseemiset diastereoisomeerit) voidaan erottaa edelleen optisiksi antipodeiksi sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi kiteyttämällä uudelleen optisesti aktiivisesta liuottimesta, mikro-organismien avulla tai saattamalla hapan lopputuote reagoimaan optisesti aktiivisen emäksen kanssa, joka muodostaa suolaja raseemisen hapon kanssa, ja erottamalla tällä tavalla saadut suolat, esimerkiksi niiden erilaisten liukenevuuk-

sien perusteella diastereoisomeereiksi, joista antipodit voidaan vapauttaa sopivien väliaineiden vaikutuksessa. Emäksiset raseemiset tuotteet voidaan erottaa samalla tavalla antipodeiksi, esim. erottamalla niiden diastereoisomeerisistä suoloista, esim. jakokiteyttämällä niiden d- tai l-tartraatit. Mitkä tahansa raseemiset välituotteet tai lähtöaineet voidaan erottaa vastaavalla tavalla.

Lopuksi keksinnön mukaiset yhdisteet saadaan joko vapaassa muodossa tai suolojensa muodossa. Mikä tahansa saatu emäs voidaan muuntaa vastaavaksi happoadditiosuolaksi, etenkin käyttämällä farmaseuttisesti sopivaa happoa tai anioninvaihtopreparaattia, tai saadut suolat voidaan muuntaa vastaaviksi vapaiksi emäksiksi, esimerkiksi käyttämällä vahvempaa emästä, kuten metalli- tai ammoniumhydroksidia tai emäksistä suolaa, esim. alkalimetallihydroksidia tai -karbonaattia, tai kationinvaihtopreparaattia. Kaavan I mukainen yhdiste voidaan muuntaa myös vastaavaksi metalli- tai ammoniumsuolaksi. Näitä ja muita suoloja, esimerkiksi pikraatteja voidaan käyttää myös saatujen emästen puhdistukseen. Emäs muunnetaan suoloiksi, suolat erotetaan ja emäkset vapautetaan suoloista. Johtuen vapaiden yhdisteiden ja suolojen muodossa esiintyvien yhdisteiden läheisistä suhteista, kun tässä hakemuksessa puhutaan yhdisteestä, tarkoitetaan myös tämän yhdisteen vastaavaa suolaa, edellyttäen, että tämä on olosuhteiden mukaisesti mahdollista tai mielekästä.

Yhdisteet sekä niiden suolat voidaan saada myös hydraattiansa muodossa tai ne voivat sisältää muita kiteytykseen käytettyjä liuottimia.

Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet voivat olla lääkeaktiiviaineina farmaseuttisissa valmisteissa, jotka on tarkoitettu enteraaliseen, kuten oraaliseen tai rektaaliseen, ja parenteraaliseen käyttöön nisäkkäille, mukaan

lukien ihmisille sairauksien hoitamiseksi tai estämiseksi, jotka reagoivat NMDA-reseptoreiden salpaukseen, kuten esim. aivojen verenvähyys, lihasspasmit (spastisuus), konvulsiot (epilepsia), pelkotilat tai maaniset tilat. Ne sisältävät tehokkaan määrän farmakologisesti aktiivista kavaanin I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti sopivaa suolaa yksinään tai yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti sopivan kantoaineen kanssa.

Keksinnön mukaisia farmakologisesti aktiivisia yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisten koostumuksen valmistamiseksi, jotka sisältävät tehokkaan määrän niitä yksinään tai sekoitettuna täyteaineiden tai kantoaineiden kanssa, jotka soveltuvat enteraaliseen tai parenteraaliseen käyttöön. Etenkin käytetään tabletteja tai gelatiinikapseleita, jotka sisältävät aktiivisen aineosan a) laimentimien, esim. laktoosin, dekstroosin, sakkaroosin, mannitiin, sorbiitin, selluloosan ja/tai glysiinin, b) voiteluaineiden, esim. piidioksidin, talkin, steariinihapon, sen magnesium- tai kalsiumsuolan ja/tai polyeteeniglykolin kanssa, tabletit voivat sisältää myös c) sideaineita, esim. magnesiumaluminiumsilikaattia, tärkkelystahnaa, gelatiinia, traganttia, metyyliiselluloosaa, natriumkarboksimeytyyliiselluloosaa ja/tai polyvinyylipyrrolidonia, halutaessa d) hajottavia tai hienontavia aineita, esim. tärkkelyksiä, agaria, algiinihappoa tai sen natriumsuolaa, tai kuohuseoksia, ja/tai e) absorptioaineita, väriaineita, maakuaineita ja makeutusaineita. Injektoitavat valmisteet ovat mieluummin isotonisia vesipitoisia liuoksia tai suspensioita, ja suppositoriot valmistetaan edullisesti rasvaemulsioista tai -suspensioista. Nämä valmisteet voivat olla steriloituja ja/tai ne voivat sisältää apuaineita, kuten säilöntä-, stabilointi-, kostutus- tai emulgointiaineita, liukoiseksi tekeviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai puskureita. Lisäksi ne voivat sisältää myös muita terapeuttisesti arvokkaita aineita.

Nämä valmisteet valmistetaan tavanomaisilla sekoitus-, granulointi- tai vast. päällystysmenetelmillä ja ne sisältävät n. 0,1% - 100%, etenkin n. 1% - n. 50% aktiivista aineosaa. Yksittäisannos noin 50 - 70 g painavalle nisäk-käälle voi olla n. 1 - 500 mg, etenkin noin 10 - 500 mg aktiivista aineosaa.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä eivätkä ne ole rajoittavia. Lämpötilat on esitetty Celsius-asteina, ja kaikki osat ovat paino-osia. Mikäli toisin ei ole mainittu, kaikki haihdutukset suoritetaan alennetussa paineessa, etenkin n. 2 - 13 kilopascalissa (kPa).

Esimerkki 1: 10 g E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-5-dietyylifosfono-4-penteenihappoetyyliesteriä ja 300 ml 6N suolahappoa kuumennetaan 6 tunnin ajan palautusjäähdyttäen ja tämän jälkeen haihdutetaan tyhjössä 70°:ssa. Jäännös silyloidaan kuumentamalla 6 tunnin ajan palautusjäähdyttäen 100 ml:lla heksametyylidisilatsaania argonatmosfäärisä, suodatetaan kirkkaaksi ja suodos haihdutetaan tyhjössä 50°:ssa. Jäännös fraktioidaan suurtyhjössä (siirtymä 126 - 129°:ssa, 0,13 Pa) ja tämän jälkeen desilyloidaan vedellä. Tuotelius konsentroidaan ja tuote suodatetaan pois. Kiteytetään uudelleen vedestä, jolloin saadaan E-2-amino-5-fosfono-4-penteenihappo, sp. 219 - 220°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

73,0 g asetaminomalonihappodietyyliesteriä liuotetaan 400 ml:aan etanolista natriummetylaattiliuosta (400 ml EtOH:ta ja 7,73 g natriumia). Lisätään 56 g E-1,3-diklooripropeenä huoneenlämpötilassa ja tämän jälkeen kuumennetaan 2 1/2 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Jäähdyttämisen jälkeen natriumkloridi suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan. Kiteyttämällä uudelleen saatu keltainen öljy dietyylietteristä saadaan E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-5-kloori-4-penteenihappoetyyliesteri, sp. 73 - 74°.

10 g E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-5-kloori-4-pentteenihappoetyyliesteriä ja 8,6 g trietyylifosfiittia ja 0,3 g vedetöntä nikkelikloridia kuumennetaan 6 tunnin ajan 180°:ssa autoklaavissa. Ylimääräinen trietyylifosfiitti poistetaan tislaamalla ja jäännös puhdistetaan pylväskrotoğrafian avulla (piihappogeeli/asetoni), jolloin saadaan E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-5-dietyylifosfono-4-pentteenihappoetyyliesteri värittömänä öljynä, ¹H-NMR (CDCl₃): 3,30 (dd, 2H, C(3)-H); 5,76 (dd, 1H, C(5)-H); 6,42 (ddt, 1H, C(4)-H).

Esimerkki 2: Hydrolysoimalla E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-5-(O-etyyli-metyylifosfonyyli)-4-pentteenihappoetyyliesteri esimerkissä 1 esitetyllä tavalla saadaan E-2-amino-5-metyylifosfonyyli-4-pentteenihappo, sp. 222°.

Lähtöaine valmistetaan siten, että E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-5-kloori-4-pentteenihappoetyyliesteri saatetaan reagoimaan esimerkissä 1 esitetyllä tavalla, jolloin trietyylifosfiitin sijasta käytetään metyylifosfonihappodietyyliesteriä. Saadun E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-5-(O-etyyli-metyylifosfonyyli)-4-pentteenihappoetyyliesterin sp. on 66 - 67°.

Esimerkki 3: Hydrolysoimalla E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-5-(O-etyyli-butyylifosfonyyli)-4-pentteenihappoetyyliesteri esimerkissä 1 esitetyllä tavalla saadaan E-2-amino-5-butyylifosfonyyli-4-pentteenihappo, sp. 232 - 233°.

Lähtöaine valmistetaan siten, että E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-5-kloori-4-pentteenihappoetyyliesteri saatetaan reagoimaan esimerkissä 1 esitetyllä tavalla, jolloin trietyylifosfiitin sijasta käytetään butyylifosfonihappodietyyliesteriä. Näin saadan E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-5-(O-etyylibutyylifosfonyyli)-4-pentteenihappoetyyliesterin sp. on 50 - 51°.

Esimerkki 4: Hydrolysoimalla E-2-asetamino-2-etokskarbo-
nyyli-5-(O-etyyli-oktyylifosfonyyli)-4-penteenihappoetyy-
liesteri esimerkissä 1 esitetyllä tavalla saadaan E-2-
amino-5-oktyylifosfonyyli-4-penteenihappo, sp. 221 - 223°.

Lähtöaine valmistetaan siten, että E-2-asetamino-2-etoksi-
karbonyyli-5-kloori-4-penteenihappoetyyliesteri saatetaan
reagoimaan esimerkissä 1 esitetyllä tavalla, jolloin tri-
etyylifosfiitin sijasta käytetään oktyylifosfonihappo-
dietyyliesteriä. E-2-asetamino-2-etokskarbonyyli-5-(O-
etyyli-oktyylifosfonyyli)-4-penteenihappoetyyliesteri saa-
daan viskoosina öljynä.

Esimerkki 5: Hydrolysoimalla E-2-asetamino-2-etokskarbo-
nyyli-5-(O-etyyli-dodekyylifosfonyyli)-4-penteenihappo-
etyyliesteri esimerkissä 1 esitetyllä tavalla saadaan E-
2-amino-5-dodekyylifosfonyyli-4-penteenihappo, sp. 211°.

Lähtöaine valmistetaan siten, että E-2-asetamino-2-etoksi-
karbonyyli-5-kloori-4-penteenihappoetyyliesteri saatetaan
reagoimaan esimerkissä 1 esitetyllä tavalla, jolloin tri-
etyylifosfiitin sijasta käytetään dodekyylifosfonihappo-
dietyyliesteriä. E-2-asetamino-2-etokskarbonyyli-5-(O-
etyyli-dodekyylifosfonyyli)-4-penteenihappoetyyliesteri
saadaan viskoosina öljynä.

Esimerkki 6: 12,0 g E-2-asetamino-2-etokskarbonyyli-6-
dietyylifosfono-4-hekseenihappoetyyliesteriä ja 300 ml 6N
suolahappoa sekoitetaan 16 tunnin ajan palautusjäähdyttäen
ja tämän jälkeen haihdutetaan tyhjössä 70°:ssa. Jäännös
liuotetaan 100 ml:aan etanolia, siihen lisätään 10 ml pro-
pyleenioksidia, tuote suodatetaan pois. Kiteytetään uudel-
leen vedestä, jolloin saadaan E-2-amino-6-fosfono-4-hek-
seenihappo, sp. 244 - 246°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

12,0 g asetaminomalonihappodietyyliesteriä deprotonoidaan 3,8 g:lla natriumhydriä (öljydispersio, 55 - 60%) 150 ml:ssa tetrahydrofuraania. Lisätään 34 g E-1,4-dibromi-2-buteenia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen sekoitetaan 4 tunnin ajan palautusjäähdyttämällä. Jäähdyttämisen jälkeen suodatetaan pois natriumbromidista ja suodos haihdutetaan. E-1,4-dibromi-2-buteenin ylimäärä tislataan pois tyhjöissä. Saatu keltainen öljy puhdistetaan pylväskromatografiolla (piihappogeeli, tolueeni/etikkaesteri 6:4), minkä jälkeen kiteyttämällä uudelleen dietyylietteristä saadaan E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-6-bromi-4-hekseenihappoetyyliesteri, sp. 74 - 75°.

14,0 g E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-6-bromi-4-hekseenihappoetyyliesteriä ja 10 g trietyylifosfiittia sekoitetaan 25 ml:ssa tolueenia 6 tunnin ajan palautusjäähdyttämällä. Liuos haihdutetaan ja trietyylifosfiitin ylimäärä poistetaan tislamalla tyhjöissä. Jäännös puhdistetaan pylväskromatografian avulla (piihappogeeli, asetoni), minkä jälkeen saadaan E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-6-dietyyli-4-hekseenihappoetyyliesteri vaaleankeltaisena öljynä. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,56 (dd, 2H, C(6)-H); 3,08 (dd, 2H, C(3)-H).

Esimerkki 7: Hydrolysoimalla E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-6-(O-etyyli-metyylifosfonyyli)-4-hekseenihappoetyyliesteri esimerkissä 6 esitetyllä tavalla saadaan E-2-amino-6-metyylifosfonyyli-4-hekseenihappo, sp. 145 - 150°.

Lähtöaine valmistetaan siten, että E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-6-bromi-4-hekseenihappoetyyliesteri saatetaan reagoimaan esimerkissä 6 esitetyllä tavalla, jolloin trietyylifosfiitin sijasta käytetään metyyli-4-hekseenihappo-

dietyyliesteriä. E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-6-(O-etyyli-metyylifosfonyyli)-4-hekseenihappoetyyliesteri saadaan värittömänä öljynä. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,4 (d, 3H, P- CH_3); 2,56 (dd, 2H, C(6)-H); 3,08 (dd, 2H, C(3)-H).

Esimerkki 8: Hydrolysoimalla E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-6-(O-etyyli-butyylifosfonyyli)-4-hekseenihappoetyyliesteri esimerkissä 6 esitetyllä tavalla saadaan E-2-amino-6-butyylifosfonyyli-4-hekseenihappo, sp. 216° propenyleenioksi-käsittelyn jälkeen.

Lähtöaine valmistetaan siten, että E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-6-bromi-4-hekseenihappoetyyliesteri saatetaan reagoimaan esimerkissä 6 esitetyllä tavalla, jolloin trietyylifosfiitin sijasta käytetään butyylifosfonihappodietyyliesteriä. E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-6-(O-etyyli-butyylifosfonyyli)-4-hekseenihappoetyyliesteri saadaan kellertävänä öljynä. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,94 (t, 3H, $-\text{CH}_3$); 2,56 (dd, 2H, C(6)-H); 3,08 (dd, 2H, C(3)-H).

Esimerkki 9: Hydrolysoimalla E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-6-(O-etyyli-oktyylifosfonyyli)-4-hekseenihappoetyyliesteri esimerkissä 6 esitetyllä tavalla saadaan E-2-amino-6-oktyylifosfonyyli-4-hekseenihappo, sp. 209 - 210° propyleenioksidi-käsittelyn jälkeen.

Lähtöaine valmistetaan siten, että E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-6-bromi-4-hekseenihappoetyyliesteri saatetaan reagoimaan esimerkissä 6 esitetyllä tavalla, jolloin trietyylifosfiitin sijasta käytetään oktyylifosfonihappodietyyliesteriä. Saadaan E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-6-(O-etyyli-oktyylifosfonyyli)-4-hekseenihappoetyyliesteri. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,90 (t, 3H, CH_3); 2,56 (dd, 2H, C(6)-H); 3,08 (dd, 2H, C(3)-H).

Esimerkki 10: Hydrolysoimalla E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-6-(O-etyyli-dodekyylifosfonyyli)-4-hekseenihappo-

etyyliesteri esimerkissä 6 esitetyllä tavalla saadaan E-2-amino-6-dodekyylifosfonyyli-4-hekseenihappo, sp. 197 - 200° propyleenioksidi-käsittelyn jälkeen.

Lähtöaine valmistetaan siten, että E-2-asetamino-2-etoksi-karbonyyli-6-bromi-4-hekseenihappoetyyliesteri saatetaan reagoimaan esimerkissä 6 esitetyllä tavalla, jolloin tri-etyylifosfiitin sijasta käytetään dodekyylifosfonihappo-dietyyliesteriä. Näin saadaan E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-6-(O-dodekyylifosfonyyli)-4-hekseenihappoetyyli-esteri. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,90 (2, 3H, $-\text{CH}_3$); 2,56 (dd, 2H, C(6)-H); 3,08 (dd, 2H, C(3)-H).

Esimerkki 11: 10 g E-2-N-asetyylimetyyliamino-2-etoksi-karbonyyli-5-dietyylifosfono-4-penteenihappoetyyliesteriä ja 300 ml 6N suolahappoa sekoitetaan 16 tunnin ajan palautusjäähdyttäen ja tämän jälkeen haihdutetaan tyhjössä 70°:ssa. Jäännös silyloidaan (200 ml heksaanimetyyliidi-silatsaania, 6 tunnin ajan palautusjäähdyttäen) ja haihdutetaan tyhjössä 50°:ssa. Jäännös jaetaan suurtyhjössä (siirtymä 128 - 130°:ssa, 0,13 Pa) ja tämän jälkeen desilyloidaan vedellä. Haihdutetaan kuiviin, minkä jälkeen saadaan E-2-metyyliamino-5-fosfono-4-penteenihappo, sp. 140° (haj.).

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

34,8 g N-metyyliasetaminomalonihappodietyyliesteriä deprotonoidaan 120 ml:ssa etanolista natriummetylaattiliuosta (120 ml etanolia ja 3,5 g natriumia). Lisätään 50 g E-1,3-diklooripropeenia ja 6 g natriumjodidia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen sekoitetaan 24 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Jäähdyttämisen jälkeen natriumkloridi suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan 70°:ssa tyhjössä. Jakotislamalla suurtyhjössä saadaan E-2-N-asetyylimetyyliamino-2-etoksikarbonyyli-5-kloori-4-penteenihappoetyyliesteri, kp. 135 - 138° (8 Pa).

20 g E-2-N-asetyylimetyyliamino-2-etoksykarbonyyli-5-kloori-4-penteenihappoetyyliesteriä ja 16,3 g trietyyli-fosfiittia ja 0,5 g nikkelikloridia (vedetöntä) kuumennetaan 10 tunnin ajan 180°:ssa autoklaavissa. Trietyylifosfiitin ylimäärä poistetaan tislamalla ja jäännös puhdistetaan pylväskromatografian avulla (piihappogeeli, aseton), minkä jälkeen saadaan E-2-N-asetyylimetyyliamino-2-etoksykarbonyyli-5-dietyylifosfono-4-penteenihappoetyyli-esteri värittömänä öljynä. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,00 (s, 3H, N-CH₃), 3,15 (d, 2H, C(3)-H).

Esimerkki 12: 6,5 g E-2-N-asetyylimetyyliamino-2-etoksykarbonyyli-6-dietyylifosfono-4-hekseenihappoetyyliesteriä ja 300 ml 6N suolahappoa sekoitetaan 16 tunnin ajan palautusjäähdyttämällä ja tämän jälkeen haihdutetaan tyhjöissä 70°:ssa. Jäännös silyloidaan (100 ml heksametyylidisilatsaania, 5 tunnin ajan palautusjäähdyttämällä) ja haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös jaetaan suurtyhjöissä (siirtymä 170°:ssa, 0,4 Pa) ja tämän desilyloidaan etanolilla ja suodatetaan. Kiteyttämällä uudelleen veden ja etanolin seoksesta (1:1) saadaan E-2-metyyliamino-6-fosfono-4-hekseenihappo, sp. 232°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

20 g N-metyyliasetaminomalonihappodietyyliesteriä ja 3,8 g natriumhydridiä (55%:sta) kuumennetaan 400 ml:ssa tetrahydrofuraania 30 minuutin ajan palautusjäähdyttämällä. Lisätään 37 g E-1,4-dibromi-2-buteenia huoneenlämpötilassa ja sekoitetaan 26 tunnin ajan palautusjäähdyttämällä. Jäähdyttämisen jälkeen natriumbromidi suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan 70°C:ssa. Ylimääräinen dibromibuteeni poistetaan tyhjöissä 100°:ssa. Jäännös puhdistetaan pylväskromatografialla (piihappogeeli, etikkaesteri), jolloin saadaan E-2-N-asetyylimetyyliamino-2-etoksykarbonyyli-6-bromi-4-hekseenihappoetyyliesteri värittömänä öljynä. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,00 (s, 3H, N-CH₃); 3,95 (d, 2H, C(3)-H).

6,1 g E-2-N-asetyylimetyyliamino-3-etoksikarbonyyli-6-bromi-4-hekseenihappo-etyyliesteriä ja 5,6 g trietyylifosfiittia sekoitetaan 20 tunnin ajan 120°:ssa. Ylimääräinen trietyylifosfiitti poistetaan tislamalla ja jäännös puhdistetaan pylväskromatografialla (piihappogeeli, asetoni), jolloin saadaan E-2-N-asetyylimetyyliamino-2-etoksikarbonyyli-6-dietyylifosfono-4-hekseenihappoetyyliesteri värittömänä öljynä. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,00 (s, 3H, N- CH_3); 2,57 (dd, 2H, C(6)-H); 2,96 (m, 2H, C(3)-H).

Esimerkki 13: 3,5 g E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-7-dietyylifosfono-4-hepteenihappoetyyliesteriä ja 40 ml 6N suolahappoa sekoitetaan 70 tunnin ajan 80°:ssa, minkä jälkeen haihdutetaan tyhjöissä 70°:ssa. Jäännös silyloidaan (50 ml heksaanimetyylidisilatsaania, 16 tunnin ajan palautusjäähdyttäen) ja tämän jälkeen haihdutetaan tyhjöissä 50°:ssa. Jäännös jaetaan suurtyhjöissä (siirtymä 200°:ssa, 0,13 Pa) ja tämän jälkeen desilyloidaan vedellä. Haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan E-2-amino-7-fosfono-4-hepteenihappo, sp. 125° (haj.).

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

7,6 g metyylifosfonohappodietyyliesteriä ja 75 ml n-butyylilitiumia (1,6 molaarinen heksaanissa) deprotonoidaan 30 ml:ssa tetrahydrofuraania -50°:ssa. Sekoitetaan tunnin ajan, minkä jälkeen lisätään tipoittain 17,5 g 30 ml:ssa tetrahydrofuraania olevaa E-2-asetamino-2-etoksikarbonyyli-6-bromi-4-hekseenihappoetyyliesteriä tunnin kuluessa -50°:ssa. Tämän jälkeen keltainen liuos lämmitetään hitaasti huoneenlämpötilaan ja sekoitetaan vielä 2 tunnin ajan. Lisätään 30 ml vettä 0 - 5°:ssa, minkä jälkeen uutetaan dietyylieetterillä, orgaaniset uutteen kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan 50°:ssa. Jäännös puhdistetaan pylväskromatografialla (piihappogeeli, kloroformi/asetoni 1:1), jolloin saadaan E-2-asetamino-2-etoksi-

karbonyyli-7-dietyylifosfono-4-hepteenihappoetyyliesteri vaaleankeltaisena öljynä. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,00 (d, 2H, C(3)-H); 5,23/5,54 (kumpikin dt, 2H, C(4)-H ja C(5)-H).

Esimerkki 14: 1,0 g E-2-amino-7-fosfono-4-hepteenihappoa suspendoidaan 20 ml:aan n-butyylialkoholia, reaktioon johdetaan kuivaa kloorivetykaasua ja seosta sekoitetaan 7 tunnin ajan 60° :ssa. Haihdutetaan tyhjöissä 60° :ssa, minkä jälkeen jäännös liuotetaan veteen, lisätään 3 ml propyleenioksidia ja haihdutetaan. Kiteytetään uudelleen pienestä määrästä vettä, jolloin saadaan E-2-amino-7-fosfono-4-hepteenihappobutyyliesteri, sp. 186° .

Esimerkki 15:

a) 5,0 g E-2-amino-5-fosfono-4-penteenihappoa lisätään 60 ml:aan kyllästettyä metanolista kloorivetykaasuliuosta. Kaasua johdetaan edelleen reaktioon 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, sitten sekoitetaan 2 tunnin ajan 40° :ssa ja tämän jälkeen haihdutetaan 40° :ssa. Jäännös liuotetaan 30 ml:aan metanolia, siihen lisätään propyleenioksidia ja sakka suodatetaan pois. Kiteytetään uudelleen veden ja metanolin seoksesta (1:5), jolloin saadaan E-2-amino-5-fosfono-4-penteenihappometyyliesteri, sp. $219 - 220^\circ$.

b) 5,0 g E-2-amino-5-fosfono-4-penteenihappoa lisätään 60 ml:aan etanolia ja kyllästetään kloorivetykaasulla 2 1/2 tunnin ajan 40° :ssa. Haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan 10 ml:aan etanolia, lisätään 10 ml propyleenioksidia ja sakka suodatetaan pois. Kiteytetään uudelleen veden ja etanolin seoksesta (3:7), jolloin saadaan E-2-amino-5-fosfono-4-penteenihappoetyyliesteri, sp. 234° .

c) 3,0 g E-2-amino-5-fosfono-4-penteenihappoa suspendoidaan 60 ml:aan n-butanolia ja kyllästetään kloorivetykaasulla 3 tunnin ajan 50° :ssa Haihduttamisen jälkeen jäännös

liuotetaan 20 ml:aan n-butanolia, lisätään 10 ml propyleenioksidia ja sakka suodatetaan pois. Kiteytetään uudelleen vedestä, jolloin saadaan E-2-amino-5-fosfono-4-penteenihappobutyyliesteri, sp. 239°.

d) 3,0 g E-2-amino-5-fosfono-4-penteenihappoa suspendoidaan 20 ml:aan n-oktanolia ja kyllästetään kloorivetykaasulla 5 tunnin ajan 70°:ssa. Seos konsentroidaan tyhjössä 70°:ssa puoleen sen määrästä, lisätään 50 ml dietyyliesteriä ja 10 ml propyleenioksidia ja suodatetaan. Kiteytetään uudelleen veden ja etanolin seoksesta (1:1), jolloin saadaan E-2-amino-5-fosfono-4-penteenihappo-oktyyliesteri, sp. 236°.

e) 3,0 g E-2-amino-5-fosfono-4-penteenihappoa suspendoidaan 20 ml:aan etyleeniglykolia ja kyllästetään kloorivetykaasulla 4 tunnin ajan 70°:ssa. Liuokseen, josta kaasu on poistettu, lisätään 10 ml propyleenioksidia ja 20 ml etanolia ja suodatetaan. Kuivatetaan tyhjössä (50°, 10 tuntia), jolloin saadaan E-2-amino-5-fosfono-4-penteenihappo-2-hydroksietyyliesteri, sp. 197°.

Esimerkki 16:

a) 2,5 g E-2-amino-5-fosfono-4-penteenihappoa saatetaan 2N natriumhydroksidilla pH-arvoon 9,5. 15 minuutin kuluessa lisätään tipoitain 2,6 g asetanihydriä huoneenlämpötilassa. Sekoitetaan vielä tunnin ajan huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen seos puhdistetaan ioninvaihdinkromatografialla (Dowex 50W x 8/H₂O). Näin saadaan E-2-asetamino-5-fosfono-4-penteenihappo, sp. 148° (haj.).

b) 2,0 g:aan E-2-amino-5-fosfono-4-penteenihappoa lisätään 20,5 ml 2N natriumhydroksidia ja 0°:ssa lisätään tipoitain 1,44 g bentsoyylidikloridia. Sekoitetaan kahden tunnin ajan 0°:ssa ja kahden tunnin ajan huoneenlämpötilassa,

minkä jälkeen haihdutetaan tyhjössä 40°:ssa. Jäännös liuotetaan 20 ml:aan vettä, tehdään kons. suolahapolla kongonpunaksi, suodatetaan kirkkaaksi ja haihdutetaan. Kiteytetään uudelleen vedestä, jolloin saadaan E-2-bentsoyyliamino-5-fosfono-4-penteenihappo, sp. 240°.

Esimerkki 17: 8,22 g E-2-formyyliamino-5-dietyylifosfono-3-penteenihappoetyyliesteriä liuotetaan 170 ml:aan 6N suolahappoa ja kuumennetaan 22 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Haihdutetaan tyhjössä, minkä jälkeen öljyinen jäännös otetaan pieneen määrään etanolia ja seos haihdutetaan puolestaan tyhjössä. Tämä toimenpide toistetaan vielä kaksi kertaa. Näin saatu jäännös liuotetaan 15 ml:aan etanolia ja siihen lisätään tipoittain 20 ml etanoli/propyleenioksidia (1:1). Muodostuva ruskehtava sakka suodatetaan pois ja puhdistetaan ioninvaihdinkromatografialla (Dowex 50W x 8/H₂O). Haihduttamisen ja lyofilisoinnin jälkeen saadaan E-2-amino-5-fosfono-3-penteenihappo valkoisena amorfisena jauheena. ¹H-NMR (D₂O). 2,39 (dd, 2H, C(5)-H); 4,27 (d, 1H, C(2)-H); 5,53 (m, 1H, C(3)-H); 5,87 (m, 1H, C(4)-H), sp. etanoli/vedestä suoritetun uudelleenkiteyttämisen jälkeen 191 - 192°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

1,6 g punaista kupari(I)oksidia laitetaan 200 ml:aan bentseeniä. Sekoittaen tehokkaasti tähän suspensioon lisätään tipoittain 10 minuutin kuluessa liuos, jossa on 140 g isosyaanietikkahappoetyyliesteriä ja 84 g juuri tislattua akroleiinia 200 ml:ssa bentseeniä. Reaktiolämpötila pidetään tällöin jäällä jäähdyttäen 30 - 32°:ssa. Lisäyksen loputtua seos pidetään eksotermian päättymiseen asti 30 - 32°:ssa ja tämän jälkeen sitä sekoitetaan tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Ylimääräinen kupari(I)oksidi suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan tyhjössä 30°:ssa. Jäännökseen lisätään 600 ml eetteriä, suodatetaan Celiten läpi ja

haihdutetaan tyhjöissä kuiviin. Näin saadaan 5-vinyyli-2-oksatsoliini-4-karboksyylihappoetyyliesteri vaaleankeltaisena öljynä, kp. 100 - 110° (5,3 Pa).

128 g 5-vinyyli-2-oksatsoliini-4-karboksyylihappoetyyliesteriä liuotetaan 70 ml:aan tetrahydrofuraania ja sitten lisätään 27,4 g vettä ja 3,5 g trietyyliamiinia. Reaktio-seosta sekoitetaan 62 tunnin ajan 65 - 70°:ssa ja otetaan jäähdyttämisen jälkeen 200 ml:aan dikloorimetaania. Liuos kuivataan magnesiumsulfaatin päällä (200 g), suodatetaan ja haihdutetaan tyhjöissä. Jäljelle jäänyt viskoosi öljy puhdistetaan pylväskromatografiolla (piihappogeeli, heksaani/etikkaesteri 3:2), jolloin saadaan 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-penteenihappoetyyliesteri diastereomeeriseoksena, sp. 50 - 51°.

2,0 g 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-penteenihappoetyyliesteriä, joka on 80 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytetään -78°:seen. Lisätään tipoittain 2,5 ml tionyylibromidia niin hitaasti, että reaktiolämpötila ei nouse yli -78°:n. Lisäyksen loputtua reaktioliuosta lämmitetään n. 3 tunnin kuluessa 0°:seen ja sitä sekoitetaan tässä lämpötilassa 2,5 tunnin ajan. Oranssinkeltainen liuos kaadetaan tämän jälkeen 300 ml:aan kylmää (5 - 10°) kyllästettyä vesipitoista natriumvetykarbonaattiliuosta ja uutetaan dikloorimetaanilla. Orgaaniset uutteet kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjöissä huoneenlämpötilassa. Jäljelle jäävä öljy liuotetaan 20 ml:aan trietyylifosfiittia ja kuumennetaan 2 tunnin ajan tyhjöissä (10 kPa) palautusjäähdyttäen (55°). Ylimääräinen trietyylifosfiitti tislataan tämän jälkeen pois suurtyhjöissä. Puhdistamalla pylväskromatografisesti (piihappogeeli, etikkaesteri/heksaani (2:1), sitten etikkaesteri) saadaan E-2-formyyliamino-5-dietyylifosfono-3-penteenihappoetyyliesteri vaaleankeltaisena öljynä. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,62 (m, 2H, C(5)-H); 5,19 (m, 1H, C(2)-H), 5,75 (m, 2H, C(3)-H) ja C(4)-H).

Esimerkki 18: Hydrolysoimalla E-2-formyyliamino-4-metyyli-5-dietyylifosfono-3-penteenimetyyliesteri esimerkissä 17 esitetyllä tavalla saadaan E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappo, $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 1,73 (s, 3H, CH_3); 4,55 (s, 1H, C(2)-H).

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Saattamalla isosyaanietikkahappoetyyliesteri reagoimaan metakroleiinin kanssa esimerkissä 17 esitetyllä tavalla ja jakotislaamalla tämän jälkeen saadaan 5-(2-propenylyli)-2-oksatsoliini-4-karboksylihappoetyyliesteri värittömänä öljynä, kp. 110 - 130° (5,3 Pa).

Hydrolysoimalla 5-(2-propenylyli)-2-oksatsoliini-4-karboksylihappoetyyliesteri esimerkissä 17 esitetyllä tavalla saadaan 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-metyyli-4-penteenihappoetyyliesteri, sp. 67°.

Saattamalla 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-metyyli-4-penteenihappoetyyliesteri reagoimaan tionyylibromidin kanssa ja käsittelemällä tämän jälkeen trietyylifosfiitilla esimerkissä 17 esitetyllä tavalla saadaan E-2-formyyliamino-4-metyyli-5-dietyylifosfono-3-penteenihappoetyyliesteri vaaleankeltaisena öljynä.

Esimerkki 19: Hydrolysoimalla E-2-formyyliamino-5-(O-etyyli-metyylifosfonyyli)-3-penteenihappoetyyliesteri esimerkissä 17 esitetyllä tavalla saadaan propyleenioksidilla suoritettun saostuksen jälkeen E-2-amino-5-metyyli-fosfonyyli-3-penteenihappo amorfisena valkoisena jauheena. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 2,55 (dd, 2H, C(5)-H); 4,38 (d, 1H, C(2)-H); 5,64 (m, 1H, C(3)-H); 5,91 (m, 1H, C(4)-H).

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Saattamalla E-2-formyyliamino-3-hydroksi-4-penteenihappo-etyyliesteri reagoimaan tionyylibromidin kanssa ja käsittelemällä tämän jälkeen metyylifosfonihappodietyyli-estereillä trietyylifosfiitin sijasta esimerkissä 17 esitetyllä tavalla saadan E-2-formyyliamino-5-(O-etyyli-metyylifosfonyyli)-3-penteenihappoetyyliesteri värittömänä öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,63 (dd, 2H, C(5)-H); 5,1 (m, 1H, C(2)-H); 5,75 (m, 2H, C(3)-H ja C(4)-H).

Esimerkki 20: 25 g E-2-formyyliamino-5-O-etyyli-dietoksi-metyylifosfonyyli-3-penteenihappoetyyliesteriä ja 500 ml 6N suolahappoa sekoitetaan 16 tunnin ajan palautusjäähdyttäen ja tämän jälkeen haihdutetaan tyhjössä 70° :ssa. Jäännös suspendoidaan 100 ml:aan 95%:sta etanoli/vettä, lisätään 20 ml propyleenioksidia, sitten tuote suodatetaan. Kiteytetään uudelleen vedestä, jolloin saadaan E-2-amino-5-fosfino-3-penteenihappo, sp. 139 - 140° .

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

10 g 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-penteenihappoetyyliesteriä, joka on 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, jäähdytetään -78° :seen. Sitten lisätään tipoitain 12,7 g tionyylikloridia siten, että reaktiolämpötila ei nouse yli -78° :een. Tämän jälkeen reaktioliuos lämmitetään 3 tunnin kuluessa -20° :seen ja sitä sekoitetaan 3 tunnin ajan tässä lämpötilassa.

Keltainen liuos kaadetaan tämän jälkeen 300 ml:aan kylmää (5°) kylmää vesipitoista natriumvetykarbonaatti-liuosta ja uutetaan dikloorimetanilla. Orgaaniset uuttet kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan 30° :ssa tyhjössä. Jäännös esipuhdistetaan pylväskromatografiolla (piihappogeeli, etikkaesteri), jäljelle jäävä vaaleankel-

tainen öljy liuotetaan 10 ml:aan tetrahydrofuraania. Lisätään 17,0 g dietoksimetyylifosfonihappo-etyyli-trimetyylisilyyliesteriä, minkä jälkeen sekoitetaan 24 tunnin ajan 35°:ssa. Tummankeltainen liuos kaadetaan tämän jälkeen 100 ml:aan kylmää (5°) kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta ja uutetaan dikloorimetaanilla. Orgaaniset uutteen kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjöissä 30°:ssa. Jäännös puhdistetaan pylväskromatografiolla (piihappogeeli, etikkaesteri/metanoli), jolloin saadaan E-2-formyyliamino-5-O-etyyli-dietoksimetyylifosfonyyli-3-penteenihappoetyyliesteri vaaleankeltaisena öljynä. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,70 (m, 2H, C(5)-H); 4,68 (q, 1H, C(2)-H); 5,20 (m, 1H, (C-P)-H), 5,80 (m, 2H, C(3)-H ja C(4)-H).

Esimerkki 21:

a) 1,0 g E-2-amino-5-fosfino-3-penteenihappoa suspendoidaan 20 ml:aan etanolia ja kyllästetään kloorivetykaasulla 2 tunnin ajan 65°:ssa. Haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan 10 ml:aan etanolia, lisätään 10 ml propyleenioksidia ja sakka suodatetaan pois. Kiteytetään uudelleen vesi/asetonista 1:1, jolloin saadaan E-2-amino-5-fosfino-3-penteenihappoetyyliesteri, sp. 172 - 173°.

b) 1,0 g E-2-amino-5-fosfino-3-penteenihappoa suspendoidaan 20 ml:aan n-butanolia ja kyllästetään kloorivetykaasulla 3 tunnin ajan 60°:ssa. Haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan 15 ml:aan n-butanolia, lisätään 10 ml propyleenioksidia ja sakka suodatetaan pois. Kiteytetään uudelleen vesi/asetonista 1:1, jolloin saadaan E-2-amino-5-fosfino-3-penteenihappobutyliesteri, sp. 160 - 161°.

Esimerkki 22:

- a) 2,0 g E-2-amino-fosfono-3-penteenihappoa laitetaan 50 ml:aan etanolia ja kyllästetään kloorivetykaasulla 2,5 tunnin ajan 50°:ssa. Haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan 18 ml:aan etanolia, lisätään 18 ml propyleenioksidia ja sakka suodatetaan pois. Kiteytetään uudelleen veden ja etanolin seoksesta (1:3), jolloin saadaan 2-amino-5-fosfono-3-penteenihappoetyyliesteri, sp. 167 - 168°.
- b) 2,0 g E-2-amino-5-fosfono-3-penteenihappoa suspendoidaan 40 ml:aan n-butanolia ja kyllästetään kloorivetykaasulla 3 tunnin ajan 40°:ssa. Haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan 30 ml:aan n-butanolia, lisätään 15 ml propyleenioksidia ja sakka suodatetaan pois. Kiteytetään uudelleen veden ja asetonin 1:1-seoksesta, jolloin saadaan E-2-amino-5-fosfono-3-penteenihappobutyyliesteri, sp. 160 - 161°.
- c) 2,0 g E-2-amino-5-fosfono-3-penteenihappoa suspendoidaan 30 ml:aan n-oktanolia ja kyllästetään kloorivetykaasulla 4 tunnin ajan 70°:ssa. Seos haihdutetaan tyhjässä 70°:ssa puoleen tilavuudestaan, siihen lisätään 50 ml dietyylieetteriä ja 15 ml propyleenioksidia ja suodatetaan. Kiteytetään uudelleen vesi/asetonista 1:1, jolloin saadaan E-2-amino-5-fosfono-3-penteenihappo-oktyyliesteri, sp. 161 - 162°.
- d) 2,0 g 2-amino-5-fosfono-3-penteenihappoa suspendoidaan 15 ml:aan 1-dodekanolia ja 25 ml:aan tetrahydrofuraania ja kyllästetään kloorivetykaasulla 4 tunnin ajan 50°:ssa. Seos vapautetaan tyhjässä 50°:ssa tetrahydrofuraanista, lisätään 40 ml asetonin ja 20 ml propyleenioksidia ja suodatetaan. Sekoitetaan vesi/asetonista 1:1, jolloin saadaan E-2-amino-5-fosfono-3-penteenihappododekyyliesteri, sp. 158 - 159°.

e) 1,5 g E-2-amino-5-fosfono-3-penteenihappoa suspendoidaan 30 ml:aan n-propanolia ja kyllästetään kloorivetykaasulla 2,5 tunnin ajan 50°:ssa. Haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan 15 ml:aan n-propanolia, lisätään 15 ml propyleenioksidia ja sakka suodatetaan pois. Kiteytetään uudelleen veden ja asetonin seoksesta 1:3, jolloin saadaan E-2-amino-5-fosfono-3-penteenihappopropyliesteri, sp. 161 - 162°.

f) 1,5 g 2-amino-5-fosfono-3-penteenihappoa suspendoidaan 30 ml:aan n-pentanolia ja kyllästetään kloorivetykaasulla 3 tunnin ajan 50°:ssa. Haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan 15 ml:aan n-pentanolia, lisätään 15 ml propyleenioksidia ja sakka suodatetaan pois. Kiteytetään uudelleen vesi/asetonista 1:1, jolloin saadaan E-2-amino-5-fosfono-3-penteenihappopentyliesteri, sp. 160 - 161°.

e) 1,5 g E-2-amino-5-fosfono-3-penteenihappoa suspendoidaan 30 ml:aan iso-butanolia ja kyllästetään kloorivetykaasulla 3,5 tunnin ajan 70°:ssa. Haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan 10 ml:aan iso-butanolia, lisätään 10 ml propyleenioksidia ja sakka suodatetaan pois. Kiteytetään uudelleen veden ja asetonin seoksesta 1:1, jolloin saadaan E-2-amino-5-fosfono-3-penteenihappoisobutyliesteri, sp. 163 - 164°.

h) 1,5 g E-2-amino-5-fosfono-3-penteenihappoa suspendoidaan 30 ml:aan sek-butanolia ja kyllästetään kloorivetykaasulla 4 tunnin ajan 75°:ssa. Haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan 10 ml:aan 2-butanolia, lisätään 10 ml propyleenioksidia ja sakka suodatetaan pois. Kiteytetään uudelleen veden ja asetonin 1:1-seoksesta, jolloin saadaan E-2-amino-5-fosfono-3-penteenihappo-sek-butyliesteri, sp. 169 - 170°.

Esimerkki 23: 1000 kapselin valmistus, jotka sisältävät 10 mg esimerkin 6 mukaista aktiivista ainetta ja joiden koostumus on seuraava:

E-2-amino-6-fosfono-4-hekseenihappoa	10,0 g
maitosokeria	207,0 g
modifioitua tärkkelystä	80,0 g
magnesiumstearaattia	3,0 g

Menetelmä: Kaikki jauhemaiset aineosat seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 0,6 mm. Sitten vaikuttava aine laiteetaan sopivaan sekoittimeen ja sekoitetaan homogeeniseksi ensin magnesiumstearaatin kanssa, sitten maitosokerin ja tärkkelyksen kanssa. Gelatiinikapselit n:o 2 täytetään 300 mg:lla tätä seosta, jolloin käytetään kapselintäyttökoneita.

Vastaavalla tavalla valmistetaan kapseleita, jotka sisältävät 10 - 200 mg jotakin toista tässä julkaistua ja esimerkeissä esitettyä yhdistettä.

Esimerkki 24: 10.000 tabletin valmistus, jotka sisältävät 10 mg esimerkin 6 mukaista aktiivista ainetta ja joiden koostumus on seuraava:

E-2-amino-6-fosfono-4-hekseenihappoa	100,00 g
maitosokeria	2.353,00 g
maissitärkkelystä	125,00 g
polyeteeniglykolia 6000	150,00 g
magnesiumstearaattia	40,00 g
puhdistettua vettä	q.s.

Menetelmä: Kaikki jauhemaiset aineosat seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 0,6 mm. Sitten vaikuttava aine sekoitetaan maitosokerin, magnesiumstearaatin ja tärkkelyksen puolen määrän kanssa sopivassa sekoittimessa. Loput tärk-

kelyksestä suspendoidaan 65 ml:aan vettä ja suspensio lisätään polyeteeniglykolin 260 ml:ssa vettä olevaan kiehuvaan liuokseen. Saatu tahna lisätään jauheisiin, ja granuloidaan mahdollisesti lisäämällä vielä vettä. Granulaattia kuivatetaan yön yli 35°:ssa, seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 1,2 mm ja puristetaan tableteiksi, joissa on murtoura.

Vastaavalla tavalla valmistetaan tabletteja, jotka sisältävät 10 - 200 mg jotakin toista tässä julkaistua ja esimerkeissä esitettyä yhdistettä.

Esimerkki 25: Hydrolysoimalla E-2-formyyliamino-4-metyyli-5-dimetyylifosfono-3-penteenihappoetyyliesteri esimerkissä 17 esitetyllä tavalla saadaan E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappo. ¹HNMR ks. esim. 18. Esifraktioissa saadaan sivutuotteena E-2-amino-4-metyyli-5-metyylifosfono-3-penteenihappo, sp. 149 - 150°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Saattamalla 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-metyyli-4-penteenihappoetyyliesteri reagoimaan tionyylibromidin kanssa ja käsittelemällä tämän jälkeen trimetyylifosfiitilla esimerkissä 17 esitetyllä tavalla saadaan E-2-formyyliamino-4-metyyli-5-dimetyylifosfono-3-penteenihappoetyyliesteri vaaleankeltaisena öljynä.

Esimerkki 26:

a) 2,0 g E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappoa laitetaan 50 ml:aan etanolia ja kyllästetään kloorivetykaasulla 2,5 tunnin ajan 50°:ssa. Haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan 20 ml:aan etanolia, lisätään 20 ml propyleenioksidia ja sakka suodatetaan pois. Kiteytetään uudelleen veden ja etanolin seoksesta (1:3), jolloin saadaan

E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappoetyyliesteri, sp. 193 - 194°.

Vastaavalla tavalla saadaan seuraavat esterit:

b) E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappometyyliesteri, sp. 193 - 194° (vesi/asetoni 9:1),

c) E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappo-n-propyyliesteri, sp. 184 - 185° (vesi),

d) E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappo-n-butyyliesteri, sp. 186 - 187° (vesi/asetoni, 2:1),

e) E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappo-iso-butyyliesteri, sp. 181 - 182° (vesi/asetoni 9:1),

f) E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappo-n-pentyyliesteri, sp. 207 - 208°,

g) E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappo-n-hekssyyliesteri, sp. 207 - 208°.

Esimerkki 27: 21 g E-2-formyyliamino-4-metyyli-5-O-etyyli-dietoksimetyylifosfonyyli-3-penteenihappoetyyliesteriä ja 400 ml 4,35N suolahappo sekoitetaan 16 tunnin ajan 80°:ssa ja haihdutetaan tämän jälkeen 45°:ssa tyhjöissä. Jäännös liuotetaan 100 ml:aan etanolia ja lisätään 30 ml propyleenioksidia, sitten tuote suodatetaan. Kiteytetään vedestä, jolloin saadaan E-2-amino-4-metyyli-5-fosfino-3-penteenihappo, sp. 176 - 177°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

50 g 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-metyyli-4-penteenihap-poetyyliesteriä, joka on 500 ml:ssa kuivaa tetrahydrofu-raania, jäähdytetään -78° :seen. Sitten lisätään tipoittain 89 g tionyylikloridia siten, että reaktiolämpötila ei nou-se yli -78° :een. Tämän jälkeen reaktioliuos lämmitetään 3 tunnin kuluessa -10° :seen ja sitä sekoitetaan 3 tunnin ajan tässä lämpötilassa, ja tämän jälkeen se haihdutetaan suurtyhjössä 20° :ssa.

Jäännös otetaan 400 ml:aan dikloorimetaania ja neutraloi-daan kyllästetyllä, vesipitoisella natriumvetykarbonaatti-liuoksella. Orgaaniset utteet kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan 30° :ssa tyhjössä. Jäännös esipuh-distetaan pylväskromatografialla (piihappogeeli, etikka-esteri), jäljelle jäävä vaaleankeltainen öljy liuotetaan 30 ml:aan tolueenia. Lisätään 94 g dietoksimetyylifosfo-nihappo-etyylitrimetyylisilyyliesteriä, minkä jälkeen se-koitetaan 16 tunnin ajan 90° :ssa. Tummankeltainen liuos kaadetaan jää/veteen, neutraloidaan natriumvetykarbonaa-tilla ja uutetaan dikloorimetaanilla. Orgaaniset utteet kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan 30° :ssa tyhjössä. Jäännös puhdistetaan pylväskromatografialla (piihappogeeli, etikkaesteri, sitten etikkaesteri/metanoli 9:1), jolloin saadaan E-2-formyyliamino-4-metyyli-5-O-etyyli-dietoksimetyylifosfonyyli-3-penteenihap-poetyyliesteri vaaleankeltaisena öljynä, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,64 (dd, 2H, C(5)-H); 4,60 (d, 1H, P-CH); 5,26 (m, 2H, C(2)-H ja C(3)-H).

Esimerkki 28: E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteeni-
hapon rasemaattierotus

209 mg:aan E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappoa, joka on 21 ml:ssa 2N natriumhydroksidia, lisätään voimakkaasti sekoittaen 20 minuutin kuluessa 20°:ssa liuos, jossa on 1,5 ml fenyyliasetyylikloridia 25 ml:ssa 1,4-dioksaania, ja sekoitetaan 4 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioliuos kaadetaan 250 ml:aan vettä ja uutetaan useita kertoja dikloorimetaanilla. Vesifaasi konsentroidaan tyhjöissä 40°:ssa 20 ml:aan, esipuhdistetaan ioninvaihdkromatografiolla (Dowex 50 W/8/vesi/1,4-dioksaani 3:1) ja haihdutetaan tyhjöissä 40°:ssa. Näin saatu E-2-fenyyliasetyyliamino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappo saatetaan 150 ml:ssa vettä 2N natriumhydroksidilla pH-arvoon 7,5 ja sekoitetaan EUPERGIT-ACYLASEn (250 mg) kanssa 16 tunnin ajan 37°:ssa. Suodatetaan tyhjöissä 40°:ssa, minkä jälkeen seos konsentroidaan 10 ml:aan ja erotetaan ioninvaihdkromatografiolla (Dowex 50 W/8/vesi) (D)-E-2-fenyyliasetyyliamino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihapoksi ja (L)-E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihapoksi.

a) (L)-E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihapon vesifaasit haihdutetaan tyhjöissä ja jäännös puhdistetaan kiteyttämällä uudelleen vedestä, sp. 196°.

$[\alpha]_D^{20} = +97,1 \pm 1,9^\circ$ ($c = 0,5$; vesi).

b) (D)-E-2-fenyyliasetyyliamino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihapon vesifaasit haihdutetaan tyhjöissä, jäännöstä sekoitetaan 4,35N suolahapon (25 ml) kanssa 3,5 tunnin ajan 85°:ssa ja tämän jälkeen sitä uutetaan useaan kertaa dikloorimetaanilla. Vesifaasit haihdutetaan tyhjöissä ja jäännös puhdistetaan ioninvaihdkromatografiolla, jolloin saadaan (D)-E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappo, sp. 194°, $[\alpha]_D^{20} = -96,7 \pm 1,2^\circ$ ($c = 0,8$; vesi).

Esimerkki 29: 2,5 g E-2-formyyliamino-5-(O-etyyli-metyylifosfonyyli)-4-metyyli-3-penteenihappoetyyliesteriä lämmitetään 200 ml:ssa 4,35N suolahappoa 26 tunnin kuluessa typpatmosfäärissä 80°:seen. Haihdutetaan tyhjössä ja jäännös liuotetaan kaksi kertaa kulloinkin 200 ml:aan vettä, tetrahydrofuraania ja etanolia, jolloin liuokset haihdutetaan kulloinkin tyhjössä. Liuotetaan 150 ml:aan etanolia, lisätään 5 ml propyleenioksidia, joka on 100 ml:ssa tetrahydrofuraani/etanolia (1:1), 0°:ssa 20 minuutin kuluessa, suodatetaan sakka ja kuivatetaan 12 tunnin ajan 50°C:ssa tyhjössä, jolloin saadaan raaka E-2-amino-4-metyyli-5-metyylifosfonyyli-3-penteenihappo, joka puhdistetaan kromatografoimalla 20 g:lla Dowex 50 W/8 (H₂O) (amorfinen valkoinen jauhe), ¹H-NMR (D₂O): 1,20 (d, 3H, CH₃-P); 1,75 (d, 3H, CH₃); 2,45 (d, 2H, C(5)-H); 4,50 (d, 1H, C(2)-h); 5,15 (m, 1H, C(3)-H).

Lähtöaine valmistetaan saattamalla 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-metyyli-4-penteenihappoetyyliesteri reagoimaan tionyylibromidin kanssa esimerkin 18 mukaisesti ja käsittelemällä tämän jälkeen metyylifosfonihappidietyyliesterillä trietyylifosfiitin sijasta.

Esimerkki 30: 14,5 g E-2-formyyliamino-2-metyyli-5-dietyylifosfono-3-penteenihappometyyliesteriä lämmitetään 500 ml:ssa 4,35N suolahappoa 32 tunnin kuluessa typpi-atmosfäärissä 100 - 105°:seen. Loppuvaiheet suoritetaan esimerkissä 29 esitetyllä tavalla, jolloin saadaan E-2-amino-2-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappo, sp. 225 - 226° (vedestä).

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Liuokseen, jossa on 17 g vedetöntä sinkkikloridia 75 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 0 - 5°:ssa typpi-atmosfäärissä 20 minuutin kuluessa liuos, jossa on 14,1 g 2-isosyaanipropionihappometyyliesteriä ja 8,5 g juuri tis-

lattia akroleiinia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja sekoitetaan 45 tunnin ajan 0 - 5°:ssa. Kaadetaan 500 ml:aan 10 %:sta natriumvetykarbonaattiliuosta ja uutetaan 200 ml:lla dikloorimetaania. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Jäännöksen suodattaminen piihappogeelin läpi (etikkaesteri eluenttina) tuottaa 4-metyyli-5-vinyyli-2-oksatsoliini-4-karboksyylihappometyyliesterin. Hydrolysoimalla 4-metyyli-5-vinyyli-2-oksatsoliini-4-karboksyylihappometyyliesteri esimerkissä 17 esitetyllä tavalla saadaan 2-formyyliamino-2-metyyli-3-hydroksi-4-penteenihappometyyliesteri. Saattamalla 2-formyyliamino-3-hydroksi-2-metyyli-4-penteenihappometyyliesteri reagoimaan tionyylibromidin kanssa ja käsittelemällä tämän jälkeen trietyylifosfiitilla esimerkissä 17 esitetyllä tavalla saadaan E-2-formyyliamino-2-metyyli-5-dietyylifosfono-3-penteenihappometyyliesteri keltaisena öljynä.

Laskettu: C 46,91 %, H 7,22 %, N 4,56 %, P 10,08 %

Saatu: C 46,1 %, H 7,3 %, N 4,1 %, P 10,6 %

Esimerkki 31: 6,3 g E-2-formyyliamino-3-metyyli-5-dietyylifosfono-3-penteenihappometyyliesteriä lämmitetään 400 ml:ssa 4,35N suolahappoa 30 tunnin kuluessa typpi-atmosfäärissä 100 - 105°:seen. Loppuvaiheet suoritetaan esimerkissä 29 esitetyllä tavalla, jolloin saadaan E-2-amino-3-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappo valkoisena jauheena, sp. 168°. ¹H-NMR (D₂O): 1,50 (d, 3H, CH₃); 2,4 (m, 2H, CH₂); 4,30 (s, 1H, C(2)-H); 5,60 (m, 1H, C(4)-H).

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Saattamalla isosyaanietikkahappometyyliesteri reagoimaan metyyli-vinyliketonin kanssa esimerkissä 30 esitetyllä tavalla saadaan 5-metyyli-5-vinyyli-2-oksatsoliini-4-karboksyylihappometyyliesteri, kp. 65 - 75° (13 Pa). Hydrolysoimalla 5-metyyli-5-vinyyli-2-oksatsoliini-4-karboksyyli-

happoetyyliesteri esimerkissä 17 esitetyllä tavalla saadaan 2-formyyliamino-3-hydroksi-3-metyyli-4-penteenihappoetyyliesteri. 2-formyyliamino-3-hydroksi-3-metyyli-4-penteenihappoetyyliesterin reaktio tionyylibromidin kanssa ja tämän jälkeen suoritettava käsittely trietyylifosfiitilla esimerkissä 17 esitetyllä tavalla tuottaa E-2-formyyliamino-3-metyyli-5-dietyylifosfono-3-penteenihappoetyyliesterin värittömänä nesteenä.

Esimerkki 32: E-2-formyyliamino-5-dietyylifosfono-5-metyyli-3-penteenihappoetyyliesteri hydrolysoidaan esimerkissä 29 esitetyllä tavalla 4,35N suolahapolla. E-2-amino-5-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappo eristetään valkoisena amorfisena kiintoaineena. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 1,05 (dd, 3H, CH_3); 2,45 (m, 1H, C(5)-H); 4,33 (d, 2H, C(2)-H); 5,5 ja 5,9 (2m, 2H, C(3)-H ja C(4)-H).

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Krotonaldehydin reaktio isosyaanietikkahappoetyyliesterin reaktion esimerkissä 17 esitetyllä tavalla tuottaa 5-(propen-1-yyli)-2-oksatsoliini-4-karboksylihappoetyyliesterin. Hydrolysoimalla 5-(propen-1-yyli)-2-oksatsoliini-4-karboksylihappoetyyliesteri esimerkissä 17 esitetyllä tavalla saadaan 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-hekseenihappoetyyliesteri. 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-hekseenihappoetyyliesterin reaktio tionyylibromidin kanssa ja tämän jälkeen suoritettava käsittely trietyylifosfiitin kanssa esimerkissä 17 esitetyllä tavalla (12 tuntia) tuottaa E-2-formyyliamino-5-dietyylifosfono-5-metyyli-3-penteenihappoetyyliesterin.

Esimerkki 33: E-2-formyyliamino-4-etyyli-5-dimetyylifosfono-3-penteenihappoetyyliesterin hydrolyysi esimerkissä 29 esitetyllä tavalla tuottaa E-2-amino-4-etyyli-5-fosfono-3-penteenihapon, sp. 176° , (H_2O).

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

2-metyyleeni-butyraldehydinin reaktio isosyaanietikkahappo-etyyliesterin kanssa esimerkissä 17 esitetyllä tavalla tuottaa 5-(buten-2-yyli)-2-oksatsoliini-4-karboksyylihappo-etyyliesterin. Liuos, jossa on 16 g 5-(buten-2-yyli)-2-oksatsoliini-4-karboksyylihappo-etyyliesteriä 100 ml:ssa etanoli/vettä (1:1) kuumennetaan 15 tunnin ajan palautus-jäähdyttämällä kiehumaa. Haihduttaminen tyhjöissä, jäännöksen ottaminen 200 ml:aan dikloorimetaania, kuivattaminen natriumsulfaatin päällä, suodattaminen ja suodoksen haihduttaminen tuottaa 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-etyyli-4-penteenihappo-etyyliesterin. 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-etyyli-4-penteenihappo-etyyliesterin reaktio tionyylibromidin kanssa ja tämän jälkeen suoritettava käsittely trimetyylifosfiitilla esimerkissä 17 esitetyllä tavalla tuottaa E-2-formyyliamino-4-etyyli-5-dimetyylifosfono-3-penteenihappo-etyyliesterin.

Esimerkki 34: E-2-formyyliamino-4-propyyli-5-dimetyylifosfono-3-penteenihappo-etyyliesterin hydrolyysi esimerkissä 29 esitetyllä tavalla tuottaa E-2-amino-4-propyyli-5-fosfono-3-penteenihapon, sp. 193° (H₂O).

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

2-metyyleeni-pentanaalin reaktio isosyaanietikkahappo-etyyliesterin kanssa esimerkissä 17 esitetyllä tavalla tuottaa 5-(penten-2-yyli)-2-oksatsoliini-4-karboksyylihappo-etyyliesterin. Hydrolysoimalla 5-(penten-2-yyli)-2-oksatsoliini-4-karboksyylihappo-etyyliesteri esimerkissä 33 esitetyllä tavalla saadaan 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-propyyli-4-penteenihappo-etyyliesteri. 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-propyyli-4-penteenihappo-etyyliesterin reaktio tionyylibromidin kanssa ja tämän jälkeen suoritettava käsittely trimetyylifosfiitilla esimerkissä 17 esitetyllä tavalla

tuottaa E-2-formyyliamino-4-propyyli-5-dimetyylifosfono-3-penteenihappoetyyliesterin.

Esimerkki 35: E-2-formyyliamino-4-butyli-5-dimetyylifosfono-3-penteenihappoetyyliesterin hydrolyysi esimerkissä 29 esitetyllä tavalla tuottaa E-2-amino-4-butyli-5-fosfono-3-penteenihapon, sp. 186 - 187° (H₂O).

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

2-metyleeni-heksanaalin reaktio isosyaanietikkahappoetyyliesterin kanssa esimerkissä 17 esitetyllä tavalla tuottaa 5-(heksen-2-yyli)-2-oksatsoliini-4-karboksylihappoetyyliesterin, joka hydrolysoidaan esimerkissä 33 esitetyllä tavalla 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-butyli-4-penteenihappoetyyliesteriksi. 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-butyli-4-penteenihappoetyyliesterin reaktio tionyylibromidin kanssa ja tämän jälkeen suoritettava käsittely trimetyylifosfiitin kanssa esimerkissä 17 esitetyllä tavalla tuottaa E-2-formyyliamino-4-butyli-5-dimetyylifosfono-3-penteenihappoetyyliesterin.

Esimerkki 36: E-2-formyyliamino-4-isopropyli-5-dimetyylifosfono-3-penteenihappoetyyliesterin hydrolyysi esimerkin 29 mukaisesti tuottaa E-2-amino-4-isopropyli-5-fosfono-3-penteenihapon, sp. 201° (H₂O).

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

3-metyyli-2-metyleeni-butanaalin reaktio isosyaanietikkahappoetyyliesterin kanssa esimerkissä 17 esitetyllä tavalla tuottaa 5-(3-metyyli-buten-2-yyli)-2-oksatsoliini-4-karboksylihappoetyyliesterin, joka hydrolysoidaan esimerkin 33 mukaisesti 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-isopropyli-4-penteenihappoetyyliesteriksi. Tämän jälkeen suoritettava käsittely tionyylibromidilla ja reaktio trimetyyli-

fosfiitin kanssa esimerkissä 17 esitetyllä tavalla tuottaa E-2-formyyliamino-4-isopropyli-5-dimetyylifosfono-3-penteenihappoetyyliesterin.

Esimerkki 37: 3,9 g E-2-formyyliamino-4-tert-butyli-5-dimetyylifosfono-3-penteenihappoetyyliesteriä hydrolysoidaan esimerkissä 29 esitetyllä tavalla. Ioninvaihdinkromatografialla (Dowex W 50, H₂O) suoritettava erotus tuottaa 1,8 g E-2-amino-4-tert-butyli-5-fosfono-3-penteenihappoa ja 0,075 g Z-2-amino-4-tert-butyli-5-fosfono-3-penteenihappoa.

E-isomeeri: Sp. 252 - 253° (H₂O); ¹H-NMR (D₂O): 0,95 (s, 9H, (CH₃)₃C); 2,65 (m, 2H, CH₂); n. 4,7 (d, 1H, C(2)-H); 5,33 (m, 1H, C(3)-H);

Z-isomeeri: ¹H-NMR (D₂O): 1,08 (s, 9H, (CH₃)₃C); 2,45 (m, 2H, CH₂); 4,95 (d, 1H, C(2)-H); 5,20 (m, 1H, C(3)-H).

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

3,3-dimetyyli-2-metyleeni-butanaalin reaktio isosyaani-etikkahappoetyyliesterin kanssa esimerkissä 17 esitetyllä tavalla tuottaa 5-(3,3-dimetyyli-buten-2-yyli)-2-oksatsooliini-4-karboksylihappoetyyliesterin, joka hydrolysoidaan esimerkissä 33 esitetyllä tavalla 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-tert-butyli-4-penteenihappoetyyliesteriksi. Tämän jälkeen suoritettava reaktio tionyylibromidin kanssa ja käsittely trimetyylifosfiitin kanssa esimerkin 17 mukaisesti tuottaa E-2-formyyliamino-4-tert-butyli-5-dimetyylifosfono-3-penteenihappoetyyliesterin.

Esimerkki 38: 0,44 g E-2-formyyliamino-4-bentsyyli-5-dimetyylifosfono-3-penteenihappoetyyliesteriä liuotetaan 8 ml:aan 4,5N suolahappoa ja kuumennetaan 48 tunnin kuluessa 85°:seen. Haihdutetaan tyhjöissä, minkä jälkeen jäännös

liuotetaan pieneen määrään etanolia ja lisätään tipoittain 1 ml etanoli/propyleenioksidia (1:1). Muodostuva valkoinen sakka suodatetaan, kiteytetään uudelleen vedestä, jolloin saadaan E-2-amino-4-bentsyyli-5-fosfono-3-penteenihappo värittöminä neulasina, sp. 196 - 198°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Saattamalla isosyaanietikkahappoetyyliesteri reagoimaan 2-bentsyyli-propenaalin kanssa esimerkin 17 mukaisesti ja puhdistamalla pylväskromatografialla (piihappogeeli, dikloorimetaani/etikkaesteri 98:2) saadaan 5-(3-fenyylipropen-2-yyli)-2-oksatsoliini-4-karboksyliihappoetyyliesteri värittömänä öljynä, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,33 (s, 2H, CH_2); 4,37 (dd, 1H, C(4)-H); 4,87 (s, 1H), 5,07 (dd, 1H, C(5)-H); 5,16 (s, 1H).

Hydrolysoimalla 5-(3-fenyylipropen-2-yyli)-2-oksatsoliini-4-karboksyliihappoetyyliesteri esimerkissä 17 esitetyllä tavalla saadaan 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-bentsyyli-4-penteenihappoetyyliesteri, sp. 87 - 89°.

Saattamalla 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-bentsyyli-3-penteenihappoetyyliesteri reagoimaan tionyylibromidin kanssa ja käsittelemällä tämän jälkeen trietyylifosfiitilla 100°:ssa esimerkissä 17 esitetyllä tavalla ja kromatografoidulla (piihappogeeli, etikkaesteri) saadaan E-2-formyyliamino-4-bentsyyli-5-dietyylifosfono-3-penteenihappoetyyliesteri värittömänä öljynä, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,45 (d, 2H, C(5)-H); 3,80 (s, 1H, CH_2); 5,51 (m, 1H, C(3)-H).

Esimerkki 39: 0,15 g E-2-formyyliamino-4-fenyylipropen-2-yyli-5-dietyylifosfono-3-penteenihappoetyyliesteriä liuotetaan 10 ml:aan 4,5N suolahappoa ja kuumennetaan 192 tunnin kuluessa 75°:seen. Haihdutetaan tyhjöissä, minkä jälkeen vaahtoinen jäännös liuotetaan pieneen määrään etanolia ja lisä-

tään tipoitain 1 ml etanoli/propyleenioksidia (1:1). Muodostuva valkoinen sakka suodatetaan pois ja kiteytetään uudelleen veden ja asetonin seoksesta (1:1). Näin saadaan E-2-amino-4-fenyyli-5-fosfono-3-penteenihappoa värittöminä neulasina, sp. 230 - 233°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Saattamalla isosyaanietikkahappometyyliesteri reagoimaan 2-fenyylikroleiinin kanssa esimerkissä 17 esitetyllä tavalla ja puhdistamalla pylväskromatografiolla (piihappogeeli, dikloorimetaani/metanoli 97,5:2,5) saadaan 5-(1-fenyyli-vinyyli)-2-oksatsoliini-4-karboksylihappometyyliesteri vaaleankeltaisena öljynä. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,80 (s, 3H, CH_3); 4,45 (dd, 1H, C(4)-H); 5,76 (d, 1H, C(5)-H).

Hydrolysoimalla 5-(1-fenyyli-vinyyli)-2-oksatsoliini-4-karboksylihappometyyliesteri esimerkissä 17 esitetyllä tavalla saadaan 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-fenyyli-4-penteenihappometyyliesteri, sp. 173 - 174°.

Saattamalla 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-fenyyli-4-penteenihappometyyliesteri reagoimaan tionyylibromidin kanssa ja käsittelemällä tämän jälkeen trietyylifosfiitilla esimerkissä 17 esitetyllä tavalla ja kromatografoimalla (piihappogeeli, etikkaesteri/heksaani 4:1) saadaan E-2-formyyliamino-4-fenyyli-5-dietyylifosfono-3-penteenihappometyyliesteri värittömänä öljynä, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,98 (d, 2H, C(5)-H); 5,03 (dd, 1H, C(2)-H); 5,77 (dd, 1H, C(3)-H).

Esimerkki 40: Liuokseen, jossa on 100 mg E-2-amino-5-fosfono-3-penteenihappoa 6 ml:ssa dioksaani/vettä (1:1), lisätään 0°:ssa 170 mg natriumvetykarbonaattia ja 5 minuutin kuluessa 50 mikrolitraa asetanhydridiä. Sekoitetaan 30 minuutin ajan 0°:ssa, lisätään n. 2 ml Dowex 50 H^+ ja suodatetaan. Suodos haihdutetaan ja puhdistetaan ioninvaihto-

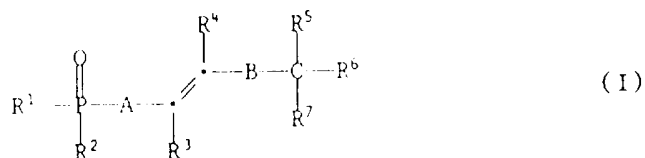
kromatografialla (Dowex 50 H⁺). Puhtaiden fraktioiden lyofilisointi tuottaa 110 mg E-2-asetamino-5-fosfono-3-penteenihappoa, sp. 155°.

Mikäli ei ole nimenomaan suljettu pois, voidaan valmistaa jokainen edellä esitetty kaavan I mukainen yhdiste myös jokaisen muun esitetyn menetelmän mukaisesti.

Esimerkki 41: Liuokseen, jossa on 6,40 g E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappoetyyliesteriä 54 ml:ssa vettä ja 18 ml:ssa jääetikkaa, lisätään 6,64 g natriumase-taattia (vedetöntä) ja 18 ml asetonia. 90 minuutin aikana lisätään noin 70 eränä 17,67 g natriumboorihydridiä, jäähdyttään samalla voimakkaasti jää/keittosuolaseoksella, jolloin 20 minuutin ja 50 minuutin kuluttua lisätään kul-loinkin 18 ml asetonia. Kun lisäykset on suoritettu, se-koitetaan paksua, valkoista suspensiota vielä 30 minuuttia 0°:ssa ja sitten siihen tiputetaan 1N suolahappoa kongo-happamaan reaktioon saakka. Saatu kirkas liuos haihdute-taan kuiviin tyhjöissä, jäännös haihdutetaan vielä kaksi kertaa kuiviin etanolin lisäämisen jälkeen. Jäännöstä se-koitetaan huoneenlämmössä 200 ml:n kanssa etanolia, liuke-nematon aines suodatetaan pois ja pestään vielä etanolil-la. Suodos haihdutetaan kuiviin tyhjöissä ja jäännös kitey-tetään isopropanolista. Siten saadaan E-2-isopropyli-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappo-etyyliesteri-hydrokloridi, s.p. 203-205° (haj.).

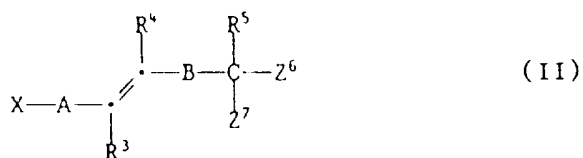
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I mukaisten terapeuttisesti käyttökel-
poisten tyydyttymättömien aminohappojen



ja niiden suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R^1 mer-
kitsee hydroksia tai alempialkoksia, R^2 merkitsee vetyä,
alkyyliä, hydroksia tai alempialkoksia, R^3 merkitsee ve-
tyä, alempialkyyliä, fenyylä, halogeenifenyylä tai fe-
nyylialempialkyyliä, R^4 ja R^5 merkitsevät vetyä tai alem-
pialkyyliä, R^6 merkitsee karboksia, alkoksikarbonyyliä,
fenyylialempialkoksikarbonyyliä tai hydroksialempialkoksi-
karbonyyliä, R^7 merkitsee amina, monoalempialkyyliaminoa,
alempialkanoyyliaminoa tai bentsooyyliaminoa, A merkitsee
substituimatonta tai alempialkyyllillä substituotua, 1 -
3 hiiliatomiä sisältävää α, ω -alkyleeniä tai sidosta, B
merkitsee metyleeniä tai sidosta, edellyttäen, että A on
muu kuin sidos, kun B merkitsee sidosta, ja edelleen edel-
lyttäen, että A on muu kuin etyleeni, kun R^1 ja R^2 mer-
kitsevät hydroksia ja R^3 , R^4 ja R^5 ovat vetyjä ja B on
metyleeni, R^6 on karboksi ja R^7 on amino, t u n n e t -
t u siitä, että

a) kaavan II



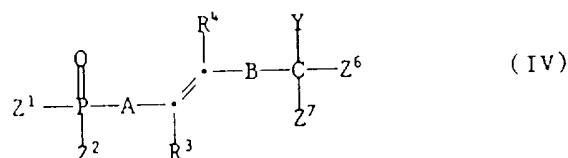
mukainen yhdiste, jossa tähteillä R^3 , R^4 , R^5 , A ja B on
kaavan I yhteydessä määritellyt merkitykset, tähteillä Z^6

on tähteen R^6 merkitys tai se merkitsee suojattua karboksia, tähteellä Z^7 on tähteen R^7 merkitys tai se merkitsee suojattua aminoa ja X merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksia, saatetaan reagoimaan kaavan III



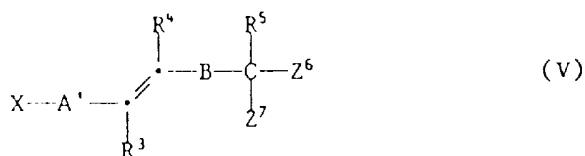
mukaisen yhdisteen kanssa, jossa tähteellä Z^1 on tähteen R^1 merkitys tai se merkitsee suojattua hydroksia, tähteellä Z^2 on tähteen R^2 merkitys tai se merkitsee suojattua vetyä tai suojattua hydroksia ja R merkitsee eetteröivää ryhmää, tai

b) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^5 merkitsee vetyä, kaavan IV

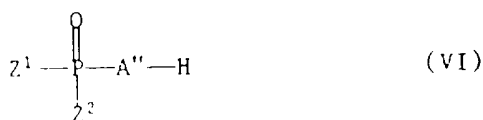


mukaisessa yhdisteessä, jossa tähteillä R^3 , R^4 , A ja B on kaavan I yhteydessä määritelty merkitys, tähteellä Z^1 on tähteen R^1 merkitys tai se merkitsee suojattua hydroksia, tähteellä Z^2 on tähteen R^2 merkitys tai se merkitsee suojattua hydroksia tai suojattua vetyä, tähteellä Z^6 on tähteen R^6 merkitys tai se merkitsee suojattua karboksia, tähteellä Z^7 on tähteen R^7 merkitys tai se merkitsee suojattua aminoa ja Y merkitsee vedyllä korvattavaa mahdollisesti esteröityä karboksia, korvataan ryhmä Y vedyllä, tai

c) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa A merkitsee substituomatonta tai alkyylillä substituoitua, 2 - 3 hiiliatomia sisältävää α, ω -alkyleeniä ja B merkitsee metyleeniä, kaavan V



mukainen yhdiste, jossa tähteillä R^3 , R^4 , R^5 ja B on kaavan I yhteydessä määritellyt merkitykset, tähteellä Z^6 on tähteen R^6 merkitys tai se merkitsee suojattua karboksia, tähteellä Z^7 on tähteen R^7 merkitys tai se merkitsee suojattua aminoa, X merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksia ja A' merkitsee substituimatonta tai alkyylillä substituoitua, 1 - 2 hiiliatomiä sisältävää α, ω -alkyleeniä, saatetaan reagoimaan kaavan VI



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa tähteellä Z^1 on tähteen R^1 merkitys tai se merkitsee suojattua hydroksia, tähteellä Z^2 on tähteen R^2 merkitys tai se merkitsee suojattua vetyä tai suojattua hydroksia ja A'' merkitsee substituimatonta tai alkyylillä substituoitua metyleeniä, joka esiintyy metalloidussa muodossa, ja vapautetaan jossakin edellä mainituista menetelmistä mahdollisesti saadussa yhdisteessä suojatut funktionaaliset ryhmät, ja haluttaessa esteröidään saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^6 on karboksi, vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^6 on alkoksikarbonyyli, fenyylialkoksikarbonyyli tai hydroksialkoksikarbonyyli, asyloidaan tai alkyloidaan saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^7 on amino, vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^7 on alkanoyyliamino, bentsyyliamino tai monoalempialkyyliamino, muunnetaan saatu kaavan I mukainen vapaa yhdiste suolaksi tai saatu suola vapaaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi

ja/tai haluttaessa erotetaan optinen isomeeri saadun kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen suolan stereoisomeeristen muotojen seoksesta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 ja R^2 merkitsevät hydroksia, R^3 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä, R^4 ja R^5 merkitsevät vetyä, R^6 merkitsee karboksia tai alempialkoksikarbonyyliä, R^7 merkitsee aminoa, A merkitsee metyleeniä ja B merkitsee sidosta, sekä näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan E-2-amino-5-fosfono-3-pentteenihappo tai sen suola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-pentteenihappo tai sen suola.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-pentteenihappoetyyliesteri tai sen suola.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-pentteenihappometyyliesteri tai sen suola.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-pentteenihappo-n-propyyliesteri tai sen suola.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-pentteenihappo-n-butyliesteri,

E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappo-isobutyryli-
esteri,

E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappo-n-pentyryli-
esteri,

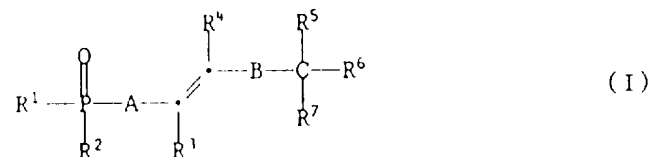
E-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappo-n-heksyryli-
esteri,

E-2-amino-4-etyyli-5-fosfono-3-penteenihappo sekä niiden
farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mu-
kaisen yhdisteen, jossa R⁶ merkitsee karboksia, muuntami-
seksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R⁶ merkitsee
alkoksikarbonyyliä tai fenyylialkoksikarbonyyliä.

Patentkrav

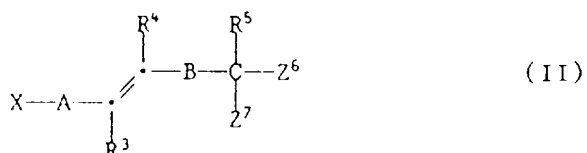
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara
omättade aminosyror med formeln I



och deras salter, i vilken formel R¹ betecknar hydroxi el-
ler lågalkoxi, R² betecknar väte, alkyl, hydroxi eller låg-
alkoxi, R³ betecknar väte, lågalkyl, fenyl, halogenfenyl
eller fenyllågalkyl, R⁴ och R⁵ betecknar väte eller lågal-
kyl, R⁶ betecknar karboxi, alkoxikarbonyl, fenyllågalkoxi-
karbonyl eller hydroxilågalkoxikarbonyl, R⁷ betecknar ami-
no, monolågalkylamino, lågalkanoylamino eller bensoylami-
no, A betecknar osubstituerad eller med lågalkyl substitu-
erad α,ω-alkylen med 1 - 3 kolatomer eller en bindning, B
betecknar metylen eller en bindning, förutsatt att A är
annat än en bindning, när B betecknar en bindning och vi-

dare förutsatt att A är annat än etylen, när R^1 och R^2 betecknar hydroxi och R^3 , R^4 och R^5 är väte och B är metylen, R^6 är karboxi och R^7 är amino, k ä n n e t e c k - n a t därav, att

a) en förening med formeln II

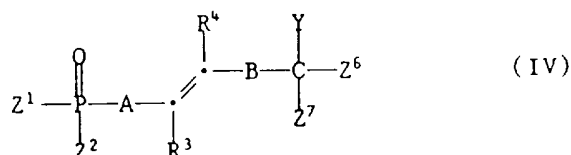


i vilken resterna R^3 , R^4 , R^5 , A och B betecknar detsamma som i formeln I, resten Z^6 har betydelsen av resten R^6 eller den betecknar skyddad karboxi, resten Z^7 har betydelsen av resten R^7 eller den betecknar skyddad amino och X betecknar reaktionsduglig förestrad hydroxi, omsättes med en förening med formeln III



i vilken resten Z^1 har betydelsen av resten R^1 eller den betecknar skyddad hydroxi, resten Z^2 har betydelsen av resten R^2 eller den betecknar skyddad väte eller skyddad hydroxi och R betecknar en företrande grupp, eller

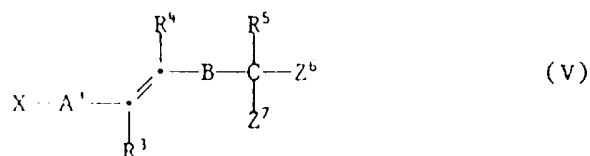
b) för framställning av en förening med formeln I, i vilken R^5 betecknar väte, i en förening med formeln IV



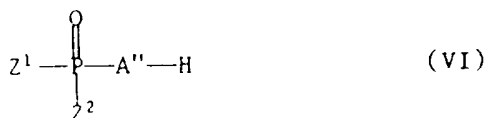
i vilken resterna R^3 , R^4 , A och B betecknar detsamma som i formeln I, resten Z^1 har betydelsen av resten R^1 eller den

betecknar skyddad hydroxi, resten Z^2 har betydelsen av resten R^2 eller den betecknar skyddad hydroxi eller skyddad väte, resten Z^6 har betydelsen av resten R^6 eller den betecknar skyddad karboxi, resten Z^7 har betydelsen av resten R^7 eller den betecknar skyddad amino och Y betecknar en med väte ersättbar eventuellt förestrad karboxigrupp, gruppen Y ersättes med väte, eller

c) för framställning av en förening med formeln I, i vilken A betecknar osubstituerad eller med alkyl substituerad α, ω -alkylen med 2 - 3 kolatomer och B betecknar metylen, en förening med formeln V



i vilken resterna R^3 , R^4 , R^5 och B betecknar detsamma som i formeln I, resten Z^6 har betydelsen av resten R^6 eller den betecknar skyddad karboxi, resten Z^7 har betydelsen av resten R^7 eller den betecknar skyddad amino, X betecknar reaktionsduglig förestrad hydroxi och A' betecknar osubstituerad eller med alkyl substituerad α, ω -alkylen med 1 - 2 kolatomer, ersättes med en förening med formeln VI



i vilken resten Z^1 har betydelsen av resten R^1 eller den betecknar skyddad hydroxi, resten Z^2 har betydelsen av resten R^2 eller den betecknar skyddad väte eller skyddad hydroxi och A'' betecknar osubstituerad eller med alkyl substituerad metylen, vilken förekommer i metalliserad form, och i en enligt något av de ovannämnda förfarandena erhållen förening befrias eventuellt skyddade funktionella

grupper, och, om så önskas, en förening med formeln I, i vilken R^6 är karboxi, förestras till en motsvarande förening med formeln I, i vilken R^6 är alkoxikarbonyl, fenylalkoxikarbonyl eller hydroxialkoxikarbonyl, en erhållen förening med formeln I, i vilken R^7 är amino, acyleras eller alkyleras till en motsvarande förening med formeln I, i vilken R^7 är alkanoylamino, bensoylamino eller monolågalkylamino, en erhållen fri förening med formeln I överföres i ett salt eller ett erhållet salt överföres i en fri förening med formeln I och/eller, om så önskas, en optisk isomer spjälkes från en blandning av stereoisomeriska former av en erhållen förening med formeln I eller av dess salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av föreningar med formeln I, i vilken R^1 och R^2 betecknar hydroxi, R^3 betecknar väte eller lågalkyl, R^4 och R^5 betecknar väte, R^6 betecknar karboxi eller lågalkoxikarbonyl, R^7 betecknar amino, A betecknar metylen och B betecknar en bindning, samt farmaceutiskt godtagbara salter av dessa föreningar.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer E-2-amino-5-fosfono-3-pentensyra eller ett salt därav.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer E-2-amino-4-metyl-5-fosfono-3-pentensyra eller ett salt därav.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer E-2-amino-4-metyl-5-fosfono-3-pentensyraetylester eller ett salt därav.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer E-2-amino-4-metyl-5-fosfono-3-pentensyrametylester eller ett salt därav.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man framställer E-2-amino-4-metyl-5-
fosfono-3-pentensyra-n-propylester eller ett salt därav.

8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man framställer
E-2-amino-4-metyl-5-fosfono-3-pentensyra-n-butylester,
E-2-amino-4-metyl-5-fosfono-3-pentensyra-isobutylester,
E-2-amino-4-metyl-5-fosfono-3-pentensyra-n-pentylester,
E-2-amino-4-metyl-5-fosfono-3-pentensyra-n-hexylester,
E-2-amino-4-etyl-5-fosfono-3-pentensyra samt deras farma-
ceutiskt godtagbara salter.

9. Förfarande enligt patentkravet 1 för överföring av en
förening med formeln I, i vilken R⁶ betecknar karboxi, i
en förening med formeln I, i vilken R⁶ betecknar alkoxi-
karbonyl eller fenylalkoxikarbonyl.