

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 915435 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **915435**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D213/55
C07D213/60
C07D213/30
C07C 59/48**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **19.03.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **18.11.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **18.11.1991**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **19.03.1991 PCT/DE1991/000249**
Internationell ansökan - International
application

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

19.03.1990 DE 4009117

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Schering Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Heindl, Josef, BRD, SAKSA, (DE)
2 • Skuballa, Werner, BRD, SAKSA, (DE)
3 • Buchmann, Bernd, BRD, SAKSA, (DE)
4 • Fröhlich, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)
5 • Ekerdt, Roland, BRD, SAKSA, (DE)
6 • Giesen, Claudia, BRD, SAKSA, (DE)**

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

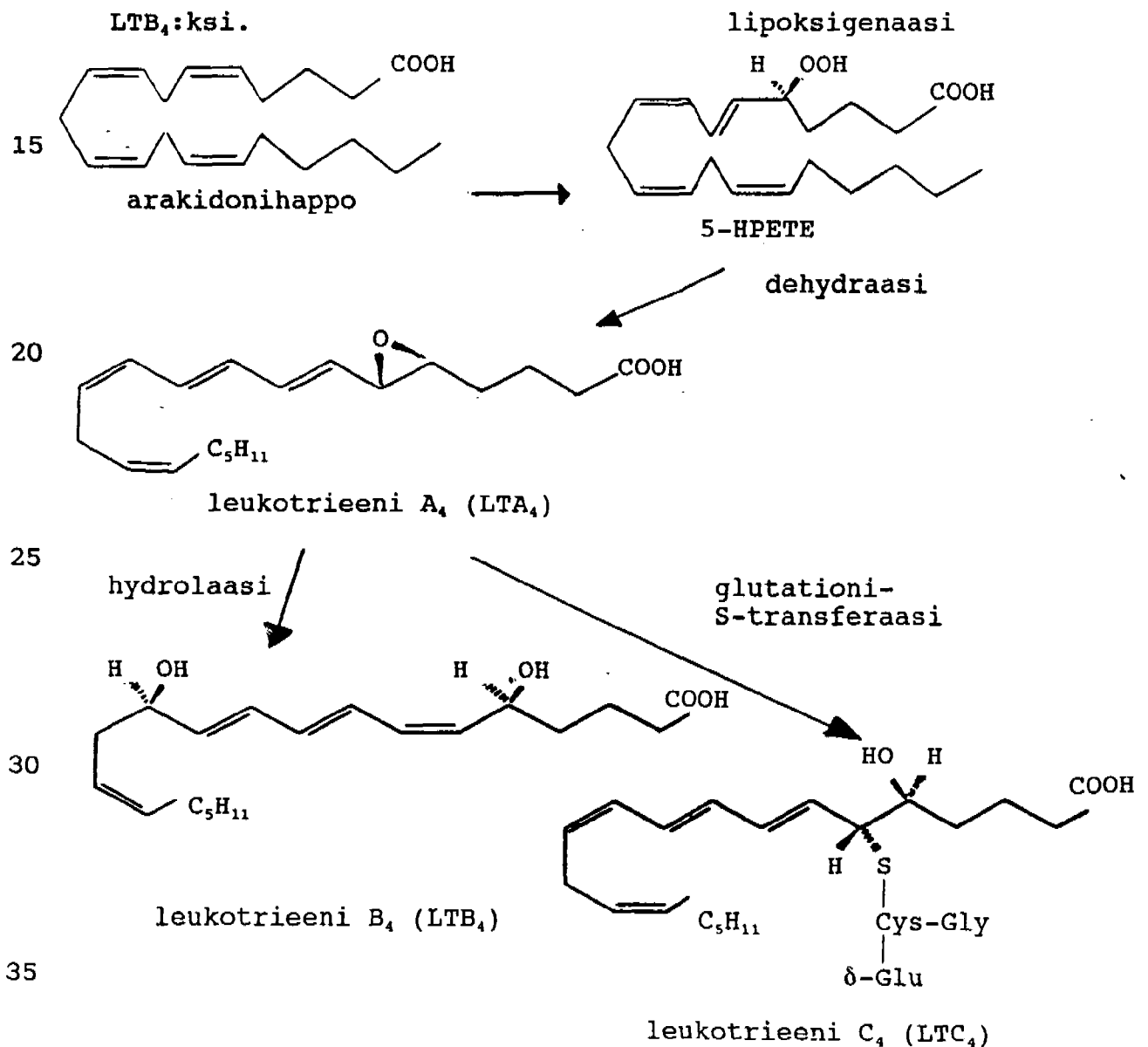
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Uusia leukotrieeni-B4-johdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkeaineina
Nya leukotrien-B4-derivater, förfarande för deras framställning och der as användning som läkemedel**

Uusia leukotrieni- B_4 -johdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkeaineina

Keksintö koskee uusia leukotrieni- B_4 -johdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi samoin kuin niiden käyttöä lääkeaineina.

Leukotrieni B_4 :n (LTB_4) keksivät B. Samuelsson ja hänen työtoverinsa arakidonihapon metaboliittina. Biosynteesin yhteydessä entsyymin 5-lipoksigenaasin vaikutuksesta muodostuu lähinnä keskeisenä välituotteena leukotrieni A_4 :ää, joka muuttuu sitten spesifisen hydrolaasin ansiosta LTB_4 :ksi.



Leukotrieenien nimistö voidaan saada seuraavista työselostuksista:

a) B. Samuelsson ym., Prostaglandins 19, 645 (1980); 17, 785 (1979).

5 b) C.N.Serhan ym., Prostaglandins, 34, 201 (1987).

Leukotrieeni B₄:n fysiologinen ja erityisesti patofysiologinen merkitys esitetään koottuna muutamien uudempien työselostusten yhteydessä:

10 a) The Leukotrienes, Chemistry and Biology eds. L.W. Chakrin, D.M. Bailey, Academic Press 1984.

b) J.W. Gillard ym., Drugs of the Future 12, 453 (1987).

c) B. Samuelsson ym., Science 237, 1171 (1987).

15 d) C.W. Parker, Drug Development Research 10, 277 (1987). Näistä ilmenee, että LTB₄ on tärkeä tulehduksenvälittäjä tulehduksellisissa sairauksissa, joiden yhteydessä leukosyytit vaeltavat sairastuneeseen kudokseen.

LTB₄:stä tiedetään, että se aiheuttaa leukosyyttien tarttumisen verisuoniseinämään. LTB₄:llä on kemotaktista vaikutusta, toisin sanoen, se aiheuttaa leukosyyttien 20 suunnatun vaelluksen asteettain kohoavan konsentraation suuntaan. Sen lisäksi se muuttaa kemotaktisen aktiivisuutensa vaikutuksesta epäsuorasti verisuonen läpäisevyyttä, jolloin havaittiin yhteisvaikutusta prostaglandiini E₂:n 25 kanssa. LTB₄ esittää ilmeisesti ratkaisevaa osaa tulehduksellisten, allergisten ja immunitetiopillisten prosessien yhteydessä.

Leukotrieenit ja erityisesti LTB₄ ovat osallisina ihosairauksissa, jotka liittyvät tulehduksellisiin prosesseihin (suurentunut suonenläpäisy ja vesipöhön muodostuma, 30 solutiivistymä), ihosolujen uudiskasvuun ja syyhyärsytykseen, kuten ekseemien, punoitusten, hilsettymän, kutinan ja finniin yhteydessä. Patologisesti kohonneet leukotrieenikonsentraatiot ovat joko syyopillisesti osallisina 35 monien ihon tulehdustilojen syntyyn tai on olemassa yhteys

ihon tulehdustilojen säilyvyyden ja leukotrieenien välillä. Selvästi kohonneita leukotrieenikonsentraatioita mitattiin esimerkiksi potilaiden ihossa, joilla oli hilsettymää tai liikaherkkyys-ihotulehdusta.

5 Edelleen leukotrieenit ja LTB_4 ovat osallisina erikoisesti niveltulehduksen, kroonisen keuhkosairauden (esim. astman), nenäkatarrin ja tulehduksellisten suolisairauksien yhteydessä.

10 LTB_4 :n itsensä vastaiset antagonistit ja entsyymien inhibiittorit, jotka ovat osallisina LTB_4 :n synteesissä, voivat olla tehokkaita spesifisinä lääkeaineina, erityisesti sairauksia vastaan, jotka ovat yhteydessä tulehdustilojen ja allergisten reaktioiden kanssa.

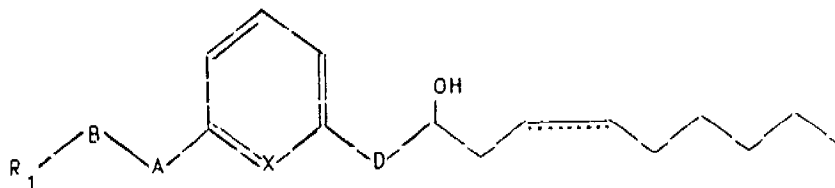
15 Terapeuttisten mahdollisuuksien ohella, jotka ovat johdettavissa LTB_4 :n antagonistisesta vaikutuksesta LTB_4 -analogien kanssa, hiljattain voitiin osoittaa myös leukotrieeni B_4 -agonistien hyödyllisyys ja tehokas käyttö ihon sienisairauksien hoitamiseksi (H. Katayama, Prostaglandins 34, 797 (1988)).

20 Muita käyttöjä LTB_4 -agonistien osalta ilmenee immuunisysteemin komponenttien LTB_4 -stimuloidusta aktivoitumisesta erilaisten hoidonaiheiden, kuten infektiosairauksien, palovammojen, kasvainterapian tai esim. AIDS-terapian yhteydessä. AIDS-sairaiden osalta tiedotettiin esim.
25 LTB_4 :n vapautumisen vähentymisestä neutrofiilien stimuloinnin yhteydessä (AIDS, 1989, 3, 651).

Keksintö koskee uusia leukotrieeni- B_4 -analogeja, jotka ovat kaavan I mukaisia.

30

(I)

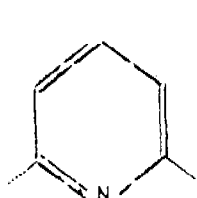


35

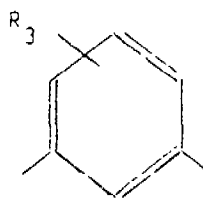
jossa

R^1 merkitsee tähdettä COOR^2 , R^2 :n merkityksessä vetyatomia tai $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyyli-ryhmää tai R^1 tähdettä CH_2OH ,

5 B alkyleeniryhmää, jonka ketjussa on 1-3 C-atomia, tähdettä

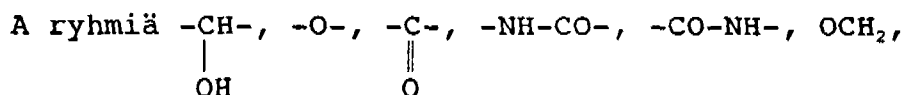


tai tähdettä



, R_3 :n merkityksessä

10 vetyatomia, karboksi- tai alkoksikarbonyyli-ryhmää, jonka alkoksitähdeessä on 1-4 C-atomia,



15 -CH=CH- , -C=C- , $\text{-COCH}_2\text{-}$, tai $\text{-CHOH-CH}_2\text{-}$,

X on N tai CH,

D merkitsee ryhmiä tai ja

20 yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta, samoin kuin mahdollisesti niiden suoloja fysiologisesti hyväksyttävien emästen kanssa.

Alkyyli-ryhminä R_2 tulevat kysymykseen suora- tai sivuketjuiset alkyyli-ryhmät, joissa on 1-4 C-atomia, kuten esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, tert.-butyyli. Ensisijaisina alkyyli-ryhminä R_2 mainittakoon alkyyli-ryhmät, joissa on 1-2 C-atomia.

Alkyleeniryhmänä B tulevat kysymykseen suoraketjuiset tai sivuketjuiset, tyydyttyt alkyleenitähdeet, joissa on 1-3 C-atomia. Esimerkkeinä mainittakoon: metyleeni-, etyleeni-, 1,2-propyleeni- ja erityisesti trimetyyli-ryhmä.

35 Suolan muodostamiseen soveltuvat epäorgaaniset ja orgaaniset emäkset, jotka ovat ammattimiesten tiedossa fysiologisesti hyväksyttävien suolojen muodostamiseksi. Esimerkkeinä mainittakoon alkalihydroksidit, kuten natrium- ja kaliumhydroksidi, maa-alkalihydroksidit, kuten kalsiumhydroksidi, ammoniakki, amiinit, kuten etanoli-amiini-

ni, dietanoliamiini, trietanoliamiini, N-metyyli-glukamiini, morfoliini, tris-(hydroksimetyyli)-metyyliamiini jne.

Kaavan I mukaiset leukotrieeni- B_4 -johdannaiset muodostavat α -, β -, γ -syklodekstriinin kanssa syklodekstriinolatratteja.

Erityisen ensisijaisia tämän keksinnön yhdisteitä ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa

R¹ merkitsee ryhmää COOH, COOCH₃ tai COOC₂H₅,

B ryhmää $-(CH_2)_n$, jossa $n = 1-3$,

A ryhmiä $\text{-}\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{-}$, -O- , $\text{-}\underset{\text{O}}{\text{C}}\text{-}$, -NH-CO- , -CO-NH- , OCH_2 ,

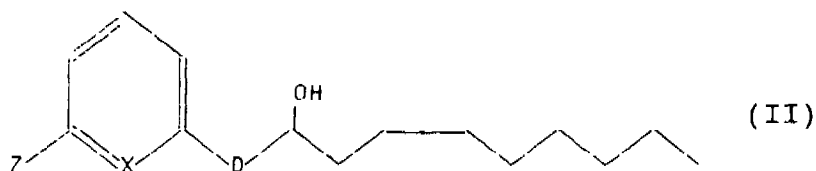
$$-\text{CH}=\text{CH}-, -\text{C}\equiv\text{C}-, -\text{COCH}_2-, \text{ tai } -\text{CHOH}-\text{CH}_2-,$$

X on N tai CH,

D merkitsee ryhmiä $\backslash \swarrow \searrow$ tai $\backslash \swarrow \searrow \swarrow \searrow$ ja
..... yksinkertaista sidosta.

Sen lisäksi keksintö koskee menetelmää kaavan I mukaisten keksinnön mukaisten leukotrieeni-B₄-johdannaisien valmistamiseksi, tunnettu siitä, että tunnetulla tavalla

a) kaavan II mukaisen yhdisteen

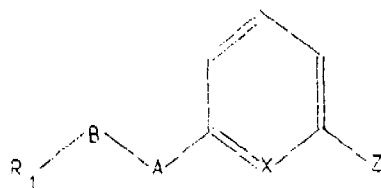


jossa D:llä on edellä mainittu merkitys ja merkitsee yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta ja X tyyppä ja jossa Z symbolisoi bromiatomia tai jodiatomia, annetaan n-butyyllilitiumin kanssa reagoinnin jälkeen reagoida kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



jossa R¹:llä ja B:llä on edellä mainitut merkitykset ja R⁴ merkitsee tähteitä -CHO tai -COOCH₃, tai

b) kaavan IV mukaisen yhdisteen

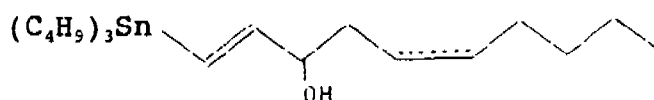


(IV),

5

jossa vastineilla R^1 , B, A ja Z on edellä mainitut merkitykset ja X merkitsee tyyppiä, annetaan reagoida kaavan V mukaisen tri-n-butyylitannaanin kanssa,

10



(V),

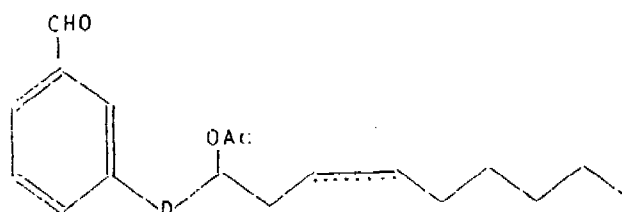
15

jossa merkitsee yksinkertaista sidosta tai kaksois-
sidosta, palladium-katalyytin, kuten esimerkiksi 1,1'-bis-
(difenyylifosfiino)-ferroseeni-palladium-II-kloridin läsnäollessa,

tai

c) kaavan VI mukaisen fenyylijohdannaisen

20

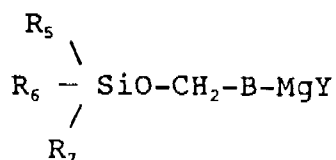


(VI),

25

jossa D merkitsee ryhmiä  tai , Ac asyyli-ryhmää, jossa on enintään 8 C-atomia ja ... yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta, annetaan reagoida yleiskaavan VII mukaisen Grignard-yhdisteen kanssa

30



(VII),

35

jossa B:llä on edellä mainittu merkitys, Y merkitsee klooriatomia tai bromiatomia ja substituentit R_5 , R_6 ja R_7 ovat

samoja tai erilaisia ja merkitsevät C_1 - C_4 -alkyyli-ryhmiä tai fenyyli-ryhmiä, vapaa hydroksiryhmä asyloidaan, lohkaistaan silyylieetteri ja haluttaessa hydroksimetyyliyhdiste hape-
 5 tetaan karboksyyliyhdisteeksi, sekä lohkaistaan läsnäole-
 vat asyyli-ryhmät ja karboksyyli-ryhmä esteröidään tai muu-
 tetaan suoloikseen.

Lähtöyhdisteitä II, IV ja VI valmistetaan esimer-
 keissä selostettuja menetelmiä vastaavalla tavalla.

Kaavan II mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan III
 10 mukaisten yhdisteiden kanssa tapahtuu tunnetulla tavalla
 kuten kyseisissä esimerkeissä on ilmoitettu. Niissä ilmoi-
 tetut reaktio-olosuhteet, kyseen ollessa liuottimista,
 lämpötilasta ja reaktioajasta, eivät luonnollisestikaan
 ole rajoitettuja esimerkeissä ilmoitettuihin, vaan niitä
 15 voidaan muuttaa ammattimiehen hallitsemissa puitteissa.
 Sama koskee yhdisteen IV reaktiota yhdisteen V kanssa tai
 yhdisteen VI reaktiota yhdisteen VII kanssa.

Kaavan VII mukaisen Grignard-reagenssin silyylieet-
 terisuojarahminä käytetään ensisijaisesti tert.-butyyli-
 20 dimetyylisilyyli-ryhmää tai tert.-butyyliidifenyyli-
 silyyli-ryhmää.

Hydroksiryhmien hapetus suoritetaan ammattimiehen
 tuntemin menetelmin. Hapettimina voivat olla esimerkiksi:
 pyridiniumdikromaatti (Tetrahedron Letters, 1979, 399),
 25 Jones-reagenssi (J. Chem. Soc. 1953, 2555) tai platina/
 happi (Adv. in Carbohydrate Chem. 17, 169 (1962) tai Col-
 lins-hapetus ja sen jälkeen Jones-hapetus. Hapettaminen
 pyridiniumkromaatilla suoritetaan lämpötilojen ollessa
 välillä 0°C - 100°C , ensisijaisesti välillä 20°C - 40°C
 30 hapettimen suhteen inertissä liuottimessa, esimerkiksi
 dimetyyliformamidissa.

Hapettaminen Jones-reagenssilla suoritetaan lämpö-
 tilojen ollessa välillä -40°C - $+40^{\circ}\text{C}$, ensisijaisesti vä-
 lillä -30°C - 0°C asetonin ollessa liuottimena.

35 Hapettaminen platina/happi-yhdistelmällä suorite-

taan lämpötilojen ollessa välillä 0°C - 60°C, ensisijaisesti välillä 20°C- 40°C hapettimen suhteen inertissä liuottimessa, kuten esim. etikkaesterissä.

5 Kaavan I mukaisen esterin saippuointi suoritetaan ammattimiehen tuntemin menetelmin, kuten esimerkiksi emäksisillä katalyyteillä. Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan erottaa tavallisin erotusmenetelmin optisiksi isomeereiksi.

10 Toiminnallisesti muunnettujen hydroksiryhmien vapauttaminen tapahtuu tunnetuin menetelmin. Esimerkiksi hydroksisuojarahmien lohkaus suoritetaan orgaanisen hapon kuten esim. oksaalihapon, etikkahapon, propionihapon jne. vesiliuoksessa, tai epäorgaanisen hapon kuten esim. suolahapon vesiliuoksessa. Liukoisuuden parantamiseksi on tarkoituksenmukaista lisätä veden kanssa sekoittuvaa inerttiä
15 orgaanista liuotinta. Sopivia orgaanisia liuottimia ovat esim. alkoholit, kuten metanoli ja etanoli, ja eetterit, kuten dimetoksietaani, dioksaani ja tetrahydrofuraani. Ensisijaisesti käytetään tetrahydrofuraania. Lohkaus suoritetaan ensisijaisesti lämpötilojen ollessa välillä 20°C
20 ja 80°C. Silyylieetterisuojarahmien lohkaus tapahtuu esimerkiksi tetrabutyyliammoniumfluoridilla tai kaliumfluoridilla kruunueetterin läsnäollessa. Liuottimiksi sopivia ovat esimerkiksi tetrahydrofuraani, dietyylieetteri,
25 dioksaani, metyleenikloridi jne. Lohkaus suoritetaan ensisijaisesti välillä 0°C ja 80° olevissa lämpötiloissa.

Asyyliiryhmien saippuointi tapahtuu esimerkiksi alkali- tai maa-alkalikarbonaateilla tai -hydroksideilla alkoholissa tai alkoholin vesiliuoksessa. Alkoholina tulevat kysymykseen alifaattiset alkoholit, kuten esim. me-
30 tanoli, etanoli, butanoli jne., ensisijaisesti metanoli. Alkalikarbonaatteina ja -hydroksideina mainittakoon kalium- ja natriumsuolat. Ensisijaisia ovat kaliumsuolat.

35 Maa-alkalikarbonaatteina ja -hydroksideina sopivia ovat esimerkiksi kalsiumkarbonaatti, kalsiumhydroksidi ja

bariumkarbonaatti. Reaktio tapahtuu -10°C :ssa - $+70^{\circ}\text{C}$:ssa, ensisijaisesti $+25^{\circ}\text{C}$:ssa.

Kaavan I mukaiset leukotrieeni- B_4 -johdannaiset, joissa R_2 merkitsee vetyatomia, voidaan muuttaa sopivien määrien kanssa vastaavia epäorgaanisia emäksiä neutraloimalla suolaksi. Esimerkiksi liuottamalla vastaavat hapot veteen, jossa on stökiometrinen määrä emästä, veden poishaihduttamisen jälkeen tai veden kanssa sekoittuvan liuotuksen, esim. alkoholin tai asetonin lisäämisen jälkeen, saadaan kiinteätä epäorgaanista suolaa.

Amiinisuoloja valmistamiseksi LTB₄-happo liuotetaan esim. sopivaan liuottimeen, esimerkiksi etanoliin, asetoniin, dietyylieetteriin, asetonitriiliin tai bentseeniin ja tähän liuokseen lisätään ainakin stökiometrinen määrä 15 amiinia. Tällöin suola saostuu tavallisesti kiinteässä muodossa tai eristetään liuottimeen haihduttamisen jälkeen tavalliseen tapaan.

Jos lähtötuotteessa leukotrieeni-B₄-tähteessä on OH-ryhmiä, myöskin näiden OH-ryhmien annetaan reagoida. Jos
20 lopuksi halutaan lopputuotteita, joissa on vapaita hydrok-
syyli-ryhmiä, on tarkoituksenmukaista lähteä lähtötuotteis-
ta, joissa nämä ovat väliaikaisesti suojattuina lähinnä
helposti lohkeavilla eetteri- tai asyylitähteillä.

LTB₄:n kemiallisesti ja aineenvaihdunnallisesti la-
25 biilin cis- $\Delta^{6,7}$ -kaksoissidoksen ja trans- $\Delta^{8,9}$ -kaksoissidoksen
korvaaminen 1,3-substituoidulla fenyyli- tai 2,6-substitu-
oidulla pyridyylirenkaalla johtaa stabiilimpiin leukotri-
eeneihin, joissa on fenyyli- tai pyridyylirengas 6,9-ase-
massa. Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet ovat, riippuen
30 yksityisten tähteiden R₁, B, A, F D ja funktionaalisten
ryhmien haaroittumisesta, joko

- kemiallisesti stabiileja LTB₄-agonisteja tai
- kemiallisesti stabiileja LTB₄-antagonisteja.

35 Kaavan I mukaisilla yhdisteillä, jotka esittävät reseptoriagonisteja, LTB₄-reseptorin välittämää immuunisys-

teemin komponenttien stimuloitua aktivointia voidaan käyttää terapeuttisesti hyväksi erilaisten hoidonaiheiden, kuten infektiosairauksien, sienitautien, palovammojen yhteydessä, kasvainterapiassa tai esim. AIDS-terapiassa.

5 AIDS-sairaiden osalta tiedotettiin esim. LTB_4 :n vapautumisen vähentymisestä neutrifiliinien stimuloitumisen yhteydessä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka esittävät reseptoriantagonisteja, vaikuttavat tulehduksenvastaisesti ja

10 herkistymän vastaisesti. Niin muodoin kaavan I mukaiset uudet leukotrieeni- B_4 -johdannaiset merkitsevät arvokkaita farmaseuttisia vaikutusaineita. Kaavan I mukaiset yhdisteet soveltuvat erityisesti paikalliseen aplikointiin, koska niillä ilmenee dissosiaatiota toivotun paikallisen

15 tehokkuuden ja ei toivottavien systeemisten sivuvaikutuksen välillä.

Nämä uudet kaavan I mukaiset leukotrieeni- B_4 -johdannaiset soveltuvat yhdistelmänä galeenisessa lääkkeenvalmistustaidossa tavallisten apu- ja kantaja-aineiden kanssa

20 kosketusihotulehduksen, mitä erilaisempien ekseemien, hermostollisten ihohäiriöiden, ihon punatautien, häpykutkan ja peräkutkan, punanäppyisyyden, ihon punoituman, hilsettymän, punajäkälän ja säären punajäkäläalueiden ja näiden kaltaisten ihosairauksien paikalliseen hoitoon.

25 Uudet leukotrieeni- B_4 -johdannaiset soveltuvat myös aplikoitaviksi suun kautta kapselien, tablettien tai lääkerakeiden muodossa, jotka sisältävät ensisijaisesti 0,1-100 mg vaikutusainetta tai suspensioiden muodossa, jotka sisältävät ensisijaisesti 1-200 mg vaikutusainetta

30 annosyksikköä kohden ja joita aplikoidaan peräaukon kautta myös suoliseudun allergisten sairauksien, kuten paksusuolen haavauman ja paksusuolentulehduksen granulomatoosin hoitamiseksi.

Sen lisäksi uudet yhdisteet soveltuvat mahdollisesti

35 ti yhdistelmänä tavallisten kantaja-aineiden ja apuainei-

den kanssa myös hyvin lääkehengityssaineiden valmistamiseen, joita voidaan käyttää hengitysteiden allergisten sairauksien kuten esimerkiksi keuhkoastman tai nenäkatar-
rin hoitamiseen.

5 Uusia leukotrieeni-B₄-johdannaisia, jotka ovat LTB₄-
antagonisteja, voidaan käyttää myös yhdistelmänä, kuten
esim. lipoksigenaasin ehkäisijöiden, syklo-oksigenaasin
ehkäisijöiden, prostasykliiniagonistien, tromboksaanianta-
10 gonistien, leukotrieeni-D₄-antagonistien, leukotrieeni-E₄-
antagonistien, leukotrieeni-F₄-antagonistien, fosfodiester-
raasin ehkäisijöiden tai PAF-antagonistien kanssa.

Spesiaalilääkeaineiden valmistus tapahtuu tavalli-
seen tapaan, muuttamalla vaikutusaineet sopivin lisäyksiin
haluttuun antomuotoon, kuten esimerkiksi: liuoksiksi, pe-
15 sunesteiksi, salvoiksi, voiteiksi tai laastareiksi. Siten
formuloiduissa lääkeaineissa vaikutusainekonsentraatio
riippuu aplikointimuodosta. Pesunesteiden ja salvojen yh-
teydessä käytetään ensisijaisesti vaikutusainekonsentraa-
tiota, joka on välillä 0,0001% - 1%.

20 Seuraavat suoritusesimerkit valaisevat keksinnön
mukaista menetelmää.

Esimerkki 1

(5RS)-5-hydroksi-5-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyy-
lij-2-pyridyyli]}-pentaanihappo-metyyliesteri

25 A. Liuokseen, jossa on 516 mg 2,6-dibromipyridiiniä
4 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 1 g (1E)-1-tri-n-
butyylistannyyli)-1-undeken-(3RS)-2-olia ja 81 mg 1,1'-
bis-(difenyylifosfiino)-ferroseenipalladium-II-kloridia ja
sekoitettiin 24 tuntia argonin suojaamana huoneen lämpöti-
30 lassa. Reaktiossa kaadetaan 20 ml:aan 5-%:sta suolahappoa,
ravistellaan dietyylietterin kanssa, orgaaninen faasi
kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin.
Jäännös kromatografoidaan silikageelillä heksaani/etyyy-
liasetaatti/trietyyliamiiniseoksella 95/5/1. Saadaan 355
35 mg 2-bromi-6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-pyri-

diiniä värittömänä öljynä.

IR (CHCl₃): 2925, 1860, 1655, 1575, 1548, 1432, 1120, 985 cm⁻¹.

5 Esimerkissä 1A käytettyä orgaanista sinkkiyhdistettä on selostettu saksalaisessa patenttihakemuksessa P 3909326.3

10 B. Liuokseen, jossa on 326 mg 2-bromi-6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-pyridiiniä 5 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään -78°C:ssa sekoittaen ja argonin suojaamana 1,25 ml n-butyylilitiumia (1,6-molaarista heksaanissa). 10 minuutin kuluttua siihen lisätään liuos, jossa on 5-okso-pentaanihappo-metyyliesteriä 1 ml:ssa tetrahydrofuraania -78°C:ssa ja sekoitetaan 2 tuntia tässä lämpötilassa. Reaktioseokseen lisätään vettä, ravistellaan
15 dikloorimetaanin kanssa, kuivataan natriumsulfaatilla, haihdutetaan kuiviin ja raakatuote kromatografioidaan silikageelillä heksaani/etyyliasetatti-seoksella 98/2. Siten saadaan 188 mg otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.
20 IR (CHCl₃): 3600, 2925, 2860, 1730, 1574, 1455, 1260, 1010 cm⁻¹.

Esimerkki 2

(5RS)-5-hydroksi-5-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyyli}-pentaanihappo

25 Liuokseen, jossa on 140 mg (5RS)-5-hydroksi-5-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyyli}-pentaanihappometyyliesteriä 6 ml:ssa metanolia, lisätään 6 ml 0,5-norm. natronlipeää ja sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Metanoli poistetaan vakuumissa, jäännös tehdään happameksi 0,5-norm. rikkihapolla pH-arvoon 4, ravistellaan etyyliasetatin kanssa, orgaaninen faasi kuivataan
30 natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Siten saadaan 125 mg otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.
IR: 3370, 2960, 2922, 2852, 1710, 1570, 1455, 1260, 1080, 1020, 800 cm⁻¹.

Esimerkki 3

2-[(1RS)-1-hydroksi-1-(3-metoksikarbonyylifenyyli)-metyyli]-6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-pyridiini

Esimerkin 1B olosuhteissa 326 mg 2-bromi-6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-pyridiiniä annetaan reagoita 1,38 ml:n kanssa n-butyylilitiumia (1,6-mol. heksaanissa) ja 181 mg:n kanssa 3-formyylibentsoehappometyyliesteriä (J. Org. Chem. 31, 1966, 2585), jatkokäsitellään ja kromatografoidaan silikageelillä heksaani/etyyliasettaatti-seoksella 8/2. Saadaan 105 mg otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

IR: 2030, 2860, 1720, 1290, 1095 cm^{-1} .

Esimerkki 4

2-[(1RS)-1-hydroksi-1-(3-karboksifenyyli)-metyyli]-6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-pyridiini

Esimerkin 2 olosuhteissa 80 mg 2-[(1RS)-1-hydroksi-1-(3-metoksikarbonyylifenyyli)-metyyli]-6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-pyridiiniä saippuoidaan 4 ml:ssa metanolia 4 ml:n kanssa 0,5-norm. natronlipeää ja jatkokäsitellään. Saadaan 40 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

IR: 3400, 2925, 2855, 1695, 1570, 1455, 1262, 970, 750 cm^{-1} .

Esimerkki 5

3-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyylioksi}-bentsoehappometyyliesteri

A. Liuokseen, jossa on 2,37 g 2,6-dibromipyridiiniä ja 1,52 g 3-hydroksibentsoehappometyyliesteriä 10 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 6,6 g cesiumkarbonaattia ja lämmitetään sekoittaen 3 tuntia 120°C:ssa. Reaktioseos suodatetaan piimaan läpi, pestään sen jälkeen dikloorimeetaanilla ja suodos haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäänös tislataan kuulaputkessa 140-150°C:ssa ja 0,04 mbaarin vakuuissa. Saadaan 2,98 g 3-(6-bromi-2-pyridyylioksi)-bentsoehappometyyliesteriä, jonka sulamispiste on 68-69°C.

IR (CHCl₃): 2925, 1720, 1580, 1560, 1420, 1285, 1100 cm⁻¹.

B. Liuokseen, jossa on 617 mg 3-(6-bromi-2-pyridyylioksi)-bentsoehappometyyliesteriä 4 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 1,09 g (1E)-1-(tri-n-butyylitannyyli)-
 5 1-undeken-(3RS)-3-olia ja 74 mg 1,1'-bis-(difenyylifosfiino)-ferroseeni-palladium-II-kloridia ja sekoitetaan argonin suojaamana 48 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kromatografoidaan silikageelillä heksaani/etyyliasetatiseoksella 9/1. Saadaan 340 mg raakatuotetta keltaisena
 10 öljynä, joka täydellistä puhdistamista varten käsitellään suurpaine-neste-kromatografointia käyttäen silanoidulla silikageelillä (RP 18-Material) metanoli/vesi-seoksella 9/1. Siten saadaan 160 mg otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

15 IR (CHCl₃): 3605, 2930, 1722, 1590, 1570, 1435, 1260, 1100, 1015 cm⁻¹.

Esimerkki 6

3-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyylioksi}-bentsoehappo

20 Esimerkin 2 olosuhteissa 40 mg 3-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyylioksi}-bentsoehappometyyliesteriä saippuoidaan 1 ml:ssa metanolia 1 ml:n kanssa 1-norm. natronlipeää ja jatkokäsitellään. Saadaan 29 mg
 25 otsikon yhdistettä, jonka sulamispiste on 85-87°C.

IR (CHCl₃): 2930, 1710, 1590, 1570, 1434, 1260, 1095, 1012 cm⁻¹.

Esimerkki 7

4-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyylikarbonyyliamino}-voihappo-etyyliesteri

30 A. 4 g 6-bromipyridiini-2-karboksyylihappoa ja 25 g tionyylikloridia lämmitetään kiehattaen tunnin ajan. Ylimääräinen tionyylikloridi poistetaan vakuuissa ja jäännöstislataan kuulaputkessa 110°C:ssa ja 0,04 mbaarin vakuuissa. Siten saatu 6-bromipyridiini-2-karboksyylihappokloridi
 35 liuotetaan yhdessä 3,32 g:n kanssa 4-aminovoihap-

poetyyliesteri, hydrokloridia 40 ml:aan dioksaania, jäillä
jähdyttäen lisätään 6 g trietyyliamiinia ja sekoitetaan 5
tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos lisätään veteen,
uutetaan dietyylieetterillä, kuivataan (natriumsulfaatil-
la) ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös tislataan kuulaput-
kessa 170°C:ssa ja 0,04 mbaarin vakuuissa ja siten saa-
daan 3,2 g 4-(6-bromi-2-pyridyylikarbonyyliamino)-voihap-
poetyyliesteriä vaaleankeltaisena öljynä.

IR (CHCl₃): 3400, 2930, 1720, 1675, 1520, 1425, 1300 cm⁻¹.

B. Esimerkin 5B olosuhteissa 630 mg 4-(6-bromi-2-
pyridyylikarbonyyliamino)-voihappoetyyliesteriä ja 1,007 g
(1R)-1-(tri-n-butyylitannyyli)-1-undeken-(3RS)-3-olia
annetaan reagoida 4 ml:ssa dimetyyliformamidia 71 mg:n
1,1'-bis-(difenyylifosfiini)-ferroseeni-palladium-II-klo-
ridia ollessa läsnä katalyyttinä, ja reaktioseos kromato-
grafioidaan silikageelillä heksaani/etyyliasetatti-seok-
silla 95/5 - 8/2. Saadaan 300 mg otsikon yhdistettä värit-
tömänä öljynä.

IR (CHCl₃): 3390, 2925, 2860, 1725, 1670, 1525, 1450, 1260
cm⁻¹.

Esimerkki 8

4-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyylikar-
bonyyliamino}-voihappo

Esimerkin 2 olosuhteissa 60 mg 4-{6-[(1E)-(3RS)-3-
hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyylikarbonyyliamino}-voi-
happoetyyliesteriä saippuoidaan 1,5 ml:ssa metanolia 1,5
ml:n kanssa 1-norm. natronlipeää ja jatkokäsitellään. Saa-
daan 35 mg otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

IR (CHCl₃): 3390, 2925, 2860, 1722, 1670, 1525, 1450, 1260
cm⁻¹.

Esimerkki 9

5-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyy-
liamino}-5-okso-pentaanihappo-metyyliesteri

A. Liuokseen, jossa on 1,0 g 2-amino-6-bromipyri-
diiniä ja 580 mg trietyyliamiinia 12 ml:ssa tetrahydrofu-

raania, lisätään sekoittaen ja jäissä jäähdyttäen tiputtamalla 0,78 ml glutaarihappometyyliesterikloridia ja seosta sekoitetaan 17 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos lisätään veteen, ravistellaan dietyylietterin kanssa, 5 orgaaninen faasi kuivataan (natriumsulfaatilla) ja haihdu-tetaan kuiviin. Jäännös kromatografioidaan silikageelillä dikloorimetaani/metanoliseoksella 95/5. Saadaan 668 mg 5-(6-bromi-2-pyridyyliamino)-5-okso-pentaanihappometyylieste-riä, jonka sulamispiste on 128-131°C.

10 B. Esimerkin 5B olosuhteissa 603 mg 5-(6-bromi-2-pyridyyliamino)-5-okso-pentaanihappometyyliesteriä ja 1,01 g (1E)-1-(tri-n-butyylitannyyli)-1-undeken-(3RS)-3-olia annetaan reagoida 12 ml:ssa dimetyyliformamidia 71 mg:n 1,1'-bis-(difenyylifosfiini)-ferroseeni-palladium-II-klo-15 ridia ollessa läsnä katalyyttinä ja reaktioseos kromato-grafioidaan silikageelillä heksaani/etyyliasetatti-seok-silla 95/5 -> 75/25. Saadaan 155 mg otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

IR (CHCl₃): 3420, 2925, 2860, 1730, 1695, 1575, 1450, 1260, 20 1095, 1010 cm⁻¹.

Esimerkki 10

4-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyyliamino}5-okso-pentaanihappo

Esimerkin 1 olosuhteissa 60 mg 4-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyyliamino}-5-okso-pen-25 taanihappometyyliesteriä saippuoidaan 1,5 ml:ssa metanolia 1,5 ml:n kansa 1-norm. natronlipeää ja jatkokäsitellään. Saadaan 40 mg otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

IR (CHCl₃): 2935, 1865, 1700, 1580, 1458 cm⁻¹.

30 Esimerkki 11

4-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyylioksi}-etikkahappometyyliesteri

A. Suspensioon, jossa on 178 mg natriumhybridiä (80 35 %:nen dispersio mineraaliöljyssä) 4 ml:ssa dimetyyliforma-midia, lisätään argonin suojaamana, sekoittaen ja jäissä

jäähdyttään liuos, jossa on 361 mg glykolihappometyyliesteriä 2 ml:ssa dimetyyliformamidia ja sekoitetaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen siihen lisätään jäällä jäähdyttään liuos, jossa on 948 mg 2,6-dibromipyridiiniä 2 ml:ssa dimetyyliformamidia ja seosta sekoitetaan 48 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan jäihin ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään 4 kertaa kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan 790 mg 2-(6-bromi-2-pyridyylioksi)-etikkahappometyyliesteriä öljyisenä raakatuotteena.

B. Esimerkin 5B olosuhteissa 780 mg edellä mainittua raakatuotetta ja 1,95 g (1E)-1-(tri-n-butyylitannyyli)-1-undeken-(3RS)-3-olia annetaan reagoida 23 ml:ssa dimetyyliformamidia 138 mg:n 1,1'-bis-(difenyylifosfiino)-ferroseeni-palladium-II-kloridia ollessa läsnä katalyyttinä. Reaktioseos kaadetaan jäihin, ravistellaan etyyliasetatatin kanssa, orgaaninen faasi pestään 4 kertaa kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kromatografoidaan sili-kageelillä heksaani/etyyliasetatti-seoksella 95/5. Saadaan 161 mg otsikon yhdistettä värittömänä öljynä. IR (CHCl₃): 2960, 2930, 2580, 1753, 1590, 1575, 1448, 1260 cm⁻¹.

25 Esimerkki 12

2-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyylioksi}-etikkahappo

Esimerkin 2 olosuhteissa 25 mg 2-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyylioksi}-etikkahappometyyliesteriä saippuoidaan 1,5 ml:ssa metanolia 1,5 ml:n kanssa 1-norm. natronlipeää ja jatkokäsitellään. Saadaan 20 mg otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena öljynä. IR (CH₃Cl): 2960, 2930, 2857, 1735, 1588, 1574, 1448, 1260 cm⁻¹.

Esimerkki 13

2-(3-metoksikarbonylibentsoyyli)-6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-pyridiini

Esimerkin 1B olosuhteissa 652 mg:aan 2-bromi-6-
 5 [(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-pyridiiniä 3 ml:ssa tetrahydrofuraania lisätään 2,75 ml n-butyylilitiumia (1,6-molaarista heksaanissa) ja 427 mg isoftaalihappodime-
 tyyliesteriä 3 ml:ssa tetrahydrofuraania, jatkokäsitellään
 ja kromatografoidaan silikageelillä heksaani/etyyliase-
 10 taattiseoksin 95/5 -> 75/25. Saadaan 130 mg öljyistä raa-
 katuotetta, joka täydellistä puhdistamista varten käsitel-
 lään suurpaine-nestekromatografioimalla silanoidulla sili-
 kageelillä (RP 18-Material) metanoli/H₂O-seoksella 85/15.
 Siten saadaan 58 mg otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.
 15 IR: 2928, 2858, 1728, 1668, 1580, 1440, 1272, 1235, 1162,
 740, 725 cm⁻¹.

Esimerkki 14

2-(3-karboksibentsoyyli)-6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-pyridiini

Esimerkin 2 olosuhteissa 20 m g 2-(3-metoksikar-
 20 bonyylibentsoyyli)-6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyy-
 li]-pyridiiniä 1 ml:ssa metanolia saippuoidaan 2 ml:lla 1-
 norm. natronlipeää ja jatkokäsitellään. Saadaan 15 mg ot-
 sikon yhdistettä värittömänä öljynä.
 25 IR (CHCl₃): 3018, 2963, 2930, 1720, 1670, 1607, 1265, 1100,
 1015 cm⁻¹.

Esimerkki 15

2-[3,5-bis-(metoksikarbonyyli)-bentsoyyli]-6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-pyridiini

Esimerkin 1B olosuhteissa 1 grammaan 2-bromi-6-
 30 [(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-pyridiiniä 10 ml:ssa tetrahydrofuraania lisätään 4,26 ml n-butyylilitiumia (1,6-molaarista heksaanissa) ja 807 mg 1,3,5-bentseenitri-
 karboksyylihappotrimetyyliesteriä 6 ml:ssa tetrahydrofu-
 35 raania, jatkokäsitellään ja kromatografoidaan silikagee-

lillä heksaani/etyyliasetatiseoksin 95/5 -> 75/25. Sadaan 203 mg öljyistä raakatuotetta, joka täydellistä puhdistamista varten käsitellään suupaine-nestekromatografi-
oimalla silanoidulla silikageelillä (RP 18-Material) me-
tanoli/H₂O-seoksella 9/1. Siten saadaan 74 mg otsikon yh-
distettä värittömänä öljynä.

IR (kalvo): 3580-3160, 2920, 2850, 1730, 1670, 1590, 1450, 1345, 875, 850, 820 cm⁻¹.

Esimerkki 16

2-[3,5-bis-(karboksi)-bentsoyyli]-6-[(1E)-(3RS)-3-hydrok-
si-1-undekenyyli]-pyridiini

Esimerkin 2 olosuhteissa 20 mg 2-[3,5-bis-(metoksi-
karbonyyli)-bentsoyyli]-6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-unde-
kenyyli]-pyridiiniä 3 ml:ssa metanolia saippuoidaan 2
ml:lla 1-norm. natronlipeää ja jatkokäsitellään. Saadaan 6
mg otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

IR (CHCl₃): 3580-3260, 3005, 1725, 1608, 1052, 1030, 1012, 930 cm⁻¹.

Esimerkki 17

(5RS)-5-hydroksi-5-{6-[(1E,3E)-(5RS)-5-hydroksi-1,3-tride-
kadienyyli]-2-pyridyyli}-pentaanihappometyyliesteri

A. Liuokseen, jossa on 5,88 g 4-fosfonokrotoonihap-
potrietyyliesteriä 60 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään
sekoittaen ja argonin suojaamana -20°C:ssa annoksittain
2,5 g kalium-tert.-butanolaattia. 30 minuutin kuluttua
lisätään tiputtamalla -20°C:ssa liuos, jossa on 2,6 g 6-
bromi-pyridiini-2-aldehydiä ja seosta sekoitetaan vielä
tunnin ajan tässä lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan jäi-
hin, ravistellaan dietyylieetterin kanssa, orgaaninen faa-
si pestään kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivataan
natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kroma-
tografioidaan silikageelillä heksaani/etyyliasetatti-
seoksella 95/5. Saadaan 2,66 g 5-(6-bromi-2-pyridyyli)-
(E,E)-2,5-pentadieenihiappoetyyliesteriä raakatuotteena.

B. Liuokseen, jossa on 2,6 g 5-(6-bromi-2-pyridyyli)-(E,E)-2,4-pentadieenihappoetyyliesteriä 73 ml:ssa toluenia, lisätään sekoittaen ja argonin suojaamana -70 °C:ssa tiputtamalla 15,4 ml di-isobutyylialuminiumhybridiä (20-%:sta toluleeniliuosta) ja seosta sekoitetaan vielä 45 minuuttia tässä lämpötilassa. Reaktioseokseen lisätään -70 °C:ssa peräkkäin tiputtamalla 5,5 ml isopropanolia ja 7,3 ml vettä, sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa, suodatetaan piimaan läpi, pestään sitten dikloorimetaanilla, suodos kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan 2,2 g 5-(6-bromi-2-pyridyyli)-(E,E)-2,4-pentadien-1-olia raakatuotteena.

C. Liuosta, jossa on 2 g 5-(6-bromi-2-pyridyyli)-penta-(E,E)-2,4-dien-1-olia 32 ml:ssa dikloorimetaania, sekoitetaan voimakkaasti 5,8 g:n kanssa mangaanidioksidia 2 tunnin ajan. Reaktioseos suodatetaan piimaan läpi, haihdutetaan kuiviin ja jäännös kromatografioidaan silikageelillä dikloorimetaanilla. Saadaan 1,17 g 5-(6-bromi-2-pyridyyli)-(E,E)-2,4-pentadieenialdehydiä raakatuotteena.

D. Liuokseen, jossa on 1,17 g 5-(6-bromi-2-pyridyyli)-(E,E)-2,4-pentadieenialdehydiä 25 ml:ssa dietyylieetteriä, tiputetaan sekoittamalla ja argonin suojaamana -20 °C:ssa liuos, jossa on oktyylimagnesiumbromidia (valmistettu 150 mg:sta magnesiumia 5 ml:ssa dietyylieetteriä ja 1,14 g:sta oktyylibromidia 2,5 ml:ssa dietyylieetteriä. 1,5 tunnin kuluttua -20 °C:ssa olon jälkeen reaktioseokseen lisätään 15 ml kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta, ravistellaan dietyylieetterin kanssa, kuivataan natriumsulfaatilla, haihdutetaan kuiviin ja jäännös kromatografioidaan silikageelillä heksaani/etyyliasetatti-seoksella 95/5. Saadaan 477 mg 2-bromi-6-[(E,E)-(5RS)-5-hydroksi-1,3-tridekadienyyl]-pyridiiniä raakatuotteena.

E. Esimerkin 1B olosuhteissa 470 mg:aan 2-bromi-6-[(1E,3E)-(5RS)-hydroksi-1,3-tridekadienyyl]-pyridiiniä 7 ml:ssa tetrahydrofuraania lisätään 1,84 ml n-butyylili-

tiumia (1,6-molaarista heksaanissa) ja 200 mg 5-oksoopen-
taanihappometyyliesteriä 1,5 ml:ssa tetrahydrofuraania,
jatkokäsitellään ja kromatografioidaan silikageelillä hek-
saani/etyyliasetatti-seoksella 95/5. Saadaan 29 mg otsi-
5 kon yhdistettä värittämänä öljynä.

IR (CHCl₃): 3615, 2930, 1730, 1570, 1452, 1390, 1040, 875
cm⁻¹.

Esimerkki 18

(5RS)-5-hydroksi-5-{3-[(1E,3E)-(5RS)-5-hydroksi-1,3-tride-
10 kadienyyli]-fenyyli}-pentaanihappo

Liuokseen, jossa on 500 mg (5RS)-5-asetoksi-5-{3-
[(1E,3E)-(5RS)-5-asetoksi-1,3-tridekadienyyli]-fenyyli}-
pentan-1-oli-tert.-butyylidimetyylisilyylieetteriä 28
ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 0°C:ssa 914 mg tetra-
15 butyyliammoniumfluoridia, sekoitetaan 30 minuuttia 0°C:ssa
ja 4,5 tuntia 24°C:ssa. Tämän jälkeen laimennetaan eette-
rillä, pestään suolavedellä, kuivataan natriumsulfaatilla
ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös kromatografi-
oidaan silikageelillä. Seoksilla heksaani/0->20 % etikka-
20 esterä saadaan 193 mg (5RS)-5-asetoksi-5-{3-[(1E,3E)-
(5RS)-5-asetoksi-1,3-tridekadienyyli]-fenyyli}-pentan-1-
olia värittömänä öljynä.

IR (CHCl₃): 3620, 3480, 2960, 2930, 2860, 1730, 1372, 1245,
1022, 990 cm⁻¹.

25 Seokseen, jossa on 1,25 g Collins-reagenssia (kro-
mihappo-pyridiinikompleksia) 20 ml:ssa metyleenikloridia,
tiputetaan 0°C:ssa sekoittaen liuos, jossa on 193 mg edel-
lä valmistettua alkoholia 5 ml:ssa metyleenikloridia ja
sekoitetaan tunnin ajan 0°C:ssa. Tämän jälkeen lisätään
30 niin paljon Celite'ä, että syntyy paksu puuro, tämä liete-
tään heksaani/etikkaesteri-seoksella (1:1), suodatetaan,
pestään hyvin heksaani/etikkaesteri-seoksella (1:1) ja
suodos haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Saadaan 150 mg
(5RS)-5-asetoksi-5-{3-[(1E,3E)-(5RS)-5-asetoksi-1,3-tride-
35 kadienyyli]-fenyyli}-pentanaalia värittömänä öljynä.

IR (CHCl₃): 3020, 2960, 2930, 2860, 2730, 1730, 1375, 1245, 1022, 990 cm⁻¹.

5 Liuokseen, jossa on 150 mg edellä valmistettua aldehydiä 11 ml:ssa asetonia, tiputetaan sekoittaen -30 °C:ssa 0,3 ml Jones-reagenssia (J. Chem. Soc. 1953, 2555) ja sekoitetaan tunnin ajan -30 °C:ssa. Tämän jälkeen lisätään 0,23 ml isopropanolia, sekoitetaan 15 minuuttia, laimennetaan eetterillä, suodatetaan, pestään suolaliuoksella neutraaliksi, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös kromatografoidaan sili-
10 kageelillä. Seoksin heksaani/0->50 % etikkaesteriä saadaan 52 mg (5RS)-5-asetoksi-5-{3-[(1E,3E)-(5RS)-5-asetoksi-1,3-tridekadienyyl]-fenyyli}-pentaanihappoa värittömänä öljynä.

15 IR (CHCl₃): 3520, 3200, 2960, 2930, 2860, 1730, 1372, 1245, 1020, 990 cm⁻¹.

 Liuokseen, jossa on 34 mg edellä valmistettua happoa 0,62 ml:ssa metanolia, lisätään 0 °C:ssa 0,77 ml 0,5-norm. natronlipeää ja sekoitetaan 1,8 tuntia 24 °C:ssa.
20 Tämän jälkeen laimennetaan 2,5 ml:lla vettä ja tehdään 0 °C:ssa happameksi 0,5-norm. rikkihapolla pH-arvoon 6. Uutetaan kolme kertaa etikkaesterillä, ravistellaan orgaanista faasia pienen vesimäärän kanssa, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jään-
25 nös kromatografoidaan silikageelillä. Seoksin heksaani/30->85 % etikkaesteriä saadaan 15 mg otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

 IR (kalvo): 3420, 2960, 2930, 2860, 1723, 1380, 1070, 990 cm⁻¹.

30 Lähtöainetta edellä esitetyn otsikon yhdisteen saamiseksi valmistetaan seuraavasti:

A. 5-[3-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-fenyyli]-(2E,4E)-pentadieenihappoetyyliesteri

Liuokseen, jossa on 30 g 3-hydroksimetyyllibentsyylialkoholia ja 30 g imidatsolia 250 ml:ssa dimetyyliformidia, lisätään 0°C:ssa argonin suojaamana 33,3 g tert.-butyylidimetyylisilyylikloridia ja sekoitetaan 20 tuntia 25°C:ssa. Laimennetaan 1,5 litralla eetteriä, ravistellaan kaksi kertaa 100 ml:n erien kanssa 10-prosenttista rikkihappoa, pestään suolaliuoksella neutraaliksi, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös kromatografioidaan silikageelillä. Seoksen heksaani/0→80 % eetteriä saadaan 23,4 g 3-tert.-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-bentsyylialkoholia värittömänä öljynä.

IR (CHCl₃): 3680, 3610, 3440, 2960, 2930, 2860, 1470, 1255, 840 cm⁻¹.

Liuokseen, jossa on 21 g edellä valmistettua silyylietteriä 320 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 82 g ruunikiveä ja sekoitetaan 8 tuntia 25°C:ssa. Tämän jälkeen suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan 20,7 g 3-tert.-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-bentsaldehydiä värittömänä öljynä.

IR (CHCl₃): 2960, 2935, 2860, 1700, 1610, 1590, 1470, 1255, 840 cm⁻¹.

Wittig-Horner-olefinointia varten liuokseen, jossa on 33,4 g fosfonokrotonihappotrietyyliesteriä 340 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään -20°C:ssa 14 g kalium-tert.-butylaattia ja sekoitetaan 30 minuuttia -20°C:ssa. Tämän jälkeen tähän liuokseen tiputetaan liuos, jossa on 20 g 3-tert.-butyylidimetyylisilyylioksimetyyllibentsaldehydiä 180 ml:ssa tetrahydrofuraania ja sekoitetaan tunnin ajan -20°C:ssa. Seos kaadetaan 700 ml:an jäävettä, uutetaan kolme kertaa 500 ml:n erillä eetteriä, orgaaninen faasi pestään suolaliuoksella neutraaliksi, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Siten saatu jäännös

kromatografioidaan silikageelillä. Seoksin heksaani/0->30 % eetteriä saadaan 25,8 g otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

5 IR (CHCl₃): 2960, 2935, 2860, 1705, 1627, 1470, 1370, 1245, 998, 840 cm⁻¹.

B. 5-[3-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-fenyyli]-(2E,4E)-pentadienaali

10 Liuokseen, jossa on 10,6 g esimerkin 1A mukaisesti valmistettua esterä 250 ml:ssa tolueenia, tiputetaan -70 °C:ssa argonin suojaamana 56 ml noin 1,2-molaarista diisobutyylialuminiumhybridin tolueeniliuosta ja sekoitetaan tunnin ajan -70°C:ssa. Tämän jälkeen lisätään tiputtamalla 10 ml isopropanolia ja sen jälkeen 25 ml vettä ja sekoitetaan 2 tuntia 22°C:ssa, suodatetaan, pestään tolueenilla 15 ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Saadaan 10,6 g 5-[3-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-fenyyli]-(2E,4E)-pentadien-1-olia värittömänä öljynä.

IR (CHCl₃): 3610, 3450, 3005, 2960, 2935, 2860, 1470, 1380, 1255, 990, 840 cm⁻¹.

20 Liuokseen, jossa on 10,6 g edellä valmistettua alkoholia 600 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 38 g ruunikiveä ja sekoitetaan 4 tuntia 25°C:ssa. Tämän jälkeen suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan 7,8 g otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

25 IR (CHCl₃): 3605, 2960, 2935, 2860, 1675, 1622, 1470, 1245, 988, 840 cm⁻¹.

C. 5-asetoksi-1-[3-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-fenyyli]-(1E,3E)-tridekadieeni

30 Seokseen 1,12 g magnesiumia 5 ml:ssa eetteriä tiputetaan lämmittäen liuos, jossa on 7,96 ml n-oktyylibromidia ja 12 ml:ssa eetteriä ja sekoitetaan 30 minuuttia 25°C:ssa. 17 ml:aan tätä Grignard-liuosta tiputetaan -20 °C:ssa argonin suojaamana liuos, jossa on 7,8 g B:n mukaisesti valmistettua aldehydiä 150 ml:ssa eetteriä ja sekoitetaan 2 tuntia -20°C:ssa. Lisätään 100 ml kyllästettyä 35

ammoniumkloridiliuosta, uutetaan kolme kertaa eetberillä, ravistellaan orgaanista faasia suolaliuoksen kanssa, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuu-
 5 missa. Saadaan 11 g 5-hydroksi-1-[3-(tert.-butyyliidimetyylisilyylioksimetyyli)-fenyyli]-(1E,3E)-tridekadieeniä värittömänä öljynä.

IE (CHCl₃): 3610, 3460, 3000, 2960, 2930, 2860, 1470, 1255, 988, 840 cm⁻¹.

Asetylointia varten liuokseen, jossa on 11 g edellä
 10 valmistettua alkoholia 120 ml:ssa pyridiiniä, lisätään 31 ml etikkahappoanhydridiä ja sekoitetaan 15 tuntia 23 °C:ssa. Tämän jälkeen haihdutetaan kuiviin vakuu-
 15 ssä säällä tolueenia ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä. Seoksin heksaani/0->3 % etikkaesteriä saadaan 8,9 g otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

IR (CHCl₃): 2960, 2937, 2860, 1730, 1470, 1372, 1255, 990, 840 cm⁻¹.

D. (5RS)-5-asetoksi-5-{3-[(1E,3E)-(5RS)-5-asetoksi-1,3-tridekadienyyli]-fenyyli}-pentan-1-oli-tert.-butyyliidimetyylisilylieetteri
 20

Liuokseen, jossa on 2,4 g C:n mukaisesti valmistettua asetaattia 150 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään
 0°C:ssa 4,9 g tetrabutyyliammoniumfluoridia ja sekoitetaan 1,5 tuntia 24°C:ssa. Tämän jälkeen laimennetaan 250 ml:lla
 25 eetteriä, ravistellaan suolaliuoksen kanssa, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuu-
 30 ssä. Saatu jäännös kromatografoidaan silikageelillä. Seoksin heksaani/0->25 % etikkaesteriä saadaan 1,5 g 3-[(1E,3E)-5-asetoksi-1,3-tridekadienyyli]-bentsyylialkoholia värittömänä öljynä.

IR (CHCl₃): 3610, 3440, 3005, 2960, 2930, 2860, 1730, 1375, 1250, 990 cm⁻¹.

Liuokseen, jossa on 1,5 g edellä valmistettua bent-
 35 syylialkoholia 30 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 11 g ruunikiveä ja sekoitetaan 3 tuntia 24°C:ssa. Tämän jälkeen

suodatetaan, pestään metyleenikloridilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Saadaan 1,3 g 3-[(1E,3E)-5-asetoksi-1,3-tridekadienyyli]-bensaldehydiä värittömänä öljynä.

IR (CHCl₃): 3020, 2960, 2930, 2860, 2740, 1727, 1695, 1600, 1372, 1245, 988 cm⁻¹.

1,4 grammaan magnesiumia tiputetaan 25°C:ssa argonin suojaamana liuos, jossa on 6,7 g 4-kloori-1-tert.-butyyliidimetyylisilyylioksibutaania 6 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 0,187 ml dibromimetaania, lämmitetään 5 minuuttia 70°C:ssa, sekoitetaan 30 minuuttia 25°C:ssa ja laimennetaan 18,8 ml:lla tetrahydrofuraania.

16 ml:aan tätä magnesium-orgaanista liuosta tiputetaan -70°C:ssa argonin suojaamana liuos, jossa on 1,3 g 3-[(1E,3E)-5-asetoksi-1,3-tridekadienyyli]-bentsaldehydiä 15 ml:ssa tetrahydrofuraania ja sekoitetaan 1,5 tuntia -70°C:ssa. Lisätään 150 ml kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta, uutetaan 3 kertaa eetterillä, ravistellaan orgaanista faasia suolaliuoksen kanssa, kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotetaan 22 ml:aan pyridiiniä, lisätään 12 ml etikkahappoanhydridiä ja sekoitetaan 16 tuntia 22°C:ssa. Tämän jälkeen haihdutetaan kuiviin vakuuissa lisäämällä tolueenia ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä (flash-kromatografioimalla). Seoksin heksaani/0->3,5 % etikkaesteriä saadaan 1,1 g otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

IR (CHCl₃): 3005, 2960, 2930, 2860, 1730, 1372, 1250, 1095, 988, 838 cm⁻¹.

Esimerkki 19

(5RS)-5-hydroksi-5-{3-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-fenyyli}-pentaanihappo

Liuokseen, jossa on 630 mg (5RS)-5-asetoksi-5-{3-[(1E)-(3RS)-3-difenyyli-tert.-butyylisilyylioksi-1-undekenyyli]-fenyyli}-pentaan-1-oli-tert.-butyyliidimetyylisilylieetteriä 12 ml:ssa etanolia, lisätään 22°C:ssa argonin suojaamana 630 mg pyridinium-p-tolueenisulfonaat-

tia ja sekoitetaan 3,5 tuntia 22°C:ssa. Tämän jälkeen laimennetaan eetterillä, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä. Seoksin heksaani/0->20
 5 % etikkaesteriä saadaan 472 mg (5RS)-5-asetoksi-5-{3-[(1E)-(3RS)-3-difenylyli-tert.-butyyylisilyylioksi-1-undekenyyli]-fenyyli}-pentan-1-olia värittömänä öljynä.
 IR (CHCl₃): 3620, 3450, 3000, 2960, 2930, 2860, 1730, 1375, 1245, 1110, 965, 700 cm⁻¹.

10 Liuokseen, jossa on 470 mg edellä valmistettua alkoholia 50 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 60°C:ssa argonin suojaamana 4 g Collins-reagenssia (kromihappo-pyridiini-kompleksia) ja sekoitetaan 30 minuuttia 0°C:ssa. Tämän jälkeen lisätään niin paljon Celite'ä, että muodostuu paksu puuro. Tämä lietetään heksaani/eetteri-seoksella
 15 (1+1), suodatetaan, pestään hyvin heksaani/eetteri-seoksella (1+1) ja suodos haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Saadaan 456 mg (5RS)-5-asetoksi-5-{3-[(1E)-(3RS)-3-difenylyli-tert.-butyyylisilyylioksi-1-undekenyyli]-fenyyli}-
 20 pentanaalia värittömänä öljynä.
 IR (CHCl₃): 3000, 2960, 2930, 2860, 2730, 1728, 1372, 1245, 1110, 968, 700 cm⁻¹.

Liuokseen, jossa on 456 mg edellä valmistettua aldehydiä 20 ml:ssa asetonia, tiputetaan sekoittaen -30
 25 °C:ssa 1 ml Jones-reagenssia (J. Chem. Soc. 1853, 2555) ja sekoitetaan 35 minuuttia -20°C:ssa. Tämän jälkeen lisätään 0,3 ml isopropanolia, sekoitetaan 10 minuuttia -20°C:ssa, laimennetaan eetterillä, suodatetaan, pestään suolaliuksella neutraaliksi, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös kromatografoidaan
 30 silikageelillä. Seoksin heksaani/0->50 % etikkaesteriä saadaan 397 mg (5RS)-5-asetoksi-5-{3-[(1E)-(3RS)-3-difenylyli-tert.-butyyylisilyylioksi-1-undekenyyli]-fenyyli}-pentaanihappoa värittömänä öljynä.
 35 IR (CHCl₃): 3520, 3180, 2950, 2930, 2860, 1730, 1375, 1245,

1110, 968, 700 cm^{-1} .

Liuokseen, jossa on 390 mg edellä valmistettua happoa 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään argonin suojaamana 24°C:ssa 390 mg tetrabutyyliammoniumfluoridia ja sekoitetaan 6 tuntia 24°C:ssa. Tämän jälkeen laimennetaan eetterillä, ravistellaan orgaanista faasia suolaliuoksen kanssa, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä. Seoksin heksaani/10→70 % etikkaesteriä saadaan 278 mg (5RS)-5-asetoksi-5-{3-[(1E)-(3RS)-3-hidroksi-1-undekenyyli]-fenyyli}-pentaanihappoa värittömänä öljynä.

IR (CHCl_3): 3610, 3520, 3200, 3010, 2960, 2930, 2860, 1730, 1375, 1245, 970 cm^{-1} .

Liuokseen, jossa on 90 mg edellä valmistettua happoa lisätään 22°C:ssa 0,5-norm. natronlipeää ja sekoitetaan 2 tuntia tässä lämpötilassa. Sen jälkeen laimennetaan 5 ml:lla vettä ja tehdään 0°C:ssa happameksi 10 %:sella rikkihapolla pH-arvoon 5. Uutetaan neljä kertaa etikkaesterillä, ravistellaan orgaanista faasia suolaliuoksen kanssa, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä. Seoksin heksaani/30→90 % etikkaesteriä saadaan 61 mg otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

IR (CHCl_3): 3610, 3410, 3160, 3005, 2960, 2930, 2860, 1730, 1240, 968 cm^{-1} .

Lähtöainetta edellä esitetyn otsikon yhdisteen saamiseksi valmistetaan seuraavasti:

A. 3-difenyyli-tert.-butyylisilyylioksi-1-[3-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-fenyyli]-(1E)-undekeeni

Wittig-Horner-olefinointia varten liuokseen, jossa on 9,41 g 2-oksoodekyyli-fosfonihappodimetyyliesteriä 280 ml:ssa tetrahydrofuraania -20°C:ssa lisätään 3,64 g kalium-tert.-butylaattia ja sekoitetaan 20 minuuttia tässä lämpötilassa. Tämän jälkeen tähän liuokseen tiputetaan liuos, jossa on 4,5 g 3-tert.-butyylidimetyylisilyylioksi-

metyylibentsaldehydiä (katso esimerkkiä 18A) 150 ml:ssa tetrahydrofuraania ja sekoitetaan tunnin ajan -20°C:ssa. Seos kaadetaan 500 ml:aan kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta, uutetaan etikkaesterillä, orgaaninen faasi pestään suolaliuoksella neutraaliksi, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Siten saatu jäännös kromatografioidaan silikageelillä. Seoksen heksaani/5->20 % etikkaesteriä saadaan 6,5 g 1-[3-(tert.-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli)-fenyyli]-(1E)-undeken-3-onia värittömänä öljynä.

IR (CHCl₃): 3000, 2960, 2930, 1690, 1655, 1612, 1470, 1258, 970, 840 cm⁻¹.

Liukseen, jossa on 6,5 g edellä valmistettua ketonia 270 ml:ssa metanolia, lisätään argonin suojaamana 0°C:ssa 483 mg natriumboorihybrididiä ja sekoitetaan tunnin ajan tässä lämpötilassa. Tämän jälkeen lisätään 1,5 ml jääetikkaa, laimennetaan 150 ml:lla vettä ja uutetaan kolme kertaa 200 ml:n erillä etikkaesteriä. Orgaaninen faasi pestään suolaliuoksella neutraaliksi, kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös kromatografioidaan silikageelillä. Seoksen heksaani/0->20 % etikkaesteriä saadaan 5,65 g 1-[3-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-fenyyli]-(1E)-undeken-3-olia värittömänä öljynä.

IR (CHCl₃): 3610, 3000, 2960, 2930, 2860, 1470, 1255, 968, 840 cm⁻¹.

Liukseen, jossa on 5,65 g edellä valmistettua alkoholia 100 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 0°C:ssa argonin suojaamana 3,6 g imidatsolia ja 6,18 g tert.-butyylidifenyylisilylikloridia ja sekoitetaan 16 tuntia 22°C:ssa. Tämän jälkeen seos kaadetaan veteen, uutetaan heksaani/eetteriseoksella (1+1), orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös kromatografioidaan silikageelillä. Seoksen heksaani/0->10 % etikkaesteriä saadaan 5,1 g

otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

IR (CHCl₃): 3005, 2960, 2930, 2860, 1470, 1255, 970, 840, 700 cm⁻¹.

5 **B. (5RS)-5-{3-[(1E)-(3RS)-3-difenylyli-tert.-butyyilisilyylioksi-1-undekenyyli]-fenyyli}-5-asetoksi-pentan-1-oli-tert.-butyylidimetyylisilyylieetteri**

10 Liuokseen, jossa on esimerkin 19A mukaisesti valmistettua silyylieetteriä 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 50 ml etikkahappo/vesi/tetrahydrofuraani-seosta (65+35+10), sekoitetaan 8 tuntia 50°C:ssa ja 16 tuntia 24°C:ssa. Tämän jälkeen haihdutetaan kuiviin lisäämällä tolueenia ja saadaan 5,1 g 3-[(1E)-3-difenylyli-tert.-butyyilisilyylioksi-1-undekenyyli]-bentsyylialkoholia värittömänä öljynä.

15 IR (CHCl₃): 3610, 3470, 3000, 2960, 2930, 2860, 1470, 1250, 970, 700 cm⁻¹.

20 Liuokseen, jossa on 1,5 g edellä valmistettua alkoholia 20 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 6 g ruunikiveä ja sekoitetaan 4 tuntia 22°C:ssa. Tämän jälkeen suodataan Celite'n läpi, pestään metyleenikloridilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä. Heksaani/etikkaesteri-seoksella (9+1) saadaan 1,47 g 3-[(1E)-3-difenylyli-tert.-butyyilisilyylioksi-1-undekenyyli]-bentsaldehydiä värittömänä öljynä.

25 IR (CHCl₃): 3000, 2960, 2930, 2860, 2740, 1700, 1605, 1112, 970, 705 cm⁻¹.

30 Liuokseen, jossa on 1,47 g edellä valmistettua aldehydiä 10 ml:ssa tetrahydrofuraania, tiputetaan argonin suojaamana -70°C:ssa 20 ml Grignard-liuosta, saatu 4-kloori-1-tert.-butyylidimetyylisilyylioksibutaanista ja magnesiumista tetrahydrofuraanissa (katso esimerkkiä 18D), ja sekoitetaan 30 minuuttia. Kaadetaan kyllästettyyn ammoniumkloridi-liuokseen, uutetaan eetterillä, orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja
35 haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotetaan 8

ml:aan pyridiiniä, lisätään 2 ml etikkahappoanhydridiä ja sekoitetaan 20 tuntia 24°C:ssa. Tämän jälkeen haihdutetaan kuiviin vakuuissa lisäämällä tolueenia ja jäännös kromatografioidaan silikageelillä. Seoksin heksaani/0->15 %
 5 etikkaesteriä saadaan 630 mg otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

IR (CHCl₃): 3000, 2965, 2940, 2855, 1730, 1470, 1375, 1250, 1105, 968, 840, 700 cm⁻¹.

Esimerkki 20

10 5-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyyli}-4-okso-pentaanihappometyyliesteri

A. Liuokseen, jossa on 4,73 g 2,6-dibromipyridiiniä 150 ml:ssa trietyyliamiinia, lisätään jäällä jäähdyttäen 2,69 g pentiinihappometyyliesteriä, 350 mg bis-trifenyyli-
 15 fosfiinipalladium-II-kloridia ja 48 mg kupari-I-jodidia ja seosta sekoitetaan tunnin ajan. Sen jälkeen jäähaude poistetaan ja sekoitetaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Sakka, jonka muodostavat 2,6-bis-(4-metoksikarbonyyli-1-butyinyyli)-pyridiini ja trietyyliammoniumbromidi, suodetaan
 20 erilleen ja suodos haihdutetaan kuiviin. Jäännös kromatografioidaan silikageelillä heksaani/etyyliasetatti-seoksin 85/5 -> 75/25. Saadaan 2,32 g 5-(6-bromi-2-pyridyyli)-4-pentiinihappometyyliesteriä, jonka sulamispiste on 59-61°C.

25 IR (KBr): 3040, 2230, 1728, 1572, 1548, 1433, 1162, 800 cm⁻¹.

B. Seos, jossa on 500 mg punaista elohopeaoksidia, 0,2 ml booritrifluoridi-dietyylieetteri-kompleksia ja 10 mg trikloorietikkahappoa 1 ml:ssa metanolia, lämmitetään
 30 60°C:seen ja tähän katalyyttiliuokseen lisätään huoneen lämpötilassa liuos, jossa on 9,4 g 5-(6-bromi-2-pyridyyli)-4-pentiinihappometyyliesteriä 15 ml:ssa metanolia ja seosta sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen reaktioseos kaadetaan 5-%:seen rikkihappoon, uutetaan
 35 etyyliasetaatilla, kuivataan (Na₂SO₄) ja haihdutetaan kui-

viin. Saadaan 6,3 g 5-(6-bromi-2-pyridyyli)-4-okso-pentaanihappometyyliesteriä vaaleankeltaisena öljynä.

IR: 2955, 1738, 1720, 1585, 1555, 1440, 1410, 1360, 1200, 1165, 1120, 988 cm^{-1} .

5 C. Esimerkin 5B olosuhteissa 1,3 gramman 5-(6-bromi-2-pyridyyli)-4-okso-pentaanihappometyyliesteriä ja 2,31 g (1E)-1-tri-n-butyylitannyyli)-1-undeken(3RS)-3-olia annetaan reagoida 13 ml:ssa dimetyyliformamidia 320 mg:n 1,1'-bis(difenyyli)fosfiini)-ferroseenipalladium-II-kloridia ollessa läsnä katalyyttinä, ja jatkokäsitellään esimerkin 11B mukaisesti. Raakatuote kromatografoidaan sili-
10 kageelillä seoksin heksaani/etyyliasetatti 95/5 -> 75/25. Saadaan 300 mg otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

15 IR (CHCl_3): 3610, 2925, 1738, 1725, 1573, 1453, 1260, 1040 cm^{-1} .

Esimerkki 21

(4RS)-4-hydroksi-5-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-pyridyyli}-pentaanihappo

20 A. Liuokseen, jossa on 490 mg 5-(6-bromi-2-pyridyyli)-4-okso-pentaanihappometyyliesteriä 20 ml:ssa metanolia, lisätään jäällä jäähdyttäen 72 mg natriumboorihybridiä ja sekoitetaan tunnin ajan 0-3°C:ssa. Sitten lisätään 2 ml asetonia, sen jälkeen sekoitetaan tunnin ajan
25 ja reaktioseos haihdutetaan kuiviin. Jäännös jaetaan veteen ja etyyliasetattiin liukeneviin osiin, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan 421 mg 5-[(6-bromi-2-pyridyyli)-metyyli]-tetrahydrofuran-2-onia keltaisena öljynä.

30 IR (CHCl_3): 1765, 1583, 1553, 1423, 1170, 1160, 1118, 1020, 985 cm^{-1} .

B. Esimerkin 11B olosuhteissa 400 mg 5-[(6-bromi-2-pyridyyli)-metyyli]-tetrahydrofuran-2-onia ja 780 mg (1E)-1-(tri-n-butyylitannyyli)-1-undeken-(3RS)-3-olia
35 annetaan reagoida 5 ml:ssa dimetyyliformamidia 112 mg:n

1,1'-bis-(difenyylifosfiino)-ferroseeni-palladium-II-kloridia ollessa läsnä katalyyttinä ja jatkokäsitellään. Raakatuote kromatografioidaan silikageelillä seoksin heksaani/0->30 % etyyliasetaattia. Saadaan 146 mg 5-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyyli-metyyli}-tetrahydrofuran-2-onia keltaisena öljynä.

IR (CHCl₃): 2915, 2840, 1762, 1667, 1585, 1570, 1450, 1350, 1170, 970 cm⁻¹.

C. Esimerkin 2 olosuhteissa 30 mg 5-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyyli-metyyli}-tetrahydrofuran-2-onia saippuoidaan 2 ml:ssa metanolia 1 ml:n kanssa 1-norm. natronliperä ja jatkokäsitellään. Saadaan 20 mg otsikon yhdistettä öljynä.

IR (CHCl₃): 3550-3080, 2920, 1724, 1585, 1570, 1450, 1255, 1090 cm⁻¹.

Esimerkki 22

5-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyyli}-(4RS)-4-hydroksipentan-1-oli

A. Liuokseen, jossa on 500 mg 5-[(6-bromi-2-pyridyyli)-metyyli]-tetrahydrofuran-2-onia 13 ml:ssa trietyyliamiinia ja 2 ml tetrahydrofuraania, lisätään 350 mg (3RS)-1-undekin-3-olia, 37 mg bis-(trifenyylifosfiini)-palladium-II-kloridia ja 5 mg kupari-I-jodidia ja seosta sekoitetaan 3 päivää huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin, jaetaan veteen ja etyyliasetaattiin liukeneviin osiin, kuivataan natriumsulfaatilla, haihdutetaan kuiviin ja jäännös kromatografioidaan silikageelillä seoksin heksaani/0 -> 35 % etyyliasetaattia. Saadaan 294 mg 5-{6-[(3RS)-3-hydroksi-1-undekinyyli]-2-pyridyyli-metyyli}-tetrahydrofuran-2-onia öljynä.

IR (CHCl₃): 2920, 2850, 2220, 1768, 1585, 1450, 1173 cm⁻¹.

(3RS)-1-undekin-3-olin valmistusta on selostettu saksalaisessa patenttihakemuksessa P 39 09 326.3.

B. Liuokseen, jossa on 0,725 ml natrium-bis-(2-metoksietoksi)-aluminiumhybridiä (3,5-molaarista tolueenis-

sa), jota laimennettiin 3,75 ml:lla tolueenia, tiputetaan argonin suojaamana 0°C:ssa liuos, jossa on 145 mg 5-{6-[(3RS)-3-hydroksi-1-undekinyyli]-2-pyridyyli-metyyli}-tetrahydrofuran-2-onia 1,2 ml:ssa tolueenia. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa ja 3 tunnin kuluttua jäällä jäähdyttäen lisätään peräkkäin 0,5 ml isopropanolia ja 0,5 ml vettä. Sakka suodatetaan erilleen, pestään etyyliasetaatilla, suodos haihdutetaan kuiviin ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä seoksen metyleenikloridi/0->5 % metanolia. Saadaan 22 mg otsikon yhdistettä keltaisena öljynä.

IR (CHCl₃): 3550-3080, 2920, 2859, 1585, 1570, 1450, 1255, 1180 cm⁻¹.

Esimerkki 23

15 (5RS)-5-hydroksi-5-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyli]-2-pyridyyli}-pentan-1-oli

A. Liuokseen, jossa on 4 g 2-bromi-6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyli]-pyridiiniä 20 ml:ssa dimetyylifor-
mamidia, lisätään 4,1 g tert.-butyyli-difenyylisilyyliklo-
ridia ja 2,1 g imidatsolia ja sekoitetaan 15 tuntia hu-
neen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan 100 ml:aan die-
tyylieetteriä, ravistellaan 2 kertaa 20 ml:n kanssa 1-
norm. suolahappoa, 4 kertaa 20 ml:n kanssa kyllästettyä
keittosuolaliuosta, kuivataan natriumsulfaatilla ja haih-
dutetaan kuiviin. Jäännös kromatografoidaan silikageelil-
lä seoksen heksaani/0->5 % etyyliasetaattia. Saadaan 5,5 g
2-bromi-6-[(1E)-(3RS)-3-tert.-butyyli-difenyylisilyyliok-
si-1-undekenyli]-pyridiiniä öljynä.

IR (CHCl₃): 2925, 2850, 1578, 1548, 1426, 1110, 983, 820,
695 cm⁻¹.

B. Suspensioon, jossa on 500 mg 2-bromi-6-[(1E)-(3RS)-3-tert.-butyyli-difenyylisilyylioksi-1-undekenyli]-pyridiiniä 2 ml:ssa dietylieetteriä ja 1 ml tetrahydrofu-
raania, tiputetaan -80°C:ssa argonin suojaamana 1,16 ml n-
butyyllilitiumia (1,6-molaarista heksaanissa). Lisäyksen

päätyttyä reaktioseosta sekoitetaan 15 minuuttia -40 °C:ssa, jäädytetään -80°C:seen ja lisätään tiputtamalla tässä lämpötilassa 140 mg dimetyyliformamidia. 4 tunnin kuluttua -80°C:ssa oltuaan reaktioseos hydrolysoidaan 3
 5 ml:lla 2-norm. suolahappoa, orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaatilla, haihdutetaan kuiviin, ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä seoksen heksaani/0->10 % etyyliasetaattia. Saadaan 385 mg 6-[(1E)-(3RS)-3-tert.-butyylidifenyylisilyylioksi-1-undekenyyli]-pyridiini-2-karbaldehydiä keltaisena öljynä.
 10 IR (CHCl₃): 2915, 2845, 1705, 1768, 1580, 1450, 1420, 1105, 695 cm⁻¹.

C. 5,1 ml Grignard-liuosta (valmistettu 385 mg:sta magnesiumia ja 1,76 g:sta 4-kloori-1-tert.-butyylidimetyylisilyylioksibutaania tetrahydrofuraanissa) tiputetaan -80 °C:ssa liuokseen, jossa on 370 mg 6-[(1E)-(3RS)-3-tert.-butyyli-difenyylisilyylioksi-1-undekenyyli]-pyridiini-2-karbaldehydiä 3 ml:ssa tetrahydrofuraania. 2-tuntisen sekoittamisen jälkeen -80°C:ssa reaktioseos kaadetaan 10
 20 ml:aan kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta, ravistellaan etyyliasetaatin kanssa, orgaaninen faasi kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan 10 ml:aan tetrahydrofuraania, lisätään 2,47 g tetrabutyyliammoniumfluoridia ja sekoitetaan 17 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan 50 ml:aan dietyylieetteriä, pestään kyl-
 25 lästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä seoksen heksaani/0->30 % etyyliasetaattia. Saadaan 110 mg otsikon yhdistettä keltaisena öljynä.
 30 IR (CHCl₃): 2920, 2850, 1590, 1570, 1455, 1258, 1075, 1015, 970 cm⁻¹.

Esimerkki 24

2-[(2RS)-2-hydroksi-2-(3-metoksikarbonyylifenyyli)-etyyli]-6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-pyridiini

A. Liuokseen, jossa on 15,1 g 2,6-dibromipyridiiniä
 5 500 ml:ssa trietyyliamiinia, lisätään jäällä jäähdyttäen
 10,2 g 3-etinyylibentsoehappometyyliesteriä, 1,1 g bis-
 (trifenyylifosfiini)-palladium-II-kloridia ja 150 mg kupari-I-jodidia ja seosta sekoitetaan tunnin ajan. Sen jälkeen jäähaude poistetaan ja sekoitetaan 48 tuntia huoneen
 10 lämpötilassa. Sakka suodatetaan erilleen, suodos haihdutetaan kuiviin, lisätään vettä ja ravistellaan etyyliasetaatin kanssa. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, haihdutetaan kuiviin ja jäännös kromatografioidaan silikaageelillä seoksin heksaani/0→12 % etyyliasetaattia. Saa-
 15 daan 4,8 g 2-bromi-6-[2-(3-metoksikarbonyylifenyyli)-etinyyli]-pyridiiniä, jonka sulamispiste on 124-126°C.
 IR (CHCl₃): 2980, 2210, 1715, 1570, 1430, 1280, 1260, 1165, 1103 cm⁻¹.

B. Liuosta, jossa on 5,2 g 2-bromi-6-[2-(3-metoksikarbonyylifenyyli)-etinyyli]-pyridiiniä 30 ml:ssa 60-%:sta rikkihappoa, lämmitetään sekoittaen 1,5 tuntia 140°C:ssa. Huoneen lämpötilaan jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos kaadetaan jääveteen, sakka suodatetaan erilleen ja pestään vedellä neutraaliksi. Vakuumissa 50°C:ssa kuivaamisen jälkeen raakatuote liuotetaan 35 ml:aan metanolia, lisätään 3
 25 tippaa väkevää rikkihappoa ja lämmitetään kiehua 8 tuntia. Sen jälkeen reaktioseos haihdutetaan kuiviin, jaetaan veteen ja etyyliasetaattiin liukeneviin osiin, orgaaninen faasi pestään 10 %:sella natriumvetykarbonaatilla
 30 ja vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan 3,5 g 2-bromi-6-[(3-metoksikarbonyylibentsoyyli)-metyyli]-pyridiiniä, jonka sulamispiste on 84-86°C.
 IR (CHCl₃): 1720, 1633, 1590, 1438, 1300, 1165 cm⁻¹.

C. Liuokseen, jossa on 2,4 g 2-bromi-6-[2-(3-metoksikarbonyyllibentsoyyli)-metryyli]-pyridiiniä 100 ml:ssa metanolia, lisätään jäällä jäähdyttäen 293 mg natriumboorihybridiä, sekoitetaan tunnin ajan 0°C:ssa ja yön ajan huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen lisätään 3 ml asetonia, sitten sekoitetaan puoli tuntia ja reaktioseos haihdutetaan kuiviin. Jäännös jaetaan veteen ja etyyliasetattiin liukeneviin osiin, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan 2,33 g 2-bromi-6-[(2RS)-2-hydroksi-2-(3-metoksikarbonyylifenyyli)-etyyli]-pyridiiniä keltaisena öljynä.

IR (CHCl₃): 3540-3280, 1715, 1585, 1550, 1434, 1285, 1104 cm⁻¹.

D. Liuokseen, jossa on 120 mg 2-bromi-6-[(2RS)-2-hydroksi-2-(3-etoksikarbonyylifenyyli)-etyyli]-pyridiiniä 0,7 ml:ssa tolueenia, lisätään 180 mg (1E)-1-(tri-n-butyylitannyyli-1-undeken-(3RS)-3-olia ja 22 mg 1,1'-bis-(difenyylifosfiino)-ferroseeni-palladium-II-kloridia ja sekoitetaan argonin suojaamana 2 tuntia 100°C:ssa. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä seoksen heksaani/0->15 % etyyliasetattia. Saadaan 56 mg otsikon yhdistettä öljynä.

IR (CHCl₃): 2920, 2850, 1715, 1500, 1450, 1285, 1260, 1090, 1005 cm⁻¹

25 Esimerkki 25

2-[(2RS)-2-hydroksi-2-(3-karboksifenyyli)-etyyli]-6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-pyridiini

Esimerkin 2 olosuhteissa 30 mg 2-[(2RS)-2-hydroksi-2-(3-metoksikarbonyylifenyyli)-etyyli]-6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-pyridiiniä saippuoidaan 2 ml:ssa metanolia 1 ml:n kanssa 1-norm. natronlipeää ja jatkokäsittellään. Saadaan 18 mg otsikon yhdistettä öljynä.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂, δ ppm): 0,80 (t, J=6Hz, 3H); 1,0-1,62 (14H); 2,95-3,17 (2H); 4,21-4,32 (1H); 5,08-5,20 (1H); 6,57-6,72 (2H); 6,90-6,98 (1H); 7,11-7,20 (1H);

7,32-7,42 (1H); 7,50-7,65 (2H); 7,82-7,93 (1H); 8,02-8,13 (1H).

Esimerkki 26

2-[(2RS)-2-hydroksi-2-(3-hydroksimetyyylifenyyli)-etyyli]-
5 6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-pyridiini

A. Liuokseen, jossa on 180 mg 2-bromi-6-[(2RS)-2-hydroksi-2-(3-metoksikarbonyylifenyyli)-etyyli]-pyridiiniä 4 ml:ssa tolueenia, lisätään argonatmosfäärin suojaamana -70°C:ssa, 0,88 ml di-isobutyylialuminiumhybridiä (20
10 %:sta tolueenissa) ja sekoitetaan 3 tuntia tässä lämpötilassa. Reaktioseokseen lisätään peräkkäin -70°C:ssa 0,3 ml isopropanolia ja 0,3 ml vettä ja sekoitetaan yön ajan huoneen lämpötilassa. Sakka suodatetaan erilleen, suodos kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Raaka-
15 tuote liuotetaan 3 ml:aan metanolia, lisätään 82 mg natriumboorihybridiä ja sekoitetaan yön ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos tehdään happameksi 2-norm. suolahapolla pH-arvoon 1, ravistellaan etyyliasetaatin kanssa, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, haihdutetaan kuiviin ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä seoksen
20 heksaani/0->10 % etyyliasetaattia. Saadaan 103 mg 2-bromi-6-[(2RS)-2-heksaani/0->10 % etyyliasetaattia. Saadaan 103 mg 2-bromi-6-[(2RS)-2-hydroksi-2-(3-hydroksimetyyylifenyyli)-etyyli]-pyridiiniä värittömänä öljynä.
25 IR (CHCl₃): 3680-3080, 2910, 2860, 1580, 1548, 1430, 1400, 1150, 1113, 1040, 788 cm⁻¹.

B. Esimerkin 24D olosuhteissa 96 mg 2-bromi-6-[(2RS)-2-hydroksi-2-(3-hydroksimetyyylifenyyli)-etyyli]-pyridiiniä ja 160 mg (1E)-1-(tri-n-butyylitannyyli)-1-
30 undeken-(3RS)-3-olia annetaan reagoida 1 ml:ssa tolueenia 1,1'-bis-(difenyylifosfiino)-ferroseeni-palladium-II-klooridin ollessa läsnä katalyyttinä ja jatkokäsitellään. Raakatuote kromatografoidaan silikageelillä seoksen heksaani/0->25 % etyyliasetaattia. Saadaan 20 mg otsikon yhdistettä viininpunaisena öljynä.
35

IR (CHCl₃): 2920, 2845, 1584, 1567, 1448, 1253, 1090, 1007 cm⁻¹.

Esimerkki 27

5 **5-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyyli}-4-pentiinihappo**

A. Esimerkin 11B olosuhteissa 1,4 g 5-(6-bromi-2-pyridyyli)-4-pentiinihappometyyliesteriä ja 5,75 g (1E)-1-(tri-n-butyylitannyyli)-1-undeken-(3RS-3-olia annetaan reagoida 30 ml:ssa dimetyyliformamidia 185 mg:n 1,1'-bis-
10 (difenyylifosfiino)-ferroseeni-palladium-II-kloridia ollessa läsnä katalyyttinä ja jatkokäsitellään. Raakatuote kromatografioidaan silikageelillä seoksen heksaani/0->20 % etyyliasetaattia. Saadaan 354 mg 5-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyyli}-4-pentiinihappometyyli-
15 liesteriä keltaisena öljynä.

IR (CHCl₃): 3030, 2400, 1740, 1520, 1430, 1218, 1048, 930 cm⁻¹.

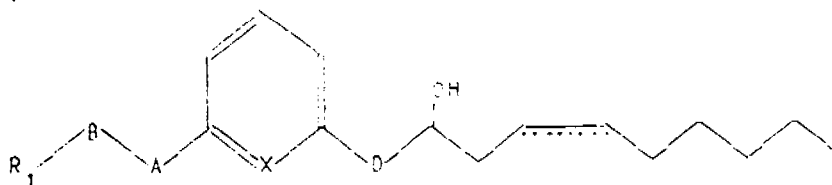
B. Esimerkin 2 olosuhteissa 20 mg 5-{6-[(1E)-(3RS)-3-hydroksi-1-undekenyyli]-2-pyridyyli}-4-pentiinihappometyyliesteriä saippuoidaan 1 ml:ssa metanolia 2 ml:n kanssa
20 1-norm. natronlipeää ja jatkokäsitellään. Saadaan 11 mg otsikon yhdistettä keltaisena öljynä.

IR (CHCl₃): 3690, 3040, 3020, 2930, 2860, 2400, 1730, 1605, 1260, 1100, 1015, 930 cm⁻¹.

Patenttivaatimukset

1. Leukotrieeni-B₄-analogit, jotka ovat kaavan I mukaisia,

5



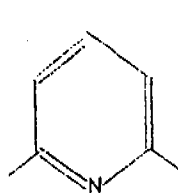
jossa

10

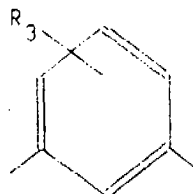
R¹ merkitsee tähdettä COOR², R²:n merkityksessä vetyatomia tai (C₁-C₄)-alkyyli-ryhmää tai R¹ merkitsee tähdettä CH₂OH,

B alkyleeniryhmää, jonka ketjussa on 1-3 C-atomia, tähdettä

15



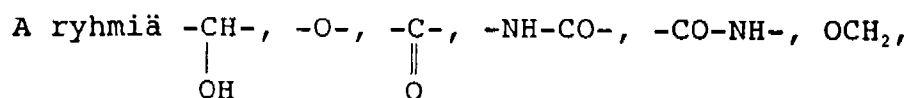
tai tähdettä



, R³:n merkityksessä

20

vetyatomia, karboksi- tai metoksykarbonyyli-ryhmää,



$-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{COCH}_2-$, tai $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$,

25

X on N tai CH,

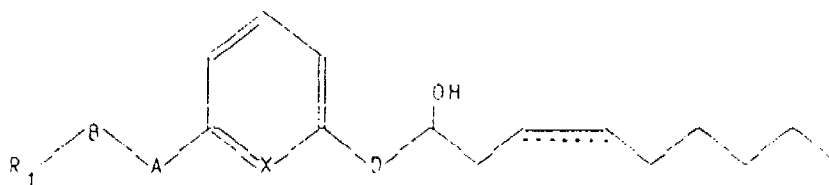
D merkitsee ryhmiä  tai  ja

..... yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta, samoin kuin mahdollisesti niiden suolat fysiologisesti hyväksyttävien emästen kanssa.

30

2. Menetelmä kaavan I mukaisten leukotrieeni-B₄-analogien

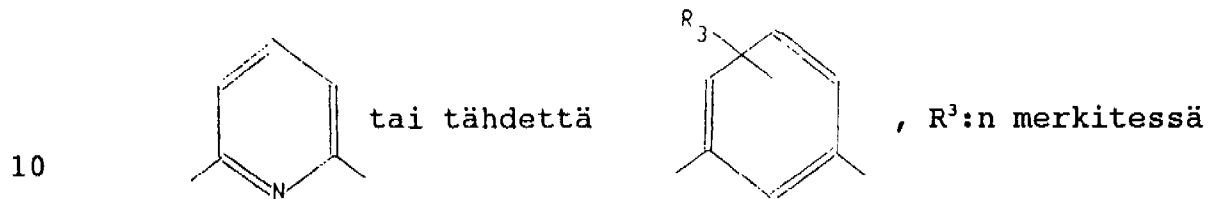
35



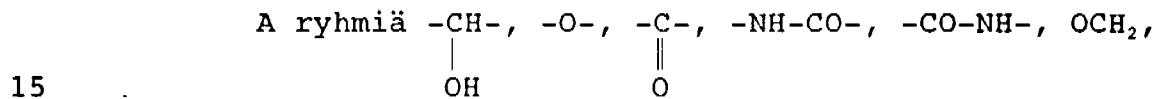
jossa

R^1 merkitsee tähdettä COOR^2 , R^2 :n merkityksessä vetyatomia tai $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyyli-ryhmää tai R^1 merkitsee tähdettä CH_2OH ,

5 B alkyleeniryhmää, jonka ketjussa on 1-3 C-atomia, tähdettä

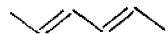


vetyatomia, karboksi- tai metoksykarbonyyli-ryhmää,



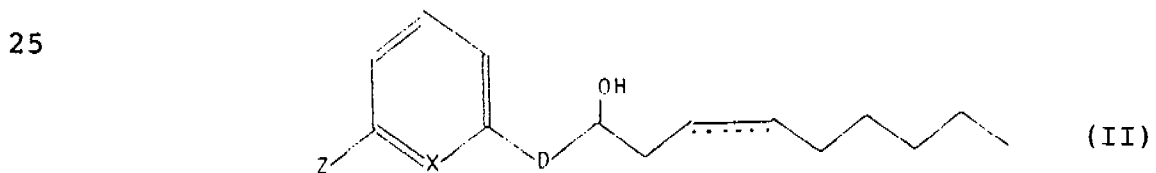
$-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ tai $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$,

X on N tai CH,

D merkitsee ryhmiä  tai  ja

..... yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta,
 20 samoin kuin mahdollisesti niiden suolojen valmistamiseksi
 fysiologisesti hyväksyttävien emästen kanssa, t u n n e t-
 t u siitä, että tunnetulla tavalla

a) kaavan II mukaisen yhdisteen



30 jossa D:llä on edellä mainittu merkitys ja merkitsee
 yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta ja X tyyppiä ja
 jossa Z symbolisoi bromiatomia tai jodiatomia, annetaan n-
 butyyllilitiumin kanssa reagoinnin jälkeen reagoida kaavan
 III mukaisen yhdisteen kanssa

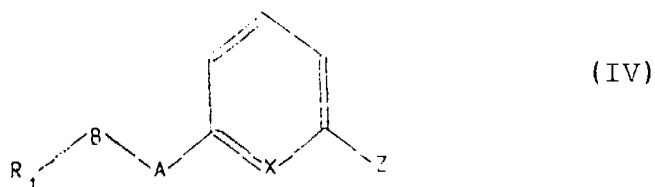
35



jossa R¹:llä ja B:llä on edellä mainitut merkitykset ja R⁴ merkitsee tähteitä -CHO tai -COOCH₃, tai

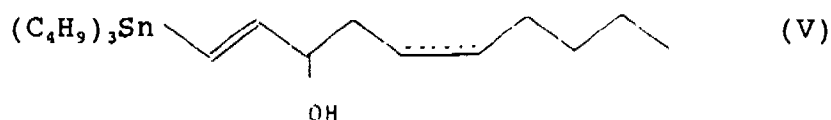
b) kaavan IV mukaisen yhdisteen

5



10

jossa vastineilla R¹, B, A ja Z on edellä mainitut merkitykset ja X merkitsee tyyppiä, annetaan reagoida kaavan V mukaisen tri-n-butyylisnannaanin kanssa

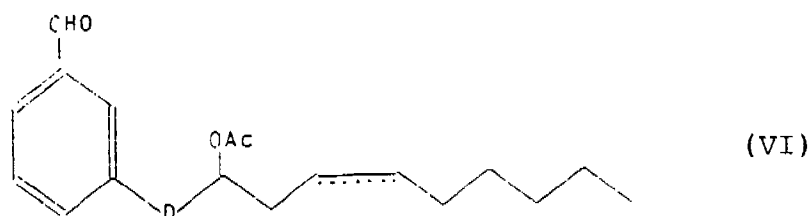


15

jossa merkitsee yksinkertaista sidosta tai kaksois-sidosta, palladium-katalyytin läsnäollessa, tai

c) kaavan VI mukaisen fenyylijohtannaisen

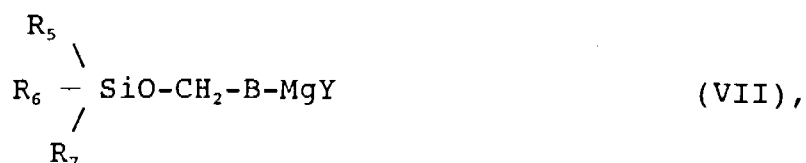
20



25

jossa D merkitsee ryhmiä tai , Ac asyyliiryhmää, jossa on enintään 8 C-atomia ja ... yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta, annetaan reagoida yleiskaavan VII mukaisen Grignard-yhdisteen kanssa

30



35

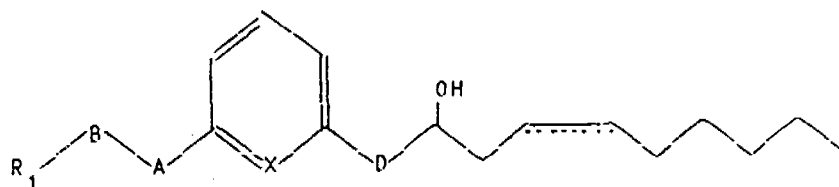
jossa B:llä on edellä mainittu merkitys, Y merkitsee klooriatomia tai bromiatomia ja substituentit R₅, R₆ ja R₇ ovat

- 5 samoja tai erilaisia ja merkitsevät C_1 - C_4 -alkyyyliryhmiä tai fenyyyliryhmiä, vapaa hydroksiryhmä asyloidaan, lohkaistaan silyylieetteri ja haluttaessa hydroksimetyyliyhdiste hape- tetaan karboksyyliyhdisteeksi, sekä lohkaistaan läsnäole- vat asyyyliryhmät ja karboksyyliryhmä esteröidään tai muu- tetaan suoloikseen.

Patentkrav

1. Leukotrien-B₄-analoger med formeln I

5

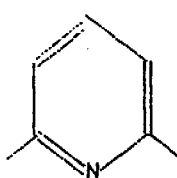


vari

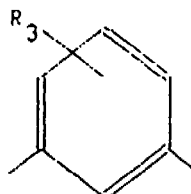
10 R^1 är resten $COOR^2$, vari R^2 är en väteatom eller en (C_1-C_4) -alkylgrupp eller R^1 är resten CH_2OH ,

B är en alkylengrupp med 1-3 C-atomer i kedjan, en rest

15



eller en rest

, vari R^3 är en

väteatom, en karboxi-, eller metoxikarbonylgrupp,

20 A är grupperna $-CH-$, $-O-$, $-C-$, $-NH-CO-$, $-CO-NH-$,
 $\quad \quad \quad | \quad \quad \quad ||$
 $\quad \quad \quad OH \quad \quad \quad O$

OCH_2 , $-CH=CH-$, $-C=C-$, $-COCH_2-$, eller $-CHOH-CH_2-$,

X N eller CH,

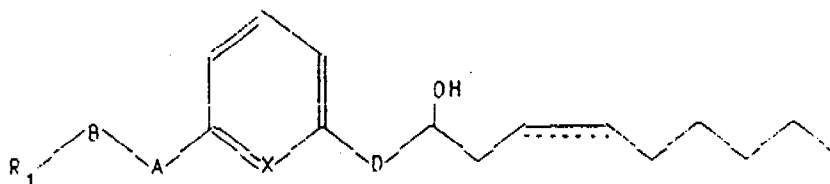
D är grupperna  eller  och

25

..... är en enkel eller dubbelbindning, ävensom eventuellt deras salter med fysiologiskt godtagbara baser.

2. Förfarande för framställning av leukotrien-B₄-analoger med formeln I

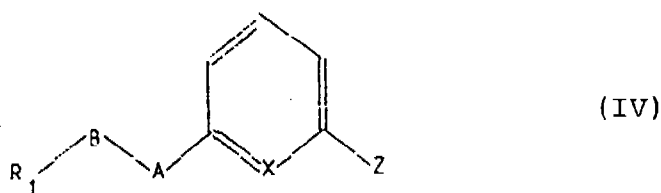
30



vari

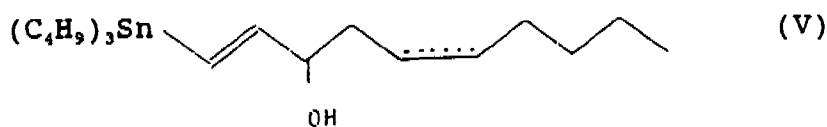
35

R^1 är resten $COOR^2$, vari R^2 är en väteatom eller en (C_1-C_4) -alkylgrupp eller R^1 är resten CH_2OH ,



5

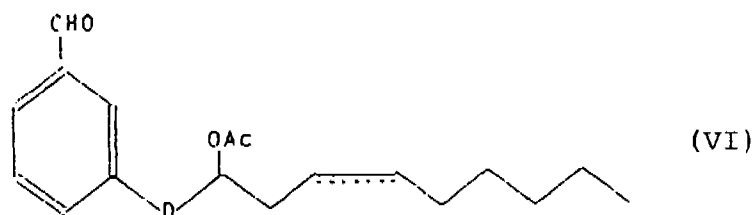
vari R^1 , B, A och Z har ovan angivna betydelser och X är kväve, med en tri-n-butylistannan med formeln V



10

vari är en enkel eller dubbelbindning, i närvaro av en palladiumkatalysator, eller

c) omsätter ett fenylderivat med formeln VI



15

20

vari D betecknar grupperna eller , Ac är acylgrupp med högst 8 C-atomer och ... är en enkel eller dubbelbindning, med en Grignardförening med den allmänna formeln VII



25

30

vari B har ovan angivna betydelse, Y är en kloratom eller en bromatom och substituenterna R_5 , R_6 och R_7 är identiska eller olika och betecknar C_1 - C_4 -alkylgrupper, varefter man acylerar den fria hydroxigruppen, oxiderar silyletern och, om önskvärt, hydroximetylföreningen till karboxylföreningen, samt avspjälkar förefintliga acylgrupper och förest-rar karboxylgruppen eller överför dem i sina salter.

35

**PATENTTI-JA REKISTERIHALLITUS
PATENTTIOSASTO**

TUTKIMUSRAPORTTI

[illegible]

PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!
10)		
11)		
12)		
13)		
14)		
15)		
16)		
17)		
18)		
19)		

MUITA JULKAISUJA / ON-LINE TUTKIMUS, JOS TEHTY (TIETOKANTA,
HAKUSANAT YM.)

Chemical Abstracts vol. 109, 1988, 170149c;
vol. 112, 1990, 552632;
vol. 113, 1990, 23411a

HELSINKI

S. J. 94
PÄIVÄYS

Ritva Santala
ALLEKIRJOITUS