

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 852527 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **852527**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

C07C323/54

C07C323/58

C07D323/60

C07K 5/06

C07D309/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.06.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.06.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.12.1985**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

28.06.1984 CH 3115/84-0 12.02.1985 CH 617/85-4

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • CIBA-GEIGY AG, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • von Sprecher, Andreas, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Ernest, Ivan, Switzerland, SVEITSI, (CH)

3 • Main, Alan Joseph, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 • Beck, Andreas, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

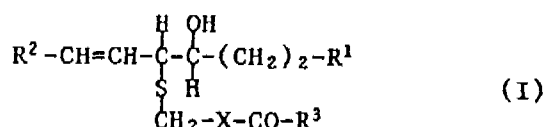
Alifaattiset tioetterit.

Alifatiska tioetrar.

Alifaattiset tioetterit - Alifatiska tioetrar

Keksinnön kohteena ovat uudentyyppiset asymmetriset alifaattiset tioetterit, jotka on johdettu merkaptoalkaanikarboksyylihapon, kuten merkaptoetikkahapon, β -merkaptopropionihapon, typpi-atomissa mahdollisesti asyloidun kysteiniinin tai kysteiinipeptidin tai tällaisen hapon suolan tai karboksyyliissä muunnetun johdannaisen tähteestä (A), jonka typpi-atomi on substituoitu vähintään 12 hiiliatomia sisältävällä olefiinisella tähteellä (B), joka sisältää α -asemassa typpi-atomin suhteen ketjunsä yhdellä sivulla S-atomin suhteen trans-orientoituneen hydroksyylin, toisella sivulla kaksois-sidoksen.

Etenkin keksinnön kohteena ovat kaavan



mukaiset yhdisteet sekä tällaisten suolanmuodostavia ominaisuuksia omaavien yhdisteiden suolat,

jossa kaavassa

R^1 merkitsee C_{1-3} -alkyyliä tai C_{1-3} -hydroksialkyyliä, jonka hydroksyyli-ryhmä voi esiintyä esteröidyssä muodossa,

R^2 merkitsee mahdollisesti tyydyttymätöntä alifaattista, 5-15 C-atomia sisältävää tähdettyä,

R^3 merkitsee hydroksyyliä, alkoksia tai mahdollisesti substituoitua aminoryhmää ja

-X- merkitsee yksinkertaista sidosta, metyleeniryhmää tai mahdollisesti N-asyloitua primääristä aminometyleeniryhmää, jolloin hydroksyyli-ryhmän O-atomi on S-atomin kanssa suhteellisessa trans-konfiguraatiossa.

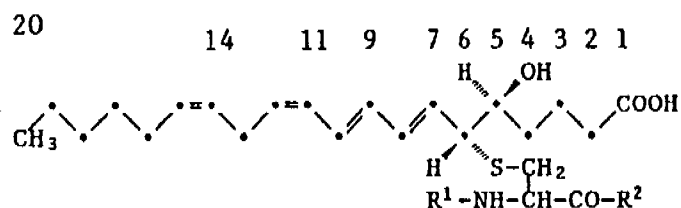
Yllä olevan kaavan tilaesitys on ymmärrettävissä niin, että ensimmäisen rivin symbolit ovat esitystason yläpuolella, kolmannen rivin symbolit sitten sen alapuolella (tai päinvastoin), mikä vastaa esitetyn kaavan kohdalla molempien

keskeisten hiiliatomien keskinäistä konfiguraatiota (RS)-(SR) Kanh-Ingold-Prelog-sopimuksen mukaisesti.

Keksinnön kohteena ovat samoin menetelmät yllä määriteltyjen keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi sekä farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät vaikuttavana aineena näitä yhdisteitä, ja vastaavat valmistusmenetelmät, joiden avulla tällaiset koostumukset valmistetaan ei-kemiallista tietä. - Keksinnön vielä eräänä kohteena on yllä määriteltyjen yhdisteiden ja farmaseuttisten koostumusten terapeuttinen käyttö, etenkin lievitetäessä ja eliminoitaessa sellaisia sairaalloisia tiloja, joissa keksinnön mukaisten yhdisteiden leukotrieenejä antagonisoiva vaikutus vaikuttaa, kuten erilaisissa allergioissa, ennen kaikkea astmassa.

Joitakin vuosia sitten osoitettiin, että isolaatit, jotka on valmistettu eri lähteistä peräisin olevasta biologisesta materiaalista ja jotka ovat tunnettuja käsitteellä SRS (slow-reacting substance of anaphylaxis) immunologisista tutkimuksista, vrt. H.R. Morris et al, Nature 285, 1045-106 (May 1980) ja L. Oerning, S. Hammarström ja B. Samuelsson: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77 (4), 2014-2017 (1980), ovat identtisiä arakidonihappo-metabolian tutkimuksesta tunnettujen niin kutsuttujen leukotrieenien kanssa. Siten käy esim. molemmista viimeksi mainituista töistä selvästi ilmi, että käsitteellä SRS-A merkitty vaikuttava aine, joka on vastuussa erittäin todennäköisesti primäärinä heti esiintyvien yliherkkyyssreaktioiden välittäjänä bronkokonstriktion yhteydessä astmassa, on identtinen niin kutsutun leukotrieeni D:n kanssa (vrt. seuraavaa kaavaa LTD). Vastaavasti vaikuttaa myös leukotrieeni C, jonka avarusrakenne vahvistettiin hiljattain myös kokonaissynteesillä [E.J. Corey et al., J. Am. Chem. Soc. 102 (4), 1436-1439 (1980)].

Leukotrieenien rakenteellinen perusrakenne muodostetaan moninkertaisesti tyydyttymättömällä, lineaarisella eikosanihapolla, joka sisältää luonteenomaiset substituentit 1-, 5- ja 6-asemassa, kuten esitetään mainittujen tärkeimpien edustajien kohdalla kaavalla:



LTC-4: $R^1 = \text{HOCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$; $R^2 = -\text{NHCH}_2\text{COOH}$

LTD-4: $R^1 = \text{H}-$; $R^2 = -\text{NHCH}_2\text{COOH}$

LTE-4: $R^1 = \text{H}-$; $R^2 = -\text{OH}$

[Tässä on tilaesitys ymmärrettävä niin, että koko olefiininen ketju on esitystasossa ja nuolella esitetyt valenssiviivat ovat esitystason yläpuolella, pistein merkityt sitä vastoin tason alapuolella.]

Fysiologisilta ominaisuuksiltaan leukotrieeneille on yleensä tunnusomaista, että ne saavat aikaan erilaisten sileiden lihasten merkittävän kontraktion. Terveiden kannalta on tällainen vaikutus yleensä ei-toivottu ja siten tällä alalla on sopivien leukotrieeni-antagonistien etsintä tutkimuksen etualalla.

Yllättävästi on nyt osoittautunut, että keksinnön mukaiset kaavan I yhdisteet, vaikka niillä on useita yhteisiä rakennetunnusmerkkejä tunnettujen leukotrieenien kanssa, niillä on näiden suhteen selvä antagonistinen vaikutus. Sitä ne vaikuttavat erilaisissa testijärjestelyissä in vitro selvästi leukotrieenejä antagonisoivasti.

Näin ne estävät esim. noin 0,1-25 $\mu\text{moolin/l}$ konsentraatioalueella leukotrien- D_4 :llä (LTD₄ - ks. yllä) indusoidun sileän lihaksen kontraktion. Tämä niin kutsuttu LTD₄-antagonismi selvitetään kokeellisesti esim. seuraavasti: Segmenteissä, jotka otettiin 300-400 g painavan marsun ileumista ja jotka inkuboitiin Tyroden liuoksessa, elinlääkkeessä 38°C:ssa ja kaasuttamalla 95 %:sen hapen ja 5 %:sen hiilidioksidin seoksella 1 g:n kuormituksessa, laukaistiin synteettisellä leukotrieeni D₄:llä (kaliumsuolana) kontraktioita ja re-

kisteröitiin isotonisesti. Testiaineella aikaansaadun eston määrä selvitetään 2 minuutin esi-inkubaation jälkeen ja arvioidaan IC_{50} :nä, so. konsentraationa, joka vähentää testi-kontraktiota 50 %:lla. LTD_4 -antagonismi voidaan osoittaa myös in vivo bronkokonstriktio-vakiotestillä marsussa aerosolilla. (Testimenetelmän selitys on esimerkkien jäljessä.)

Eräässä toisessa testijärjestelyssä kaavan I mukaiset yhdisteet estävät noin 1-100 μ moolin/l konsentraatioalueella leukotrien B_4 :llä (LTB_4) indusoidun rotan peritoneaalisten leukosyyttien aggregaation. Kokeellisessa suorituksessa Wistar-rotat (400-600 g) tapetaan 24 tunnin kuluttua i.p.-injektion jälkeen, jossa on 16 ml 12 %:sta natrium-kaseinaatti-liuosta, solut pestään vatsakalvosta puskuroidulla Eagle minimal essential mediumilla (E-MEM), kulloinkin 0,5 ml solususpensiota (10^7 solua 1 ml:ssa E-MEM:ä) saatetaan levy-aggregometrin kyvetiin ja lämmitetään jatkuvasti sekoittaen (800-900 rpm) $37^\circ C$:seen. Neljä minuuttia testiaineen (2 μ l) lisäyksen jälkeen aggregaatio laukaistaan 2 μ l:lla LTB_4 :ä (1 ng/ml loppukonsentraatio) ja rekisteröidään jatkuvasti. Testiaineen konsentraatiota, joka vähentää kontrolloiaggregaatiota (LTB_4 yksinään), nimitetään IC_{50} -arvoksi.

Yllättävästi kaavan I mukaisilla yhdisteillä on myös selvä estovaikutus muihin fysiologisesti tärkeisiin entsyymijärjestelmiin. Näin havaittiin ihmisen leukosyyteistä peräisin olevan fosfolipaasi A_2 :n esto noin 0,5-50 μ moolin/l testatulla konsentraatioalueella. (Tämän määrityksen kokeellinen järjestys on esitetty lähemmin esimerkkien jälkeen.) Samoin havaittiin ihmisen trombosyyteistä peräisin olevan fosfolipaasi C:n esto noin 1-100 μ moolin/l testatulla konsentraatioalueella (koejärjestely on esitetty esimerkkien jälkeen).

Näillä menetelmillä in vitro esitetyt antiallergiset tai vast. anti-inflammatoriset ominaisuudet vahvistetaan myös eläinkokeessa in vitro. Näin voidaan osoittaa paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus esimerkiksi G. Tonellin ja L. Thibaultin [Endocrinology 77, 625 (1965)] kehitetyn menetelmän mukaisesti normaalirotan krotoniöljyllä indusoidun ro-

tankorvaödeeman estolla noin 1 - noin 100 mg/ml:n annosalueella.

Näiden arvokkaiden farmakologisten ominaisuuksien ansiosta voidaan keksinnön mukaisia kaavan I yhdisteitä käyttää kaikkialla, missä leukotrieenien allergogeeninen vaikutus johtaa sairaallosiin tiloihin ja sitä on lievitettävä tai se on poistettava. Siten niitä voidaan käyttää esimerkiksi allergisten tilojen ja sairauksien, etenkin astman, mutta myös heinänuhan sekä obstruktiivisten keuhkosairauksien, mukaanlukien systisen fibroosin hoitoon. Samoin ne soveltuvat anti-inflammatorisen vaikutuksensa ansiosta tulehdusta estäviksi aineiksi, etenkin ulkoisiksi (tooppisiksi) ihoflogistaattisiksi aineiksi kaikenlaisien tulehduksellisten dermatosien hoitoon, kuten lievissä iho-irritaatioissa, kosketusdermatiitissä, ihottumissa ja palovammoissa, sekä limakalvon flogistaattisiksi aineiksi mukoosatuslehdusten, esim. silmien, nenän, huulien, suun ja genitaalisen tai vast. anaalialueen hoitoon. Edelleen niitä voidaan käyttää auringonsuoja-aineina. Korkea estävä vaikutus erilaisiin veritekiöihin viittaa lisäksi kaavan I mukaisten yhdisteiden terapeuttisen käytön mahdollisuuteen tromboosin ja veren hyytymisen indikaatioalueella.

Kuten jo yllä mainittiin, on keksinnön mukaisten kaavan I yhdisteiden ja leukotrieenien rakenteessa löydettävissä yleinen analogia, etenkin alussa tarkastellussa vierekkäisten S- ja O-atomin obligatorisessa trans-konfiguraatiossa ja merkaptokaanihappo-tähteen A koko rakenteessa (etenkin sen tyypillisessä muodossa, kysteiini-peptidissä). Leukotrieenistä ne eroavat sitä vastoin olennaisesti siten, että niissä puuttuu olefiinisessä tähteessä (B) luonteenomainen terminaalinen karboksyyli-ryhmä. Erona leukotrieeneihin niissä on myös monikertaissidosten määrä, luonne ja tilajärjestys sekä olefiinisen tähteen (B) koko pituus vaikutukselle merkitykseltään laajoissa rajoissa eikä edes molempien yllä tarkasteltujen asymmetristen C-atomien absoluuttinen konfiguraatio ole vaikutukselle kriittinen, kuten voidaan osoit-

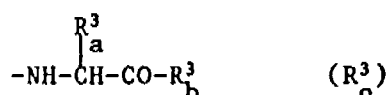
taa erittäin tehokkaan N-[S-5(R),6(S)-5-hydroksi-7,9-trans-11-cis-eikosatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-natriumsuolan esimerkissä, jossa on luonnollisten leukotrieenien suhteen päinvastainen absoluuttinen KW-ketjun hiiliatomien 5 ja 6 konfiguraatio.

Yllä määritellyssä kaavassa I symboli R^1 merkitsee mieluummin alkyyliä, kuten metyyliä, propyyliä ja ennen kaikkea etyyliä tai myös vastaavaa hydroksialkyyliä, mieluummin ω -hydroksialkyyliä, kuten etenkin β -hydroksietyyliä, jolloin hydroksyyli-ryhmä voi esiintyä ei ainoastaan vapaassa, vaan myös esteröidyssä muodossa. Esteröity hydroksyyli-ryhmä on esteröity mieluummin korkeintaan 12 C-atomia sisältävän alifaattisen tai aromaattisen karboksyylihapon, kuten bentsoehapon tai etenkin C_{1-7} -alkaanihapon, ennen kaikkea etikkahapon tähteellä.

Symbolilla R^2 esitetty alifaattinen tähde on mieluummin lineaarinen tähde, esim. alkyyli-tähde, joka koostuu 5-15, mieluummin 7-12 C-atomista, kuten etenkin heptyyli, nonyyli, undekyyli ja dodekyyli, tai vastaava yksinkertaisesti tai moninkertaisesti tyydyttymätön tähde, joka sisältää yhden, kaksi tai kolme moninkertaissidosta, kuten kolmoissidosta ja ennen kaikkea kaksoissidosta mielivaltaisesti cis- tai trans-konfiguraatiossa, mielivaltaisina yhdistelminä. Nämä moninkertaissidokset ovat mieluummin mahdollisimman lähellä rikkiatomeja, so. konjugoituneina ensimmäisen kaksoissidoksen kanssa, joka on α,β -asemassa rikin sisältävään C-atomiin. Etusijalla olevia tämän tyyppisiä tähteitä ovat esim. 1-alkenyyli-, 1,3-alkadienyyli- ja 1,3,6-alkatrienyyli-tähteet, kuten etenkin 1-heptenyyli, 1-oktenyyli, 1-nonenyyli, 1-dekenyyli, 1-undekenyyli ja 1-dodekenyyli tai vast. 1,3-oktadienyyli, 1,3-dekadienyyli, 1,3-dodekadienyyli sekä 1,3,6-dodekatrienyyli, joissa kaikissa kaksoissidokset voivat esiintyä kukin yksittäin cis- tai trans-konfiguraatiossa ja muodostaa mielivaltaisia yhdistelmiä.

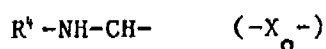
Alussa esitetyssä kaavassa I määritelty symboli R^3 muodostaa yhdessä viereisen karbonyyli-ryhmän -CO- kanssa vapaan

tai funktionaalisesti muunnetun karboksyyliähteen; mikäli R^3 merkitsee hydroksyyliä, se muodostaa karbonyyliryhmän kanssa vapaan karboksyylihapon karboksyyliähteen, mikäli se merkitsee alkoksia, etenkin sellaista, jossa on korkeintaan 7 C-atomia, ennen kaikkea metoksia, se täydentää karboksyylihapoesterin, ja mikäli se merkitsee aminoryhmää, se kuuluu karboksamidin amidiseen sidokseen tai, mikäli aminoryhmä on substituoitu sopivasti, peptidin amidiseen sidokseen. Viimeksi mainitussa tapauksessa substituoitu aminoryhmä on aminohapon, kuten α -aminokarboksyylihapon ja etenkin α -amino-C₂₋₇-alkaanihapon, mieluummin luonnossa esiintyvän, kuten leusiinin, valiinin, alaniinin (etenkin "luonnollisessa" L-muodossa) ja ennen kaikkea glysiinin peruselementti. Näiden aminohappojen karboksyyli voi esiintyä sitten puolestaan vapaana karboksyylinä tai se voi olla muunnettu funktionaalisesti yllä määritellyllä tavalla esteriryhmänä, kuten etenkin C₁₋₇-alkoksikarbonyylinä, tai karboksamidoryhmänä -CONH₂. Tällaiset symbolin R^3 etusijalla olevat merkitykset vastaavat sitten osittaiskaavaa



jossa R^3_a merkitsee C₁₋₅-alkyyliä tai mieluummin vetyä ja R^3_b merkitsee hydroksyyliä, C₁₋₇-alkoksia tai primääristä aminoryhmää.

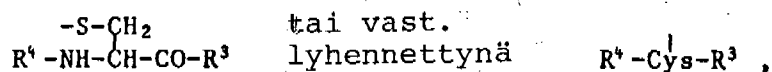
Alussa määritelty symboli -X- voi merkitä toisaalta yksinkertaista C-C-sidosta ja muodostaa siten yhdessä viereisten ryhmien kanssa merkaptotetikkahapon -S-CH₂-CO-R³ tähteen; tässä tapauksessa on yllä mainituissa tähteen R^3 merkityksissä hydroksyyli etenkin etusijalla. Toisaalta -X- voi merkitä mahdollisesti typpiatomissa asyloitua aminometyleeniryhmää, joka vastaa tällöin osittaiskaavaa



jossa R^4 merkitsee vetyä tai karboksyylihapon, kuten alifaat-

tisen tai aromaattisen, korkeintaan 12 C-atomia sisältävän karboksyylihapon, etenkin substituoimattoman tai substituoidun, mieluummin lineaarisen C₁₋₅-alkaanihapon asyyli-tähdet-tä. Substituoimattomina tämäntyyppisinä alkaanihappoina mainittakoon etenkin: toisaalta mono- tai mieluummin polyhalogenoit, etenkin klooratut tai fluoratut C₁₋₅-alkaanihapot, kuten ensisijassa trifluorietikkahappo, toisaalta mono- tai diemäksiset aminohapot, mukaanlukien viimeksi mainittujen monoamidit, etenkin sentyyppiset α-aminohapot, jotka esiin-tyvät peptidien rakenneryhminä ja etenkin L-muodossa luon-nossa; näistä on korostettava esimerkiksi glutamiinihappoa, joka asyloi mieluummin γ-karboksyyllillään aminoryhmän. Tämän esityksen mukaisesti symboli R⁴ merkitsee mieluummin vetyä, trifluoriasetyyliä tai kaavan HOCOCH(NH₂)CH₂CH₂CO- mukaista γ-glutamyyliä, jolloin viimeksi mainitussa sen vapaa karbok-syyli voi esiintyä suolan muodossa.

Mieluummin yllä luonnehdittu aminometyleeniryhmä muodos-taa yhdessä viereisten symbolien kanssa mahdollisesti asy-loidun osittaiskaavan

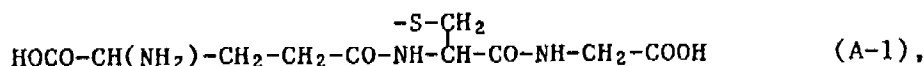


mukaisen kysteiini-tähteen, jossa symboleilla R³ ja R⁴ on yllä mainitut yleiset ja etusijalla oleva merkitykset, jol-loin L-kysteinyyli-tähde, jossa on luonnossa esiintyvä kon-figuraatio asymmetrisessä C-atomissa, on etusijalla. Tässä tapauksessa R³ merkitsee mieluummin hydroksyyliä, C₁₋₄-alkok-sia tai tyypiatomiin sidottua, mahdollisesti C₁₋₄-alkanolil-la esteröityä glysiinitähdettä, ja R⁴ merkitsee etenkin ve-tyä, trifluoriasetyyliä tai γ-glutamyyliä (myös suolan muo-dossa).

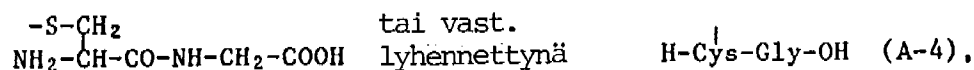
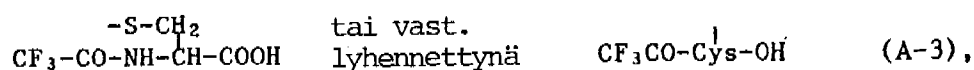
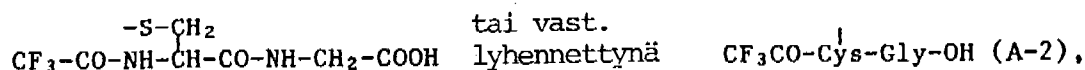
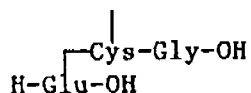
Useimmat kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä myös niiden yksilöllisen luonteen mukaisesti suolojen muo-dossa. Ne niistä, joilla on riittävä happamuus, kuten eten-kin ne, joissa on vapaita karboksyyli-ryhmiä, voivat muodos-taa myös suoloja emästen kanssa, kuten etenkin epäorgaanis-

ten emästen kanssa, mieluummin fysiologisesti sopivia alka-
limetallisuoloja, ennen kaikkea natrium- tai kaliumsuoloja.
Ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joilla on riittävä emäksi-
syys, kuten aminohappojen esterit ja amidit, voivat esiintyä
happoaddisiosuoloina, etenkin fysiologisesti sopivina suo-
loina, tavanomaisten farmaseuttisesti käyttökelpoisten hap-
pojen kanssa; epäorgaanisista hapoista mainittakoon etenkin
halogeenivetyhapot, kuten kloorivetyhappo, sekä rikkihappo
ja fosfori- tai vast. pyrofosforihappo, orgaanisista hapois-
ta mainittakoon ensisijassa sulfonihapot, esim. aromaatti-
set, kuten bentseeni- tai p-tolueeni-sulfonihappo, emboni-
happo ja sulfaniilihappo, tai alempialkaanisulfonihapot, ku-
ten metaanisulfoni-, etaanisulfoni-, hydroksietaanisulfoni-
sekä etyleenidisulfonihappo, tai myös alifaattiset, alisyk-
liset, aromaattiset tai heterosykliset karboksyylihapot, ku-
ten muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-,
maito-, omena-, viini-, sitruuna-, fumaari-, maleiini-,
hydroksimaleiini-, oksaali-, palorypäle-, fenyylietikka-,
bentsoe-, p-aminobentsoe-, antraniili-, p-hydroksibentsoe-,
salisyyl- ja p-aminosalisyylihappo, sekä askorbiinihappo.
Kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät sekä emäksisiä
että happamia funktionaalisia ryhmiä, kuten vapaita karbok-
syyli- ja aminoryhmiä, voivat esiintyä myös sisäisinä suo-
loina.

Etenkin on korostettava kaavan I mukaisia yhdisteitä,
joissa alussa mainitun merkaptokaanikarboksyylihapon koko
tähdde (A) on esitetty jollakin seuraavista kaavoista, jol-
loin etusijalla ovat "luonnollisen" L-ryhmän aminohappotäh-
teet:



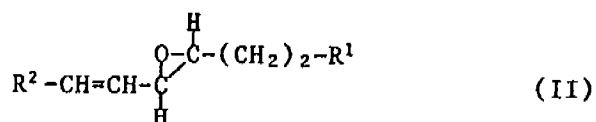
tai vast. lyhennettynä



Mukaanluettuina ovat myös vastaavat yhdisteet, joissa karboksyylioryhmät esiintyvät primäärisen amidin tai C₁₋₄-alkyyliesterin, tai etenkin suolan, mieluummin alkalimetallisuolan muodossa.

Ensisijassa on korostettava esimerkeissä esitettyjä kaavan I mukaisia yhdisteitä.

Keksinnön mukaiset tioeetterit voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi siten, että alussa määritettyä tähdettä (B) vastaava tyydyttymätön alifaattinen trans-epoksidi, jossa on vähintään 12 C-atomia ja joka sisältää ainakin α-asemassa epoksi-ryhmittymään nähden kaksoissidoksen, etenkin kaavan



mukainen, jossa tähteillä R₁ ja R₂ on yllä mainitut merkitykset ja molemmat oksiraani-renkaassa olevat vedyt ovat

trans-orientoituneet toistensa suhteen, ja jossa mahdollisesti esiintyvä hydroksyyli-ryhmä voi esiintyä suojatussa muodossa, saatetaan reagoimaan yllä määriteltä tähdettä (A) vastaavan merkaptokaanikarboksyyliliapon, etenkin kaavan



mukaisen kanssa, jossa tähteillä R^3 ja -X- on yllä mainitut merkitykset, jossa hapossa mahdollisesti esiintyvä aminoryhmä voi esiintyä suojatussa muodossa, tai sen suolan tai sen johdannaisen kanssa, jossa on muunnettu karboksyyliryhmä, ja tarvittaessa tai haluttaessa lohkaistaan hydroksyyli- ja/tai aminoryhmän suojaryhmät ja/tai esterinä esiintyvä yhdiste saippuoidaan vapaaksi hapoksi tai sen suolaksi ja haluttaessa muunnetaan saatu vapaa, suolan muodostavia ominaisuuksia omaava yhdiste suolaksi tai saatu suola vapaaksi yhdisteeksi.

Muunto tapahtuu sinänsä tunnetuissa olosuhteissa noin -20° -noin $+50^\circ\text{C}$:n välillä olevissa lämpötiloissa, mieluummin huoneen lämpötilassa ja etenkin emäksisessä ympäristössä, esimerkiksi amiinin, etenkin tertiäärisen alifaattisen, aryyli- alifaattisen tai tyydyttyneen heterosyklisen amiinin, kuten trialkyyliamiinin (esim. trietyyliamiinin, tai etyyli-di-isopropyyliamiinin), dialkyyli-bentsyyliamiinin (esim. N,N-dimetyylibentsyyliamiinin), N,N-dialkyylianiiliinin (esim. N,N-dimetyylianiiliinin) tai vast. N-metyyli- tai N-etyyli-piperidiinin tai N,N'-dimetyylipiperatsiinin läsnäollessa. Tavanomaisesti reaktio suoritetaan indifferentissä orgaanisessa liuottimessa, kuten alempialkanolissa, esim. metanolissa tai etanolissa.

Kun lähtöaineessa, etenkin kaavan II mukaisessa substituentissa R^1 esiintyy vapaa hydroksyyli, niin se voi esiintyä reaktion aikana suojatussa, kuten eetteröidyssä muodossa. Etusijalla ovat helposti lohkaistavat, etenkin asido-lyyttisesti lohkaistavat hydroksyyli-suojaryhmät, kuten ne ovat yleisesti hyvin tunnettuja, etenkin peptidi- ja steroidi-kemiasta; tällöin etusijalla ovat etenkin tert-butyyl- ja etenkin tetrahydropyranyyli-eetterin (THP-eetteri) tyypp-

piiset suojaryhmät. Nämä suojaryhmät voidaan poistaa pääreaktion (s.o. epoksidin merkaptokarboksyylihapon kanssa suoritettun kondensoinnin) jälkeen yleisesti tunnetulla tavalla, esim. käsittelemällä orgaanisella hapolla, kuten muurahaishapolla, etikkahapolla, oksaalihapolla tai trifluorietikkahapolla tai niiden seoksella ja mahdollisesti veden ja/tai inertin orgaanisen liuottimen, kuten alempialkanolien (esim. metanolin tai etanolin) ja syklisen eetterin (kuten tetrahydrofuraanin tai dioksaanin) läsnäollessa hydroksyylin vapautuessa samalla.

Kun lähtöaineena käytetyt merkaptokarboksyylihapot sisältävät vapaan aminoryhmän, niin tämä voi esiintyä pääreaktion aikana mieluummin suojatussa, kuten etenkin asyloidussa muodossa. Mieluimmin käytetään helposti, etenkin asidolyttisesti lohkaistavia amino-suojaryhmiä, jotka ovat yleisesti hyvin tunnettuja, ennen kaikkea peptidi-kemiasta, mukaanlukien olosuhteet niiden poistamiseksi. Aminosuojaryhmistä on korostettava etenkin trifluoriasetyyliryhmää: tämä voi säilyä pääreaktion jälkeen keksinnön mukaisessa lopputuotteessa edelleen tai haluttaessa se voidaan lohkaista jälkikäteen. N-trifluoriasetyyliryhmän lohkaaisu tapahtuu, kuten tunnettua, mieluummin hydrolyysillä, etenkin emäksissä olosuhteissa, kuten alkalimetallikarbonaattien (esim. natrium- tai kaliumkarbonaatin) tai laimennettujen alkalihydroksidien (esim. natrium- tai kaliumhydroksidin) kanssa veden läsnäollessa veteen sekoittuvassa orgaanisessa liuottimessa, kuten alempialkanolissa (esim. metanolissa tai etanolissa) tai syklisissä eettereissä (esim. tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa) noin 0-80°C:n lämpötiloissa, mieluummin hieman korotetussa, noin 50-60°C:n lämpötilassa. Kun hydrolysoitavassa tuotteessa esiintyy esteriryhmiä, kuten asyloitu hydroksyyli-ryhmä hydroksialkyyli-ryhmässä R^1 tai esteröity karboksyyliryhmä merkaptohappo-ryhmässä (A), silloin ne saippuoidaan samanaikaisesti näissä olosuhteissa.

Pääreaktiossa (kondensointi epoksidin kanssa) merkaptokarboksyylihappo käytetään mieluummin esterinsä, mieluummin

C₁-4-alkyyliesterin (kuten metyyli- tai etyyli-esterin) muodossa; mikäli keksinnön mukainen lopputuote halutaan vapaana happona tai sen suolana, silloin on saatu esteri hydrolysoitava. Hydrolyysi suoritetaan tavanomaisissa olosuhteissa, esim. sellaisissa, joita on edellä esitetty N-trifluoriasetyyliryhmän emäskatalysoidun hydrolyyttisen lohkaisun yhteydessä. Esteriryhmä voidaan lohkaista selektiivisesti kuitenkin miedommissa olosuhteissa, kuten etenkin alhaisessa lämpötilassa (mieluummin huoneen lämpötilassa), alkalien ekvivalenttisen stökiometrisen määrän kanssa ja lyhennetyllä reaktioajalla, mahdollisesti analyyttisessä kontrollissa, esim. ohutkerroskromatografialla N-trifluoriasetyyliryhmän säilyessä, asyloitu hydroksyyli-ryhmä lohkaistaan tällöin kuitenkin useimmiten samanaikaisesti.

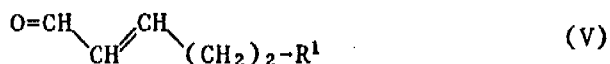
Keksinnön mukaisen kondensointimenetelmän lähtöaineet ovat joko sinänsä tunnettuja tai ne voidaan saada tunnettujen analogiamenetelmien mukaisesti sinänsä tunnetulla tavalla. - Näin on esim. esitetty tärkeät kaavan III mukaiset merkaptokarboksyylit (vrt. esim. E.J. Corey et al.: Tetrahedron Letters 1980, 3143), muut analogiset hapot voidaan saada samalla tavalla lähtemällä vastaavista tunnetuista lähtöaineista. Kysteiini johdannaisten valmistamiseksi käytetään edullisesti analogisia tunnettuja kysteiini-yhdisteitä ja alistetaan disulfidisen sidoksen tavanomaiseen pelkistävään lohkaisuun tai käsitellään kysteiini-johdannaisena sopivasti, esim. trityylillä tai asetyyliaminometyylillä suojatulla merkaptoryhmällä.

Lähtöaineena käytetty tyydyttymätön trans-epoksidi, esim. yllä määritellyn kaavan II mukainen, voidaan valmistaa ensisijassa samoilla menetelmillä, joita käytetään myös leukotrieenien synteesissä. Tyypillisessä yleisessä synteesitavassa lähdetään esim. kaavan

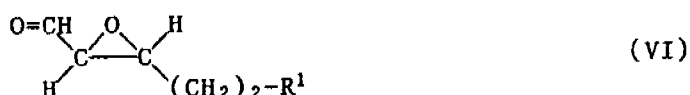


mukaisesta tyydyttyneestä alifaattisesta aldehydistä (alkanaalista), jossa tähteellä R¹ on yllä esitetyt merkitykset,

jolloin mahdollisesti tähteessä R^1 esiintyvä vapaa hydroksyyli-ryhmä esiintyy eetterinä suojatussa, esim. jossakin yllä mainitussa muodossa. Tämä yhdiste kondensoidaan formyyli-metyleenitri-fenyylifosforaanin (tai ekvivalenttisen reagenssin) kanssa, jolloin muodostuu vastaava kaavan



mukainen α,β -tyydyttymätön aldehydi, 2-trans-alkenaali, jossa tähteellä R^1 on yllä esitetyt merkitykset ja tähteessä R^1 mahdollisesti esiintyvä vapaa hydroksyyli-ryhmä on suojattu eetterinä. Tämä yhdiste epoksoidaan tämän jälkeen sinänsä tunnetulla tavalla, mieluummin heikosti alkalisisissa olosuhteissa (esim. alkalikarbonaattien läsnäollessa) vesipitoisella vetyperoksidilla, jolloin saadaan kaavan



mukainen trans-epoksidi, 2-(RS),3(SR)-epoksi-alkanaali, jossa tähteellä R^1 on yllä mainitut merkitykset ja tähteessä R^1 mahdollisesti esiintyvä vapaa hydroksyyli-ryhmä on suojattu eetterinä. Tämä epoksialdehydi voidaan kondensoida halutuksi tyydyttymättömäksi epoksidiksi, esim. joksikin yllä mainitun kaavan II mukaiseksi, jossa tähteessä R^1 mahdollisesti esiintyvä vapaa hydroksyyli-ryhmä esiintyy suojatussa, eetteröidyssä muodossa, kondensoimalla vastaavan tunnetun alkylideenitri-fenyylifosforaanin kanssa. Moninkertaisesti tyydyttymättömille epoksidoille, esim. niille kaavan II mukaisille, joissa tähteessä R^2 on yksi tai useampi kaksoissidos, tarjoutuu epäsuora vaihtoehto: ketjussaan tyydyttymättömän ylideni-fosforaanin kanssa suoritettuna Wittig-reaktion sijasta epoksialdehydi pidennetään ensin formyyli-metyleenitri-fenyylifosforaanilla tai γ -trifenyyli-fosforanylideni-krotonialdehydin (4-trifenyyli-fosforanylideni-2-trans-butenaalin) kanssa 2 tai vast. 4 hiiliatomilla (1 tai vast. 2 kak-

soissidoksella) ja vasta sitten saatu 4(RS),5(RS)-epoksi-2-alkenali tai vast. 6(RS),7(RS)-epoksi-2,4-alkadienaali kondensoidaan yksinkertaisen, tyydyttyneen alkylideenitrifenyylifosforaanin tai vähemmän monimutkaisen alkenylideenitrifenyylifosforaanin kanssa halutuksi moninkertaisesti tyydyttymättömäksi epoksidiksi (esim. kaavan II mukaiseksi).

Kun halutaan saada yksilöllisiä diastereomeerejä, niin voidaan käyttää edullisesti mielivaltaisessa vaiheessa lähtöaineen yksilöllistä diastereomeeriä tai raseemisesta tai optisesti inaktiivisesta lähtöaineesta voidaan muodostaa stereoselektiivisten reaktio-olosuhteiden tai optisesti aktiivisten reagenssien avulla sopivasti diastereomeeri, tai raseemiset diastereomeeriseokset voidaan erottaa fysikaalisten erotusmenetelmien avulla, mahdollisesti käyttämällä optisesti aktiivisia apuaineita, optisesti yksilöllisiksi diastereomeereiksi.

Stereokemiallisessa suhteessa suoritetaan kuitenkin sekä muodostuskomponenttien II ja III keksinnön mukainen kondensointi että lähtöaineiden valmistus etupäässä siten, että käytetään kulloinkin stereokemiallisesti yhtenäisiä lähtöaineita, suoritetaan reaktiot mahdollisuuksien mukaan stereoselektiivisesti, esim. käyttämällä optisesti aktiivisia reagensseja ja/tai apuaineita ja eristetään stereokemiallisesti yhtenäiset tuotteet reaktioseoksista välittömästi reaktion jälkeen. Näin esim. tyydyttymättömien lähtöaineiden valmistuksessa mahdollisesti muodostuneet isomeerit, joissa on cis- ja trans-kaksoissidokset, erotetaan heti toisistaan, mihin tarkoitukseen soveltuvat tavanomaiset fysikaaliset erotusmenetelmät, kuten etenkin kromatografia. Pääreaktiossa käytetään etupäässä kaavan II mukaista epoksidia yksilöllisenä trans-stereoisomeerinä, kuitenkin raseemisessa muodossa (kuten se normaalisti muodostetaan epoksidoimalla olefiini); kaavan III mukainen merkaptoalkaanihappo käytetään, mikäli se on optisesti aktiivinen, mieluummin yksilöllisenä optisena antipodina (mikä on tavanomaista etenkin kysteiinin ja sen johdannaisten kohdalla) - tämä toimenpide mahdollistaa

molempien muodostuneiden optisesti aktiivisten diastereomeerien erotuksen toisistaan yksinkertaisesti tavanomaisilla fysikaalisilla menetelmillä, kuten kromatografialla; mikäli käytetään optisesti inaktiivista merkaptokaanihappoa, on välttämätöntä yksilöllisten optisesti aktiivisten tuotteiden valmistamiseksi käyttää antipodeiksi tapahtuvan lohkaisun menetelmiä optisesti aktiivisten apuaineiden avulla, kuten esim. suolojen muodostus optisesti aktiivisten emästen kanssa. Kaikki sopivat erotusmenetelmät ovat sinänsä tunnettuja ja niitä voidaan yhdistellä tarkoituksenmukaisesti toistuvasti tai keskenään.

Johtuen uusien vapaassa muodossa ja suolan muodossa esiintyvien yhdisteiden läheisestä suhteesta tarkoitetaan edellä ja seuraavassa vapailla yhdisteillä tai niiden suoloilla merkityksen mukaisesti myös vastaavia suoloja tai vast. vapaita yhdisteitä.

Keksinnön kohteena ovat myös ne menetelmän suoritusmuodot, joiden mukaisesti lähdetään menetelmän jossakin vaiheessa välituotteena saatavasta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat vaiheet tai lähtöaine käytetään suolan muodossa tai muodostetaan reaktio-olosuhteissa.

Keksinnön mukaisissa menetelmissä ja niiden esivaiheissa esiintyvät uudet lähtöaineet ja välituotteet muodostavat samoin keksinnön kohteen.

Mieluummin käytetään sellaisia lähtöaineita ja valitaan reaktio-olosuhteet niin, että saadaan edellä erityisesti korostettuja yhdisteitä.

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat samoin farmaseuttiset koostumukset ja lääkeaineet, jotka sisältävät keksinnön mukaista kaavan I yhdistettä tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoista suolaa. Keksinnön mukaiset koostumukset ovat etenkin sellaisia, jotka on tarkoitettu paikalliseen käyttöön ja ennen kaikkea inhalointiin, esim. aerosolin, mikrojauhetun jauheen tai sumutetun liuoksen muodossa nisäkkäille ja jotka sisältävät vaikuttavan aineen yksinään tai yhdessä farmaseuttisesti sopivien kantoaineiden kanssa.

Tooppiseen tai paikalliseen käyttöön tarkoitettuja farmaseuttisia valmisteita ovat esim. ihon hoitoon nestemäiset ihovoiteet ja voiteet, jotka sisältävät nestemäisen tai puolikiinteän öljy-vesi- tai vesi-öljy-emulsion, ja salvat (jolloin tällaiset sisältävät mieluummin säilöntäainetta). Silmien käsittelyyn soveltuvat silmätipat, jotka sisältävät aktiivisen yhdisteen vesipitoisessa tai öljyisessä liuoksessa, ja silmäsalvat, jotka valmistetaan mieluummin steriilissä muodossa. Nenän hoitoon soveltuvat aerosolit ja sumutteet (samat kuin myöhemmin on esitetty hengitysteiden hoitoon), karkeat jauheet, jotka käytetään inhaloimalla nopeasti nenän kautta, ja ennen kaikkea nenätipat, jotka sisältävät aktiivisen yhdisteen vesipitoisessa tai öljyisessä liuoksessa; suuontelon paikalliseen hoitoon soveltuvat myös imeskeltävät karamellit, jotka sisältävät aktiivisen yhdisteen yleisesti sokerista ja arabikumista tai tragantista muodostetussa massassa, johon voi olla lisätty makuaineita, sekä pastillit, jotka sisältävät aktiivisen aineen inertissä massassa, esim. gelatiinista ja glyseriinistä tai sokerista ja arabikumista muodostetussa massassa.

Farmaseuttisina koostumuksina, jotka on tarkoitettu käytettäväksi aerosoleina tai sumutteina, tulevat kysymykseen sopivat esim. keksinnön mukaisen kaavan I vaikuttavan aineen liuokset, suspensiot tai emulsiot sopivan farmaseuttisesti sopivan liuottimen, kuten etenkin etanolin ja veden tai tällaisten liuottimien seoksen kanssa. Ne voivat sisältää tarvittaessa myös muita farmaseuttisia apuaineita, kuten ei-ionisia tai anionisia pinta-aktiivisia aineita, emulgaattoreita ja stabilisaattoreita sekä muuntyyppisiä vaikuttavia aineita ja ne sekoitetaan ennen kaikkea tarkoituksenmukaisesti kantokaasun, kuten inertin kaasun kanssa korotetussa paineessa tai etenkin helposti haihtuvan, mieluummin normaalissa atmosfäärissä paineessa tavanomaisen huoneen lämpötilan (esim. noin -30°C :n ja $+10^{\circ}\text{C}$:n välillä) alapuolella kiehuvan nesteen, kuten ainakin osittain fluoratun polyhalogeenoidun alempialkaanin tai tällaisten nesteiden seoksen kans-

sa. Sellaiset farmaseuttiset koostumukset, joita käytetään etupäässä välituotteina tai varastoseoksina vastaavien valmiissa muodossa esiintyvien lääkeaineiden valmistamiseksi, sisältävät vaikuttavan aineen tavanomaisesti noin 0,1 - noin 10, etenkin noin 0,3 - noin 3 paino-%:n konsentraatiossa.

- Valmiissa muodossa esiintyvien lääkeaineiden valmistamiseksi täytetään tällainen farmaseuttinen koostumus sopiviin säiliöihin, kuten pulloihin tai painepulloihin, jotka on varustettu tällaisiin tarkoituksiin sopivalla suihkutuslaitteella tai vast. venttiilillä. Venttiili on muodostettu mieluiten annosteluventtiiliksi, joka vapauttaa käytössä ennalta määrätyn määrän nestettä, vaikuttavan aineen ennalta määrätyn annoksen mukaisesti. Valmistettaessa valmis lääkeainemuoto voidaan menetellä myös niin, että vastaavat määrät varastoliuoksena esiintyvää farmaseuttista koostumusta ja ponneainetta täytetään erikseen säiliöihin ja ne sekoittuvat vasta niissä. Kaavan I mukaisen käytettävän vaikuttavan aineen annostelu ja käytön useus riippuvat jokaisen yksilöllisen yhdisteen kulloinkin kyseessä olevasta tehosta tai vast. vaikutuksen pituudesta, hoidettavan sairauden tai vast. sen symptomien voimakkuudesta sekä hoidettavan nisäkkään sukupuolesta, iästä, painosta ja yksilöllisestä reagoivuudesta. Keskimääräisesti lienee keksinnön mukaisen kaavan I yhdisteen suositeltu päivittäinen annos 75 kg painavalle nisäkkäälle (ensisijassa ihmiselle) noin 10 - noin 500, mieluiten noin 25 - noin 25 mg:n alueella, jolloin käyttö voi tapahtua tarkoituksenmukaisesti tarpeen mukaan useina annoksina päivää kohden.

Keksinnön kohteena on myös keksinnön mukaisten kaavan I vaikuttavien aineiden käyttö nisäkkään, etenkin ihmisen sairalloisten tilojen ja/tai vast. symptomien lievittämiseksi tai eliminoimiseksi, jotka johtuvat leukotrieenien allergogeenisestä vaikutuksesta ja esiintyvät etenkin astmassa. Tämä käyttö tai vast. vastaava parannusmenetelmä on tunnettu siitä, että sairastavaa kehoa tai vast. kehonosaa hoidetaan antiallergisesti vaikuttavalla määrällä kaavan I yhdistettä

yksinään tai lääkeaineen muodossa, etenkin inhalointiin tarkoitetun farmaseuttisen koostumuksen muodossa. Käsitteellä "antiallergisesti vaikuttava määrä" tarkoitetaan sellaista vaikuttavan aineen määrää, joka riittää leukotrieenien johdosta aiheutuneiden kontraktioiden merkittävään estoon.

Seuraavat esimerkit havainnollistava lähemmin esillä olevaa keksintöä kuitenkin rajoittamatta sen laajuutta. Kaikki lämpötilat on esitetty Celsius-asteina. Esitettyjen yhdisteiden muodostuskomponenttina olevat aminohapot ovat "luonnollisessa" L-muodossa.

Esimerkki 1:

N-{S-[5(S,R),6(R,S)-5-hydroksi-7-trans,9-trans,11-cis,14-cis-eikosatetraen-6-yyli]-N-trifluoriasetyylikysteinyyli}-glysiini-metyyliesteri ja yksilölliset 5(S),(6R)- ja 5(R),6(S)-diastereomeerit

Liuesta, jossa on 103 mg (0,36 mmoolia) 5(S,R),6(S,R)-5,6-epoksi-7-trans,9-trans,11-cis,14-cis-eikosatetraenia, 154 mg (0,54 mmoolia) N-(N'-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä ja 145 mg (1,44 mmoolia) trietyyliamiinia 0,5 ml:ssa metanolia, sekoitetaan argon-atmosfäärisä 4 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja laimennetaan 2 ml:lla metanolia. Käänteisfaasikromatografia järjestelmässä asetonitriili/vesi (2:1) tuottaa 212 mg (100 %) diastereomeeriseosta, joka erotetaan tämän jälkeen suurpaine-kromatografialla Zorbax ODS RP-pylväässä metanoli/vedellä (85:15) niin että molempia diastereomeerejä tulee suunnilleen yhtä paljon. 5(S),6(R)-diastereomeerillä on näissä olosuhteissa lyhyempi reaktioaika kuin 5(R),6(S)-diastereomeerillä.

UV (metanolissa): 5(S),6(R)-isomeeri: $\lambda_{\max}$ = 271, 281, 290 nm,

(ϵ_{281} = 40 600)

5(R),6(S)-isomeeri: $\lambda_{\max}$ = 271, 280, 290 nm

IR(CH₂Cl₂) on käytännöllisesti katsoen identtinen molemmille diastereomeereille:

3570 (leveä), 3370 (leveä), 3000, 2950, 2920, 2850, 1742,

1720, 1680, 1518, 1460, 1435, 1380-1350, 1208, 1165, 1000 cm^{-1} .

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ [5(S),6(R)-isomeeril]: $\pm 59^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (1,4 % CHCl_3 :ssa).

Lähtöaineena käytetty raseeminen 5(S,R),6(S,R)-5,6-epoksi-7-trans,9-trans,11-cis,14-cis-eikosatetraeeni voidaan valmistaa seuraavasti:

Liuosta, jossa on 51,4 ml pentanaalia ja 147 g trifenyylifosforanylideeni-asetaldehydiä 480 ml:ssa kloroformia, kuumennetaan 5 päivän ajan palautusjäähdyttäen, liuotin tislataan pois alennetussa paineessa ja saatu jäännös sekoitetaan 400 ml heksaanin ja eetterin 3:1-seoksen kanssa. Kiteisenä eroava trifenyylifosfiinioksidi imusuodatetaan, suodos haihdutetaan tyhjössä ja jäännös tislataan tyhjössä. Saadaan 24,5 g (45,2 %) 2-trans-heptenaalia värittömänä öljynä, kp. 60-65°/24 mbaaria.

Liuokseen, jossa on 2,24 g 2-trans-heptenaalia 24 ml:ssa metyleenikloridia ja 40 ml metanolia, lisätään 0°C:ssa sekoittaen 2,04 ml 30 %:sta vesipitoista H_2O_2 -liuosta ja tämän jälkeen 100 mg kiinteää kaliumkarbonaattia. Näin muodostunutta reaktioseosta sekoitetaan 3 tunnin ajan 0°:ssa. Lopuksi siihen lisätään 100 ml metyleenikloridia ja pestään kaksi kertaa 25 ml:ssa fosfaattipuskuria, pH 8,0. Vesipitoiset osat uutetaan 50 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Näin saadun raakatuotteen kromatografia 85 g:lla Merck Kieselgel 60:tä käyttämällä eluenttina metyleenikloridia tuottaa kaikkiaan 1,59 g (62 %) 2(R,S),3(S,R)-2,3-epoksiheptanaalia värittömänä öljynä [R_f (piihipogeeli; tolueeni-etyyliasetatti 4:1)]:

IR(CH_2Cl_2): 2950, 2925, 2850, 2820, 1721, 1463, 1430, 1378, 1210, 850 cm^{-1}].

Liuokseen, jossa on 640 mg 2(R,S),3(S,R)-2,3-epoksiheptanaalia 10 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään tiipoittain huoneenlämpötilassa tunnin kuluessa liuos, jossa on 1,65 g γ -trifenyylifosforanylideenikrotonialdehydiä 15 ml:ssa metyleenikloridia, ja muodostuvaa reaktioseosta sekoitetaan vie-

lä tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Loppuvaiheiden suorittamiseksi reaktioseos haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kromatografoidaan pylväällä, jossa on 40 g piihappogeeliä tolueeni/etyyliasetaatissa (19:1). Saadaan cis,trans- ja trans,trans-isomeeriseos, joka liuotetaan isomeroointia varten 5 ml:aan metyleenikloridia muutamien jodikiteiden kanssa ja annetaan seistä huoneen lämpötilassa 4 tunnin ajan. Liuos haihdutetaan tyhjöissä ja kromatografoidaan yllä esitetyllä tavalla. Saadaan 511 mg (57 %) 6(S,R),7(S,R)-6,7-epoksi-2-trans,4-transundekadienaalia kellertävänä öljynä. [UV(etanoli): λ_{max} = 276 nm; ϵ = 29900; IR(CH₂Cl₂): 2950, 2920, 2850, 2800, 2720, 1678, 1640, 1600, 1460, 1163, 1120, 1007, 985 cm⁻¹; R_f [piihappogeeli; tolueeni-etyyliasetatti (4:1)] = 0,56.

Liuokseen, jossa on 3-cis-nonen-1-yyli-trifenyyli-fosfonium-tolueenisulfonaattia [I. Ernest, A.J. Main, R. Menasché, Tetrahedron Letters 23, 167 (1982)] (378 mg) 4,2 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 1,26 ml heksametyylifosforihappotriamidia, lisätään tipoitain -78°:ssa argon-atmosfäärissä 0,31 ml 20 %:sta butyyllilitiumin heksaanissa olevaa liuosta ja saatua liuosta sekoitetaan -78°:ssa vielä 30 minuutin ajan. Saatuun trifenyylifosforanylideeni-3-cis-noneenin liuokseen lisätään tipoitain -78°:ssa liuos, jossa on 110 mg 6(S,R),7(S,R)-6,7-epoksi-2-trans,4-trans-undekadienaalia 1,0 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja saatua reaktioseosta sekoitetaan vielä 30 minuutin ajan -78°:ssa. Loppuvaiheiden suorittamiseksi reaktioseos jaetaan eetterin (100 ml) ja fosfaattipuskurin (30 ml, pH 8,0) välillä ja molemmat faasit uutetaan vielä eetterillä tai vast. puskuriliuoksella. Yhdistetyt eetteriset osat kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjöissä, jolloin saadaan 421 mg öljyistä raakatuotetta. Tämä sekoitetaan 2-3 ml:n kanssa heksaanin ja eetterin 3:1 seosta, kiteisenä eroava trifenyylifosfiinioksidi erotetaan ja suodos haihdutetaan. Saatu jäännös (195 mg) kromatografoidaan aluminiumoksidi-pylväällä (10 g), preparoituna heksaanissa 0,5 %:sella trietyyliamiinilla, samalla eluentilla.

Saadaan 90,6 mg (57 %) 5(S,R),6(S,R)-5,6-epoksi-7-trans,9-trans,11-cis,14-ciseikosatetraeenia sakeana, kellertävänä öljynä. [UV(metanoli): λ_{max} = 270, 280, 291 nm; ϵ_{280} = 59 600; IR(CH₂Cl₂): 3000, 2900, 2850, 1455, 1370, 992, 963 cm⁻¹].

Esimerkki 1A:

N-{S-[5(S),6(R)-5-hydroksi-7-trans,9-trans,11-cis,14-cis-eikosatetraen-6-yyli]-N-trifluoriasetyylikysteinyyli}-glysiini-metyyliesteri [optisesti yksilöllisestä epoksiolefiinista]

Liuosta, jossa on 130 mg (0,450 mmoolia) 5(S),6(S)-5,6-epoksi-7-trans,9-trans,11-cis,14-cis-eikosatetraeenia, 260 mg (0,902 mmoolia) N-(N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä ja 250 ml (1,8 mmoolia) trietyyliaminiä 1,0 ml:ssa metanolia, sekoitetaan argon-atmosfäärissä huoneen lämpötilassa 3,5 tunnin ajan ja tämän jälkeen metanolilla suoritettua laimentamista jälkeen kromatografoidaan 12 RP-levyillä (Opti-UPC₁₂, ANTECH AG, Bennwil, Sveitsi; 20 x 20 cm) järjestelmässä asetonitriili:vesi (1:1). Tällä tavalla saatu otsikkoyhdiste (216 mg) kromatografoidaan uudelleen suurpaine-RP-pylväässä (Zorbax ODS) metanolin ja veden 87:13-seoksella. Saadaan 122 mg puhdasta otsikkoyhdistettä, joka on joka suhteessa identtinen diastereomeerin kanssa, jolla on lyhyempi reaktioaika (ks. esimerkki 1).

Optisesti aktiivinen lähtöaine, s.o. 5(S),6(S)-5,6-epoksi-7-trans,9-trans,11-cis,14-cis-eikosatetraeeni valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 10 g litiumaluminiumhydridiä 400 ml:ssa eetteriä, lisätään tipoitain 0°C:ssa 16,9 g 2-heptinolia 200 ml:ssa eetteriä 30 minuutin kuluessa sekoittaen ja muodostunutta reaktioseosta keitetään yön yli palautusjäähdyttäen. LiAlH₄ ylimäärä hävitetään jäähdyttämällä jää-vesihauteessa lisäämällä 40 ml etyyliasetaatia ja muodostuva reaktioseos otetaan eetterin ja kylmän 1N rikkihapon väliin. Happameksi tehty (pH 2) vesipitoinen kerros uutetaan vielä eetterillä, yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjöissä. Jäännöksen

(18 g) tislauksen alennetussa paineessa tuottaa 13,2 g 2-trans-heptenolia värittömänä öljynä, kp. 71,5-72°/13 mbaaria.

Liuos, jossa on 2,28 g (20 mmoolia) 2-trans-heptenolia 10 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään -20°:ssa liuokseen, jossa on 5,94 ml tetraisopropyliortotitaattia ja 4,12 g L-(+)-viinihappo-dietyyliesteriä 210 ml:ssa metyleenikloridia, ja tämän jälkeen 9,75 ml 4.1 M tert-butyylhydroperoksidin 1,2-dikloorietaanissa olevaa liuosta. Muodostunut reaktioseos jätetään seisomaan yön yli -20°:ssa. Lisätään 8 ml dimetyylisulfidia, minkä jälkeen sekoitetaan -20-23°C:ssa 45 minuutin ajan, tämän jälkeen lisätään 50 ml L-(+)-viinihapon 10 %:sta vesipitoista liuosta ja sekoitetaan edelleen 30 minuutin ajan -20°:ssa ja sitten 60 minuutin ajan jäädyttämättä. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään 10 ml:lla vettä, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännöstä, joka on liuotettu 150 ml:aan eetteriä, sekoitetaan 0°:ssa 60 ml:n kanssa 1N-NaOH:ta 30 minuutin ajan, vesipitoinen faasi erotetaan, uutetaan eetterillä ja yhdistettyjä orgaanisia uutteita ravistellaan keittosuolaliuoksen kanssa. Orgaaninen osa kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja tislataan liuotin pois tyhjössä, jolloin saadaan 2,3 g 2(S),3(S)-2,3-epoksiheptanoli värittömänä, epästabiilina öljynä. Se käsitellään heti edelleen.

Liuos, jossa on 1,2 g 2(S),3(S)-2,3-epoksiheptanolia 28 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään huoneen lämpötilassa juuri valmistettuun liuokseen, jossa on 5,5 g kromitrioksidia ja 8,76 g pyridiiniä 70 ml:ssa metyleenikloridia, ja saatua reaktioseosta sekoitetaan edelleen 30 minuutin ajan. Tumma reaktioseos dekantoidaan eronneesta materiaalista ja yhdistetyt orgaaniset osat pestään 80 ml:lla fosfaattipuskuria, jonka pH on 8,0. Kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan alennetussa paineessa, minkä jälkeen jäljelle jäävä raakatuote kromatografoidaan 90 g:lla Merck Kieselgel 60:tä tolueeni/etyyliasetaatilla (4:1). Saadaan 464 mg 2(R),3(S)-2,3-epoksiheptanaalia värittömänä öljynä. $[\alpha]_D^{20} = +101^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (1,225 % CHCl₃:ssa); IR(CH₂Cl₂): 2950, 2925, 2860, 2815,

2730, 1722, 1462, 1432, 1380, 1360, 1230, 1156, 850 cm^{-1} .

Liuokseen, jossa on 804 mg γ -trifenyylifosforanylideeni-krotonialdehydiä 10 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään huoneen lämpötilassa tunnin kuluessa tipoittain liuos, jossa on 260 mg 2(R),3(S)-2,3-epoksiheptanaalia 10 ml:ssa metyleenikloridia ja muodostunutta reaktioseosta sekoitetaan tämän jälkeen vielä 1,5 tunnin ajan. Liuos konsentroidaan sitten alennetussa paineessa n. 2 ml:aan ja kromatografoidaan välittömästi pylväällä, jossa on 20 g piihappogeeli 60:tä, tolueeni/etyyliasetaatilla (19:1). Saadaan 120 mg cis,trans- ja trans,trans-isomeeriseosta, joka liuotetaan 2 ml:aan metyleenikloridia jodin (2 mg) kanssa ja jätetään isomeroointia varten seisomaan huoneen lämpötilassa. 2,5 tunnin kuluttua liuos haihdutetaan tyhjöissä ja kromatografoidaan vielä kerran yllä esitetyllä tavalla, jolloin saadaan 103 mg puhdasta, optisesti aktiivista 6(S),7(S)-6,7-epoksi-2-trans,4-trans-undekadienaalia keltaisena, -20° :ssa kiteiseksi jäähmettyvänä öljynä. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -28^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (0,735% CHCl_3 :ssa).

Kondensoidaan 90 mg viimeksi mainittua yhdistettä, joka on liuotettu 2 ml:aan abs. tetrahydrofuraania -78° :ssa trifenyylifosforanylideeni-3-cis-noneenin liuoksen kanssa, joka on valmistettu 338 mg:sta vastaavaa fosfoniumtolueenisulfonaattia tetrahydrofuraani/heksametyylifosforihappotriamidissa lisäämällä heksaanissa olevaa butyyllilitiumia, ja suoritetaan loppuvaiheet raseemisen tuotteen yhteydessä esitetyllä tavalla (ks. esimerkki 1), jolloin saadaan 132 mg (91 %) 5(S),6(S)-5,6-epoksi-7-trans,9-trans,11-cis,14-cis-eikosatetraenia kellertävänä öljynä. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -23^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (0,81 % CHCl_3 :ssa).

Esimerkki 1B:

N-{S-[5(S),6(R)-5-hydroksi-7-trans,9-trans,11-cis,14-cis-eikosatetraen-6-yyli]-kysteinyyli}-glysiini-kaliumsuola

Liuokseen, jossa on 84 mg N-{S-[5(S),6(R)-5-hydroksi-7-trans,9-trans,11-cis,14-cis-eikosatetraen-6-yyli]-N-trifluoriasetyylikysteinyyli}-glysiinimetyyliesteriä 3,8 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 3,8 ml metanolia, lisätään liuos, jos-

sa on 276 mg kaliumkarbonaattia 11,5 ml:ssa vettä, ja muodostunutta seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa argon-atmosfäärissä 44 tunnin ajan. Lopuksi se haihdutetaan alennetussa paineessa n. 3 ml:aan ja levitetään käänteisfaasilevyille. Kromatografia järjestelmässä asetonitriili/vesi (1:1) tuottaa 40 mg otsikkoyhdistettä, joka säilytetään 5,0 ml:ssa etanolia -78°:ssa; UV (etanoli): $\lambda_{\max} = 271, 280, 290 \text{ nm}$; $\epsilon_{280} = 48\ 600$.

Esimerkki 1C:

N-{S-[5(R),6(S)-5-hydroksi-7-trans,9-trans,11-cis,14-cis-eikosatetraen-6-yyli]-kysteinyyli}-glysiini-kaliumsuola

Edellä esitetyssä esimerkissä 1B esitetyn menetelmän mukaisesti valmistetaan 32 mg:sta N-{S-[5(R),6(S)-5-hydroksi-7-trans,9-trans,11-cis,14-cis-eikosatetraen-6-yyli]-N-trifluoriasetyylikysteinyyli}-glysiini-metyyliesteriä 8,5 mg otsikkoyhdistettä, joka säilytetään etanolisessa liuoksessa -78°:ssa; UV (etanoli): $\lambda_{\max} = 270, 280, 290 \text{ nm}$; $\epsilon_{280} = 49\ 000$.

Yleinen menetelmä

Esimerkki 2:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-heptadeken-6-yyli-N-trifluoriasetyylikysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri

Liuokseen, jossa on 480 mg 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-cis-heptadekeeniä (E1) ja 660 mg N-[N-trifluoriasetyylikysteinyyli]-glysiini-metyyliesteriä [E.J. Corey et al., Tetrahedron Lett. 1980, 3143] 6 ml:ssa metanolia lisätään 0,78 ml trietyyliamiinia. Liuosta sekoitetaan 16 tunnin ajan huoneen lämpötilassa argon-atmosfäärissä, liuotin haihdutetaan tyhjiössä ja jäännös kromatografoidaan piihappogeelissä dikloorimetaani/etyyliasetaatilla (85:15). Saadaan otsikkoyhdiste värittömänä öljynä.

IR(CH₂Cl₂) = 3400, 2940, 2870, 1755, 1740, 1690, 1530 cm⁻¹.

Vastaavalla tavalla saadaan:

Esimerkki 3:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-undeken-6-yyli-N-trifluoriasetyylikysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri 67 mg:sta

5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-cis-undekeeniä (E2) ja 486 mg:sta N-[N-trifluoriasetyylikysteinyyli]-glysiini-metyyliesteriä. IR(CH₂Cl₂): 3400, 2960, 2940, 2880, 1750, 1730, 1640, 1525 cm⁻¹.

Esimerkki 4:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-trideken-6-yyli-N-trifluoriasetyylikysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri 0,5 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-cis-tridekeeniä (E3) ja 0,8 g:sta N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä. IR(CH₂Cl₂): 3400, 2980, 2940, 2870, 1760, 1740, 1700, 1535 cm⁻¹.

Esimerkki 5:

S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-trideken-6-yyli-kysteiini-metyyliesteri 0,5 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-cis-tridekeeniä (E3) ja 0,87 g:sta kysteiini-metyyliesteri-hydrokloridia.

IR(CH₂Cl₂): 3600, 3400, 2970, 2950, 2880, 1750, 1445 cm⁻¹.

Esimerkki 6:

S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-trideken-6-yyli-merkaptotetikkahappo-metyyliesteri 0,72 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-cis-tridekeeniä (E3) ja 0,43 g:sta merkaptotetikkahappometyyliesteriä.

IR(CH₂Cl₂): 3600, 2980, 2940, 2880, 1745, 1475, 1445 cm⁻¹.

Esimerkki 7:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-pentadeken-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri 0,5 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-cis-pentadekeeniä (E4) ja 0,71 g:sta N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä.

IR(CH₂Cl₂): 3400, 2970, 2950, 2870, 1760, 1740, 1695, 1530 cm⁻¹.

Esimerkki 7a:

S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-pentadeken-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteiini-metyyliesteri 0,5 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-cis-pentadekeeniä (E3) ja 0,58 g:sta N-trifluoriasetyylikysteiini-metyyliesteriä.

Esimerkki 8:

S-5(RS),6(SR)-7-hydroksi-7-cis-pentadeken-6-yyli-kysteiinimetyyliesteri 0,5 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-cis-pentadekeeniä (E4) ja 0,77 g:sta kysteiinimetyyliesteri-hydrokloridia.

IR(CH₂Cl₂): 3600, 3400, 2970, 2940, 2870, 1750, 1475, 1445 cm⁻¹.

Esimerkki 9:

S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-pentadeken-6-yyli-merkaptotietikkahappo-metyyliesteri 0,9 g:sta 5(RS),6(RS)-epoksi-7-cis-pentadekeeniä (E4) ja 0,47 g:sta 2-merkaptotietikkahappo-metyyliesteriä.

IR(CH₂Cl₂): 3600, 2970, 2990, 2870, 1750, 1475, 1445 cm⁻¹.

Esimerkki 10:

S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-heptadeken-6-yyli-kysteiinylimetyyliesteri 1 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-cis-heptadekeeniä (E1) ja 1,4 g:sta kysteiinimetyyliesteri-hydrokloridia.

IR(CH₂Cl₂): 3600, 3400, 2940, 2870, 1750, 1475 cm⁻¹.

Esimerkki 11:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-eikosen-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri 1 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-cis-eikoseeniä (E5) ja 1 g:sta N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä.

IR(CH₂Cl₂): 3400, 2930, 2860, 1750, 1735, 1690, 1530 cm⁻¹.

Esimerkki 12:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-trikosen-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiinimetyyliesteri 0,6 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-cis-trikoseeniä (E6) ja 0,58 g:sta N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä.

IR(CH₂Cl₂): 3400, 2940, 2870, 17560, 1740, 1700, 1530 cm⁻¹.

Esimerkki 13:

N-{3-[4(RS),5(SR)-4-hydroksi-6-cis-tetradeken-5-yyli-tio]propionyyli}-glysiini-metyyliesteri 300 mg:sta 4(RS),5(RS)-4,5-epoksi-6-cis-tetradekeniä (E7) ja 275 mg:sta N-(3-merkaptopropionyyli)-glysiini-metyyliesteriä [S. Okuyama et al,

Chem. Pharm. Bull. 30, 2453 (1982)].

IR(CH₂Cl₂): 3450, 2970, 2940, 2870, 1760, 1690, 1525 cm⁻¹.

Esimerkki 14:

N-[S-4(RS),5(SR)-4-hydroksi-6-cis-tetradeken-5-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiinimetyyliesteri 0,7 g:sta 4(RS),5(RS)-4,5-epoksi-6-cis-tetradেকেeniä (E7) ja 1,2 g:sta N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä.

IR(CH₂Cl₂): 3400, 2980, 2940, 2870, 1760, 1740, 1700, 1530 cm⁻¹.

Esimerkki 15:

N-{3-[4(RS),5(SR)-4-hydroksi-6-cis-nonadeken-5-yyli-tiol]-propionyyli}-glysiini-metyyliesteri 250 mg:sta 4(RS),5(RS)-4,5-epoksi-6-cis-nonadeকেeniä (E8) ja 175 mg:sta N-(3-merkaptopropionyyli)-glysiini-metyyliesteriä.

IR(CH₂Cl₂): 3450, 2980, 2940, 2870, 1760, 1690, 1530 cm⁻¹.

Esimerkki 16:

N-[S-4(RS),5(SR)-4-hydroksi-6-cis-nonadeken-5-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri 500 mg:sta 4(RS),5(RS)-4,5-epoksi-6-cis-nonadeকেeniä (E8) ja 620 mg:sta N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä.

IR(CH₂Cl₂): 3400, 2970, 2940, 2870, 1760, 1740, 1700, 1530 cm⁻¹.

Esimerkki 17:

N-[S-4(RS),5(SR)-4-hydroksi-6-cis-eikosen-5-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri 680 mg:sta 4(RS),5(RS)-4,5-epoksi-6-cis-eikoseeniä (E9) ja 830 mg:sta N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä.

IR(CH₂Cl₂): 3400, 2940, 2870, 1760, 1740, 1700, 1530 cm⁻¹.

Esimerkki 17a:

N-{3-[4(RS),5(SR)-4-hydroksi-6-cis-eikosen-5-yyli-tiol]-propionyyli}-glysiini-metyyliesteri mg:sta 4(RS),5(RS)-4,5-epoksi-6-cis-eikoseeniä (E9) ja 720 g:sta N-(β-merkaptopropionyyli)-glysiini-metyyliesteriä.

Esimerkki 17b:

S-[4(RS),5(SR)-4-hydroksi-6-cis-eikosen-5-yyli]-N-trifluoriasetyyli-kysteeini-metyyliesteri 680 mg:sta 4(RS),

5(RS)4,5-epoksi-6-cis-eikoseeniä (E9) ja 620 mg:sta trifluoriasetyylikysteini-metyyliesteriä.

Esimerkki 18:

N-[S-6(RS),7(SR)-6-hydroksi-8-cis-eikosen-7-yyli-N-trifluoriasetyylikysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri 0,54 g:sta 6(RS),7(RS)-6,7-epoksi-8-cis-eikoseeniä (E10) ja 0,53 g:sta N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä. IR(CH₂Cl₂): 3400, 2940, 2870, 1760, 1740, 1700, 1530 cm⁻¹.

Esimerkki 18a:

N-{2-[6(RS),7(SR)-6-hydroksi-8-cis-eikosen-7-yyli-tiolpropionyli]-glysiini 0,54 g:sta 6(RS),7(RS)-6,7-hydroksi-8-cis-eikoseeniä (E10) ja 0,45 g:sta N-(α-merkaptopropionyli)-glysiiniä.

Esimerkki 18b:

S-[6(RS),7(SR)-6-hydroksi-8-cis-eikosen-7-yyli]-kysteini-metyyliesteri 0,54 g:sta 6(RS),7(RS)-6,7-epoksi-8-cis-eikoseeniä (E10) ja 0,45 g:sta kysteini-metyyliesteriä.

Esimerkki 19:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7-cis-oktadeken-6-yyli-N-trifluoriasetyylikysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri 0,7 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7-cis-oktadekeeniä (E11) ja 0,6 g:sta N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä. IR(CH₂Cl₂): 3400, 2940, 2870, 1740, 1700, 1530 cm⁻¹.

Esimerkki 19a:

S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7-cis-oktadeken-6-yyli-merkaptotetrikahappometyyliesteri 0,7 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7-cis-oktadekeeniä (E11) ja 0,35 g:sta merkaptotetrikahappometyyliesteriä.

Esimerkki 20:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7-cis-eikosen-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri 0,8 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7-cis-eikoseeniä (E12) ja 0,64 g:sta N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä. IR(CH₂Cl₂): 3400, 2940, 2860, 1760, 1740, 1700, 1530 cm⁻¹.

Esimerkki 20a:

S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7-cis-eikosen-6-yyli-merkaptotetikkahappo-metyyliesteri 0,8 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7-cis-eikoseeniä (E12) ja 0,4 g:sta merkaptotetikkahappo-metyyliesteriä.

Esimerkki 21:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-trans-9-cis-nonadekadien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri 0,55 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-trans-9-cis-nonadekadieeniä (E13) ja 0,62 g:sta N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä.

Esimerkki 21a:

N-{3-[5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-trans-9-cis-nonadekadien-6-yyli-tiol]-propionyli}-glysiini-metyyliesteri 0,55 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-trans-9-cis-nonadekadieeniä (E13) ja 0,53 g:sta N-(3-merkaptopropionyli)-glysiini-metyyliesteriä.

Esimerkki 21b:

S-[5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-trans-9-cis-nonadekadien-6-yyli]-kysteini-metyyliesteri 0,55 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-trans-9-cis-nonadekadieeniä (E13) ja 0,40 g:sta kysteini-metyyliesteriä.

Esimerkki 21c:

S-[5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-trans-9-cis-nonadekadien-6-yyli]-merkaptotetikkahappo-metyyliesteri 0,55 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-trans-9-cis-nonadekadieeniä (E13) ja 0,32 g:sta merkaptotetikkahappometyyliesteriä.

Esimerkki 21d:

S-[5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-trans-9-cis-nonadekadien-6-yyli]-merkaptotetikkahappo g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-trans-9-cis-nonadekadieeniä (E13) ja 0,30 g:sta merkaptotetikkahappoa.

Esimerkki 21e:

N-[S-5-hydroksi-7-trans-9-cis-eikosadien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri; diasteereomerit 5(R),6(S)-[A] ja 5(S),6(R)-[B] (kromatografiolla):

0,6 g:sta raseemista 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-trans-9-cis-eikosadieeniä (E13a) ja 0,52 g:sta N-(N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä saadaan molempien diastereomeerien seos suhteessa noin 1:1, joka erotetaan yksilöllisiksi otsikkoyhdisteen muodoiksi [A] ja [B] kromatografomalla pihappogeelissä heksaani-etyyliasetaatilla (7:3).

Esimerkki 21f:

N-[S-4(RS),5(SR)-4-hydroksi-6-trans-8-cis-nonadekadien-5-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri 0,6 g:sta 4(RS),5(RS)-epoksi-6-trans-8-cis-nonadekadieeniä (E13b) ja 0,52 g:sta N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä.

Esimerkki 22:

N-[S-5-hydroksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7-trans-9-cis-oktadekadien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri; diastereomeerit 5(R),6(S)-[A] ja 5(S),6(R)-[B] (kromatografialla): 0,6 g:sta raseemista 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7-trans-9-cis-oktadekadieeniä (E14) ja 0,52 g:sta N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä saadaan molempien diastereomeerien seos suhteessa noin 1:1, joka erotetaan yksilöllisiksi otsikkoyhdisteen muodoiksi [A] ja [B]. Molemmilla yhdisteillä on käytännöllisesti katsoen identtinen spektri:

IR(CH₂Cl₂): 3400, 2940, 2870, 1760, 1740, 1695, 1530 cm⁻¹.

Esimerkki 22a:

S-[5(RS),6(SR)-5-hydroksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7-trans-9-cis-oktadekadien-6-yyli]-merkaptotikkahappo-metyyliesteri: 0,9 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7-trans-9-cis-oktadekadieeniä (E14) ja 0,45 g:sta merkaptotikkahappo-metyyliesteriä.

Esimerkki 23:

N-[S-5-hydroksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7-trans-9-cis-eikosadien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri: diastereomeerit 5(R),6(S)-[A] ja 5(S),6(R)-[B] (kromatografialla). 0,5 g:sta raseemista 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7-trans-9-cis-eikosa-

dieeniä (E15) ja 0,4 g:sta N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä saadaan molempien diastereomeerien seos suunnilleen suhteessa 1:1, joka erotetaan yksilöllisiksi otsikkoyhdisteen muodoiksi [A] ja [B] kromatografomalla pihappogeelissä heksaani-etyyliasetaatilla (1:1). Molemmilla yhdisteillä on käytännöllisesti katsoen identtinen spektri:

IR(CH₂Cl₂): 3400, 2940, 2870, 1760, 1740, 1700, 1530 cm⁻¹.

Esimerkki 23a:

S-[5(RS),6(SR)-5-hydroksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7-trans-9-cis-eikosadien-6-yyli]-merkaptotetikkahappo-metyyliesteri: 0,91 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7-trans-9-cis-eikosadieeniä (E15) ja 0,45 g:sta merkaptotetikkahappo-metyyliesteriä.

Esimerkki 24:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7,9-trans-11-cis-heksadekatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri 1,1 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7,9-trans-11-cis-heksadekatrieeniä (E16) ja 1,3 g:sta N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä.

IR(CH₂Cl₂): 3400, 2980, 2950, 2880, 1740, 1700, 1530 cm⁻¹.

Tämä diastereomeeriseos erotetaan kromatografialla pihappogeelissä heksaani-etyyliasetaatilla (4:1) molemmiksi optisesti yhtenäisiksi muodoiksi: ensimmäisenä eluoidaan 5(S),6(R)-diastereomeeri ja sen jälkeen 5(R),6(S)-diastereomeeri.

Esimerkki 25:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7,11-cis-9-trans-heksadekatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri 0,5 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7,11-cis-9-trans-heksadekatrieeniä (E17) ja 0,62 N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä;

IR(CH₂Cl₂): 3400, 2970, 2950, 2880, 1740, 1700, 1530 cm⁻¹.

Tämä diastereomeeriseos erotetaan kromatografialla pihappogeelissä heksaani-etyyliasetaatilla (2:1) molemmiksi optisesti yhtenäisiksi muodoiksi: ensimmäisenä eluoidaan

5(S),6(R)-diastereomeeri, $[\alpha]_D^{20} = +102,2 \pm 4,4^\circ$, sitten 5(R),6(S)-diastereomeeri, $[\alpha]_D^{20} = -41,4 \pm 2,9^\circ$; molemmat arvot mitataan kloroformi-liuoksella, jonka konsentraatio on 0,255 % (w/v) tai vast. 0,335 % (w/v).

Esimerkki 25a:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7,9-trans-11-cis-oktadekatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri 0,5 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7,9-trans-11-cis-oktadekatrieeniä (E17a) ja 0,62 g:sta N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä.

Esimerkki 26:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7,9-trans-11-cis-eikosatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri 0,54 g:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7,9-trans-11-cis-eikosatrieeniä (E18) ja 0,58 g:sta N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä.

IR(CH₂Cl₂): 3400, 2970, 2940, 2870, 1760, 1740, 1700, 1530 cm⁻¹.

Kromatografoimalla piihappogeelissä heksaani-etyyliasetaatilla (3:2) tämä diastereomeeriseos erotetaan yksilölliseksi optisesti yhtenäiseksi muodoiksi; ensimmäisissä fraktioissa eluoidaan 5(S),6(R)-diastereomeeri ja tämän jälkeen N-[S-5(R),6(S)-5-hydroksi-7,9-trans-11-cis-eikosatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri, jolla, kuten sen diastereomeerillä, on vastaavat spektriominaisuudet kuten diastereomeeriseoksella.

Molemmat mainitut optisesti yksilölliset yhdisteet voidaan saada myös vastaavista optisesti yhtenäisistä 5,6-epoksideista kondensoimalla N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesterin kanssa seuraavasti:

Esimerkki 26A:

N-[S-5(R),6(S)-5-hydroksi-7,9-trans-11-cis-eikosatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri: Liuokseen, jossa on 2,35 g 5(R),6(R)-5,6-epoksi-7,9-trans-11-cis-eikosatrieeniä 28 ml:ssa metanolia, lisätään argon-atmosfäärissä 2,48 g trietyyliamiinia ja 2,53 g N-(N-

trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä ja sekoitetaan 16 tunnin ajan 20°:ssa. Haihtuvat aineosat poistetaan vesisuihkutyhjössä ja jäännös kromatografoidaan piihappogeelissä. Eluointi heksaani-etyyliasetaatilla (3:2) tuottaa otsikkoyhdisteen värittömänä öljynä, joka on identtinen yllä karakterisoidun tuotteen kanssa.

Optisesti aktiivinen epoksidi-komponentti voidaan valmistaa käyttämällä esimerkin 1A mukaista menetelmää seuraavasti:

Vedettömissä olosuhteissa sekoitettuun liuokseen, jossa on 66,3 ml tetraisopropyyliortotitanaattia ja 38,51 ml D-(-)-viinihappodietyyliesteriä 1,1 litrassa metyleenikloridia, lisätään -23°:ssa peräkkäin 25,7 g 2-trans-heptenolia (ks. esimerkki 1A) ja 140 ml tert-butyylhydroperoksidin tolueenissa olevaa 3,2 M-liuosta, pidetään 16 tunnin ajan -20°:ssa ja käsitellään -23°:ssa 56 ml:lla 10 %:sta vesipitoista L-viinihappo-liuosta tipoittain. 30 minuutin kuluttua seoksen annetaan lämmetä +20°:seen ja sekoitetaan niin kauan vielä edelleen, kunnes orgaaninen kerros erottuu selvästi. Tätä sekoitetaan tunnin ajan 1 %:sen vesipitoisen natriumsulfiitti-liuoksen (1 l) kanssa, erotetaan, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Jäännös liuotetaan 1,6 litraan dietyylietteriä, jäädytetään 0°:seen, lisätään tipoittain 675 ml N-natriumhydroksidia ja sekoitetaan 30 minuutin ajan 0°:ssa. Eronnut orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 2(R),3(R)-2,3-epoksi-heptanoli värittömänä epästabiilina nesteenä, joka käsitellään edelleen heti seuraavassa vaiheessa.

Liuos, jossa on 13,3 g viimeksi mainittua yhdistettä 100 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään tipoittain 30 minuutin kuluessa sekoitettuun suspensioon, jossa on 110,1 g pyridiniumkloorikromaattia ja 41,9 g natriumasetaatia 500 ml:ssa metyleenikloridia, jolloin lämpötila pidetään 25°:ssa jäädyttämällä hieman. 3 tunnin kuluttua reaktioseos laimennetaan 500 ml:lla dietyylietteriä ja suodatetaan piihappogee-

lin läpi. Suodos pestään fosfaattipuskurilla, pH 8, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Jäännöksen kromatografia piihappogeelissä petroolieetterin (kp. 30-45°) ja dietyylieetterin seoksella (3:2) tuottaa 2(S),3(R)-2,3-epoksi-heptanaalin värittömänä nesteenä; tuotteella on vastaavat spektriominaisuudet kuin sen 2(R),3(S)-antipodilla (ks. esimerkki 1A).

Liuokseen, jossa on 6,7 g 2(S),3(R)-2,3-epoksiheptanaalia 250 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään tipoittain 20°:ssa tunnin kuluessa liuos, jossa on 20,85 g γ -trifenyylifosforanylideenikrotonialdehydiä 200 ml:ssa metyleenikloridia, ja sekoitetaan vielä tunnin ajan 20°:ssa. Reaktioseos laimennetaan 240 ml:lla heksaania ja 120 ml:lla etyyliasetaattia, suodatetaan piihappogeelin läpi ja haihdutetaan. Jäännös otetaan heksaanin ja etyyliasetaatin samoihin tilavuusmääriin, sekoitetaan 15 minuuttia, suodatetaan uudelleen piihappogeelin läpi ja haihdutetaan. Muodostuva öljyinen cis, trans- ja trans,trans-isomeerien seos liuotetaan isomerointia varten 200 ml:aan metanolia, siihen lisätään 220 mg jodia ja annetaan seistä 3 tunnin ajan 20°:ssa. Pestään vesipitoisella natriumtiosulfaattiliuoksella ja vedellä ja kuivataan natriumsulfaatin päällä, minkä jälkeen liuos haihdutetaan ja kromatografoidaan piihappogeelissä. Eluointi heksaani-etyyliasetaatilla (4:1) tuottaa halutun 6(R),7(R)-6,7-epoksi-2,4-trans-undekadienaalin kellertävänä öljynä, $[\alpha]_D^{20}$: -21,1 $\pm$ 1,3° (0,75 w/v-% kloroformissa), jonka spektriominaisuudet eivät eroa 6(S),7(S)-antipodin spektriominaisuuksista (ks. esimerkki 1A).

Sekoitettuun liuokseen, joka on jäähdytetty -78°:seen ja jossa on 5,15 g nonyyli-trifenyylifosfoniumbromidia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään argon-atmosfäärissä 6,85 ml butyyllilitiumin tolueenissa olevaa 1,6 M liuosta. Pidetään vielä 30 minuutin ajan -78°:ssa ja seos käsitellään peräkkäin lisäämällä tipoittain 15,1 g heksametyyli-fosforihappotriamidia ja liuos, jossa on 1,52 g 6(R),7(R)-6,7-epoksi-2,4-trans-undekadienaalia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania, pi-

detään vielä 15 minuutin ajan -78° :ssa ja annetaan lämmetä 0° :seen. Reaktioseokseen lisätään fosfaattipuskuria (pH 8) ja se uutetaan eetterillä. Yhdistetyt eetteriuutteet stabi-
loidaan muutamalla tipalla trietyyliamiinia, kuivataan nat-
riumsulfaatin päällä ja vapautetaan 20° :ssa tyhjössä helpos-
ti haihtuvista osista. Jäännökseen sekoitetaan pieni määrä
eetteriä ja vapautetaan eroittuneesta kiinteästä trifenyylifosfiinioksidista suodattamalla. Suodoksesta poistetaan tri-
fenyylifosfiinioksidin loppuosat suodattamalla piihappogee-
lipylvään läpi, joka oli esipreparoitu pesemällä eetterin ja
heksaanin 4:1-seoksella, johon oli lisätty 2% trietyyliamiini-
a. Liuotin tislataan pois suodoksesta, jolloin saadaan ha-
luttu 5(R),6(R)-5,6-epoksi-7,9-trans-11-cis-eikosatrieeni
kellertävien kiteiden muodossa, sp. $31-32^{\circ}$.

Esimerkki 26B:

N-[S-5(S),6(R)-5-hydroksi-7,9-trans-11-cis-eikosatrien-
6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyli]-glysiini-metyyli-
esteri saadaan vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 26A, mutta
lähtemällä 5(S),6(S)-5,6-epoksi-7,9-trans-11-cis-eikosatriee-
nistä. Otsikkoyhdiste on identtinen tuotteen kanssa, joka
saadaan kromatografoimalla diastereomeeriseos (ks. yllä).

Lähtöaineena tarvittava 5(S),6(S)-5,6-epoksi-7,9-trans-
11-cis-eikosatrieeni voidaan saada vastaavalla tavalla kuin
sen 5(R),6(S)-antipodi siten, että 6(S),7(S)-6,7-epoksi-2,4-
trans-undekadienaali (ks. esimerkki 1A) saatetaan reagoimaan
in situ nonyyli-trifenyylifosfoniumbromidista ja butyylliti-
umista valmistetun Wittig-reagenssin kanssa esimerkin 26A
viimeisessä kappaleessa esitetyn menetelmän mukaisesti. Tä-
män yhdisteen spektriominaisuudet vastaavat esimerkissä 26A
esitetyn 5(R),6(R)-antipodin spektriominaisuuksia.

Esimerkki 27:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7,11-cis-9-trans-eikosatrien-
6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyli]-glysiini-metyyli-
esteri 0,94 g:sta 5(RS),6(RS)-7,11-cis-9-trans-eikosatrieeniä
(E19) ja 1,0 g:sta N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-gly-
siini-metyyli-esteriä.

IR(CH₂Cl₂): 3400, 2970, 2940, 2870, 1740, 1700, 1535 cm⁻¹.

Diastereomeeriseos voidaan erottaa kromatografialla esi-
merkin 25 mukaisesti yksilöllisiksi optisesti yhtenäisiksi
diastereomeereiksi (eluointiaine: heksaani-etyyliasetaatte
7:3).

Esimerkki 28:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-1-tetrahydropyranyylioksi-
7,9-trans-11-cis-eikosatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kys-
teinyyli]-glysiini-metyyliesteri, yksi-lölliset diastereo-
meerit 5(R),6(S)- [A] ja 5(S),6(R)-[B].

0,78 g:sta raseemista 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-1-tetrahyd-
ropyranyylioksi-7,9-trans-11-cis-eikosatrieeniä (E20) ja
0,63 g:sta N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-me-
tyyliesteriä saadaan diastereomeerien [A] ja [B] seos suun-
nilleen suhteessa 1:1, josta otsikkoyhdisteen yksilölliset
muodot voidaan eristää kromatografialla piihappogeelissä
heksaani-etyyliasetaatilla (1:1). Molemmilla on samanlaiset
spektrit.

IR(CH₂Cl₂): 3400, 2940, 2870, 1740, 1695, 1530 cm⁻¹.

Esimerkki 28a:

N-[S-5(RS),6(SR)-1-asetoksi-5-hydroksi-7,9-trans-11-cis-
eikosatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysii-
ni-metyyliesteri, yksilölliset diastereomeerit 5(R),6(S)-
[A] ja 5(S),6(R)- [B].

0,78 g:sta raseemista 5(RS),6(RS)-1-asetoksi-5,6-epoksi-
7,9-trans-11-cis-eikosatrieeniä (E20a) ja 0,63 g:sta N-(N-
trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä saa-
daan diastereomeerien [A] ja [B] seos suunnilleen suhteessa
1:1, josta voidaan eristää otsikkoyhdisteen yksilölliset
muodot kromatografialla piihappogeelissä heksaani-etyyliase-
taatilla (1:1).

Esimerkki 29:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7,9-trans-11,14-cis-eikosa-
tetraen-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-systeinyyli]-glysiini-me-
tyyliesteri; yksilölliset diastereomeerit 5(R),6(S)- [A] ja
5(S),6(R)- [B].

103 mg:sta raseemista 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7,9-trans-11,14-cis-eikosatetraeeniä (E21) ja 154 mg:sta N-(N-trifluoriasetyylisysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä saadaan diastereomeerien [A] ja [B] seos suunnilleen suhteessa 1:1, josta voidaan eristää otsikkoyhdisteen yksilölliset muodot kromatografialla piihappogeelissä heksaani-etyyliasetaatilla. Molemmilla on samanlaiset spektrit.

IR(CH₂Cl₂): 3360, 2920, 2850, 1740, 1720, 1680, 1520 cm⁻¹.

Esimerkki 29a:

S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7,9-trans-11,14-cis-eikosatetraen-6-yyli-merkaptotikkahappo-metyyliesteri:

103 mg:sta 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7,9-trans-11,14-cis-eikosatetraeeniä (E21) ja 54 mg:sta merkaptotikkahappo-metyyliesteriä.

Esimerkki 30:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-1-tetra-hydropyranyylioksi-7,9-trans-11,14-cis-eikosatetraen-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri; yksilölliset diastereomeerit 5(R),6(S)-[A] ja 5(S),6(R)-[B].

0,5 g:sta raseemista (5RS),6(RS)-5,6-epoksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7,9-trans-11,14-cis-eikosatetraeeniä (E22) ja 0,42 g:sta N-(N-trifluoriasetyylisysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä saadaan diastereomeerien seos suunnilleen suhteessa 1:1, josta eristetään otsikkoyhdisteen yksilölliset muodot kromatografialla piihappogeelissä heksaani-etyyliasetaatilla (1:1). Molemmilla on samanlaiset spektrit.

IR(CH₂Cl₂): 3400, 2940, 2880, 1760, 1740, 1700, 1530 cm⁻¹.

Esimerkki 31:

N-[S-5(RS),6(SR)-1-asetoksi-5-hydroksi-7,11,14-cis-9-trans-eikosatetraen-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri; yksilölliset diastereomeerit 5(R),6(S)-[A] ja 5(S),6(R)-[B].

490 mg:sta raseemista 5(RS),6(RS)-1-asetoksi-5,6-epoksi-7,11,14-cis-9-trans-eikosatetraeeniä (E23) ja 400 mg:sta N-(N-trifluoriasetyylikysteinyyli)-glysiini-metyyliesteriä saadaan diastereomeerien [A] ja [B] seos suunnilleen suh-

teessa 1:1, josta otsikkoyhdisteen yksilölliset muodot voidaan eristää kromatografialla piihappogeelissä heksaani-etyyliasetaatilla (1:1). Molemmilla on samanlaiset spektrit.

IR(CH₂Cl₂): 3400, 2940, 2870, 1740, 1700, 1530 cm⁻¹.

Diastereomeeri [A]: $[\alpha]^{20}_D = -36.6 \pm 2^\circ$ (0,5 w/v-% kloroformissa),

diastereomeeri [B]: $[\alpha]^{20}_D = +63.0 \pm 2^\circ$ (0,5 w/v-% kloroformissa).

Hydroksyyli-suojaryhmän jälkeensä tapahtuva lohkaus

Esimerkki 32:

N-[S-5(RS),6(SR)-1,5-dihydroksi-7-cis-eikosen-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysii-ni-metyyliesteri.

Liuosta, jossa on 1,2 g otsikkoyhdisteen 1-tetrahydropyranyylieetteriä (ks. esimerkki 20) 70 ml:ssa seosta, joka koostuu 4 tilavuusosasta etikkahappoa, 2 tilavuusosasta tetrahydrofuraania ja 1 tilavuusosasta vettä, sekoitetaan 6 tunnin ajan 45°:ssa. Liuotin haihdutetaan tyhjöissä, jäännös uutetaan useita kertoja tolueenilla ja uutteen haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelissä dikloorimetaani/heksaanilla (15:1), jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

IR(CH₂Cl₂): 3620, 3400, 2940, 2870, 1760, 1740, 1700, 1530, 1220, 1180 cm⁻¹.

Esimerkki 33:

N-[S-5(RS),6(SR)-1,5-dihydroksi-7-cis-oktadeken-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysii-ni-metyyliesteri.

Esimerkin 32 mukaisella menetelmällä saadaan otsikkoyhdiste 0,7 g:sta sen vastaavaa 1-tetrahydropyranyylieetteriä (ks. esimerkki 19).

IR(CH₂Cl₂): 3620, 3400, 2940, 2870, 1760, 1740, 1700, 1535, 1220, 1180 cm⁻¹.

Esimerkki 33a:

S-5(RS),6(SR)-1,5-dihydroksi-7-cis-oktadeken-6-yyli-merkaptotietikkahappo-metyyliesteri.

Esimerkin 32 mukaisella menetelmällä saadaan otsikkoyhdiste 0,7 g:sta sen vastaavaa 1-tetrahydropyranyylieetteriä (ks. esimerkki 19a).

Esimerkki 33b:

S-5(RS),6(SR)-1,5-dihydroksi-7-cis-eikosen-6-yyli-merkaptotietikkahappo-metyyliesteri.

Esimerkin 32 mukaisella menetelmällä saadaan otsikkoyhdiste 0,7 g:sta sen vastaavaa 1-tetrahydropyranyylieetteriä (ks. esimerkki 19b).

Esimerkki 34:

N-[S-5(R),6(S)-1,5-dihydroksi-7-trans-9-cis-oktadekadien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri.

Esimerkin 32 mukaisella menetelmällä saadaan otsikkoyhdiste 0,33 g:sta sen vastaavaa 1-tetrahydropyranyylieetteriä (ks. esimerkki 22, diastereomeeri [A]).

IR(CH₂Cl₂): 3620, 3400, 2940, 2870, 1760, 1740, 1700, 1530, 1220, 1180 cm⁻¹.

Esimerkki 35a:

S-5(RS),6(SR)-1,5-dihydroksi-7-trans-9-cis-oktadekadien-6-yyli-merkaptotietikkahappo-metyyliesteri.

Esimerkin 32 mukaisella menetelmällä saadaan otsikkoyhdiste 0,33 g:sta sen vastaavaa 1-tetrahydropyranyylieetteriä (ks. esimerkki 22a).

Esimerkki 36:

N-[S-5(S),6(R)-1,5-dihydroksi-7-trans-9-cis-eikosadien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri.

Esimerkin 32 mukaisella menetelmällä saadaan otsikkoyhdiste 0,25 g:sta sen vastaavaa 1-tetrahydropyranyylieetteriä (ks. esimerkki 23, diastereomeeri [B]).

IR(CH₂Cl₂): 3640, 3420, 2940, 2880, 1760, 1740, 1700, 1535, 1220, 1180 cm⁻¹.

Esimerkki 37:

N-[S-5(R),6(S)-1,5-dihydroksi-7-trans-9-cis-eikosadien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri.

Esimerkin 32 mukaisella menetelmällä saadaan otsikkoyhdiste 0,24 g:sta sen vastaavaa 1-tetrahydropyranyylieetteriä

(ks. esimerkki 23, diastereomeeri [A]).

IR(CH₂Cl₂): 3620, 3400, 2940, 2870, 1760, 1740, 1700, 1535, 1220, 1180 cm⁻¹.

Esimerkki 37a:

S-5(RS),6(SR)-1,5-dihydroksi-7-trans-9-cis-eikosadien-6-yyli-merkaptotetikkahappo-metyyliesteri.

Esimerkin 32 mukaisella menetelmällä saadaan otsikkoyhdiste 0,25 g:sta sen vastaavaa 1-tetrahydropyranyylieetteriä (ks. esimerkki 23a, diastereomeeri [B]).

Esimerkki 38:

N-[S-5(S),6(R)-1,5-dihydroksi-7,9-trans-11-cis-eikosa-trien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-systeinyyli]-glysiini-metyyliesteri.

Esimerkin 32 mukaisella menetelmällä saadaan otsikkoyhdiste 0,56 g:sta sen vastaavaa 1-tetrahydropyranyylieetteriä (ks. esimerkki 28, diastereomeeri [B]).

IR(CH₂Cl₂): 3620, 3400, 2940, 2860, 1760, 1740, 1695, 1535, 1220, 1180 cm⁻¹.

Esimerkki 39:

N-[S-5(R),6(S)-1,5-dihydroksi-7,9-trans-11-cis-eikosa-trien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteri.

Esimerkin 32 mukaisella menetelmällä saadaan otsikkoyhdiste 49 mg:sta sen vastaavaa 1-tetrahydropyranyylieetteriä (ks. esimerkki 28, diastereomeeri [A]).

IR(CH₂Cl₂): 3620, 3400, 2940, 2860, 1760, 1740, 1695, 1535, 1220, 1180 cm⁻¹.

Esimerkki 40:

N-[S-5(S),6(R)-1,5-dihydroksi-7,9-trans-11,14-cis-eikosatetraen-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-systeinyyli]-glysiini-metyyliesteri.

Esimerkin 32 mukaisella menetelmällä saadaan otsikkoyhdiste 140 mg:sta sen vastaavaa 1-tetrahydropyranyylieetteriä (ks. esimerkki 30, diastereomeeri [B]).

IR(CH₂Cl₂): 3610, 3400, 2930, 2880, 1750, 1725, 1685, 1525, 1215, 1170 cm⁻¹.

Esimerkki 41:

N-[S-5(R),6(S)-1,5-dihydroksi-7,9-trans-11,14-cis-eikosatetraen-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-systeinyyli]-glysiini-metyyliesteri.

Esimerkin 32 mukaisella menetelmällä saadaan otsikkoyhdiste 140 mg:sta sen vastaavaa 1-tetrahydropyranyylieetteriä (ks. esimerkki 30, diastereomeeri [A]).

Terminaalisen esteriryhmän jälkeensä suoritettava saippuointiEsimerkki 42:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-heptadeken-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-natriumsuola.

Liuokseen, jossa on 800 mg otsikkoyhdisteen metyyliesteriä (ks. esimerkki 2) 70 ml:ssa metanolia, lisätään 22 ml 0,1-N vesipitoista natriumhydroksidia ja sekoitetaan 16 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Metanoli haihdutetaan pois tyhjössä 20°:ssa ja vesipitoiseen jäännökseen lisätään 80 ml asetonitriiliä. Liuos suodatetaan pienellä määrällä piihappogeeliä ja vapautetaan tyhjössä 20°:ssa liuottimesta. Jäännös uutetaan useita kertoja kloroformilla ja uutteen haihdutetaan tyhjössä. Kuivatetaan suurtyhjössä, minkä jälkeen jäännös, joka koostuu otsikkoyhdisteestä, voidaan pulverisoida.

IR(CH₂Cl₂): 3320, 2980, 2940, 2870, 1730, 1675, 1400 cm⁻¹.

Esimerkki 43:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-undeken-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 1,74 g:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 3).

IR(CH₂Cl₂): 3320, 2980, 2940, 2880, 1730, 1675, 1610, 1400 cm⁻¹.

Esimerkki 44:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-trideken-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan

otsikkoyhdiste 800 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 4).

IR(CH₂Cl₂): 3300, 2980, 2940, 2870, 1730, 1670, 1600, 1400 cm⁻¹.

Esimerkki 45:

S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-trideken-6-yyli-kysteini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 300 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 5).

IR(CH₂Cl₂): 2970, 2940, 2860, 1740, 1620, 1430 cm⁻¹.

Esimerkki 46:

S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-trideken-6-yyli-merkaptotetikkahappo-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 700 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 6).

IR(CH₂Cl₂): 3300, 2960, 2930, 2860, 1600, 1400 cm⁻¹.

Esimerkki 47:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-pentadeken-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysii-ni-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 710 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 7).

IR(CH₂Cl₂): 3300, 2970, 2940, 2860, 1730, 1670, 1610, 1400 cm⁻¹.

Esimerkki 47a:

S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-pentadeken-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteini-kaliumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 710 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 7a).

Esimerkki 48:

S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-pentadeken-6-yyli-kysteini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan

otsikkoyhdiste 250 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 8).

IR(CH₂Cl₂): 2970, 2940, 2870, 1740, 1640, 1590, 1410 cm⁻¹.

Esimerkki 49:

S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-pentadeken-6-yyli-merkaptoetikkahappo-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 950 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 9).

IR(CH₂Cl₂): 3300, 2960, 2930, 2860, 1600, 1400 cm⁻¹.

Esimerkki 50:

S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-heptadeken-6-yyli-kysteini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 500 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 10).

IR(CH₂Cl₂): 3300, 2940, 2870, 1600, 1410 cm⁻¹.

Esimerkki 51:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-eikosen-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 1,64 g:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 11).

IR(CH₂Cl₂): 3300, 2930, 2860, 1730, 1670, 1600, 1400 cm⁻¹.

Esimerkki 52:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-trikosen-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 950 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 12).

Esimerkki 53:

N-{3-[4(RS),5(SR)-4-hydroksi-6-cis-tetradeken-5-yyli-tiol]-propionyyli}-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 200 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 13).

Esimerkki 54:

N-[S-4(RS),5(SR)-4-hydroksi-6-cis-tetradeken-5-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 600 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 14).

IR(CH₂Cl₂): 3300, 2980, 2940, 2870, 1720, 1660, 1610, 1560 cm⁻¹.

Esimerkki 54a:

N-[S-4(RS),5(SR)-4-hydroksi-6-cis-nonadeken-5-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste, sp. 69-73°C, 600 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 16).

Esimerkki 55:

N-[S-4(RS),5(SR)-4-hydroksi-6-cis-eikosen-5-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 420 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 17).

Esimerkki 55a:

N-{3-[4-(RS),5(SR)-4-hydroksi-6-cis-eikosen-5-yyli-tio]-propionyli}-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 420 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 17a).

Esimerkki 55b:

S-4(RS),5(SR)-4-hydroksi-6-cis-eikosen-5-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 420 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 17b).

Esimerkki 56:

N-[S-6(RS),7(SR)-6-hydroksi-8-cis-eikosen-7-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan

otsikkoyhdiste 570 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 18).

IR(CH₂Cl₂): 3300, 2940, 2870, 1730, 1675, 1620, 1400 cm⁻¹.

Esimerkki 56a:

S-5(RS),6(SR)-1,5-dihydroksi-7-cis-oktadeken-6-yyli-merkaptotetikkahappo-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 570 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 33a).

Esimerkki 56b:

N-[S-5(RS),6(SR)-1,5-dihydroksi-7-cis-eikosen-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 570 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 32).

Esimerkki 56c:

S-5(RS),6(SR)-1,5-dihydroksi-7-cis-eikosen-6-yyli-merkaptotetikkahappo-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 570 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 33b).

Esimerkki 57:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-trans-9-cis-nonadekadien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 410 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 21).

IR(CH₂Cl₂): 3300, 2940, 2860, 1730, 1670, 1610, 1400 cm⁻¹.

Esimerkki 57a:

N-{3-[5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-trans-9-cis-nonadekadien-6-yyli-tiol]-propionyli}-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 410 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 21a).

Esimerkki 57b:

N-[S-5(R),6(S)-5-hydroksi-7-trans-9-cis-eikosadien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 410 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 21e, diastereomeeri [A]).

Esimerkki 57c:

N-[S-5(S),6(R)-5-hydroksi-7-trans-9-cis-eikosadien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 410 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 21e, diastereomeeri [B]).

Esimerkki 57d:

N-[S-4(RS),5(SR)-4-hydroksi-6-trans-8-cis-nonadekadien-5-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 410 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 21f). Sp. 52-54°C.

Esimerkki 57e:

S-5(RS),6(SR)-1,5-dihydroksi-7-trans-9-cis-oktadekadien-6-yyli-merkaptotetikkahappo-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 410 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 35a).

Esimerkki 57f:

N-[S-5(S),6(R)-1,5-dihydroksi-7-trans-9-cis-eikosadien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 410 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 36).

Esimerkki 57g:

N-[S-5(R),6(S)-1,5-dihydroksi-7-trans-9-cis-eikosadien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 410 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 37).

Esimerkki 58:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7,9-trans-11-cis-heksadekaatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kystei-nyylil-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 1,17 g:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 24).

IR(CH₂Cl₂): 3300, 2970, 2940, 2880, 1730, 1670, 1620, 1410 cm⁻¹.

Esimerkki 59:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7,11-cis-9-trans-heksadekaatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyylil-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 730 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 25).

IR(CH₂Cl₂): 3300, 2970, 2940, 2880, 1730, 1675, 1625, 1410 cm⁻¹.

Esimerkki 60:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7,9-trans-11-cis-eikosatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyylil-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 230 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 26).

IR(CH₂Cl₂): 3350, 2960, 2930, 2860, 1720, 1675, 1540 cm⁻¹.

Vastaavalla tavalla lähtemällä vastaavista optisesti yksilöllisistä diastereomeereistä (ks. esimerkit 26A ja 26B) voidaan saadaan optisesti yksilöllisiä tuotteita:

Esimerkki 60A:

N-[S-5(R),6(S)-5-hydroksi-7,9-trans-11-cis-eikosatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyylil-glysiini-natriumsuola.

Liuokseen, jossa on 3,1 g N-[S-5(R),6(S)-5-hydroksi-7,9-trans-11-cis-eikosatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-systeinyyli]-glysiini-metyyliesteriä (ks. esimerkki 26A) 50 ml:ssa metanolia, lisätään argon-atmosfäärissä 0-5°:ssa 26,8 ml 0,2N natriumhydroksidia tipoittain, sekoitetaan 20 tunnin ajan 20°:ssa ja haihdutetaan tässä lämpötilassa tyhjössä. Käänteisfaasikromatografialla adsorbentissa Merck RP8 metanoli-vedellä (3:1) ja tislaamalla liuotin tyhjössä saadaan otsikkoyhdiste valkoisena amorfisena jauheena.

Esimerkki 60B:

N-[S-5(S),6(R)-5-hydroksi-7,9-trans-11-cis-eikosatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkin 60A reaktio-olosuhteissa ja käyttämällä vastaavia määriä reagensseja ja apukemikaaleja, mutta lähtemällä N-[S-5(S),6(R)-5-hydroksi-7,9-trans-11-cis-eikosatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-systeinyyli]-glysiini-metyyliesteristä (ks. esimerkki 26B) saadaan otsikkoyhdiste valkoisen amorfisen jauheen muodossa.

Esimerkki 61:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7,11-cis-9-trans-eikosatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 370 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 27).

IR(CH₂Cl₂): 3300, 2960, 2430, 2860, 1720, 1660, 1620, 1400 cm⁻¹.

Vastaavalla tavalla lähtemällä vastaavista optisesti yksilöllisistä diastereomeereistä (ks. kromatografinen erotus esimerkissä 27) voidaan valmistaa optisesti yksilöllisiä tuotteita, s.o. 5(S),6(R)-diastereomeeri [A] ja 5(R),6(S)-diastereomeeri [B].

Esimerkki 61a:

N-[S-5(S),6(R)-1-asetoksi-5-hydroksi-7,11-cis-9-trans-eikosatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-

ni-kaliumsuola ja N-[S-5(S),6(R)-1,5-dihydroksi-7,11-cis-9-trans-eikosatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saatetaan vastaava optisesti yksilöllinen metyyliesteri-asetaatti (ks. esimerkki 28) reagoimaan ja raaka reaktioseos erotetaan käänteisfaasikromatografialla (eluoiminen metanoli:vedellä 3:1). Ensin eluoidaan dioli-yhdiste, sitten 1-asetaatti.

Esimerkki 61b:

N-[S-5(R),6(S)-1-asetoksi-5-hydroksi-7,11-cis-9-trans-eikosatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola ja N-[S-5(R),6(S)-1,5-dihydroksi-7,11-cis-9-trans-eikosatrien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saatetaan vastaava optisesti yksilöllinen metyyliesteri-1-asetaatti (ks. esimerkki 28) reagoimaan ja raaka reaktioseos erotetaan käänteisfaasikromatografialla (eluoiminen metanoli:vedellä 3:1). Ensin eluoidaan dioli-yhdiste, sitten 1-asetaatti.

Esimerkki 61c:

N-[S-5(R),6(S)-5-hydroksi-7,9-trans-11,14-cis-eikosatetraen-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-systeinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 370 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 29, diastereomeeri [A]).

Esimerkki 61d:

N-[S-5(S),6(R)-5-hydroksi-7,9-trans-11,14-cis-eikosatetraen-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-systeinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 370 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 29, diastereomeeri [B]).

Esimerkki 61e:

S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7,9-trans-11,14-cis-eikosatetraen-6-yyli-merkaptotetikkahappo-kaliumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 370 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 29a).

Esimerkki 61f:

N-[S-5(S),6(R)-1,5-dihydroksi-7,11,14-cis-9-trans-eikosatetraen-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-systeinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 370 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 31, diastereomeeri [B]).

Esimerkki 61g:

N-[S-5(R),6(S)-1,5-dihydroksi-7,11,14-cis-9-trans-eikosatetraen-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-systeinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 41 esitetyn menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 370 mg:sta vastaavaa metyyliesteriä (ks. esimerkki 31, diastereomeeri [A]).

N-trifluoriasetyyliryhmän jälkeensä suoritettava lohkaus

Esimerkki 62:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-heptadeken-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-natriumsuola.

Liuokseen, jossa on 590 mg otsikkoyhdisteen NCYS^S-trifluoriasetyyli-johdannaista (ks. esimerkki 41) 15 ml:ssa metanolia, lisätään liuos, jossa on 1,7 g natriumkarbonaattia 15 ml:ssa vettä. Muodostunutta suspensiota sekoitetaan 20 tunnin ajan 60°:ssa. Reaktioseos suodatetaan ja suodos haihduutetaan tyhjössä. Jäännös liuotetaan metanoliin ja dikloorimeetaanin seokseen (1:1) ja suodatetaan uudelleen, ja suodos vapautetaan liuottimesta tyhjössä. Jäännös muodostaa käänteisfaasikromatografiolla piihappogeelissä metanoli/vedellä (3:1) halutun otsikkoyhdisteen.

IR(CH₂Cl₂): 3300, 2940, 2870, 1680, 1600, 1400 cm⁻¹.

Esimerkki 63:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-undeken-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 62 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti

saadaan otsikkoyhdiste 1,74 g:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-johdannaista (ks. esimerkki 42).

IR(CH₂Cl₂): 3300, 2980, 2940, 2880, 1730, 1670, 1610, 1400 cm⁻¹.

Esimerkki 64:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-trideken-6-yyli-kysteinyylil]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 62 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 320 mg:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-johdannaista (ks. esimerkki 43).

IR(CH₂Cl₂): 3400, 2960, 2930, 2860, 1680, 1600, 1400 cm⁻¹.

Esimerkki 65:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-pentadeken-6-yyli-kysteinyylil]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 62 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 400 mg:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-johdannaista (ks. esimerkki 46).

IR(CH₂Cl₂): 3380, 2960, 2930, 2860, 1650, 1600, 1400 cm⁻¹.

Esimerkki 66:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-eiko-sen-6-yyli-kysteinyylil]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 62 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 1,64 g:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-johdannaista (ks. esimerkki 50).

IR(CH₂Cl₂): 3300, 2930, 2860, 1730, 1670, 1600, 1400 cm⁻¹.

Esimerkki 67:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-trikosen-6-yyli-kysteinyylil]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 62 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 960 mg:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-johdannaista (ks. esimerkki 51).

IR(CH₂Cl₂): 3250, 2940, 2870, 1680, 1600, 1400 cm⁻¹.

Esimerkki 67a:

N-[S-4(RS),5(SR)-4-hydroksi-6-cis-nonadeken-5-yyli-kysteinyylil]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 62 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti

saadaan otsikkoyhdiste 200 mg:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-johdannaista (ks. esimerkki 54a); sp. 182°.

Esimerkki 68:

N-[S-4(RS),5(SR)-4-hydroksi-6-cis-eikosen-5-yyli-kysteiinyylil]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 62 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 200 mg:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-johdannaista (ks. esimerkki 54).

IR(CH₂Cl₂): 3420, 2940, 2860, 1720, 1670, 1620, 1400 cm⁻¹.

Esimerkki 68a:

S-4(RS),5(SR)-4-hydroksi-6-cis-eikosen-5-yyli-kysteiini-natriumsuola.

Esimerkissä 62 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 200 mg:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-johdannaista (ks. esimerkki 55a); sp. 153-156°.

Esimerkki 68b:

N-[S-6(RS),7(SR)-6-hydroksi-8-cis-eikosen-7-yyli-kysteiinyylil]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 62 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 200 mg:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-johdannaista (ks. esimerkki 56).

Esimerkki 68c:

S-6(RS),7(SR)-6-hydroksi-8-cis-eikosen-7-yyli-kysteiini-natriumsuola.

Esimerkissä 62 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 200 mg:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-johdannaista (ks. esimerkki 18b).

Esimerkki 68d:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-trans-9-cis-nonadekadien-6-yyli-kysteinyylil]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 62 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 200 mg:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-johdannaista (ks. esimerkki 57).

Esimerkki 68e:

N-[S-5(R),6(S)-5-hydroksi-7-trans-9-cis-eikosadien-6-yyli-kysteinyylil]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 62 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 200 mg:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-johdannaista (ks. esimerkki 57d).

Esimerkki 68f:

N-[S-5(S),6(R)-5-hydroksi-7-trans-9-cis-eikosadien-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 62 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 200 mg:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-johdannaista (ks. esimerkki 57c).

Esimerkki 68g:

N-[S-4(RS),5(SR)-4-hydroksi-6-trans-8-cis-nonadekadien-5-yyli-kysteinyyli]-glysiini-natriumsuola.

Esimerkissä 62 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 200 mg:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-johdannaista (esimerkki 57d), sp. 98-102°C.

Esimerkki 68h:

N-[S-5(S),6(R)-5-hydroksi-7,9-trans-11-cis-eikosatrien-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 62 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 200 mg:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-johdannaista (ks. esimerkki 60B).

Esimerkki 68i:

N-[S-5(R),6(S)-5-hydroksi-7,9-trans-11-eikosatrien-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 62 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 200 mg:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-johdannaista (ks. esimerkki 60A).

Esimerkki 68j:

N-[S-5(S),6(R)-5-hydroksi-7-cis-9-trans-11-cis-eikosa-trien-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 62 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 200 mg:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-johdannaista (ks. esimerkki 61).

Esimerkki 68k:

N-[S-5(R),6(S)-5-hydroksi-7-cis-9-trans-11-cis-eikosa-trien-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 62 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 200 mg:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-johdannaista (ks. esimerkki 61).

Esimerkki 68l:

N-[S-5(S),6(R)-1,5-dihydroksi-7,9-trans-11-cis-eikosa-trien-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 62 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 200 mg:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-johdannaista (ks. esimerkki 61a).

Esimerkki 68m:

N-[S-5(R),6(S)-1,5-dihydroksi-7,9-trans-11-cis-eikosa-trien-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 62 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 200 mg:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-johdannaista (ks. esimerkki 61b).

N-trifluoriasetyyliryhmän jälkeensä suoritettava simultaa-ninen lohkaus ja terminaalisen esteriryhmän saippuointi

Esimerkki 69:

N-[S-5(S),6(R)-1,5-dihydroksi-7,9-trans-11,14-cis-eiko-satetraen-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Liukseen, jossa on 50 mg otsikkoyhdisteen NCYS-trifluo-riasetyyli-metyyliesteriä [ks. esimerkki 39, diastereomeeri 5(S),6(R)] 4 ml:ssa metanolia, lisätään liuos, jossa on 170 mg kaliumkarbonaattia 10 ml:ssa vettä. Reaktioliuosta sekoi-tetaan 3 päivän ajan argon-atmosfäärissä ja haihdutetaan tyh-jössä huoneen lämpötilassa. Jäännös otetaan toistuvasti klo-roformiin ja haihdutetaan tyhjöissä. Otsikkoyhdiste saadaan käänteisfaasikromatografian jälkeen piihappogeelissä järjes-telmässä metanoli-vesi (3:1).

Esimerkki 69a:

N-[S-5(RS),6(SR)-1,5-dihydroksi-7-cis-oktadeken-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 69 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 30 mg:sta vastaavaa N-trifluoriase-tyyli-metyyliesteriä (ks. esimerkki 33).

Esimerkki 69b:

N-[S-5(R),6(SR)-1,5-dihydroksi-7-cis-eikosen-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 69 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 30 mg:sta vastaavaa N-trifluoriasetyyli-metyyliesteriä (ks. esimerkki 32).

Esimerkki 69c:

N-[S-5(S),6(R)-1,5-dihydroksi-7-trans-9-cis-oktadekadien-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 69 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 30 mg:sta vastaavaa N-trifluoriasetyyli-metyyliesteriä (ks. esimerkki 34).

Esimerkki 69d:

N-[S-5(S),6(R)-5-hydroksi-7,9-trans-11-cis-heksadekatrien-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 69 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 30 mg:sta vastaavaa N-trifluoriasetyyli-metyyliesteriä (ks. esimerkki 24).

Esimerkki 69e:

N-[S-5(R),6(S)-5-hydroksi-7,9-trans-11-cis-heksadekatrien-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 69 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 30 mg:sta vastaavaa N-trifluoriasetyyli-metyyliesteriä (ks. esimerkki 24).

Esimerkki 69f:

N-[S-5(S),6(R)-5-hydroksi-7,11-cis-9-trans-heksadekadien-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 69 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 30 mg:sta vastaavaa N-trifluoriasetyyli-metyyliesteriä (ks. esimerkki 25).

Esimerkki 69g:

N-[S-5(R),6(S)-5-hydroksi-7,11-cis-9-trans-heksadekadien-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 69 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 30 mg:sta vastaavaa N-trifluoriasetyyli-metyyliesteriä (ks. esimerkki 25).

Esimerkki 70:

N-[S-5(R),6(S)-1,5-dihydroksi-7,9-trans-11,14-cis-eikosatrien-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 69 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 30 mg:sta vastaavaa N-trifluoriasetyyli-metyyliesteriä [ks. esimerkki 40, diastereomeeri 5(R), 6(S)].

Esimerkki 71:

N-[S-5(S),6(R)-5-hydroksi-7,9-trans-11,14-cis-eikosatetraen-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 69 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 33 mg:sta vastaavaa N-trifluoriasetyyli-metyyliesteriä (ks. esimerkki 29, diastereomeeri [B]). UV (CH₃OH): $\lambda_{\max}$: 280 nm (ϵ = 48600).

Esimerkki 72:

N-[S-5(R),6(S)-5-hydroksi-7,9-trans-11,14-cis-eikosatetraen-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola.

Esimerkissä 69 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste 8 mg:sta vastaavaa N-trifluoriasetyyli-metyyliesteriä (ks. esimerkki 29, diastereomeeri [A]), UV (CH₃OH): $\lambda_{\max}$: 280 nm (ϵ = 48600).

Esimerkki 73:

N-[S-5(S),6(R)-1,5-dihydroksi-7,11,14-cis-9-trans-eikosatetraen-6-yyli-kysteinyyli]-glysiini-kaliumsuola. (3 suojaryhmän simultaaninen lohkaus).

Liuokseen, jossa on 160 mg N-[S-5(S),6(R)-1-asetoksi-5-hydroksi-7,11,14-cis-9-trans-eikosatetraen-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli]-glysiini-metyyliesteriä, lisätään liuos, jossa on 700 mg kaliumkarbonaattia 50 ml:ssa vettä, sekoitetaan 3 päivän ajan argon-atmosfäärissä huoneen lämpötilassa ja haihdutetaan tyhjössä huoneen lämpötilassa. Jäännös otetaan useaan annokseen kloroformia ja uute haihdutetaan tyhjössä. Suodatuksen jälkeen pihappogeelin läpi dikloorimetaanin ja metanolin liuoksessa (1:3) saadaan haluttu otsikkoyhdiste.

IR(CH₂Cl₂): 3400, 2940, 1690, 1600, 1440, 1220, 1190 cm⁻¹.

Esimerkki 74:

N-[S-5(R),6(S)-1,5-dihydroksi-7,11,14-cis-9-trans-eikosatetraen-6-yyli-kysteinyylil-glysiini-kaliumsuola. (3 suojaryhmän simultaaninen lohkaistu).

Vastaavalla tavalla kuin edellisessä esimerkissä hydrolysoidaan 160 mg N-[S-5(R),6(S)-1-asetoksi-5-hydroksi-7,11,14-cis-9-trans-eikosatetraen-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyylil-glysiini-metyyliesteriä otsikkoyhdisteeksi. IR(CH₂Cl₂): 3420, 2940, 1685, 1615, 1420, 1220, 1190 cm⁻¹.

Esimerkki 74a:

N-[S-5(R),6(S)-1,5-dihydroksi-7-trans-9-cis-eikosadien-6-yyli-kysteinyylil-glysiini-kaliumsuola. (3 suojaryhmän simultaaninen lohkaistu).

Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 73 hydrolysoidaan 160 mg N-[S-5(R),6(S)-1-asetoksi-5-hydroksi-7-trans-9-cis-eikosadien-6-yyli-N-trifluoriasetyyli-kysteinyylil-glysiini-metyyliesteri, esimerkki 23a, otsikkoyhdisteeksi.

Esimerkki 75:

N-[S-5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-heptadeken-6-yyli-kysteinyylil-glysiini.

Liuosta, jossa on 250 mg otsikkoyhdisteen natriumsuolaa (ks. esimerkki 62) 15 ml:ssa dikloorimetaania, ravistellaan 15 ml:n kanssa 5-prosenttista vesipitoista etikkahappoa 10 minuutin ajan intensiivisesti huoneen lämpötilassa. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja vapautetaan liuottimesta tyhjässä. Jäljelle jää 220 mg otsikkoyhdistettä amorfisena jäännöksenä. IR(CH₂Cl₂): 3300, 2960, 2870, 1680, 1620, 1410 cm⁻¹.

Liite: Esimerkeissä 2 - 74 käytetyt lähtöaineet voidaan valmistaa seuraavasti:

A. Tyydyttymättömät aldehydit:Al. 2-trans-heptenaali:

Liuosta, jossa on 44,8 ml valeraldehydiä ja 6,3 g formyylimetyyleeni-trifenyyliilfosforaania (S. Trippett ja D.M. Walker, J. Chem. Soc. 1961, 1266) 400 ml:ssa tetrahydrofu-

raania ja 150 ml:ssa kloroformia, kuumennetaan argon-atmosfäärissä 24 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Punainen liuos vapautetaan tyhjössä huoneen lämpötilassa liuottimesta ja jäännös sekoitetaan eetteri/heksaanin (1:1) kanssa. Kiinteä osa suodatetaan pois ja pestään neljä kertaa eetteri/heksaanilla (1:1). Suodos haihdutetaan ja jäännös tislataan tyhjössä. Saadaan otsikkoyhdiste värittömänä nesteenä (kp. 55-57°/22 mbaaria).

Vastaavalla tavalla saadaan:

A2. 2-trans-heksenaali (kp. 33°/14 mbaaria)

30,2 ml:sta butyraldehydiä ja 51 g:sta formyyylimetyleenitri-fenyylifosforaania.

A3. 2-trans-oktenaali (kp.65-69°/16 mbaaria)

20 g:sta kapronaldehydiä ja 42,6 g:sta formyyylimetyleenitri-fenyylifosforaania.

A4. 7-tetrahydropyranyylioksi-2-trans-heptenaali (kp. 106°/5 mbaaria)

16 g:sta 5-tetrahydropyranyylioksipentanaalia [E.J.Corey et al, J. Am. Chem. Soc. 92, 6635 (1970)] ja 26,1 g:sta formyyylimetyleenitri-fenyylifosforaania.

A5. 7-asetoksi-2-trans-heptenaali (öljy)

3,9 g:sta 5-asetoksipentanaalia [H.C. Brown et al.,Synt-h esis 1980, 151] ja 8,2 g:sta formyyylimetyleenitri-fenyyli-fosforaania sen jälkeen, kun raakatuote on kromatografoitu piihappogeelissä heksaani/etyyliasetaatilla (3:1).

B. Epoksidialdehydit

B1. 2(RS),3(SR)-2,3-epoksiheptenaali

Liuokseen, jossa on 9 g 2-trans-heptenaalia (A1) 200 ml:ssa dikloorimetaani/metanolia (1:1), lisätään 28 ml 30 %:sta vesipitoista vetyperoksidia ja 800 mg kaliumkarbonaattia ja sekoitetaan 6 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Lisätään 100 ml fosfaattipuskuria (pH= 8) ja erotetaan orgaaninen faasi. Vesipitoinen faasi uutetaan vielä kolme kertaa kulloinkin 50 ml:lla dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään 20 ml:lla fosfaattipuskuria ja kuivataan magnesiumsulfaatin päällä. Liuos suodatetaan Florisilin pienen määrän

läpi ja haihdutetaan tyhjössä. Saadaan otsikkoyhdiste värit-
tömänä nesteenä.

IR(CH₂Cl₂): 2950, 2920, 2850, 1720, 1460, 850 cm⁻¹.

Vastaavalla tavalla saadaan:

B2. 2(RS),3(SR)-2,3-epoksiheksanaali

16,2 g:sta 2-trans-heksanaalia (A2) öljynä, IR(CH₂Cl₂):
2980, 2950, 2890, 1740, 1475, 860 cm⁻¹.

B3. 2(RS),3(SR)-2,3-oktanaali

9,0 g:sta 2-trans-oktanaalia (A3) öljynä, IR(CH₂Cl₂):
2970, 2950, 2870, 1740, 1025 cm⁻¹.

B4. 2(RS),3(SR)-2,3-epoksi-7-tetrahydropyranyylioksi-
heptanaali

8,1 g:sta 7-tetrahydropyranyylioksi-2-trans-heptanaalia
(A4) kromatografoimalla raakatuote piihappogeelissä heksaa-
ni-etyyliasetaatilla (2:1) öljynä, IR(CH₂Cl₂): 2950, 2880,
1735, 1140, 1130, 1080, 1040 cm⁻¹.

B5. 2(RS),3(SR)-7-asetoksi-2,3-epoksiheptanaali

2,2 g:sta 7-asetoksi-2-trans-heptanaalia (A5) kromato-
grafoimalla raakatuote piihappogeelissä dikloorimetaani/-
etyyliasetaatilla (93:7) öljynä.

IR(CH₂Cl₂): 2960, 1740, 1375, 1240, 1050, 860 cm⁻¹.

C. Yksinkertaisesti tyydyttymättömät epoksialdehydit

Cl. 4(RS),5(SR)-4,5-epoksi-2-trans-nonenaali

Liuosta, jossa on 7,4 g 2(RS),3(SR)-epoksiheptanaalia
(B1) ja 17,6 g formyylimetyleenitrifenyylifosforaania 250
ml:ssa tetrahydrofuraania ja 100 ml:ssa kloroformia, kuu-
mennetaan argon-atmosfäärissä 1,5 tunnin ajan palautusjäh-
dyttäen. Jäähdytynyt liuos vapautetaan tyhjössä huoneen lämpö-
tilassa liuottimesta ja jäännös sekoitetaan eetteri/heksaa-
nin (4:1) kanssa. Suspensio suodatetaan piihappogeelin pie-
nen määrän läpi ja pestään eetteri/heksaanilla (4:1). Suodos
haihdutetaan tyhjössä ja jäännös kromatografoidaan heksaani/
etyyliasetaatilla (5:1, 1 % trietyyliamiinia) piihappogee-
lissä. Saadaan otsikkoyhdiste värittömänä öljynä.

IR(CH₂Cl₂): 2970, 2940, 2870, 1690, 1650, 1115, 990 cm⁻¹.

Vastaavalla tavalla saadaan:

C1a. 4-(RS),5(RS)-4,5-epoksi-2-trans-oktenaali
2(RS),3(SR)-2,3-epoksiheksanaalista (B2) öljynä.

C2. 4(RS),5(RS)-4,5-epoksi-9-tetrahydropyranyylioksi-2-trans-nonenaali

2 g:sta 2(RS),3(SR)-2,3-epoksi-7-tetrahydropyranyyli-oksiheptanaalia (B4) öljynä, IR(CH₂Cl₂): 2950, 2880, 1700, 1125, 1040 cm⁻¹.

C2a.4(RS),5(RS)-9-asetoksi-4,5-epoksi-2-trans-nonenaali
2(RS),3(SR)-7-asetoksi-2,3-epoksi-heptanaalista (B5) öljynä.

D. Kaksinkertaisesti tyydyttymättömät epoksialdehydit

D1. 6(RS),7(RS)-6,7-epoksi-2,4-undekadienaali:
2-trans-4-trans-isomeeri (D1a) ja 2-trans-4-cis-isomeeri (D1b)

Liuokseen, jossa on 1,75 g 2(RS),3(SR)-2,3-epoksiheptanaalia (B1) 40 ml:ssa dikloorimetaania, lisätään tipoittain sekoittaen ja argon-atmosfäärissä tunnin kuluessa huoneen lämpötilassa liuos, jossa on 4,6 g 4-trifenyylifosforanyliideeni-2-trans-butenaalia [M.J. Berenguer et al., Tetrahedron Lett. 1971, 495]. Sekoitetaan vielä tunnin ajan ja haihdutetaan liuotin tyhjöissä huoneen lämpötilassa. Jäännös sekoitetaan eetteri/heksaanin kanssa (4:1), suodatetaan piihappogeelin pienen määrän läpi ja pestään eetteri/heksaanilla (4:1). Liuotin haihdutetaan tyhjöissä, minkä jälkeen jäännös kromatografoidaan piihappogeelissä heksaani/etyyliasetaatilla (4:1, 1 % trietyyliamiinia). Saadaan vaaleankeltaisina öljyinä suunnilleen yhtä suuret määrät otsikkoyhdisteen 2-trans-4-cis-(D1b) ja 2-trans-4-trans-(D1a)-isomeerejä, joilla on molemmilla samanlaiset spektrimaksimit:

IR(CH₂Cl₂): 2950, 2920, 1680, 1640, 1110, 990 cm⁻¹.

Vastaavalla tavalla saadaan:

D2.6(RS),7(RS)-6,7-epoksi-11-tetrahydropyranyylioksi-2,4-trans-undekadienaali

1,4 g:sta 2(RS),3(SR)-2,3-epoksi-7-tetrahydropyranyylioksiheptanaalia (B4) saadaan isomeeriseos, johon lisätään sitten dikloorimetaaniliuoksessa pysyvään värjäytymiseen asti jodia ja tämän jälkeen sekoitetan 5 tunnin ajan huoneen

lämpötilassa. Suodatetaan piihappogeelin läpi, minkä jälkeen liuotin tislataan pois ja eristetään otsikkoyhdiste öljynä: IR(CH₂Cl₂): 2960, 2880, 1690, 1650, 1580, 1120, 1040 cm⁻¹.

D3.6(RS),7(RS)-11-asetoksi-6,7-epoksi-2,4-undekadienaali
2-trans-4-trans-isomeeri (D3a) ja 2-trans-4-cis-isomeeri (D3b). Molempien isomeerien seos saadaan 0,54 g:sta 2(RS), 3(SR)-7-asetoksi-2,3-epoksi-heptanaalia (B5) suunnilleen suhteessa 1:2 (D3a:D3b) ja erotetaan kromatografisesti.

E. Kaavan II mukaiset epoksiolefiinit

E1. 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-cis-heptadekeeni

Liuokseen, joka on jäädytetty -30°:seen ja jossa on 9,4 g n-dekyylitrifenyylifosfoniumbromidia (C.T. Eyles ja S. Trippett, J. Chem. Soc. (C) 1966, 67) 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään tipoittain sekoittaen ja argon-atmosfäärissä 12,2 ml 1,6-molaarista n-butyylilitiumin heksaanissa olevaa liuosta, jolloin lämpötila pidetään -25-30°:ssa. Punaisen liuoksen annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitetaan tässä lämpötilassa vielä 10 minuutin ajan. Jäähdytetään -78°:seen, minkä jälkeen lisätään tipoittain 15 minuutin kuluessa liuos, jossa on 2 g 2(RS),3(SR)-2,3-epoksi-heptanaalia (B1) 10 ml:ssa tetrahydrofuraania. Liuoksen annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan ja sekoitetaan vielä tunnin ajan. Liuotin haihdutetaan tyhjössä 40°:ssa ja jäännös liuotetaan dikloorimetaaniin. Liuokseen lisätään piihappogeeliä (niin paljon, että kaikki liuotin imeytyy), sitten se lietetaan eetterillä ja suodatetaan. Pestään neljä kertaa eetteri/heksaanilla (1:1) ja suodos haihdutetaan tyhjössä. Jäännös puhdistetaan kromatografiolla piihappogeelissä heksaani/etyyliasetaatilla (30:1, 1 % trietyyliamiinia). Saadaan otsikkoyhdiste värittömänä öljynä.

IR(CH₂Cl₂): 2980, 2940, 2870, 1475, 875 cm⁻¹.

Vastaavalla tavalla saadaan:

E2. 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-cis-undekeeni

1,3 g:sta 2(RS),3(SR)-2,3-epoksi-heptanaalia (B1) ja 5,5 g:sta n-butyylitrifenyylifosfoniumbromidia [R. Mechoulam ja F. Sondheimer, J. Am. Chem. Soc. 80, 4386 (1958)], IR(CH₂Cl₂): 2970, 2940, 2880, 1470, 875 cm⁻¹.

E3. 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-cis-tridekeeni

1,2 g:sta 2(RS),3(SR)-2,3-epoksi-heptanaalia (B1) ja 5 g:sta n-heksyyli-trifenyyli-fosfoniumbromidia [C.F. Hauser et al., J. Org. Chem. 28, 372 (1963)].

IR(CH₂Cl₂): 2970, 2940, 2870, 1475, 875 cm⁻¹.

E4. 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-cis-pentadekeeni

1,25 g:sta 2(RS),3(SR)-2,3-epoksi-heptanaalia (B1) ja 5,6 g:sta n-oktyyli-trifenyyli-fosfoniumbromidia [C.T. Eyles ja S. Trippett, J. Chem. Soc. (C) 1966, 67].

IR(CH₂Cl₂): 2970, 2930, 2870, 1475, 875 cm⁻¹.

E5. 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-cis-eikoseeni

2 g:sta 2(RS),3(SR)-2,3-epoksi-heptanaalia (B1) ja 12,3 g:sta n-tridekyli-trifenyyli-fosfoniumbromidia [J. Gigg et al. J. Chem. Soc. 1966, 1872].

IR(CH₂Cl₂): 2970, 2940, 2860, 1475, 875 cm⁻¹.

E6. 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-cis-trikoseeni

1 g:sta 2(RS),3(SR)-2,3-epoksi-heptanaalia (B1) ja 5,5 g:sta n-heksadekyli-trifenyyli-fosfoniumbromidia [D. Jerchel ja J. Kimmig, Chem. Ber. 83, 277 (1950)].

IR(CH₂Cl₂): 2970, 2935, 2870, 1470, 875 cm⁻¹.

E7. 4(RS),5(RS)-4,5-epoksi-6-cis-tetradekeneeni

2 g:sta 2(RS),3(SR)-2,3-epoksi-heksanaalia (B2) ja 10 g:sta n-oktyyli-trifenyyli-fosfoniumbromidia.

IR(CH₂Cl₂): 2990, 2960, 2880, 1480, 910 cm⁻¹.

E8. 4(RS),5(RS)-4,5-epoksi-6-cis-nonadekeeni

1 g:sta 2(RS),3(SR)-2,3-epoksi-heksanaalia (B2) ja 3,6 g:sta n-trifekyyli-trifenyyli-fosfoniumbromidia.

IR(CH₂Cl₂): 2980, 2940, 2870, 1475, 905 cm⁻¹.

E9. 4(RS),5(RS)-4,5-epoksi-6-cis-eikoseeni

0,58 g:sta 2(RS),3(SR)-2,3-epoksi-heksanaalia (B2) ja 3,8 g:sta n-tetradekyyli-trifenyyli-fosfoniumbromidia [E.J. Reist ja P.H. Christie, J. Org. Chem. 35, 3521 (1970)].

IR(CH₂Cl₂): 2940, 2870, 1470, 905 cm⁻¹.

E10. 6(RS),7(RS)-6,7-epoksi-8-cis-eikoseeni

1 g:sta 2(RS),3(SR)-2,3-epoksi-oktanaalia (B3) ja 4,1 g:sta n-dodekyli-trifenyyli-fosfoniumbromidia [D. Jerchel ja

J. Kimmig, Chem. Ber. 83, 277 (1950)].

IR(CH₂Cl₂): 2940, 2870, 1465, 875 cm⁻¹.

E11. 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7-cis-oktadekeeni

1 g:sta 2(RS),3(SR)-2,3-epoksi-7-tetrahydropyranyylioksi-heptanaalia (B4) ja 6,6 g:sta n-undekyyli-trifenyyli-fosfonium-bromidia (valmistettu n-dekyyli-trifenyyli-fosfoniumbromidin mukaisesti).

IR(CH₂Cl₂): 2930, 2860, 1465, 1040 cm⁻¹.

E11a. 5(RS),6(RS)-1-asetoksi-5,6-epoksi-7-cis-oktadekeeni

Samoissa olosuhteissa kuin edellisessä esimerkissä, kuitenkin 2(RS),3(SR)-7-asetoksi-2,3-epoksi-heptanaalista (B5) THP-johdannaisen B4 sijasta: öljy.

E12. 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7-cis-eikoseeni

1 g:sta 2(RS),3(SR)-2,3-epoksi-7-tetrahydropyranyylioksi-heptanaalia (B4) ja 6,6 g:sta n-tridekyyli-trifenyyli-fosfonium-bromidia.

IR(CH₂Cl₂): 2930, 2860, 1465, 1040 cm⁻¹.

E12a. 5(RS),6(RS)-1-asetoksi-5,6-epoksi-7-cis-eikoseeni

Samoissa olosuhteissa kuin edellisessä esimerkissä, mutta 2(RS),3(SR)-7-asetoksi-2,3-epoksi-heptanaalista (B5) THP-johdannaisen B4 sijasta: öljy.

E13. 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-trans-9-cis-nonadekadieni

1 g:sta 4(RS),5(RS)-4,5-epoksi-2-trans-nonenaalia (C1) ja 3,8 g:sta n-dekyyli-trifenyyli-fosfoniumbromidia.

E13a. 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7-trans-9-cis-eikosadieni

1 g:sta 4(RS),5(RS)-4,5-epoksi-7-trans-nonenaalia (C1) ja 3,9 g:sta n-undekyyli-trifenyyli-fosfoniumbromidia: öljy.

E13b. 4(RS),5(RS)-epoksi-6-trans-8-cis-nonadekadieni

1 g:sta 4(RS),5(RS)-4,5-epoksi-7-trans-oktenaalia (C1a) ja 3,9 g:sta n-undekyyli-trifenyyli-fosfoniumbromidia: öljy.

E14. 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7-trans-9-cis-oktadekadieni

0,8 g:sta 4(RS),5(RS)-4,5-epoksi-9-tetrahydropyranyylioksi-2-trans-nonenaalia (C2) ja 2,2 g:sta n-nonyylitrifenyyllifosfoniumbromidia [G. Ohloff et al., *Helv. Chim. Acta* **60**, 1161 (1977)].

IR(CH₂Cl₂): 2940, 2870, 1585, 1460, 1040 cm⁻¹.

E14a. 5(RS),6(RS)-1-asetoksi-5,6-epoksi-7-trans-9-cis-oktadekadieni

Samoissa olosuhteissa kuin edellisessä esimerkissä, mutta 4(RS),5(RS)-9-asetoksi-4,5-epoksi-2-trans-nonenaalista (C2a) THP-johdannaisen C2 sijasta: öljy.

E15. 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7-trans-9-cis-eikosadieni

0,8 g:sta 4(RS),5(RS)-4,5-epoksi-9-tetrahydropyranyylioksi-2-trans-nonenaalia (C2) ja 2,4 g:sta n-undekyyylitrifenyyllifosfoniumbromidia.

IR(CH₂Cl₂): 2940, 2870, 1585, 1450, 1040 cm⁻¹.

E15a. 5(RS),6(RS)-1-asetoksi-5,6-epoksi-7-trans-9-cis-eikosadieni

Samoissa olosuhteissa kuin edellisessä esimerkissä, kuitenkin 4(RS),5(RS)-9-asetoksi-4,5-epoksi-2-trans-nonenaalista (C2a) THP-johdannaisen C2 sijasta: öljy.

E16. 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7,9-trans-11-cis-heksadekatrieni

0,95 g:sta 6(RS),7(RS)-6,7-epoksi-2,4-trans-undekadienaalia (D1a) ja 2,8 g:sta n-pentyylitrifenyyllifosfoniumbromidia [L. Jaenicke et al., *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1252].

IR(CH₂Cl₂): 2980, 2940, 2880, 1470, 1000, 870 cm⁻¹.

E17. 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7,11-cis-9-trans-heksadekatrieni

0,78 g:sta 6(RS),7(RS)-6,7-epoksi-2-trans-4-cis-undekadienaalia (D1b) ja 2,3 g:sta n-pentyylitrifenyyllifosfoniumbromidia.

IR(CH₂Cl₂): 2975, 2940, 2880, 1470, 1000, 870 cm⁻¹.

E17a. 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7,9-trans-11-cis-oktadekatrieeni

Samoissa olosuhteissa kuin edellisessä esimerkissä, mutta heptyylitrifenyylifosfoniumbromidista pentyylijohdannaisen sijasta: öljy.

E18. 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7,9-trans-11-cis-eikosatrieeni

0,65 g:sta 6(RS),7(RS)-6,7-epoksi-2,4-trans-undekadienaalia (D1a) ja 4,65 g:sta n-nonyylitrifenyylifosfoniumbromidia.

E19. 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7,11-cis-9-trans-eikosatrieeni

0,65 g:sta 6(RS),7(RS)-6,7-epoksi-2-trans-4-cis-undekadienaalia (D1b) ja 4,65 g:sta n-nonyylitrifenyylifosfoniumbromidia.

IR(CH₂Cl₂):

E20. 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7,9-trans-11-cis-eikosatrieeni

0,66 g:sta 6(RS),7(RS)-6,7-epoksi-11-tetrahydropyranyylioksi-2,4-trans-undekadienaalia (D2) ja 2,8 g:sta n-nonyylitrifenyylifosfoniumbromidia.

E20a. 5(RS),6(RS)-1-asetoksi-5,6-epoksi-7,9-trans-11-cis-eikosatrieeni

Samoissa olosuhteissa kuin edellisessä esimerkissä, mutta 6(RS),7(RS)-11-asetoksi-6,7-epoksi-2,4-trans-undekadienaalista (D3a) THP-johdannaisen D2 sijasta: öljy.

E21. 5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-7,9-trans-11,14-cis-eikosatrieeni

125 mg:sta 6(RS),7(RS)-6,7-epoksi-2,4-trans-undekadienaalia (D1a) ja 435 mg:sta 3-cis-nonenyyylitrifenyylifosfoniumjodidia [E.J. Corey et al., J. Am. Chem. Soc. 101, 6748 (1979)].

IR(CH₂Cl₂): 2910, 2840, 1450, 990 cm⁻¹.

E22.5(RS),6(RS)-5,6-epoksi-1-tetrahydropyranyylioksi-7,9-trans-11,14-cis-eikosatetraeni

0,5 g:sta 6(RS),7(RS)-6,7-epoksi-11-tetrahydropyranyylioksi-2,4-trans-undekadienaalia (D2) ja 2,1 g:sta 3-cis-nonenyyli-trifenyylifosfoniumjodidia.

E23. 5(RS),6(RS)-1-asetoksi-5,6-epoksi-7,11,14-cis-9-trans-eikosatetraeni

0,3 g:sta 6(RS),7(RS)-11-asetoksi-6,7-epoksi-2-trans-4-cis-undekadienaalia (D3b) ja 0,8 g:sta 3-cis-nonenyyli-trifenyylifosfoniumjodidia.

Esimerkkejä farmaseuttisista koostumuksista

ja vastaavista valmiista lääkemuodoista

Käsitteellä "vaikuttava aine" tarkoitetaan seuraavassa keksinnön mukaista kaavan I yhdistettä, etenkin sellaista, joka on esitetty tuotteena esimerkeissä 1 - 75, kuten esim. S-[5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-pentadeken-6-yyli]-kysteini-metyyliesteri, N-{S-[5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-cis-heptadeken-6-yyli]-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli}-glysiini-metyyliesteri, N-{S-[5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7-trans-9-cis-nadekadien-6-yyli]-N-trifluoriasetyyli-systeinyyli}-glysiini-natriumsuola, N-{S-[5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7,9-trans-11-cis-eikosatrien-6-yyli]-N-trifluoriasetyyli-kysteinyyli}-glysiini-metyyliesteri, N-{S-[5(RS),6(SR)-5-hydroksi-7,9-trans-11,14-cis-eikosatetraen-6-yyli]-kysteinyyli}-glysiini (myös optisesti ak-tiivisessä muodossa), sekä N-{S-[5(RS),6(SR)-1,5-dihydroksi-7,9-trans-11,14-cis-eikosatetraen-6-yyli]-kysteinyyli}-glysiini-kaliumsuola (myös optisesti ak-tiivisessä muodossa).

Esimerkki A:

Ponneainepitoinen, kiintoaineaerosolin muodostava inhalatiosuspensio, joka sisältää 0,1 paino-% vaikuttavaa ainetta:

<u>Koostumus</u>	<u>paino-%</u>
vaikuttavaa ainetta, mikronisoitua	0,1
sorbitaanitrioleaattia	0,5
ponneainetta A (triklooritrifluorietaania)	4,4
ponneainetta B (diklooridifluorimetaania ja	15,0
1,2-diklooritetrafluorietaania	80,0

Valmistus:

Vaikuttava aine suspendoidaan sulkemalla kosteus poistavanomaisen homogenisaattorin avulla lisäämällä sorbitaanitrioleaattia triklooritrifluorietaaniin, suspensio täytetään annostusventtiilillä varustettuun aerosolisäiliöön; tämä suljetaan ja täytetään paineessa ponneaineella B.

Esimerkki B:

Inhalointiin sopiva, suunnilleen 2 %:sen natrium- tai kaliumsuolan muodossa olevan vaikuttavan aineen vesipitoinen liuos.

Koostumus:

vaikuttavaa ainetta (K- tai Na-suolaa)	2000 mg
etyleenidiamiinitetraetikkahappo-dinatriumsuolaa	10 mg
bentsalkoniumkloridia	10 mg
vettä, juuri tislattua	ad 100 ml

Valmistus:

Vaikuttava aine liuotetaan suunnilleen 60 ml:aan juuri tislattua vettä ja lisätään stabilisaattori (etyleenidiamiinitetraetikkahappo-dinatriumsuola) ja säilöntäaine (bentsalkoniumkloridi). Kun kaikki aineosat ovat liuenneet, saatu liuos täytetään 100 ml:aan, täytetään pieniin painepulloihin ja nämä suljetaan kaasunpitävästi. Ponneaine lisätään tarpeen mukaan kaasumaisena paineessa tai nestemäisessä muodossa.

LIITE: FARMAKOLOGISET TESTIMENETELMÄTMarsun bronkokonstriktiotesti (in vivo, aerosoli):

Nukutetaan koiraspuolisia, 400-700 g painavia marsuja intraperitoneaalisesti 1,4 g:lla/kg uretaania ja ohjataan

polyeteenikanyyli kaulalaskimoon. Toinen polyeteenikanyyli ohjataan henkitorveen. Ruokatorveen viedyllä kanyyllillä, joka on yhdistetty Statham-painetransduktoriin, rekisteröidään ruokatorven paine. Eläin asetetaan ilmatiivisti suljettavaan pleksilasikammioon, joka on yhdistetty Fleischin putkeen Nr. 000 ja Validyne-Transducer MP 45-1-laitteeseen. Tällä laitteella mitataan virtaus (Flow).

Koe-eläinten kirurgisen preparoinnin jälkeen odotetaan määrätty aika, jotta pulmonaaliset toiminnot voivat stabilisoitua. Testettava yhdiste annetaan tämän jälkeen seuraavasti. Koe-eläimille annetaan minuutin aikana testattavan yhdisteen 1 %:sta aerosoliliuosta (paino/til.) ja tislattua vettä (kontrollia varten). Kaikkien testiyhdisteiden kohdalla, jotka annetaan inhaloinnin avulla, käytetään Monaghan-ultraääni-suihkutuslaitetta (malli 670), jonka hiukkaskoko on 1-8 mikronia ja pääosa 3 mikronia.

Vesipitoiset liuokset valmistetaan aina tuoreeltaan ja ohjataan on-stream-lääkepullolla suihkutuskammiota. Tuotettu suihkutussumu annetaan koe-eläimille lasikammion kautta, jonka sisältö on 65 ml ja joka on yhdistetty kanyyllillä henkitorveen. Käsittelyajan loputtua annetaan toisen Monaghan-ultraääni-suihkutuslaitteen (malli 670) avulla ja samanlaisen lasikammion kautta LTD₄:ä (0,3 g/ml) 2 minuutin ajan.

Luetaan mukautumiskyvyn (compliance) lasku 3. minuuttina LTD₄:n annon jälkeen ja verrataan kolmen eläimen keskiarvoa kolmen kontrollieläimen keskiarvoon ja lasketaan mukautumiskyvyn prosentuaalinen esto seuraavan kaavan mukaisesti:

$$\% \text{ esto} = 100 - \frac{(100 \text{ mukautumiskyky, preparaatti}) \cdot 100}{(100 - \text{mukautumiskyky, kontrolli})}$$

Jos tutkitaan erilaisia vaikuttavan aineen konsentraatioita, niin jokaiselle konsentraatiolle merkitään prosentuaalinen esto, nimittäin log konsentraatio abskissalle ja prosentuaalinen esto ordinaatille. IC₅₀ selvitetään sitten lineaarisella regressioanalyysillä.

In vitro-testi ihmisen leukosyyteistä peräisin olevan fosfolipaasi A₂:n eston määrittämiseksi

Neutrofiilisiä polymorfiytimisiä ihmisen leukosyyttejä eristetään lähtemällä "Buffy coats":eista monivaiheisen jakosedimentoinnin avulla ja syväjäädytetään. Fosfolipaasi A₂ uutetaan solususpensiosta homogenoinnin avulla lisäämällä jääkylmää 0,36 N H₂SO₄:ä ja sentrifugoidaan 10'000 x g:ssä, minkä jälkeen saatu supernatantti dialysoidaan natriumasettaattipuskuria, pH 4,5, vastaan.

Entsyymiaktiviteetin määrittämiseksi entsyymiä (10-30 µg proteiinia) inkuboidaan tunnin ajan 37°:ssa 0,1 M tris/HCl-puskurissa pH 7 lisäämällä 1 mM CaCl₂:a ja substraattia, joka koostuu biosynteettisesti ¹⁴C-öljyhapolla radioaktiivisesti leimatuista Escherichia colin fosfolipideistä (2 µM). Reaktio pysäytetään lisäämällä Dole-reagenssia (isopropanoli/heptaani/1N H₂SO₄ 40:10:1, v/v) ja uutetaan fosfolipaasi A₂:n selektiivisesti vapauttama ¹⁴C-öljyhappo. Samoin mukana uutettu substraatti poistetaan täysin suodattamalla uute piihappogeelipylvään läpi. Eluaatissa olevan ¹⁴C-öljyhapon määritys tapahtuu radiometrian avulla.

Testiaineiden fosfolipaasi A₂:teen kohdistaman estovaikutuksen selvittämiseksi nämä lisätään vedessä, dimetyylisulfoksidissa (erän loppukonsentraatio korkeintaan 5 %, v/v) tai etanolissa (erän loppukonsentraatio korkeintaan 2,5 % v/v) liuoksina inkubointituotteeseen. Testiaineiden vaikutuksen voimakkuus ilmaistaan IC₅₀-arvona, s.o. konsentraationa, joka saa aikaan kontroliaktiviteetin 50 %:sen eston. IC₅₀ selvitetään graafisesti merkitsemällä prosentuaalinen esto ordinaatille ja log konsentraatio (µM) abskissalle.

Esitetyissä koeolosuhteissa mepakriini estää fosfolipaasi A₂:n IC₅₀-arvolla 1600 µM.

In vitro-testi ihmisen trombosyyteistä peräisin olevan fosfolipaasi C:n eston määrittämiseksi

Ihmisen trombosyyttejä tuotetaan "Buffy coats":eista jakosentrifugoinnin avulla ja syväjäädytetään tämän jälkeen. Fosfolipaasi C vapautetaan solususpension ultraäänikäsitte-

lyllä ja se esiintyy ultrasentrifugoinnin jälkeen (150'000 x g tunnin ajan) liukoisessa muodossa supernatantissa.

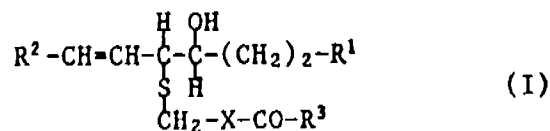
Entsyymiaktiivisuuden määrittämiseksi entsyymiä (20-100 µg proteiinia) inkuboidaan 37°:ssa 5 minuuttia 0,025 M tris/maleaatti-puskurissa, pH 6, lisäämällä 0,2 mM CaCl₂:a ja 0,02 mM radioaktiivisesti merkittyä substraattia, fosfatidyyli-[¹⁴C]-inosiittiä. Reaktio pysäytetään ravistamalla CHCl₃/CH₃OH:lla 2:1 (v/v). Tällöin käyttämätön substraatti uuteetaan orgaaniseen faasiin, kun taas reaktiotuote ¹⁴C-inosiit-tifosfaatti jää vesipitoiseen faasiin ja se voidaan mitata näytteestä radiometrian avulla.

Testiaineiden fosfolipaasi C:hen kohdistaman estovaikutuksen selvittämiseksi nämä lisätään vedessä, dimetyylisulfoksidissa (erän loppukonsentraatio korkeintaan 5 % v/v) tai etanolissa (erän loppukonsentraatio korkeintaan 2,5 % v/v) olevina liuoksina inkubointierään. Testiaineiden vaikutuksen voimakkuus ilmaistaan IC₅₀-arvona, s.o. konsentraationa, joka saa aikaan kontrolloitavuuden 50 %:sen eston. IC₅₀ ilmaistaan graafisesti merkitsemällä prosentuaalinen esto ordinaatille ja log konsentraatio (µM) abscissalle).

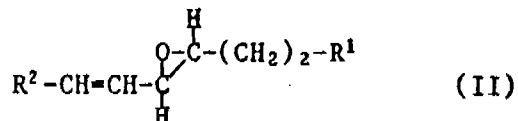
Esitetyissä koeolosuhteissa mepakriini estää fosfolipaa-si C:n IC₅₀-arvolla 20 µM.

Patenttivaatimukset:

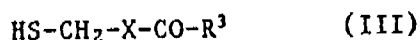
1. Menetelmä kaavan I



mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa R^1 merkitsee C_{1-3} -alkyyliä tai C_{1-3} -hydroksialkyyliä, jonka hydroksyyli-ryhmä voi esiintyä esteröidyssä muodossa, R^2 merkitsee tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä alifaattista, 5-15 C-atomia sisältävää tähdettä, R^3 merkitsee hydroksyyliä, alkoksia tai mahdollisesti substituoitua aminoryhmää ja -X- merkitsee yksinkertaista sidosta, metyleeniryhmää tai mahdollisesti N-asyloitua primääristä aminometyleeniryhmää, jolloin hydroksyyli-ryhmän O-atomi on S-atomin kanssa suhteellisessa trans-konfiguraatiossa, tai tällaisen suolanmuodostavia ominaisuuksia omaavan yhdisteen suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan



mukainen trans-epoksidi, jossa tähteillä R^1 ja R^2 on yllä mainitut merkitykset ja jossa mahdollisesti esiintyvä hydroksyyli-ryhmä voi esiintyä suojatussa muodossa, saatetaan reagoimaan kaavan

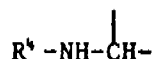


mukaisen merkptoalkaanikarboksyylihappo-johdannaisen kanssa, jossa tähteillä R^3 ja -X- on yllä mainitut merkitykset ja jossa mahdollisesti esiintyvä aminoryhmä voi esiintyä suojatussa muodossa, ja tarvittaessa tai haluttaessa lohkaistaan hydroksyyli- ja/tai aminoryhmän (-ryhmien) suoja-ryhmä(t) ja/tai esterinä esiintyvä yhdiste saippuoidaan va-

paaksi hapoksi tai suolaksi ja/tai muunnetaan saatu vapaa, suolan muodostavia ominaisuuksia omaava yhdiste suolaksi tai vapautetaan yhdiste vastaavasta suolamuodosta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on lineaarinen alkyyli, 1-alkenyyli tai 1,3-alkadienyyli, jossa on 5-12 C-atomia, tai lineaarinen 1,3,6-alkatrienyyli, jossa on 8-12 C-atomia.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on metyyli, etyyli, propyyli tai mahdollisesti C_{1-4} -alkaanihapolla esteröity β -hydroksietyyli, R^2 on lineaarinen C_{5-15} -alkyyli tai vastaava 1-3 kaksoissidosta sisältävä tähdde, R^3 merkitsee hydroksyyliä, C_{1-7} -alkoksia tai osittaiskaavan $-NH-CH_2-COR^3_b$ mukaista tähdettä (jolloin R^3_b merkitsee hydroksyyliä tai C_{1-7} -alkoksia) ja $-X-$ merkitsee yksinkertaista sidosta, metyleeniryhmää tai osittaiskaavan



mukaista ryhmää, jossa R^4 merkitsee vetyä tai mahdollisesti halogenoidun, korkeintaan 12 C-atomia sisältävän karboksyylihapon tai α -aminohapon asyyli-tähdettä, sekä suolanmuodostavia ominaisuuksia omaavien yhdisteiden suoloja.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa tähteillä R^1 ja R^2 on esitetyt merkitykset ja ryhmittymä $-S-CH_2-X-CO-R^3$ merkitsee merkaptotietikkahapon, β -mekaptopropionihapon, N-(β -merkaptopropionyyli)-glysiinin tai trifluorietikkahapolla mahdollisesti N-asyloidun L-kysteinyylin S-atomilla sidottua tähdettä tai mahdollisesti N-asyloitua kaavan



mukaista N-(L-kysteinyyli)-glysyyli-tähdettä, jossa R^3 on hydroksyyli tai C_{1-4} -alkoksi ja R^4 merkitsee vetyä, trifluoriasetyyliä tai γ -glutamyyliä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t-
t u siitä, että valmistetaan N-{S-[5(RS),6(SR)-5-hydroksi-
7,9-trans-11-cis-eikosatrien-6-yyli]-N-trifluoriasetyyli-kys-
teinyyli}-glysiini tai sen yksilöllinen 5(S),6(R)-5-diaste-
reomeeri metyyliesterin, vapaan hapon tai alkalimetallisuo-
lan muodossa.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t-
t u siitä, että valmistetaan N-{S-[5(RS),6(SR)-5-hydroksi-
7,9-trans-11-cis-eikosatrien-6-yyli]-N-trifluoriasetyyli-
kysteinyyli}-glysiini natrium- tai kaliumsuolan muodossa.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t-
t u siitä, että valmistetaan N-{S-[5(RS),6(SR)-5-hydroksi-
7,9-trans-11,14-cis-eikosatetraen-6-yyli]-kysteinyyli}-gly-
siini tai sen yksilöllinen 5(S),6(R)- tai 5(R),6(S)-diaste-
reomeeri metyyliesterin, vapaan hapon tai alkalimetallisuo-
lan muodossa.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t-
t u siitä, että valmistetaan jonkin patenttivaatimuksista
1-5 ja 7 mukaisen, vähintään yhden vapaan karboksyyli-ryhmän
sisältävän yhdisteen fysiologisesti sopiva suola.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t-
t u siitä, että valmistetaan jonkin patenttivaatimuksista
1-8 mukainen yhdiste käytettäväksi leukotrieeni-antagonisti-
na ja/tai fosfolipaasien estämiseksi.

10. Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi,
joka sisältää vaikuttavana aineena vähintään yhtä jonkin
patenttivaatimuksista 1-8 mukaista vaikuttavaa ainetta yhdes-
sä farmaseuttisesti sopivan kantoaineen kanssa, t u n n e t-
t u siitä, että vastaavat aineosat sekoitetaan keskenään
ei-kemiallisella tavalla ja, kun halutaan valmis lääke-
muoto, täytetään sopiviin säiliöihin mitattuina määrinä.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökning

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

21.6.90 Hele

Allekirjoitus