

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 832036 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **832036**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D263/32

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.06.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.06.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.12.1983**

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

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

15.06.1982 JP 103544/82

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Takeda Chemical Industries, Ltd., 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japan, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Meguro, Kanji, Japan, JAPANI, (JP)

2 • Fujita, Takeshi, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä oksatsolietikkahapon valmistamiseksi.

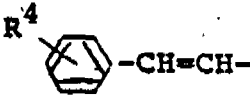
Förfarande för framställning av oxazolättiksyra.

Oksatsolietikkahappojohdokset. - Oxazolättiksydraderivat.

Tämän keksinnön kohteena ovat uudet oksatsolietikkahappojohdokset, jotka ovat arvokkaita lääkeaineina.

Tarkemmin sanoen tämän keksinnön kohteena on kaavan (I) mukainen oksatsolietikkahappojohdos



R^1 on ryhmä, jonka kaava on  (jossa R^4 on vetyatomi, halogeeniatomi tai trifluorimetyyli-ryhmä) tai ryhmä, jonka kaava on

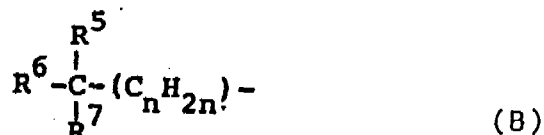
(jossa n on kokonaisluku 0 - 3; R^5 on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä; R^6 ja R^7 , jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, ovat kukin alempi alkyyli-, alempi alkenyyli-, sykloalkyyli- tai sykloalkenyyliryhmä, tai R^6 ja R^7 yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa muodostavat syklisen ryhmän); R^2 on alempi alkyyliryhmä; ja R^3 on vetyatomi tai alempi alkyyli- tai aralkyyliryhmä/ tai sen suola.

Keksijöiden uuteen oksatsolietikkahappojohdokseen (I) kohdistama tutkimus johti havaintoon, että tällä yhdisteellä on nisäkkäissä mm. hypoglyseemistä aktiivisuutta, glukoositolerasssia parantavaa aktiivisuutta ja insuliiniherkkyyttä tehostavaa aktiivisuutta ja että se siten on arvokas antidiabeettisenä lääkkeenä. Tämä keksintö perustuu edellä mainittuun havaintoon.

Kaavassa (I) R^1 on kaavan (A) mukainen ryhmä



/jossa R^4 on vetyatomi, halogeeniatomi tai trifluorimetyyli-ryhmä/ tai kaavan (B) mukainen ryhmä



/jossa n on kokonaisluku 0 - 3; R^5 on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä; R^6 ja R^7 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat kukin alempi alkyyli-, alempi alkenyyli-, sykloalkyyli- tai sykloalkenyyli-ryhmä, tai R^6 ja R^7 yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa muodostavat syklisen ryhmän/.

Kaavan (A) mukainen (substituoitu) styryyliryhmä voi olla muodoltaan cis- tai trans, mutta parhaana pidetään trans-muotoa. Kaavassa (A) substituenttiryhmä R^4 voi olla bentseeni- renkaassa valinnanvaraisessa asemassa, ja halogeeni voi olla esimerkiksi fluori, kloori tai bromi.

Kaavassa (B) alempi alkyyliryhmä R^5 , R^6 , R^7 on parhaiten suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia. Siitä ovat siten esimerkkejä metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek-butyyli, tert-butyyli, pentyyli, isopentyyli, neopentyyli, tert-pentyyli, heksyyli, isoheksyyli jne. Sykloalkyyli-ryhmä R^6 , R^7 on parhaiten 3-7-hiiliatominen ryhmä, kuten syklo-propyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, sykloheptyyli jne. Alemmat alkenyyli- ja sykloalkenyyli-ryhmät R^6 , R^7 vastaavat vastaavasti edellä mainittuja alkyyli- ja sykloalkyyli-ryhmiä kukin sisältäen kaksoissidoksen valinnanvaraisessa asemassa. Tällaisia alempia alkenyyli-ryhmiä ovat siten esimerkiksi ne, joissa on noin 2 - 6 hiiliatomia, kuten vinyyli, allyyli, 1-propenyli, isopropenyli, 2-butenyyli, 3-metyyli-2-butenyyli, 3-pentenyli, 3-heksenyli jne.

Sykloalkenyyliryhmiä ovat ne ryhmät, jotka sisältävät noin 5 - 7 hiiliatomia, kuten 1-syklopenten-1-yyli, 2-syklopenten-1-yyli, 3-syklopenten-1-yyli, 1-sykloheksen-1-yyli, 2-sykloheksen-1-yyli, 3-sykloheksen-1-yyli, 2,4-sykloheksadien-1-yyli, 2-syklohepten-1-yyli, 3-syklohepten-1-yyli jne.

Kun R^6 ja R^7 yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa muodostavat syklisen ryhmän, tämä syklinen ryhmä käsittää ryhmät, jotka on muodostettu, kun kaksi edellä mainittua jäsentä alkyylistä, alkenyylistä, sykloalkyylistä ja sykloalkenyylistä yhdistetään dehydrogenoimalla valinnanvaraisissa vastaavissa kohdissa. Esimerkkejä mainittujen syklisten ryhmien jäsenistä ovat ne sykloalkyyli- ja sykloalkenyyliryhmät, jotka on mainittu ryhmien R^6 ja R^7 yhteydessä, sekä bisykloalkyyli- ja bisykloalkenyyliryhmät. Bisykloalkenyyliryhmät sisältävät parhaiten 7 - 10 hiiliatomia, kuten bisyklo/3,1,1/heptyyli (norpinanyyli), bisyklo/2,2,1/heptyyli (norbornyyli), bisyklo/3,2,1/oktyyli, bisyklo/2,2,2/oktyyli, bisyklo/4,3,0/nonyyli, bisyklo/4,4,0/dekyyli jne. Bisykloalkenyyliryhmät ovat sellaisia, että mainituissa bisykloalkenyyliryhmissä on kaksoissidos valinnanvaraisessa asemassa. Näistä ovat siten esimerkkejä bisyklo/3,1,1/hept-3-en-2-yyli (3-norpinen-2-yyli), bisyklo/2,2,1/hept-5-en-2-yyli (5-norbonen-2-yyli), bisyklo/3,2,1/okt-5-en-2-yyli, bisyklo/2,2,2/okt-5-en-2-yyli, bisyklo/4,3,0/non-4-en-2-yyli, bisyklo/4,4,0/dek-4-en-2-yyli jne. Mainittuina substituentteina voi sykloalkyyli- ja sykloalkenyylissä, bisykloalkyyli- ja bisykloalkenyylissä olla 1 - 3 alkyylisubstituenttia valinnaisissa asemassa.

Kaavassa (B) tapaus, jossa $-C_nH_{2n}-$ osan n on 0, tarkoittaa, että oksatsolirengas on suoraan kiinnittynyt ryhmään

$$R^6 - \underset{\substack{R^5 \\ | \\ R^7}}{C} -$$

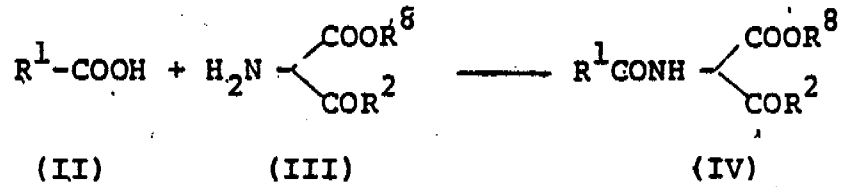
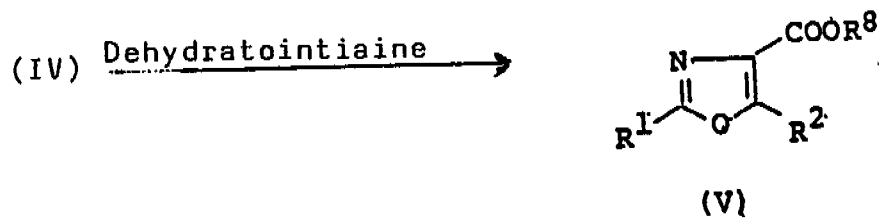
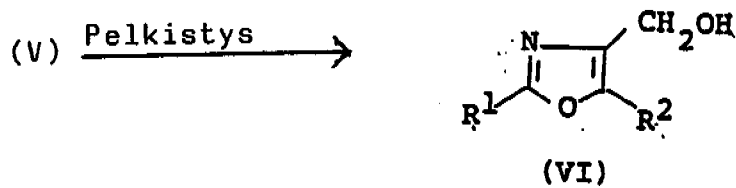
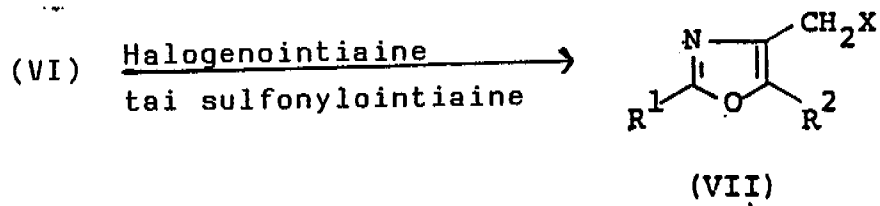
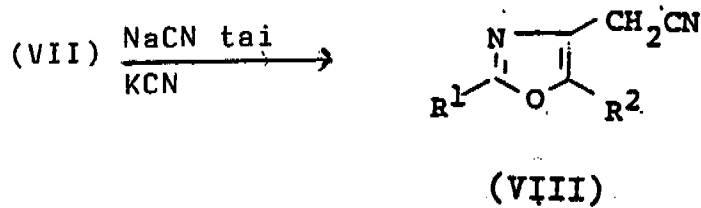
ne ovat kiinnittyneet toisiinsa 1-3-hiiliatomisen alkyleeni-ryhmän kautta. Alkyleeniryhmistä ovat esimerkkejä metyleeni, metyyylimetyleeni, etyyylimetyleeni, etyleeni, propyleeni,

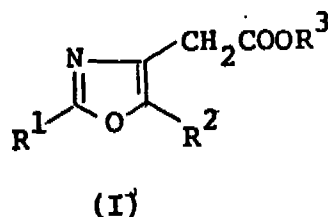
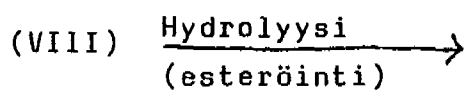
trimetyleeni jne.

Ryhmä R^1 on yleensä parhaiten kaavan (B) mukainen ryhmä. Erityisen toivottava on ryhmä (B), jossa R^5 on vetyatomi tai 1-3-hiiliatominen alkyyli, R^6 ja R^7 muodostavat yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa 3-7-hiiliatomisen sykloalkyyli- tai sykloalkenyyliryhmän ja n on 0 tai 1.

Kaavassa (I) alemmat alkyyliryhmät R^2 , R^3 voivat olla samoja suoraketjuisia tai haarautuneita alkyyliryhmiä kuin on mainittu ryhmien R^5 , R^6 ja R^7 yhteydessä. Aalkyyli R^3 voi olla fenyyli- C_{1-3} alkyyli (esimerkiksi bentsyyli, fenyylietyyli, fenyylipropyyli jne.). Yleensä R^2 on parhaiten 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä, erityisesti metyyli, ja R^3 on parhaiten vetyatomi.

Tämän keksinnön mukainen kohdeyhdiste voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavilla menetelmillä.

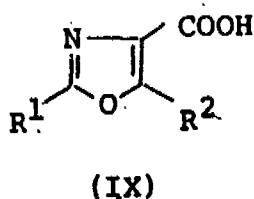
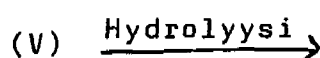
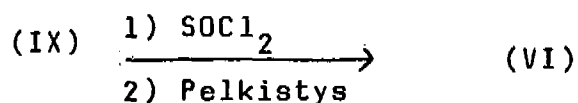
Menetelmä AVaihe 1Vaihe 2Vaihe 3Vaihe 4Vaihe 5

Vaihe 6

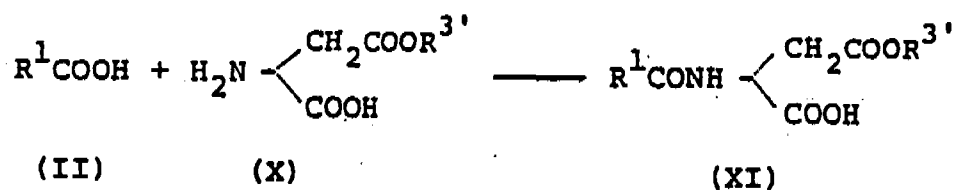
/Edellisissä kaavoissa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä; R^8 on alempi alkyyli tai aralkyyli-ryhmä; X on poistuva ryhmä/

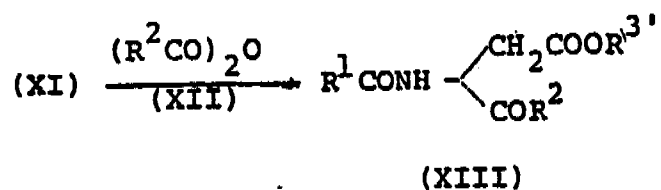
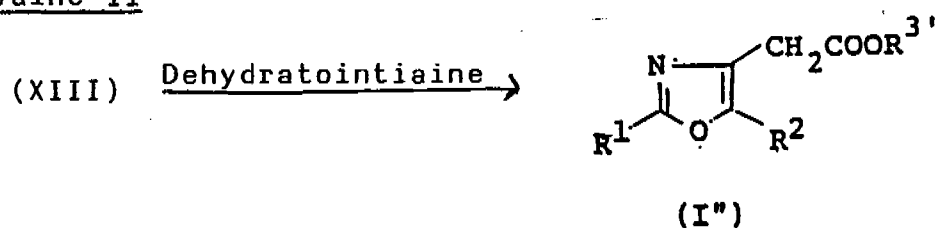
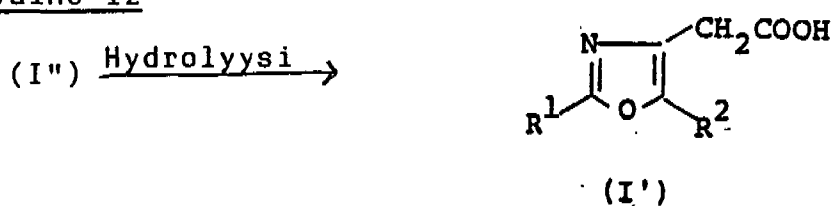
Menetelmä B

Vaiheen 3 asemesta menetelmässä A käytetään seuraavia vaihteita 7 ja 8.

Vaihe 7Vaihe 8

/joissa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä/

Menetelmä CVaihe 9

Vaihe 10Vaihe 11Vaihe 12

/Edellisissä kaavoissa $R^{3'}$ on alempi alkyyli- tai aralkyyli-ryhmä; kaikki muut symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä/

Edellisissä kaavoissa alemmat alkyyli- ja aralkyyli-ryhmät R^8 , $R^{3'}$ ovat samanlaiset kuin edellä on mainittu esimerkkeinä ryhmästä R^3 . Poistuva ryhmä X voi olla esimerkiksi halogeeniatomi (esimerkiksi kloori, bromi, jodi) tai sulfonyylioksi-ryhmä (esimerkiksi mesyylioksi, tosylioksi, bentseenisulfonyylioksi).

Seuraavassa on kuvattu yksityiskohtaisesti kutakin edellä mainittua valmistusmenetelmää.

Menetelmä AVaihe 1

Ensimmäisessä vaiheessa yhdiste (III) saatetaan reagoimaan karboksyylihapon (II) tai sen reaktiivisen johdoksen kanssa niin, että saadaan yhdiste (IV). Tämä asylointireaktio voidaan suorittaa tavanomaiseen tapaan. Kyseessä on siten yhdisteiden (II) ja (III) suora kodensointi disykloheksyyli-karbodi-imidin avulla tai yhdisteen (III) reaktio yhdisteen (II) reaktiivisen johdoksen, kuten happoanhydridin, happo-halogenidin (esimerkiksi happokloridi, happobromidi), imidatsolidin tai sekahappo-anhydridin (esimerkiksi anhydridit monometyylikarbonaatin, monoetyylikarbonaatin, monoisobutyylim-karbonaatin jne.) kanssa. Näistä menetelmistä kaikkein sopivin on menetelmä, jossa käytetään yhdisteen (II) happo-halogenidia tai sekahappo-anhydridiä. Reaktio, jossa käytetään happohalogenidia, suoritetaan yleensä liuottimessa (esimerkiksi kloroformi, dikloorimetaani, etyyliasetaatti, tetrahydrofuraani, vesi ja niiden seokset) emäksen (esimerkiksi trietyyliamiini, N-metyylimorfoliini, natriumvetykarbonaatti, kaliumvetykarbonaatti, natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti) läsnäollessa lämpötilassa $-10 - +30^{\circ}\text{C}$. Yhdisteen (III) kutakin moolia kohti laskettuna käytetään happohalogenidia 1 - 1,2 moolia. Kun sekahappo-anhydridiä käytetään, (II) saatetaan parhaiten reagoimaan ensin kloorihiilihappoesterin (esimerkiksi metyylikloorikarbonaatti, etyylikloorikarbonaatti, isobutylikloorikarbonaatti jne.) tai vastaavan kanssa emäksen (esimerkiksi trietyyliamiini, N-metyylimorfoliini, jne.) läsnäollessa sopivassa liuottimessa (esimerkiksi kloroformi, dikloorimetaani, etyyliasetaatti, tetrahydrofuraani jne.) $-10 - +10^{\circ}\text{C}$:ssa. Näin valmistettu sekahappo-anhydridi saadaan sen jälkeen reagoimaan yhdisteen (III) kanssa $-10 - +30^{\circ}\text{C}$:ssa. Sekahappo-anhydridin parhaana pidetty määrä on 1 - 1,2 moolia yhdisteen (III) moolia kohti.

Vaihe 2

Yhdiste (IV) syklistoidaan dehydratointiaineen kanssa yhdisteeksi (V). Tämän reaktion dehydratointiaine voidaan valita tunnetuista yhdisteistä, joita ovat esimerkiksi fosforioksi-

kloridi, tionyylikloridi, fosforipentoksidi, polyfosforihappo, polyfosforihappoesterit, etikkahappoanhydridi, rikkihappo jne. ja niiden seokset. Vaikkakin reaktio-olosuhteita voidaan muuttaa erilaisten dehydratointiaineiden mukaisesti, tämä reaktio voidaan yleisesti suorittaa sopivassa inertissä liuottimessa (esimerkiksi bentseeni, tolueeni, ksyleeni, kloroformi, dikloorimetaani jne.) 30 - 140°C:ssa tai dehydratointiaineen ylimäärässä, jolloin sama aine toimii myös reaktioliuottimena, samassa lämpötilassa. Dehydratointiaineen määrä on 1 - 30 moolia yhdisteen (IV) moolia kohti.

Vaihe 3

Yhdiste (V) pelkistetään yhdisteeksi (VI). Tämä pelkistysreaktio voidaan helposti suorittaa pelkistämällä, kuten litiumalumiinihydridillä, natriumdihydro-bis(2-metoksietoksi)-aluminaatilla jne. Yleensä tämä reaktio suoritetaan parhaiten liuottimessa, kuten etyylietterissä, tetrahydrofuraanissa, dimetoksietaanissa, bentseenissä, tolueenissa jne. käyttämällä 1 - 2 moolia mainittua pelkistintä yhdisteen (V) moolia kohti lämpötilassa -10 - liuottimen kiehumislämpötila.

Vaihe 4

(VI) saatetaan reagoimaan halogenointiaineen tai sulfonylointiaineen kanssa niin, että saadaan yhdiste (VII). Halogenointiaine on parhaiten esimerkiksi tionyylikloridi tai fosforitribromidi. Tässä tapauksessa reaktiosta saadaan yhdistettä (VII), jossa X on kloori tai bromi. Tämä reaktio suoritetaan sopivassa inertissä liuottimessa (esimerkiksi bentseeni, tolueeni, ksyleeni, kloroformi, dikloorimetaani jne.) tai käyttämällä halogenointiainetta niin suuri ylimäärä, että se toimii liuottimena, lämpötilassa välillä -10 - +80°C. Halogenointiaineen määrä on 1 - 20 moolia yhdisteen (VI) moolia kohti. Parhaana pidettyjä esimerkkejä sulfonylointianeista ovat mesyylikloridi, tosylikloridi, bentseenisulfonylikloridi jne. Tällaisissa tapauksissa reaktiosta

saadaan yhdiste (VII), jossa X on mesyylioksi, tosyylioksi tai bentseenisulfonyylioksi tapauksesta riippuen. Tämä reaktio suoritetaan yleensä inertissä liuottimessa (esimerkiksi bentseeni, tolueni, ksyleeni, etyylietteri, etyyliasetatti, tetrahydrofuraani, kloroformi, dikloorimetaani jne.) emäksen (esimerkiksi trietyyliamiini, N-metyylimorfoliini jne.) läsnäollessa lämpötilassa $-10 - +30^{\circ}\text{C}$. Tällaisen sulfonylointiaineen ja emäksen määrä on 1 - 1,2 moolia kutakin yhdisteen (VI) moolia kohti. Yhdiste (VII), jossa X on jodi, voidaan valmistaa saattamalla 1 mooli näin muodostettua yhdistettä (VII), jossa X on kloori, bromi tai jodi, reagoimaan 1 - 1,2 moolin kanssa natriumjodidia tai kaliumjodidia. Tämä reaktio voidaan suorittaa liuottimessa, kuten asetonissa, metyylietyyliketonissa, metanolissa, etanolissa jne., lämpötilassa $20 - 80^{\circ}\text{C}$.

Vaihe 5

Yhdiste (VII) saatetaan reagoimaan natriumsyanidin tai kaliumsyanidin kanssa yhdisteeksi (VIII). Tämä reaktio suoritetaan lisäämällä natriumsyanidia tai kaliumsyanidia yhdisteeseen (VII) sopivassa liuottimessa. Liuotin voi olla esimerkiksi metanoli, etanoli, dimetyyliformamidi tai dimetyylisulfoksidi. Vaikkakin tämä reaktio suoritetaan yleisesti huoneen lämpötilan lähellä, se voidaan suorittaa sopivassa korotetussa lämpötilassa. Natriumsyanidin tai kaliumsyanidin määrä on 1 - 3 moolia yhdisteen (VII) moolia kohti. Kun Y yhdisteessä (VII) on jokin muu kuin jodi, reaktiojärjestelmää voidaan lisätä reaktion nopeuttamiseksi 0,1 - 1 moolia natriumjodidia tai kaliumjodidia.

Vaihe 6

Yhdisteen (VIII) syanoryhmä hydrolysoidaan ja tarvittaessa esteröidään edelleen yhdisteeksi (I). Tämä hydrolyysireaktio voidaan helposti suorittaa käyttämällä alkalia, kuten natriumhydroksidia tai kaliumhydroksidia. Reaktio suoritetaan

parhaiten liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa jne. mainitun alkalin tai sen vesiliuoksen läsnäollessa lämpötilassa, joka on lähellä käytetyn liuottimen kiehumispistettä. Mainitun alkalin määrä on 2 - 6 moolia ja parhaiten 3 - 4 moolia yhdisteen (VIII) moolia kohti. Saatu karboksyylihappo ($R^3=H$) voidaan muuntaa tarvittaessa esteriksi (R^3 =alempi alkyylili tai aralkyyli). Tämä esteröintireaktio voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla reaktiolla, esimerkiksi käyttämällä diatsometaania, alkoholia ja happoa (esimerkiksi suolahappo, rikkihappo, p-tolueenisulfonihappo jne.) tai tionyylikloridia ja alkoholia.

Valmistusmenetelmä B

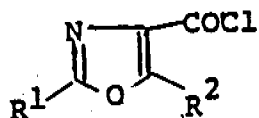
Siinä tapauksessa, että yhdisteen (VI) saanto, joka voidaan saavuttaa pelkistämällä yhdiste (V), on valmistusmenetelmän A vaiheessa 3 alhainen, edullista tuottaa yhdiste (VI) tämän valmistusmenetelmän B vaiheen 7 ja 8 kautta.

Vaihe 7

(V) hydrolysoidaan yhdisteeksi (IX). Tämä hydrolyysireaktio voidaan helposti suorittaa käyttämällä alkalia, kuten natriumhydroksidia tai kaliumhydroksidia vedessä, metanolissa tai etanolissa tai niiden seoksessa. Tämä reaktio suoritetaan yleensä 20 - 100°C:ssa ja mainitun alkalin määrä on 1 - 5 moolia yhdisteen (V) moolia kohti.

Vaihe 8

Tässä vaiheessa käsitellään ensin yhdiste (IX) tionyylikloridilla niin, että saadaan kaavan (XIV) mukainen happokloridi



(XIV)

$/R^1$ ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä/
 joka sen jälkeen pelkistetään yhdisteeksi (VI). Yhdisteen (IX) reaktio tionyylikloridin kanssa suoritetaan yleensä käyttämällä tionyylikloridin ylimäärää liuottimena refluksointiolosuhteissa, vaikkakin se voidaan suorittaa sopivassa inertissä liuottimessa (esimerkiksi bentseeni, tolueni, ksyleeni, dikloorimetaani, kloroformi jne.). Reaktiolämpötila on parhaiten käytetyn liuottimen kiehumispiste. Tionyylikloridin määrä on 1 - 20 moolia yhdisteen (IX) moolia kohti.

Näin saatua yhdistettä (XIV) ei yleensä puhdisteta vaan pelkistetään suoraan yhdisteeksi (VI). Tämä pelkistysreaktio suoritetaan parhaiten käyttämällä natriumboorihydridiä. Tämä reaktio suoritetaan parhaiten eetteriliuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, dimetoksietaanissa, dietoksietaanissa jne. lämpötilassa $-10 - +20^{\circ}\text{C}$. Natriumboorihydridin määrä on 1 - 3 moolia yhdisteen (XIV) moolia kohti.

Yhdiste (III), joka on näiden valmistusmenetelmien A ja B lähtöaine, on joko tunnettu yhdiste tai yhdiste, joka voidaan helposti syntetisoida tunnetulla menetelmällä /esim. S. Gabriel et al.: Chem. Ber. 27, 1141 (1894)/.

Valmistusmenetelmä C

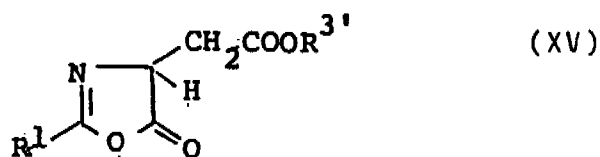
Vaihe 9

Asparakiinihapon β -esteri (X) asyloidaan yhdisteeksi (XI). Tämä asylointireaktio suoritetaan oleellisesti samalla tavoin kuin menetelmän A vaihe I, mutta koska lähtöaine (X) sisältää vapaan karboksyyli ryhmän, käytetään lisäksi sen neutralointiin tarvittavaa emästä.

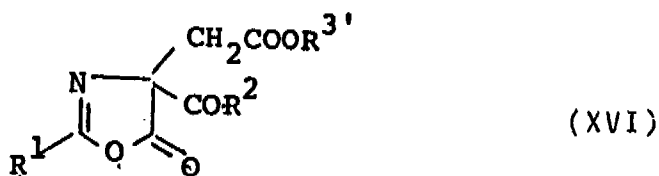
Vaihe 10

Yhdiste (XI) käsitellään Dakin-West-reaktiolla /esim.

W. Stelich et al.: Chem. Ber. 102, 883 (1969); G. Höfle et al., Chem. Ber. 105, 1718 (1972), jne./ niin, että saadaan yhdiste (XIII). Tässä reaktiossa yhdiste (XI) saatetaan parhaiten reagoimaan happoanhydridin (XII) kanssa emäksen läsnäollessa. Emäs on parhaiten pyridiini, trietyyliamiini, N-metyylimorfoliini tai vastaava. Reaktionopeus ja saanto saadaan paranemaan katalyyttinen määrä (0,01 - 0,1 mooliekvivalenttia) 4-dimetyyliaminopyridiiniä. Tämä reaktio suoritetaan yleensä 10 - 100°C:ssa käyttämällä ylimäärää yhdistettä (XII) tai emästä liuottimena. Reaktio voidaan kuitenkin suorittaa myös sen suhteen inertissä liuottimessa (esimerkiksi bentseeni, tolueni, tetrahydrofuraani, dioksaani, dimetoksietaani jne.). Yhdisteen (XII) määrä on yleensä 4 - 12 moolia yhdisteen (XI) moolia kohti ja mainitun emäksen määrä on 3 - 10 moolia. Tässä reaktiossa muodostuu ensin välivaiheena kaavan (XV) mukaista yhdistettä



/R¹ ja R³' tarkoittavat samaa kuin edellä/ ja tämä välituote tämän jälkeen asyloidaan yhdisteeksi (XVI)



/R¹, R² ja R³' tarkoittavat samaa kuin edellä/. Johtuen luultavasti reaktioseoksessa olevan karboksyylihapon vaikutuksesta ja/tai reaktioseoksen vesikäsittelystä tapahtuu tämän jälkeen oksatsolonirenkaan avautuminen ja dekarboksyloitumisreaktio niin, että saadaan yhdiste (XIII).

Sen vuoksi on yleensä tarpeetonta eristää yhdiste (XV), (XVI) jne., vaikkakin eräissä tapauksissa tällainen eristäminen voi olla välissä.

Vaihe 11

Dehydratointiainetta käyttämällä syklisoidaan yhdiste (XIII) yhdisteeksi (I"), joka on haluttu yhdiste (I), jossa R^3 on alempi alkyyli- tai aralkyyli-ryhmä. Tämä reaktio voidaan suorittaa oleellisesti samoissa olosuhteissa kuin valmistusmenetelmän A vaihe 2.

Vaihe 12

(I") hydrolysoidaan yhdisteeksi (I'), so. halutuksi yhdisteeksi (I), jossa R^3 on vetyatomi. Tämä hydrolyysireaktio voidaan suorittaa oleellisesti samoissa olosuhteissa kuin valmistusmenetelmän B vaiheessa 7 ja haluttaessa tuoteyhdiste (I'), voidaan esteröidä samalla tavoin kuin valmistusmenetelmän A vaiheessa 6.

Eddellisillä valmistusmenetelmillä A - C valmistetuista yhdisteistä voidaan yhdiste, jossa ryhmä R^1 sisältää alkenyyli-, sykloalkenyyli- tai bisykloalkenyyli-ryhmän, pelkistää katalyyttisesti niin, että saadaan vastaava alkyyli-, sykloalkyyli- tai bisykloalkyyli-ryhmä R^1 . Tällainen katalyyttinen pelkistys voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa (esimerkiksi metanoli, etanoli, etyyliasettaatti jne.) käyttämällä katalyyttiä, kuten palladium/hiiltä, platinaoksidia jne. ilmakehän paineessa ja lämpötilassa.

Kun edellä kuvatulla tavalla saatu yhdiste (I) on vapaa karboksyylihappo ($R^3=H$), se voidaan muuntaa tavanomaisella menetelmällä farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi emäksen kanssa. Suola voi olla esimerkiksi suola natriumin, kaliumin, alumiinin tai kalsiumin kanssa. Lisäksi esimerkiksi, kun ryhmä R^1 sisältää stereoisomeerin tai optisen isomeerin, tällaiset isomeerit sisältyvät joko erikseen tai seoksena tämän keksinnön piiriin.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet (I) ja niiden suolat

ovat uusia yhdisteitä, joita tähän päivään mennessä ei ole kuvattu kirjallisuudessa. Koska näillä yhdisteillä ja suoloilla on hypoglyseemistä aktiivisuutta, glukoosintoleranssia parantavaa aktiivisuutta, insuliiniherkkyyttä tehostavaa aktiivisuutta jne. ja niillä on alhainen toksisuus, ne ovat arvokkaita lääkeaineina diabetes-taudin hoidossa. Kun tämän keksinnön mukaista yhdistettä käytetään antidiabeettisenä aineena, se voidaan turvallisesti antaa oraalisesti tai muuta antamistietä farmaseuttisena valmisteena, joka sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa, apuainetta tai laimenninta, kuten jauheina, rakeina, tabletteina, kapsleina ja injektioina. Yhdisteen (I) annostus diabeettiselle potilaalle riippuu taudin vaikeudesta ja muista tekijöistä. Aikuisella henkilöllä päivittäinen oraalinen annos on yleensä kuitenkin noin 1 mg - noin 30 mg painokiloa kohti ja parhaiten noin 2 mg - noin 20 mg painokiloa kohti. Edellä mainittu määrä annetaan parhaiten päivittäin kahtena tai kolmena jaettuna annoksena. Seuraavassa on annettu tulokset farmakologisista testeistä, jotka osoittavat tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden hyödyllisyyden.

1. Insuliiniherkkyyttä tehostava vaikutus hiirellä

Biologinen määrittäminen:

Seuraavalla menetelmällä suoritettiin insuliinin herkkyytesti ja tutkittiin insuliiniherkkyyttä tehostavaa testiyhdisteen aktiivisuutta. Tämä tutkimus suoritettiin 7 - 9 viikon ikäisillä ICR-uroshiirillä, jotka oli pidetty CE-2 dietillä (Clea, Japani). Kullekin ICR-hiirelle (5 hiiren ryhmässä) annettiin suun kautta 100 mg/kg kutakin testattavaa yhdistettä (suspendoituna 5-prosenttiseen arabikumiliuokseen) mahaletkun avulla ja paastotettiin yön yli (20 tuntia). Seuraavana aamuna annettiin samaa yhdistettä vielä 100 mg/kg suuruisen annos. Vertailuryhmälle annettiin arabikumin 5-prosenttista liuosta. 30 minuuttia toisen käsittelyn jälkeen annettiin intraperitoneaalisesti 0,1 U/kg insuliinia (Regular, Novo). Orbitaalaisesta venus plexus laskimosta otettiin verta

hetkillä 0, 60 ja 120 minuuttia insuliinin antamisen jälkeen ja määritettiin veren glukoositasot. Tämä glukoosimääritys suoritettiin entsyymaattisesti glukoosioksidaasimenetelmällä. Testattavan yhdisteen aktiivisuus ilmoitettiin veren glukoositason prosentuaalisena laskuna käsittelemättömään vertailuryhmään nähden.

Tulokset:

Tulokset on esitetty taulukossa 1

Taulukko 1

Yhdiste (Esimerkki n:o)	Veren glukoosin lasku (%)		
	0 min. kuluttua	60 min. kuluttua	120 min. kuluttua
1	26	38	34
2	25	51	30
5	24	40	25
9	22	24	32
10	47	49	53
11	39	40	60
12	34	36	44
19	47	46	46
20	39	28	27
21	11	22	40
22	40	18	36
23	43	52	57
24	40	44	46
25	32	44	56

2. Hypoglyseeminen vaikutus

Menetelmä:

Testatun yhdisteen vaikutusta paastoveren glukoositasoon

tutkittiin käyttämällä diabeettisiä KK-A^Y-hiiriä, joilla oli perinnöllistä liikalihavuutta (iät 10 - 13 viikkoa, 5 hiirtä/ryhmä). Kullekin KK-A^Y-hiirelle, jota oli paastotettu 18 - 20 tuntia, annosteltiin oraalisesti mahaletkun kautta /2-(1-metyylisykloksyyli)-5-metyyli-4-oksatsolietikkahappoa (suspendoituna 5-prosenttiseen arabikumiin) ja orbitaalista venus plexus laskimosta otettiin verta hetkillä 0, 60 ja 120 minuuttia käsittelyn jälkeen ja määritettiin veren glukoositaso. Glukoosin konsentraatio veressä tutkittiin glukoosioksidaasimenetelmällä.

Tulokset:

Taulukosta 2 havaitaan, että yhdisteen veren glukoosia alentava vaikutus paastotetulla KK-A^Y-hiirellä riippui annoksesta ja kesti yli 120 minuuttia.

Taulukko 2

	Annos (mg/kg P.O.)	Veren glukoosi mg/dl		
		0 min.	60 min.	120 min.
Vertailu-ryhmä	-	131±17	139±13	111±11
Koeryhmät	10	136±13	131±11	109± 8
	20	131±13	111±11	98± 9
	50	124±13	89±14	88±14

3. Glukoositoleranssia parantava vaikutus

Menetelmä:

Testattavan yhdisteen glukoositoleranssia parantava vaikutus tutkittiin perinnöllisesti lihavilla urosrotilla, joilla esiintyi glukoositoleranssia (iät 9 - 10 viikkoa, 5 eläintä/ryhmä). Kullekin lihavalle rotalle, jota oli paastotettu 20 tuntia, annosteltiin oraalisesti 100 mg/kg 2-(1-metyyli-

sykloheksyyli)-5-metyyli-4-oksatsolietikkahappoa (suspendoituna 5-prosenttiseen arabikumiin) ja 30 minuutin kuluttua käsittelystä annettiin oraalisesti 2 g/kg glukoosia. Hetkillä 0, 30, 60 ja 120 minuuttia glukoosin antamisen jälkeen otettiin verta häntäsuonesta ja määritettiin veren glukoositaso ja plasman insuliinitaso.

Tulokset:

Veren glukoositaso pieneni merkittävästi kontrolliin verrattuna. Veren glukoosikonsentraatiot hetkinä 0, 30 ja 60 minuuttia olivat siten vastaavasti 78, 75 ja 70 % vertailusta. Toisaalta insuliinin erityisreaktiossa ei ryhmien välillä ollut mitään merkittävää eroa.

Tätä keksintöä havainnollistetaan seuraavassa yksityiskohtaisesti esimerkkien ja valmistusesimerkkien avulla, jotka eivät kuitenkaan rajoita keksintöä.

Esimerkki 1

(1) Trietyyliamiinia (8,3 ml) lisättiin tipottain ja jäissä jähdyttäen ja sekoittaen liuokseen, joka sisälsi etyyli 2-aminoasetoasetattihiydrokloridia (5,43 g) ja kinnamoyylikloridia (5,0 g) kloroformissa (90 ml). 20 minuutin kuluttua seos pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin sen jälkeen tislamalla ja jäännös käsiteltiin isopropyylieetterillä, jolloin saatiin kiteistä etyyli 2-kinnamoyyliaminoasetoasetattia; saanto 6,1 g (73,9 %). Kiteyttämällä uudelleen etanolista saatiin värittömiä neulasia, sp. 113 - 114°C

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{15}H_{17}NO_4$:

C, 65,44; H, 6,22; N, 5,09

Saatu: C, 65,55; H, 6,08; N, 5,01

(2) Etyyli 2-kinnamoyyliaminoasetoasettiin (5,7 g) ja fosforioksikloridin (40 ml) seosta kuumennettiin öljyhauteella 30 minuuttia 100 - 110°C:ssa ja fosforioksikloridi tislattiin pois alipaineessa. Jäännös neutraloitiin vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla ja uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen liuotin tislattiin pois ja jäännös käsiteltiin heksaanilla, jolloin saatiin etyyli 5-metyyli-2-styryyli-4-oksatsoli-karboksylaattia kiteinä; saanto 4,3 g (80,7 %). Kiteyttämällä uudelleen etanolista saatiin vaaleankeltaisia prismoja, sp. 98 - 99°C

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{15}H_{15}NO_3$:

C, 70,02; H, 5,88; N, 5,44

Saatu: C, 69,81; H, 5,79; N, 5,37

(3) Etyyli 5-metyyli-2-styryyli-4-oksatsolikarboksylaattia (2,14 g) liuotettiin kuivan tetrahydrofuraanin (10 ml) ja kuivan etyylietterin (15 ml) seokseen ja liuos lisättiin tipottain ja jäissä jäähdyttäen sekä sekoittaen litiumalumiinihydridin (0,34 g) suspensioon kuivassa etyylietterissä (20 ml). Seosta sekoitettiin edelleen jäissä jäähdyttäen 1 tunti ja hajottaminen suoritettiin lisäämällä erittäin vettä (2 ml). Sakka erotettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin, jolloin saatiin 4-hydroksimetyyli-5-metyyli-2-styryylioksatsolia kiteinä; saanto 1,28 g (71,5 %). Kiteyttämällä uudelleen asetonista saatiin värittömiä prismoja, sp. 106 - 107°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{13}H_{13}NO_2$:

C, 72,54; H, 6,09; N, 6,51

Saatu: C, 72,46; H, 6,01; N, 6,22

(4) 4-hydroksimetyyli-5-metyyli-2-styryylioksatsolia (1,0 g) lisättiin tionyylikloridiin (3 ml) ja seoksen annettiin

seistä huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. Tionyylikloridi tislattiin pois alipaineessa. Jäännös neutraloitiin vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen liuotin tislattiin pois ja lisättiin jäännökseen isopropyylieetteriä, jolloin saatiin 4-kloorimetyyli-5-metyyli-2-styryylioksatsolia kiteinä; saanto 0,98 g (90,7 %). Kiteyttämällä uudelleen eetteristä saatiin vaaleankeltaisia levysii, sp. 108 - 109°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{13}H_{12}ClNO$:

C, 66,81; H, 5,18; N, 5,99

Saatu: C, 67,07; H, 5,16; N, 6,08

(5) 4-kloorimetyyli-5-metyyli-2-styryylioksatsolin (2,33 g) liuos dimetyylisulfoksidissa (10 ml) lisättiin tipottain ja samalla sekoittaen natriumsyanidin (0,59 g) liuokseen dimetyylisulfoksidissa. Seosta sekoitettiin 1,5 tuntia ja sen jälkeen laimennettiin jäävedellä, jolloin saatiin 4-syanometyyli-5-metyyli-3-styryylioksatsolia kiteinä; saanto 2,10 g (93,8 %). Kiteyttämällä uudelleen isopropanolista saatiin värittömiä prismoja, sp. 72 - 73°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{14}H_{12}N_2O$:

C, 74,98; H, 5,39; N, 12,49

Saatu: C, 74,82; H, 5,18; N, 12,27

(6) 4-syanometyyli-5-metyyli-3-styryylioksatsolia (1,8 g) lisättiin etanolin (25 ml) ja 2 N natriumhydroksidin (20 ml) seokseen. Koko seosta refluksoitiin sekoittaen 3 tuntia, väkevöitiin noin puoleen alkuperäisestä tilavuudesta, laimennettiin vedellä ja tehtiin happameksi etikkahapolla, jolloin saatiin 5-metyyli-2-styryyli-4-oksatsolietikkahappoa, saanto 1,75 g (89,7 %). Poistamalla väri aktiivihiehillä

ja kiteyttämällä uudelleen asetonista saatiin vaaleanruskeita neulasia, sp. 182 - 183°C. Saanto 1,40 g (71,8 %).

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{14}H_{13}NO_3$:

C, 69,12; H, 5,39; N, 5,76

Saatu: C, 69,10; H, 5,40; N, 5,69

Esimerkki 2

(1) Trietyyliamiinia (21 ml) lisättiin liuottamista varten o-kloorikanelihapon (9,1 g) suspensioon dikloorimetaanissa (200 ml). Edellä saatuun liuokseen lisättiin tipottain ja samalla sekoittaen etyylikloorikarbonaattia (5,0 ml) jää-natriumkloridilla jäähdyttäen ja seosta sekoitettiin edelleen 10 minuuttia. Saatuun sekahappo-anhydridiliuokseen lisättiin erittäin etyyli 2-aminoasetoasetattihiydrokloridia (9,05 g) ja seosta sekoitettiin jäähdyttäen 20 minuuttia ja huoneen lämpötilassa 40 minuuttia. Reaktioseosta pestiin laimealla suolahapolla, vedellä, vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla ja vedellä tässä järjestyksessä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen liuotin tislattiin pois ja jäännös liuotettiin tolueeniin (100 ml). Lisättiin fosforioksikloridia (14 ml) ja refluksoitettiin seosta yksi tunti. Liuotin ja fosforioksikloridi tislattiin pois alipaineessa ja jäännös neutraloitiin vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla ja jauhettiin etyylietterillä. Etyylietterikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja jäännös käsiteltiin isopropyylieetterillä, jolloin saatiin etyyli 2-(2-klooristyyryli)-5-metyyli-4-oksatsolikarboksylaattia kiteinä; saanto 6,4 g (44,1 %). Kiteyttämällä uudelleen etanolista saatiin keltaisia prismoja, sp. 99 - 100°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{15}H_{14}ClNO_3$:

C, 61,76; H, 4,84; N, 4,80

Saatu: C, 61,58; H, 4,69; N, 4,90

(2) Etanolin (42 ml) ja 2 N natriumhydroksidin (21 ml) seokseen lisättiin etyyli 2-(2-klooristiryryli)-5-metyyli-4-oksatsoli-karboksylaattia (6,0 g) ja koko seosta kuumennettiin vesihauteella 100°C:ssa liuottamista varten. Välittömästi kiteytyi uusia kiteitä (natriumsuola). Ne liuotettiin lisäämällä vettä ja liuos tehtiin happameksi etikkahapolla, jolloin saatiin 2-(2-klooristiryryli)-5-metyyli-4-oksatsoli-karboksyylihappoa kiteinä; saanto 5,2 g (96,3 %). Kiteyttämällä uudelleen etikkahappo-vedestä saatiin värittömiä neulasia, sp. 223 - 224°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{13}H_{10}ClNO_3$:

C, 59,22; H, 3,82; N, 5,37

Saatu: C, 59,05; H, 3,74; N, 5,14

(3) 2-(2-klooristiryryli)-5-metyyli-4-oksatsolikarboksyylihapon (4,8 g) ja tionyylikloridin (24 ml) seosta refluksoitettiin sekoittaen yksi tunti. Tionyylikloridi tislattiin pois ja kiteinen jäännös (happokloridi) pestiin isopropyylieetterillä ja liuotettiin dimetoksietaaniin (20 ml). Liuos lisättiin tipottain natriumboorihydridin (1,4 g) suspensioon dimetoksietaanissa (30 ml) samalla sekoittaen ja jäähdyttäen jäällä. Reaktion annettiin edetä jäällä jäähdyttäen 30 minuuttia ja reaktioseos säädettiin pH-arvoon 2 2 N suolahapolla ja refluksoitettiin 30 minuuttia. Liuotin poistettiin sen jälkeen tislamalla ja jäännös neutraloitiin vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja saatu kiteinen sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin isopropyylieetterillä, jolloin saatiin 2-(2-klooristiryryli)-4-hydroksimetyyli-5-metyylioksatsolia; saanto 3,9 g (85,9 %). Kiteyttämällä uudelleen etanolista saatiin värittömiä neulasia, sp. 122 - 123°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{13}H_{12}ClNO_2$:

C, 62,53; H, 4,84; N, 5,61

Saatu: C, 62,49; H, 4,64; N, 5,75

(4) 2-(2-klooristyryyli)-4-hydroksimetyyli-5-metyyli-oksatsolia (3,6 g) lisättiin erittäin tionyylikloridiin (18 ml) samalla jäähdyttäen jäissä ja sekoittaen. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 20 minuuttia ja tionyylikloridi tislattiin pois. Jäännökseen lisättiin vesipitoista natriumvetykarbonaattia ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen liuotin tislattiin pois, jolloin saatiin 4-kloorimetyyli-2-(2-klooristyryyli)-5-metyylioksatsolia kiteinä; saanto 3,65 g (99,5 %). Kiteyttämällä uudelleen etyylietteristä saatiin värittömiä neulasia, sp. 109 - 110°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{13}H_{11}Cl_2NO$:

C, 58,23; H, 4,14; N, 5,22

Saatu: C, 58,11; H, 4,08; N, 5,45

(5) 4-kloorimetyyli-2-(2-klooristyryyli)-5-metyylioksatsoli saatettiin reagoimaan natriumsyanidin kanssa esimerkin 1-(5) mukaisella tavalla, jolloin saatiin 2-(2-klooristyryyli)-4-syanometyyli-5-metyylioksatsolia. Saanto 96,9 %. Vaaleankeltaisia neulasia (kiteytetty uudelleen etanolista). Sp. 89 - 90°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{14}H_{11}ClN_2O$:

C, 65,00; H, 4,29; N, 10,83

Saatu: C, 65,20; H, 4,19; N, 10,77

(6) 2-(2-klooristyryyli)-4-syanometyyli-5-metyylioksatsoli hydrolysoitiin esimerkin 1-(6) mukaisella tavalla 2-(2-kloori-

styryyli-5-metyyli-4-oksatsoli-etikkahapoksi. Saanto 93,2 %. Vaaleanruskeita neulasia (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista), sp. 148 - 149°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{14}H_{12}ClNO_3$:

C, 60,55; H, 4,36; N, 5,04

Saatu: C, 60,34; H, 4,27; N, 5,06

Esimerkin 2 mukaisella tavalla saatiin seuraavat yhdisteet (luetteloitu esimerkeissä 3 - 5). Välituotteista on luetteloitu vain ne, jotka eristettiin kiteisinä.

Esimerkki 3

(1) Etyyli 2-(4-kloorikinnamoyyliamino)asetoasetatti: saanto 62,3 %, sp. 119 - 120°C (kiteytetty uudelleen etanolista).

(2) Etyyli 2-(4-klooristyryyli)-5-metyyli-4-oksatsolikarboksylaatti: Saanto: 79,4 %, sp. 105 - 106°C (kiteytetty uudelleen etanolista).

(3) 2-(4-klooristyryyli)-5-metyyli-4-oksatsolikarboksyylihappo: Saanto: 89,8 %, sp. 244 - 245°C (kiteytetty uudelleen asetonista).

(4) 2-(4-klooristyryyli)-4-hydroksimetyyli-5-metyylioksatsoli: Saanto 88,4 %, sp. 129 - 130°C (kiteytetty uudelleen etanolista).

(5) 4-kloorimetyyli-2-(4-klooristyryyli-5-metyylioksatsoli: Saanto 92,8 %, sp. 121 - 122°C (kiteytetty uudelleen etanolista).

(6) 2-(4-klooristyryyli)-4-syanometyyli-5-metyyliokstatsoli: Saanto: 98,4 %, sp. 124 - 125°C (kiteytetty uudelleen etanolista).

(7) 2-(4-klooristyrilyli)-5-metyyli-4-oksatsolietikkahappo:
Saanto 83,7 %, sp. 157 - 158°C (kiteytetty uudelleen
etyyliasetaatista).

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{14}H_{12}ClNO_3$:

C, 60,55; H, 4,36; N, 5,04

Saatu: C, 60,61; H, 4,63; N, 4,99

Esimerkki 4

(1) Etyyli 2-(3-klooristyrilyli)-5-metyyli-4-oksatsolikarboksy-
laatti: Saanto 51,7 %, sp. 116 - 117°C (kiteytetty uudelleen
etanolista).

(2) 2-(3-klooristyrilyli)-5-metyyli-4-oksasolikarboksyyli-
happo: Saanto: 98,4 %, sp. 213 - 214°C (kiteytetty uudelleen
asetonista).

(3) 2-(3-klooristyrilyli)-4-hydroksimetyyli-5-metyylioksats-
soli: Saanto: 83,3 %, sp. 147 - 148°C (kiteytetty uudelleen
etanolista).

(4) 4-kloorimetyyli-2-(3-klooristyrilyli)-5-metyylioksatsoli:
Saanto 90,7 %, sp. 86 - 87°C (kiteytetty uudelleen isopropy-
lieetteristä).

(5) 2-(3-klooristyrilyli)-4-syanometyyli-5-metyylioksatsoli:
Saanto 96,9 %, sp. 119 - 120°C (kiteytetty uudelleen
etanolista).

(6) 2-(3-klooristyrilyli)-5-metyyli-4-oksatsolietikkahappo:
Saanto 93,2 %, sp. 214 - 215°C (kiteytetty uudelleen
dikloorimetaanimetanolsita).

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{14}H_{12}ClNO_3$:

C, 60,55; H, 4,36; N, 5,04

Saatu: C, 60,56; H, 4,31; N, 5,09

Esimerkki 5

(1) Etyyli 5-metyyli-2-(3-trifluorimetyylistyryyli)-4-oksatsolikarboksylaatti: Saanto 26,5 %, sp. 103 - 104°C (kiteytetty uudelleen etanolista).

(2) 5-metyyli-2-(3-trifluorimetyylistyryyli)-4-oksatsolikarboksyylihappo: Saanto 99,4 %, sp. 204 - 205°C (kiteytetty uudelleen etikkahappo-vedestä).

(3) 4-hydroksimetyyli-5-metyyli-2-(3-trifluorimetyylistyryyli)oksatsoli: Saanto 65,5 %, sp. 134 - 135°C (kiteytetty uudelleen etanolista).

(4) 4-kloorimetyyli-5-metyyli-2-(3-trifluorimetyylistyryyli)oksatsoli: Saanto 88,5 %, sp. 99 - 100°C (kiteytetty uudelleen isopropyylieetteristä).

(5) 4-syanometyyli-5-metyyli-2-3-trifluorimetyylistyryyli)oksatsoli: Saanto 95,9 %, sp. 107 - 108°C (kiteytetty uudeleen etanolista).

(6) 5-metyyli-2-(3-trifluorimetyylistyryyli)-4-oksatsolietikkahappo: Saanto 80,3 %, sp. 157 - 158°C (kiteytetty uudelleen etanolista).

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{15}H_{12}F_3NO_3$:

C, 57,88; H, 3,89; N, 4,50

Saatu: C, 57,55; H, 3,80; N, 4,60

Esimerkki 6

(1) Natriumvetykarbonaattia (10,0 g) lisättiin metyyli 2-amino-3-oksovaleraattihydrokloridin (9,1 g), etyyliasetaatin (50 ml) ja veden (40 ml) seokseen jäissä jäähdyttäen ja sekoittaen, minkä jälkeen lisättiin tipottain kinnamoyylikloridin (8,3 g) liuos etyyliasetaatissa (10 ml). Koko seosta sekoitettiin jäissä jäähdyttäen 2 tuntia ja erotettiin etyyliasetaattikerros. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerrokset yhdistettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen liuotin tislattiin pois ja jäännökseen lisättiin isopropyylieetteriä, jolloin saatiin metyyli 2-kinnamoyyliamino-3-oksovaleraattia kiteinä; saanto 8,8 g (63,8 %). Kiteyttämällä uudelleen etanolista saatiin värittömiä neulasia, sp. 119 - 120°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{15}H_{17}NO_4$:

C, 65,44; H, 6,22; N, 5,09

Saatu: C, 65,54; H, 6,09; N, 5,13

(2) Metyyli 2-kinnamoyyliamino-3-oksovaleraatin (8,25 g), fosforioksikloridin (5,6 ml) ja tolueenin (80 ml) seosta refluksoitiin sekoittaen 40 minuuttia. Sen jälkeen liuotin tislattiin pois ja jäännös neutraloitiin vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla ja uutettiin etyylieetterillä. Etyylieetterikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja öljymäinen jäännös liuotettiin etanoliin (30 ml). Liuokseen lisättiin 2 N natriumhydroksidia (30 ml) ja seosta kuumennettiin vesihauteella 90°C:ssa 5 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos säädettiin pH-arvoon 2 2 N suolahapolla ja laimennettiin vedellä. Saatu kiteinen sakka otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 5-etyyli-2-styryyli-4-oksatsolikarboksyylihappoa; saanto 7,12 g (97,7 %). Kiteyttämällä uudelleen etanolista saatiin värittömiä

prismoja, sp. 143 - 144°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{14}H_{13}NO_3$:

C, 69,12; H, 5,39; N, 5,76

Saatu: C, 69,15; H, 5,31; N, 5,75

(3) 5-etyyli-2-styryyli-4-oksatsolikarbooksylihapon (5,57 g) ja tionyylikloridin (17 ml) seosta refluksoitiin sekoittaen tunti ja tionyylikloridi tislattiin kokonaan pois. Jäännös liuotettiin dimetoksietaaniin (20 ml) ja liuos lisättiin tipottain natriumboorihydridin (1,74 g) ja dimetoksietaanin (50 ml) seokseen jäähdyttäen jään ja natriumkloridin seoksella ja samalla sekoittaen. Koko seosta sekoitettiin 15 minuuttia, säädettiin pH-arvoon 2 2 N suolahapolla ja refluksoitiin 30 minuuttia. Reaktioseos väkevöitiin, neutraloitiin vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen liuotin tislattiin pois ja jäännös käsiteltiin heksaanilla, jolloin saatiin 5-etyyli-4-hydroksimetyyli-2-styryylioksatsolia kiteinä; saanto 4,37 g (83,4 %). Kiteyttämällä uudelleen etyylietteristä saatiin värittömiä prismoja, sp. 90 - 91°C.

Alkuaineanalyysi

Lask.: $C_{14}H_{15}NO_2$:

C, 73,34; H, 6,59; N, 6,11

Saatu: C, 73,08; H, 6,59; N, 6,31

(4) 5-etyyli-4-hydroksimetyyli-2-styryylioksatsolia (2,3 g) lisättiin erittäin tionyylikloridiin (11,5 ml) samalla sekoittaen ja jäähdyttäen jäissä ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia. Tionyylikloridi tislattiin pois ja jäännös neutraloitiin vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesium-

sulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja jäännös liuotettiin dimetyylisulfoksidiin (20 ml). Lisättiin natriumsyanidia (0,58 g) jäissä jäähdyttäen ja sekoittaen ja seosta sekoitettiin edelleen 2 tuntia huoneen lämpötilassa, laimennettiin jäävedellä ja uutettiin etyylietterillä. Etyylietterikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla. Sen jälkeen liuotin tislattiin pois ja jäännökseen lisättiin etanolia (25 ml) ja 2 N natriumhydroksidia (25 ml). Seosta refluksoitiin sekoittaen 3 tuntia, laimennettiin vedellä, pestiin etyylietterillä ja tehtiin happameksi suolahapolla. Saatu kiteinen sakka otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 5-etyyli-2-styryyli-4-oksatsolietikkahappo; saanto 1,51 g (58,8 %). Kiteyttämällä uudelleen etanolista saatiin värittömiä neulasia, sp. 164 - 165°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{15}H_{15}NO_3$:

C, 70,02; H, 5,88; N, 5,44

Saatu: C, 70,32; H, 5,83; N, 5,46

Toimimalla samalla tavoin kuin esimerkissä 6 mutta käyttämällä lähtöaineena vastaavaa 2-amino-3-okso-rasvahappometyyliesteri-hydrokloridia, saatiin seuraavat yhdisteet (esimerkit 7 ja 8).

Esimerkki 7

(1) Metyyli 2-kinnamoyyliamino-4-metyyli-3-oksovaleraatti: Saanto 79,3 %, sp. 74 - 75°C (kiteytetty uudelleen isopropylietteristä).

(2) 5-isopropyyli-2-styryyli-4-oksatsolikarboksylihappo: Saanto 99,3 %, sp. 141 - 142°C (kiteytetty uudelleen isopropyylietteristä).

(3) 4-hydroksimetyyli-5-isopropyyli-2-styryylioksatsoli: Saanto 84,7 %, sp. 91 - 92°C (kiteytetty uudelleen etyyli-

eetteristä).

(4) 5-isopropyyli-2-styryyli-4-oksatsolietikkahappo:
Saanto 65,3 %, sp. 155 - 156°C (kiteytetty uudelleen
etanolista).

Esimerkki 8

(1) Metyyli 2-kinnamoyyliamino-3-oksononanoaatti: Saanto
90,3 %, sp. 85 - 86°C (kiteytetty uudelleen isopropyyli-
eetteristä).

(2) 5-heksyyli-2-styryyli-4-oksatsolikarboksyyliahappo:
Saanto 97,4 %, sp. 133 - 134°C (kiteytetty uudelleen
isopropyylieetteristä).

(3) 5-heksyyli-4-hydroksimetyyli-2-styryylioksatsoli:
Saanto 63,2 %, sp. 44 - 45°C (kiteytetty uudelleen heksaa-
nista).

(4) 5-heksyyli-2-styryyli-4-oksatsolietikkahappo: Saanto
70,3 %, sp. 107 - 108°C (kiteytetty uudelleen isopropyyli-
eetteristä).

Esimerkki 9

(1) Syklopentaanikarboksyyliahapon (9,2 g) ja tionyylikloridin
(12 ml) seosta refluksoitiin 30 minuuttia ja tionyylikloridi
tislattiin pois. Näin saatu syklopentaanikarbonyylikloridi
liuotettiin kloroformiin (150 ml) ja lisättiin etyyli
2-aminoasetoasetattihydrokloridia (14,5 g). Jäissä jääh-
dyttäen lisättiin tipottain trietyyliamiinia (26,9 ml)
ja seosta sekoitettiin 1 tunti, pestiin vedellä, 1 N
suolahapolla ja vedellä tässä järjestyksessä ja kuivattiin
vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen liuotin
tislattiin pois ja jäännökseen lisättiin tolueenia (150
ml) ja fosforioksikloridia (22,3 ml). Seosta refluksoitiin

sekoittaen 1,5 tuntia. Liuotin tislattiin pois ja jäännös neutraloitiin vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla ja uutettiin etyylietterillä. Etyylietterikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja öljymäinen jäännös puhdistettiin kromatograafisesti käyttämällä silikageeliä (200 g) /eluointiaine: heksaani-asetoni (9:1)/, jolloin saatiin etyyli 2-syklopentyyli-5-metyyli-4-oksatsolikarboksylaattia (11,3 g) öljynä. Tämä tuote liuotettiin etanoliin (50 ml) ja lisättiin 2 N natriumhydroksidia (50 ml). Seosta kuumennettiin vesihauteella 90°C:ssa 5 minuuttia, laimennettiin vedellä ja säädettiin pH-arvoon 2 suolahapolla, jolloin saatiin 2-syklopentyyli-5-metyyli-4-oksatsolikarboksylihappoa kiteinä; saanto 8,2 g (52,9 %). Kiteyttämällä uudelleen isopropyylieetteristä saatiin värittömiä prismoja, sp. 119 - 120°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{10}H_{13}NO_3$:

C, 61,53; H, 6,71; N, 7,17

Saatu: C, 61,43; H, 6,72; N, 7,13

(2) 2-syklopentyyli-5-metyyli-4-oksatsolikarboksylihapon (7,0 g) ja tionyylikloridin (14 ml) seosta refluksoitettiin sekoittaen 40 minuuttia. Tionyylikloridi tislattiin pois kokonaan ja jäännös liuotettiin dimetoksietaaniin (70 ml). Liuos lisättiin tipottain natriumboorihydridin (2,7 g) ja dimetoksietaanin (50 ml) seokseen samalla sekoittaen ja jäähdyttään jäissä. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia, säädettiin pH-arvoon 2 2 N suolahapolla ja refluksoitettiin 30 minuuttia. Liuotin tislattiin sen jälkeen pois ja lisättiin vesipitoista natriumvetykarbonaattia. Seos uutettiin etyylietterillä ja etyylietterikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja jäännös puhdistettiin kromatograafisesti käyttämällä silikageeliä (75 g) /eluointiaine: heksaani-asetoni (7:3)/, jolloin saatiin 2-syklopentyyli-

4-hydroksimetyyli-5-metyylioksatsolia öljynä; saatno
4,0 g (61,5 %)

NMR (CDCl_3) δ : 1,72 (8H, leveä), 2,23 (3H, s),
3,13 (1H, leveä), 4,37 (2H, s), 4,88 (1H, leveä s).

(3) Tionyylikloridia (8 ml) lisättiin tipottain 2-syklopentyyli-4-hydroksimetyyli-5-metyylioksatsoliin (4,0 g) samalla sekoittaen ja jäähdyttäen jäissä ja seosta sekoitettiin edelleen 10 minuuttia. Tionyylikloridi tislattiin pois ja jäännökseen lisättiin vesipitoista natriumvetykarbonaattia. Seos uutettiin etyylietterillä ja etyylietterikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin sen jälkeen pois ja jäännös liuotettiin dimetyylisulfoksidiin (40 ml), jonka jälkeen lisättiin natriumsyanidia (1,3 g). Seosta sekoitettiin 5 tuntia, laimennettiin vedellä ja uutettiin etyylietterillä. Etyylietterikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja jäännökseen lisättiin etanolia (20 ml) ja 2 N natriumhydroksidia (20 ml). Seosta refluksoitettiin sekoittaen 3,5 tuntia, laimennettiin vedellä ja pestiin etyylietterillä. Vesikerros säädettiin pH-arvoon 2 suolahapolla ja uutettiin etyylietterillä. Etyylietteriuute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja jäännös käsiteltiin isopropyylieetterillä, jolloin saatiin 2-syklopentyyli-5-metyyli-4-oksatsolietikkahappoa kiteinä; saanto 1,56 g (33,8 %). Kiteyttämällä uudelleen isopropyylieetteristä saatiin värittömiä neulasia, sp. 83 - 84°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$:

C, 63,14; H, 7,23; N, 6,69

Saatu: C, 63,14; H, 7,13; N, 6,73

Noudattamalla esimerkin 1 menettelyä ja käyttämällä vastaavaa

happokloridia saatiin seuraavat yhdisteet (esimerkit 10 - 12).

Esimerkki 10

(1) 2-sykloheksyyli-5-metyyli-4-oksatsolikarboksyylihappo:
Saanto 40,7 %, sp. 173 - 174°C (kiteytetty uudelleen
etanoli-vedestä).

(2) 2-sykloheksyyli-4-hydroksimetyyli-5-metyylioksatsoli:
Saanto 71,4 %, öljy.

(3) 2-sykloheksyyli-5-metyyli-4-oksatsolietikkahappo:
Saanto 49,8 %, sp. 102 - 103°C (kiteytetty uudelleen
isopropyylieetteristä).

Alkuaineanalyysi

Lask.: $C_{12}H_{17}NO_3$:

C, 64,55; H, 7,67; N, 6,27

Saatu: C, 64,68; H, 7,49; N, 6,47

Esimerkki 11

(1) 5-metyyli-2-(1-metyylisykloheksyyli)-4-oksatsolikarboksyylihappo: Saanto 68,0 %, sp. 128 - 129°C (kiteytetty uudelleen isopropyylieetteristä).

(2) 4-hydroksimetyyli-5-metyyli-2-(1-metyylisykloheksyyli)oksatsoli: Saanto 84,5 %, öljy.

(3) 4-syanometyyli-5-metyyli-2-(1-metyylisykloheksyyli)oksatsoli: Saanto 87,2 %, sp. 57 - 58°C (kiteytetty uudelleen isopropyylieetteristä).

(4) 5-metyyli-2-(1-metyylisykloheksyyli)-4-oksatsolietikkahappo: Saanto 76,5 %, sp. 67 - 68°C (kiteytetty uudelleen heksaanista).

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{13}H_{19}NO_3$:

C, 65,80; H, 8,07; N, 5,90

Saatu: C, 65,68; H, 7,85; N, 5,86

Esimerkki 12

(1) 5-metyyli-2-(1-metyyli-3-sykloheksen-1-yyli)-4-oksatsoli-karboksyylihappo: Saanto 63,8 %, öljy.

(2) 4-hydroksimetyyli-5-metyyli-2-(1-metyyli-3-sykloheksen-1-yyli)oksatsoli: Saanto 53,1 %, öljy.

(3) 5-metyyli-2-(1-metyyli-3-sykloheksen-1-yyli)-4-oksatsoli-etikkahappo: Saanto 67,2 %, sp. 144 - 145°C (kiteytetty uudelleen etanolista).

Esimerkki 13

(1) Etyylikloorikarbonaattia (2,0 ml) lisättiin tipottain kanelihapon (2,96 g), dikloorimetaanin (50 ml) ja trietyyliamiinin (2,8 ml) seokseen sekoittaen ja jäähdyttäen jään ja natriumkloridin seoksella ja koko seosta sekoitettiin 10 minuuttia. Lisättiin L-asparagiinihapon β -metyyliesteri-hydrokloridia (3,67 g) ja lisäksi tipottain trietyyliamiinia (5,6 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 40 minuuttia, pestiin 2 N suolahapolla ja vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen liuotin tislattiin pois. Näin saatuun N-kinnamoyyli-L-asparagiinihapon β -metyyliesteriin lisättiin etikkahappo-anhydridiä (15 ml), trietyyliamiinia (15 ml) ja 4-dimetyyliaminopyridiiniä (0,2 g) ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia, kaadettiin veteen, sekoitettiin 10 minuuttia hajottamista varten ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin laimealla suolahapolla, vedellä, vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla ja vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja jäännös käsiteltiin isopropyylieetterillä, jolloin

saatiin metyyli 3-kinnamoyyliamino-4-oksovaleraattia kiteinä; saanto 2,65 g (48,1 %). Kiteyttämällä uudelleen etyylietteristä saatiin värittömiä neulasia, sp. 82 - 83°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{15}H_{17}NO_4$:

C, 65,44; H, 6,88; N, 5,09

Saatu: C, 65,58; H, 6,25; N, 4,98

(2) Metyyli 3-kinnamoyyliamino-4-oksovaleraatin (2,2 g), fosforioksikloridin (2,2 ml) ja tolueenin (24 ml) seosta refluksoitiin sekoittaen 1 tunti. Liuotin tislattiin pois ja jäännös neutraloitiin vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla ja uutettiin etyylietterillä. Etyylietterikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen liuotin tislattiin pois ja jäännökseen lisättiin etanolia (8 ml) ja 2 N natriumhydroksidia (8 ml). Seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja säädettiin pH-arvoon 2 laimealla suolahapolla. Saatu kiteinen sakka otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 5-metyyli-2-styryyli-4-oksatsolietikkahappoa; saanto 1,50 g (77,3 %). Kiteyttämällä uudelleen etanolista saatiin vaaleanruskeita neulasia, sp. 182 - 183°C. Tämän tuotteen IR- ja NMR-spektrit vastasivat hyvin esimerkissä 1 saadun yhdisteen spektrejä.

Esimerkki 14

Noudattamalla esimerkin 13 menettelyä mutta käyttämällä kanelihapon asemesta sykloheksaanikarboksyylihappoa saatiin seuraavat yhdisteet:

(1) N-sykloheksyylikarbonyyli-L-asparagiinihappo-β-metyyli-esteri: Saanto 68,5 %, sp. 79 - 81°C (kiteytetty uudelleen etyylietteristä).

(2) Metyyli 3-sykloheksyylikarbonyyliamino-4-oksovaleraatti:
Saanto 65,1 %, sp. 87 - 88°C (kiteytetty uudelleen isopropyylieetteristä).

(3) 2-sykloheksyyli-5-metyyli-4-oksatsolietikkahappo:
Saanto 69,3 %, sp. 104 - 105°C (kiteytetty uudelleen isopropyylieetteristä). Tämän tuotteen IR- ja NMR-spektrit vastasivat hyvin esimerkissä 10 saadun yhdisteen spektrejä.

Esimerkki 15

(1) Trietyyliamiinia (100,8 ml) lisättiin L-asparagiinihapon β -metyyliesteri-hydrokloridin (36,7 g) ja dikloorimetaanin (370 ml) seokseen sekoittaen ja jäähdyttären jään ja natriumkloridin seoksella, minkä jälkeen lisättiin tipottain 1-metyylisykloheksyylikarbonyylikloridia (32,0 g). Saatua seosta sekoitettiin jäähdyttären 1 tunti, pestiin laimealla suolahapolla ja vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja jäännös käsiteltiin heksaanilla, jolloin saatiin N-(1-metyylisykloheksyylikarbonyyli)-L-asparagiinihapon β -metyyliesteriä kiteinä; saanto 48,0 g (88,4 %). Osa kiteistä kiteytettiin uudelleen isopropyylieetteristä, jolloin saatiin värittömiä prismoja, sp. 88 - 89°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{13}H_{21}NO_5$:

C, 57,55; H, 7,80; N, 5,16

Saatu: C, 57,63; H, 7,72; N, 5,41

(2) N-(1-metyylisykloheksyylikarbonyyli)-L-asparagiinihappo- β -metyyliesterin (48,0 g), etikkahappoanhydridin (106 ml), pyridiinin (88 ml) ja 4-dimetyyliaminopyridiinin (1,06 g) seosta kuumennettiin sekoittaen 2 tuntia jäähähteella 90°C:ssa. Samassa lämpötilassa lisättiin tipottain vettä (100 ml) ja seosta sekoitettiin edelleen 15 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos laimennettiin vedellä

ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä, laimealla suolahapolla, vedellä, vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla ja vedellä tässä järjestyksessä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen liuotin tislattiin pois ja jäännös käsiteltiin isopropyylieetterillä, jolloin saatiin metyyli 3-(1-metyylisykloheksyylikarbonyyliamino)-4-oksovaleraattia kiteinä; saanto 45,0 g (94,5 %). Osa kiteistä kiteytettiin uudelleen isopropyylieetteristä, jolloin saatiin värittömiä neulasia, sp. 54 - 55°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{14}H_{23}NO_4$:

C, 62,43; H, 8,61; N, 5,20

Saatu: C, 62,63; H, 8,33; N, 5,35

(3) Metyyli 3-(1-metyylisykloheksyylikarbonyyliamino)-4-oksovaleraatin (45,0 g), tolueenin (250 ml) ja fosforioksidikloridin (50 ml) seosta refluksoitiin sekoittaen 5 tuntia. Liuotin ja fosforioksidikloridi tislattiin pois ja jäännökseen lisättiin vettä. Seos neutraloitiin kaliumkarbonaatilla ja uutettiin etyylieetterillä. Etyylieetterikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja jäännös tislattiin edelleen alipaineessa, jolloin saatiin metyyli 5-metyyli-2-(1-metyylisykloheksyyli)-4-oksatsolietikkahappoa öljynä; saanto 30,5 g (72,6 %).

kp. 110 - 113°C (0,2 mmHg)

NMR ($CDCl_3$) δ : 1,22 (3H, s), 1,42 (8H, leveä), 2,12 (2H, leveä) 2,22 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,65 (3H, s).

(4) 2 N natriumhydroksidia (170 ml) lisättiin metyyli 5-metyyli-2-(1-metyylisykloheksyyli)-4-oksatsoliasetaatin (64,3 g) liuokseen etanolissa (100 ml). Seosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneen lämpötilassa, laimennettiin vedellä, säädettiin pH-arvoon 2 suolahapolla ja uutettiin etyyli-

etterillä. Etyylieetterikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Magnesiumsulfaatti erotettiin suodattamalla ja lisättiin suodokseen morfoliinia (23 ml). Saatu kiteinen sakka otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 5-metyyli-2-(1-metyylisykloheksyyli)-4-oksatsolietikkahappo-morfoliinisuaalaa, saanto 75,0 g. Kiteyttämällä uudelleen asetonista saatiin värittömiä neulasia, sp. 109 - 110°C. Saanto 66,0 g.

Edellä olevat kiteet liuotettiin veteen (200 ml) ja liuos säädettiin pH-arvoon 2 lisäämällä 6 N suolahappoa samalla jäähdyttäen jäillä ja voimakkaasti sekoittaen. Reaktioseosta sekoitettiin edelleen jonkin aikaa, jolloin saatiin kiteistä 5-metyyli-2-(1-metyylisykloheksyyli)-4-oksatsolietikkahappoa; saanto 44,9 g (74,0 %). Kiteyttämällä uudelleen heksaanista saatiin värittömiä prismoja, sp. 67 - 58°C. Saanto 43,0 g (70,8 %). IR- ja NMR-spektrit vastasivat hyvin esimerkissä 11 saadun yhdisteen spektrejä.

Esimerkki 16

(1) 1-metyylisykloheksyylikarbonyylikloridia (1,6 g) lisättiin tipottain L-asparagiinihapon β -bentsyyliesterin (2,23 g), dikloorimetaanin (30 ml) ja trietyyliamiinin (30 ml) seokseen samalla sekoittaen ja jäähdyttäen jäissä. Saatua seosta sekoitettiin jäissä jäähdyttäen 1 tunti, pestiin 1 N suolahapolla ja vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen liuotin tislattiin pois ja öljymäinen jäännös (3,2 g) liuotettiin dimetoksietaaniin (30 ml). Lisättiin etikkahappoanhydridiä (4 ml), pyridiiniä (4,8 ml) ja 4-dimetyyliaminopyridiiniä (0,12 g) ja seosta refluksoitiin 1,5 tuntia. Lisättiin etikkahappoa (20 ml) ja koko seosta refluksoitiin 2,5 tuntia. Liuotin tislattiin pois ja lisättiin vettä. Seos uutettiin etyyliasetaatilla ja etyyliasetaattikerros pestiin laimealla suolahapolla, vedellä, vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla ja vedellä tässä järjestyksessä ja kuivattiin vedettömällä magnesium-

sulfaatilla. Jäännös (2,0 g) puhdistettiin kromatograafisesti silikageelillä (40 g) /eluointiaine: heksaani-asetoni (9:1)/, jolloin saatiin bentsyyli 3-(1-metyylisykloheksyyli-karbonyyliamino)-4-oksovaleraattia öljynä; saanto 1,2 g (34,8 %).

NMR (CDCl_3) δ : 1,13 (3H, s), 1,38 (8H, leveä),
1,90 (2H, leveä), 2,22 (3H, s), 2,90 (2H, m),
4,72 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,83 (1H, d),
7,28 (5H, s)

(2) Bentsyyli 3-(1-metyylisykloheksyylikarbonyyliamino)-4-oksovaleraatin (1,2 g), tolueenin (20 ml) ja fosforioksi-kloridin (2,0 ml) seosta refluksoitettiin sekoittaen 4 tuntia. Liuotin tislattiin pois ja lisättiin vesipitoista natrium-vetykarbonaattia. Seos uutettiin etyylietterillä ja etyyli-etterikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin sen jälkeen pois ja jäännös puhdistettiin kromatograafisesti silikageelillä (13 g) /eluointiaine: heksaani-asetoni (9:1)/, jolloin saatiin bentsyyli 5-metyyli-2-(1-metyylisykloheksyyli)-4-oksatsoliasetaattia; saanto 1,0 g (87,7 %).

NMR (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, s), 1,43 (8H, b), 2,10
(2H, b), 2,20 (3H, s), 3,50 (2H, s), 5,10 (2H,
s), 7,23 (5H, s).

(3) Bentsyyli 5-metyyli-2-(1-metyylisykloheksyyli)-4-oksatsoliasetaattia (1,0 g) liuotettiin etanoliin (3 ml) ja lisättiin 2 N natriumhydroksidia (3 ml). Seosta kuumennettiin 5 minuuttia 90-asteisella vesihauteella, laimennettiin vedellä ja pestiin etyyliesterillä. Vesikerros säädettiin pH-arvoon 2 suolahapolla ja uutettiin etyylietterillä. Etyylietteri-uute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja jäännös kiteytettiin uudelleen heksaanista, jolloin saatiin kiteistä 5-metyyli-2-(1-metyylisykloheksyyli)-4-oksatsolietikkahappoa; saanto

0,41 g (56,9 %). Sp. 66 - 67°C. Tämän tuotteen IR- ja NMR-spektrit vastasivat hyvin esimerkissä 15 saadun yhdisteen spektrejä.

Esimerkki 17

(1) 1-metyyli-3-sykloheksenikarboksyylihapon (2,8 g) ja tionyylikloridin (5 ml) seosta refluksoitiin sekoittaen 1 tunti ja tionyylikloridi tislattiin pois, jolloin saatiin öljymäistä 1-metyyli-3-sykloheksen-1-yylikarbonyylikloridia. Tämä öljy liuotettiin dikloorimetaaniin (10 ml) ja liuos lisättiin tipottain L-asparagiinihapon β -metyyliesteri-hydrokloridin (3,67 g), dikloorimetaanin (50 ml) ja trietyyliamiinin (10 ml) seokseen samalla jäähdyttäen jään ja natriumkloridin seoksella. Saatua seosta sekoitettiin jäähdyttäen 1 tunti, pestiin 1 N suolahapolla ja vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois, jolloin saatiin N-(1-metyyli-3-sykloheksen-1-yylikarbonyyli)-L-asparagiinihappo- β -metyyliesteriä öljynä; saanto 5,2 g (96,3 %).

NMR (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, s), 1,4-2,5 (6H, m), 3,0 (2H, m), 3,63 (3H, s), 4,8-5,0 (1H, m), 5,6 (2H, leveä s), 6,9 (1H, d, J=8), 11,28 (1H, s).

(2) N-(1-metyyli-3-sykloheksen-1-yylikarbonyyli)-L-asparagiinihappo- β -metyyliesterin (5,1 g), etikkahappoanhydridin (20 ml), trietyyliamiinin (20 ml) ja 4-dimetyyliaminopyridiinin (0,3 g) seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia ja yksi tunti 90°C:ssa ja kaadettiin veteen (150 ml). Koko seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen liuotin tislattiin pois ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä (80 g) /eluoaintiaine: bentseeni-asetoni (10:1)/, jolloin saatiin 3-(1-metyyli-3-sykloheksen-1-

yylikarboxyliamino)-4-oksovaleraattia öljynä; saanto 3,9 g (76,5 %).

NMR (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, s), 1,5-2,5 (6H, m), 2,18 (3H, s), 2,8-3,0 (2H, m), 3,66 (3H, s), 4,5-4,9 (1H, m), 5,63 (2H, leveä s), 593 (1H, d, $J=8$).

(3) Metyyli 3-(1-metyyli-3-sykloheksen-1-yylikarboxyliamino)-4-oksovaleraatin (3,4 g), tolueenin (50 ml) ja fosforioksikloridin (3,5 ml) seosta refluksoitiin 3 tuntia ja liuotin tislattiin pois. Lisättiin vesipitoista natriumvetykarbonaattia ja sen jälkeen uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla. Liuotin tislattiin pois ja öljymäinen jäännös tislattiin edelleen alipaineessa, jolloin saatiin metyyli 5-metyyli-2-(1-metyyli-3-sykloheksen-1-yyli)-4-oksatsoliasetaattia öljynä; saanto 2,5 g (78,1 %). Kp. 120 - 123°C (0,3 mmHg).

NMR (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, s), 1,5-2,5 (6H, m), 2,22 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,65 (3H, s), 5,62 (2H, leveä s).

(4) 5-metyyli-2-(1-metyyli-3-sykloheksen-1-yyli)-4-oksatsoliasetaatin (4,8 g) liuokseen etanolissa (15 ml) lisättiin 2 N kaliumhydroksidia (15 ml). Seosta sekoitettiin 30 minuuttia, tehtiin happameksi suolahapolla, laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla. Sen jälkeen liuotin tislattiin pois, jolloin saatiin kiteistä 5-metyyli-2-(1-metyyli-3-sykloheksen-1-yyli)-4-oksatsolietikkahappoa; saanto 3,75 g (82,6 %). Kiteyttämällä uudelleen etanolista saatiin värittömiä prismoja, sp. 144 - 145°C. Tämän tuotteen IR- ja NMR-spektrit vastasivat hyvin esimerkissä 12 saadun yhdisteen spektrejä.

Esimerkki 18

(1) Etyylikloorikarbonaattia (3,0 ml) lisättiin tipottain sykloheptaanikarboksyylihapon (4,26 g), dikloorimetaanin (90 ml) ja trietyyliamiinin (4,2 ml) seokseen samalla sekoittaen ja jäähdyttäen jään ja natriumkloridin seoksella. Saatua seosta sekoitettiin 10 minuuttia ja lisättiin L-asparagiinihapon β -metyyliesteri-hydrokloridia (5,5 g) ja sen jälkeen tipottain trietyyliamiinia (8,4 ml). Koko seosta sekoitettiin jäähdyttäen 30 minuuttia ja huoneen lämpötilassa 30 minuuttia, sen jälkeen pestiin laimealla suolahapolla ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Tämän jälkeen liuotin tislattiin pois ja jäännökseen lisättiin etikkahappoanhydridiä (24 ml), trietyyliamiinia (24 ml) ja 4-dimetyyliaminopyridiiniä (0,36 g). Seosta sekoitettiin 4 tuntia, laimennettiin vedellä, sekoitettiin 20 minuuttia ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä, vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla ja vedellä tässä järjestyksessä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja jäännös käsiteltiin isopropyylieetterillä, jolloin saatiin kiteistä metyyli 3-sykloheptyylikarbonyyliamino-4-oksovaleraattia; saanto 6,1 g (75,6 %). Osa kiteistä kiteytettiin uudelleen isopropyylieetteristä, jolloin saatiin värittömiä neulasia, sp. 64 - 65°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{14}H_{23}NO_4$:

C, 62,43; H, 8,61; N, 5,20

Saatu: C, 62,59; H, 8,63; N, 5,17

(2) Metyyli 3-sykloheptyylikarbonyyliamino-4-oksovaleraatin (7,0 g), tolueenin (70 ml) ja fosforioksikloridin (7,3 ml) seosta refluksoitiin sekoittaen 2,5 tuntia. Liuotin tislattiin tämän jälkeen pois ja lisättiin vesipitoista natriumvetykarbonaattia. Seos uutettiin etyyliasetaatilla ja etyyliasetaattikerros pestiin vedellä ja kuivattiin

vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja jäännös liuotettiin etanoliin (50 ml), minkä jälkeen lisättiin 2 N natriumhydroksidia (26 ml). Seoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa 30 minuuttia, laimennettiin vedellä, säädettiin pH-arvoon 2 suolahapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja jäännös käsiteltiin heksaanilla, jolloin saatiin 2-sykloheptyyli-5-metyyli-4-oksoisolietykkihappoa kiteinä; saanto 5,0 g (81,0 %). Kiteyttämällä uudelleen isopropyylieetteristä saatiin värittömiä neulasia, sp. 84 - 85°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{13}H_{19}NO_3$:

C, 65,80; H, 8,07; N, 5,90

Saatu: C, 66,03; H, 8,17; N, 5,90

Esimerkki 19

(1) N-sykloheksyylikarbonyyli-L-asparagiinihappo-β-metyyli-esterin (5,14 g), joka oli saatu esimerkissä 14-(1), propionihappoanhydridin (16 ml), trietyyliamiinin (16 ml) ja 4-dimetyyliaminopyridiinin (0,24 ml) seosta sekoitettiin yksi tunti huoneen lämpötilassa, laimennettiin vedellä, sekoitettiin 30 minuuttia ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä, vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla ja vedellä tässä järjestyksessä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen liuotin tislattiin pois ja kiteinen jäännös otettiin talteen suodattamalla ja pestiin heksaanilla, jolloin saatiin metyyli 3-sykloheksyylikarbonyyliamino-4-oksoheksanoaattia; saanto 3,1 g (57,6 %). Kiteyttämällä uudelleen isopropyylieetteristä saatiin värittömiä neulasia, sp. 99 - 100°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{14}H_{23}NO_4$:

C, 62,43; H, 8,61; N, 5,20

Saatu: C, 62,97; H, 9,06; N, 4,98

(2) Noudattamalla esimerkin 18-(2) tapaa ja käyttämällä metyyli 3-sykloheksyylikarbonyyliamino-4-oksoheksanoaattia (2,69 g) saatiin 2-sykloheksyyli-5-etyyli-4-oksatsolietikkahappoa. Saanto 2,2 g (92,8 %). Kiteyttämällä uudelleen heksaanista saatiin värittömiä levysii, sp. 101 - 102°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{13}H_{19}NO_3$:

C, 65,80; H, 8,07; N, 5,90

Saatu: C, 65,90; H, 8,01; N, 5,76

Esimerkki 20

(1) N-sykloheksyylikarbonyyli-L-asparagiinihappo-β-metyyli-esterin (4,1 g), joka oli saatu esimerkissä 14-(1), voi happo-anhydridin (13 ml), trietyyliamiinin (13 ml) ja 4-dimetyyliaminopyridiinin (0,2 g) seosta käsiteltiin samalla tavoin kuin esimerkissä 19-(1), jolloin saatiin kiteistä metyyli 3-sykloheksyylikarbonyyliamino-4-oksoheptanoaattia; saanto 2,4 g (53,2 %). Kiteyttämällä uudelleen isopropyylieetteristä saatiin värittömiä neulasia, sp. 82 - 83°C.

Alkuaineanalyysi:

Lask., $C_{15}H_{25}NO_4$:

C, 63,58; H, 8,89; N, 4,94

Saatu: C, 64,35; H, 9,29; N, 4,78

(2) Noudattamalla esimerkin 18-(2) tapaa ja käyttämällä metyyli 3-sykloheksyylikarbonyyliamino-4-oksoheptanoaattia (2,35 g) saatiin 2-sykloheksyyli-5-propyyli-4-oksatsolietikkahappoa. Saanto 2,0 g (96,2 %). Kiteyttämällä uudelleen heksaanista saatiin värittömiä neulasia, sp. 110 - 111°C.

Alkuaineanalyysi

Lask.: $C_{14}H_{21}NO_3$:

C, 66,91; H, 8,42; N, 5,57

Saatu: C, 67,07; H, 8,35; N, 5,59

Esimerkki 21

Esimerkin 18 mukaisella tavalla saatiin seuraavat yhdisteet:

(1) Metyyli 3-sykloheksyyliasetyyliamino-4-oksovaleraatti:
Saanto 63,7 %, sp. 75 - 76°C (kiteytetty uudelleen isopropylietteristä).

(2) 2-sykloheksyyli-metyyli-5-metyyli-4-oksatsolietikkahappo:
Saanto 88,7 %, sp. 104 - 105°C (kiteytetty uudelleen etyylietteristä).

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{13}H_{19}NO_3$:

C, 65,80; H, 8,07; N, 5,90

Saatu: C, 65,92; H, 8,03; N, 6,00

Esimerkki 22

Esimerkin 18 mukaisella tavalla saatiin seuraavat yhdisteet:

(1) Metyyli 3-(3-sykloheksen-1-yylikarbonyyliamino)-4-oksovaleraatti: Saanto 64,4 %, sp. 69 - 70°C (kiteytetty uudelleen etyylietteristä).

(2) 2-(3-sykloheksen-1-yyli)-5-metyyli-4-oksatsolietikkahappo:
Saanto 48,6 %, sp. 86 - 87°C (kiteytetty uudelleen isopropylietteristä).

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{12}H_{15}NO_3$:

C, 65,14; H, 6,83; N, 6,33

Saatu: C, 64,96; H, 6,50; N, 6,08

Esimerkki 23

Esimerkin 18 mukaisella tavalla saatiin seuraavat yhdisteet:

(1) Metyyli 3-(2,2-dimetyyllivaleroyykiamino)-4-oksovaleraatti:
Saanto 49,3 %, öljy (puhdistettu silikageelikromatograafisesti).

(2) 5-metyyli-2-(1,1-dimetyyllibutyli)-4-oksatsolietikkahappo:
Saanto 51,0 %, sp. 97 - 98°C (kiteytetty uudelleen isopropyylieetteristä).

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{12}H_{19}NO_3$:

C, 63,98; H, 8,50; N, 6,22

Saatu: C, 63,89; H, 8,50; N, 6,36

Esimerkki 24

(1) Endo-5-norborneeni-2-karboksylihapon (6,9 g) ja tionyylikloridin (7,2 ml) seosta refluksoitii 20 minuuttia. Tionyylikloridi tislattiin pois, jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (10 ml) ja liuos lisättiin tipottain L-asparagiinihappo-β-metyyliesteri-hydrokloridin (9,2 g), dikloorimetaanin (150 ml) ja trietyyliamiinin (25,2 ml) seokseen samalla sekoittaen ja jäähdyttäen jäässä. Saatua seosta sekoitettiin yksi tunti, pestiin 2 N suolahapolla ja vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen liuotin tislattiin pois ja jäännös liuotettiin etikkahappoanhydridin (40 ml) ja trietyyliamiinin (40 ml) seokseen. Lisättiin 4-dimetyyliaminopyridiiniä (0,6 g) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia ja vesihauteella 80 - 90°C:ssa 30 minuuttia, kaadettiin veteen (100 ml), sekoitettiin 30 minuuttia ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä, natriumvetykarbonaatilla ja vedellä tässä järjestyksessä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja jäännös puhdistettiin kromatograafisesti silikageelillä (120 g) /eluointiaine: heksaani-asetoni (7:3)/, jolloin saatiin öljymäistä metyyli 3-(endo-5-norbornen-2-yyli)karbonyyliamino-4-oksovaleraattia öljynä; saanto 8,0 g (60,6 %).

(2) Metyyli 3-(endo-5-norbornen-2-yyli)karbonyyliamino-4-oksovaleraatin (8,0 g), tolueenin (80 ml) ja fosforioksidikloridin (8,4 ml) seosta sekoitettiin 3,5 tuntia. Liuotin tislattiin pois ja jäännös neutraloitiin vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen liuotin tislattiin pois ja jäännös puhdistettiin silikageelikromatograafisesti /eluointiaine: heksaani-etyylieetteri (1:1)/, jolloin saatiin öljymäistä metyyli 5-metyyli-2-(endo-5-norbornen-2-yyli)-4-oksatsoliasetaattia; saanto 3,6 g.

NMR (CDCl_3) δ : 1,43 (4H, m), 2,10 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,92 (1H, leveä), 3,27 (1H, b), 3,38 (2H, s), 3,65 (3H, s), 5,83 (1H, q), 6,13 (1H, q).

Edellä saatu öljy liuotettiin etanoliin (15 ml) ja lisättiin 2 N hydroksidia (15 ml). Seoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa 20 minuuttia, säädettiin sen jälkeen pH-arvoon 2 suolahapolla, laimennettiin vedellä ja uutettiin etyylieetterillä. Etyylieetterikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois, jolloin saatiin 5-metyyli-2-(endo-5-norbornen-2-yyli)-4-oksatsolietikkahappoa kiteinä; saanto 2,5 g (35,7 %). Kiteyttämällä uudelleen isopropyylieetteristä saatiin värittömiä neulasia, sp. 112 - 113°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$:

C, 66,94; H, 6,48; N, 6,00

Saatu: C, 66,89; H, 6,47; N, 5,82

Esimerkki 25

5-metyyli-2-(endo-5-norbornen-2-yyli)-4-oksatsolietikkahapon (1,0 g) liuokseen etyyliasetaatissa (15 ml) lisättiin 10% palladium/hiiltä (kosteus 50 %, 0,2 g) ja seos hydrattiin

normaalissa paineessa. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin. Jäännös kiteytettiin uudelleen isopropyylieetteristä, jolloin saatiin 5-metyyli-2-(endo-2-norbornyyli)-4-oksatsolietikkahappoa värittöminä neulasina; saanto 0,75 g, sp. 108 - 109°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{13}H_{17}NO_3$:

C, 66,36; H, 7,28; N, 5,95

Saatu: C, 65,97; H, 7,06; N, 5,64

Esimerkki 26

(1) Esimerkin 24-(1) mukaisella tavalla L-asparagiinihapon β -metyyliesteri saatettiin reagoimaan pivaloyylikloridin kanssa, minkä jälkeen käsiteltiin etikkahappoanhydridin, trietyyliamiinin ja 4-dimetyyliaminopyridiinin seoksessa, jolloin saatiin metyyli 4-okso-3-pivaloyyliaminovaleraattia kiteinä. Saanto 27,5 %. Sp. 68 - 69°C (kiteytetty uudelleen isopropyylieetteristä).

(2) Metyyli 4-okso-3-pivaloyyliaminovaleraattia liuotettiin etikkahappoanhydridiin (15 ml) ja lisättiin tipottain ja sekoittaen väkevää rikkihappoa (1,2 ml). Seoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa 20 minuuttia ja kuumennettiin 5 minuuttia 80°C:ssa. Etikkahappoanhydridi tislattiin pois alipaineessa ja jäännös kaadettiin 50 ml:aan jäävettä. Seos neutraloitiin kaliumkarbonaatilla ja uutettiin etyyli-eetterillä. Etyylieetterikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen liuotin tislattiin pois ja öljymäistä jäännöstä (2,5 g) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia etanolin (13 ml) ja 2 N natriumhydroksidin (13 ml) seoksessa. Reaktioseos laimennettiin vedellä, säädettiin suolahapolla pH-arvoon 2 ja uutettiin etyyli-eetterillä. Etyylieetterikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja jäännös käsiteltiin heksaanilla,

jolloin saatiin kiteistä 2-tert-butyli-5-metyyli-4-oksatsolietikkahappoa; saanto 1,50 g (60,2 %). Kiteyttämällä uudelleen isopropyylieetteristä saatiin värittömiä prismoja, sp. 121 - 122°C.

Alkuaineanalyysi

Lask., $C_{10}H_{15}NO_3$:

C, 60,90; H, 7,67; N, 7,10

Saatu: C, 60,72; H, 7,71; N, 7,12.

Formulointiesimerkit

Terapeuttisina diabetes-aineina käyttöä varten keksinnön mukaista yhdistettä (I) voidaan käyttää seuraavissa esimerkimäisissä formulaatioissa.

A. Tabletit

(1) 2-(1-metyylisykloheksyyli)-5-metyyli-4-oksatsolietikkahappo	30 g
(2) Laktoosi	70 g
(3) Maissitärkkelys	29 g
(4) Magnesiumstearaatti	1 g
	130 g 1000 tablettiin

Sekoitettiin keskenään komponentit (1) ja (2) kokonaisuudessaan ja 17 g maissitärkkelystä ja yhdistettiin tahnan kanssa, joka oli valmistettu 7 g:sta maissitärkkelystä. Seos rakeistettiin ja lisättiin 5 g maissitärkkelystä annettu määrä komponenttia (4). Tämä seos muovattiin tabletin puristuskoneessa 1000 tabletiksi, joiden halkaisija oli 7 mm ja jotka jokainen sisälsivät 30 mg yhdistettä (1).

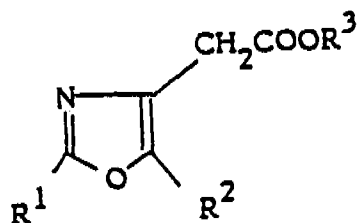
B. Kapselit

(1) 2-sykloheksyyli-5-metyyli- 4-oksatsolietikkahappo	30 g
(2) Laktoosi	115 g
(3) Mikrokiteinen selluloosa	70 g
(4) Magnesiumstearaatti	5 g
	220 g 1000 kapseliin

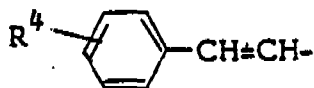
Kaikki ainesosat sekoitettiin ja täytettiin 1000 gelatiini-kapseliin (n:o 3) (Japanin Pharmacopeia, 10. painos) niin, että saatiin kapseleita, joista kukin sisälsi 30 mg yhdistettä (1).

Patenttivaatimukset

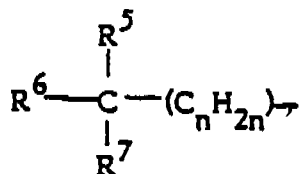
1. Yhdiste, jonka kaava on



jossa R^1 on (A) ryhmä, jonka kaava on



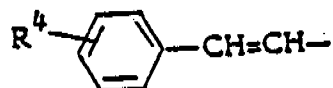
jossa R^4 on vety, halogeeni tai trifluorimetyyliryhmä, tai (B) ryhmä, jonka kaava on



jossa n on 0 tai kokonaisluku 1 - 3; R^5 on vety tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia; R^6 ja R^7 tarkoittavat vastaavasti suoraketjuista tai haaraketjuista alkyyliryhmää, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, suoraketjuista tai haaraketjuista alkenyyliryhmää, jossa on 2 - 6 hiiliatomia, 3-7-hiiliatomista sykloalkyyliryhmää tai 5-7-hiiliatomista sykloalkenyyliryhmää; R^6 ja R^7 voivat yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa tarkoittaa 3-7-hiiliatomista sykloalkyyliryhmää, 5-7-hiiliatomista sykloalkenyyliryhmää, 7-10-hiiliatomista bisykloalkyyliryhmää tai 7-10-hiiliatomista bisykloalkenyyliryhmää; R^2 on suoraketjuinen tai haaraketjuinen alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia; ja R^3 on vety, suoraketjuinen tai

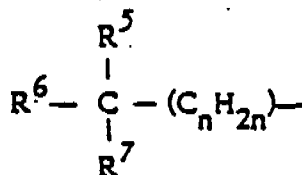
haaraketjuinen alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, tai aralkyyliryhmä, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t -
t u siitä, että kaavan



mukaisella ryhmällä on trans-konfiguraatio.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t -
t u siitä, että R^1 on ryhmä, jonka kaava on



jossa R^5 on vety, suoraketjuinen tai haaraketjuinen alkyyliryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, R^6 ja R^7 yhdessä viereisten hiiliatomien kanssa tarkoittaa 3-7-hiiliatomista sykloalkyyli-ryhmää tai 3-7-hiiliatomista sykloalkenyyliryhmää, ja n on 0 tai 1.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t -
t u siitä, että kaavan mukainen yhdiste on 5-metyyli-2-styryyli-4-oksatsolietikkahappo tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t -
t u siitä, että kaavan mukainen yhdiste on 2-syklopentyyli-5-metyyli-4-oksatsolietikkahappo tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t -
t u siitä, että kaavan mukainen yhdiste on 2-sykloheksyyli-

li-5-metyyli-4-oksatsolietikkahappo tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t -
t u siitä, että kaavan mukainen yhdiste on 5-metyyli-2-
(1-metyylisykloheksyyli)-4-oksatsolietikkahappo tai sen
metyyli- tai bentsyyliesteri tai farmaseuttisesti hyväksyttävä
suola.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t -
t u siitä, että kaavan mukainen yhdiste on 5-metyyli-2-
(1-metyyli-3-sykloheksen-1-yyli)-4-oksatosolietikkahappo
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t -
t u siitä, että kaavan mukainen yhdiste on 2-sykloheptyy-
li-5-metyyli-4-oksatsolietikkahappo tai sen farmaseuttisesti
hyväksyttävä suola.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t -
t u siitä, että kaavan mukainen yhdiste on 2-syklo-
heksyyli-5-etyyli-4-oksatsolietikkahappo tai sen farma-
seuttisesti hyväksyttävä suola.

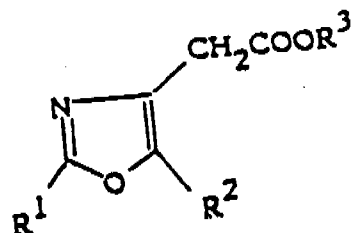
11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t -
t u siitä, että kaavan mukainen yhdiste on 2-sykloheksyyli-
5-propyyli-4-oksatsolietikkahappo tai sen farmaseuttisesti
hyväksyttävä suola.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t -
t u siitä, että kaavan mukainen yhdiste on 2-sykloheksyy-
limetyyli-5-metyyli-4-oksatsolietikkahappo tai sen farma-
seuttisesti hyväksyttävä suola.

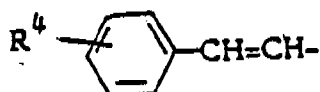
13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t -
t u siitä, että kaavan mukainen yhdiste on 2-(3-syklo-
heksen-1-yyli)-5-metyyli-4-oksatsolietikkahappo tai sen

farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

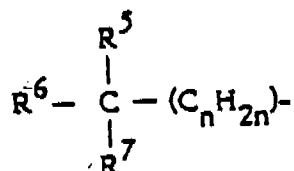
14. Menetelmä valmistaa yhdistettä, jonka kaava on



jossa R¹ on (A) ryhmä, jonka kaava on

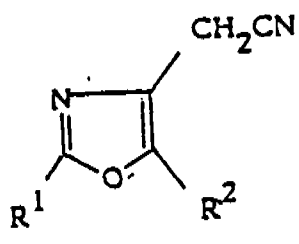


jossa R⁴ on vety, halogeeni tai trifluorimetyyliryhmä, tai (B) on ryhmä, jonka kaava on



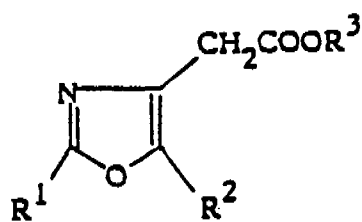
jossa n on 0 tai kokonaisluku 1 - 3; R⁵ on vety tai suoraketjuinen tai haarakejtuinen alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia; R⁶ ja R⁷ tarkoittavat vastaavasti suoraketjuista tai haaraketjuista alkyyliryhmää, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, suoraketjuista tai haaraketjuista alkenyyliryhmää, jossa on 2 - 6 hiiliatomia, 3-7-hiiliatomista sykloalkyyliryhmää tai 5-7-hiiliatomista sykloalkenyyliryhmää; R⁶ ja R⁷ voivat yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa tarkoittaa 3-7-hiiliatomista sykloalkyyliryhmää, 5-7-hiiliatomista sykloalkyleeniryhmää, 7-10-hiiliatomista bisykloalkyyliryhmää tai 7-10-hiiliatomista bisykloalkenyyliryhmää; R² on suoraketjuinen tai haaraketjuinen alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia; ja R³ on vety, suoraketjuinen tai haaraket-

juinen alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, tai aralkyyli-ryhmä, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, t u n n e t t u siitä, että hydrolysoidaan yhdiste, jonka kaava on

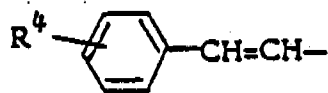


jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja sen jälkeen haluttaessa esteröidään.

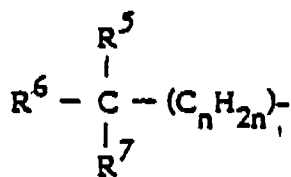
15. Menetelmä valmistaa yhdistettä, jonka kaava on



jossa R^1 on (A) ryhmä, jonka kaava on

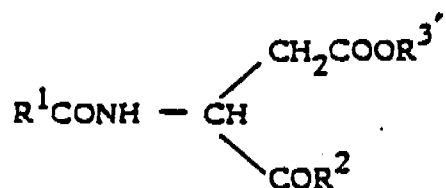


jossa R^4 on vety, halogeeni tai trifluorimetyyliryhmä, tai (B) ryhmä, jonka kaava on



jossa n on 0 tai kokonaisluku 1 - 3; R^5 on vety tai suora-

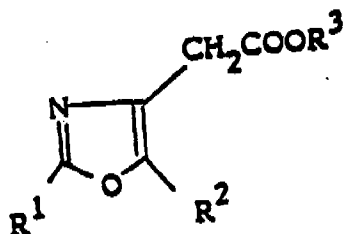
ketjuinen tai haaraketjuinen alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia; R^6 ja R^7 tarkoittavat vastaavasti suoraketjuista tai haaraketjuista alkyyliryhmää, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, suoraketjuista tai haaraketjuista alkyleeniryhmää, jossa on 2 - 6 hiiliatomia, 3-7-hiiliatomista sykloalkyyliryhmää tai 5-7-hiiliatomista sykloalkyleeniryhmää; R^6 ja R^7 voivat yhdessä viereisen atomin kanssa tarkoittaa 3-7-hiiliatomista sykloalkyyliryhmää, 5-7-hiiliatomista sykloalkyleeniryhmää, 7-10-hiiliatomista bisykloalkyyliryhmää tai 7-10-hiiliatomista bisykloalkyleeniryhmää; R^2 on suoraketjuinen tai haaraketjuinen alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, ja R^3 on vety, suoraketjuinen tai haaraketjuinen alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, tai aralkyyliryhmä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on



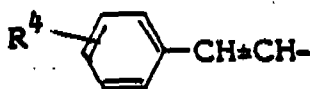
jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä; ja $R^{3'}$ on suoraketjuinen tai haaraketjuinen alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, tai aralkyyliryhmä; saatetaan reagoimaan dehydratointiaineen kanssa ja sen jälkeen haluttaessa hydrolysoidaan tai/ja pelkistetään.

Patentkrav

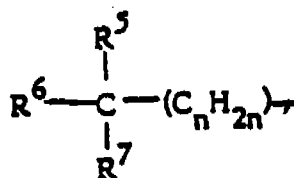
1. En förening med formeln



där R^1 är (A) en grupp med formeln

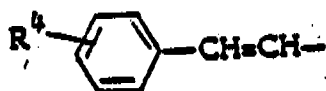


där R^4 är väte, halogen eller trifluormetylgrupp, eller (B) en grupp med formeln



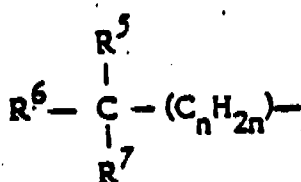
där n är 0 eller ett helt tal 1 - 3; R^5 är väte eller en rak eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer; R^6 och R^7 avser respektive en rak eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer, en rak eller förgrenad alkenylgrupp med 2 - 6 kolatomer, en 3-7 kolatomers cykloalkylgrupp eller en 5-7 kolatomers cykloalkenylgrupp; R^6 och R^7 kan tillsammans med närliggande kolatom avse en 3-7 kolatomers cykloalkylgrupp, en 5-7 kolatomers cykloalkenylgrupp, en 7-10 kolatomers bicykloalkylgrupp eller en 7-10 kolatomers bicykloalkenylgrupp; R^2 är en rak eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer; och R^3 är väte, en rak eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer, eller en aralkylgrupp, och dess farmaceutiskt godtagbara salt.

2. En förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att gruppen med formeln



har trans-konfiguration.

3. En förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 är en grupp med formeln



där R^5 är väte, en rak eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer, R^6 och R^7 i kombination med närliggande kolatomer avser en 3-7 kolatomers cykloalkylgrupp eller en 3-7 kolatomers cykloalkenylgrupp, och n är 0 eller 1.

4. En förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningen med formeln är 5-metyl-2-styryl-4-oxazolättiksyra eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.

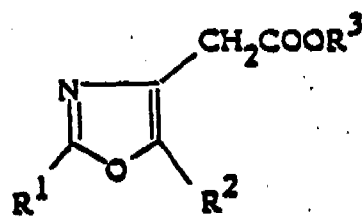
5. En förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningen med formeln är 2-cyklopentyl-5-metyl-4-oxazolättiksyra eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.

6. En förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningen med formeln är 2-cyklohexyl-5-metyl-4-oxazolättiksyra eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.

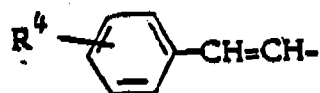
7. En förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningen med formeln är 5-metyl-2-(1-metylcyklohexyl)-4-oxazolättiksyra eller dess metyl- eller benzylester eller farmaceutiskt godtagbara salt

8. En förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningen med formeln är 5-metyl-2-(1-metyl-3-cyklohexen-1-yl)-4-oxazolättiksyra eller dess farmaceutiskt

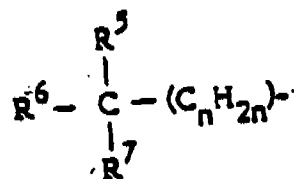
9. En förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningen med formeln är 2-cykloheptyl-5-metyl-4-oxazolättiksyra eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.
10. En förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningen med formeln är 2-cyklohexyl-5-etyl-4-oxazolättiksyra eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.
11. En förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningen med formeln är 2-cyklohexyl-5-propyl-4-oxazolättiksyra eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.
12. En förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningen med formeln är 2-cyklohexylmetyl-5-metyl-4-oxazolättiksyra eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.
13. En förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningen med formeln är 2-(3-cyklohexen-1-yl)-5-metyl-4-oxazolättiksyra eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.
14. Förfarande för framställning av en förening med formeln



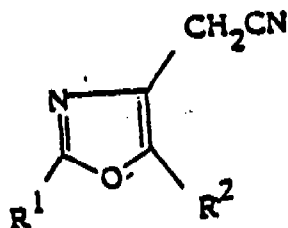
där R^1 är (A) en grupp med formeln



där R^4 är väte, halogen eller trifluormetylgrupp,
eller (B) en grupp med formeln

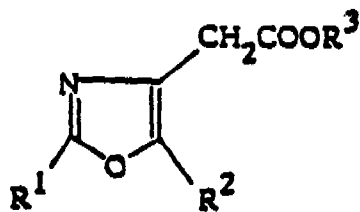


där n är 0 eller ett helt tal 1 - 3; R^5 är väte eller en rak eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer; R^6 och R^7 avser en respektive rak eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer, en rak eller förgrenad alkenylgrupp med 2 - 6 kolatomer, en 3-7 kolatomers cykloalkylgrupp eller en 5-7 kolatomers cykloalkenylgrupp; R^6 och R^7 i kombination med den närliggande kolatomen kan avse en 3-7 kolatomers cykloalkylgrupp eller en 5-7 kolatomers cykloalkylengrupp, en 7-10 kolatomers bicykloalkylgrupp eller en 7-10 kolatomers bicykloalkenylgrupp; R^2 är en rak eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer; och R^3 är väte, rak eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer, eller aralkylgrupp, eller dess farmaceutiskt godtagbara salt, k ä n n e t e c k n a t därav, att hydrolyseras en förening med formeln

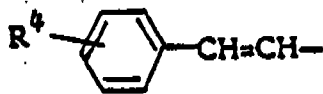


där R^1 och R^2 avser samma som ovan, varefter förestring vid behov utföres.

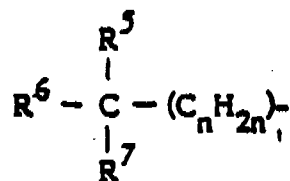
15. Förfarande för framställning av en förening med formeln



där R^1 är (A) en grupp med formeln

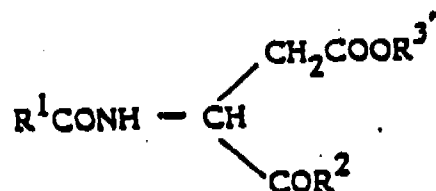


där R^4 är väte, halogen eller trifluormetylgrupp,
eller (B) en grupp med formeln



där n är 0 eller ett helt tal 1 - 3; R^5 är väte eller rak eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer; R^6 och R^7 avser respektive rak eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer, rak eller förgrenad alkylengrupp med 2 - 6 kolatomer, 3-7 kolatomers cykloalkylgrupp eller 5-7 kolatomers cykloalkylengrupp; R^6 och R^7 i kombination med närliggande kolatom kan avse en 3-7 kolatomers cykloalkylgrupp, en 5-7 kolatomers cykloalkylengrupp, en 7-10 kolatomers bicykloalkylgrupp eller en 7-10 kolatomers bicykloalkylengrupp; R^2 är rak eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer, och R^3 är väte, rak eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer, eller en aralkylgrupp eller dess farmaceutiskt godtagbara salt,

k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln



där R^1 och R^2 avser samma som ovan; $\text{R}^{3'}$ är rak eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer, eller en aralkylgrupp; bringas att reagera med ett dehydratiseringsmedel och därefter vid behov hydrolyseras och/eller reduceras.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

831253 (COTD 263/32)

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

FI P 52344 (COTD 277/30)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

24.4.89 *Reino Tiihonen*

Allekirjoitus