

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 940296 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 940296

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D205/08
C07D205/085
C07D401/04
C07D403/04
C07D405/04
C07D405/10
C07D409/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 21.07.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 21.01.1994

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 21.01.1994

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 21.07.1992 PCT/US1992/005972
Internationell ansökan - International
application

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

23.07.1991 US 734426

23.07.1991 US 734652

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Schering Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

- 1 •Burnett, Duane A.**, Fanwood, NJ 07023, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 2 •Clader, John W.**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 3 •Thiruvengadam, Tiruvettipuram K.**, Edison, NJ 08820, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 4 •Tann, Chou-Hong**, Berkeley Heights, NJ 07922, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 5 •Lee, Junning**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 6 •Mc Allister, Timothy**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 7 •Colon, Cesar**, Rahway, NJ 07065, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 8 •Barton, Derek H.R.**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 9 •Breslow, Ronald**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 10 •Dugar, Sundeep**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 11 •Vaccaro, Wayne**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

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

Hyperkolesteroleemisina aineina käyttökelpoisia substituoituja beta-la ktaamihdisteitä ja menetelmiä niiden valmistamiseksi
Såsom hyperkolesterolemiska ämnen användbara substituerade beta-laktam föreningar samt förfaranden för deras framställning

Hyperkolesteroleemisinä aineina käyttökelpoisia substituoituja β -laktaamiyhdisteitä ja menetelmiä niiden valmistamiseksi. - Såsom hyperkolesterolemiska ämnen användbara substituerade β -laktamföreningar samt förfaranden för deras framställning.

Tämä keksintö koskee substituoituja β -laktaameja, jotka ovat käyttökelpoisia hyperkolesteroleemisinä aineina valtimonkove- tustaudin hoidossa ja ennaltaestossa, ja menetelmiä β -laktaa- mien valmistamiseksi.

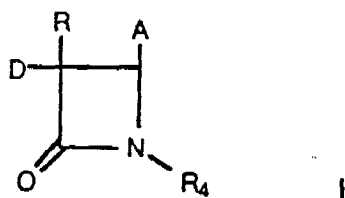
Ateroskleroottinen sepelvaltimotauti on länsimaiden tärkein syy kuolemaan ja sydänverisuonisairastuvuuteen. Ateroskleroottisen sepelvaltimotaudin riskitekijöitä ovat mm. liiallinen veren- paine, sokeritauti, perheen sairaustausta, miessukupuolisuus, tupakanpoltto ja seerumin kolesterolin taso. Kokonaiskolesterolita- soon yli 225 - 250 mg/dl liittyy merkittävä riskin kohoaminen.

Kolesteryyliesterit ovat eräs valtimonkoveetusvaurioiden tärkeä komponentti ja kolesterolin tärkein varastointimuoto valtimon seinämäsoluissa. Kolesteryyliesterien muodostuminen on myös avainvaihe ruokavalion kolesterolin suolistoabsorptiossa. Kolesterolin solunsisäistä esteröintiä katalysoi entsyymi asyyli-CoA:kolesteroliasyyli transferaasi (ACAT, EC 2.3.1.26). Siten ACAT:n esto todennäköisesti estää valtimonkoveetusvaurion muodostumisen etenemisen, vähentää kolesteryyliesterien kerty- mistä valtimon seinämään ja estää ruokavalion kolesterolin absorption suolesta.

Muutamien β -laktaamien on raportoitu olevan käyttökelpoisia kolesterolin alentamisessa ja/tai kolesterolia sisältävien vaurioiden muodostumisen estämisessä nisäkkään valtimoseinä- missä. Julkaisussa U.S. 4,983,597 kuvataan N-sulfonyyli-2- atsetidinonit antikolesteroleemisina aineina, ja julkaisussa: Ram et al.; Indian J Chem., osa B, 29B, 12 (1990) s. 1134-1137,

kuvataan etyyli-4-(2-oksoatsetidin-4-yyli)fenoksialkanoaatit veren rasvapitoisuutta alentavina aineina. EP-patenttijulkaisussa 264231 kuvataan 1-substituoitu-4-fenyyli-3-(2-oksoalkyylideeni)-2-atsetidinonit verihituleiden aggregoitumisen estäjinä.

Keksinnön mukaiset uudet hyperkolesteroleemiset yhdisteet ovat kaavan I mukaisia



jossa

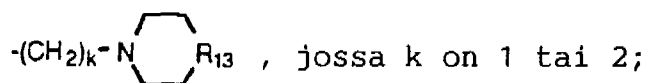
A on $-\text{CH}=\text{CH}-\text{B}$;

$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{B}$;

$-(\text{CH}_2)_p-\text{X}-\text{B}$, jossa p on 0, 1 tai 2 ja X on sidos, $-\text{NH}-$ tai $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$;

heteroaryyli, bentsofuusioitunut heteroaryyli, W-substituoitu heteroaryyli tai W-substituoitu bentsofuusioitunut heteroaryyli, jossa heteroaryyli on pyrrolyyli, pyridinyyli, pyrimidinyyli, pyratsinyyli, triatsinyyli, imidatsolyyli, tiatsolyyli, pyratsolyyli, tienyyli, oksatsolyyli tai furanyyli, tai tyyppiä sisältävien heteroaryylien ollessa kyseessä, näiden N-oksideja, ja jossa W on rengashiiliatomissa oleva 1 - 3 substituenttia alempi alkyylili, hydroksi-alempi alkyylili, alempi alkoksi, alkoksialkyylili, alkoksialkoksi, alkoksikarbonyyli-alkoksi, (alempialkoksi-imino)alempi alkyylili, alempi alkaanidioyyli, alempi alkyylili-alempi alkaanidioyyli, allyylioksi, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, bentsyyli, R_{14} -bentsyyli, bentsyylioksi, fenoksi, R_{14} -fenokdi, dioksolanyyli, NO_2 , $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ -(alempi alkyylili)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ -(alempi alkoksi)-, $-\text{OH}$, halogeeni, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$, $(\text{R}_6\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{10}$, tert-butyyliidimetyylisilyylioksimetyyli, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$

tai $-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{ } \end{array} \text{R}_{13}$, ja jolloin substituentit, jotka ovat substituoidussa heteroaryylirengastyyppiatomeissa, kun näitä on läsnä, ovat alempi alkyyli, alempi alkoksi, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$, OH , $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (alempi alkyyli)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (alempi alkoksi)-, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ tai 2-(trimetyyllisilyyli)etoksimetyyli; $-\text{C}(\text{O})-\text{B}$; tai



D on $\text{B}'-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$, jossa m on 1, 2, 3, 4 tai 5;

$\text{B}'-(\text{CH}_2)_q-$, jossa q on 2, 3, 4, 5 tai 6;

$\text{B}'-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r$, jossa Z on $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, fenyleeni, $-\text{NR}_8-$ tai $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, e on 0, 1, 2, 3, 4 tai 5 ja r on 1, 2, 3, 4 tai 5, sillä ehdolla, että e:n ja r:n summa on 1, 2, 3, 4, 5 tai 6;

$\text{B}'-(\text{C}_{2-6}\text{-alkenyleeni})-$; $\text{B}'-(\text{C}_{4-6}\text{-alkadienyleeni})-$;

$\text{B}'-(\text{CH}_2)_t-\text{Z}-(\text{C}_{2-6}\text{-alkenyleeni})-$, jossa Z on edellä määriteltä ja jossa t on 0, 1, 2 tai 3, sillä ehdolla, että t:n ja alkenyleeniketjussa olevien hiiliatomien lukumäärän summa on 2, 3, 4, 5 tai 6;

$\text{B}'-(\text{CH}_2)_f-\text{V}-(\text{CH}_2)_g-$, jossa V on C_{3-6} -sykloalkyleeni, f on 1, 2, 3, 4 tai 5 ja g on 0, 1, 2, 3, 4 tai 5, sillä ehdolla, että f:n ja g:n summa on 1, 2, 3, 4, 5 tai 6;

$\text{B}'-(\text{CH}_2)_t-\text{V}-(\text{C}_{2-6}\text{-alkenyleeni})-$ tai $\text{B}'-(\text{C}_{2-6}\text{-alkenyleeni})-\text{V}-(\text{CH}_2)_t-$, jossa V ja t ovat edellä määritellyt, sillä ehdolla, että t:n ja alkyleeniketjussa olevien hiiliatomien lukumäärän summa on 2, 3, 4, 5 tai 6;

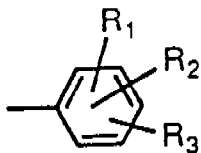
$\text{B}'-(\text{CH}_2)_a-\text{Z}-(\text{CH}_2)_b-\text{V}-(\text{CH}_2)_d-$, jossa Z ja V ovat edellä määritellyt ja a, b ja d ovat toisistaan riippumatta 0, 1, 2, 3, 4, 5 tai 6, sillä ehdolla, että a:n, b:n ja d:n summa on 1, 2, 3, 4, 5 tai 6;

$\text{T}-(\text{CH}_2)_s-$, jossa T on sykloalkyyli, jossa on 3 - 6 hiiliatomia ja s on 1, 2, 3, 4, 5 tai 6; tai

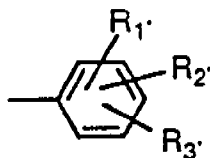
naftyyylimetyyli, heteroaryylimetyyli tai W-substituoitu

heteroaryylimetyyli, jossa heteroaryyli ja W ovat edellä määritellyt;

B on



B' on naftyyli, heteroaryyli tai W-substituoitu heteroaryyli, jossa heteroaryyli on edellä määritelty, tai

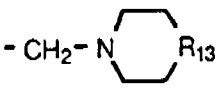


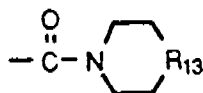
R on vety, fluori, C₁₋₁₅-alkyyli, C₁₋₁₅-alkenyyli, C₁₋₁₅-alkynyyli tai B-(CH₂)_h-, jossa h on 0, 1, 2 tai 3;

R₁, R₂ ja R₃ ovat toisistaan riippumatta H, alempi alkyyli, hydroksi-alempi alkyyli, alempi alkoksi, alkoksialkyyli, alkoksialkoksi, alkoksikarbonyylialkoksi, (alempi alkoksi-imino)-alempi alkyyli, alempi alkaanidioyyli, alempi alkyyli-alempi alkaanidioyyli, allyylioksi, -CF₃, -OCF₃, bentsyyli, R₁₄-bentsyyli, bentsyylioksi, R₁₄-bentsyylioksi, fenoksi, R₁₄-fenoksi, dioksolanyyli, NO₂, -NR₁₀R₁₁, NR₁₀R₁₁(alempi alkyyli)-, NR₁₀R₁₁(alempi alkoksi)-, OH, o-halogeeni, m-halogeeni, -NHC(O)OR₅, -NHC(O)R₅, R₆O₂SNH-, (R₆O₂S)₂N-, -S(O)₂NH₂, -S(O)-O₂R₁₀, tert-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli, -C(O)R₁₂,

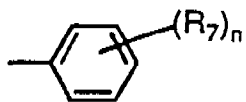
$-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{R}_{13}$ tai $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{R}_{13}$, tai R₁ on vety ja R₂ ja R₃, yhdessä viereisten hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, muodostavat dioksolanyylirenkaan;

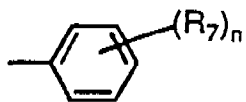
R₁', R₂' ja R₃' ovat toisistaan riippumatta H, alempi alkyyli, hydroksi-alempi alkyyli, alempi alkoksi, alkoksialkyyli, alkoksialkoksi, alkoksikarbonyylialkoksi, (alempi alkoksi-imino)-alempi alkyyli, alempi alkaanidioyyli, alempi alkyyli-alkaanidioyyli, allyylioksi, -CF₃, -OCF₃, bentsyyli,

R₁₄-bentsyyli, bentsyylioksi, R₁₄-bentsyylioksi, fenoksi, R₁₄-fenoksi, dioksolanyyli, NO₂, -NR₁₀R₁₁, NR₁₀R₁₁(alempi alkyyl)-, NR₁₀R₁₁(alempi alkoksi)-, OH, halogeeni, -NHC(O)OR₅, -NHC(O)R₅, R₆O₂SNH-, (R₆O₂S)₂N-, -S(O)₂NH₂, -S(O)₀₋₂R₁₀, tert-butyylidimetyylisilyylioksi-metyyli, -C(O)R₁₂,  tai



, tai R₁' on vety ja R₂' ja R₃', yhdessä viereisten hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, muodostavat dioksolanyylirenkaan;



R₄ on , jossa n on 0, 1, 2 tai 3, indanyyli, bentsofuranyyli, bentsodioksolyyli, tetrahydronaftyli, pyridyyli, pyratsinyyli, pyrimidinyyli tai kinolyyli;

R₅ on alempi alkyyl-, fenyyli-, R₁₄-fenyyli-, bentsyyli tai R₁₄-bentsyyli;

R₆ on OH, alempi alkyyl-, fenyyli-, bentsyyli-, R₁₄-fenyyli tai R₁₄-bentsyyli;

R₇ on alempi alkyyl-, alempi alkoksi, OH, halogeeni, -NR₁₀R₁₁, -NHC(O)OR₅, -NHC(O)R₅, NO₂, -CN, -N₃, -SH, -S(O)₀₋₂-(alempi alkyyl-), -COOR₉, -CONR₁₀R₁₁, -COR₁₂, fenoksi, bentsyylioksi, -OCF₃ tai tert-butyylidimetyylisilyylioksi, ja kun n on 2 tai 3, ryhmät R₇ voivat olla samat tai erilaisia;

R₈ on H, alempi alkyyl-, fenyyli-alempi alkyyl- tai -C(O)R₉;

R₉ on H, alempi alkyyl-, fenyyli tai fenyyli-alempi alkyyl-;

R₁₀ ja R₁₁ ovat toisistaan riippumatta H tai alempi alkyyl-;

R₁₂ on H, OH, alkoksi, fenoksi, bentsyylioksi, , -NR₁₀R₁₁, alempi alkyyl-, fenyyli tai R₁₄-fenyyli;

R₁₃ on -O-, -CH₂-, -NH- tai -N(alempi alkyyl)-; ja

R₁₄ on 1 - 3 ryhmää, jotka ovat toisistaan riippumatta alempi alkyyl-, alempi alkoksi, -COOH, NO₂, -NR₁₀R₁₁, OH tai halogeeni;

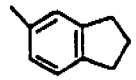
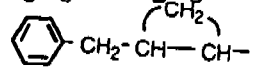
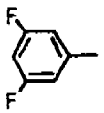
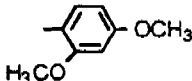
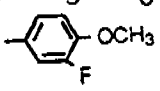
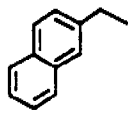
tai näiden farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

Edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa R on H. Eräs toinen kaavan I mukaisten edullisten yhdisteiden ryhmä on se, jossa D on $B'-(CH_2)_q-$, $B-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, $B'-(C_2-6\text{-alkenyleeni})-$ tai $B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, jossa B' , Z, V, e, r, f ja g ovat edellä määritellyt. Eräs kolmas kaavan I mukaisten edullisten yhdisteiden ryhmä on se, jossa R_4 on fenyyli, R_7 -substituoitu fenyyli tai indanyyli. Edelleen eräs kaavan I mukaisten edullisten yhdisteiden ryhmä on se, jossa A on $-(CH_2)_p-X-B$, jossa X, B ja p ovat edellä määritellyt.

Erityisen edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa D on: $B'-(CH_2)_q-$, jossa B' on fenyyli ja q on 3 tai 4; $B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, jossa B' on p-fluorifenyyli tai p-metoksifenyyli, e on 0, Z on $-O-$ ja r on 2; $B'-(C_2-6\text{-alkenyleeni})-$ on 3-fenyyli-1-propenyyli; tai $B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, jossa B' on fenyyli, f on 1, V on syklopropyleeni ja g on 0. Myös erityisen edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa A on $-(CH_2)_p-X-B$, jossa p on 0 ja X on sidos. Edullisesti R_1 , R_2 ja R_3 ovat H, OH, $-NO_2$, alempi alkoksi, alkoksialkoksi, alempi alkyyl-alempi alkaanidioyli, m-halogeeni, $NR_{10}R_{11}$ - (alempi alkoksi)-, allyylioksi, fenoksi, alkoksikarbonyyli-alkoksi tai $-C(O)R_{12}$. Edullisempia ovat yhdisteet, joissa R_1 ja R_3 ovat kumpikin H ja R_2 on para-asemassa.

R_7 on edullisesti alempi alkyyl-alempi alkoksi, halogeeni, $-OCF_3$, alempi alkyylitio, $-NR_{10}R_{11}$, $-CN$, OH tai $-COR_{12}$. Edullisempia ovat yhdisteet, joissa n on 1 ja R_7 on para-asemassa.

Seuraavassa taulukossa 1 esitetään erityisen edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa R on vety:

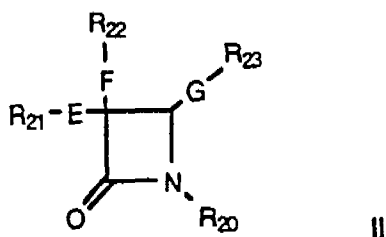
D	A	R ₄
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-OH-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-Cl-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-(CH ₃ CH ₂ -O-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ CH ₂ O-C ₆ H ₄ -
p-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-F-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	m-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-CF ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH=CH-	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-(CH ₃ (CH ₂) ₃)-O-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ S-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-(CH ₂ =CH-CH ₂ -O)-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-(C ₆ H ₅ -O)-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-(CH ₃ CH ₂ O ₂ C)-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-(CH ₃ CH ₂ CH ₂ -O)-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₅ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-((CH ₃ CH ₂) ₂ N)-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-(CH ₃ CH ₂ O)-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -
 C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-((CH ₃) ₂ CH-O)-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -
p-F-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	N≡C- 
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-(CH ₃ O ₂ C)-C ₆ H ₄ -	
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	 p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	 p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-(CH ₃ OCH ₂ O)-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -
p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-(CH ₃ CH ₂ OC(O)CH ₂ O)-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-(CH ₃ OC(O)-(CH ₂) ₂ -C(O)-O)-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-((CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₃ -O)-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-HO-C ₆ H ₄ -	p-HO-C ₆ H ₄ -
 C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -

Edellä olevassa taulukossa ensin lueteltu yhdiste, jolla on absoluuttinen (3R,4S)-stereokemia, on edullisempi.

Tämä keksintö koskee myös keksinnön kaavan I mukaisen uuden yhdisteen käyttöä hypokolesteroleemisena aineena sellaista hoitoa tarvitsevalla nisäkkäällä.

Eräässä toisessa näkökannassa tämä keksintö koskee farmaseuttista koostumusta, joka sisältää keksinnön kaavan I mukaista uutta β -laktaamia farmaseuttisesti hyväksyttävässä väliaineessa.

Edelleen eräässä näkökannassa keksintö koskee farmaseuttista koostumusta, joka sisältää kolesterolia alentavasti tehokkaan määrän rakennekaavan II mukaista yhdistettä



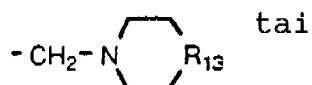
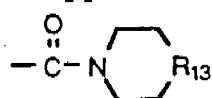
jossa

R_{20} on fenyyli, W-substituoitu fenyyli, naftyyli, W-substituoitu naftyyli, bentsodioksolyyli, heteroaryyli, W-substituoitu heteroaryyli, bentsofuusioitunut heteroaryyli ja W-substituoitu bentsofuusioitunut heteroaryyli, jolloin heteroaryyli on pyrrolyyli, pyridinyyli, pyrimidinyyli, pyratsinyyli, triatsinyyli, imidatsolyyli, tiatsolyyli, pyratsolyyli, tienyyli, oksatsolyyli tai furanyyli, tai tyyppiä sisältävien heteroaryylien ollessa kyseessä, näiden N-oksidgeja;

R_{21} , R_{22} ja R_{23} ovat toisistaan riippumatta H tai R_{20} ;

W on 1 - 3 toisistaan riippumatonta substituenttia alempi alkyyli, hydroksi-alempi alkyyli, alempi alkoksi, alkoksialkyyli,

alkoksialkoksi, alkoksikarbonyylialkoksi, (alempi alkoksi-imino)-alempi alkyyli, alempi alkaanidioyyli, alempi alkyyli-alempi alkaanidioyyli, allyylioksi, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, bentsyyli, R_{14} -bentsyyli, bentsyylioksi, R_{14} -bentsyylioksi, fenoksi, R_{14} -fenoksi, dioksolanyyli, NO_2 , $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (alempi alkyyli)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (alempi alkoksi)-, OH , halogeeni, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$, $(\text{R}_6\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{10}$, tert-butyylidime-tyyllisilyylioksimetyyli, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$,



E, F ja G ovat toisistaan riippumatta sidos; C_{3-6} -sykloalkyleeni; C_{1-10} -alkyleeni; C_{1-10} -alkenyleeni; C_{1-10} -alkynyleeni; alkyleeni-, alkenyleeni- tai alkynyleeniketju, joka on määriteltä yhdellä tai usealla substituentilla substituoiduksi, jotka substituentit ovat toisistaan riippumatta fenyyli, W-substituoitu fenyyli, heteroaryyli tai W-substituoitu heteroaryyli, jolloin heteroaryyli on edellä määriteltä; alkyleeni-, alkenyleeni- tai alkynyleeniketju, joka on määriteltä yhdellä tai usealla ryhmällä keskeytetyksi, jotka ryhmät ovat toisistaan riippumatta $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}_8-$, $-\text{C}(\text{O})-$, C_{3-6} -sykloalkyleeni, fenyleeni, W-substituoitu fenyleeni, heteroaryleeni tai W-substituoitu heteroaryleeni; tai keskeytetty alkyleeni-, alkenyleeni- tai alkynyleeniketju, joka on määriteltä yhdellä tai usealla substituentilla substituoiduksi, jotka substituentit ovat toisistaan riippumatta fenyyli, W-substituoitu fenyyli, heteroaryyli tai W-substituoitu heteroaryyli; tai toinen ryhmistä $\text{R}_{21}\text{-E}$ ja $\text{R}_{22}\text{-F}$ on halogeeni, OH , alempi alkoksi, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_5$, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{SH}$ tai $-\text{S}$ (alempi alkyyli);

R_5 on alempi alkyyli, fenyyli, R_{14} -fenyyli, bentsyyli tai R_{14} -bentsyyli;

R_6 on OH , alempi alkyyli, fenyyli, bentsyyli, R_{14} -fenyyli tai R_{14} -bentsyyli;

R₈ on H, alempi alkyyli, fenyyli-alempi alkyyli tai -C(O)R₉;

R₉ on H, alempi alkyyli, fenyyli tai fenyyli-alempi alkyyli;

R₁₀ ja R₁₁ ovat toisistaan riippumatta H tai alempi alkyyli;

R₁₂ on H, OH, alkoksi, fenoksi, bentsyylioksi, ,
-NR₁₀R₁₁, alempi alkyyli, fenyyli tai R₁₄-fenyyli;

R₁₃ on -O-, -CH₂-, -NH- tai -N(alempi alkyyli)-;

R₁₄ on 1 - 3 toisistaan riippumatonta ryhmää alempi alkyyli, alempi alkoksi, -COOH, NO₂, -NR₁₀R₁₁, OH tai halogeeni;

sillä ehdolla, että kun G on sidos, R₂₃ ei ole H, ja sillä ehdolla, että kun R₂₃ on W-substituoitu fenyyli, W ei ole p-halogeeni;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa;

farmaseuttisesti hyväksyttävässä väliaineessa.

Huomautetaan, että kaavan I mukaiset uudet yhdisteet kuuluvat kaavan II piiriin.

Edullisia kaavan II mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa R₂₁ on H ja E on sidos tai alempi alkyleeni, ja ne, joissa R₂₁ on fenyyli ja E on alempi alkyleeni. Myös edullisia ovat kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa R₂₂ on H ja F on sidos. Eräs toinen kaavan II mukaisten uusien yhdisteiden ryhmä on se, jossa G on sidos ja R₂₃ on fenyyli, joka on substituoitu ryhmällä OH, -NO₂, alempi alkoksi, alkoksialkoksi, m-halogeeni, alempi alkyyli-alempi alkaanidioyly, NR₁₀R₁₁(alempi alkoksi), alkylioksi, fenoksi, alkoksikarbonyylialkoksi tai -C(O)R₁₂.

Edelleen toinen kaavan II mukaisten edullisten yhdisteiden ryhmä on se, jossa R_{20} on fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu ryhmällä alempi alkyyli, alempi alkoksi, halogeeni, $-OCF_3$, alempi alkyylitio, $-NR_{10}R_{11}$, $-CN$, OH tai asetyyli.

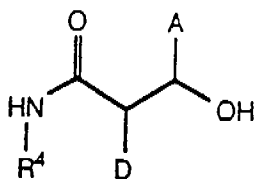
Määrätyt yhdisteet, jotka eivät kuulu kaavan I alaan mutta kuuliuvat kaavan II alaan, ovat uusia yhdisteitä. Esimerkkejä tällaisista yhdisteistä esitetään seuraavassa taulukossa 2.

$R_{21}-E-$	$R_{22}-F-$	$R_{23}-G-$	$R_{20}-$
$C_{10}H_{21}-$	H	C_6H_5-	$4-CH_3O-C_6H_4-$
$C_{10}H_{21}-$	H	C_6H_5-	2,4,6-tri- $CH_3O-C_6H_2-$
$C_{10}H_{21}-$	CH_3CH_2-	C_6H_5-	$4-CH_3O-C_6H_4-$
$C_{10}H_{21}-$	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	C_6H_5-	$4-CH_3O-C_6H_4-$
$C_{10}H_{21}-$	CH_3CH_2-	C_6H_5-	2,4,6-tri- $CH_3O-C_6H_2-$
$C_{10}H_{21}-$	CH_3CH_2-	$C_6H_5-CH=CH-$	$4-CH_3O-C_6H_4-$
$C_{10}H_{21}-$	CH_3-	C_6H_5-	$4-CH_3O-C_6H_4-$

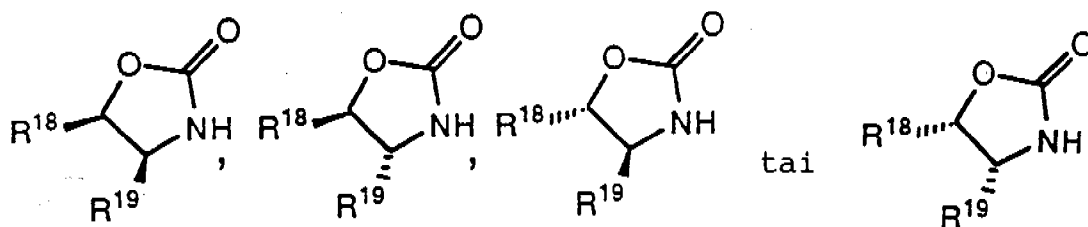
Keksinnön mukainen menetelmä koskee myös menetelmää seerumin kolesterolin alentamiseksi sellaista hoitoa tarvitsevalla naisellä, jossa menetelmässä annetaan farmaseuttista koostumusta, joka sisältää kaavan II mukaista yhdistettä farmaseuttisesti hyväksyttävässä väliaineessa.

Tämä keksintö koskee myös kaavan I tai II mukaisen yhdisteen käyttöä ACAT-inhibiittorina.

Tämä keksintö koskee myös stereoselektiivistä tapaa muodostaa kaavan I mukaisia β -laktaameja, jossa R on vety, ja D:llä ja A:lla on suhteellinen trans-stereokemia, hydroksyyliamidista, jolla on kaava



jossa D, A ja R^4 ovat edellä määritellyt, syklisoimalla hydroksiamidin, ja jolloin hydroksiamidi valmistetaan karboksyylihaposta DCH_2COOH , aldehydistä $A-CHO$ ja amiinista R^4NH_2 , jolloin D, A ja R^4 ovat edellä määritellyt, menetelmässä, jossa käytetään kiraalisena apuaineena oksatsolidinonia, jolla on kaava



jossa R^{18} ja R^{19} ovat toisistaan riippumatta: vety, C_{1-6} -alkyyli, fenyyli, naftyyli, substituoitu fenyyli, substituoitu naftyyli tai bentsyyli, jolloin mainittu kiraalinen apuaine on edullisesti R-(+)-4-bentsyylioksatsolidinonia.

Tämä menetelmä, jota merkitään nimellä menetelmä D, kaavan I mukaisten yhdisteiden tuottamiseksi, joissa R on vety ja ryhmällä D ja A on suhteellinen trans-stereokemia, käsittää vaiheet, joissa:

(a) kaavan $D-CH_2COOH$ mukainen karboksyylihappo, jossa D on edellä määritelty, saatetaan reagoimaan kloorausagenssin kanssa;

(b) deprotonoidaan edellä kuvattu oksatsolidinoni, edullisesti R-(+)-4-bentsyylioksatsolidinoni, vahvalla emäksellä tai tertiäärisellä amiiniemäksellä, ja käsitellään tulokseksi saatu anioni vaiheen (a) tuotteella;

(c) enolisoidaan vaiheen (b) tuote joko:

(i) dialkyylibooritriflaatilla ja tertiäärisellä amiiniemäksellä; tai

(ii) TiCl_4 :llä ja tetrametyylietyleenidiamiinilla (TMEDA) tai TMEDA:n ja trietyyliamiinin seoksella;

kondensoidaan sitten kaavan A-CHO mukaisen aldehydin kanssa, jossa A on edellä määritelty;

(d) hydrolysoidaan vaiheen (c) tuote emäksellä ja vetyperoksidilla;

(e) kondensoidaan vaiheen (d) tuote kaavan R^4NH_2 mukaisella amiinilla, jossa R^4 on edellä määritelty, käsittelemällä dehyd-ratoivalla liittämisreagenssilla, mahdollisesti aktivoivaa reagenssia lisäten;

(f) syklisoidaan vaiheen (e) tuote saattamalla vaiheen (e) tuotteen reagoimaan:

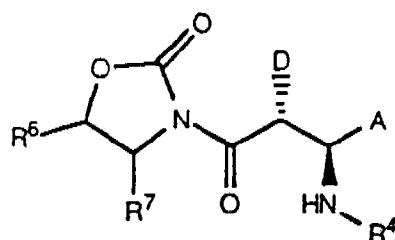
(i) dialkyyliatsodikarboksylaatin ja trialkyylifosfiinin kanssa; tai

(ii) di- tai triklooribentsoyylidikloridin, emäksen ja faasinsiirtokatalysaattorin vesiliuoksen kanssa, käsittelemällä sitten tulokseksi saadun di- tai triklooribentsoaatin emäksen ja faasinsiirtokatalysaattorin vesiliuoksella; tai

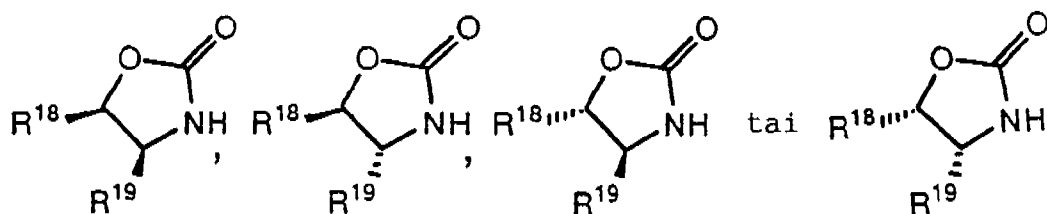
(iii) dialkyylikloorifosfaatin, ja emäksen ja faasinsiirtokatalysaattorin vesiliuoksen kanssa; tai

(iv) di- tai triklooribentsoyylikloridin ja metallihydridin kanssa.

Eräässä toisessa suoritusmuodossa keksinnön mukainen menetelmä aikaansaa vaiheet kaavan I mukaisen β -laktaamin tuottamiseksi, jossa β -laktaamissa R on vety ja ryhmillä D ja A on suhteellinen trans-stereokemia, β -aminoamidijohdannaisesta, jolla on kaava



syklisoimalla β -aminoamidin, jolloin β -aminoamidi valmistetaan karboksyylihaposta DCH_2COOH ja imiinistä $ACH=N-R^4$, jossa D, A ja R^4 ovat edellä määritellyt, menetelmässä, jossa käytetään kiraalisena apuaineena oksatsolidinonia, jolla on kaava



jossa R^{18} ja R^{19} ovat edellä määritellyt, ja jolloin mainittu kiraalinen apuaine on edullisesti R-(+)-4-bentsyyli-oksatsolidinonia.

Tämä menetelmä, jota kutsutaan menetelmäksi F, kaavan I mukaisen yhdisteiden tuottamiseksi, joissa R on vety ja ryhmillä D ja A on suhteellinen trans-stereokemia, käsittää vaiheet, joissa:

(a) enolisoidaan menetelmän D vaiheen (b) tuote $TiCl_4$:llä ja tetrametyylietyleenidiamiinilla (TMEDA), kondensoidaan sitten

kaavan $A-CH=N-R^4$ mukaisella imiinillä, jossa A ja R^4 ovat edellä määritellyt;

(b) syklistä vaiheen (a) tuote käsittelemällä vahvalla ei-nukleofiilisella emäksellä, edullisesti natriumbistrimetyyli-lyyliamidilla.

Tässä käytettäessä käsite "alempi alkyyli" tarkoittaa suoraketjuisia tai haaroittuneita alkyyliketjuja, joissa on 1 - 6 hiiliatomia, ja "alempi alkoksi" viittaa samalla lailla alkoksiryhmiin, joissa on 1 - 6 hiiliatomia.

"Alkenyyli" tarkoittaa suoraketjuisia tai haaroittuneita hiiliketjuja, joissa on ketjussa yksi tai useita kaksoissidoksia, konjugoituja tai konjugoimattomia, ja alkaanidienyyli viittaa ketjuihin, joissa on ketjussa 2 kaksoissidosta. Samalla lailla "alkynyyli" tarkoittaa suoraketjuisia tai haaroittuneita hiiliketjuja, joissa on ketjussa yksi tai useita kolmoissidoksia.

Kun alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyliketju liittyy yhteen kaksi muuta muuttujaa ja on sen vuoksi kahdenarvoinen, käytetään käsitteitä alkyleeni, alkenyleeni ja alkynyleeni.

"Sykloalkyyli" tarkoittaa tyydyttynyttä hiilirengasta, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, kun taas "sykloalkyleeni" viittaa vastaavaan kahdenarvoiseen renkaaseen, jolloin muiden ryhmien kiinnittymispisteisiin luetaan mukaan kaikki paikkaisomeerit.

"Halogeeni" tarkoittaa fluori-, kloori-, bromi- tai jodiradi-kaalia.

"Heteroaryyliin" luetaan mukaan kaikki paikkaisomeerit määrättylle heteroaryylille, jotka on määritelty edellä, esimerkiksi 2-pyridyyli, 3-pyridyyli ja 4-pyridyyli. Bentsofuusioitu heteroaryyli viittaa radikaaleihin, jotka on muodostettu kiinnittä-

mällä bentseenirenkaan heteroaryylirenkaassa vierekkäin oleviin hiiliatomeihin; esimerkkejä ovat indolyyli, kinolyyli, kinatso-
lilyyli, kinoksalinyyli, bentsotriatsolyyli, imdatsolyyli,
bentsoksatsolyyli, bentsotienyyli ja bentsofuranyyli.

"Fenyleeni" tarkoittaa kahdenarvoista fenyyli-ryhmää, mukaan lukien orto-, meta- ja para-substituutiota ja samalla lailla "heteroaryleeni" tarkoittaa kahdenarvoista heteroaryyli-ryhmää, mukaan lukien kaikkia paikkaisomeerejä.

"(Alempi alkoksi-imino)alempi alkyyli" viittaa ryhmään (C_{1-6} -alempi alkoksi)- $N=CH-(C_{1-5}$ -alempi alkyyli). "Alempi alkaanidioyyli" tarkoittaa kaavan $-OC(O)(CH_2)_{1-4}C(O)OH$ mukaisia radikaaleja, kun taas "alempi alkyyli-alempi alkaanidioyyli" tarkoittaa kaavan $-OC(O)(CH_2)_{1-4}C(O)O-(\text{alempi alkyyli})$ mukaisia radikaaleja.

R_{14} -bentsyyli ja R_{14} -bentsyylioksi viittaavat bentsyyli- ja bentsyylioksidiradikaaleihin, joissa on fenyyli-ryhmän substituutiota.

"Tertiäärinen amiiniemäs" tarkoittaa trialkyyliamiinia kuten trietyyliamiinia tai di-isopropyylietyyliamiinia, tai tyyppiä sisältävää heterosykliä kuten pyridiiniä.

"Emäs" tarkoittaa metallihydroksidiemästä kuten litium-, natrium- tai kaliumhydroksidiä.

"Vahva emäs" tarkoittaa vedetöntä emästä kuten metallihydridiä tai alkyylilitiumia.

"Metallihydridi" tarkoittaa kaupallisesti saatavaa metallihydridiä kuten litium-, natrium- tai kaliumhydridiä.

"Alkyyllilitium" tarkoittaa alkyyllilitiumreagenssia kuten n-butyylilitium, s-butyylilitium, t-butyylilitium tai metyyllilitium.

"Dehydratoiva liittämisreagenssi" tarkoittaa karbodi-imidiä kuten 1-(3'-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-imidihydrokloridi (DEC) tai disykloheksyylikarbodi-imidi (DCC).

"Aktivoiva reagenssi" tarkoittaa reagenssia, jota käytetään helpottamaan amidisidosten muodostumista, kuten 1-hydroksibentsotriatsoli (HOBT) tai N-hydroksisukkinimidi.

"Halogenidisuola" tarkoittaa halogeenin metallisuolaa kuten natrium-, litium- tai kaliumbromidi.

Hiiliketjut, jotka määritellään E:ssä, F:ssä ja G:ssä, ollessaan substituoituja mahdollisesti substituoiduilla fenyyli- tai heteroaryyliryhmillä, voivat sisältää riippumatonta substituenttiä eri hiiliatomeissa ja/tai disubstituutiota yhdessä hiiliatomissa. Ammattimies ymmärtää, että läsnä olevien kaksois- tai kolmoissidosten lukumäärä, hiiliatomien korvaus ketjussa ja substituenttien läsnäolo ketjun hiiliatomeissa riippuvat kaikki ketjun pituudesta: lyhyemmät hiiliketjut eivät voi sisältää yhtä monia kaksois- tai kolmoissidoksia, hiilenkorvauksia tai substituentteja kuin pitemmät hiiliketjut. Yleensä tyydyttymättömät hiiliketjut sisältävät 1 - 4 kaksois- tai kolmoissidosta, konjugoitua tai konjugoimatonta. Kun hiiliatomit korvataan, läsnä voi olla 1 - 4 korvausryhmää. Samalla lailla, kun ketjussa olevia hiiliatomeja on substituoitu, läsnä voi olla 1 - 4 substituenttia.

Esimerkkejä alkyyliketjuista ovat metyyli, etyyli, propyyli, butyyli ja dekyyli.

Esimerkkejä tyydyttymättömistä ryhmistä E, F ja G ovat etyleeni ja asetyleeni.

Esimerkkejä ryhmistä E, F ja G, joissa ketjussa olevia hiiliatomeja on korvattu, ovat $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ja $-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$.

Keksinnön mukaisissa yhdisteissä on ainakin yksi asymmetrinen hiiliatomi, ja sen vuoksi kaikki isomeerit, mukaan lukien diastereomeerit ja rotaatioisomeerit ajatellaan keksinnön osaksi. Keksintöön luetaan mukaan d- ja l-isomeerit sekä puhtaassa muodossa että seoksena, mukaan lukien raseemisina seoksina. Isomeerejä voidaan valmistaa käyttämällä tavanomaisia tekniikkoja, joko saattamalla enantiomeerisiä lähtöaineita reagoimaan tai erottamalla kaavan I tai II mukaisen yhdisteen isomeerejä.

Isomeereihin voidaan lukea mukaan geometrisiä isomeerejä, esimerkiksi kun E, F tai G sisältää kaksoissidoksen. Keksintö ottaa huomioon kaikki tällaiset isomeerit.

Ammattimiehet ymmärtävät, että joillain kaavojen I ja II mukaisista yhdisteistä toisella isomeerillä on suurempi farmakologinen aktiivisuus kuin toisella isomeerillä.

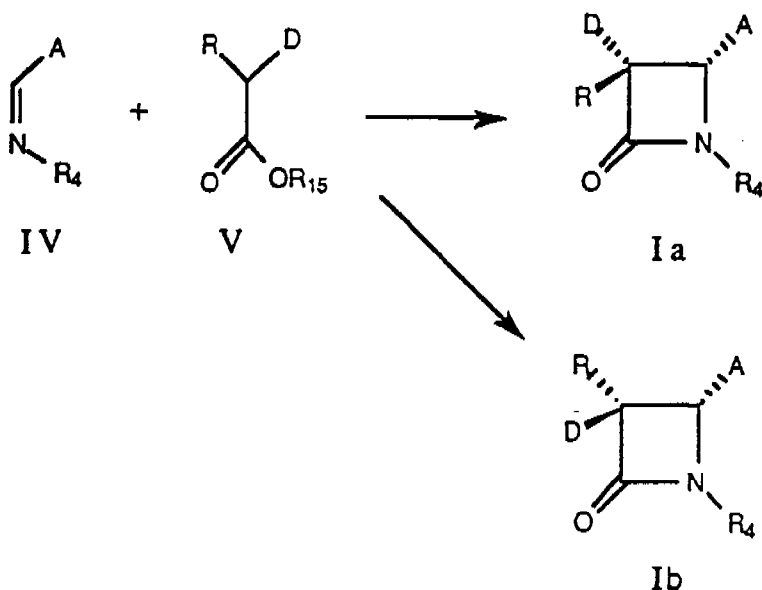
Keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa on aminoryhmä, voivat muodostaa farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja orgaanisten ja epäorgaanisten happojen kanssa. Esimerkkejä sopivista hapoista suolanmuodostusta varten ovat suola-, rikki-, fosfori-, etikka-, sitruuna-, oksaali-, maloni-, salisyyl-, omena-, fumaari-, meripihka-, askorbiini-, maleiini-, metaanisulfonyli- ja muut ammattimiesten hyvin tuntemat mineraali- ja karboksyylihapot. Suola muodostetaan saattamalla vapaan emäsmuodon kontaktiin suolan muodostukseen riittävän määrän kanssa haluttua happoa. Vapaa emäs voidaan regeneroida käsittelemällä suolan

sopivalla laimealla emäksen vesiliuoksella kuten laimealla natriumbikarbonaatin vesiliuoksella. Vapaa emäsmuoto eroaa vastaavasta suolamuodostaan jonkin verran määrättyjen fysikaalisten ominaisuuksien kuten poolisiin liuottimiin liukoisuuden suhteen, mutta suola on keksinnön tarkoituksiin muuten samanarvoinen vastaavien vapaiden emäsmuotojensa kanssa.

Määrätyt keksinnön mukaiset yhdisteet ovat happamia (esimerkiksi ne yhdisteet, joissa on karboksyyli-ryhmä). Nämä yhdisteet muodostavat farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja epäorgaanisten ja orgaanisten emästen kanssa. Esimerkkejä tällaisista suoloista ovat natrium-, kalium-, kalsium-, aluminium-, kulta- ja hopeasuolat. Mukaan luetaan myös suolat, jotka on muodostettu farmaseuttisesti hyväksyttävien amiinien kuten ammoniakkin, alkyyliamiinien, hydroksialkyyliamiinien; N-metyyli-glukamiinin ja vastaavien kanssa.

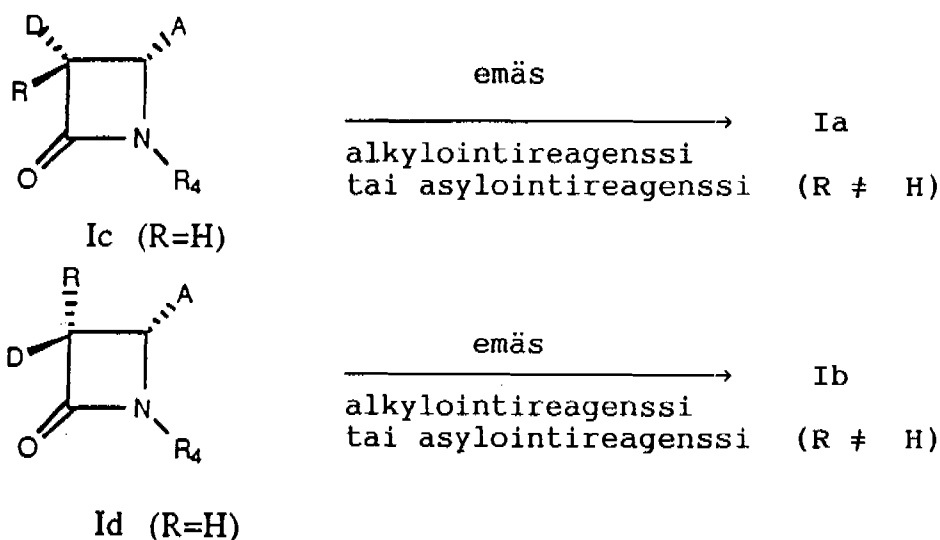
Kaavojen I ja II mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa useilla tunnetuilla menetelmillä, ja erityisesti yhdisteet, joilla on trans-stereokemia, voidaan valmistaa uudella menetelmällä D, joka kuvataan julkaisussa US-07/734,426, jätetty 23. heinäkuuta 1991, tai uudella menetelmällä F.

Menetelmä A:



Kaavan Ia ja Ib mukaiset yhdisteet, jossa A, D, R ja R₄ ovat edellä määritellyt, voidaan valmistaa käsittelemällä siten, että kaavan V mukainen esteri, jossa R₁₅ on alempi alkyyli kuten etyyli tai kiraalinen ryhmä kuten mentyyli tai 10-(di-isopropyylisulfonamido)isobornyyli, käsitellään vahvalla emäksellä kuten litiumdi-isopropyyliamidi sopivassa liuottimessa kuten tetrahydrofuraani (THF) -78°C:ssa. Mahdollisesti voidaan lisätä apuliuottimena heksametyylifosforihappotriamidia (HMPA). Lisätään kaavan IV mukaista imiiniä, ja reaktioseos lämmitetään huoneenlämpötilaan ja tuote eristetään tavanomaisia puhdistustekniikkoja käyttämällä. Kun käytetään kaavan V mukaista kiraalista esteriä, tulokseksi saatu kaavan Ia tai Ib mukainen yhdiste ei ole raseeminen.

Menetelmä B:



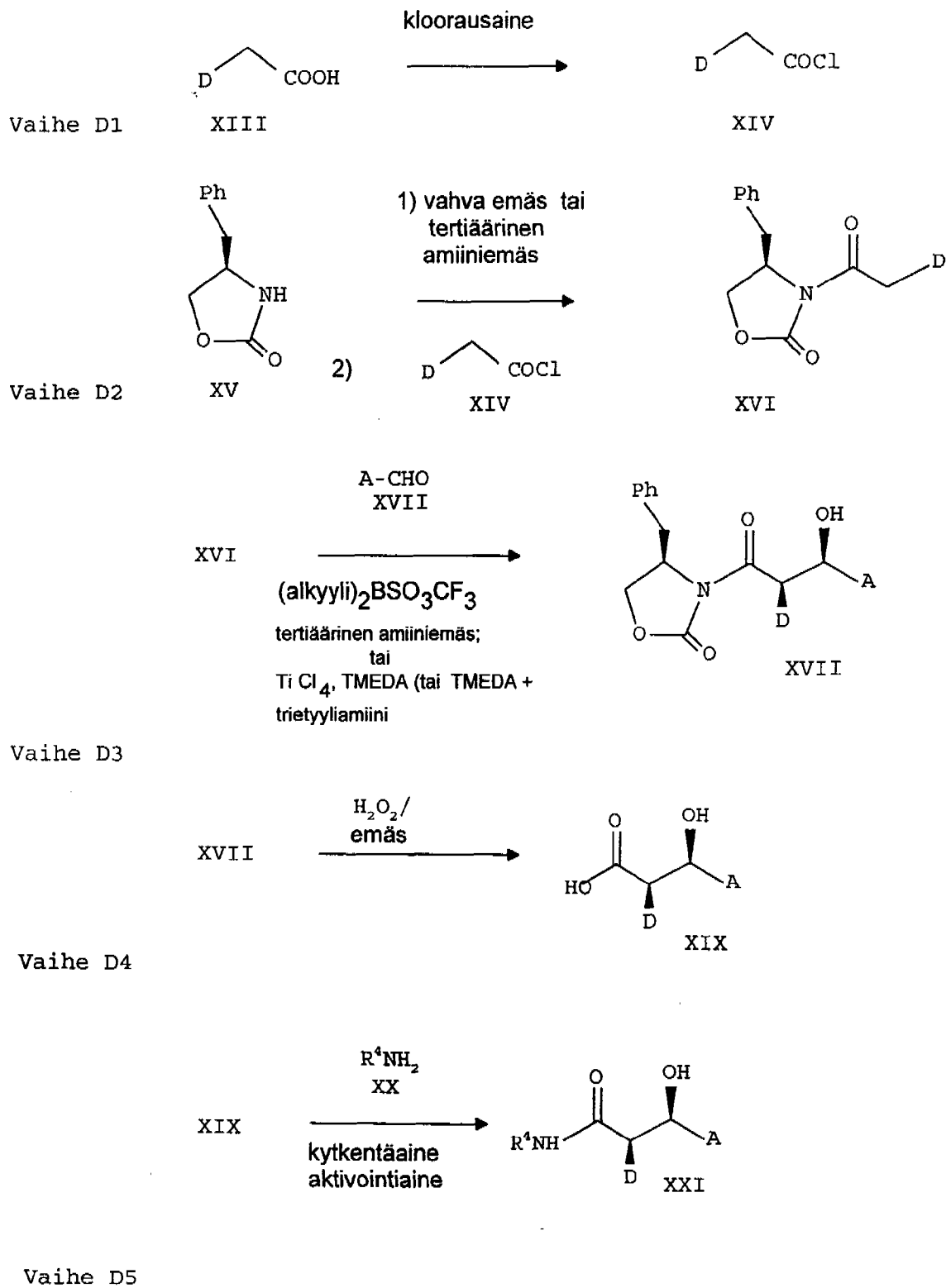
Kaavan Ic tai Id mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa kaavan Ia tai Ib mukaisiksi yhdisteiksi käsittelemällä vahvalla emäksellä kuten litiumdi-isopropyyliamidilla sopivassa liuottimessa kuten THF HMPA:n läsnä ollessa tai puuttuessa -78°C:ssa, minkä jälkeen lisätään alkylointireagenssia R-R₁₇, tai asylointireagenssia kuten R-C(O)O-alkyyli tai R-C(O)Cl, jossa R on edellä määriteltä, paitsi että R ei ole vety, ja R₁₇ on poistuva ryhmä kuten bromi tai jodi.

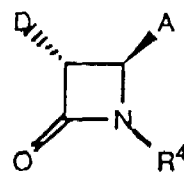
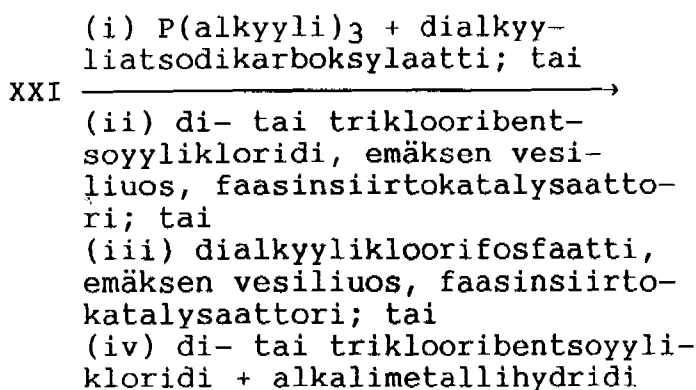
Menetelmä B':

Kaavan Id mukainen trans-yhdiste voidaan muuttaa kaavan Ic mukaiseksi vastaavaksi cis-yhdisteeksi käyttämällä edellä olevaa menetelmää B, mutta käyttämällä alkylointireagenssin sijasta protonilähdettä kuten etikkahappoa.

Menetelmä C:

Kaavan Id mukaiset trans-yhdisteet, joissa R on vety ja A, D ja R₄ ovat edellä määritellyt, voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan Ic mukaisia cis-yhdisteitä sopivassa liuottimessa kuten THF:ssä vahvalla emäksellä kuten litiumdi-isopropyyliamidi tai kalium-t-butoksidi. Ammattimiehet ymmärtävät, että koska menetelmän C reaktio-olosuhteet voivat olla samanlaiset kuin menetelmän A, menetelmä A olosuhteissa tapahtuu toisinaan in situ cis-isomeerin muuttumista trans-isomeeriksi.

Menetelmä D



Vaihe D6

Menetelmä D vaiheessa D1 kaavan XIII mukainen karboksyylihappo käsitellään kloorausreagenssilla, esimerkiksi tionyylikloridilla tai oksalyylikloridilla kuivassa ilmakehässä, paljaaltaan tai sopivassa inertissä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi tolueenissa, 70°C:ssa, jolloin muodostuu kaavan XIV mukainen yhdiste.

Vaiheessa D2 kaavan XV mukainen yhdiste muutetaan kaavan XVI mukaiseksi yhdisteeksi 2-vaiheisessa reaktiossa, deprotonoimalla ensiksi vahvalla emäksellä kuten alkyyllilitium, esimerkiksi n-butyylilitium, tai metallihydridillä, esimerkiksi natriumhydridillä, tai tertiäärisellä amiiniemäksellä kuten trietyyliamiini, sopivassa vedettömässä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi kuivassa THF:ssä, kuivassa, inertissä ilmakehässä, esimerkiksi työssä, noin 0 – noin -85°C:ssa, edullisesti noin -78°C:ssa, ajanjakson noin 30 – 90 min, edullisesti noin 60 min ajan, ja toiseksi saattamalla tulokseksi saadun anionin reagoimaan, eristämättä, kaavan XIV mukaisen yhdisteen kanssa sopivassa vedettömässä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi kuivassa THF:ssä kuivassa, inertissä ilmakehässä, esimerkiksi työssä noin -50 – -85°C:ssa, edullisesti noin -78°C:ssa ajanjakson noin 30 – noin 60 min, edullisesti noin 45 min, minkä jälkeen seuraa jatkettu reaktio noin -10 – 10°C:ssa, edullisesti noin 0°C:ssa, ajanjakson noin 30 – 90 min, edullisesti noin 60 min, eristäen sitten uuttamalla tuotteen, kaavan XVI mukaisen yhdisteen.

Vaiheessa D3 yhdiste XVI käsitellään dialkyylibooritriflaattilla, esimerkiksi di-n-butylibooritriflaattilla ($\text{Bu}_2\text{BSO}_3\text{CF}_3$), sopivassa inertissä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi CH_2Cl_2 :ssa, inertissä ilmakehässä, esimerkiksi työssä noin $-60 - 10^\circ\text{C}$:ssa, edullisesti noin $-10 - 0^\circ\text{C}$:ssa ajanjakson noin 10 min. Lisätään tertiääristä emästä, esimerkiksi di-isopropyllietyyliamiinia noin $-10 - 0^\circ\text{C}$:ssa, edullisesti $-6 - -3^\circ\text{C}$:ssa noin 20 - 40 min ajan, edullisesti noin 30 min ajan. Seosta sekoitetaan noin $-50 - -85^\circ\text{C}$:ssa, edullisesti noin -78°C :ssa, edullisesti noin 30 min ajan, sitten se käsitellään kaavan XVII mukaisella yhdisteellä XVII noin $-50 - -85^\circ\text{C}$:ssa, edullisesti noin -78°C :ssa noin 20 - noin 40 min ajan, edullisesti noin 30 min ajan. Seosta sekoitetaan noin $-10 - 5^\circ\text{C}$:ssa, edullisesti noin 0°C :ssa noin 30 - 90 min ajan, edullisesti noin 60 min ajan, sitten sammutetaan vesipohjaisella puskuriliuoksella, pH 7, esimerkiksi KH_2PO_4 :n ja NaOH :n vesiliuoksella, ja käsitellään metanolilla ja vetyperoksidilla, edullisesti 30-%:isella vetyperoksidilla noin $-5 - 5^\circ\text{C}$:ssa, edullisesti noin 0°C :ssa noin 1 tunnin ajan. Tuote eristetään uuttamalla ja kiteytetään sopivasta liuottimesta, esimerkiksi heksaani/etyyliasetaatista, jolloin saadaan kaavan XVIII mukainen yhdiste.

Vaihtoehtoisesti vaihe D3 käsittää kaavan XVI mukaisen yhdisteen käsittelyn titaanitetrakloridilla (TiCl_4) sopivassa inertissä liuottimessa, esimerkiksi CH_2Cl_2 :ssa, noin $-60 - 0^\circ\text{C}$:ssa, edullisesti noin $-25 - -15^\circ\text{C}$:ssa noin 10 min ajan. Lisätään hitaasti noin 10 min aikana tetrametyylietyleenidiamiinia (TMEDA) tai TMEDA:n ja trietyyliamiinin yhdistelmää pitäen lämpötilan noin $-25 - -10^\circ\text{C}$:ssa. Seosta sekoitetaan noin $-25 - -10^\circ\text{C}$:ssa, edullisesti noin $-15 - -10^\circ\text{C}$:ssa ajan 30 - 90 min, edullisesti noin 60 min, sitten käsitellään kaavan XVII mukaisella yhdisteellä. Seosta sekoitetaan noin $-25 - -10^\circ\text{C}$:ssa, edullisesti noin $-15 - -10^\circ\text{C}$:ssa ajan 30 - 90 min, edullisesti noin 60 min, sitten sekoitetaan 30 - 60 min, edullisesti noin 40 min ajan lämmittäen samalla

noin 0 - 10°C:seen, edullisesti noin 10°C:seen. Seos sammutetaan viinihapon vesiliuoksella, edullisesti liuoksella, jossa on noin 10 % viinihappoa vedessä. Sitten tuote eristetään uuttamalla sopivalla liuottimella, esimerkiksi etyyliasetaatilla ja uudelleenkiteytetään sopivasta liuottimesta kuten etyyliasetaatii/heksaani, jolloin saadaan kaavan XVIII mukainen yhdiste. Vaiheessa D4 kaavan XVIII mukainen yhdiste käsitellään vetyperoksidilla, edullisesti 30-%:isella vetyperoksidilla, inertissä liuottimessa, esimerkiksi THF/vedessä noin -5 - 5°C:ssa, edullisesti noin 0°C:ssa noin 10 - 20 min, edullisesti noin 15 min ajan, sitten käsitellään emäksellä, esimerkiksi litiumhydroksidilla noin -5 - 5°C:ssa, edullisesti noin 0°C:ssa, kunnes jäljellä ei enää ole lähtöainetta ohutlevykromatografialla (TLC) määritettynä, noin 2 - 4 tunnin, edullisesti noin 3 tunnin kuluttua. Ylimääräinen perhappo pelkistetään lisäämällä seokseen hitaasti natriumsulfiitin vesiliuosta noin 30 - 90 min, edullisesti noin 70 min aikana. Liuottimen pääosa poistetaan tyhjössä, ja jäännös laimennetaan vedellä. Kaavan IV mukainen yhdiste otetaan talteen seoksesta uuttamalla sopivalla inertillä orgaanisella liuottimella, esimerkiksi tolueenilla. Jäljelle jäävä vesipohjainen liuos säädetään suolahappoa käyttäen happamaksi pH-arvoon noin 2,0 - 3,0, edullisesti pH-arvoon noin 2,4. Tuote eristetään uuttamalla käyttäen sopivaa inerttiä orgaanista liuotinta, esimerkiksi etyyliasetaatia, jolloin saadaan kaavan XIX mukainen yhdiste.

Vaiheessa D5 kaavan XIX mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan XX mukaisen yhdisteen, dehydratoivan liittämisreagenssin, esimerkiksi disykloheksyylikarbodiimidin (DCC) ja aktiivointireagenssin, esimerkiksi 1-hydroksibentsotriatsolin (HOBT) kanssa sopivassa inertissä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa tai asetonitriilissä noin 25 - 50°C:ssa, edullisesti noin 40°C:ssa. Reaktiota jatketaan kunnes lähtöaine on kulunut, TLC:llä määritettynä, noin 4 tun-

nissa. Tuote eristetään uuttamalla, jolloin saadaan kaavan XXI mukainen yhdiste.

Vaiheessa D6 kaavan XXI mukainen yhdiste syklistetaan käsittelemällä trifenyylifosfiinilla tai edullisesti trialkyylifosfiinilla, esimerkiksi tri-n-butyylifosfiinilla ja dialkyyliatsodikarboksylaatilla, esimerkiksi dietyyliatsodikarboksylaatilla (DEAD) sopivassa vedettömässä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi kuivassa THF:ssä kuivassa inertissä ilmakehässä, esimerkiksi työssä noin $-5 - -85^{\circ}\text{C}$:ssa, edullisesti noin -70°C :ssa noin 1 - 3 tuntia, edullisesti noin 2 tuntia. Sitten reaktiota jatketaan suunnilleen huoneenlämpötilassa noin 12 - 24 tunnin ajan. Tuote puhdistetaan preparatiivisella HPLC:llä (high performance liquid chromatography), jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jolla on suhteellinen trans-stereokemia. Tributyylifosfiinin käyttö antaa tässä vaiheessa merkittävästi korkeammat reaktion saannot kuin trifenyylifosfiinia käyttäen saatavat.

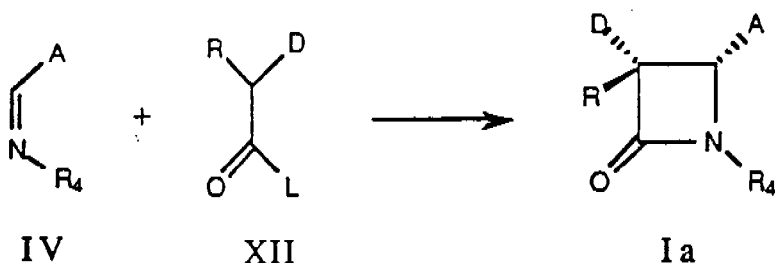
Vaihtoehtoisesti vaihe D6 käsittää kaavan XXI ja sopivan faasisiirtokatalysaattorin, esimerkiksi tetra-n-butyyliammoniumvetysulfaatin yhdistämisen sopivassa liuottimessa kuten metyleenikloridi. Seosta sekoitetaan jäähdyttäen samalla noin $0 - 20^{\circ}\text{C}$:seen, edullisesti noin $10 - 20^{\circ}\text{C}$:seen, sitten käsitellään vesipohjaisella emäksellä kuten alkalimetallihydroksidilla, edullisesti 50-%:isella natriumhydroksidin vesiliuoksella. Lisätään hitaasti 20 - 60 min, edullisesti noin 30 min aikana di- tai triklooribentsoyylikloridia, edullisesti 2,6-diklooribentsoyylikloridia tai 2,4,6-triklooribentsoyylikloridia. Seosta sekoitetaan noin $0 - 25^{\circ}\text{C}$:ssa, edullisesti noin $15 - 20^{\circ}\text{C}$:ssa ajan 2 - 4 tuntia, edullisesti noin 3 tuntia, sitten kaadetaan kylmään veteen. Orgaaninen kerros erotetaan ja pestään vedellä neutraaliin pH-arvoon. Di- tai triklooribentsoaattituote eristetään kiteyttämällä metyleenikloridi/heptaanista. Di- tai triklooribentsoaattituote yhdistetään

sopivan faasinsiirtokatalysaattorin, esimerkiksi bentsyylietrietyyliammoniumkloridin kanssa sopivassa liuottimessa kuten metyleenikloridin ja metyyli-t-butyylieetterin seoksessa. Seosta sekoitetaan noin 0 - 25°C:ssa, edullisesti noin 15 - 20°C:ssa, ja käsitellään vesipohjaisella emäksellä, esimerkiksi alkalimetallihydroksidilla, edullisesti 50-%:isella natriumhydroksidin vesiliuoksella. Kun on sekoitettu noin 2 - 6 tuntia, edullisesti noin 4 tuntia, seos kaadetaan jääveetee. Orgaaninen kerrosa pestään vedellä neutraaliin pH-arvoon. Tuote eristetään poistamalla liuottimen, sitten puhdistetaan kromatografialla ja uudelleenkiteyttämällä sopivasta liuottimesta, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jolla on suhteellinen trans-stereokemia.

Eräs kolmas vaiheen D6 vaihtoehto käsittää kaavan XXI mukaisen yhdisteen käsittelyn sopivassa liuottimessa kuten CH_2Cl_2 :ssa dialkyylikloorifosfaatilla, edullisesti dietyylikloorifosfaatilla ja emäksen vesiliuoksella kuten alkalimetallihydroksidilla, edullisesti 50-%:isella natriumhydroksidin vesiliuoksella faasinsiirtokatalysaattorin kuten tetra-n-butyyliammoniumvetysulfaatin tai bentsyylietrietyyliammoniumkloridin läsnä ollessa.

Eräs toinen vaiheen D6 vaihtoehto käsittää kaavan XXI mukaisen yhdisteen saattamisen reagoimaan di- tai triklooribentsoylikloridin, edullisesti 2,6-diklooribentsoylikloridin tai 2,4,6-triklooribentsoylikloridin ja sopivan emäksen kuten natriumhydridin kanssa sopivassa liuottimessa kuten CH_2Cl_2 ja/tai dimetyyliformamidi. Tuote eristetään ja puhdistetaan kromatografialla, minkä jälkeen seuraa kiteytys sopivasta liuottimesta, esimerkiksi eetteri/heksaanista.

Kaavojen XIII, XV, XVII ja XX mukaiset lähtöaineyhdisteet ovat kaikki joko kaupallisesti saatavia tai tekniikan tasolla hyvin tunnettuja ja voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä.

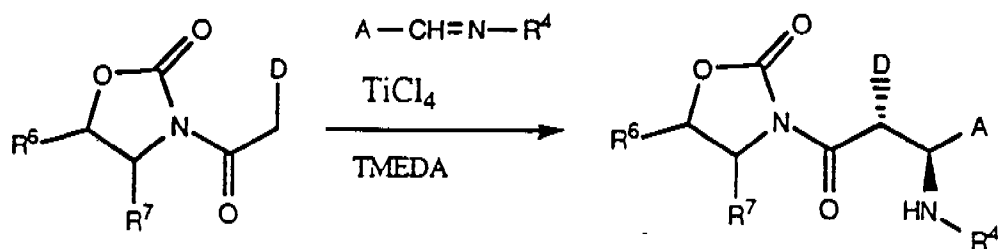
Menetelmä E:

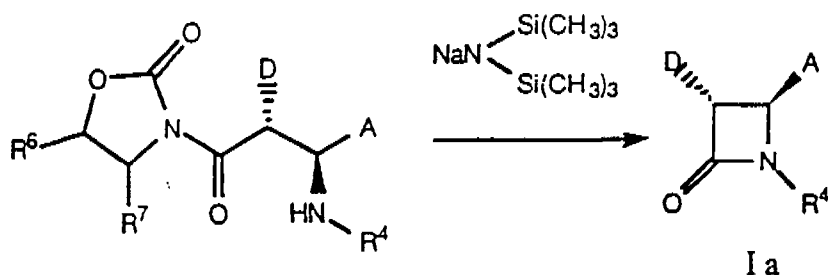
Kaavan Ia mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa myös käsittelemällä kaavan IV mukaista imiiniä kaavan XII mukaisella aktivoitulla karboksyylihappojohdannaisella emäksen kuten trietyyliamiinin, tributyyliamiinin tai dietyyli-isopropyyliamiinin läsnä ollessa inertissä liuottimessa kuten CH_2Cl_2 , heptaani tai tolueeni. Esimerkkejä kaavan XII mukaisista aktivoituista karboksyylihappojohdannaisista ovat mm. happokloridit ($\text{L} = \text{Cl}$), sekahappoanhydridit, jotka on muodostettu fenyylifosforodikloridaatin ($\text{L} = \text{OP}(\text{O})(\text{Cl})\text{OPh}$) kanssa, ja N-metyylipyridinium-esterit, jotka on muodostettu hapon reaktiolla N-metyyli-2-klooripyridiumjodidin ($\text{L} = 2\text{-oksi-N-metyylipyridiniumjodidi}$) kanssa.

Kaavojen IV ja V mukaiset lähtöaineet ovat tunnettuja tai voidaan valmistaa tekniikan tasolla hyvin tunnetuilla menetelmillä.

Menetelmä F:

Vaihe F1





Vaihe F2

Vaiheessa F1 kaavan XVI mukainen yhdiste (menetelmän D vaiheesta 2) liuotetaan sopivaan liuottimeen, esimerkiksi metyleenikloridiin, sitten käsitellään titaanitetrafluoridilla noin $-60 - 0^{\circ}\text{C}$:ssa, edullisesti noin $-25 - -15^{\circ}\text{C}$:ssa, kuivassa, inertissä ilmakehässä, edullisesti työssä ajan noin 5 min. Lisätään TMEDA:a, ja seosta sekoitetaan noin $-60 - -10^{\circ}\text{C}$:ssa, edullisesti noin $-25 - -20^{\circ}\text{C}$:ssa ajan noin 1 tunti. Imiini ($\text{A}-\text{CH}=\text{N}-\text{R}^4$) lisätään hitaasti 20 - 40 min, edullisesti noin 30 min aikana, ja seosta sekoitetaan noin $-60 - 0^{\circ}\text{C}$:ssa, edullisesti noin $-25 - -15^{\circ}\text{C}$:ssa 20 - 40 min, edullisesti noin 30 min ajan. Sitten seos lämmitetään noin 0°C :seen, ja reaktiota seurataan HPLC:llä, kunnes se on edennyt loppuun. Sitten seos kaadetaan viinihapon vesiliuokseen, edullisesti 10-%:iseen viinihappoon. Tuote eristetään uuttamalla sopivalla liuottimella, esimerkiksi etyyliasetaatilla, sitten puhdistetaan kiteyttämällä.

Vaiheessa F2 vaiheen F1 tuote käsitellään vahvalla nukleofiilisella emäksellä, kuten natrium- tai litiumbistrimetyylisilyyliamidilla sopivassa inertissä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi CH_2Cl_2 :ssa noin $-20 - 10^{\circ}\text{C}$:ssa, edullisesti noin 0°C :ssa. Seosta sekoitetaan lämmittäen samalla vähitellen noin $20 - 25^{\circ}\text{C}$:seen, sitten tarkkaillaan HPLC:llä kunnes lähtöaine on kadonnut, tyypillisesti 1 - 2 tunnin kuluttua. Reaktioseos kaadetaan viinihapon vesiliuokseen, edullisesti 10-%:iseen viinihappoon, ja tuote eristetään orgaanisesta kerroksesta.

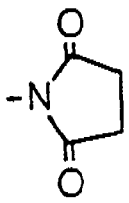
Kaavan $A-CH=N-R^4$ voidaan valmistaa kaavan $A-CHO$ mukaisista aldehydeistä ja kaavan R^4-NH_2 mukaisista amiineista tekniikan tasolla hyvin tunnetuilla menetelmillä. Kaavan $A-CHO$ mukaiset aldehydit ja kaavan R^4-NH_2 mukaiset amiinit ovat kaupallisesti saatavia tai voidaan valmistaa tunnetuilla menettelytavoilla.

Kaavan II mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa samanlaisilla menetelmillä kuin kaavan I mukaisille yhdisteille kuvatut.

Ammattimiehille on myös selvää, ja seuraaviin esimerkkeihin viitaten, että kaavojen I ja II mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa kaavan I tai II mukaisiksi eri yhdisteiksi hyvin tunnetuilla menetelmillä. Esimerkiksi kaavan I mukainen yhdiste, jossa A sisältää kaksois- tai kolmoissidoksen, tai kaavan II mukainen yhdiste, jossa G sisältää kaksois- tai kolmoissidoksen, voidaan muuttaa vastaavaksi tyydyttyneeksi yhdisteeksi käsittelemällä vetykaasulla katalysaattorin kuten hiilellä olevan palladiumin tai platinan läsnä ollessa.

Reaktiiviset ryhmät, jotka eivät osallistu edellä oleviin menetelmiin, voidaan suojata reaktioiden aikana tavanomaisilla suojaryhmillä, jotka voidaan poistaa reaktion jälkeen standardimenettelytavoilla. Seuraavassa taulukossa 3 esitetään joitain tyypillisiä suojaryhmiä:

Taulukko 3

Suojattava ryhmä	Suojattava ryhmä ja suojaryhmä
-COOH	-COO-alkyyli, -COO-bentsyyli, -COO-fenyyli
$\begin{array}{c} \backslash \\ \text{NH} \\ / \end{array}$	$\begin{array}{c} \backslash \\ \text{NCO-alkyyli, NCO-bentsyyli, NCO-fenyyli,} \\ / \end{array}$ $\begin{array}{c} \backslash \\ \text{NCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si(CH}_3)_3, \text{ NC(O)OC(CH}_3)_3, \\ / \end{array}$ $\begin{array}{c} \backslash \\ \text{N-bentsyyli, NSi(CH}_3)_3, \text{ NSi(CH}_3)_2\text{C(CH}_3)_3 \\ / \end{array}$
-NH ₂	
-OH	-OCH ₃ , -OSi(CH ₃) ₃ , -OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃

Olemme keksineet, että keksinnön mukaiset yhdisteet alentavat seerumin lipiditasoja, erityisesti seerumin kolesterolitasoja. Keksinnön mukaisten yhdisteiden on keksitty estävän kolesterolin imeytymistä suolessa ja vähentävän merkittävästi maksan kolesteryyliesterien muodostusta eläinmalleissa. Jotkin yhdisteet myös estävät ACAT:tä in vitro. Siten keksinnön mukaiset yhdisteet ovat hypokolesteroleemisia aineita johtuen niiden kyvystä estää kolesterolin esteröitymistä ja/tai imeytymistä suoletta; sen vuoksi ne ovat käyttökelpoisia valtimonkovetus-taudin hoidossa ja ennaltaestossa nisäkkäillä, erityisesti ihmisillä.

Yhdistenäkökannan lisäksi tämä keksintö koskee sen vuoksi myös menetelmää seerumin kolesterolitasojen alentamiseksi, jossa

menetelmässä annetaan sellaista hoitoa tarvitsevalle nisäk-
källe hypokolesteroleemisesti tehokas määrä keksinnön kaavan I
tai II mukaista yhdistettä. Edullisesti yhdiste annetaan farma-
seuttisesti hyväksyttävässä väliaineessa, joka soveltuu oraali-
seen antoon.

Kaavan I tai II mukaisten yhdisteiden aktiivisuus in vitro ja
in vivo voidaan määrittää seuraavilla menettelytavoilla.

ACAT-määrittäminen (in vitro)

Tämä määrittäminen mittaa ACAT:n aktiivisuutta mittaamalla tritioi-
dun öljyhapon ACAT-välitteisen siirron asyyli-CoA:sta koleste-
roliin, jolloin saadaan leimattua kolesteryylioleaattia. ACAT-
lähteenä käytetään rotan maksan mikrosomeja. Määrittäykset suori-
tetaan pyöreäpohjaisilla mikrotiitterilevyillä käyttäen koko-
naisinkubointitilavuutta 50 µl. Kukin inkubointikaivo vastaan-
ottaa 10 µl määrittäyspuskuriin (0,5 M KHPO₄, 10 µM ditiotreito-
lia, pH 7,4), 7,5 µl 40-mg/ml BSA:ta (naudan seerumialbumiini)
ja 12,5 µg mikrosomiproteiinia. Testiyhdiste (riittävässä mää-
rässä lopullisen konsentraation säätämiseksi välille
0,1 - 25 µM), vertailuyhdiste tai väliainekontrolli lisätään,
ja lopullinen tilavuus säädetään 47 µl:ksi. Sitten mikrotiitte-
rilevyä kellutetaan 15 min ajan 37°C:ssa olevan vesihauteen
pinnalla. Inkuboinnit käynnistetään lisäämällä 3 µl ³H-asyyli-
CoA:ta [1 µCi/kaivo (37 kBq/kaivo), lopullinen konsentraatio
10 µM asyyli-CoA:ta]. Sitten levy palautetaan vesihauteeseen
15 minuutiksi. Sitten inkuboinnit lopetetaan lisäämällä 15 µl
kustakin inkuboinnista yksittäisiin riveihin ohutkerroslevylle
(Silica Gel GF 20 x 20 cm). Standardeja lisätään useihin rivei-
hin niin, että kolesteryylliväyhyke voidaan tunnistaa. Kuivaami-
sen jälkeen levyt eluoidaan 90:10:1 petrolieetteri:dietyylieet-
teri:etikkahapolla. Standardit tehdään näkyviksi jodihöyryllä,
ja kolesteryylliesteriä vastaavat alueet kaavitaan 7-ml neste-
tukepulloihin. Kuhunkin pulloon lisätään 4 ml nestetuke-

reagenssia, ja radioaktiivisuus kvantisoidaan. Taustasäteily määritetään keitetyillä kontrolleilla. Täysi aktiivisuus määritetään aktiivisuudella väliaineen läsnä ollessa. Esto-% lasketaan vähentämällä taustan kontrollista ja testinäytteistä, ja testi-arvo lasketaan %-osuutena kontrollista. IC₅₀-määrityksiä varten esto piirretään lääkeannoksen funktiona log-asteikolle, ja määritetään konsentraatio, jolla saavutetaan 50-%:inen esto.

Hypolipideemisten aineiden määrittäminen in vivo hyperlipideemistä hamsteria käyttäen

Hamsterit erotetaan kuuden ryhmään, ja niille annetaan 7 päivän ajan kontrolloitua kolesteroliruokavaliota (Purina Chow #5001, joka sisältää 0,5 % kolesterolia). Ruokavalion kulutusta tarkkaillaan testiyhdisteistä huolimatta tapahtuvan ruokavalion kolesterolille altistuksen määrittämiseksi. Eläimille annostellaan testiyhdistettä kerran päivässä alkaen ruokavalion aloituksen yhteydessä. Annostelu tapahtuu antaen oraalisesti letkulla 0,2 ml maissiöljyä yksinään (kontrolliryhmä) tai testiyhdisteen liuosta (tai suspensiota) maissiöljyssä. Kaikki kuolemaisillaan olevat tai heikossa fysikaalisessa tilassa olevat eläimet tapetaan. Seitsemän päivän jälkeen eläimet nukutetaan injisoimalla lihaksensisäisesti ketamiinia, ja tapetaan kaulan katkaisemalla. Kerätään plasman lipidianalyysiä varten verta tyhjiöllisiin putkiin (vacutainer tubes), jotka sisältävät EDTA:ta, ja maksa leikataan kudoslipidianalyysiä varten. Tiedot esitetään lipidin alenemis-%:na kontrolliin verrattuna.

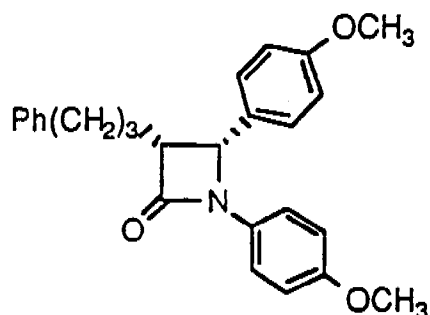
Keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta, joka sisältää keksinnön kaavan I tai II mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää väliainetta. Kaavan I ja II mukaiset yhdisteet voidaan antaa millä hyvänsä tavanomaisella annostelumuodolla kuten kapselit, jauheet, lääkepussit, suspensiot tai liuokset. Formulaatiot ja farmaseuttiset koostumukset voidaan valmistaa tavanomaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä täyteai-

neita ja lisäaineita ja tavanomaisia tekniikkoja. Tällaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä täyteaineita ja lisäaineita ovat mm. ei-toksiset yhteensopivat täyteaineet, sideaineet, hajoamista edistävät aineet, puskuroimisaineet, säilöntäaineet, hapetuksenestoaineet, voiteluaineet, aromiaineet, sakeutusaineet, väriaineet, emulgoimisaineet ja vastaavat.

Kaavan I tai II mukaisen yhdisteen päivittäinen hypokolesterooleminen annos on noin 7 - 30 mg/kg kehonpainoa päivässä. Sen vuoksi annostaso keskinkertaiselle keholle, jonka paino on 70 kg, on noin 500 - 2 000 mg lääkettä/päivä annettuna yhtenä annoksena tai 2 - 4 jaettuna annoksena. Täsmällisen annoksen määrää kuitenkin hoitava lääkäri, ja se riippuu annetun yhdisteen tehokkuudesta ja potilaan iästä, painosta, tilasta ja vasteesta.

Seuraavat ovat esimerkkejä kaavojen I ja II mukaisten yhdisteiden valmistuksesta. Lueteltu stereokemia on suhteellinen stereokemia, ellei toisin mainita. Käsitteet cis/trans viittaavat suhteellisiin orientaatioihin β -laktaamin 3- ja 4-asemissa kun molemmat ovat monosubstituoituja (ts. R = H).

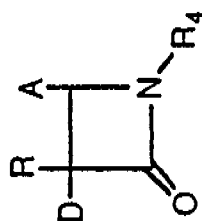
Esimerkki 1



Litiumdi-isopropyyliamidia (LDA) valmistetaan heti liuottamalla 23,96 ml (17,39 g, 172 mmol) di-isopropyyliamiinia 230 ml:aan kuivaa THF:a -78°C :ssa typen alla. Lisätään 103,9 ml (166mmol @ 1,6M heksaanissa) n-butyylilitiumia ja sekoitetaan -78°C :ssa yhden tunnin ajan. Tähän kylmään liuokseen lisätään 32,58 g

(158 mmol) 5-fenyyllivaleriaanahappoetyyliesteriä 195 ml:ssa kuivaa THF:a yli yhden tunnin ajan pitäen reaktiolämpötila alle -65°C :ssa. Sekoitetaan yhden tunnin ajan -78°C :ssa, sitten lisätään 38,13 g (158 mmol) 4-metoksibentsylidiinianisidiinia 350 ml:ssa kuivaa CH_2Cl_2 :a. Reaktion annetaan muuttua hitaasti reaktiolämpötilaan ja muodostunut sakka alkaa liueta liuokseen. Reaktioseosta sekoitetaan 16 tuntia huoneenlämpötilassa. Seos jaetaan 1N vesipitoisen suolahapon (HCl) (1,2 l) ja eetterin (1 l) kesken. Eetterikerros pestään 300 ml:lla 1N HCl:a. Happo-kerrokset yhdistetään ja uutetaan 1 litralla eetteriä. Eeteri-uutteet yhdistetään, kuivataan MgSO_4 :lla ja väkevöidään tyhjössä. Jäännös (35,08 g, 55 %) kiteytetään noin 200 ml:sta etyyliasetaatti-heksaania (1:1), jolloin saadaan 32,05 g raseemista otsikkoyhdistettä vaaleahkona kiteenä, sp.: $90-93^{\circ}\text{C}$.

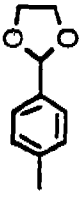
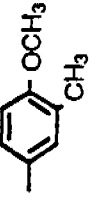
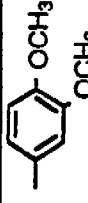
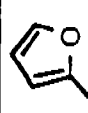
Seuraavia taulukoissa 4 ja 4A esitetyjä yhdisteitä voidaan valmistaa käyttämällä samanlaista menetelmää.

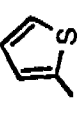
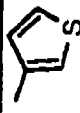
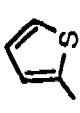


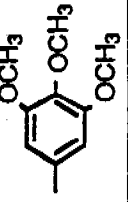
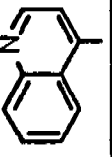
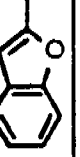
Esim.	D	R	A	Suhteellisen stereokemia	R ₄	Tiedot
1A	C ₆ H ₅ -CH ₂ C(O)-	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	3R,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp.=120.5-122.0°C
1B	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	C ₆ H ₅ -	3R,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp.=120.5-121.5°C
1C	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	C ₆ H ₅ -	3S,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp.=92.0-92.5°C
1D	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	H	C ₆ H ₅ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp.=151-152°C
1E	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	H	C ₆ H ₅ -	3S,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp.=156-158°C
1F	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	C ₆ H ₅ -	4:1 cis - trans	2,4,6-tri-MeO-C ₆ H ₄ -	CI MS: (M+1)432
1G	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	p-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	3S,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp.=116-117°C
1H	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	p-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	3R,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp.=120.5-122.0°C
1I	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	-C ₆ H ₅ CH=CH-	3S,4S	2,4,6-tri-MeO-C ₆ H ₄ -	FAB MS: (M+1)486.2
1J	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH=CH-	3R,4S	2,4,6-tri-MeO-C ₆ H ₄ -	FAB MS: (M+1)486.2

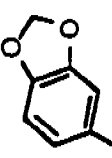
1K	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	C ₆ H ₅ -CH=CH-	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp.=119.5-120.5°C
1L	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	p-OH-C ₆ H ₄ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp.=152.5-155.0°C
1M	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	p-MeO-C ₆ H ₄ - CH=CH-	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp.=86-88°C
1P	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	3-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp.=90.5-91.0°C
1AM	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	p-MeO-C ₆ H ₄ -	trans	3-pyridyl	1H NMR (CDCl ₃) δ 8.41 (s,1H), 8.28(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.20(m, 8H), 6.90(d, 2H), 4.63(s, 1H), 3.80(s, 3H), 3.20(t, 1H), 1.85(m, 4H)
1AN	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	p-MeO-C ₆ H ₄ -	trans	p-CF ₃ O-C ₆ H ₄ -	Alkuaianal. lask.: C=68,56 H=5,31 N=3,08; saatu: C=68,32 H=5,12 N=2,97
1AO	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-MeO-C ₆ H ₄ -	cls	p-Cl-C ₆ H ₄ -	Alkuaianal. lask.: C=73,97 H=5,96 N=3,45 Cl=8,73 saatu: C=73,63 H=5,92 N=3,52 Cl=9,12

1AP	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-MeO- C_6H_4-	cis	p- $CH_3O-C_6H_4-$	Alkuaineanal. lask.: C=81,01 H=7,06 N=3,63; saatu: C=80,97 H=7,06 N=3,74
1AQ	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	cis	p- $C_6H_5O-C_6H_4-$	Alkuaineanal. lask.: C=80,32 H=6,31 N=3,02; saatu: C=80,26 H=6,27 N=3,18
1AR	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	p- $CH_3O-C_6H_4-$	sp.=101.5-102.5°C
1AS	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$(CH_3)_3CSi(CH_3)_2-OCH_2-C_6H_4-$	trans	p- $CH_3O-C_6H_4-$	EIMS (M+1)=516
1AT	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$(CH_3)_3CSi(CH_3)_2-OCH_2-C_6H_4-$	cis	p- $CH_3O-C_6H_4-$	sp.=84-85°C
1AU	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4- $CH_3S-C_6H_4-$	cis	p- $CH_3O-C_6H_4-$	sp.=103-104°C
1AV	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	 $CH_2O(CH_2)_2Si(CH_3)_3$	trans	p- $CH_3O-C_6H_4-$	FABMS (M+1)=492
1AW	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	 $CH_2O(CH_2)_2Si(CH_3)_3$	cis	p- $CH_3O-C_6H_4-$	sp.=108.5-110°C

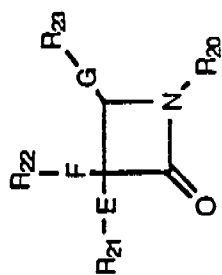
1AX	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H				p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	EIMS (M)=443
1AY	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-((CH ₃) ₂ CH-O)-C ₆ H ₄ -	cis		p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. =96-97°C
1AZ	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-(CH ₃ (CH) ₂ -O)-C ₆ H ₄ -	cis		p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. =96-97°C
1BA	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis		p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. =91.5-92.5°C
1BB	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis		p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. =86.0-87.0°C
1BC	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis		p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. =130.0-131.0°C
1BD	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans		p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. =111.0-112.5°C
1BE	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis		p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. =74.5-75°C
1BF	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans		p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. =79.5-80.5°C
1BG	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	trans		p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. =94.5-96.0°C
1BH	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	cis		p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. =114.0-115.5°C

1BI	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. = 117-120°C
1BJ	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. = 88.5-90.5°C
1BK	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	3-CF ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. = 66.0-68.0°C
1BL	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	3-CF ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	CI MS (M+1) = 456.2
1BM	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. = 124-125°C
1BN	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-(C ₆ H ₅ -CH ₂ -O)-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. = 131-132°C
1BO	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	CH ₃ CH ₂ -O-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. = 84-85°C
1BP	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. = 68-70°C
1BQ	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. = 50-52°C
1BR	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ -O-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. = 71.0-72.5°C
1BS	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-(C ₆ H ₅ -O)-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. = 108-109°C
1BT	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-(C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. = 127.5-128.5°C
1BU	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-(CH ₂ =CH-CH ₂ -O)-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. = 77.0-77.5°C

1BV	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p- $CH_3O-C_6H_4-$	sp.=116-117°C
1BW	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p- $CH_3O-C_6H_4-$	sp.=129.5-130.5°C
1BX	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p- $CH_3O-C_6H_4-$	sp.=170.0-170.5°C
1BY	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-(CH_3CH_2O)- C_6H_4-	cis	C_6H_5-	sp.=89.5-90.0°C
1BZ	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p- $CH_3O-C_6H_4-$	sp.=100-104°C
1CA	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	4- $CH_3O-C_6H_4-$	sp.=91-92°C
1CB	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	cis	(CH_3) ₃ CS(CH_3) ₂ - O- C_6H_4-	sp.=93-94°C
1CC	$C_6H_5-(CH_2)_2-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	cis	4- $CH_3O-C_6H_4-$	sp.=128-129°C
1CD	$C_6H_5-O-(CH_2)_2-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	cis	4- $CH_3O-C_6H_4-$	sp.=120-121°C
1CE	$C_6H_5-(CH_2)_6-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	cis	4- $CH_3O-C_6H_4-$	sp.=80-81°C
1CF	 -(CH_2) ₃ -	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	cis	4- $CH_3O-C_6H_4-$	sp.=101-102°C

1CG	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	Alkuaineanal. lask.: C=71,25 H=5,74 N=3,32; saatu: C=71,34 H=5,73 N=3,43
1CH	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	Alkuaineanal. lask.: C=73,64 H=5,67 N=3,; saatu: C=73,39 H=5,51 N=3,54
1Cl	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₄ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	Alkuaineanal. lask.: C=78,04 H=7,03 N=3,37; saatu: C=77,69 H=6,98 N=3,60
1CM	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp.=104-105.5°C
1CN	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H		cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp.=144.0-144.5°C
1CO	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-((CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₃ -O)- C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp.=92-94°C

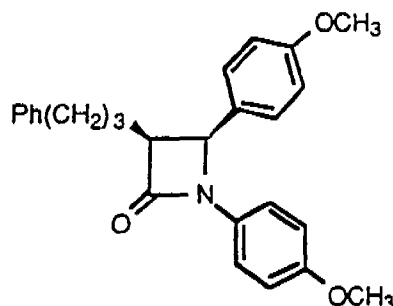
1CP	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	Alkuaineanal. lask.: C=80,83 H=6,78 N=3,77; saatu: C=80,69 H=6,78 N=3,90
-----	--	---	---	-----	---------------------------------	--



Esim.	R ₂₁ -E-	R ₂₂ -F-	R ₂₃ -G-	R ₂₀	Suht. stereo- kemial	Tiedot
1S	C ₁₀ H ₂₁ -	H	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4R	sp.=176.0-177.0°C
1T	C ₁₀ H ₂₁ -	H	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4R	sp.=83.5-84.0°C
1U	C ₁₀ H ₂₁ -	H	C ₆ H ₅ -	2,4,6-tri-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4R	
1V	H	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4S	sp.=158.5-159.0°C
1W	H	i-Pr	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4R	sp.=162-164°C
1X	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4S	sp.=185.0-186.0°C
1Y	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4S	sp.=123.0-124.5°C

1Z	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4S	sp. = 101.0-102.5°C
1AA	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4S	sp. = 73.5-75.0°C
1AB	H	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4R	sp. = 134.0-135.5°C
1AC	cyc-C ₅ H ₁₁	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	8:5 cis/trans seos fenyyl	sp. = 57.5-62.5°C
1AD	H	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4S	sp. = 107-109°C
1AE	H	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	2,4,6-tri-MeO- C ₆ H ₄ -	3R,4R	CI MS: (M+1)342
1AF	H	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ - CH=CH-	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4S	FAB MS: (M+1)307.9
1AG	H	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ - CH=CH-	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4S	sp. = 84-86°C
1AH	H	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4S	sp. = 122-123°C
1AI	H	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4R	sp. = 93-94°C
1AJ	H	CH ₃ CH ₂ -	p-NO ₂ - C ₆ H ₄ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4R	sp. = 115-116°C
1AK	H	CH ₃ CH ₂ -	4-NO ₂ - C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4R	sp. = 101-102°C
1AL	H	CH ₃ CH ₂ -	4-MeO- C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4S	sp. = 96-103°C

1CJ	(CH ₃) ₂ N-	H	4-MeO-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	cis	sp. = 115-117°C
1CK	C ₆ H ₅ -	CH ₃ CH ₂ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	trans	sp. = 56-58°C
1CL	C ₁₀ H ₂₁ -	H	4-MeO-C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	cis	Alkuaineanal. lask.: C=76,56 H=8,80 N=3,31 saatu: C=76,60 H=8,77 N=3,48

Esimerkki 2

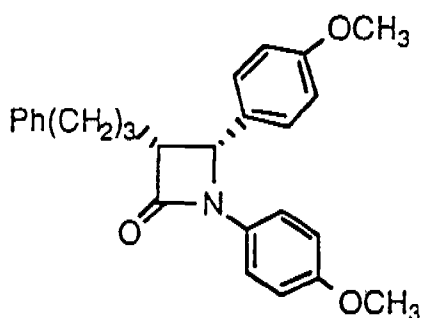
Vaihe 1: 39,1 ml (117,2 mmol) etyyylimagnesiumbromidia lisätään 0°C:seen liuokseen, jossa on 31,00 g (97,6 mmol) (-)-10-(diisopropyyლისulfonamido)isoborneolia (katso Oppolzer, et al, Tet. Lett., 25 (1984), p. 5885) 370 ml:ssa kuivaa THF:a. Seosta sekoitetaan 0,5 tuntia 0°C:ssa, sitten huoneenlämpötilassa 0,5 tuntia. Tähän seokseen lisätään 0°C:ssa 37,74 ml (39,67 g, 117,2 mmol) 5-fenyylivaleriaanahappoanhydridiä ja sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa. Seos kaadetaan 1 litraan puolikylästettyä NaHCO₃:a ja uutetaan kahdesti 800 ml:n annoksella heksaania. Yhdistetyt heksaanikerrokset kuivataan Na₂SO₄:lla ja väkevöidään tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan (57,35 g) kolmella annoksella yli noin 800 g SiO₂:a eluoiden 2 % etyyliasettaatti-CH₂Cl₂:lla, jolloin saadaan haluttua esterä (42,07 g, 90,2 %), FAB MS: (M+1) 479.

Vaihe 2: Käyttäen esimerkin 1 mukaista menetelmää, käsitellään vaiheen 1 esterä pesten eetterikerros 200 ml:lla 1N vesipitoista HCl:a, kuivaten MgSO₄:lla ja väkevöiden tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan yli 1 kg:lla SiO₂:a eluoiden 20 % etyyliasettaatti-heksaanilla, jolloin saadaan 24,19 g (79 %) talteen otettua alkoholia ja 25,66 (66 %) otsikon enantiomeerisesti rikastettua β-laktaamia. Tätä laktaamia voidaan edelleen rikastaa kromatografisesti Chiralcel™ OD-pylväässä (Daicel Chemical Industries, Ltd., Fort Lee, NJ) eluoiden 10 % isopropanoli-heksaaneilla. Saatu enantiomeerisesti puhdas (3S,4S)-yhdiste kiteytetään eetteri-heksaanista, jolloin saadaan valkoista kiinteää ainetta,

sp.: 84–85°C,

$[\alpha]_D^{25} = -98,0^\circ$ (MeOH)

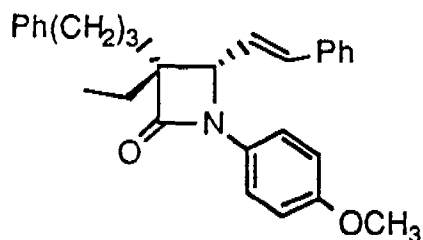
Myös seuraavaa enantiomeerisesti puhdasta (3R,4R)-yhdistettä voidaan valmistaa käyttämällä samanlaista menetelmää (esimerkki 2A):



(sp.: 84–85°C; FAB MS: (M+1) 402,2;

$[\alpha]_D^{25} = +98,0^\circ$ (MeOH))

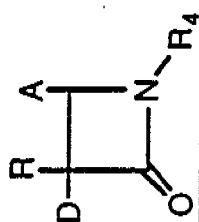
Esimerkki 3



Valmistetaan heti liuos, jossa on litiumisopropyyllisykloheksyyliamidia (LICA) liuottamalla 0,68 ml (0,58 g, 4,11 mmol) isopropyyllisykloheksyyliamiinia 20 ml:aan THF:a -78°C:ssa typen alla. Lisätään 2,58 ml (4,03 mmol) n-butyylilitiumia (1,6M, Aldrich, Milwaukee, WI) ja sekoitetaan -78°C:ssa yhden tunnin ajan. Liuokseen lisätään 1,04 g (2,61 mmol) esimerkin 1K yhdistettä 5 ml:ssa kuivaa THF:a. 2 tunnin kuluttua lisätään -78°C:ssa 2,8 ml (2,89 g, 16 mmol) heksametyylifosforitriamiinia, minkä jälkeen 0,33 ml (641 mg, 4,11 mmol) etyylijodidia -78°C:ssa. Seosta sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa.

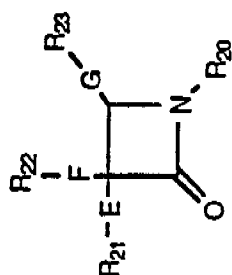
Reaktio sammutetaan 40 ml:lla 1N vesipitoista HCl:a ja uutetaan kahdella 50 ml:n annoksella CH₂Cl₂:a. CH₂Cl₂-kerrokset yhdistetään ja pestään peräkkäin 50 ml:lla 1N vesipitoista HCl:a ja 50 ml:lla Na₂SO₃:a. Kuivataan MgSO₄:lla ja väkevöidään tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan 40 g:lla SiO₂:a eluoiden 20 % etyyliasetatti-heksaanilla, jolloin saadaan 0,95 g (83 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä, FAB MS: (M+1) 426,4.

Myös seuraavia taulukoissa 5 ja 5A esitettyjä yhdisteitä voidaan valmistaa käyttämällä samanlaista menetelmää:

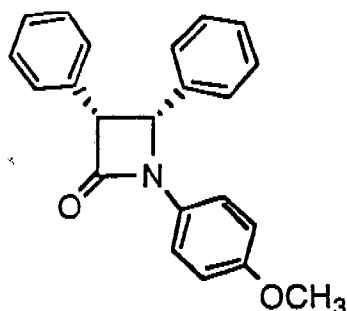


Esim.	D	R	A	Suht. stereo- kemia	R ₄	Tiedot
3A	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp. ₁ =103.0-103.5°C
3B	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	3R,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	FAB MS: (M+1) 448
3C	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	C ₁₀ H ₂₁ -	C ₆ H ₅ -	3S,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	CI MS: (M+1) 512
3D	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3S,4S	2,4,6-tri-MeO-C ₆ H ₄ -	sp. ₁ =145.5-147.0°C
3E	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3R,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp. ₁ =82.5-83.5°C
3F	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3R,4S	2,4,6-tri-MeO-C ₆ H ₄ -	sp. ₁ =132-134°C
3G	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH=CH-	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp. ₁ =98-99°C
3H	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3R,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp. ₁ =100.0-100.5°C
3I	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	3R,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp. ₁ =130-131°C

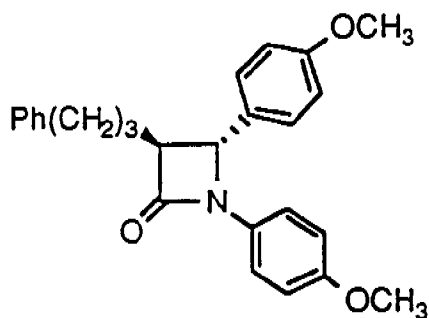
Esim.	D	R	A	Suht. stereo- kemia	R ₄	Tiedot
3J	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp. = 88-89°C
3K	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₄ -	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp. = 109-110°C
3L	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₄ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp. = 95-96°C
3M	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	FAB MS: (M+1) 430.4
3N	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₄ - (CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅ -CH=CH-	raseemi- nen	p-MeO-C ₆ H ₄ -	FAB MS: (M+1) 516.4
3O	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	FAB MS: (M+1) 430.4



	R ₂₁ -E-	R ₂₂ -F-	R ₂₃ -G-	Suht. stereo- kemia	R ₂₀	Tiedot
3Q	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp. = 47.5-48.5°C
3R	C ₁₀ H ₂₁ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	3R,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp. = 103.0-103.5°C
3T	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3R,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp. = 48.0-49.5°C
3U	C ₁₀ H ₂₁ -	C ₆ H ₅ - (CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅ -	3R,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	CI MS: (M+1) 512.6
3V	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3S,4R	2,4,6-tri-MeO- C ₆ H ₄ -	CI MS: (M+1) 482
3W	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3R,4R	2,4,6-tri-MeO- C ₆ H ₄ -	sp. = 96-98°C
3X	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH=CH-	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	EI MS: (M ⁺) 425
3Y	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	sp. = 96-97°C

Esimerkki 4

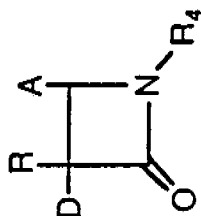
Liuokseen, jossa on 1,22 ml (0,32 mmol) LDA:a (1,5M, Aldrich, Milwaukee, WI) 0,5 ml:ssa kuivaa THF:a lisätään -78°C :ssa typen alla 100 mg (0,30 mmol) esimerkin 1V trans- β -laktaamia 2 ml:ssa kuivaa THF:a. Sekoitetaan 5 minuuttia -78°C :ssa, sitten sammutetaan alhaisessa lämpötilassa noin 0,3 ml:lla etikkahappoa. Seos jaetaan etyyliasetaatin (30 ml) ja veden (20 ml) kesken. Orgaaninen kerros pestään 20 ml:lla 10 % NaHCO_3 :n vesiliuoksella, kuivataan MgSO_4 :lla ja väkevöidään tyhjössä, jolloin saadaan 98 mg öljymäistä valkoista kiinteää ainetta. Jäännös kromatografoidaan SiO_2 :lla eluoiden 20 % etyyliasetaatti-heksaanilla, jolloin saadaan 26 mg otsikon cis- β -laktaamia valkoisena kiinteänä aineena, sp.: $141,3\text{--}142,3^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 5

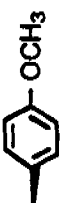
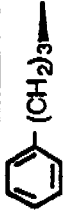
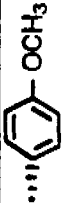
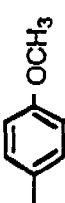
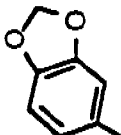
32,05 g (79,8 mmol) esimerkin 1 raseemista cis- β -laktaamia liuotetaan 500 ml:aan THF:a. Lisätään 1,79 g (16,0 mmol) kalium-*t*-butoksidia ja sekoitetaan 0°C :ssa 1,5 tuntia. Reaktioseos jaetaan 1N vesipitoisen HCl :n (600 ml) ja eetterin (1,2 l) kesken. Vesikerros uutetaan 400 ml:lla eetteriä. Eetterikerrokset yhdistetään, kuivataan MgSO_4 :lla ja väkevöidään tyhjössä,

jolloin saadaan 32,0 g cis- ja trans- β -laktaamien (2,7:1) seosta. Puhdas trans- β -laktaami eristetään silikageelin kautta HPLC-kromatografisesti eluoiden 10 % etyyliasetaatti-heksaanilla. Kiteytetään etyyliasetaatti-heksaanista, jolloin saadaan valkoisia kiteitä, sp.: 96,0–97,5°C.

Seuraavia taulukoissa 6 ja 6A esitettyjä yhdisteitä voidaan valmistaa käyttämällä esimerkin 5 mukaista menetelmää:

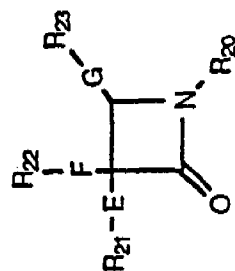


Esim.	D	R	A	Suht. stereo- kemia	R ₄	Tiedot
5B	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	3S,4R yksinkert. enantio- meeri	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	FAB MS (M+1)=402.2
5C	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	3R,4S	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp.=109.5-110.0°C
5D	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-F-C ₆ H ₄ -	CIMS (M+1)=390
5E	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	Alkuaineanal.: lask.: C=77,78 H=6,78 N=3,49 saatu: C=77,75 H=6,70 N=3,60
5G	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-Cl-C ₆ H ₄ -	CIMS (M+1)=406
5H	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-(CH ₃ CH ₂ O)- C ₆ H ₄ -	Alkuaineanal. lask.: C=78,04 H=7,04 N=3,37 saatu: C=78.01 H=7,03 N=3,47

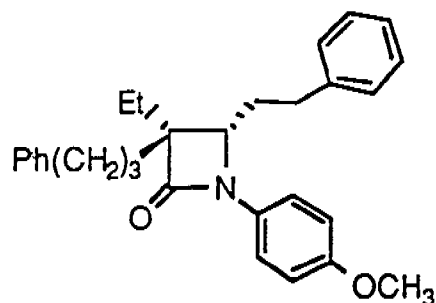
5I	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_3\text{-}$	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄ -	Alkuaineanal. lask.: C=74,79 H=6,52 N=3,35 saatu: C=74,74 H=6,44 N=3,48
5J	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_3\text{-}$	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	Alkuaineanal. lask.: C=81,01 H=7,06 N=3,63 saatu: C=81,25 H=7,09 N=3,75
5K	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_3\text{-}$	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-(C ₆ H ₅ -O)- C ₆ H ₄ -	Alkuaineanal. lask.: C=80,32 H=6,31 N=3,02 saatu: C=80,36 H=6,29 N=3,16
5L	 $\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_3\text{-}$	H		trans optisesti puhdas	C ₆ H ₅ -	sp.=74-75°C $[\alpha]_D^{25} = -7.6^\circ$
5M	 $\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_3\text{-}$	H		trans optisesti puhdas	C ₆ H ₅ -	sp.=74-75°C $[\alpha]_D^{25} = -7.5^\circ$
5P	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_3\text{-}$	H		trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp.=70.5-71.5°C
5Q	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_3\text{-}$	H		trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp.=79.5-81.0°C

5R	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$4-CH_3-C_6H_4-$	trans	$4-CH_3O-C_6H_4-$	sp. = 74.5-77.0°C
5S	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$4-(CH_3CH_2-O)-C_6H_4-$	trans	$4-CH_3O-C_6H_4-$	sp. = 85-87°C
5T	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$4-(C_6H_5-CH_2-O)-C_6H_4-$	trans	$4-CH_3O-C_6H_4-$	sp. = 111-112°C
5U	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$4-(CH_2=CH-CH_2-O)-C_6H_4-$	trans	$4-CH_3O-C_6H_4-$	sp. = 75.5-77.0°C
5V	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$4-(C_6H_5-O)-C_6H_4-$	trans	$4-CH_3O-C_6H_4-$	sp. = 103.5-105.5°C
5W	$C_6H_5-(CH_2)_2-$	H	$4-CH_3O-C_6H_4-$	trans	$4-CH_3O-C_6H_4-$	sp. = 75-77°C
5X	$C_6H_5-O-(CH_2)_2-$	H	$4-CH_3O-C_6H_4-$	trans	$4-CH_3O-C_6H_4-$	sp. = 122-123°C
5Y	$C_6H_5-(CH_2)_6-$	H	$4-CH_3O-C_6H_4-$	trans	$4-CH_3O-C_6H_4-$	Alkuaïneanal. lask.: C=78, 52 H=7, 50 N=3, 16 saatu: C=78, 32 H=7, 37 N=3, 25
5Z	$C_6H_5-(CH_2)_2-O-$	H	$4-CH_3O-C_6H_4-$	trans	$4-CH_3O-C_6H_4-$	Alkuaïneanal. lask.: C=74, 42 H=6, 25 N=3, 47 saatu: C=74, 57 H=6, 29 N=3, 51
5AA	$4-F-C_6H_4-O-(CH_2)_2-$	H	$4-CH_3O-C_6H_4-$	trans	$4-MeO-C_6H_4-$	Alkuaïneanal. lask.: C=71, 25 H=5, 74 N=3, 32 saatu: C=71, 34 H=5, 73 N=3, 43

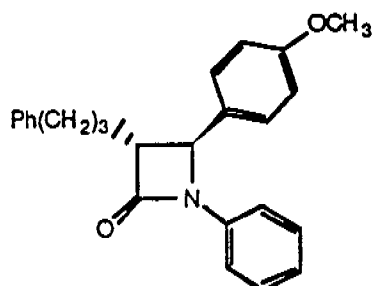
5AB	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₄ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-MeO-C ₆ H ₄ -	Alkuaineanal. lask.: C=78,04 H=7,03 N=3,37 saatu: C=77,90 H=6,94 N=3,51
-----	--	---	---	-------	---------------------------------------	--



Esim.	R ₂₁ -E-	R ₂₂ -F-	R ₂₃ -G-	Suht. stereo- kemia	R ₂₀	Tiedot
5A	(CH ₃) ₂ CH-	H	C ₆ H ₅ -	3S,4R	4-MeO-C ₆ H ₄ -	sp. = 113-115°C
5N	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ - N(CH ₃)-	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	C ₆ H ₅ -	sp. = 122-123°C

Esimerkki 6

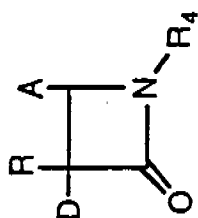
200 mg (0,47 mmol) esimerkin 3G β -laktaamia liuotetaan 4 ml:aan EtOAc:a ja 10 mg 10 % Pd/C:ä lisätään. Hydrataan 1 atm:ssa neljä tuntia. Seos suodatetaan seliitin läpi ja väkevöidään. Jäännös kromatografoidaan 40 g:lla SiO_2 :a eluoiden 20 % EtOAc-heksaania, jolloin saadaan 188 mg (94 %) otsikon β -laktaamia värittömänä öljynä, CI MS: (M+1) 428,1.

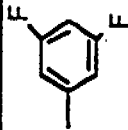
Esimerkki 7

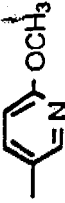
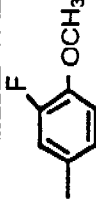
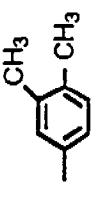
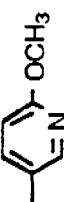
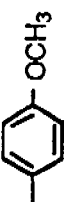
Refluksointiseokseen, jossa on 4,33 g (0,0205 mol) N-(4-metoksibentsylideeni)aniliinia ja 7,6 g (0,0410 mol) tributyyliamiinia 40 ml:ssa heptaania lisätään annoksissa liuos, jossa on 4,03 g (0,0205 mol) 5-fenyylivaleroyylikloridia 15 ml:ssa heptaania yli kahden tunnin ajan, sitten liuosta refluksoidaan vielä neljä tuntia. Liuotin haihdutetaan ja jäännös liuotetaan 150 ml:aan EtOAc:a. Pestään 1N HCl:lla (2x30 ml), kyllästetyllä NaHCO_3 :lla (1x30 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (1x30 ml), sitten kuivataan MgSO_4 :lla ja haihdutetaan, jolloin saadaan 7,69 g puolikiinteää ainetta. Uudelleenkiteyttämällä 15 % EtOAc:sta heksaanissa saadaan 3,08 g otsikkoyhdistettä, sp.: 75–76°C. Lisäksi saadaan 2,31 g emäliuoksista kromatogra-

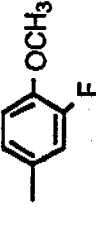
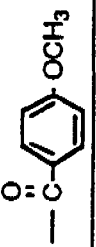
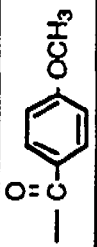
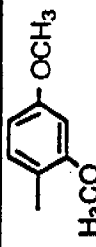
foimalla (silikageeli, 5 % etyyliasetaatti heksaanissa) ja uudelleenkiteyttämällä.

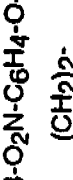
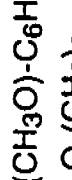
Seuraavia taulukoissa 7 ja 7A esitetyjä yhdisteitä voidaan valmistaa käyttämällä esimerkin 7 mukaista menetelmää:

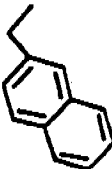
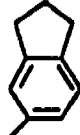


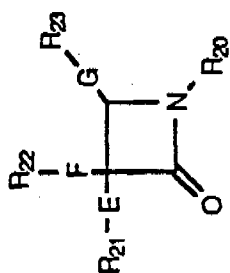
Esim.	D	R	A	Suht. stereo- kemia	R ₄	Tiedot
7A	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-(CH ₃ CH ₂ OC(O))- C ₆ H ₄ -	sp. = 75-77°C
7B	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Alkuaineanal. lask.: C=72,10 H=5,81 N=6,73 saatu: C=72,46 H=5,91 N=6,54
7C	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-((CH ₃ CH ₂) ₂ -N)- C ₆ H ₄ -	sp. = 91-93°C
7D	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-NC-C ₆ H ₄ -	sp. = 79-81°C
7E	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans		Alkuaineanal. lask.: C=73,69 H=5,69 N=3,44; saatu: C=73,36 H=5,77 N=3,48

7F	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	trans		sp. = 103-104°C
7G	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	trans	4-($CH_3C(O)-$) C_6H_4-	Alkuaianal. lask.: C=78,42 H=6,58 N=3,39; saatu: C=78,08 H=6,51 N=3,40
7H	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	trans		sp. = 90-92°C
7I	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	trans		sp. = 129-130°C
7M	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-((CH_3) ₂ CH-O)- C_6H_4-	trans	4- $CH_3O-C_6H_4-$	sp. = 96.5-97.5°C
7O	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	C_6H_5-	sp. = 89-91°C
7P	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-($CH_3(CH_2)_2O$)- C_6H_4-	trans	4- $CH_3O-C_6H_4-$	sp. = 92.5-93.5°C
7Q	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	4- $CH_3O-C_6H_4-$	EIMS (M)=415
7R	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-($CH_3OC(O)$)- C_6H_4-	trans	C_6H_5-	sp. = 84-85°C

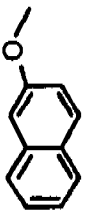
7S	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	4- $CH_3O-C_6H_4-$	EIMS (M)=420
7T	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-(CH_3OCH_2O)- C_6H_4-	trans	C_6H_5-	CIMS (M+1)=402
7U	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-((CH_3) ₂ N)- C_6H_4-	trans	4- $CH_3O-C_6H_4-$	sp. =96.5-97.5°C
7V	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	4- $CH_3O-C_6H_4-$	EIMS (M)=429
7W	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	4- $CH_3O-C_6H_4-$	EIMS (M)=429
7X	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	4- $CH_3O-C_6H_4-$	EIMS (M)=431
7Y	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-(CH_3CH_2O)- C_6H_4-	trans	C_6H_5-	sp. =95.0-95.5°C
7Z	4- $O_2N-C_6H_4-(CH_2)_3-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	trans	4- $CH_3O-C_6H_4-$	sp. =136.5-137.0°C
7AA	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	trans	4-I- C_6H_4-	sp. =96.5-97.5°C
7AB	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-($CH_3(CH_2)_3O$)- C_6H_4-	trans	4- $CH_3O-C_6H_4-$	sp. =79-82°C
7AE	$C_6H_5-(CH_2)_2-O-$	H	4- $CH_3O-C_6H_4-$	cis	4- $CH_3O-C_6H_4-$	sp. =149-150°C

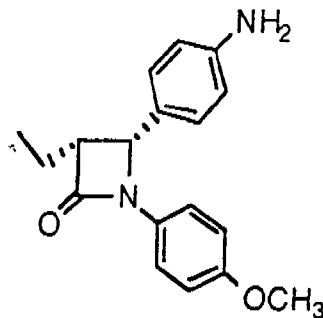
7AI		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	Alkuaianal. lask.: C=78,17 H=6,31 N=3,51 saatu: C=78,22 H=6,36 N=3,59
7AJ		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	FAB massaspekttri 400(100)
7AK		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. =105-106°C
7AM		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	Alkuaianal. lask.: C=78,29 H=7,27 N=3,26 saatu: C=78,37 H=7,26 N=3,41
7AN		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	C ₆ H ₅ -	sp. =54-56°C
7AO		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	C ₆ H ₅ -	sp. =55-57°C
7AP		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	C ₆ H ₅ -	Alkuaianal. lask.: C=74,42 H=6,25 N=3,47 saatu: C=74,13 H=6,03 N=3,26

7AQ		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	¹ H NMR (CDCl ₃) 7.97-7.78 (m, 2H); 7.69 (d, J=8Hz, 1H); 7.45-7.69 (m, 10H); 6.90 (d, J=8Hz, 2H); 6.63 (d, J=8Hz, 1H); 5.17 (d, J=6Hz, 1H); 4.15-4.0 (m, 1H); 3.82 (s, 2H); 3.5 (dd, J=6, 14Hz, 1H); 2.96 (dd, J=9, 14Hz, 1H)
7AR	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans		sp. = 111-112°C
7AS	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans		MS Cl+ (M+1)=426
7AT	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans		sp. = 122-124°C
7AU	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(C ₆ H ₅ -CH ₂ O)-C ₆ H ₄ -	trans	4-(C ₆ H ₅ -CH ₂ O)-C ₆ H ₄ -	sp. = 105-106°C



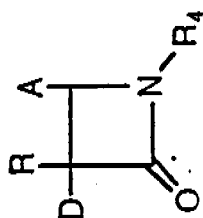
Esim.	R ₂₁ -E-	R ₂₂ -F-	R ₂₃ -G-	Suht. stereo- kemia	R ₂₀	Tiedot
7J	CH ₃ O-C(O)- CH=C(CH ₃)- NH-	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	sp. = 186-187°C
7K	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ - N(CH ₃)-	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	sp. = 120-123°C
7L		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	sp. = 243-245.5°C
7N	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	-C(O)OCH ₂ CH ₃	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. = 97-98.5°C
7AC	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	---	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. = 78-81°C
7AD	cyclo-C ₅ H ₉ -	C ₆ H ₅ -	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. = 60-63°C
7AF	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. = 108-110°C

7AG	$C_{10}H_{21}$	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	Alkuaïneanal. lask.: C=76,56 H=8,80 N=3,31 saatu: C=76,37 H=8,90 N=3,46
7AH	C_6H_5 -CH ₂ -	C_6H_5 -	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp.=114-117°C
7AL		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	Alkuaïneanal. lask.: C=76,22 H=5,45 N=3,29 saatu: C=76,00 H=5,46 N=3,39

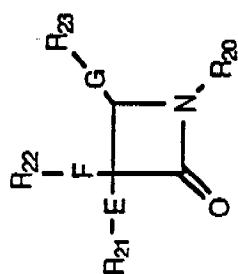
Esimerkki 8

Seosta, jossa on 981 mg (3,01 mmol) edellistä esimerkin 1AK cis- β -laktaamia ja 20 mg 10 % palladium/hiiltä 10 ml:ssa etyyliasettaattia 1 atm:ssa vetykaasua sekoitetaan huoneenlämpötilassa 24 tuntia. Seos suodatetaan seliitin läpi ja väkevöidään tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan 50 g:lla SiO_2 :a eluoiden 40 % etyyliasetatti-heksaania, jolloin saadaan 818 mg (92 %) otsikkoyhdistettä kellertävänä kiinteänä aineena, sp.: 142,0–142,5°C.

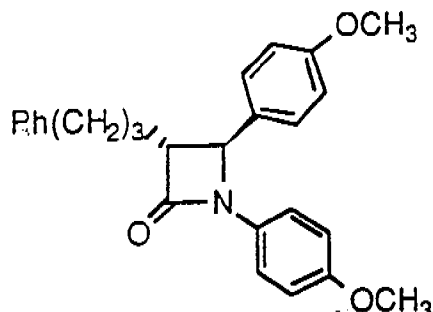
Käyttämällä samanlaista menetelmää, voidaan valmistaa seuraavia taulukoissa 8 ja 8A esitettyjä yhdisteitä, ja käyttämällä tavanomaisia menetelmiä, yhdisteen 8A aminoryhmä ja yhdisteen 8B aminoryhmä voidaan suojata t-butoksikarbonyyliryhmällä (BOC), jolloin saadaan yhdisteitä 8G ja 8H vastaavasti:



Esim.	D	R	A	Suht. stereo- kemia	R ₄	Tiedot
8B	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. = 138.5-139.5°C
8C	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	FAB MS (M+1)=387.1
8D	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	3-NH ₂ -C ₆ H ₄ -	sp. = 46-48°C
8E	4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. = 129.0-131.0°C
8F	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-OH-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. = 171.0-171.5°C
8H	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4((CH ₃) ₃ C-O-C(O)-NH)-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	CI MS:(M+1)=487



Esim.	R ₂₁ -E-	R ₂₂ -F-	R ₂₃ -G-	Suht. ste- reokemia	R ₂₀	Tiedot
8A	CH ₃ CH ₂ -	H	4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -	3S,4R	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	sp. =136-137°C
8G	CH ₃ CH ₂ -	H	4((CH ₃) ₃ C-O-C(O)- NH)-C ₆ H ₄ -	3S,4R	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	CI MS:(M+1)=397

Esimerkki 9

Vaihe 1: 5-Fenyyllivaleriaanahappo (89,9 g, 0,504 mol) ja tionyylikloridi (89,3 ml, 1,225 mol) yhdistetään, kuumennetaan 70°C:een ja refluksoidaan yhden tunnin ajan. Ylimäärä tionyylikloridia tyhjötislataan (50 - 100 mmHg) ja saatuun jäännökseen lisätään 200 ml kuivaa tolueenia. Tyhjötislataan jälleen, sitten raakaan 5-fenyyllivaleroyylikloridiin lisätään 188 ml kuivaa THF:a, ja saatua liuosta käytetään suoraan seuraavaan vaiheeseen.

Vaihe 2: 76 g (0,4289 mol) R-(+)-4-bentsyylioksatsolidinonia ja 1,3 l kuivaa THF:a yhdistetään kuivassa typpikehässä. Saatu liuos jäähdytetään -78°C:een ja 278 ml 1,6M liuosta n-butyylilitiumia heksaanissa lisätään yli 30-40 minuutin ajan. Sekoitetaan vielä 30 minuuttia, sitten lisätään vaiheen 1 liuos yli 45 minuutin jakson ajan. Seoksen annetaan lämmetä 0°C:een ja sekoitetaan yhden tunnin ajan. Reaktioseos sammutetaan lisäämällä 673,6 ml K₂CO₃:a (1M vesiliuos) ja sekoitetaan yhden tunnin ajan. THF tislataan pois tyhjössä 30-35°C:ssa. Jäännös laimennetaan 1 l:lla vettä ja uutetaan 3x800 ml:lla CH₂Cl₂:a. Orgaaniset uutteen yhdistetään ja pestään 800 ml:lla vettä, sitten 800 ml:lla kyllästettyä suolaliuosta. Orgaaniset uutteen kuivataan MgSO₄:lla, suodatetaan, sitten väkevöidään tyhjössä öljyksi. Öljy liuotetaan 200 ml:aan heksaania, sitten heksaani tislataan pois tyhjössä. Heksaanikäsittely toistetaan vielä kaksi kertaa, sitten öljy liuotetaan 1,7 ml:aan CH₂Cl₂:a. Saatua liuosta käytetään suoraan seuraavaan vaiheeseen.

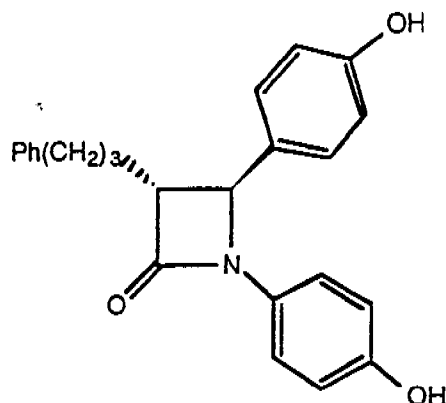
Vaihe 3: Vaiheen 2 liuos jäädytetään -5°C – 0°C :een kuivassa tyypikehässä. Lisätään 129,8 ml di-n-butyylibooritriflaattia reaktioseoksen lämpötilan pitämiseksi -6°C – -3°C :ssa. Lisäyksen jälkeen seosta sekoitetaan 10 minuuttia, sitten lisätään 97,12 ml di-isopropyylietyyliamiinia, jälleen lämpötila pidetään -6°C – 3°C :ssa. Lisäyksen jälkeen seosta sekoitetaan 0°C :ssa 30 minuuttia, sitten seos jäädytetään -78°C :een ja sekoitetaan 30 minuuttia. Lisätään 57,4 ml p-anisaldehydiä ja seosta sekoitetaan -78°C :ssa 30 minuuttia, sitten 0°C :ssa yhden tunnin ajan. Samalla kun lämpötila pidetään 0°C – 5°C :ssa, seos sammutetaan lisäämällä 688,2 ml pH 7:n puskuriliuosta (68 g KH_2PO_4 , 12 g NaOH ja 800 ml vettä), sitten lisätään 473 ml 30 % H_2O_2 :a ja saatua seosta sekoitetaan 0°C :ssa yhden tunnin ajan. Seos uutetaan 3x600 ml:lla heksaani:etyyliasetaattia (1:1), orgaaniset utteet yhdistetään ja pestään 800 ml:lla kyllästettyä NaHCO_3 :a (vesipitoinen), sitten 800 ml:lla kyllästetty suolaliuosta. Orgaaniset utteet kuivataan NaSO_4 :lla, suodataan ja haihdutetaan öljyksi. Öljy kiteytetään heksaani/etyyliasetaatista (1:1), jolloin saadaan 176 g tuotetta valkoisena kiinteänä aineena.

Vaihe 4: Vaiheen 3 tuote (170 g, 0,36 mol), 1595 ml THF:a ja 400 ml vettä yhdistetään, seosta sekoitetaan ja jäädytetään noin 3°C :een. Seokseen lisätään 226 ml (2,156 mol) 30 % H_2O_2 :a yli 15 minuutin ajan, sitten lisätään liuos, jossa on LiOH:a (36,2 g, 0,862 mol) 400 ml:ssa vettä yli 30 minuutin jakson ajan. Reaktioseosta sekoitetaan 0°C – 5°C :ssa kolmen tunnin ajan. Liuos, jossa on 272 g natriumsulfiittia 850 ml:ssa vettä lisätään yli 70 minuutin ajan, pitäen lämpötila alle 27°C :ssa. Liuotin väkevöidään alipaineessa ja 7 l vettä lisätään. Uutetaan 4x1,7 l:lla tolueenia. Vesikerrokset tehdään happamiksi pH:n arvoon 2,4 3N HCl:lla. Uutetaan yhdellä 2,6 l:n annoksella ja kahdella 1,7 l:n annoksella etyyliasetaattia. Etyyliasetaatitutteet yhdistetään, pestään kyllästetyllä suolaliuoksella,

kuivataan NaSO_4 :lla, suodatetaan, sitten haihdutetaan, jolloin saadaan 112 g tuotetta valkoisena kiinteänä aineena.

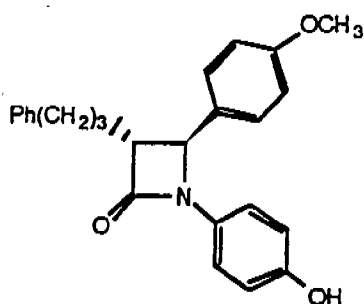
Vaihe 5: Vaiheen 4 tuote (19,47 g, 62 mmol), 400 ml asetonitriiliä, 9,49 g (62 mmol) 1-hydroksibentsotriatsolia (HOBt), 22,91 g (186 mmol) p-anisidiinia ja 14,05 g (68,2 mmol) disykloheksyylikarbodiimidia (DCC) yhdistetään. Reaktioseosta sekoitetaan 40°C :ssa neljä tuntia ja lähtöaineen kulutus vahvistetaan TLC:lla (6:4 heksaani/etyyliasetatti). Seos väkevöidään 1/3:aan sen tilavuudesta ja jaetaan veden (300 ml) ja etyyliasetatin (300 ml) kesken. Orgaaninen kerros suodatetaan, sitten pestään 200 ml:lla 1N HCl:a, sitten kahdella 100 ml:n annoksella kyllästettyä NaHCO_3 :a ja kahdella 100 ml:n annoksella kyllästettyä suolaliuosta. Orgaaninen kerros kuivataan NaSO_4 :lla ja väkevöidään, jolloin saadaan 24 g tuotetta ruskeana kiinteänä aineena.

Vaihe 6: Vaiheen 5 tuote (115 g, 0,2745 mol) ja 2,3 l THF:a yhdistetään kuivassa typpikehässä ja jäädytetään -70°C :een. Seosta sekoitetaan samalla kun lisätään liuos, jossa on 137 ml (0,551 mol) tri-n-butyylifosfiinia 113 ml:ssa THF:a ja 163 ml (1,03 mol) dietyyliatsodikarboksylaattia (DEAD) yli kahden tunnin ajan. Seoksen annetaan lämmetä huoneenlämpötilaan ja sekoitetaan yön yli. Liuotin poistetaan tyhjössä. Jäännös suodatetaan silikageelitulpan läpi käyttäen CH_2Cl_2 /heksaani/-etyyliasetattia (70:24:6) eluenttina. Liuotin haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan preparatiivisella HPLC:lla (silikageeli, 15 % etyyliasetatti/heksaani), jolloin saadaan 88 g (3R,4S) enantiomeerisesti puhdasta otsikkoyhdistettä, $[\alpha]_D^{25} = -19,3^\circ$ (MeOH)

Esimerkki 10

1:1 Etanoli/etyyliasetattiin liuotettua esimerkin 7AU yhdistettä (0,686 g, 0,0012 mol) hydrataan yli 70 g:lla 10 % Pd/C:a 50 psi:ssa 16 tuntia. Saatu tuote kromatografoidaan (silikageeli, 80:20 heksaani:etyyliasetatti), jolloin saadaan 0,432 g otsikkoyhdistettä, sp.: 160–161°C.

Seuraavaa yhdistettä voidaan valmistaa käyttämällä olennaisesti samaa menetelmää:

Esimerkki 10A

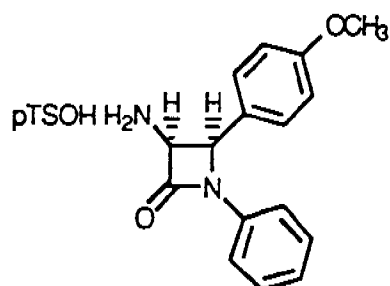
Alkuaineanalyysi

laskettu C₂₅H₂₅NO₃:lle:

C 77,49 H 6,50 N 3,61

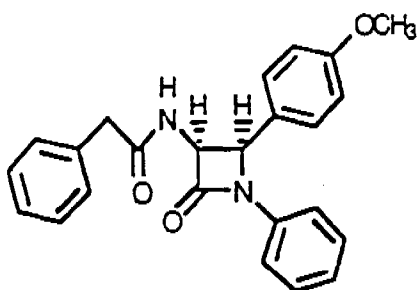
saatu:

C 77,47 H 6,46 N 3,74

Esimerkki 11

Pullo täytetään esimerkin 7J yhdisteellä (27 g, 73,6 mmol), asetonilla (0,6 l), vedellä (1,3 ml, 73 mmol) ja p-tolueeni-sulfonihappo-monohydraatilla (15,4 g, 81,1 mmol). Liuosta sekoitetaan 22°C:ssa 5,5 tuntia ja tuote otetaan talteen suodattamalla (34,1 g). Uudelleenkiteyttämällä metanolista saadaan otsikkoyhdistettä 26,0 g (79 % saanto), sp.: 200–202°C.

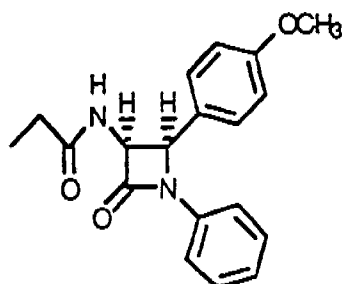
Esimerkki 12



Liuokseen, jossa on esimerkin 11 tuotetta (0,60 g, 1,36 mmol), trietyyliamiinia (0,14 g, 1,4 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (2 ml) lisätään fenyyliasetyylikloridia (0,310 g, 2,0 mmol) tipottain yli 0,5 tunnin ajan. Viiden tunnin kuluttua reaktioseos väkevöidään kuiviin, ja jäännös puhdistetaan kromatografisesti (silika, 2:1 heksaani:etyyliasetatti), jolloin saadaan 0,27 g (51 % saanto) otsikkoyhdistettä, sp.: 217–218°C.

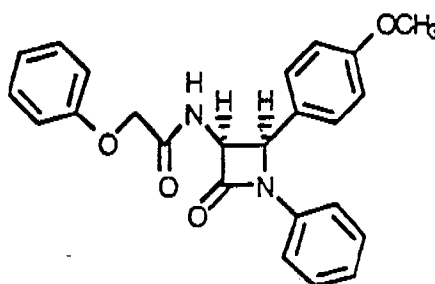
Seuraavia yhdisteitä voidaan valmistaa käyttämällä olennaisesti samaa menetelmää:

Esimerkki 12A



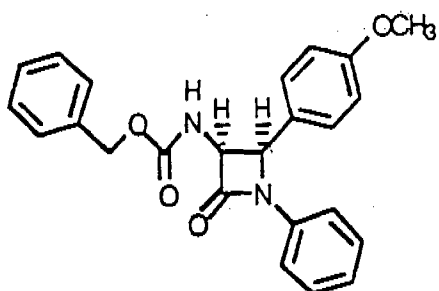
sp.: 167–168°C

Esimerkki 12B



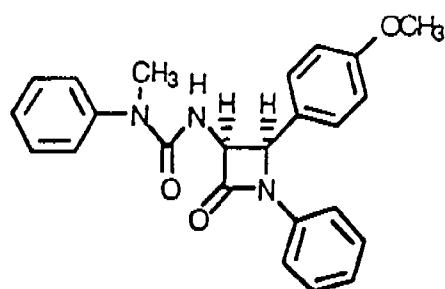
sp.: 192–193°C

Esimerkki 12C

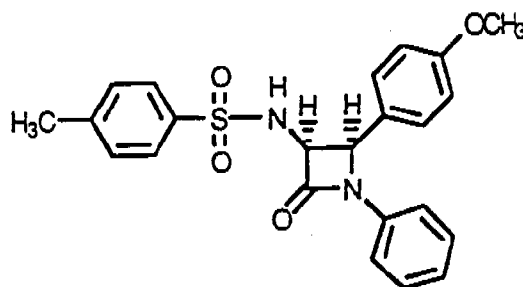


sp.: 194–195°C

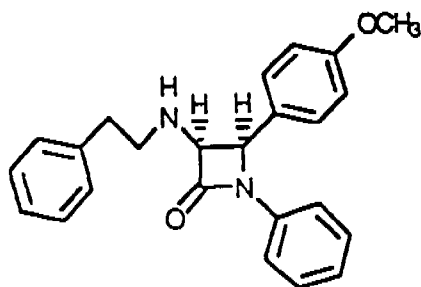
Esimerkki 12D



sp.: 161,5–163°C

Esimerkki 13

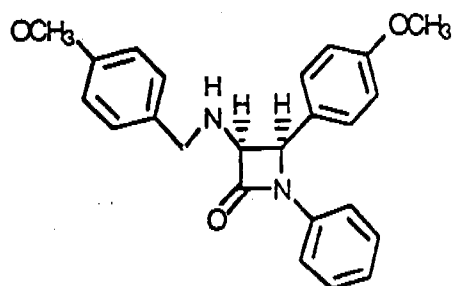
Bifaasiseen seokseen, jossa on esimerkin 11 tuotetta (0,80 g, 1,8 mmol), CH_2Cl_2 :a (15 ml) ja 30 % vesipitoista tetrabutyyliammoniumhydroksidia (2,36 ml, 3,64 mmol) lisätään p-tolueenisulfonyylikloridia (0,515 g, 2,7 mmol). Kahden tunnin kuluttua reaktioseos pestään 1x 1N HCl:lla, 2x H_2O :lla ja orgaaninen kerros kuivataan MgSO_4 :lla. Väkevöimällä, minkä jälkeen uudelleenkiteyttämällä etyyliasetaatista saadaan 0,38 g (50 % saanto) otsikkoyhdistettä, sp.: 204–205°C.

Esimerkki 14

Liuokseen, jossa on esimerkin 11 tuotetta (0,8 g, 1,8 mmol), metanolia (20 ml) ja trietyyliamiinia (0,19 g, 1,8 mmol) lisätään fenyyliasetaldehydiä (0,44 g, 3,6 mmol). 0,25 tunnin kuluttua reaktioon lisätään NaBH_3CN :a (0,172 g, 2,7 mmol) ja ZnCl_2 :a (0,174 g, 1,3 mmol). 3,5 tunnin kuluttua reaktio sammutetaan ammoniumkloridilla, väkevöidään osittain tyhjössä ja liuotetaan CH_2Cl_2 :iin. Orgaaninen kerros pestään 2x vedellä, kuivataan ja väkevöidään, jolloin saadaan raakatuotetta. Uudelleenkriteyttämällä CH_2Cl_2 :sta saadaan 0,44 g (65 % saanto) otsikkoyhdistettä, sp.: 138–139,5.

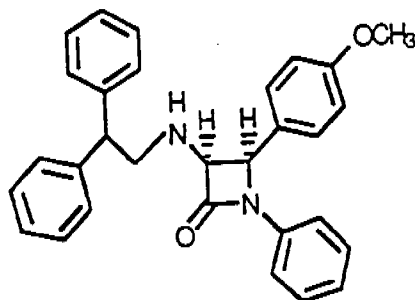
Seuraavia yhdisteitä voidaan valmistaa käyttämällä olennaisesti samaa menetelmää:

Esimerkki 14A



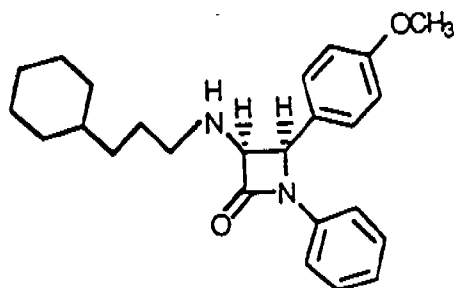
sp.: 148–149°C

Esimerkki 14B

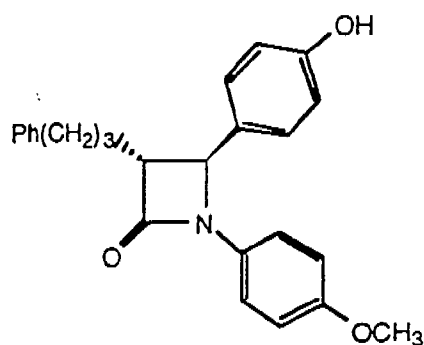


sp.: 179–180°C

Esimerkki 14C



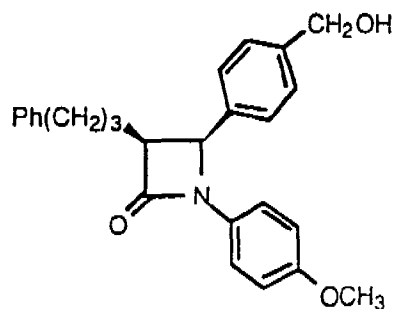
sp.: 100–101°C

Esimerkki 15

Huoneenlämpötilaiseen liuokseen, jossa on esimerkin 1AS yhdistettä (5,1 g, 9,8 mmol) THF:ssä (25 ml) lisätään 49 ml (49 mmol) 1M tetrabutyyliammoniumfluoridia (49 ml, 49 mmol, 1M THF:ssä). Seoksen annetaan sekoittua yön yli. TLC (50 % ETOAc/heksaaneja) osoittaa lähtöaineen kulutuksen. Reaktioseos siirretään erilliseen suppiloon, jaetaan kyllästetyn ammoniumkloridin ja eetterin kesken, uutetaan eetterillä. Eetterikerrokset yhdistetään, pestään vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivataan vedettömällä Na_2SO_4 :lla, suodatetaan ja väkevöidään jäännökseksi. Kromatografoimalla (SiO_2 , 30–40 % EtOAc/heksaani) saadaan 3,31 g (84 %) otsikkoyhdistettä, sp.: 91–92°C.

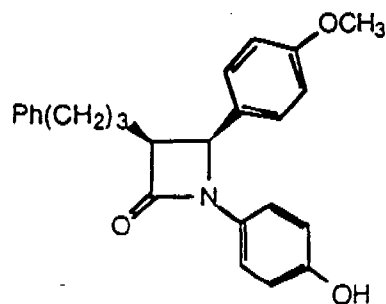
Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa olennaisesti saman menetelmän kautta:

Esimerkki 15A

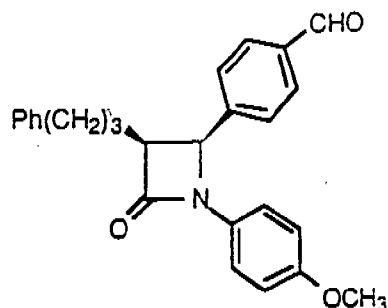


sp.: 112–113°C

Esimerkki 15B



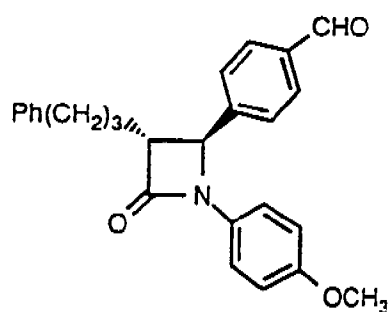
sp.: 170–171°C

Esimerkki 16

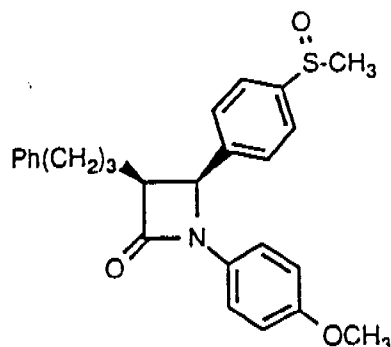
Liuokseen, jossa on esimerkin 15A tuotetta (0,20 g, 0,5 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (50 ml) lisätään MnO_2 :a (0,64 g, 7,4 mmol) huoneenlämpötilassa. Seoksen annetaan sekoittua yön yli. TLC (20 % EtOAc/heksaaneja) osoittaa lähtöaineen kulutuksen. Seos suodatetaan seliitin läpi, suodossakku pestään hyvin CH_2Cl_2 :lla. Suodos väkevöidään, jolloin saadaan 0,19 g (95 %) otsikkoyhdistettä, sp.: 129–130°C.

Seuraavia yhdisteitä voidaan valmistaa käyttämällä olennaisesti samaa menetelmää:

Esimerkki 16A

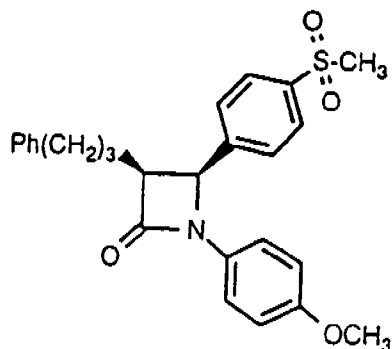


sp. 100–101°C

Esimerkki 17

Liuokseen, jossa on esimerkin 1AU yhdistettä (0,31 g, 0,74 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (4 ml) lisätään m-klooriperbentsoehappoa (0,16 g, 0,092 mmol) huoneenlämpötilassa. Reaktiota tarkkailaan TLC:lla (50 % EtOAc/heksaaneja). Kun lähtöaine on kulunut (noin 1 tunti), lisätään $\text{Ca}(\text{OH})_2$:a (0,1 g, 1,3 mmol). Seosta sekoitetaan vielä 15 minuuttia. Seos suodatetaan seliitin läpi, suodoskaku pestään hyvin CH_2Cl_2 :lla. Suodos väkevöidään sili-kageeliin käyttämällä tarpeeksi silikageeliä kunnes saadaan vapaasti valuvaa jauhetta. Saatu jauhe saatetaan silikageelillä ja 5 % MeOH/ CH_2Cl_2 :lla täytettyyn kromatografiapylvääseen. Eluoidaan 5 % MeOH/ CH_2Cl_2 :lla, jolloin saadaan 0,26 g otsikon sulfoksidia (esimerkki 17), sp.: 134–135°C ja 0,50 g analogista sulfonia:

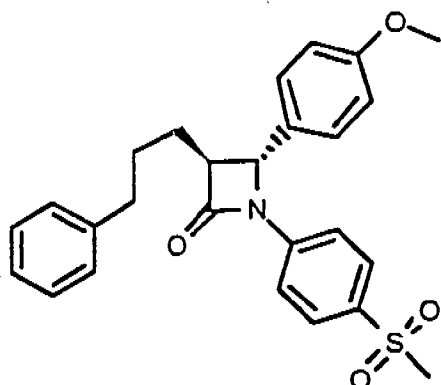
Esimerkki 17A



sp.: 116–117°C

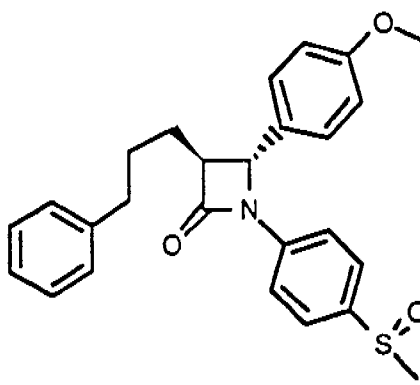
Seuraavia yhdisteitä voidaan valmistaa olennaisesti saman menetelmän kautta:

Esimerkki 17B

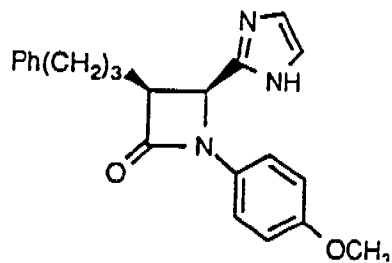


sp.: 56–58°C

Esimerkki 17C



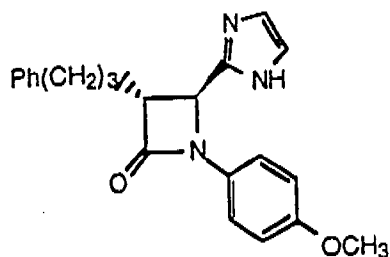
sp.: 52–53°C

Esimerkki 18

Seosta, jossa on esimerkin 1AW yhdistettä (1,72 g, 3,49 mmol), 20 ml THF:a ja 3N HCl:a (20 ml) refluksoidaan yön yli. Reaktiota tarkkaillaan TLC:lla (50 % EtOAc/heksaaneja). Kun lähtöaine on kulunut, seos jäädytetään huoneenlämpötilaan, neutraloidaan kyllästetyllä NaHCO₃:lla ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uutteet yhdistetään, pestään vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivataan vedettömällä Na₂SO₄:lla, suodatetaan ja väkevöidään kiinteäksi aineeksi. Uudelleenkiteytetään CH₂Cl₂/–MeOH:sta, jolloin saadaan 0,322 g otsikkoyhdistettä, sp.: 190,5–191,5°C.

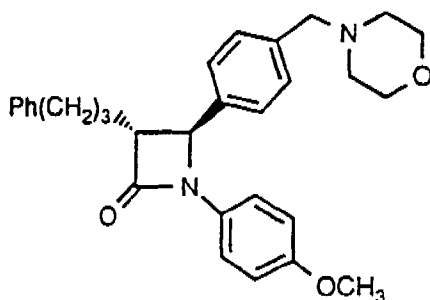
Käyttämällä olennaisesti samaa menetelmää voidaan valmistaa seuraavaa yhdistettä:

Esimerkki 18A



sp.: 189–191°C

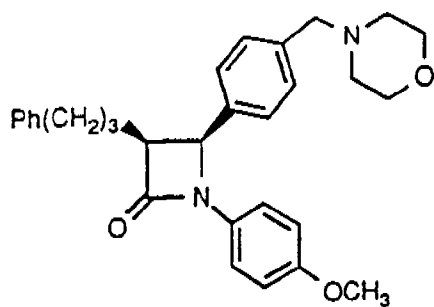
Esimerkki 19



Huoneenlämpötilaiseen liuokseen, jossa on esimerkin 16A tuotetta (1,0 g, 2,5 mmol) ja morfoliinia (0,44 ml, 5,0 mmol) THF:ssä lisätään liuos, jossa on NaBH_3CN :a (0,19 g, 3,0 mmol) ja ZnCl_2 :a metanolissa. Reaktiota tarkkaillaan TLC:lla (50 % EtOAc/heksaaneja). Kun lähtöaine on kulunut, seos laimennetaan 0,1N NaOH:lla (120 ml) ja orgaaniset liuottimet poistetaan pyöröhaihduttimessa. Saatu liuos uutetaan etyyliasetaatilla. Uutteen yhdistetään, pestään vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivataan vedettömällä Na_2SO_4 :lla, suodatetaan ja väkevöidään kiinteäksi aineeksi. Uudelleenkiteytetään Et_2O /heksaaneista, jolloin saadaan 0,81 g (69 %) otsikkoyhdistettä, sp.: 100–101°C.

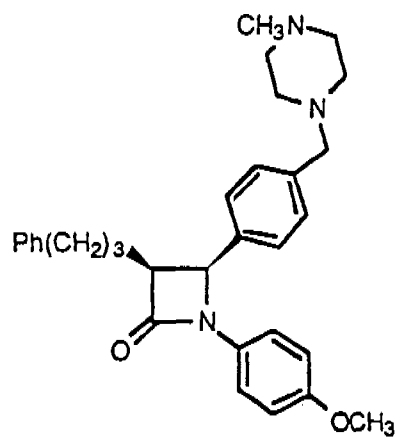
Seuraavia yhdisteitä voidaan valmistaa olennaisesti samalla menetelmällä:

Esimerkki 19A



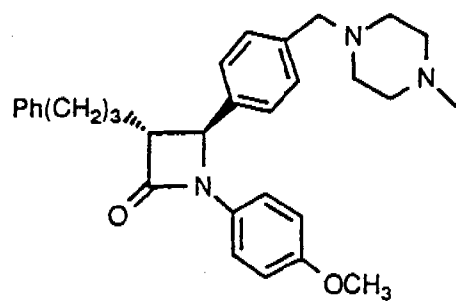
sp.: 97–98°C

Esimerkki 19B



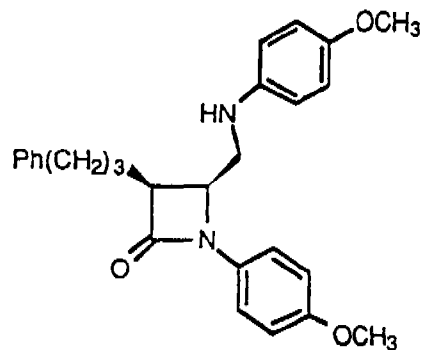
sp.: 141–142°C

Esimerkki 19C



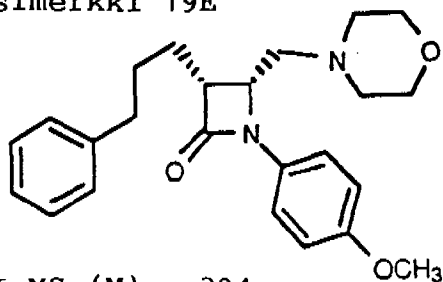
sp.: 103,5–104,5°C

Esimerkki 19D

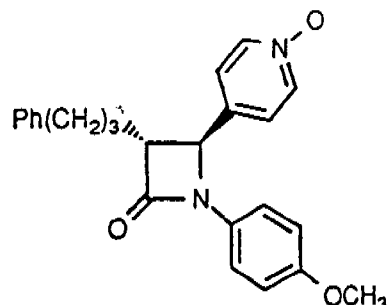


sp.: 94–95°C

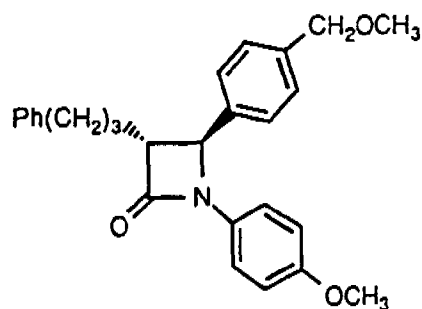
Esimerkki 19E



EI MS (M) = 394

Esimerkki 20

Liuos, jossa on esimerkin 1AR yhdistettä (1,10 g, 2,95 mmol), 15 % H₂O₂:a (0,45 ml) etikkahapossa (3 ml) kuumennetaan 100°C:een 3,5 tunnin ajan tarkkaillen TLC:lla (5 % MeOH/CH₂Cl₂). Kun lähtoaine on kulunut, jäähdytetään huoneenlämpötilaan, neutraloidaan kyllästetyllä Na₂CO₃:lla ja laimennetaan etyyliasetaatilla. Seos suodatetaan ja suodos pestään vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivataan vedettömällä Na₂SO₄:lla, suodatetaan ja väkevöidään jäännökseksi. Jäännös kromatografoidaan (silikageeli, 10 % MeOH/CH₂Cl₂), jolloin saadaan otsikkoyhdistettä, FAB MS (M+1) = 389.

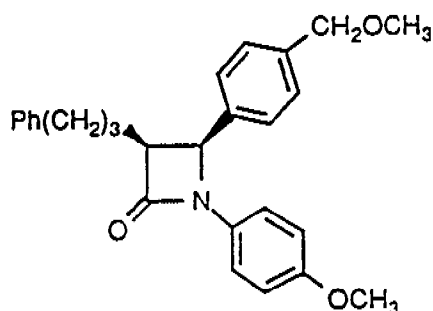
Esimerkki 21

Juuri valmistettu AgO (0,40 g, 1,73 mmol) lisätään liuokseen, jossa on esimerkin 15A tuotetta (0,46 g, 1,15 mmol) ja metyylijodidia (0,21 ml, 3,45 mmol) kuivassa DMF:ssä (5 ml). Seos kuumennetaan 40–45°C:een TLC:lla tarkkaillen (50 % EtOAc/hek-

saaneja). Lisätään verannolliset määrät AgO:a ja metyylijodidia kunnes TLC osoittaa lähtöaineen kulutuksen. Jäähdytetään huoneenlämpötilaan, jaetaan veden ja etyyliasetaatin kesken, uuteaan etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiuutteet yhdistetään, pestään vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivataan vedettömällä Na_2SO_4 :lla, suodatetaan ja väkevöidään jäännöksi. Jäännös kromatografoidaan (silikageeli, 30 % EtOAc/heksaaneja), jolloin saadaan otsikkoyhdistettä, FAB MS ($M+1$) = 416.

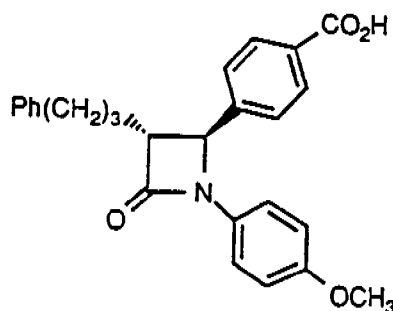
Seuraava yhdiste voidaan valmistaa olennaisesti samalla menetelmällä:

Esimerkki 21A



sp.: 84–85°C

Esimerkki 22

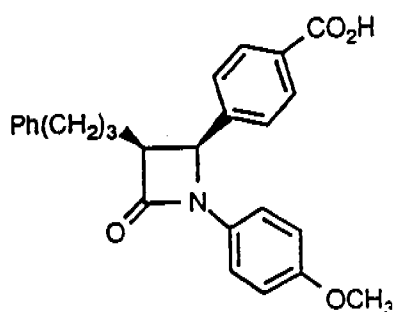


Juuri valmistettu Jone'n reagenssi (8 ml) lisätään tipottain liuokseen, jossa on esimerkin 16 tuotetta (2,76, 6,94 mmol)

asetonissa (80 ml) pitäen reaktioseoksen lämpötilan välillä 15–20°C. Tarkkaillaan TLC:lla (5 % MeOH/CH₂Cl₂). Kun lähtöaine on kulunut, reaktio sammutetaan metanolilla. Väkevöidään jäännökseksi ja jaetaan jäännös CH₂Cl₂:n ja veden kesken. Uutetaan CH₂Cl₂:lla, uutteet yhdistetään, pestään vedellä, 10 % Na₂SO₃:lla (vesipitoinen) ja kyllästetyllä suolaliuoksella, sitten kuivataan vedettömällä Na₂SO₄:lla. Suodatetaan ja väkevöidään, jolloin saadaan 2,90 g otsikkoyhdistettä, sp.: 64–65°C.

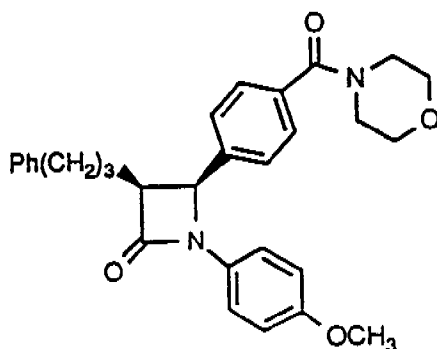
Seuraava yhdiste voidaan valmistaa olennaisesti samalla menetelmällä.

Esimerkki 22A



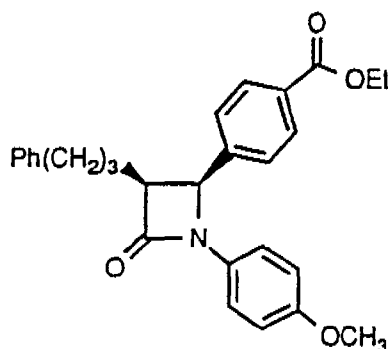
sp.: 158–159°C

Esimerkki 23



Huoneenlämpötilaiseen liuokseen, jossa on esimerkin 22A tuotetta (0,30, 0,72 mmol), N-metyylimorfoliinia (0,11 ml, 0,94 mmol), morfoliinia (0,13 ml, 0,42 mmol) ja HOBT:a (0,12 g, 0,87 mmol) CH₂Cl₂:ssa (8 ml) lisätään EDCI:a (0,2 g, 1,03 mmol). Seosta sekoitetaan yön yli. Tarkkaillaan TLC:lla (5 % MeOH/CH₂Cl₂). Kun lähtöaine on kulunut, laimennetaan CH₂Cl₂:lla, pestään 1M HCl:lla, vedellä, kuivataan vedettömällä Na₂SO₄:lla, suodatetaan ja väkevöidään jäännökseksi. Jäännös kromatografoidaan (SiO₂, 3 % MeOH/CH₂Cl₂), jolloin saadaan 0,3 g (86 % saanto) otsikkoyhdistettä, sp.: 61–62°C.

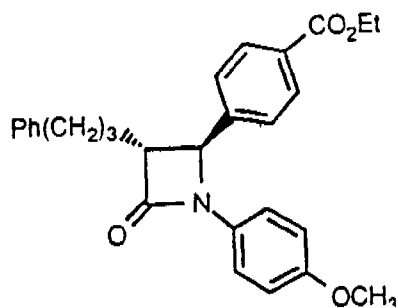
Esimerkki 24



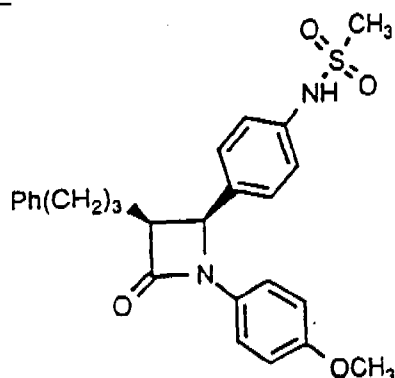
Huoneenlämpötilaiseen liuokseen, jossa on esimerkin 22A tuotetta (0,30, 0,72 mmol), N-metyylimorfoliinia (0,11 ml, 0,94 mmol), etanolia (0,1 ml, 1,44 mmol) ja HOBT:a (0,12 g, 0,87 mmol) CH₂Cl₂:ssa (8 ml) lisätään EDCI:a (0,2 g, 1,03 mmol). Seosta sekoitetaan yön yli. Tarkkaillaan TLC:lla (5 % MeOH, CH₂Cl₂). Kun lähtöaine on kulunut, laimennetaan CH₂Cl₂:lla, pestään 1M HCl:lla, vedellä, kuivataan vedettömällä Na₂SO₄:lla, suodatetaan ja väkevöidään jäännökseksi. Jäännös kromatografoidaan (SiO₂, 3 % MeOH/CH₂Cl₂), jolloin saadaan 0,33 g (100 % saanto) otsikkoyhdistettä, sp.: 76–77°C.

Seuraava yhdiste voidaan valmistaa olennaisesti samalla menetelmällä:

Esimerkki 24A



sp.: 74–75°C

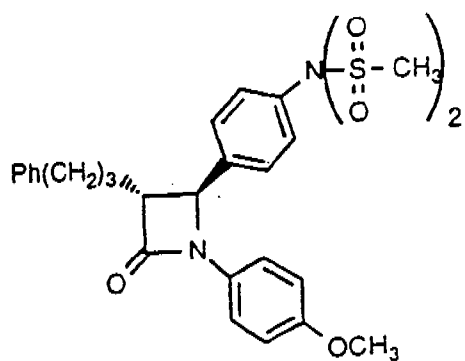
Esimerkki 25

0°C:seen liuokseen, jossa on esimerkin 8B tuotetta (0,26, 0,67 mmol), pyridiiniä (3 tippaa) CH_2Cl_2 :ssa (5 ml) lisätään metaanisulfonyylikloridia (0,05 ml, 0,67 mmol). Seosta sekoitetaan yön yli. Tarkkaillaan TLC:lla (50 % EtOAc/heksaaneja). Kun lähtöaine on kulunut, laimennetaan CH_2Cl_2 :lla, pestään 0,5M HCl:lla, 5 % NaHCO_3 :lla, vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään jäännökseksi. Jäännös kromatografoidaan (SiO_2 , 50 % EtOAc/heksaaneja), jolloin saadaan 0,18 g (58 % saanto) otsikkoyhdistettä, FAB MS ($M+1$) = 465.

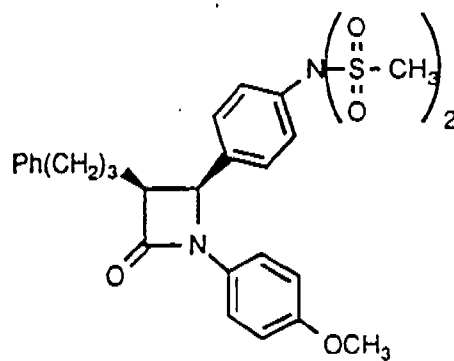
Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa olennaisesti samalla menetelmällä:

Esimerkki 25A

Esimerkki 25B

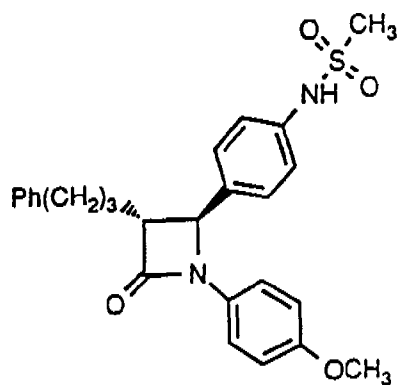


sp.: 170,5–171,5°C



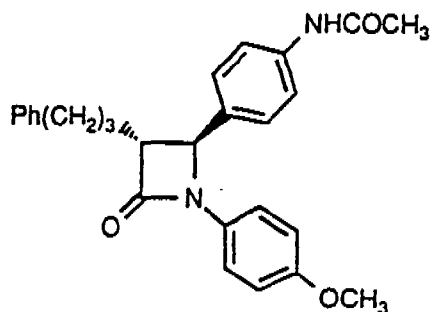
sp.: 175–176°C

Esimerkki 25C



EI MS (M) = 542

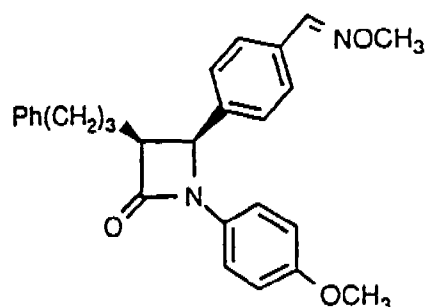
Esimerkki 26



Liuokseen, jossa on esimerkin 8C tuotetta (0,20, 0,52 mmol) ja trietyyliamiinia (0,11 ml, 0,79) CH₂Cl₂:ssa (3 ml) lisätään

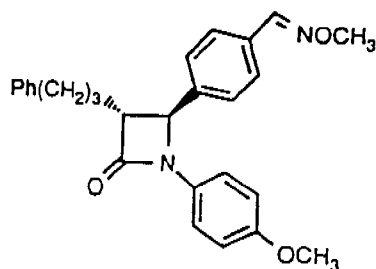
huoneenlämpötilassa asetyylikloridia (0,04 ml, 0,57 mmol). Tarkkaillaan TLC:lla (50 % EtOAc/heksaaneja). Kun lähtöaine on kulunut (3h), laimennetaan CH_2Cl_2 :lla, pestään 5 % NaHCO_3 :lla, vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivataan vedettömällä Na_2SO_4 :lla, suodatetaan ja väkevöidään, jolloin saadaan 0,19 g (85 % saanto) otsikkoyhdistettä, sp.: 153–154°C.

Esimerkki 27

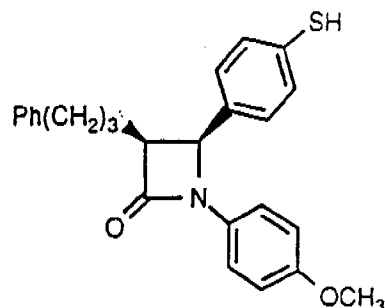


Suspensiota, jossa on esimerkin 16 tuotetta (0,6 g, 1,5 mmol), hydroksyyliamiinihydrokloridia (0,4 g, 4,5 mmol), natriumasettaattia (0,4 g, 4,5 mmol), metanolia (12 ml) ja vettä (5 ml) refluksoidaan yön yli. Tarkkaillaan TLC:lla (50 % EtOAc/heksaaneja). Kun lähtöaine on kulunut, haihdutetaan kuiviin, jäännös jaetaan veden ja etyyliasetaatin kesken, uutetaan EtOAc:lla, uutteet yhdistetään, pestään vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivataan vedettömällä Na_2SO_4 :lla, suodatetaan ja väkevöidään jäännökseksi. Jäännös kromatografoidaan (silikaageeli, 20 % EtOAc/heksaaneja), jolloin saadaan otsikkoyhdistettä, sp.: 98–99°C; ja

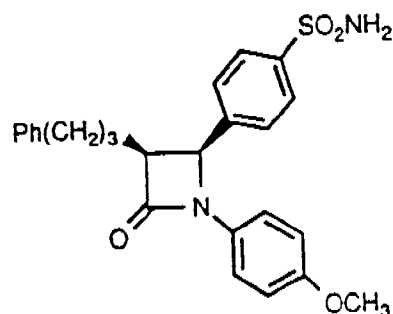
Esimerkki 27A:



sp.: 63–64°C

Esimerkki 28

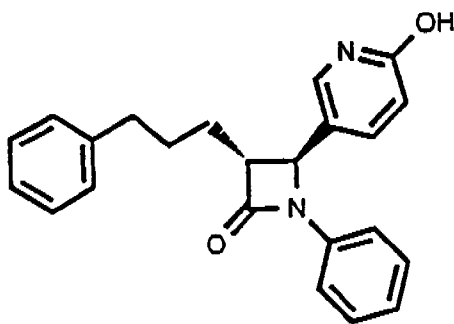
Liuosta, jossa on esimerkin 17 tuotetta (3,2 g, 7,38 mmol), CH_2Cl_2 :a (15 ml), trifluorietikkahappoanhydridiä (15 ml) refluksoidaan 15 minuuttia. Tarkkaillaan TLC:lla (100 % EtOAc). Kun lähtöaine on kulunut, tislataan niin, että suurin osa liuottimesta poistuu, jäädytetään huoneenlämpötilaan ja haihdutetaan jäännökseksi. Jäännös liuotetaan 50 % trietyyliamiini/metanoliliuokseen (30 ml), sekoitetaan 15 minuuttia, haihdutetaan kuiviin pyöröhaihduttimessa. Liuotetaan uudelleen CH_2Cl_2 :iin, pestään NH_4Cl :lla (kyl.), kuivataan vedettömällä Na_2SO_4 :lla, suodatetaan ja väkevöidään tarpeelliseen määrään silikageeliä (1g SiO_2 /mmol substraatti) niin, että saadaan vapaasti valuvaa jauhetta. Jauhe saatetaan silikageelillä ja 30 % EtOAc/heksaaneilla pakattuun kromatografiapylvääseen. Eluoidaan 30–60 %:lla EtOAc/heksaaneilla, jolloin saadaan 2,65 g (89 %) jäännöstä. Uudelleenkiteytetään $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$:sta, jolloin saadaan otsikkoyhdistettä, sp.: 134–135°C.

Esimerkki 29

Esimerkin 28 tuote (1,81 g, 4,49 mmol) liuotetaan THF:iin (25 ml), jäädytetään 0°C:een. Lisätään 1N NaOH:a (5,39 ml, 5,39 mmol) ja liuosta, jossa on ammoniakiliuosta (16,8 ml, 5,39 mmol), minkä jälkeen koloroksia (6,7 ml, 5,39 mmol). Reaktiota tarkkaillaan TLC:lla (50 % EtOAc/heksaani). Kun lähtöaine on kulunut, laimennetaan EtOAc:lla, pestään vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivataan vedettömällä Na₂SO₄:lla ja väkevöidään, jolloin saadaan sulfiiniamiinia (1,88 g).

Sulfiiniamiini (1,88 g, 4,49 mmol) liuotetaan CH₂Cl₂:iin (50 ml), lisätään m-klooriperbentsoehappoa (1,70 g, 9,88 mmol). Reaktiota tarkkaillaan TLC:lla (50 % EtOAc/heksaani). Kun lähtöaine on kulunut, sammutetaan kiinteällä Ca(OH)₂:lla (1,78 g, 24,0 mmol), sekoitetaan 20 minuuttia, suodatetaan ja väkevöidään riittävään määrään silikageeliä (1 g SiO₂/mmol substraatti) niin, että saadaan vapaasti valuvaa jauhetta. Jauhe saatetaan silikageelillä ja 50 % EtOAc/heksaaneilla täytettyyn kromatografiapylvääseen. Eluoidaan 50 % EtOAc/heksaaneilla, jolloin saadaan 0,49 g (24 %) otsikkoyhdistettä, sp.: 174–176°C.

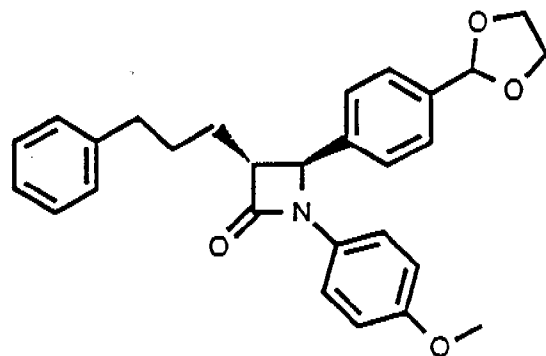
Esimerkki 30



0°C:seen liuokseen, jossa on esimerkin 70 yhdistettä (0,768 g, 2,06 mmol) CH₂Cl₂:ssa (25 ml) lisätään BBr₃:a (5,15 ml, 5,15 mmol, 1M CH₂Cl₂:ssa). Reaktiota tarkkaillaan TLC:lla (30 %

EtOAc). Kun lähtöaine on kulunut, sammutetaan NaHCO_3 :lla (kyl.) ja metanolilla, sekoitetaan 30 minuuttia, pestään NaHCO_3 :lla (kyl.) ja vedellä, kuivataan vedettömällä Na_2SO_4 :lla, suodataan ja väkevöidään riittävään määrään silikageeliä (1 g SiO_2 /mmol substraatti) niin, että saadaan vapaasti valuvaa jauhetta. Jauhe saatetaan silikageelillä ja 100 % EtOAc:lla pakattuun pylväskromatografiaan. Eluoidaan 100 % EtOAc:lla, minkä jälkeen 5 % MeOH/EtOAc:lla, jolloin saadaan 0,234 g (32 %) otsikkoyhdistettä, CI MS ($M+1$) = 359.

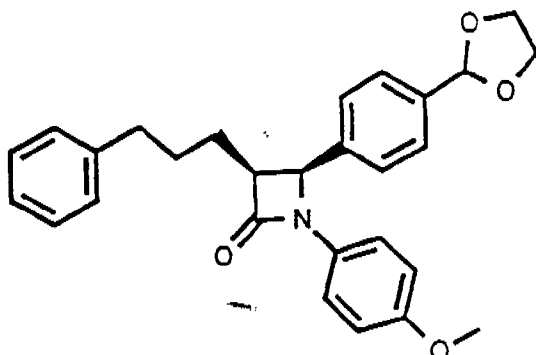
Esimerkki 31



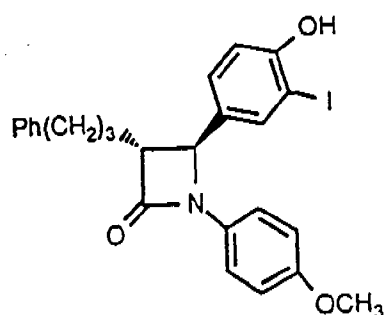
Seosta, jossa on esimerkin 16 tuotetta (0,23 g, 0,6 mmol), etyleeniglykolia (0,2 ml, 3,6 mmol), p-tolueenisulfonihappoa ja tolueenia (5 ml) refluksoidaan yön yli. Tarkkaillaan ^1H NMR:lla ja TLC:lla (50 % EtOAc/heksaaneja). Jäähdytetään huoneenlämpötilaan, pestään NaHCO_3 :lla (kyl.), vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivataan vedettömällä Na_2SO_4 :lla ja väkevöidään, jolloin saadaan 0,27 g (100 %) otsikkoyhdistettä, EI MS (M) = 443.

Seuraava yhdiste voidaan valmistaa olennaisesti samalla menetelmällä:

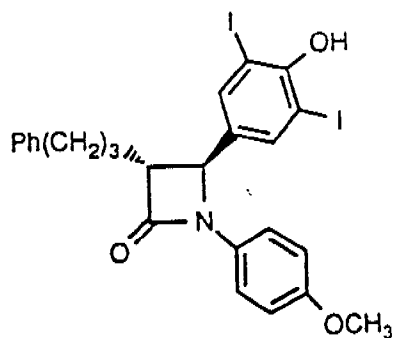
Esimerkki 31A



EI MS (M) = 443

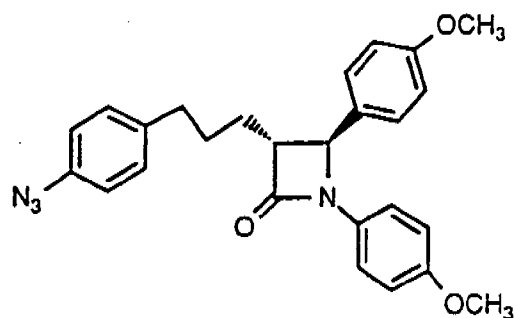
Esimerkki 32

Liuosta, jossa on 388 mg (1,00 mmol) esimerkin 8F yhdistettä ja 180 mg (1,20 mmol) klooriamiini-T-Nal:a 4,6 ml:ssa DMF:a sekoitetaan. Lisätään 377 mg (1,2 mmol) ja sekoitetaan 18 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktio jaetaan 1N HCl:n (30 ml) ja etyyliaseetaatin (30 ml) kesken. Orgaaninen kerros pestään 10 % vesipitoisella Na₂SO₃:lla ja orgaaninen liuos kuivataan MgSO₄:lla. Väkevöidään tyhjössä ja jäännös kromatografoidaan (silikageeli, 40 % etyyliasetaatti-heksaani), jolloin saadaan 170 mg otsikkoyhdistettä, CI MS (M+1) = 514 ja 41 mg diodoanalogia (esimerkki 32A):



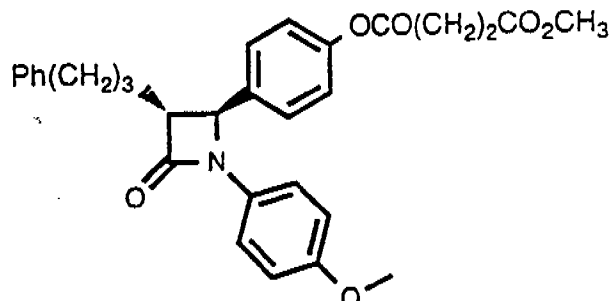
CI MS ($M+1$) = 640

Esimerkki 33



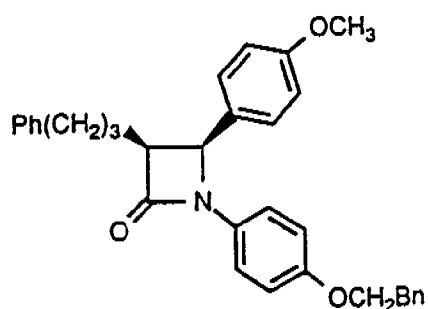
400 mg (0,96 mmol) esimerkin 8E yhdistettä 25 ml:ssa etikka-happoa ja 5 ml:ssa vettä sekoitetaan 0°C:ssa ja 133 mg (1,92 mmol) NaNO_2 :a 4,7 ml:ssa vettä lisätään. Sekoitetaan 20 minuuttia 0°C:ssa, lisätään 212 mg (3,26 mmol) NaN_3 :a 9 ml:ssa vettä ja sekoitetaan kolme tuntia samalla kun lämmitetään huoneenlämpötilaan. Laimennetaan etyyliasetaatilla ja neutraloidaan NH_4OH :lla. Etyyliasetaattikerros kuivataan MgSO_4 :lla ja väkevöidään jäännökseksi. Jäännös uudelleenkiteytetään eetteri-heksaaneista, jolloin saadaan otsikkoyhdistettä, sp.: 80–84°C.

Esimerkki 34



300 mg (0,77 mmol) esimerkin 8F yhdistettä liuotetaan 3 ml:aan CH_2Cl_2 :a ja lisätään 98 μl (120 mg, 0,80 mmol) 3-karbometoksi-propionyylikloridia ja 146 μl (109 mg, 0,84 mmol) Hünig'in emästä. Sekoitetaan huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia. Lisätään toinen täysi annos happokloridia ja Hünig'in emästä ja sekoitetaan vielä tunnin ajan. Reaktio jaetaan etyyliasetaatin ja 1N HCl:n kesken. Etyyliasetaattikerros kuivataan MgSO_4 :lla ja väkevöidään jäännökseksi. Jäännös kromatografoidaan (SiO_2 , 40 % etyyliasetaatti-heksaani) ja suodatetaan grade I emäksisen alumiinioksidin läpi eluoiden 50 % etyyliasetaatti-heksaanilla, jolloin saadaan 334 mg (86 %) otsikkoyhdistettä, EI MS (M^+) = 501,25.

Esimerkki 35

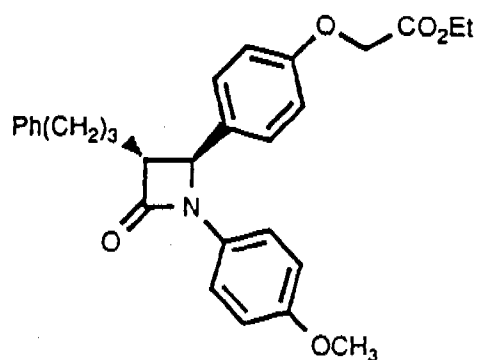


Bentsyylibromidia (0,44 g) lisätään liuokseen, jossa on esimerkin 15B yhdistettä (1,0 g) asetonissa (15 ml), joka sisältää K_2CO_3 :a (0,715 g). Reaktiota kuumennetaan refluksoiden 26 tun-

tia. Sitten reaktioseos kaadetaan veteen ja tuote uutetaan etyyliasetaatilla. Raakatuote uudelleenkriteytetään etyyliasetaatilla/heksaanista, jolloin saadaan (0,908 g, 74 % saanto) haluttua tuotetta, sp.: 115–116°C.

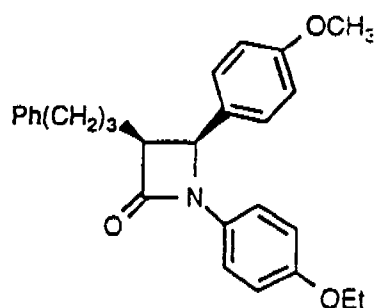
Seuraavat yhdisteet valmistettiin olennaisesti saman menetelmän kautta:

Esimerkki 35A



CI MS (M+1)=474

Esimerkki 35B



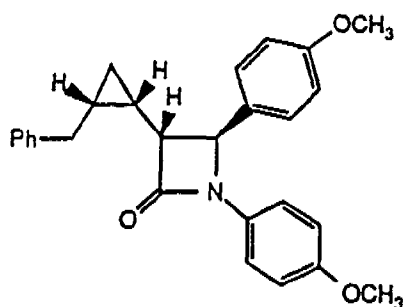
Alkuaineanalyysi:

laskettu C₂₇H₂₉NO₃:lle:

C 78,04 H 7,03 N 3,37

saatu:

C 78,00 H 7,02 N 3,55

Esimerkki 36

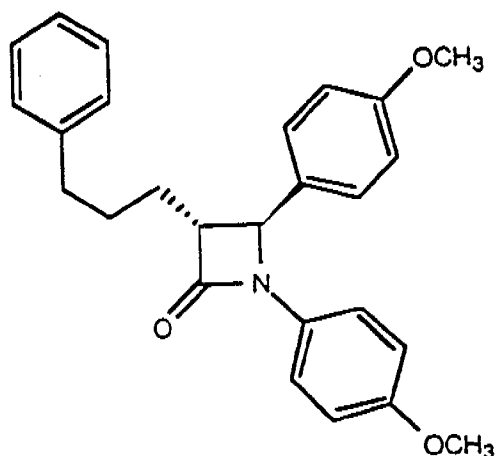
Esimerkin 7AI yhdiste (0,19 g) jäähdytetään -20°C:een. Tähän lisätään liuos, jossa on dietyylisinkkiä tolueenissa (4,3 ml 1,1M liuosta), minkä jälkeen dijodimetaania (2,56 g). Reaktio-

seoksen annetaan hitaasti lämmetä ympäristön lämpötilaan yli kolmen tunnin ajan. Sitten reaktioseos lämmitetään 45°C:een viisi minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseosta käsitellään vesipitoisella NH_4Cl :lla ja tuote uutetaan dietyylieetterillä. Orgaaninen kerros pestään vedellä, kyllästetyllä suolaliuoksella ja väkevöidään jäännökseksi. Jäännös puhdistetaan kromatografisesti (SiO_2 , etyyliasetaatti/heksaani (3:7)), jolloin saadaan otsikkoyhdistettä (0,17 g, 88, % saanto), alkuaineanalyysi:

laskettu: C 78,42 H 6,58 N 3,39

saatu: C 78,32 H 6,48 N 3,61

Esimerkki 37



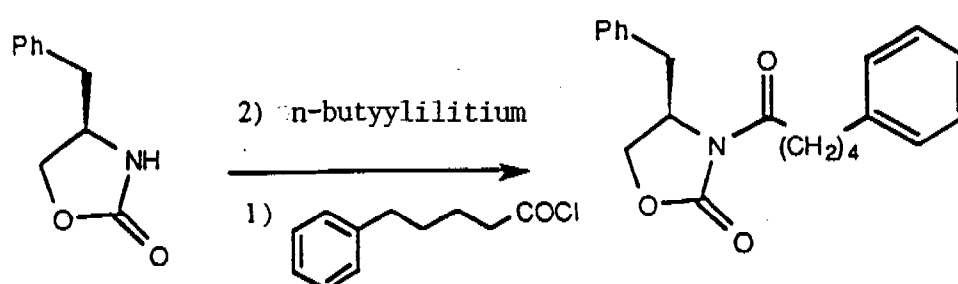
vaihe (a)



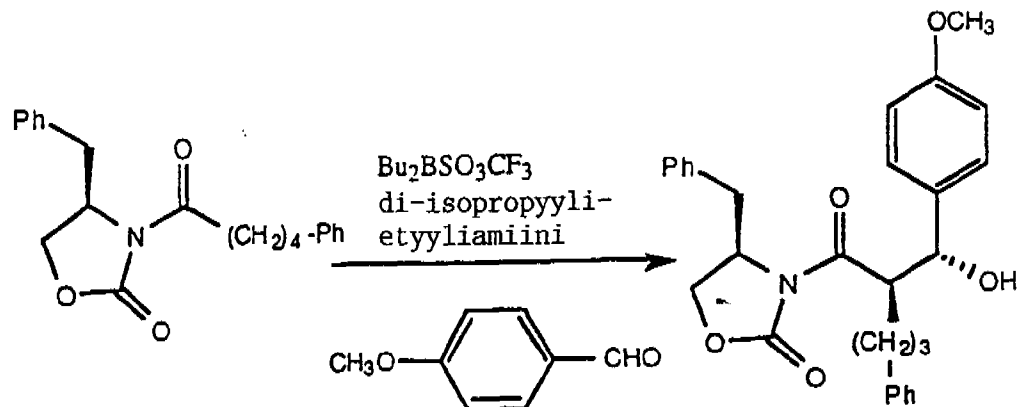
5-Fenyyllivaleriaanahappo (89,9 g, 0,504 mol) ja SOCl_2 (89,3 ml, 1,225 mol) yhdistetään 500 ml:n pyöreäpohjaisessa pullossa, joka on varustettu jäähdyttimellä ja kuivausputkella. Pullo kuumennetaan 70°C:een ja reaktiota refluksoidaan yhden tunnin ajan. Tyhjötislataan (50 - 100 mmHg) ylimäärä SOCl_2 :a ja

jäljelle jääneeseen seokseen lisätään 200 ml kuivaa tolueenia. Tyhjötislataan toisen kerran tolueenin ja jäljelle jääneen SOCl_2 :n poistamiseksi. Reaktioastiaan jääneeseen raakaan happokloridiin lisätään 188 ml kuivaa THF:a ja saatua liuosta käytetään suoraan seuraavaan reaktiovaiheeseen.

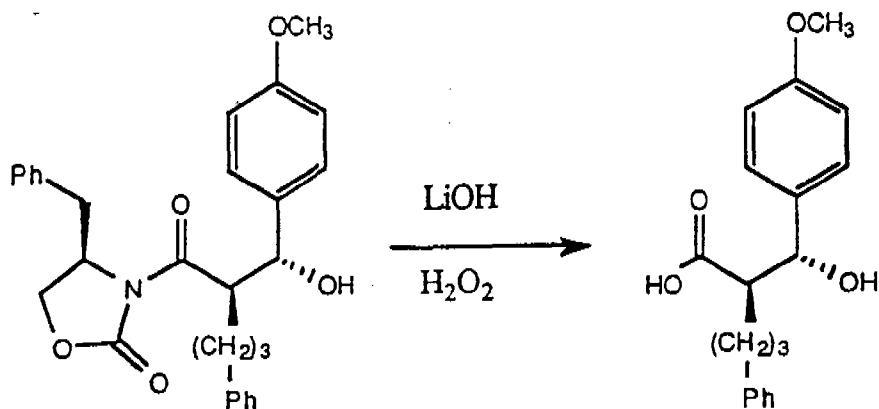
vaihe (b)



76 g (0,4289 mol) R-(+)-4-bentsyylioksatsolidinonia ja 1,3 l kuivaa THF:a yhdistetään kuivassa typpikehässä. Saatu liuos jäädytetään -78°C :een ja 278 ml 1,6M liuosta, jossa on n-butyylilitiumia heksaanissa lisätään yli 30-40 minuutin jakson ajan. Seosta sekoitetaan vielä 30 minuuttia lisäyksen jälkeen. Liuos, jossa on vaiheen (a) 5-fenyylivaleroyylikloridia lisätään yli 45 minuutin jakson ajan. Seoksen annetaan lämmetä 0°C :een ja sekoitetaan yhden tunnin ajan. Reaktioseos sammutetaan lisäämällä 673,6 ml K_2CO_3 :a (1M vesiliuos) ja sekoitetaan yhden tunnin ajan. THF erotetaan tislaamalla tyhjössä $30-35^{\circ}\text{C}$:ssa. Jäännös laimennetaan 1 l:lla vettä ja uutetaan kolmella 800 ml:n annoksella CH_2Cl_2 :a. Orgaaniset uutteen yhdistetään ja pestään 800 ml:lla vettä, sitten 800 ml:lla kyllästettyä suolaliuosta. Orgaaniset uutteen kuivataan MgSO_4 :lla, suodatetaan ja sitten väkevöidään tyhjössä öljyksi. Öljy liuotetaan 200 ml:aan heksaania, sitten heksaani erotetaan tislaamalla tyhjössä. Heksaanikäsittely toistetaan vielä kaksi kertaa, sitten öljy liuotetaan 1,7 ml:aan CH_2Cl_2 :a. Saatua liuosta käytetään suoraan seuraavaan vaiheeseen.

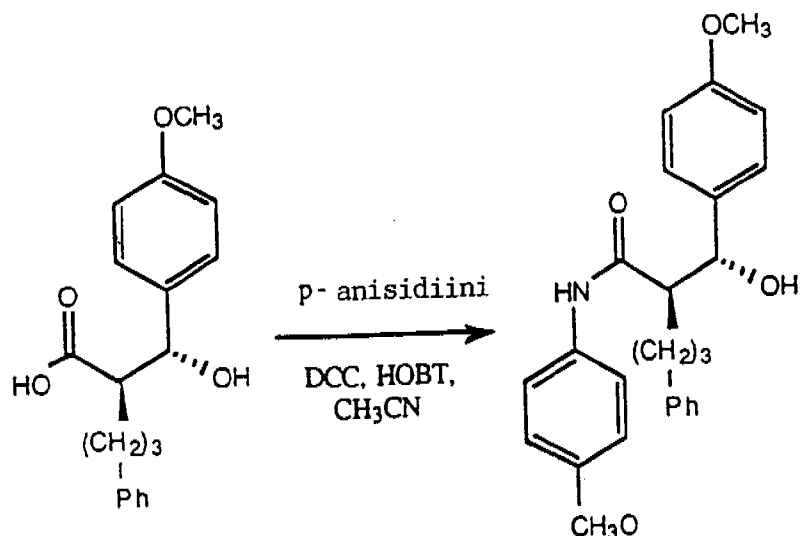
vaihe (c)

Liuos, jossa on vaiheen (b) tuotetta jäähdytetään $-5^\circ\text{C} - 0^\circ\text{C}$:een kuivassa typpikehässä. 129,8 ml di-n-butyyliboroonitriflaattia lisätään sellaisella nopeudella, että reaktioseoksen lämpötila pysyy $-6^\circ\text{C} - -3^\circ\text{C}$:ssa. Lisäyksen jälkeen seosta sekoitetaan 10 minuuttia, sitten lisätään 97,12 ml di-isopropyylietyyliamiinia sellaisella nopeudella, että reaktioseoksen lämpötila pysyy $-6^\circ\text{C} - -3^\circ\text{C}$:ssa. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitetaan 0°C :ssa 30 minuuttia, sitten seos jäähdytetään -78°C :een ja sekoitetaan 30 minuuttia. Lisätään 57,4 ml p-anisaldehydiä ja seosta sekoitetaan -78°C :ssa 30 minuuttia, sitten 0°C :ssa tunnin ajan. Samalla kun lämpötila pidetään $0^\circ\text{C} - 5^\circ\text{C}$:ssa, reaktio sammutetaan lisäämällä 688,2 ml pH 7:n puskuriliuosta (68 g KH_2PO_4 , 12 g NaOH ja 800 ml vettä), sitten lisätään 473 ml 30 % H_2O_2 :a ja saatua seosta sekoitetaan 0°C :ssa tunnin ajan. Seos uutetaan kolmella 600 ml:n annoksella heksaani:etyyliasetaatia (1:1). Orgaaniset uutteen yhdistetään ja pestään 800 ml:lla kyllästettyä NaHCO_3 :a (vesipitoinen), sitten 800 ml:lla kyllästettyä suolaliuosta. Orgaaniset uutteen kuivataan Na_2SO_4 :lla, suodatetaan ja haihdutetaan öljyksi. Öljy kiteytetään heksaani/etyyliasetaatista (1:1), jolloin saadaan 176 g tuotetta valkoisena kiinteänä aineena.

vaihe (d)

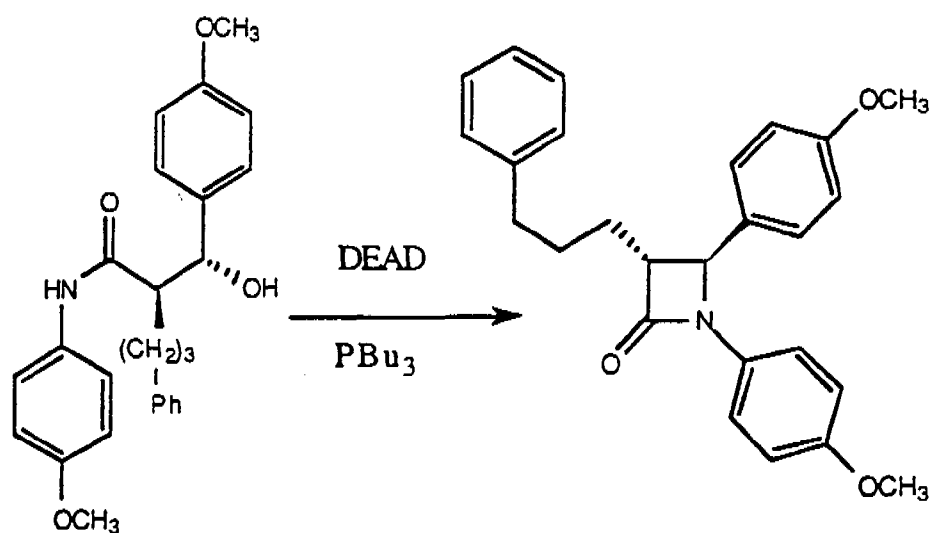
Vaiheen (c) tuote (170 g, 0,36 mol), 1595 ml THF:a ja 400 ml vettä yhdistetään, seosta sekoitetaan ja jäädytetään noin 3°C:een. 226 ml (2,156 mol) 30 % H₂O₂:a lisätään seokseen yli 15 minuutin ajan, sitten lisätään liuos, jossa on LiOH:a (36,2 g, 0,862 mol) 400 ml:ssa vettä yli 30 minuutin ajan. Reaktioseosta sekoitetaan 0°C – 5°C:ssa kolme tuntia. Lisätään liuos, jossa on 272 g Na₂SO₃:a 850 ml:ssa vettä yli 70 minuutin ajan samalla kun lämpötilaa pidetään alle 27°C:ssa. Liuottimen pääosa erotetaan tislamalla tyhjässä ja 7 l vettä lisätään. Uutetaan neljällä 1,7 l:n annoksella tolueenia. Vesikerrokset tehdään happameksi pH:n arvoon 2,4 3N HCl:lla. Uutetaan yhdellä 2,6 l:n annoksella ja kahdella 1,7 l:n annoksella etyyliasettaattia. Etyyliasetattiutteet yhdistetään, pestään kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivataan Na₂SO₄:lla, suodatetaan, sitten haihdutetaan, jolloin saadaan 112 g tuotetta valkoisena kiinteänä aineena.

vaihe (e)



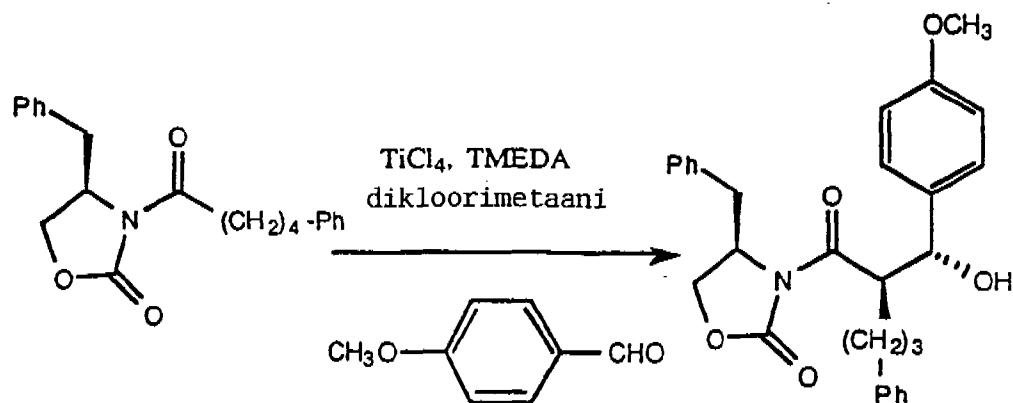
Vaiheen (d) tuote (19,47 g, 62 mmol), 400 ml asetonitriiliä, 9,49 g (62 mmol) 1-hydroksibentsotriatsolia (HOBT), 22,91 g (186 mmol) p-anisidiinia ja 14,05 g (68,2 mmol) disykloheksyylikarbodiimidia (DCC) yhdistetään. Reaktioseosta sekoitetaan 40°C:ssa neljä tuntia ja lähtöaineen kulutus varmistetaan TLC:lla (6:4 heksaani/etyyliasetatti). Seos väkevöidään 1/3:aan sen tilavuudesta ja jaetaan veden (300 ml) ja etyyliasetatin (300 ml) kesken. Orgaaninen kerros suodatetaan, sitten pestään 200 ml:lla 1N HCl:a, sitten kahdella 100 ml:n annoksella kyllästettyä NaHCO₃:a ja kahdella 100 ml:n annoksella kyllästettyä suolaliuosta. Orgaaninen kerros kuivataan NaSO₄:lla ja väkevöidään, jolloin saadaan 24 g tuotetta kiinteänä aineena.

vaihe (f)



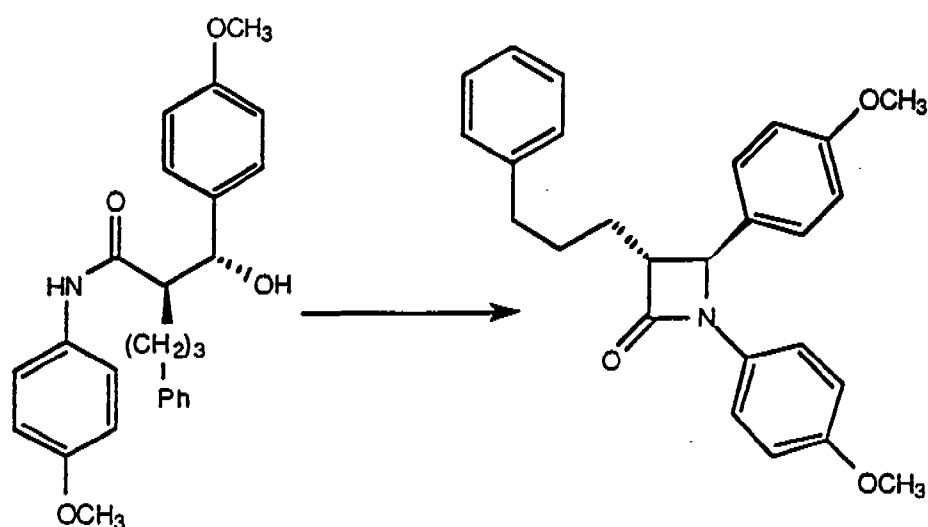
Vaiheen (e) tuote (115 g, 0,2745 mol) ja 2,3 l THF:a yhdistetään kuivassa tyypikehässä ja jäädytetään -70°C :een. Seosta sekoitetaan ja samanaikaisesti lisätään liuos, jossa on 137 ml (0,551 mol) tri-n-butyylifosfiinia 113 ml:ssa THF:a ja 163 ml (1,03 mol) dietyyliatsodikarboksylaattia (DEAD) yli kahden tunnin ajan. Seoksen annetaan lämmetä huoneenlämpötilaan ja sekoitetaan yön yli. Liuotin poistetaan tyhjössä. Jäännös suodataan silikageelitulpan läpi käyttäen CH_2Cl_2 /heksaani/etyyliasettaattia (70:24:6) eluenttina. Liuotin haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan preparatiivisella HPLC:lla (silikageeli, 15 % etyyliasetatti/heksaani), jolloin saadaan 88 g (80 % saanto) β -laktaamituotetta.

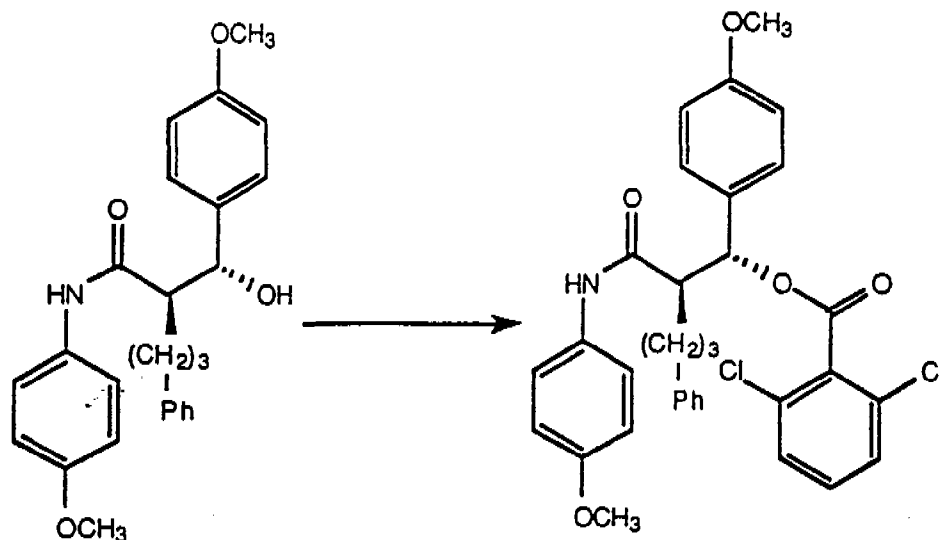
Esimerkki 38



Liuos, jossa on 33,7 g (0,1 mol) esimerkin 37, vaiheen (b) tuotetta 200 ml:ssa CH_2Cl_2 :a jäädytetään -20°C :een. Kylmää liuosta sekoitetaan ja 11 ml (0,1 mol) TiCl_4 :a lisätään. Seosta sekoitetaan 10 minuuttia -20°C :ssa, sitten lisätään hitaasti 30 ml (2 ekv.) tetrametyylietyleenidiamiinia (TMEDA) yli 10 minuutin jakson ajan, samalla kun lämpötila pidetään alle -10°C :ssa. Seosta sekoitetaan -15°C – -10°C :ssa 70 minuuttia, sitten lisätään 24 ml (2 ekv.) p-anisaldehydiä. Sekoitetaan -15 – -10°C :ssa yhden tunnin ajan, sitten seoksen annetaan lämmetä 10°C :een samalla kun sekoitetaan 40 minuuttia. Reaktio sammutetaan lisäämällä 600 ml 10 % vesipitoista viinihappoa, sitten lisätään 600 ml etyyliasetaattia. Sekoitetaan hyvin, sitten kerrokset erotetaan, vesikerros uutetaan vielä 200 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaniset uutteet yhdistetään ja pestään peräkkäin vedellä, kyllästetyllä NaHCO_3 :lla (vesipitoinen) ja kyllästetyllä suolaliuoksella. Orgaaninen liuos kuivataan vedettömällä Na_2SO_4 :lla, suodatetaan ja väkevöidään jäänökseksi. Jäännös kiteytetään seoksesta, jossa on 100 ml etyyliasetaattia + 210 ml heksaania, jolloin saadaan 36,8 g haluttua yhdistettä, jota voidaan käyttää esimerkin 37 vaiheessa (d).

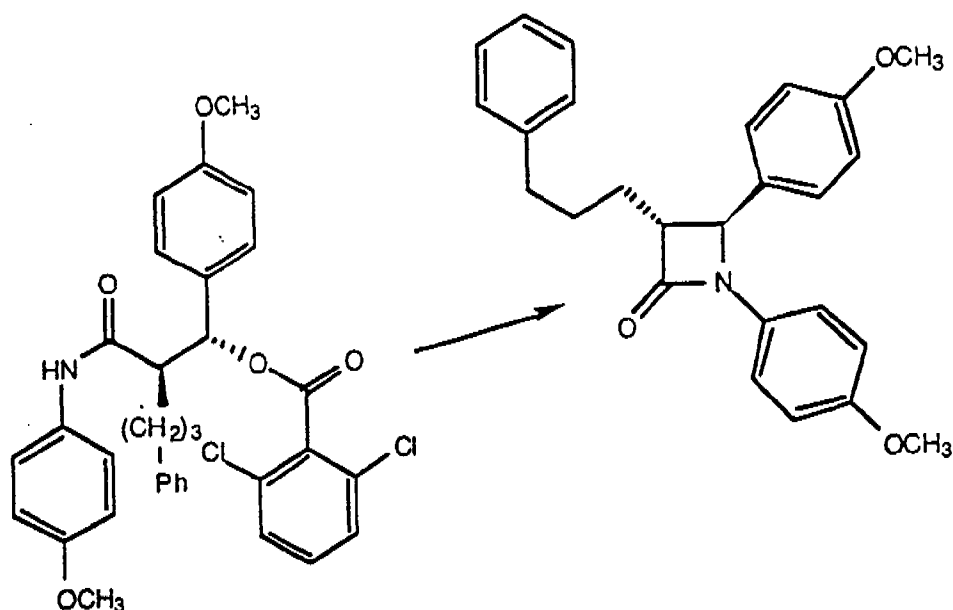
Esimerkki 39



vaihe (a)

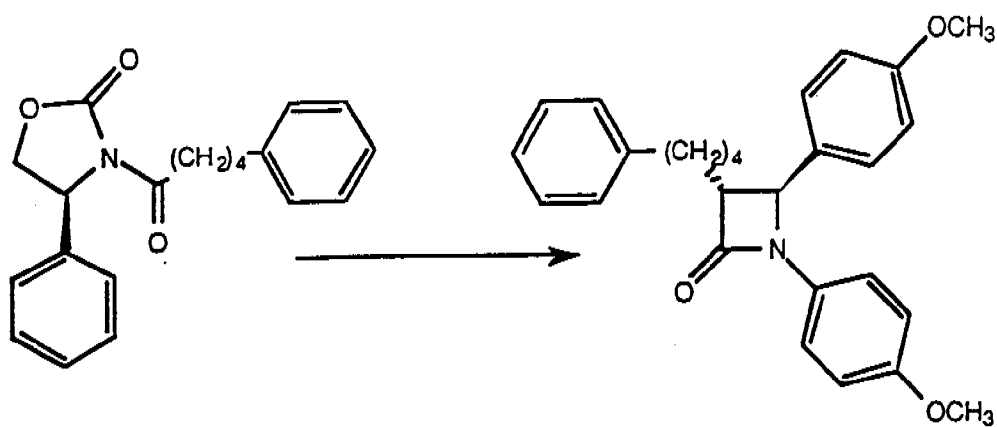
500 g (0,85 mol) esimerkin 37, vaiheen (e) tuotetta liuotetaan 1700 ml:aan CH₂Cl₂:iin, sitten lisätään 4,0 g (12 mmol) tera-n-butyylammoniumvetysulfaattia. Seosta sekoitetaan samalla kun jäähdytetään 10°C – 20°C:een ja lisätään 50 % vesipitoista NaOH:a (200 g). Sekoitettuun seokseen lisätään hitaasti 60 g (285 mmol) 2,6-diklooribentsoylikloridia yli 30 minuutin jakson ajan. Sekoitusta jatketaan 15°C:ssa –20°C:een kolmen tunnin ajan, sitten seos kaadetaan 2000 ml:aan kylmää vettä. Kerrokset erotetaan ja orgaaninen kerros pestään vedellä kunnes neutraali pH saavutetaan. Metyleenikloridiliuos tislataan tilavuuden alentamiseksi 800 ml:aan. Liuosta kuumennetaan refluksoiden ja 800 ml heptaania lisätään. Kuuma liuos jäähdytetään 0°C:een sen kiteyttämiseksi. Tuote otetaan talteen suodattamalla, jolloin saadaan 116 g diklooribentsoaattituotetta.

vaihe (b)

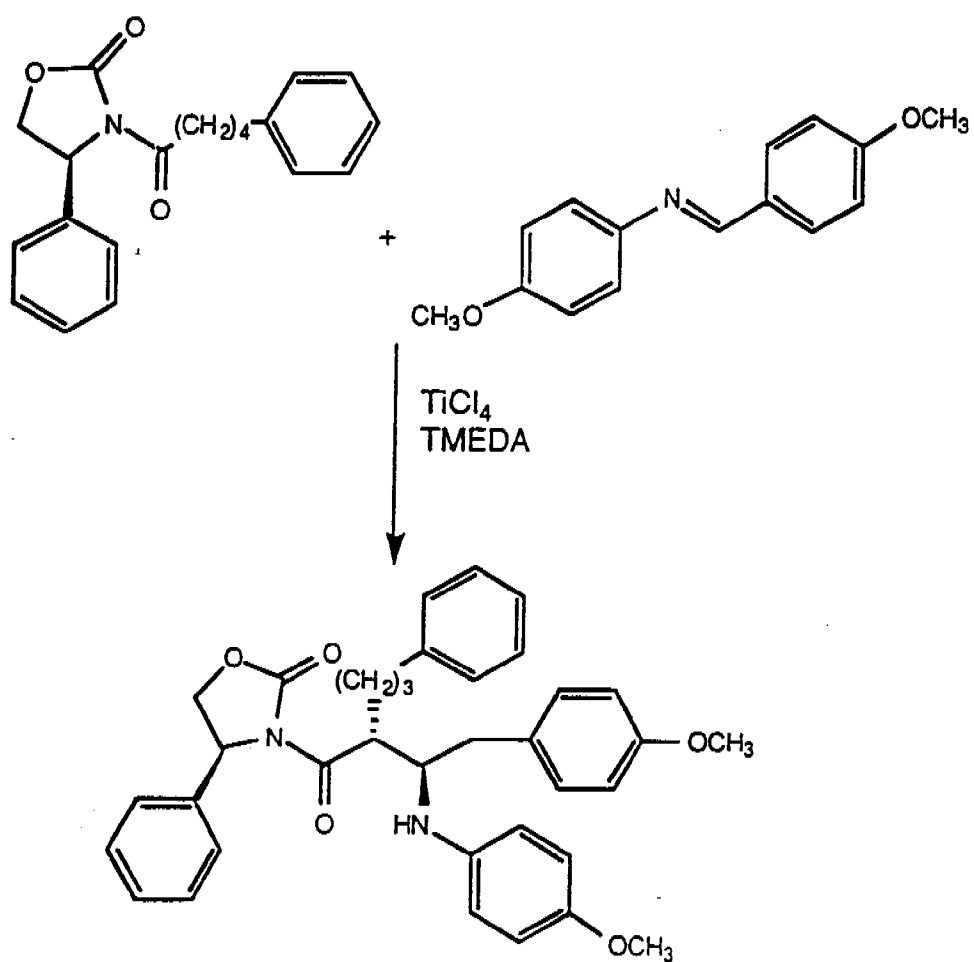


500 g (0,85 mol) vaiheen (a) tuotetta yhdistetään 250 g:aan (1,1 mol) bentsyylietrietyyliammoniumkloridia, 2000 ml:aan CH_2Cl_2 :a ja 8000 ml:aan metyyli-t-butyylieetteriä. Seosta sekoitetaan samalla kun jäähdytetään $15^\circ\text{C} - 20^\circ\text{C}$:een, sitten lisätään 1000 ml 50 % vesipitoista NaOH:a yli 10 minuutin jakson ajan. Seosta sekoitetaan neljä tuntia, sitten kaadetaan 5000 ml:aan vettä ja 4 kg:oon jäätä. Kerrokset erotetaan ja orgaaninen kerros pestään vedellä kunnes pH on neutraali. Liuotin tislataan tilavuuden alentamiseksi 2000 ml:aan, sitten suodatetaan. Suodos haihdutetaan jäännökseksi ja jäännös puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä, jolloin saadaan raakatuotetta. Tuote kiteytetään 6 tilavuudesta 1:2 seosta, jossa on metyyli-t-butyylieetteriä ja heptania 0°C :ssa, jolloin saadaan tuotetta (240 g).

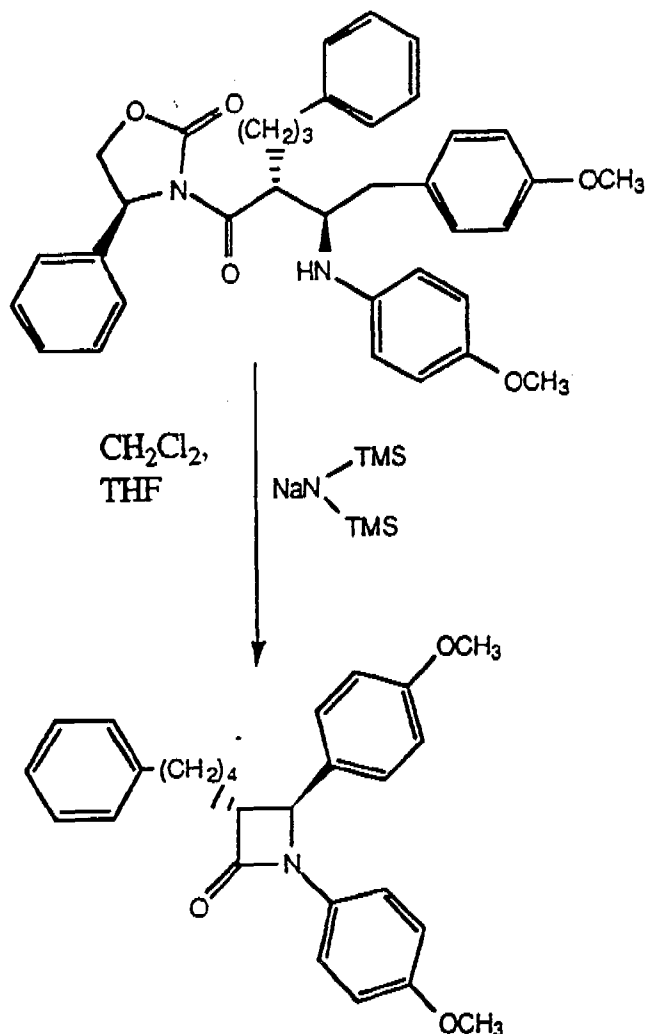
Esimerkki 40



vaihe (a)



3,23 g (10 mmol) esimerkin 37, vaiheen (b) tuotetta liuotetaan 50 ml:aan CH_2Cl_2 :a, sitten sekoitetaan tyypikehässä samalla kun jäädytetään -20°C :een. 10 ml 1M liuosta, jossa on TiCl_4 :a CH_2Cl_2 :ssa lisätään, seosta sekoitetaan viisi minuuttia, sitten lisätään 1,5 ml (10 mmol) TMEDA:a. Seosta sekoitetaan -25°C – -20°C :ssa yhden tunnin ajan, sitten lisätään hitaasti 4,8 g (20 mmol) Schiff'in emästä, joka on peräisin anisaldehydistä ja p-anisidiinista, liuoksena 50 ml:ssa CH_2Cl_2 :a yli 30 minuutin jakson ajan. Seosta sekoitetaan -20°C :ssa 30 minuuttia, sitten lämmitetään asteittain 0°C :een. Reaktiota tarkkaillaan HPLC:lla (Zorbax[®] Sil pylväs, 1:4 etyyliasettaatti/heksaani), samalla kun sekoitetaan 0°C :ssa, kunnes se on edennyt loppuun. Reaktio sammutetaan kaatamalla 50 ml:aan 10 % vesipitoista viinihappoa. Uutetaan etyyliasetaatilla, sitten orgaaninen uute pestään peräkkäin kyllästetyllä NaHCO_3 :lla (vesipitoinen) ja kyllästetyllä suolaliuoksella. Orgaaninen liuos kuivataan vedettömällä Na_2SO_4 :lla, suodatetaan, sitten väkevöidään, jolloin saadaan raakatuotetta. Kiteytetään etyyliasettaatti/heksaanista, jolloin saadaan puhdistettua tuotetta.

vaihe (b)

Liuosta, jossa on 0,505 g (0,89 mmol) vaiheen (a) tuotetta 25 ml:ssa CH_2Cl_2 :a sekoitetaan $0^\circ C$:ssa, sitten käsitellään 1,77 ml:lla (1,7 mmol) 1M liuosta, jossa on natriumbistrime-tyylisilyyliamidia THF:ssa. Seosta sekoitetaan samalla kun lämmitetään huoneenlämpötilaan, sitten sekoitusta jatketaan kunnes lähtöaine on HPLC:n mukaan hävinnyt (tavallisesti 1 – 1 1/2 tuntia). Seos sammutetaan 10 % viinihappoon (vesipitoinen). Orgaaninen kerros pestään peräkkäin kyllästetyllä $NaHCO_3$:lla (vesipitoinen) ja kyllästetyllä suolaliuoksella, sitten kuivataan vedettömällä Na_2SO_4 :lla. Suodatetaan ja väkevöidään, jolloin saadaan otsikkoyhdistettä.

Seuraavissa formulaatioissa esitetään esimerkkejä joistain keksinnön mukaisista annostelumuodoista. Kussakin käsite "aktiivinen yhdiste" merkitsee kaavan I tai II mukaista yhdistettä, edullisesti (3R,4S)-1,4-bis-(4-metoksifenyyli)-3-(3-fenyylipropyyli)-2-atsetidinonia. Tämä yhdiste voidaan kuitenkin korvata yhtä tehokkaalla määrällä muita kaavan I tai II mukaisia yhdisteitä.

Esimerkki A

Tabletit

<u>No.</u>	<u>Valmistusaine</u>	<u>mg/tabletti</u>	<u>mg/tabletti</u>
1	Aktiivinen valmistusaine	100	500
2	Laktoosi USP	122	113
3	Maissitärkkelys, elintarvikelaatu 10-%:isena tahnana puhdistetussa vedessä	30	40
4	Maissitärkkelys, elintarvikelaatu	45	40
5	Magnesiumstearaatti	<u>3</u>	<u>7</u>
	Yhteensä	300	700

Valmistusmenetelmä

Sekoita kohtia no. 1 ja 2 sopivassa sekoittimessa 10 - 15 min ajan. Granuloi seos kohdan no. 3 kanssa. Jauha märät rakeet karkean seulan (esimerkiksi 0,63-cm) läpi mikäli tarpeen. Kuivaa märät rakeet. Seulo kuivat rakeet mikäli tarpeen, ja sekoita kohdan no. 4 kanssa ja sekoita 10 - 15 min ajan. Lisää kohta no. 5 ja sekoita 1 - 3 min ajan. Purista seos sopivaan kokoon ja punnitse sopivalla tabletointikoneella.

Esimerkki BKapselit

<u>No.</u>	<u>Valmistusaine</u>	<u>mg/tabletti</u>	<u>mg/tabletti</u>
1	Aktiivinen valmistusaine	100	500
2	Laktoosi USP	106	123
3	Maissitärkkelys, elintarvikelaatu	40	70
4	Magnesiumstearaatti NF	<u>4</u>	<u>7</u>
	Yhteensä	250	700

Valmistusmenetelmä

Sekoita kohtia no. 1, 2 ja 3 sopivassa sekoittimessa 10 - 15 min ajan. Lisää kohta no. 4 ja sekoita 1 - 3 min ajan. Täytä seos sopiviin kaksiosaisiin kovagelatiinikapseleihin sopivalla kapselointikoneella.

Edellä kuvattuja testimenetelmiä käyttäen saatiin seuraavat in vitro- ja in vivo-tiedot edullisille yhdisteille, joihin viitataan seuraavassa taulukossa vastaavilla esimerkkinumeroilla. In vitro-ACAT-tietojen kohdalla negatiivinen esto-% merkitsee ilmeistä stimulointia, kun taas positiiviset numerot merkitsevät estoa. In vivo-tuloksissa tiedot esitetään prosentuaalisena muutoksena kontrolliin verrattuna, sen vuoksi negatiiviset numerot ilmaisevat positiivisen lipidiä alentavan vaikutuksen.

Esim.	ACAT (in vitro)			Alenemis-% (in vivo)		
	IC50 (mM)	Esto %	Kons. (mM)	Seerumin kolest.	Kolest.- esterit	Annos mg/kg
1	---	38	10	-45 -17 0	-95 -55 0	50 10 5
1A	7.5	83	25	-10	-26	100
1B	---	28	10	0	0	50
1C	---	22	10	-6	-15	50
1D	---	39	10	0	0	50
1E	---	3	10	---	---	---
1F	---	61	10	0	20	50
1G	---	21	10	-11	0	50
1H	---	57	10	-21	-51	50
1I	4.5	81	10	---	---	---
1J	3.0	86	10	---	---	---
1K	---	-70	10	0	0	50
1L	---	20	10	-31 -22 -25	-75 -34 -30	50 10 5
1M	7.0	80	10	-11	-31	25
1P	---	39	10	-19	-54	50
1S	---	-19	10	0	-32	85
1T	---	-11	10	0	0	50
1U	19	58	10	0	0	50
1V	---	64	10	---	---	---
1W	---	9	10	---	---	---
1X	---	9	10	-12	0	50
1Y	---	50	10	---	---	---
1Z	---	-15	10	-15	-39	50
1AA	---	-36	10	---	---	---
1AB	---	17	10	---	---	---
1AC	---	40	10	-16	-33	50

1AD	---	-5	10	---	---	---
1AE	---	-7	10	---	---	---
1AF	---	0	10	---	---	---
1AG	---	-3	10	-16	-29	50
1AH	---	4	10	---	---	---
1AI	---	27	10	---	---	---
1AJ	---	-17	10	0	0	50
1AK	---	-33	10	---	---	---
1AL	---	-43	10	0	0	50
1AM	---	---	---	-12	-29	50
1AN	---	---	---	-34	-85	50
1AO	---	---	---	-33	-78	50
1AP	---	---	---	-51	-95	50
1AQ	---	---	---	-20	-22	50
1AR	---	-41	10	-22	-25	50
1AS	1.0	83	10	0	-19	50
1AT	5.0	70	10	0	-28	50
1AU	---	44	10	0	-21	50
1AV	---	7	10	15	0	50
1AW	---	68	10	-14	-16	50
1AX	---	---	---	-16	-52	50
1AY	---	---	---	-28	-78	50
1AZ	---	---	---	-37	-91	50
1BA	---	---	---	0	-0	50
1BB	---	-16	10	0	0	50
1BC	---	-2	10	0	0	50
1BD	---	17	10	0	-25	50
1BE	---	30	10	-10	-21	50
1BF	---	-17	10	0	-23	50
1BG	---	3	10	12	0	50
1BH	---	50	10	0	0	50
1BI	---	59	10	-17	-45	50
1BJ	---	56	10	0	0	50
1BK	---	55	10	0	0	50

1BL	---	42	10	-10	0	50
1BM	---	38	10	0	-21	50
1BN	7.0	---	---	-16	0	50
1BO	5.4	79	10	-48	-93	50
1BP	---	58	10	-9	0	50
1BQ	---	35	10	0	-17	50
1BR	---	---	---	-15	-70	50
1BS	---	---	---	0	-43	50
1BT	---	---	---	0	0	50
1BU	---	---	---	-39	-95	50
1BV	---	---	---	-11	0	50
1BW	---	---	---	-9	-29	50
1BX	---	---	---	0	0	50
1BY	---	---	---	-18	-72	50
1BZ	---	---	---	-9	0	50
1CA	---	---	---	-12	0	50
1CB	---	33	10	0	0	50
1CC	---	46	10	0	0	50
1CD	7.0	84	10	0	-23	50
1CE	---	15	10	-19	-17	50
1CF	---	53	10	-23	-47	50
1CG	---	8	10	-30	-61	50
1CH	---	---	---	-49	-95	50
				-41	-90	10
				-24	-80	3
1CI	---	26	10	-8	-23	50
1CJ	---	---	---	0	0	50
1CK	---	-12	10	0	-28	50
1CL	---	89	10	0	-18	50
1CM				0	0	50
1CN	---	-28	10	0	0	50
2	6.0	82	10	-15	-37	5
				-28	-69	10
2A	25	---	---	0	0	50

3	---	56	10	0	0	50
3A	---	33	10	-12	-29	50
3B	6.0	84	10	-11	-16	50
3C	---	-18	10	---	---	---
3D	12	42	10	0	0	50
3E	---	-24	10	0	0	50
3F	1.7	82	10	0	-31	50
3G	5.0	74	10	9	0	50
3H	---	66	10	-10	31	50
3I	---	43	10	-9	0	50
3J	---	45	10	0	-16	50
3K	---	19	10	0	0	50
3L	---	53	10	0	0	25
3M	---	13	10	0	0	50
3N	---	62	10	0	0	50
3O	---	-28	10	0	0	50
3Q	---	3	10	-6	0	50
3R	---	-8	10	0	0	50
3T	---	-9	10	---	---	---
3U	---	46	10	0	0	50
3V	6.5	60	10	0	0	50
3W	---	56	10	0	0	50
3X	---	3	10	---	---	---
3Y	---	-33	10	0	0	50
4	---	16	10	---	---	---
5	18	33	10	-29	-77.5	50
				-20	-72	25
				-21	-60	10
5A	---	-70	10	---	---	---
5C	---	21	10	-17	-24	50
5D	---	---	---	-38	-95	50
				-41	-94	30
				-24	-77	10
5E	---	---	---	-38	-91	50

5F	---	---	---	-44	-98	50
				-15	-59	30
				-13	-25	10
5G	---	---	---	-44	-93	50
5H	---	---	---	-57	-96	50
5I	---	---	---	-26	-70	50
5J	---	---	---	-38	-90	50
5K	---	---	---	-28	-49	50
5L	---	---	---	-50	-95	10
				-39	-84	3
				-54	-64	1
5M	---	---	---	-8	-36	10
				-12	0	3
				-20	-50	50
5N	---	-23	10	-17	-55	50
5P	---	53	10	-11	-33	50
5Q	---	-36	10	0	-19	50
5R	---	18	10	-20	-21	50
5S	---	28	10	-52	-98	50
5T	---	---	---	-15	-48	50
5U	---	---	---	-48	-86	50
5V	---	---	---	-37	-77	50
5W	---	-16	10	0	-19	50
5X	---	38	10	0	-39	50
5Y	---	---	---	-29	0	50
5Z	---	---	---	-16	0	50
5AA	---	---	---	-53	-93	50
5AB	---	30	10	-28	-72	50
6	5	59	10	14	0	50
7	---	---	---	-49	-95	40
				-41	-89.5	10
				-30	-50	3
7A	---	---	---	-22	-54	50
7B	---	---	---	-13	-45	50

7C	---	---	---	-51	-95	50
7D	---	---	---	-35	-74	50
7E	---	---	---	-52	-93	50
7F	---	---	---	0	-26	50
7J	---	---	---	-21	-27	50
7K	---	---	---	0	-32	50
7L	---	---	---	0	0	50
7M	---	---	---	-38	-94	50
7N	---	---	---	-11	0	50
7O	---	---	---	-14	-20	50
7P	---	---	---	-40	-95	50
7Q	---	---	---	-16	0	50
7R	---	---	---	-35	-80	50
7S	---	---	---	-27	-82	50
7T	---	---	---	-49	-93	50
7U	---	---	---	-29	-60	50
7V	---	---	---	0	0	50
7W	---	---	---	12	0	50
7X	---	---	---	-26	-78	50
7Y	---	---	---	-53	-94	50
				-27	-79	10
				-22	-55	3
7Z	---	---	---	-21	-39	50
7AA	---	---	---	-10	-42	50
7AC	---	31	10	0	0	50
7AD	---	-22	10	-12	-12	50
7AE	---	-95	10	-17	-10	50
7AF	---	53	10	23	-15	50
7AG	---	---	---	0	-15	50
7AH	---	-5	10	16	16	50
7AI	---	---	---	-63	-95	50
				-20	-73	10
				-11	-46	3
7AJ	---	---	---	0	-18	50

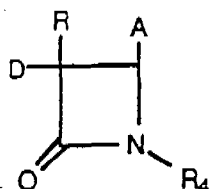
7AK	---	---	---	12	-28	50
7AL	---	---	---	-13	0	50
7AM	---	---	---	-24	-70	50
7AN	---	---	---	-12	-42	50
7AO	---	---	---	-41	-90	50
7AP	---	---	---	-24	-82	50
7AQ	---	---	---	-52	-91	50
7AR	---	---	---	-32	-88	50
7AS	---	---	---	0	-20	50
7AT	---	---	---	-10	-32	50
8	---	-12	10	---	---	---
8A	---	-17	10	0	0	50
8B	---	-5	10	-9	-35	50
8C	---	63	10	0	0	50
8E	---	---	---	0	-32	50
8F	---	8	10	-16	-48	50
				-20	-45	25
9	26	30	20	-43	-93	10
				-21.5	-66	5
				-25	-68	3
10A	---	-37	10	-19	-58	50
11	---	---	---	-8	0	50
12	---	---	---	-12	0	50
12A	---	---	---	-14	-39	50
12B	---	---	---	0	-26	50
12C	---	---	---	0	0	50
12D	---	---	---	0	0	50
13	---	---	---	-18	0	50
14	---	---	---	30	-87	50
14A	---	---	---	31	-78	50
14B	---	---	---	0	0	50
14C	---	---	---	0	0	50
15	---	-6	10	-21	-46	50
15A	---	2	10	0	0	50

15B	---	-55	10	0	-18	50
16	---	42	10	-25	-29	50
16A	---	55	10	-30	-53	50
17	---	25	10	-17	-52	50
17A	---	38	10	-11	-25	50
17B	---	---	---	0	-39	50
18	---	---	---	0	0	50
19	---	24	10	-20	-51	50
19A	---	64	10	-20	-34	50
19B	---	53	10	-26	-31	50
19C	---	---	---	-9	-46	50
19D	---	---	---	-15	-18	50
19E	---	---	---	-19	-30	50
20	---	---	---	12	0	50
21	---	---	---	-27	-56	50
21A	---	---	---	0	-25	50
22	---	---	---	-17	-33	50
22A	---	---	---	-16	-22	50
23	---	---	---	-22	-40	50
24	---	---	---	-17	0	50
24A	---	---	---	-21	-76	50
25	---	---	---	-8	-34	50
25A	---	---	---	-13	0	50
25B	---	---	---	0	0	50
25C	---	---	---	-8	-46	50
26	---	---	---	-4	-26	50
27	---	---	---	-12	-36	50
27A	---	---	---	-15	-42	50
28	---	---	---	-19	0	50
29	---	---	---	-22	-24	50
31	---	---	---	-19	-52	50
31A	---	---	---	0	0	50
32	---	---	---	0	0	50
32A	---	---	---	0	0	50

33	---	---	---	0	0	50
34	---	---	---	-39	-94	50
35	---	18	10	-15	-32	50
35A	---	---	---	-34	-84	50
35B	---	65	10	-53	-99	50
36	---	---	---	-53	-94	50

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jolla on rakennekaava



jossa

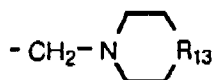
A on $-\text{CH}=\text{CH}-\text{B}$;

$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{B}$;

$-(\text{CH}_2)_p-\text{X}-\text{B}$, jossa p on 0, 1 tai 2 ja X on sidos,

$-\text{NH}-$ tai $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$;

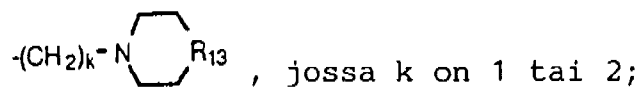
heteroaryyli, bentsofuusioitunut heteroaryyli, W-substituoitu heteroaryyli tai W-substituoitu bentsofuusioitunut heteroaryyli, jossa heteroaryyli on pyrrolyyli, pyridinyyli, pyrimidinyyli, pyratsinyyli, triatsinyyli, imidatsolyyli, tiatsolyyli, pyratsolyyli, tienyyli, oksatsolyyli tai furanyyli, tai tyyppiä sisältävien heteroaryylien ollessa kyseessä, näiden N-oksideja, ja jossa W on rengashiiliatommassa oleva 1 - 3 substituenttia alempi alkyyli, hydroksi-alempi alkyyli, alempi alkoksi, alkoksialkyyli, alkoksialkoksi, alkoksikarbonyylialkoksi, (alempialkoksi-imino)alempi alkyyli, alempi alkaanidioyyli, alempi alkyyli-alempi alkaanidioyyli, allyylioksi, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, bentsyyli, R_{14} -bentsyyli, bentsyylioksi, fenoksi, R_{14} -fenokdi, dioksolanyyli, NO_2 , $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ -(alempi alkyyli)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ -(alempi alkoksi)-, OH, halogeeni, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OR}_5$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$, $(\text{R}_6\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{10}$, tert-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ tai



, ja jolloin substituentit, jotka ovat substituoidussa heteroaryylirengastyyppiatomeissa, kun näitä on läsnä, ovat alempi alkyyli, alempi alkoksi, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$, OH, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (alempi alkyyli)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (alempi alkoksi)-, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$

tai 2-(trimetyylisilyyli)etoksimetyyli;

-C(O)-B; tai



D on B'-(CH₂)_mC(O)-, jossa m on 1, 2, 3, 4 tai 5;

B'-(CH₂)_q-, jossa q on 2, 3, 4, 5 tai 6;

B'-(CH₂)_e-Z-(CH₂)_r, jossa Z on -O-, -C(O)-, fenyleeni, -NR_g- tai -S(O)₀₋₂-, e on 0, 1, 2, 3, 4 tai 5 ja r on 1, 2, 3, 4 tai 5, sillä ehdolla, että e:n ja r:n summa on 1, 2, 3, 4, 5 tai 6;

B'-(C₂₋₆-alkenyleeni)-; B'-(C₄₋₆-alkadienyleeni)-;

B'-(CH₂)_t-Z-(C₂₋₆-alkenyleeni)-, jossa Z on edellä määriteltä ja jossa t on 0, 1, 2 tai 3, sillä ehdolla, että t:n ja alkenyleeniketjussa olevien hiiliatomien lukumäärän summa on 2, 3, 4, 5 tai 6;

B'-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, jossa V on C₃₋₆-sykloalkyleeni, f on 1, 2, 3, 4 tai 5 ja g on 0, 1, 2, 3, 4 tai 5, sillä ehdolla, että f:n ja g:n summa on 1, 2, 3, 4, 5 tai 6;

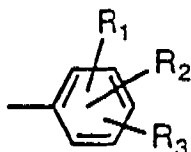
B'-(CH₂)_t-V-(C₂₋₆-alkenyleeni)- tai B'-(C₂₋₆-alkenyleeni)-V-(CH₂)_t-, jossa V ja t ovat edellä määritellyt, sillä ehdolla, että t:n ja alkyleeniketjussa olevien hiiliatomien lukumäärän summa on 2, 3, 4, 5 tai 6;

B'-(CH₂)_a-Z-(CH₂)_b-V-(CH₂)_d-, jossa Z ja V ovat edellä määritellyt ja a, b ja d ovat toisistaan riippumatta 0, 1, 2, 3, 4, 5 tai 6, sillä ehdolla, että a:n, b:n ja d:n summa on 1, 2, 3, 4, 5 tai 6;

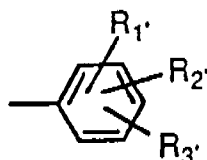
T-(CH₂)_s-, jossa T on sykloalkyyli, jossa on 3 - 6 hiiliatomia ja s on 1, 2, 3, 4, 5 tai 6; tai

naftyyylimetyyli, heteroaryylimetyyli tai W-substituoitu heteroaryylimetyyli, jossa heteroaryyli ja W ovat edellä määritellyt;

B on

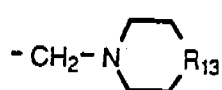


B' on naftyyli, heteroaryyli tai W-substituoitu heteroaryyli, jossa heteroaryyli on edellä määriteltä, tai

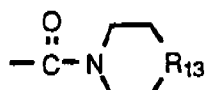


R on vety, fluori, C₁₋₁₅-alkyyli, C₁₋₁₅-alkenylyli, C₁₋₁₅-alkynylyli tai B-(CH₂)_h-, jossa h on 0, 1, 2 tai 3;

R₁, R₂ ja R₃ ovat toisistaan riippumatta H, alempi alkyyli, hydroksi-alempi alkyyli, alempi alkoksi, alkoksialkyyli, alkoksialkoksi, alkoksikarbonyylialkoksi, (alempi alkoksi-imino)-alempi alkyyli, alempi alkaanidioylyli, alempi alkyyli-alempi alkaanidioylyli, allyylioksi, -CF₃, -OCF₃, bentsyyli, R₁₄-bentsyyli, bentsyylioksi, R₁₄-bentsyylioksi, fenoksi, R₁₄-fenoksi, dioksolanyyli, NO₂, -NR₁₀R₁₁, NR₁₀R₁₁(alempi alkyyli)-, NR₁₀R₁₁(alempi alkoksi)-, OH, o-halogeeni, m-halogeeni, -NH-C(O)OR₅, -NHC(O)R₅, R₆O₂SNH-, (R₆O₂S)₂N-, -S(O)₂NH₂, -S(O)₀₋₂R₁₀, tert-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli, -C(O)R₁₂,



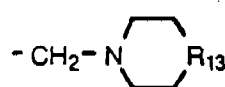
tai



, tai R₁ on vety ja R₂ ja R₃,

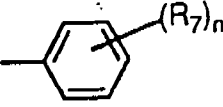
yhdessä viereisten hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, muodostavat dioksolanyylirenkaan;

R_{1'}, R_{2'} ja R_{3'} ovat toisistaan riippumatta H, alempi alkyyli, hydroksi-alempi alkyyli, alempi alkoksi, alkoksialkyyli, alkoksialkoksi, alkoksikarbonyylialkoksi, (alempi alkoksi-imino)-alempi alkyyli, alempi alkaanidioylyli, alempi alkyyli-alkaanidioylyli, allyylioksi, -CF₃, -OCF₃, bentsyyli, R₁₄-bentsyyli, bentsyylioksi, R₁₄-bentsyylioksi, fenoksi, R₁₄-fenoksi, dioksolanyyli, NO₂, -NR₁₀R₁₁, NR₁₀R₁₁(alempi alkyyli)-, NR₁₀R₁₁(alempi alkoksi)-, OH, halogeeni, -NHC(O)OR₅, -NHC(O)R₅, R₆O₂SNH-, (R₆O₂S)₂N-, -S(O)₂NH₂, -S(O)₀₋₂R₁₀, tert-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli, -C(O)R₁₂,



tai

$\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--N}\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{R}_{13}$, tai R_{1'} on vety ja R_{2'} ja R_{3'}, yhdessä viereisten hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, muodostavat dioksolanyylirenkaan;

R₄ on  , jossa n on 0, 1, 2 tai 3, indanyyli, bentsofuranyyli, bentsodioksolyyli, tetrahydronaftyli, pyridyyli, pyratsinyyli, pyrimidinyyli tai kinolyyli;

R₅ on alempi alkyyl, fenyyli, R₁₄-fenyyli, bentsyyli tai R₁₄-bentsyyli;

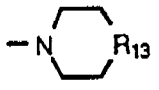
R₆ on OH, alempi alkyyl, fenyyli, bentsyyli, R₁₄-fenyyli tai R₁₄-bentsyyli;

R₇ on alempi alkyyl, alempi alkoksi, OH, halogeeni, -NR₁₀R₁₁, -NHC(O)OR₅, -NHC(O)R₅, NO₂, -CN, -N₃, -SH, -S(O)₀₋₂- (alempi alkyyl), -COOR₉, -CONR₁₀R₁₁, -COR₁₂, fenoksi, bentsyylioksi, -OCF₃ tai tert-butyylidimetyylisilyylioksi, ja kun n on 2 tai 3, ryhmät R₇ voivat olla samat tai erilaisia;

R₈ on H, alempi alkyyl, fenyyli-alempi alkyyl tai -C(O)R₉;

R₉ on H, alempi alkyyl, fenyyli tai fenyyli-alempi alkyyl;

R₁₀ ja R₁₁ ovat toisistaan riippumatta H tai alempi alkyyl;

R₁₂ on H, OH, alkoksi, fenoksi, bentsyylioksi,  , -NR₁₀R₁₁, alempi alkyyl, fenyyli tai R₁₄-fenyyli;

R₁₃ on -O-, -CH₂-, -NH- tai -N(alempi alkyyl)-; ja

R₁₄ on 1 - 3 ryhmää, jotka ovat toisistaan riippumatta alempi alkyyl, alempi alkoksi, -COOH, NO₂, -NR₁₀R₁₁, OH tai halogeeni;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R on H.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että D on B'-(CH₂)_q-, B-(CH₂)_e-Z-(CH₂)_r-, B'-(C₂-6-

alkenyleeni)- tai $B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, jossa B' , Z , V , e , r , f ja g ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että D on $B'-(CH_2)_q-$, jossa B' on fenyyli ja q on 3 tai 4; $B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, jossa B' on p-fluorifenyyli tai p-metoksifenyyli, e on 0, Z on $-O-$ ja r on 2; $B'-(C_2-6\text{-alkenyleeni})-$ on 3-fenyyli-1-propenyyli; tai $B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, jossa B' on fenyyli, f on 1, V on syklopropyleeni ja g on 0.

5. Patenttivaatimuksen 1, 2, 3 tai 4 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että A on $-(CH_2)_p-X-B$, jossa X , B ja p ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt.

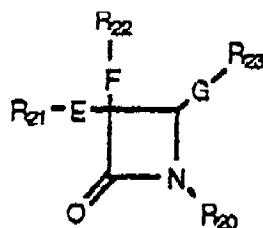
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että p on 0 ja X on sidos.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R_1 , R_2 ja R_3 ovat H , OH , alempi alkoksi, NO_2 , alkoksialkoksi, m-halogeeni, alempi alkyyli-alempi alkaanidioyyli, $NR_{10}R_{11}$ -(alempi alkoksi)-, allyylioksi, fenoksi, alkoksikarbonyylialkoksi tai $-C(O)R_{12}$.

8. Patenttivaatimuksen 1, 2, 3, 4, 5, 6 tai 7 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R_4 on fenyyli, R_7 -substituoitu fenyyli tai indanyyli.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R_7 on alempi alkyyli, alempi alkoksi, halogeeni, $-OCF_3$, alempi alkyylitio, $-NR_{10}R_{11}$, $-CN$, OH tai $-COR_{12}$.

10. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää kolesterolia alentavasti tehokkaan määrän yhdistettä, jolla on rakenne

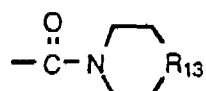


jossa

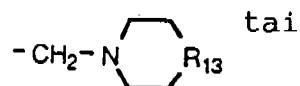
R₂₀ on fenyyli, W-substituoitu fenyyli, naftyyli, W-substituoitu naftyyli, bentsodioksolyyli, heteroaryyli, W-substituoitu heteroaryyli, bentsofuusioitunut heteroaryyli ja W-substituoitu bentsofuusioitunut heteroaryyli, jolloin heteroaryyli on pyrrolyyli, pyridinyyli, pyrimidinyyli, pyratsinyyli, triatsinyyli, imidatsolyyli, tiatsolyyli, pyratsolyyli, tienyyli, oksatsolyyli tai furanyyli, tai tyyppiä sisältävien heteroaryylien ollessa kyseessä, näiden N-oksideja;

R₂₁, R₂₂ ja R₂₃ ovat toisistaan riippumatta H tai R₂₀;

W on 1 - 3 toisistaan riippumatonta substituenttia alempi alkyyli, hydroksi-alempi alkyyli, alempi alkoksi, alkoksialkyyli, alkoksialkoksi, alkoksikarbonylialkoksi, (alempi alkoksi-imino)-alempi alkyyli, alempi alkaanidioyyli, alempi alkyyli-alempi alkaanidioyyli, allyylioksi, -CF₃, -OCF₃, bentsyyli, R₁₄-bentsyyli, bentsyylioksi, R₁₄-bentsyylioksi, fenoksi, R₁₄-fenoksi, dioksolanyyli, NO₂, -NR₁₀R₁₁, NR₁₀R₁₁(alempi alkyyli)-, NR₁₀R₁₁(alempi alkoksi)-, OH, halogeeni, -NHC(O)OR₅, -NHC(O)R₅, R₆O₂SNH-, (R₆O₂S)₂N-, -S(O)₂NH₂, -S(O)₀₋₂R₁₀, tert-butyylidimeetyylisilyylioksimetyyli, -C(O)R₁₂,



;



tai

E, F ja G ovat toisistaan riippumatta sidos; C₃₋₆-sykloalkyleeni; C₁₋₁₀-alkyleeni; C₁₋₁₀-alkenyleeni; C₁₋₁₀-alkynyleeni; alkyleeni-, alkenyleeni- tai alkynyleeniketju, joka on määritelty yhdellä tai usealla substituentilla substituoiduksi, jotka substituentit ovat toisistaan riippumatta fenyyli, W-

substituoitu fenyyli, heteroaryyli tai W-substituoitu heteroaryyli, jolloin heteroaryyli on edellä määritelty; alkyleeni-, alkenyleeni- tai alkynyleeniketju, joka on määritelty yhdellä tai usealla ryhmällä keskeytetyksi, jotka ryhmät ovat toisistaan riippumatta -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR₈-, -C(O)-, C₃₋₆-sykloalkyleeni, fenyleeni, W-substituoitu fenyleeni, heteroaryleeni tai W-substituoitu heteroaryleeni; tai keskeytetty alkyleeni-, alkenyleeni- tai alkynyleeniketju, joka on määritelty yhdellä tai usealla substituentilla substituoiduksi, jotka substituentit ovat toisistaan riippumatta fenyyli, W-substituoitu fenyyli, heteroaryyli tai W-substituoitu heteroaryyli; tai toinen ryhmistä R₂₁-E ja R₂₂-F on halogeeni, OH, alempi alkoksi, -OC(O)R₅, -NR₁₀R₁₁, -SH tai -S(alempi alkyyli);

R₅ on alempi alkyyli, fenyyli, R₁₄-fenyyli, bentsyyli tai R₁₄-bentsyyli;

R₆ on OH, alempi alkyyli, fenyyli, bentsyyli, R₁₄-fenyyli tai R₁₄-bentsyyli;

R₈ on H, alempi alkyyli, fenyyli-alempi alkyyli tai -C(O)R₉;

R₉ on H, alempi alkyyli, fenyyli tai fenyyli-alempi alkyyli;

R₁₀ ja R₁₁ ovat toisistaan riippumatta H tai alempi alkyyli;

R₁₂ on H, OH, alkoksi, fenoksi, bentsyylioksi, , -NR₁₀R₁₁, alempi alkyyli, fenyyli tai R₁₄-fenyyli;

R₁₃ on -O-, -CH₂-, -NH- tai -N(alempi alkyyli)-;

R₁₄ on 1 - 3 toisistaan riippumatonta ryhmää alempi alkyyli, alempi alkoksi, -COOH, NO₂, -NR₁₀R₁₁, OH tai halogeeni;

sillä ehdolla, että kun G on sidos, R₂₃ ei ole H, ja sillä ehdolla, että kun R₂₃ on W-substituoitu fenyyli, W ei ole p-halogeeni;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa;

farmaseuttisesti hyväksyttävässä väliaineessa.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on valmistettu jossain esimerkeistä 1, 1A-1M, 1P, 1AM-1AZ, 1BA-1BZ, 1CA-1CI, 1CM-1CO, 3, 3A-3O, 5, 5B-5M, 5O-5Z, 5AA-5AB, 7, 7A-7I, tM-7Z, 7AA, 7AB, 7AE, 7AI-7AK, 7AM-7AU, 8B-8F ja 8H.

12. Patenttivaatimuksen 1 tai 11 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että taulukossa 1 lueteltu.

13. Patenttivaatimuksen 1, 11 tai 12 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on (3R,4S)-1,4-bis-(4-metoksifenyyli)-3-(3-fenyylipropyyli)-2-atsetidinonia.

14. Patenttivaatimuksen 10 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että annettu yhdiste on esimerkeissä 1 - 40 valmistettua.

15. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö seerumin kolesterolin alentamiseen tarkoitetun lääkkeen valmistukseen.

16. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö entsyymi asyyli-CoA:kolesteroliasyyli transferaasin estoon tarkoitetun lääkkeen valmistukseen.

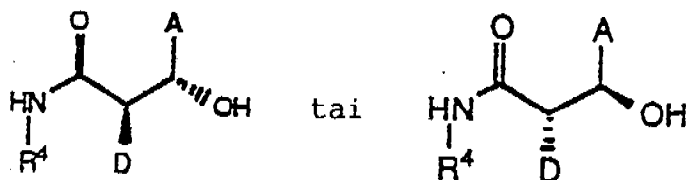
17. Menetelmä patenttivaatimuksen 10 mukaisen farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

patenttivaatimuksen 10 mukaista yhdistettä sekoitetaan farmaseuttisesti hyväksyttävän väliaineen kanssa.

18. Menetelmä seerumin kolesterolitasojen alentamiseksi sellaista hoitoa tarvitsevalla nisäkkäällä, tunnetaan siitä, että annetaan tehokas määrä patenttivaatimuksen 10 mukaista koostumusta.

19. Menetelmä entsyymi asyyli-CoA:kolesteroliasyyylitransferaasin estoon, tunnetaan siitä, että annetaan tehokas määrä patenttivaatimuksen 10 mukaista koostumusta sellaista hoitoa tarvitsevalle nisäkkäälle.

20. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R on H ja D:llä ja A:lla on suhteellinen trans-stereokemia, tunnetaan siitä, että syklisoidaan hydroksiamidia, jolla on kaava



jossa D, A ja R⁴ ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt, käsittelemällä:

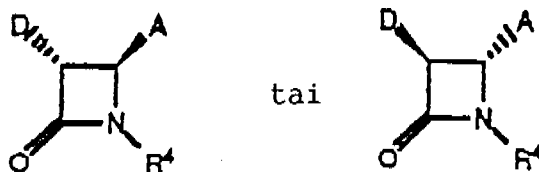
(i) dialkyyliatsodikarboksylaatilla ja trialkyylifosfiinilla; tai

(ii) di- tai triklooribentsoyylidikloridilla, emäksen ja faasinsiirtokatalysaattorin vesiliuoksella; tai

(iii) dialkyylikloorifosfaatilla, ja emäksen ja faasinsiirtokatalysaattorin vesiliuoksella; tai

(iv) di- tai triklooribentsoylikloridilla ja alkalimetallihydridillä.

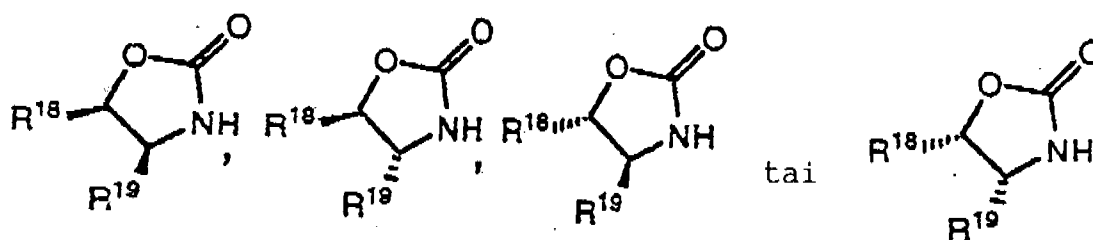
21. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla yhdisteellä on kaava



jossa D, A ja R^4 ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt, t u n n e t t u siitä, että:

(a) kaavan $D-CH_2COOH$ mukainen karboksyylihappo, jossa D on edellä määriteltä, saatetaan reagoimaan kloorausreagenssin kanssa;

(b) deprotonoidaan vahvalla emäksellä kiraalista oksatsolidiinia, jolla on kaava



jossa R^{18} ja R^{19} ovat toisistaan riippumatta vety, C_{1-6} -alkyyli, fenyyli, naftyyli, substituoitu fenyyli, substituoitu naftyyli tai bentsyyli; ja käsitellään tulokseksi saatu anioni vaiheen (a) tuotteella;

(c) enolisoidaan vaiheen (b) tuote joko:

(i) dialkyylibooritriflaatilla ja tertiäärisellä amiiniemäksellä; tai

(ii) TiCl_4 :llä ja tetrametyylietyleenidiamiinilla (TMEDA) tai TMEDA:n ja trietyyliamiinin seoksella;

kondensoidaan sitten kaavan A-CHO mukaisen aldehydin kanssa, jossa A on edellä määritelty;

(d) hydrolysoidaan vaiheen (c) tuote emäksellä ja vetyperoksidilla;

(e) kondensoidaan vaiheen (d) tuote kaavan R^4NH_2 mukaisella amiinilla, jossa R^4 on edellä määritelty, käsittelemällä dehyd-ratoivalla liittämisreagenssilla, mahdollisesti aktivoivaa reagenssia lisäten; ja

(f) syklisoidaan vaiheen (e) tuote käsittelemällä:

(i) dialkyyliatsodikarboksylaatilla ja trialkyylifosfiinilla; tai

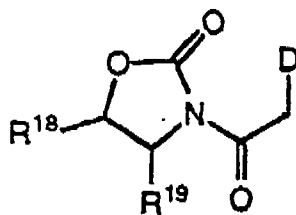
(ii) di- tai triklooribentsoyylikloridilla, emäksen ja faasin-siirtokatalysaattorin vesiliuoksella, käsittelemällä sitten tulokseksi saadun di- tai triklooribentsoaatin emäksen ja faa-sinsiirtokatalysaattorin vesiliuoksella; tai

(iii) dialkyylikloorifosfaatilla, ja emäksen ja faasinsiirtoka-talyaattorin vesiliuoksella; tai

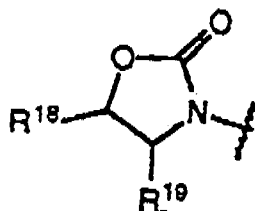
(iv) di- tai triklooribentsoyylikloridilla ja alkalimetallihyd-ridillä.

22. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmis-tamiseksi, jossa R on vety ja D:llä ja A:lla on suhteellinen trans-stereokemia, t u n n e t t u siitä, että:

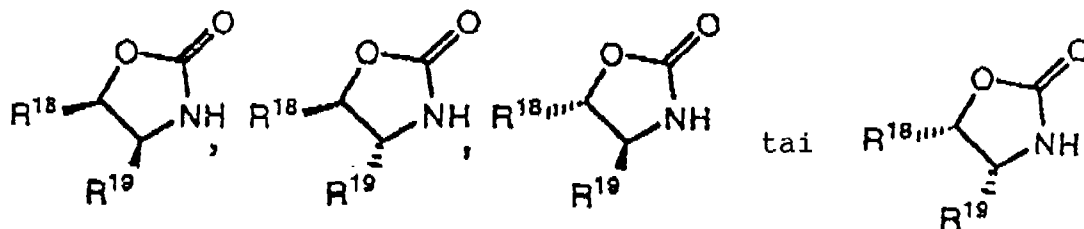
(a) enolisoidaan yhdistettä, jolla on kaava



TiCl₄:llä ja tetrametyylietyleenidiamiinilla (TMEDA), kondensoidaan sitten kaavan A-CH=N-R⁴ mukaisen imiinin kanssa, jossa A ja R⁴ ovat edellä määritellyt, ja jossa ryhmä



on kiraalinen apuryhmä, jolla on kaava



jossa R¹⁸ ja R¹⁹ ovat toisistaan riippumatta: vety, C₁₋₆-alkyyli, fenyyli, naftyyli, substituoitu fenyyli, substituoitu naftyyli tai bentsyyli; ja

(b) syklisoidaan vaiheen (a) tuote käsittelemällä vahvalla ei-nukleofiilisellä emäksellä.

23. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, tunnettu siitä, että:

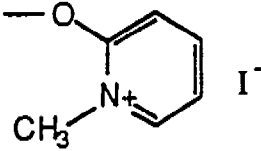
(a) kaavan $D-CH(R)-C(O)OR^{17}$ mukainen esteri, jossa R^{17} on alempi alkyyli, mentyyli tai 10-(di-isopropyyylisulfonamido)isobor-nyyli, käsitellään vahvalla emäksellä, ja sitten kaavan $A-CH=N-R^4$ mukaisella imiinillä, jossa A ja R^4 ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt; tai

(b) patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R ei ole vety, patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa R on vety, saatetaan reagoimaan vahvan emäksen ja alkylointireagenssin tai asylointireagenssin kanssa; tai

(c) patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R on vety ja D:llä ja A:lla on suhteellinen cis-stereokemia, patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa R on vety ja D:llä ja A:lla on suhteellinen trans-stereokemia, saatetaan reagoimaan vahvan emäksen kanssa $-80 - -40^{\circ}C$:ssa, ja sitten protonilähteen kanssa; tai

(d) patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R on vety ja D:llä ja A:lla on suhteellinen trans-stereokemia, patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa R on vety ja D:llä ja A:lla on suhteellinen cis-stereokemia, saatetaan reagoimaan alkalimetalli-t-butoksidin kanssa, sitten sammutetaan hapolla; tai

(e) kaavan $D-CH(R)-C(O)-Z$ mukainen karboksyylihappojohdannainen, jossa D ja R ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt ja Z

on Cl ,
$$-O-P(=O)(Cl)-OC_6H_5$$
 tai , saatetaan tertiääriseen emäksen läsnä ollessa reagoimaan kaavan $A-CH=N-R^4$ kanssa, jossa A ja R^4 ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt.