(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 950016 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 950016

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D263/58
C07D213/74
C07D413/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **29.06.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **02.01.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **02.03.1995**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **29.06.1993 PCT/GB1993/001363**

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

03.07.1992 GB 9214185
29.12.1992 GB 9227030
28.05.1993 GB 9311027

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **SmithKline Beecham p.l.c.,** New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Haigh, David,** Epsom, Surrey KT18 5XQ, ISO-BRITANNIA, (GB)
2 • **Sime, John Thomas,** Surrey RH3 7AJ, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

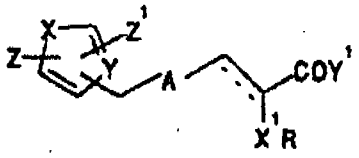
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Heterosykliset yhdisteet lääkeaineena
Heterocykliska föreningar som läkemedel

Heterosyklisiä yhdisteitä farmaseuttisina aineina - Heterocycliska föreningar som farmaceutika

Keksintö liittyy tiettyihin uusiin yhdisteisiin, menetelmään näiden yhdisteiden valmistamiseksi, näitä yhdisteitä sisältäviin farmaseuttisiin koostumuksiin ja näiden yhdisteiden ja koostumusten käyttöön lääketieteessä.

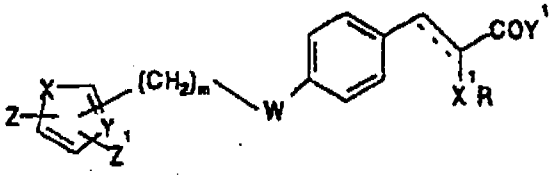
Europpalaiset patenttihakemusjulkaisut nro 0 008 203, 0 139 421, 0 155 845, 0 177 353, 0 193 256, 0 207 581, 0 208 420, 0 306 228 ja kansainvälinen patenttihakemusjulkaisu nro WO 9 101 337 liittyvät tiatsolidiinidionijohdannaisiin, joilla on esitetty olevan hypoglykeemistä ja hypolipidemistä aktiivisuutta. Julkaisu Chem. Pharm. Bull 30(10) (1982) 3580 - 3600 liittyy tiettyihin tiatsolidiinidionijohdannaisiin, joilla on hypoglykeemisiä ja hypolipidemisiä aktiivisuuksia.

Kansainvälisessä patenttihakemusjulkaisussa nro WO 91/19 702 on kuvattu yhdisteitä, joilla on kaavat (A) ja (B):



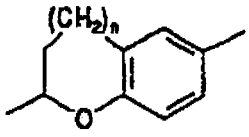
(A)

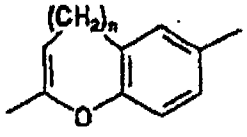
ja

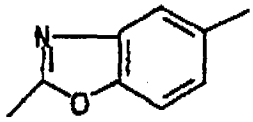


(B)

jossa A on





tai 

n on 0 tai 1;

m on 0, 1 tai 2;

---- on sidos tai puuttuva sidos;

R on (C_1-C_8)-alkyyli, (C_3-C_7)-sykloalkyyli, (C_3-C_8)-alkenyyli, (C_3-C_8)-alkynyyli, fenyyli, (C_7-C_8)-fenyylialkyyli, (C_2-C_8)-alkanoyyli, tai yksi mainituista ryhmistä on mono- tai disubstituoitu (C_1-C_3)-alkyylillä, trifluorimetyylillä, hydroksilla, (C_1-C_3)-alkoksilla, fluorilla tai kloorilla;

W on O, CO, CH_2, CHOH tai -CH=CH-;

X on S, O, NR^2, -CH=CH-, -CH=N- tai -N=CH-;

R^2 on vety, (C_1-C_3)-alkyyli, fenyyli tai bentsyyli;

Y on CH tai N;

Z on H, amino, (C_1-C_7)-alkyyli, (C_3-C_7)-sykloalkyyli, fenyyli, tai fenyyli, joka on mono- tai disubstituoitu (C_1-C_3)-alkyylillä, trifluorimetyylillä, (C_1-C_3)-alkoksilla, fenyylillä, fenoksilla, bentsyylillä, bentsyylioksilla, fluorilla tai kloorilla;

Z^1 on vety tai (C_1-C_3)-alkyyli;

X^1 on O, S, SO tai SO_2; ja

Y^1 on hydroksi, (C_1-C_3)-alkoksi, fenoksi, bentsyylioksi, amino, (C_1-C_4)-alkanoyyliamino, (C_1-C_4)-alkaanisulfonyyli-

amino, bentseenisulfonyyliamino, naftaleenisulfonyyliamino, di[(C_1-C_3)-alkyyli]aminosulfonyyliamino, tai yksi mainituista ryhmistä on mono- tai disubstituoitu (C_1-C_3)-alkyylillä, trifluorimetyylillä, hydroksilla, (C_1-C_3)-alkoksilla, fluorilla tai kloorilla; näiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä kationisia suoloja, kun Y^1 on hydroksi; sekä näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, kun ne sisältävät emäksisen typpiatomin.

Kaavan (A) mukaisten yhdisteiden on mainittu olevan käyttökelpoisia hypoglykeemisinä ja hypokolesterolemisinä yhdisteinä.

Tässä keksinnössä on tehty se yllättävä havainto, että tietyillä uusilla yhdisteillä, jotka ovat rakenteellisesti edellä mainituista yhdisteistä poikkeavia, on erityisen hyvä veren glukooosipitoisuutta alentava aktiivisuus ja niitä voidaan siksi mahdollisesti käyttää hyperglykemian hoidossa ja/tai ennaltaehkäisyssä ja niillä on erityisesti käyttöä tyypin II diabeteksen hoidossa.

Näillä yhdisteillä vaikuttaa myös olevan mahdollista käyttöä sellaisten muiden sairauksien hoidossa tai ennaltaehkäisyssä, joita ovat hyperlipidemia ja kohonnut verenpaine. Niillä vaikuttaa myös olevan käyttöä sydänverisuonitautien, erityisesti ateroskleroosin, hoidossa ja ennaltaehkäisyssä. Lisäksi näiden yhdisteiden katsotaan olevan käyttökelpoisia tiettyjen syömishäiriöiden, erityisesti ruokahalun ja ravinnonoton säätelyyn suunnatussa hoidossa potilailla, joilla on liian vähäiseen syömiseen, kuten anorexia nervosaan, ja ylensyömiseen, kuten liikalihavuuteen ja anorexia bulimiaan, liittyviä sairauksia.

Tämän mukaisesti tästä keksinnöstä saadaan käyttöön yhdiste, jolla on kaava (I):

$$A^1\text{-}X\text{-}(CH_2)_n\text{-}O\text{-}A^2\text{-}A^3\text{-}Y.R^2$$

(I)

tai tämän tautomeerinen muoto ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä solvaatti, jossa:

A^1 on substituoitu tai substituoimaton aromaattinen heterosyklyyliryhmä;

A^2 on bentseenirengas, jossa on kolme vaihtoehtoista substituenttia;

A^3 on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_m-CH(OR^1)-$, jossa R^1 on substituoitu tai substituoimaton alkyyli, aryyli, aralkyyli tai alkyylikarbonyyli ja m on alueelta 1 - 5 oleva kokonaisluku, tai A^3 on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_{m-1}-CH=C(OR^1)-$, jossa R^1 ja m ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset;

R^2 on OR^3, jossa R^3 on vety, alkyyli, aryyli tai aralkyyli tai R^2 on aromaattinen heterosyklyyliryhmä tai $-NR^4R^5$, jossa R^4 ja R^5 ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety, alkyyli tai alkyylikarbonyyli tai R^4 ja R^5 yhdessä sen typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat heterosyklisen renkaan, edellyttäen, että R^2 on aromaattinen heterosyklyyliryhmä ainoastaan silloin, kun edellä kuvattu Y on sidos;

X on NR, jossa R on vetyatomi, alkyyliryhmä, asyyliryhmä, aralkyyliryhmä, jossa aryyliryhmä voi olla substituoitu tai substituoimaton, tai substituoitu tai substituoimaton aryyliryhmä;

Y on C=O tai C=S tai sidos, edellyttäen, että Y on sidos ainoastaan silloin, kun R^2 on edellä mainittu aromaattinen heterosyklyyliryhmä; ja n on alueelta 2 - 6 oleva kokonaisluku.

Sopivia aromaattisia heterosyklyyliryhmiä ovat substituoidut tai substituoimattomat, yksirenkaiset tai fuusioidun renkaan sisältävät aromaattiset heterosyklyyliryhmät, joiden kussakin renkaassa on korkeintaan 4 heteroatomia, jotka ovat happi, rikki tai typpi.

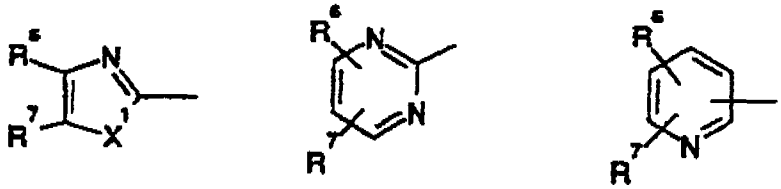
Edullisia aromaattisia heterosyklyyliryhmiä ovat substituoidut tai substituoimattomat yksirenkaiset aromaattiset heterosyklyyliryhmät, joiden renkaassa on 5 - 7 atomia ja edullisesti 5 tai 6 atomia.

Aromaattinen heterosyklyyliryhmä sisältää erityisesti 1, 2 tai 3 heteroatomia, varsinkin 1 tai 2 heteroatomia, jotka ovat happi, rikki tai typpi.

Sopivia A^1-ryhmiä silloin, kun tämä on 5-jäseninen aromaattinen heterosyklyyliryhmä, ovat tiatsolyyli ja oksatsolyyli, erityisesti oksatsolyyli.

Sopivia A^1-ryhmiä silloin, kun tämä on 6-jäseninen aromaattinen heterosyklyyliryhmä, ovat pyridyyli tai pyrimidinyyli, erityisesti pyridyyli.

A^1 on edullisesti ryhmä, jolla on kaava (a), (b) tai (c):



(a) (b) (c)

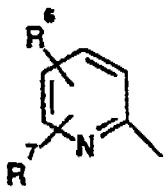
jossa:
R^6 ja R^7 ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety tai halogeeniatomi, alkyyli- tai alkoksiryhmä tai substituoitu tai substituoimaton aryyliryhmä tai silloin, kun R^6 ja R^7 ovat kumpikin liittyneet vierekkäisiin hiiliatomeihin, niin R^6 ja R^7 yhdessä niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat liittyneet, muodostavat bentseenirenkaan, jossa kukin niistä hiiliatomeista, jotka edustavat R^6:n ja R^7:n muodostamaa konaisuutta, on substituoitu tai substituoimaton; ja kaavan (a) mukaisessa ryhmässä oleva X^1 on happi tai rikki.

A^1 on edullisesti edellä esitetyn kaavan (a) mukainen ryhmä.

A^1 on edullisesti edellä esitetyn kaavan (b) mukainen ryhmä.

A^1 on edullisesti edellä esitetyn kaavan (c) mukainen ryhmä.

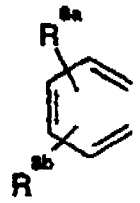
Yksi tietty nimenomainen ryhmän (c) muoto on ryhmä (c'):



(c')

jossa R^6 ja R^7 ovat kaavan (c) yhteydessä esitetyn kuvauksen mukaiset.

Yhdessä edullisessa kohteessa R^6 ja R^7 ovat yhdessä ryhmä, jolla on kaava (d):



(d)

jossa R^{8a} ja R^{8b} ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety, halogeeni, substituoitu tai substituoimaton alkyyli tai alkoksi.

R^{8a} ja R^{8b} ovat kumpikin toisistaan riippumatta edullisesti vety, halogeeni, alkyyli tai alkoksi. R^{8a} on edullisesti vety. R^{8b} on edullisesti vety. R^{8a} ja R^{8b} ovat kumpikin edullisesti vety.

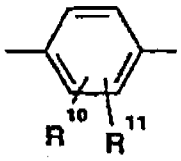
Vielä yhdessä edullisessa kohteessa R^6 ja R^7 ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety, alkyyli tai substituoitu tai substituoimaton fenyyliryhmä ja R^6 ja R^7 ovat edullisemmin kumpikin toisistaan riippumatta vety, alkyyli tai fenyyli.

Kaavan (a) mukaisen ryhmän kyseessä ollessa ovat R^6 ja R^7 edullisesti yhdessä kaavan (d) mukainen ryhmä.

Kaavojen (b), (c) tai (c') mukaisten ryhmien kyseessä ollessa R^6 ja R^7 ovat kumpikin edullisesti vety.

A^2:n vaihtoehtoiset substituentit ovat halogeeni, substituoitu tai substituoimaton alkyyli tai alkoksi.

A^2 on edullisesti ryhmä, jolla on kaava (e):



(e)

jossa R^{10} ja R^{11} ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety, halogeeni, substituoitu tai substituoimaton alkyyli tai alkoksi.

R^{10} ja R^{11} ovat kumpikin toisistaan riippumatta edullisesti vety, halogeeni, alkyyli tai alkoksi.

Silloin kun R^{10} tai R^{11} ovat alkoksi, niin sopiva alkoksiryhmä on metoksiryhmä.

R^{10} ja R^{11} ovat kumpikin edullisesti vety.

A^3 on edullisesti ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_m-CH(OR^1)-$.

A^3 on edullisesti ryhmä, jolla on kaava $-CH=C(OR^1)-$.

Silloin kun R^1 on alkyyli, niin sopivia alkyyliryhmiä ovat C_{1-6}-alkyyliryhmät, esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, kuten n-propyyli ja isopropyyli, ja butyyli, kuten t-butyyli. Edullinen alkyyliryhmä on etyyliryhmä.

Silloin kun R^1 on substituoitu alkyyli, ovat tiettyjä nimenomaisia alkyyliryhmän substituentteja halogeeni, hydroksi, alkoksi tai ryhmä $-NR^sR^t$, jossa R^s ja R^t ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety tai alkyyli tai R^s ja R^t muodostavat

yhdessä sen typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, 5- tai 6-jäsenisen heterosyklisen renkaan, tai ryhmä, jolla on kaava $-COX^2$, jossa X^2 on OH, alkoksi tai edellä kuvatun kaavan $-NR^5R^1$ mukainen ryhmä.

Sopivia halogeenialkyyliryhmiä ovat fluorialkyyliryhmät, kuten trifluorietyyliryhmät.

Yleensä silloin kun R^1 on substituoitu alkyyli, niin substituentti liittyy alkyyliryhmän terminaaliseen hiiliatomiin.

Silloin kun R^1 on alkyylikarbonyyli, niin sopivia alkyylikarbonyyliryhmiä ovat C_{1-6}-alkyylikarbonyyliryhmät.

Silloin kun R^1 on aryyli, niin sopivia aryyliryhmiä ovat fenyyli- tai naftyyliryhmät.

Silloin kun R^1 on aralkyyli, niin sopivia aralkyyliryhmiä ovat fenyylialkyyliryhmät, esimerkiksi bentsyyli- ja fenyylietyyliryhmät.

Edullinen aralkyyliryhmä on bentsyyliryhmä.

Edullisia substituentteja minkä tahansa R^1:n edustaman aryyliryhmän kyseessä ollessa ovat halogeeni-, alkyyli- ja alkoksiryhmät; esimerkkejä tällaisista substituenteista ovat kloori-, metyyli- ja metoksiryhmät.

R^1 on edullisesti substituoitu tai substituoimaton alkyyli tai substituoitu tai substituoimaton aralkyyli.

R^1 on edullisesti substituoimaton alkyyli tai substituoimaton aralkyyli.

R^2 on edullisesti OR^3.

R^3 on edullisesti vety tai alkyyli.

Silloin kun R^3 on alkyyli, niin esimerkkejä R^3:sta ovat metyyli ja etyyli.

Silloin kun R^2 on aromaattinen heterosyklyyliryhmä, niin se on edullisesti yksirenkainen aromaattinen heterosyklyyliryhmä, jonka renkaassa on 5 atomia, joihin renkaan atomeihin sisältyvät typpi ja vaihtoehtoisesti 1, 2 tai 3 muuta heteroatomia; esimerkkejä ovat 1,2,4-triatsoli; 1,2,4-oksadiatsoli ja tetratsolyyli; aromaattinen heterosyklyyliryhmä on tavallisesti liittynyt C-atomin välityksellä.

Sopivia aromaattisessa heterosyklyyliryhmässä olevia substituentteja ovat alkyyli, aryyli, alkoksi ja halogeeni, esimerkkinä substituentista on metyyli.

Silloin kun $-NR^4R^5$ tai $-NR^5R^1$ on heterosyklinen rengas, ovat edulliset heterosykliset renkaat tyydyttyneitä tai tyydyttymättömiä fuusioituneita tai monosyklisiä heterosyklisiä renkaita, joiden renkaassa on 5, 6 tai 7 atomia ja joiden kussakin renkaassa on vaihtoehtoisesti 1 tai 2 muuta heteroatomia, jotka ovat O, S tai N. Edulliset renkaat ovat tyydyttyneitä renkaita. Edullisia renkaita ovat monosykliset renkaat. Edullisia muita heteroatomeja ovat N tai O. Esimerkkejä näistä heterosyklisistä renkaista ovat N-pyrrolidinyyli, N-piperidinyyli ja N-morfolinyyli.

Vielä yksi esimerkki NR^4R^5:stä on NH_2.

R^2 on edullisesti NR^4R^5.

R^2 on edullisesti OR^3.

Silloin kun R^2 on OR^3, jossa R^3 on vety, alkyyli, aryyli tai aralkyyli tai R^2 on $-NR^4R^5$, niin Y on edullisesti CO tai CS; ja Y on edullisesti CO.

Silloin kun R^2 on aromaattinen heterosyklyyliryhmä, niin Y on sidos.

R on edullisesti vety tai alkyyli.

Silloin kun R on asyyli, niin sopivia asyyliryhmiä ovat alkyylikarbonyyliryhmät, kuten asetyyli.

m on edullisesti 1 tai 2.

m on edullisesti 1.

n on edullisesti 2.

Kuten edellä mainittiin, voivat kaavan (I) mukainen yhdiste ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat esiintyä yhdessä useista tautomeerisista muodoista, jotka kaikki kuuluvat tämän keksinnön piiriin yksittäisinä tautomeerisina muotoina tai näiden seoksina. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat sisältää ainakin yhden kiraalisen hiilen, minkä johdosta ne voivat esiintyä yhdessä tai useammassa stereoisomeerisessa muodossa. Esimerkiksi silloin kun A^3 on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_m-CH(OR^1)-$, niin $CH(OR^1)$:n hiiliatomi on kiraalinen hiili. Lisäksi silloin, kun A^3 on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_{m-1}-CH=C(OR^1)-$, niin kaavan (I) mukaiset yhdisteet esiintyvät geometrisinä isomeereinä. Tämä keksintö kattaa kaikki nämä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden isomeeriset muodot ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat riippumatta siitä, ovatko ne yksittäisinä isomeereinä tai isomeerien seoksina, rasemaatit mukaan lukien.

Kaikkien heterosyklyyliryhmien sopivia substituentteja ovat korkeintaan 4 substituenttia, jotka ovat alkyyli, alkoksi, aryyli tai halogeeni, tai mitkä tahansa kaksi vierekkäisissä hiiliatomeissa olevaa substituenttia, jotka yhdessä niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat liittyneet, voivat muodostaa aryyliryhmän, edullisesti fenyleeniryhmän, ja

jossa mainittujen kahden substituentin edustaman aryyliryhmän hiiliatomit voivat itse olla substituoituja tai substituoimattomia.

Ellei toisin ole mainittu, termiin 'aryyli' kuuluu tässä keksinnössä fenyyli ja naftyyli, mikä tahansa tässä keksinnössä mainittu aryyliryhmä voi olla vaihtoehtoisesti substituoitu korkeintaan viidellä ja edullisesti korkeintaan kolmella ryhmällä, jotka ovat halogeeni-, alkyyli-, fenyyli-, alkoksi-, halogeenialkyyli-, hydroksi-, amino-, nitro-, karboksi-, alkoksikarbonyyli-, alkoksikarbonyylialkyyli-, alkyylikarbonyylioksi- tai alkyylikarbonyyliryhmä.

Tässä keksinnössä 'halogeeni' tarkoittaa fluoria, klooria, bromia ja jodia; ja se tarkoittaa edullisesti klooria.

Alkyyliryhmät ovat tässä keksinnössä riippumatta siitä, esiintyvätkö ne yksinään tai muiden ryhmien, kuten alkoksi- tai aralkyyliryhmien, osana, suora- tai haaraketjuisia korkeintaan 12-hiiliatomisia hiiliketjuja sisältäviä alkyyliryhmiä. Sopivia alkyyliryhmiä ovat siten C_{1-12}-alkyyliryhmät, erityisesti C_{1-6}-alkyyliryhmät, esimerkiksi metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyyli-, isobutyyli- tai tert-butyyliryhmät.

Minkä tahansa alkyyliryhmän sopivia substituentteja ovat ne substituentit, jotka on mainittu edellä termin "aryyli" yhteydessä.

Edullisia aralkyyliryhmiä ovat fenyylialkyyliryhmät, jotka on vaihtoehtoisesti substituoitu aryyli- tai alkyyliryhmistä tässä keksinnössä kuvatulla tavalla.

Sopivia asyyliryhmiä ovat alkyylikarbonyyliryhmät.

Sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat karboksiryhmien suolat ja happoadditiosuolat.

Sopivia karboksiryhmien farmaseuttisesti hyväksyttävä suoloja ovat metallisuolat, kuten esimerkiksi aluminiumsuolat, alkalimetallisuolat, kuten litium-, natrium- tai kaliumsuolat, maa-alkalimetallisuolat, kuten kalsium- tai magnesiumsuolat, ja ammoniumsuolat tai substituoidut ammoniumsuolat, esimerkiksi suolat, joissa substituentteina on (alempi alkyyli)amiineja, kuten metyyliamiini, hydroksialkyyliamiineja, kuten 2-hydroksietyyliamiini, bis-(2-hydroksietyyli)-amiini tai tri-(2-hydroksietyyli)amiini, sykloalkyyliamiineja, kuten bisykloheksyyliamiini, tai prokaiini, dibentsyylipiperidiini, N-bentsyyli-β-fenetyyliamiini, dehydroabietyyliamiini, N,N'-bisdehydroabietyyliamiini, glukamiini, N-metyyliglukamiini tai pyridiinityyppiset emäkset, kuten pyridiini, kollidiini, kiniini tai kinoliini.

Sopivia happoadditiosuoloja ovat farmaseuttisesti hyväksyttävät epäorgaaniset suolat, kuten sulfaatti, nitraatti, fosfaatti, boraatti, hydrokloridi ja hydrobromidi, ja farmaseuttisesti hyväksyttävät orgaaniset happoadditiosuolat, kuten asetaatti, tartraatti, maleaatti, sitraatti, sukkinaatti, bentsoaatti, askorbaatti, metaanisulfonaatti, α-ketoglutaraatti ja α-glyserofosfaatti.

Sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä solvaatteja ovat hydraatit.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suoloja ja/tai solvaatteja voidaan valmistaa ja eristää tavanomaisten menetelmien mukaisesti, esimerkiksi natriumsuoloja voidaan valmistaa käyttäen metanoliin valmistettua natriummetoksidia.

Vielä yhdessä kohteessa tästä keksinnöstä saadaan myös käyttöön menetelmä kaavan (I) mukaisen yhdisteen, tämän tautomeerisen muodon ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän

hydraatin valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää sen, että saatetaan yhdiste, jolla on kaava (II):

$$R^a\text{-}A^2\text{-}A^{3'}\text{-}Y.R^{2'} \qquad (II)$$

jossa A^2 ja Y ovat kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukaiset; $A^{3'}$ on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_m-CH(OR^{1'})-$, jossa $R^{1'}$ on R^1, sellaisena kuin tämä on kuvattu kaavan (I) yhteydessä, tai tämän suojattu muoto, ja m on kaavan (I) yhteydessä esitetyn kuvauksen mukainen, tai A^3 on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_{m-1}-CH=C(OR^{1'})-$, jossa $R^{1'}$ on edellä esitetyn kuvauksen mukainen;

$R^{2'}$ on R^2, sellaisena kuin tämä on kuvattu kaavan (I) yhteydessä, tai tämän suojattu muoto, ja

R^a on ryhmä, joka on muunnettavissa ryhmäksi, jolla on kaava (f):

$$A^1\text{-}X\text{-}(CH_2)_n\text{-}O\text{-} \qquad (f)$$

jossa A^1, X ja n ovat kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukaiset;

reagoimaan asianmukaisen reagenssin kanssa, joka kykenee muuntamaan R^a:n mainituksi ryhmäksi (f) ja tämän jälkeen suoritetaan tarvittaessa yksi tai useampi seuraavista vaihtoehtoisista vaiheista:

(i) muunnetaan kaavan (I) mukainen yhdiste toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi;

(ii) poistetaan kaikki tarvittavat suojaavat ryhmät;

(iii) valmistetaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä solvaatti.

R^a on edullisesti $HX-(CH_2)_n-O-$, jossa X ja n ovat kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukaiset, tai R^a on OH.

R^a on edullisesti OH.

Silloin kun R^a on $HX-(CH_2)_n-O-$, niin asianmukainen reagenssi, jolla R^a kyetään muuntamaan ryhmäksi (f), on yhdiste, jolla on kaava (III):

$$A^1 - R^x \qquad \text{(III)}$$

jossa A^1 on kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukainen ja R^x on poistuva ryhmä.

Sopivia poistuvia ryhmiä R^x ovat halogeeniatomi, edullisesti kloori- tai bromiatomi, tai tioalkyyliryhmä, esimerkiksi tiometyyliryhmä.

$R^{1'}$ on tavallisesti R^1. $R^{2'}$ on edullisesti $OR^{3'}$, jossa $R^{3'}$ on vety, alkyyli, aryyli, aralkyyli, tai $R^{2'}$ on edellä kuvattu ryhmä $-NR^4R^5$.

Silloin kun R^a on OH, niin asianmukainen reagenssi on yhdiste, jolla on kaava (IIIA):

$$A^1-X-(CH_2)_n-OR^y \qquad \text{(IIIA)}$$

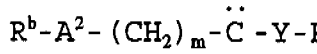
jossa A^1, X ja n ovat kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukaiset ja R^y on poistuva ryhmä, kuten tosylaatti- tai mesylaattiryhmä.

Kaavan (II) mukainen yhdiste ja asianmukainen reagenssi voidaan saattaa reagoimaan keskenään olosuhteissa, jotka soveltuvat tietylle nimenomaiselle kaavan (II) mukaiselle yhdisteelle ja valitulle reagenssille: esimerkiksi edellä mainittu sellaisen kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa R^a on $HX-(CH_2)_n-O-$, ja kaavan (III) mukainen yhdiste voidaan saattaa reagoimaan keskenään missä tahansa sopivassa liuottimessa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa, sellaisessa lämpötilassa, jossa kaavan (I) mukaista yhdistettä saadaan muodostumaan sopivalla nopeudella, esimerkiksi korkeassa lämpö-

tilassa, joka on alueella 50 °C - 120 °C, ja edullisesti emäksen, kuten trietyyliamiinin, läsnäollessa.

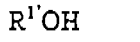
Vielä yhdessä esimerkissä voidaan sellaisen kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa R^a on OH, ja edellä kuvatun kaavan (IIIA) mukainen reagenssi saattaa reagoimaan keskenään aproottisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, matalasta korkeaan ulottuvalla lämpötila-alueella, esimerkiksi alueella 50 °C - 120 °C, esimerkiksi 80 °C:ssa, ja edullisesti emäksen, kuten natriumhydridin, läsnäollessa. Vaihtoehtoisessa kohteessa silloin, kun kaavan (IIIA) mukaisessa yhdisteessä oleva R^y on H ja kaavan (II) mukaisessa yhdisteessä oleva R^a on OH, niin sopivan reagenssin muodostavat dietyyliatsodikarboksylaatti ja trifenyylifosfiini; kytkentäreaktio voidaan suorittaa missä tahansa sopivassa liuottimessa matalasta kohtuullisen korkeaan ulottuvalla lämpötila-alueella, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa alueella 0 - 60 °C olevassa lämpötilassa.

Sellaisen kaavan (II) mukaista yhdistettä, jossa $A^{3'}$ on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_m-CH(OR^{1'})-$, voidaan valmistaa saattamalla karbeenilähtömateriaali, jolla kaavan on kaava (IV):



(IV)

jossa A^2, Y ja m ovat kaavan (I) mukaiseen yhdisteeseen liittyvän kuvauksen mukaiset, R^b on ryhmä R^a tai ryhmäksi R^a muunnettavissa oleva ryhmä ja R^9 on edellä kuvattu $R^{2'}$ tai suojaava ryhmä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (V):

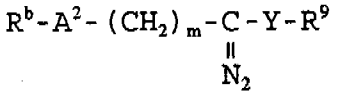


(V)

jossa $R^{1'}$ on kaavaan (II) liittyvän kuvauksen mukainen; ja muuntamalla sitten ryhmä R^b tarvittaessa ryhmäksi R^a ja poistetamalla kaikki suojaavat ryhmät.

Y on edullisesti CO. R^9 on edullisesti $OR^{3'}$ tai $-NR^4R^5$.

Sopiva kaavan (IV) mukaisen karbeenin lähtömateriaali saadaan käyttöön saattamalla yhdiste, jolla on kaava (IVA):



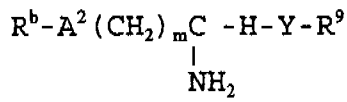
(IVA)

jossa A^2, R^9, R^b, Y ja m ovat kaavaan (IV) liittyvän kuvauksen mukaiset, reagoimaan rodium(II)suolan, kuten rodium(II)-asetaatin, kanssa.

Olosuhteet, joita käytetään kaavan (IV) mukaisen karbeenin valmistuksessa (IVA):sta, ovat luonnollisesti riippuvaiset valitusta tietystä nimenomaisesta karbeenista, mutta tavallisesti käytetään tavanomaisia suoritustapoja, esimerkiksi silloin kun (IV) on karbeeni ja (IVA) on karbeenilähtömateriaali, niin sopivat olosuhteet ovat analogiset julkaisussa Tetrahedron Lett. 1973, 2233 kuvattujen olosuhteiden suhteen.

Kaavan (IV) mukainen karbeeni ja kaavan (V) mukainen yhdiste voidaan saattaa reagoimaan keskenään tavanomaisissa olosuhteissa, tavallisesti reagoimattomassa liuottimessa, kuten bentseenissä, tai liuottimena käytettävässä yhdisteessä (V) silloin, kun tämän käyttö on mahdollista, missä tahansa lämpötilassa, jossa vaadittua tuotetta muodostuu asianmukaisella nopeudella, mihin käytetään tavallisesti korkeaa lämpötilaa, kuten liuottimen palautusjäähdytyslämpötilaa: käytetyt olosuhteet ovat edullisesti analogiset julkaisussa Tetrahedron Lett. (1973) 2233 kuvattujen olosuhteiden suhteen.

Silloin kun karbeenin lähtömateriaali on kaavan (IVA) mukainen yhdiste, niin kaavan (IVA) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa diatsotoimalla yhdiste, jolla on kaava (VI):



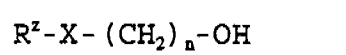
(VI)

jossa A^2, R^9, R^b, Y ja m ovat kaavan (IV) mukaiseen yhdisteeseen liittyvän kuvauksen mukaiset, asianmukaisella diatsotoivalla yhdisteellä; ja muuntamalla sitten ryhmä R^b tarvittaessa ryhmäksi R^a ja poistamalla kaikki suojaavat ryhmät.

Sopiva diatsotoiva yhdiste on alkyylinitriitti, kuten isoamyylinitriitti.

Sopivat diatsotointiolosuhteet kaavan (IVA) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi ovat tavanomaiset, esimerkiksi julkaisun Tetrahedron Lett. (1971) 4495 mukaiset olosuhteet.

Mikä tahansa ryhmä R^b voidaan muuntaa ryhmäksi R^a asianmukaisin tavanomaisin keinoin, esimerkiksi silloin kun R^b on -OH ja R^a on $HX-(CH_2)_n-O-$, niin asianmukainen muuntaminen voidaan suorittaa kytkemällä sellainen kaavan (VI) mukainen yhdiste, jossa R^b on OH, yhdisteeseen, jolla on kaava (g):



(g)

jossa X ja n ovat kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukaiset ja R^z on suojaava ryhmä, ja poistamalla tämän jälkeen tarvittaessa kaikki suojaavat ryhmät.

Edellinen viimeksi mainittu reaktio suoritetaan tavallisesti sopivan kytkentäreagenssin läsnäollessa; sopiva kytkentäreagenssi on dietyyliatsodikarboksylaatin ja trifenyylifosfiinin seos. Kytkentäreaktio voidaan suorittaa missä tahansa sopivassa liuottimessa matalasta kohtalaisen korkeaan ulottuvalla lämpötila-alueella, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa alueella 0 - 60 °C olevassa lämpötilassa.

Sellaisen kaavan (II) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa R^a on OH, kaavan (IV) mukaisista yhdisteistä on kaavas-

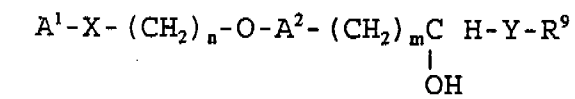
sa (IV) oleva R^b tavallisesti joko OH tai suojattu OH, kuten bentsyloitu OH.

Kaavan (V) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja kaupallisesti saatavilla olevia yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa käyttäen menetelmiä, jotka ovat analogisia tällaisten yhdisteiden valmistamiseen käytettyjen menetelmien suhteen.

Kaavan (VI) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa käyttäen menetelmiä, jotka ovat analogisia tunnettujen yhdisteiden valmistamiseen käytettyjen menetelmien suhteen, kuten esimerkiksi julkaisussa Tetrahedron Lett. (1971) 4495 kuvatut menetelmät, erityisesti yhdiste, jossa R^9 on OCH_3, m on 1, A^2 on 1,4-fenyleeni ja R^b on OH, on kaupallisesti saatavilla oleva yhdiste.

Kaavan (g) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa käyttäen menetelmiä, jotka ovat analogisia tunnettujen yhdisteiden valmistamiseen käytettyjen menetelmien suhteen, kuten esimerkiksi julkaisussa EP 0 356 214 kuvatut menetelmät.

Sellaisen kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa A^3 on kaavan $-(CH_2)_m-CH(OR^1)-$ mukainen ryhmä tai tämän tautomeerinen muoto ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä solvaatti, voidaan myös valmistaa saattamalla sellaisen yhdisteen, jolla on kaava (VII):



(VII)

jossa A^1, A^2, X, Y, m ja n ovat kaavaan (II) liittyvän kuvauksen mukaiset ja R^9 on kaavaan (IV) liittyvän kuvauksen mukainen, aktivoitu muoto reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (VIII);

$R^1 - L^1$

(VIII)

jossa R^1 on kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukainen ja L^1 on poistuva ryhmä tai atomi; ja suorittamalla sitten tarvittaessa yksi tai useampia seuraavista vaihtoehtoisista vaiheista:

(i) muunnetaan kaavan (I) mukainen yhdiste toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi;

(ii) poistetaan kaikki suojaavat ryhmät; ja

(iii) valmistetaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä solvaatti.

L^1 on edullisesti halogeeniatomi, esimerkiksi bromiatomi.

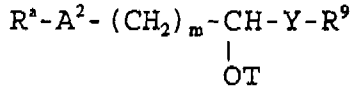
Sopiva kaavan (VII) mukaisen yhdisteen aktivoitu muoto on anionimuoto, kuten suolamuoto, ja erityisesti alkalimetallisuolamuoto, esimerkiksi natriumsuola.

Kaavan (VII) mukaisen yhdisteen aktivoitua muotoa voidaan valmistaa millä tahansa asianmukaisella tavanomaisella menetelmällä. Esimerkiksi kaavan (VII) mukaisen yhdisteen anionimuotoa voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan (VII) mukaista yhdistettä emäksellä, kuten metallihydridiemäksellä, esimerkiksi natriumhydridillä.

Reaktio-olosuhteet kaavojen (VII) ja (VIII) mukaisten yhdisteiden väliselle reaktiolle ovat tavallisesti tavanomaiset alkylointiolosuhteet. Esimerkiksi kaavan (VII) mukaisen yhdisteen suolamuoto ja kaavan (VIII) mukainen yhdiste voidaan saattaa reagoimaan keskenään aproottisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, missä tahansa sellaisessa lämpötilassa, joka mahdollistaa sen, että vaadittua tuotetta muodostuu sopivalla nopeudella, tavallisesti korkeassa lämpötilassa, kuten alueella 40 °C - 100 °C olevassa lämpötilassa, esimerkiksi 80 °C:ssa.

(VII):n aktivoidun muodon valmistus (VII):stä - esimerkiksi (VII):n suolamuodon valmistus - voidaan suorittaa edullisesti in situ -olosuhteissa ennen (VII):n aktivoidun muodon saattamista reagoimaan edellä kuvatun kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen kanssa.

Kaavan (VII) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (IX):



(IX)

jossa R^a, R^9, A^2, Y ja m ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset ja T on vety tai hydroksyyliä suojaava ryhmä, reagoimaan sellaisen asianmukaisen reagenssin kanssa, joka kykenee muuntamaan R^a:n edellä kuvatuksi kaavan (f) mukaiseksi ryhmäksi.

Reagenssi, joka kykenee muuntamaan R^a:n kaavan (f) mukaiseksi ryhmäksi, on sen edellä esitetyn kuvauksen mukainen, joka liittyy kaavan (I) mukaisen yhdisteen muodostamiseen kaavan (II) mukaisesta yhdisteestä.

Sopivia R^a:ta edustavia ryhmiä ovat edellä kuvatut ryhmät.

Sopivia reaktio-olosuhteita kaavan (IX) mukaisen yhdisteen ja asianmukaisen reagenssin väliselle reaktiolle ovat edellä kuvatut olosuhteet, jotka liittyvät yhdisteen (II) valmistukseen mainittua asianmukaista reagenssia käyttäen.

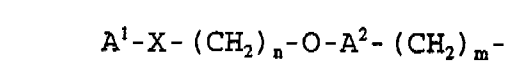
Kaavan (IX) mukaisessa yhdisteessä oleva R^a on edullisesti hydroksyyliryhmä ja erityisen asianmukainen reagenssi on edellä kuvattu kaavan (IIIA) mukainen yhdiste.

Sellaisen kaavan (IX) mukainen yhdiste, jossa R^a on hydroksyyliryhmä, ja edellä kuvattu kaavan (IIIA) mukainen reagenssi voidaan saattaa reagoimaan keskenään aproottisessa

liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, matalasta korkeaan ulottuvalla lämpötila-alueella, esimerkiksi 50 - 120 °C:ssa, esimerkiksi 80 °C:ssa, ja edullisesti emäksen, kuten natriumhydridin, läsnäollessa.

Sellaisen kaavan (IX) mukaiset yhdisteet, jossa R^a on OH, ovat tunnettuja yhdisteitä tai ne ovat yhdisteitä, joita valmistetaan tunnettujen yhdisteiden valmistamiseen käytettyjen menetelmien suhteen analogisilla menetelmillä, esimerkiksi menetelmillä, joita on kuvattu teoksessa Dictionary of Organic Compounds, 5th Edition, Vol. 3, p. 3222, Chapman & Hall, tai julkaisussa Williams, D.H., et. al., J. Chem. Soc., Section B 1969, 439, tai teoksessa March, J., Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience, tai esimerkiksi menetelmillä, joita on kuvattu kansainvälisessä patenttihakemusjulkaisussa nro WO 92/02 520.

Sellaisen kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa A^3 on ryhmä, jolla on kaava $(CH_2)_m$-CH(OR^1)-, tai tämän tautomeerista muotoa ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää solvaattia, voidaan myös valmistaa saattamalla sellainen karbeenilähtömateriaali, jolla on kaava (X):



(X)

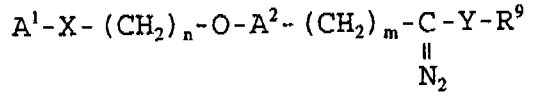
jossa A^1, A^2, X, Y, m ja n ovat kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukaiset ja R^9 on kaavaan (IV) liittyvän kuvauksen mukainen, reagoimaan edellä kuvatun kaavan (V) mukaisen yhdisteen kanssa; ja suorittamalla sitten tarvittaessa yksi tai useampi seuraavista vaihtoehtoisista vaiheista:

(i) muunnetaan kaavan (I) mukainen yhdiste toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi;

(ii) poistetaan kaikki suojaavat ryhmät; ja

(iii) valmistetaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä solvaatti.

Sopivaa kaavan (X) mukaista karbeenilähtömateriaalia saadaan saattamalla yhdiste, jolla on kaava



(XI)

jossa A^1, A^2, R^9, X, Y, m ja n ovat kaavaan (X) liittyvän kuvauksen mukaiset, reagoimaan rodium(II)suolan, kuten rodium(II)asetaatin, kanssa.

Kaavan (X) mukaista karbeenia voidaan valmistaa kaavan (XI) mukaisesta yhdisteestä käyttäen menetelmää, joka on analoginen sen menetelmän suhteen, jota on käytetty kaavan (IV) mukaisen karbeenin valmistamiseksi kaavan (IVA) mukaisesta yhdisteestä.

Kaavojen (X) ja (V) mukaisten yhdisteiden väliselle reaktiolle soveltuvat reaktio-olosuhteet vastaavat niitä olosuhteita, joita on käytetty kaavojen (IV) ja (V) mukaisten yhdisteiden välisessä reaktiossa.

Kaavan (XI) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa kaavojen (IIIA) ja (VI) mukaisten yhdisteiden välisen reaktion avulla käyttäen menetelmää, joka on analoginen sen menetelmän suhteen, jota on käytetty kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseen kaavojen (II) ja (IIIA) mukaisista yhdisteistä, ja diatsotoimalla sitten sen edellä olevan kuvauksen mukaisesti, joka on koskenut (VI):n muuntamista (IVA):ksi.

Sellaisen kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa A^3 on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_{m-1}-CH=C(OR^1)-$ tai $-(CH_2)_m-CH(OR^1)-$, tai tämän tautomeerista muotoa ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää solvaattia, voidaan myös valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (XII):

$$A^1\text{-}X\text{-}(CH_2)_n\text{-}O\text{-}A^2\text{-}(CH_2)_{m-1}\text{-}CHO$$

(XII)

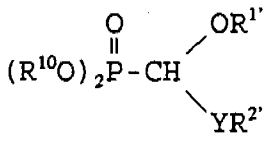
jossa A^1, A^2, X, m ja n ovat kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukaiset, reagoimaan reagenssin kanssa, joka kykenee muuntamaan CHO-ryhmän hiiliatomin edellä kuvatun kaavan $CH=C(OR^1)\text{-}Y.R^2$ mukaiseksi ryhmäksi; ja pelkistämällä sitten tarvittaessa ryhmä $-CH=C(OR^1)-$ sellaisen yhdisteen aikaansaamiseksi, jossa A^3 on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_m\text{-}CHOR^1-$, ja suorittamalla sitten tarvittaessa yksi tai useampi seuraavista vaihtoehtoisista vaiheista:

(i) muunnetaan kaavan (I) mukainen yhdiste toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi;

(ii) poistetaan kaikki suojaavat ryhmät; ja

(ii) valmistetaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä solvaatti.

Sopiva reagenssi, jolla CHO-ryhmän hiiliatomi kyetään muuntamaan edellä kuvatun kaavan $-CH=C(OR^1)\text{-}Y.R^2$ mukaiseksi ryhmäksi, on Wittigin reagenssi tai edullisesti Wadsworthin ja Emmonsin reagenssi, jolla on kaava (XIII):



(XIII)

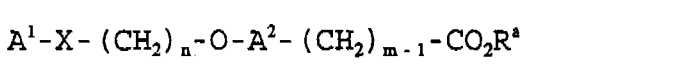
jossa $R^{1'}$, $R^{2'}$ ja Y ovat kaavaan (II) liittyvän kuvauksen mukaiset ja R^{10} on C_{1-6}-alkyyliryhmä, joka on edullisesti metyyli- tai etyyliryhmä.

Kaavojen (XII) ja (XIII) mukaisten yhdisteiden välinen reaktio voidaan suorittaa tavanomaisissa Wadsworthin ja Emmonsin reaktion olosuhteissa, esimerkiksi aproottisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, matalasta lämpötilasta ympäristön lämpötilaan ulottuvalla lämpötila-alueella, kuten 0 - 25 °C:ssa, jossa on asiaankuuluvaa käyttää ympäristön lämpötilaa, edullisesti reagoimattomassa atmos-

färissä ja vedettömissä olosuhteissa. Kaavan (XIII) mukainen yhdiste on edullisesti aktivoitu sopivalla tavalla, esimerkiksi lisäämällä emästä, kuten natriumhydridiä tai n-butyylilitiumia, ennen kaavan (XII) mukaisen yhdisteen lisäämistä.

Sellaisen yhdisteen, jossa A^3 on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_{m-1}-CH=C(OR^1)-$, pelkistäminen sellaisen yhdisteen aikaansaamiseksi, jossa A^3 on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_m-CH(OR^1)-$, voidaan suorittaa käyttäen tavanomaisia pelkistysmenetelmiä, kuten katalyyttistä pelkistystä käyttäen katalyyttinä esimerkiksi 10-%:ista palladioitua hiiltä alkanolipitoisessa liuottimessa, kuten etanolissa, tai käyttämällä metallin ja liuottimen yhdistelmään perustuvaa järjestelmää, kuten magnesiummetallin ja metanolin yhdistelmää julkaisussa Tet. Lett. 27 (1986) 2409 kuvatulla tavalla.

Kaavan (XII) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa yhdisteestä, jolla on kaava (XIIA):



(XIIA)

jossa A^1, A^2, X, m ja n ovat kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukaiset ja R^a on vety tai C_{1-6}-alkyyliryhmä, edullisesti metyyliryhmä, käyttämällä tavanomaisia menetelmiä esteriryhmän muuntamiseksi karbonyyliryhmäksi; yhteen käyttökelpoiseen menetelmään sisältyy esteriryhmän pelkistäminen primaariseksi alkoholiksi käyttäen esimerkiksi metallihydridipelkistintä, kuten litiumaluminiumhydridiä tetrahydrofuraanissa, ja primaarisen alkoholin hapettaminen seuraavassa vaiheessa vaadittavan karbonyyliryhmän aikaansaamiseksi käyttämällä hapetusreagenssia, kuten pyridiinirikkitrioksidikompleksia dimetyylisulfoksidissa.

Kaavan (XIIA) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa yhdisteestä, jolla on kaava (XIIB):

$$HO\text{-}A^2\text{-}(CH_2)_{m-1}\text{-}CO_2R^a$$

(XIIB)

jossa A^2, m ja R^a ovat kaavaan (XIIA) liittyvän kuvauksen mukaiset, käyttäen edellä kuvatun kaavan (IIIA) mukaista yhdistettä.

Kaavojen (IIIA) ja (XIIB) mukaisten yhdisteiden välisen reaktion reaktio-olosuhteet ovat edullisesti samat kuin edellä kaavojen (II) ja (IIIA) mukaisten yhdisteiden reaktiolle kuvatut reaktio-olosuhteet.

Sellaisen kaavan (II) mukaista yhdistettä, jossa $A^{3'}$ on ryhmä, jolla on kaava $-CH=C(OR^{1'})-$ tai $-CH_2-CH(OR^{1'})-$, tai tämän tautomeerista muotoa ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää solvaattia voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (XIV):

$$R^b\text{-}A^2\text{-}CHO$$

(XIV)

jossa R^b ja A^2 ovat kaavaan (IV) liittyvän kuvauksen mukaiset, reagoimaan reagenssin kanssa, joka kykenee muuntamaan CHO-ryhmän hiiliatomin edellä kuvatun kaavan $-CH=C(OR^{1'})-Y.R^{2'}$ mukaiseksi ryhmäksi; ja tämän jälkeen pelkistämällä tarvittaessa ryhmä $-CH=C(OR^{1'})-$ siten, että tästä saadaan ryhmä, jolla on kaava $-CH_2-CHOR^{1'}-$; ja poistamalla tämän jälkeen tarvittaessa kaikki suojaavat ryhmät.

R^b on edullisesti suojattu OH-ryhmä.

Sopiva reagenssi, jolla kaavan (XIV) mukaisen yhdisteen CHO-ryhmän hiiliatomi kyetään muuttamaan edellä kuvatun kaavan $-CH=CH(OR^{1'})-Y.R^{2'}$ mukaiseksi ryhmäksi, on edellä kuvatun kaavan (XIII) mukainen yhdiste, joka on vaihtoehtoisesti suojatussa muodossa vaaditussa kaavan (II) mukaisessa yhdisteessä olevien $R^{1'}$:n ja $R^{2'}$:n luonteen määräämällä tavalla.

Sopivat olosuhteet kaavan (XIV) mukaisen yhdisteen ja mainitun reagenssin väliselle reaktiolle ovat analogiset niiden olosuhteiden suhteen, jotka soveltuvat edellä kuvatulle kaavojen (XII) ja (XIII) mukaisten yhdisteiden väliselle reaktiolle.

Kaavan (XII) mukaisia yhdisteitä, ja erityisesti sellaisen kaavan mukaisia yhdisteitä, jossa m on 1, voidaan myös valmistaa julkaisussa EP0 306 228 kuvatuilla menetelmillä.

Kaavan (XIIB) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja kaupallisesti saatavilla olevia yhdisteitä tai ne ovat yhdisteitä, joita valmistetaan tällaisten yhdisteiden valmistamiseen käytettyjen menetelmien suhteen analogisialla menetelmillä, tai niitä voidaan valmistaa tällaisista yhdisteistä esimerkiksi muuntamalla kaupallisesti saatavilla oleva karboksyylihappo alkyyliesteriksi.

Kaavan (XIII) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä tai ne ovat yhdisteitä, joita valmistetaan tällaisten yhdisteiden valmistamiseen käytettyjen menetelmien suhteen analogisialla menetelmillä, esimerkiksi julkaisuissa Annalen Chemie 699 (1966) 53 tai J. Org. Chem. 48 (1983) 3408 kuvatuilla menetelmillä.

Kaavojen (XIV) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä tai ne ovat yhdisteitä, valmistetaan tunnettujen yhdisteiden valmistamiseen käytettyjen menetelmien suhteen analogisialla menetelmillä, esimerkiksi julkaisussa EP 0 306 228 kuvatuilla menetelmillä.

Sellaisen kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa A^3 on ryhmä, jolla on kaava $-CH_2-CH(OR^1)-$, jossa R^1 on alkyyli, tai tämän tautomeerista muotoa ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää solvaattia voidaan myös valmistaa hydrolysoimalla yhdistettä, jolla on kaava (XV):

$$A^1\text{-}X\text{-}(CH_2)_n\text{-}O\text{-}A^2\text{-}CH_2\text{-}CH(OR^1)\text{-}CN$$

(XV)

jossa A^1, A^2, R^1, X ja n ovat kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukaiset, sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen aikaansaamiseksi, jossa R^2 on OH; ja muuntamalla sitten OH-muodossa oleva R^2 tarvittaessa toiseksi R^2:ksi; ja suorittamalla sitten tarvittaessa yksi tai useampi seuraavista vaihtoehtoisista vaiheista:

(i) muunnetaan kaavan (I) mukainen yhdiste toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi;

(ii) poistetaan kaikki suojaavat ryhmät; ja

(iii) valmistetaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä solvaatti.

Kaavan (XV) mukaisen yhdiste voidaan hydrolysoida käyttäen nitriilien hydrolyysiin soveltuvia tavanomaisia olosuhteita ja reagensseja, esimerkiksi emäshydrolyysiä, käyttäen 10-%:ista natriumhydroksidia metanolissa.

OH-muodossa oleva R^2 voidaan muuntaa toiseksi R^2:ksi käyttäen mitä tahansa käyttökelpoista menetelmää, kuten tuonnempana kuvattavia menetelmiä.

Kaavan (XV) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa yhdisteestä, jolla on kaava (XVI):

$$A^1\text{-}X\text{-}(CH_2)_n\text{-}O\text{-}A^2\text{-}CH_2\text{-}CH(OR^{1a})\text{-}OR^{1b}$$

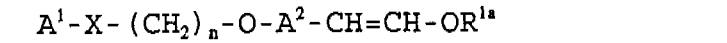
(XVI)

jossa A^1, A^2, X ja n ovat kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukaiset ja $R^{1a} = R^{1b}$, joka on alkyyli; käyttämällä reaktiota trimetyylisilyylisyanidin kanssa.

Kaavojen (XVI) mukaisten yhdisteiden ja trimetyylisilyylisyanidin välinen reaktio voidaan suorittaa reagoimattomassa liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa, matalasta lämpötilasta ympäristön lämpötilaan ulottuvalla lämpötila-alueel-

la, ja tämä on asianmukaista suorittaa ympäristön lämpötilassa ja käyttämällä edullisesti Lewis'in haposta muodostuvaa katalyyttia, kuten booritrifluoridieteraattia.

Kaavan (XVI) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa yhdisteestä, jolla on kaava (XVII):



(XVII)

jossa A^1, A^2, R^{1a}, X ja n ovat kaavaan (XV) liittyvän kuvauksen mukaiset; käyttämällä reaktiota yhdisteen kanssa, jolla on kaava (XVIII):



(XVIII)

jossa R^{1a} on edellä olevan määritelmän mukainen.

Kaavojen (XVII) ja (XVIII) mukaisten yhdisteiden välinen reaktio suoritetaan edullisesti käyttäen liuottimena kaavan (XVIII) mukaista yhdistettä, tavallisesti korkeassa lämpötilassa, kuten liuottimen palautusjäähdytyslämpötilassa, ja se suoritetaan edullisesti p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa.

R^{1a} on edullisesti metyyli.

Kaavan (XVII) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa saattamalla sellainen edellä kuvatun kaavan (XII) mukainen yhdiste, jossa m on 1, reagoimaan reagenssin kanssa, jolla kaavan (XII) mukaisen ryhmän CHO-hiiliatomi kyetään muuntamaan edellä kuvatun kaavan $-CH=CH-OR^1$ mukaiseksi ryhmäksi, ja tämä reagenssi on edullisesti Wittigin reagenssi, jolla on kaava (XIX):



(XIX)

jossa R^1 on kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukainen.

Kaavojen (XII) ja (XIX) mukaisten yhdisteiden välinen reaktio voidaan suorittaa tavanomaisissa Wittigin reaktion olosuhteissa, esimerkiksi aproottisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, matalasta lämpötilasta ympäristön lämpötilaan ulottuvalla lämpötila-alueella, kuten -10 - 25 °C:ssa, ja sopiva lämpötila on ympäristön lämpötila, ja edullisesti reagoimattomassa atmosfäärissä vedettömissä olosuhteissa. Kaavan (XIX) mukainen yhdiste aktivoidaan asiaankuuluvalla tavalla edullisesti käyttäen esimerkiksi emäksen, kuten natriumhydridin, n-butyylilitiumin tai litiumdi-isopropyyliamidin, lisäystä ennen kaavan (XII) mukaisen yhdisteen lisäämistä.

Kaavojen (XVIII) ja (XIX) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä tai ne ovat sellaisilla menetelmillä valmistettuja yhdisteitä, jotka ovat analogisia tunnettujen yhdisteiden valmistamiseen käytettyjen menetelmien, esimerkiksi julkaisussa March, J., Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience kuvattujen menetelmien, suhteen.

Sellaisen kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa A^3 on $(CH_2)_m$-CH(OR^1)- ja R^2 on C:n välityksellä liittynyt aromaattinen heterosyklyyliryhmä, tai tämän tautomeerista muotoa ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää hydraattia, voidaan valmistaa saattamalla edellä kuvatun kaavan (XII) mukainen yhdiste reagoimaan sellaisen yhdisteen, jolla on kaava (XX)



(XX)

jossa het-CH on R^2:n edustama ainakin 1-hiiliatominen aromaattinen heterosyklinen ryhmä, aktivoidun muodon kanssa, ja muuntamalla sitten yhdiste, jossa R^1 on vety, toiseksi R^1:ksi; ja tämän jälkeen tarvittaessa:

(i) muuntamalla kaavan (I) mukainen yhdiste toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi;

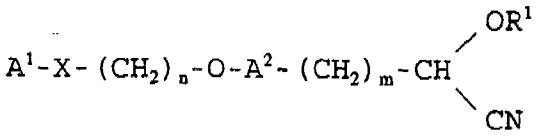
(ii) poistamalla kaikki tarpeelliset suojaavat ryhmät;

(iii) valmistamalla kaavan (I) mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä solvaatti.

Kaavan (XX) mukaisen yhdisteen sopiva aktivoitu muoto on suolamuoto, kuten litiumsuolamuoto.

Kaavan (XX) mukaisen yhdisteen aktivoitua muotoa voidaan valmistaa saattamalla aromaattinen heterosyklinen ryhmä Het-CH tai Het-CL, jossa L on poistuva ryhmä, kuten halogeeni, reagoimaan asiaankuuluvan tavanomaisen aktivoivan reagenssin, kuten suolan muodostamiseen käytettävän reagenssin, esimerkiksi alkyylilitiumin, kanssa aproottisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, tunnettujen menetelmien ja suoritustapojen mukaisesti, esimerkiksi julkaisussa Adv. Heterocyclic Chem. 56 (1993) 155 kuvattujen menetelmien ja suoritustapojen mukaisesti.

Sellaisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, jossa A^3 on $(CH_2)_m$-CH(OR^1)- ja R^2 on C:n välityksellä liittynyt tetratsolyyliryhmä, tai näiden tautomeeristä muotoa ja/tai näiden farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja/tai näiden farmaseuttisesti hyväksyttävää hydraattia, jossa on heterosyklyyliryhmä, voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (XXI)



(XXI)

jossa A^1, A^2, R^1, X, m ja n ovat kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukaiset, reagoimaan atsidi-ionilähtömateriaalin, kuten atsidisuolan, kanssa, edullisesti alkalimetalliatsidissa, esimerkiksi natriumatsidissa.

Kaavan (XXI) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa dehydroimalla sellaisen kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa A^3 on $(CH_2)_m$-CH(OR^1) ja YR^2 on $CONH_2$, käyttäen esimerkiksi $POCl_3$:a.

Kaavan (XXI) mukaisen yhdisteen ja atsidi-ionien lähtömateriaalin välinen reaktio voidaan suorittaa tavanomaisissa olosuhteissa, esimerkiksi atsidi-ionien lähtömateriaalin ollessa natriumatsidia voidaan reaktio suorittaa aproottisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, tavallisesti korkeassa lämpötilassa, esimerkiksi liuottimen palautusjäähdytyslämpötilassa; edullisesti trimetyylisilyylikloridin läsnäollessa.

Edellä mainitun kaavan (I) mukaisen yhdisteen muuntaminen toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi sisältää sen, että:

a) muunnetaan yksi R-ryhmä toiseksi R-ryhmäksi;

b) muunnetaan yksi OR^1-ryhmä toiseksi OR^1-ryhmäksi;

c) muunnetaan yksi $Y.R^2$-ryhmä, jossa Y on CO, toiseksi $Y.R^2$-ryhmäksi;

d) muunnetaan yksi $CO.R^2$-ryhmä toiseksi $CS.R^2$-ryhmäksi; ja

e) pelkistetään ryhmä $-CH=C(OR^1)-$ ryhmäksi $-CH_2-CH(OR^1)-$.

Edellä mainitut muuntamisreaktiot voidaan sen mukaan, mikä kulloinkin on asianmukaista, suorittaa mille tahansa yhdisteelle, jonka on mainittu esiintyvän välituotteena tässä keksinnössä. Kaavan (I) mukaisen yhdisteen muuntaminen toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi voidaan suorittaa käyttäen mitä tahansa asianmukaista tavanomaista suoritustapaa.

Sopivia muuntamistapoja yhden R-ryhmän muuntamiseksi toiseksi R-ryhmäksi ovat vetyä merkitsevän R-ryhmän muuntaminen asyyliryhmää merkitseväksi R-ryhmäksi; tällainen muuntaminen voidaan suorittaa käyttäen asianmukaista tavanomaista asylointitapaa, esimerkiksi käsittelemällä asianmukaisesti suojattua kaavan (I) mukaista yhdistettä asyloivalla aineella. Sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseen, jossa R on asetyyli, voidaan siten käyttää etikkahappoanhydridiä.

Sopivia muuntamiskeinoja yhden OR^1-ryhmän muuntamiseksi toiseksi OR^1-ryhmäksi ovat yhden substituentin muuntaminen toiseksi substituentiksi silloin, kun R^1 on substituoitu alkyyli, kuten esimerkiksi sellaisen CO_2R^u-substituentin, jossa R^u on C_{1-6}-alkyyli, pelkistäminen CH_2OH-substituentin aikaansaamiseksi.

Edellä mainittu pelkistäminen voidaan suorittaa käyttäen mitä tahansa tavanomaista pelkistysmenetelmää, esimerkiksi käyttäen boorihydridipelkistimiä, kuten natriumboorihydridiä, liuottimessa, kuten metanolissa.

Sopivia muuntamistapoja yhden $Y.R^2$-ryhmän, jossa Y on CO, muuntamiseksi toiseksi $Y.R^2$-ryhmäksi, ovat:

(i) yhden $Y.OR^{3a}$-ryhmän, jossa R^{3a} on alkyyli, aryyli tai aralkyyli, hydrolyysi Y.OH-ryhmäksi, jossa Y on CO;

(ii) yhden $Y.R^{2b}$-ryhmän, jossa R^{2b} on alkoksi, aminointi $Y.NR^4R^5$-ryhmäksi, jossa Y on CO;

(iii) edellä kuvatun Y.OH-ryhmän halogenointi vastaavaksi happohalogenidiksi, ja halogenidin aminointi sitten edellä mainituksi ryhmäksi $Y.NR^4R^5$, jossa Y on CO;

(iv) YOH-ryhmän esteröinti Y-O-alkyyli- tai Y-O-aralkyyliryhmäksi, jossa Y on CO; ja

(v) yhden $Y.NH_2$-ryhmän, jossa Y on CO, muuntaminen Y-C-Het-ryhmäksi, jossa Y on sidos ja C-Het on C:n välityksellä kiinnittynyt aromaattinen heterosyklyyliryhmä.

Sopivia hydrolyysimenetelmiä käytettäväksi kohdassa c(i) suoritettavassa muuntamisessa ovat tavanomaiset esterihydrolyysimenetelmät, kuten esimerkiksi alkalihydroksidin käyttö vesipitoisessa metanolissa.

Sopivia aminointimenetelmiä muuntamisreaktioita c(ii) tai c(iii) varten ovat tavanomaiset menetelmät, esimerkiksi käsittely vesipitoisella ammoniakilla tetrahydrofuraanin ja metanolin seoksessa.

Sopivia halogenointimenetelmiä muuntamisreaktiota c(iii) varten ovat tavanomaiset menetelmät, esimerkiksi käsittely oksalyylikloridilla.

Sopivia esteröintimenetelmiä muuntamisreaktiota c(iv) varten ovat tavanomaiset menetelmät, alkyyliestereitä voidaan siten valmistaa käyttäen asianmukaista alkanolia, esimerkiksi metanolia, hapon läsnäollessa ja aralkyyliestereitä voidaan valmistaa käsittelemällä YOH-ryhmän suolamuotoa, kuten natriumsuolaa, asianmukaisella aralkyylihalogenidilla, esimerkiksi bentsyylibromidilla.

Sopivia menettelytapoja ryhmän $Y.NH_2$, jossa Y on CO, muuntamiseksi ryhmäksi Y-C-Het, jossa Y on sidos ja C-Het on C:n välityksellä liittynyt aromaattinen heterosyklyyliryhmä, ovat:

a) hydratsiinia, esimerkiksi hydratsiinihydraattia, ja amidiasetaalia, kuten dimetyyliformamididimetyyliasetaalia, käyttäen suoritettu reaktio 1,2,4-triatsolin aikaansaamiseksi; tai

b) hydroksyyliamiinia, esimerkiksi hydroksyyliamiinihydrokloridia, ja amidiasetaalia, kuten dimetyyliformamididimetyyliasetaalia, käyttäen suoritettu reaktio 1,2,4-oksadiatsolin aikaansaamiseksi.

Sopivissa muuntamisreaktioissa yhden $CO.R^2$-ryhmän muuntamiseksi toiseksi $CS.R^2$-ryhmäksi voidaan käyttää tavanomaisia menetelmiä, esimerkiksi käyttämällä Lawessonin reagenssia liuottimessa, kuten tolueenissa, missä tahansa lämpötilassa, jota käyttäen vaadittavaa tuotetta muodostuu hyväksyttävällä nopeudella, ja tähän on asianmukaista käyttää liuottimen palautusjäähdytyslämpötilaa.

Sopivissa pelkistämisreaktioissa yhden ryhmän $-CH=C(OR^1)-$ pelkistämiseksi ryhmäksi $-CH_2CH(OR^1)-$ voidaan käyttää mitä tahansa käyttökelpoista pelkistysmenetelmää, kuten edellä kuvattuja katalyyttisiä pelkistysmenetelmiä tai metallin ja

liuottimen yhdistelmän käyttöön perustuvia pelkistysmenetelmiä.

On huomattava, että missä tahansa edellä mainituista reaktioista, mukaan lukien edellä mainitut muuntamisreaktiot (a), (b), (c), (d) ja (e), voivat kaikki substraattimolekyylissä olevat reagoivat ryhmät olla suojattuja tavanomaisten kemiallisten työtapojen mukaisesti.

Sopivia suojaavia ryhmiä kaikissa edellä mainituissa reaktioissa ovat tällä alalla tavanomaisesti käytetyt ryhmät. Siten esimerkiksi sopiva hydroksyyliä suojaavia ryhmiä ovat bentsyyli- tai trialkyylisilyyliryhmät.

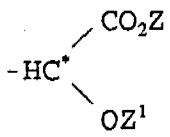
Tällaisten suojaavien ryhmien muodostamis- ja poistamismenetelmät ovat niitä tavanomaisia menetelmiä, joita on asianmukaista käyttää suojattavana olevalle molekyylille. Siten esimerkiksi bentsyylioksiryhmä voidaan valmistaa käsittelemällä asianmukaista yhdistettä bentsyylihalogenidilla, kuten bentsyylibromidilla, jonka jälkeen bentsyyliryhmä voidaan tarvittaessa kätevästi poistaa käyttäen katalyyttistä vedytystä tai reagenssia, kuten trimetyylisilyylijodidia tai booritribromidia, jotka pilkkovat eetterisidoksen olosuhteissa, joissa vaikutukset eivät ole voimakkaat.

Silloin kun on asiaankuuluvaa, voidaan kaavan (I) mukaisten yhdisteiden isomeerisiä muotoja ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja valmistaa yksittäisinä isomeereinä käyttäen tavanomaisia kemiallisia menetelmiä.

Kuitenkin tiettyjen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ollessa kyseessä tästä keksinnöstä saadaan käyttöön uusi menetelmä tällaisten yhdisteiden optisten isomeerien erottamiseksi. Tällä äskettäin keksityllä menetelmällä katsotaan voitavan erottaa minkä tahansa yhdisteen optisia isomeerejä edellyttäen, että tällaisen yhdisteen kiraalinen hiili on liittynyt

karboksiesteriryhmään ja ryhmään OZ^1, jossa Z^1 on alkyyli, aryyli tai aralkyyli.

Tämän mukaisesti tästä keksinnöstä saadaan käyttöön menetelmä sellaisen yhdisteen (esterisubstraatin) optisten isomeerien erottamiseksi, joka sisältää ryhmän, jolla on kaava (H):



(H)

jossa C* on kiraalinen hiili, Z on C_{1-12}-alkyyliryhmä ja Z^1 on C_{1-12}-alkyyli-, aryyli- tai aryyli-C_{1-12}-alkyyliryhmä, joka menetelmä käsittää sen, että yhden enantiomeerin esteriryhmä CO_2Z hydrolysoidaan enantioselektiivisesti karboksyyliryhmäksi lipaasilla, joka on peräisin Rhizopus delemarista, Rhizopus arrhizuksesta tai Rhizopus LIP F4:stä, tai lipaasilla, joka on peräisin Mucor mieheistä; ja tämän jälkeen eristetään tarvittaessa joko halutun enantiomeerin suhteen rikastettu karboksyylihappotuote tai halutun enantiomeerin suhteen rikastettu esterisubstraatti.

Halutun enantiomeerin suhteen rikastettu karboksyylihappo ja/tai halutun enantiomeerin suhteen rikastettu esterisubstraatti voidaan eristää käyttäen tavanomaisia eristysmenetelmiä, kuten faasien erottamista ja/tai uuttoa sopivaan liuottimeen, minkä jälkeen se voidaan tarvittaessa puhdistaa kromatografisesti.

Vaihtoehtoisessa eristysmenetelmässä voidaan halutun enantiomeerin suhteen rikastettu esterisubstraatti muuntaa ennen eristystä hydrolysoimalla se vastaavaksi karboksyylihapoksi, joka voidaan sitten eristää tavanomaiseen tapaan. Tämän keksinnön yhdessä käyttökelpoisessa kohteessa halutun enantiomeerin suhteen rikastettu esterisubstraatti voidaan

hydrolysoida käsittelemällä edellä mainituilla lipaaseilla vastaavan karboksyylihapon aikaansaamiseksi.

Ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jotka kuuluvat kaavan (H) piiriin, ovat yhdisteitä, joissa Z on R^3 ja Z^1 on R^1: tätä uutta menetelmää voidaan siten käyttää halutun enantiomeerin suhteen rikastettujen yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on sellainen kaava (I), jossa A^3 on $(CH_2)_m$-CH(OR^1)-, Y on CO, R^2 on OR^3 ja A^1, A^2, R^1, R^3, X, m ja n ovat kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukaiset - (näistä käytetään tuonnempana nimitystä kaavan (IA) mukaiset yhdisteet).

Mikrobiaalisia lipaasientsyymejä voidaan saada tavanomaisilla viljelymenetelmillä, kuten julkaisun J. Bacteriol. 150 (1982) 498 - 505 mukaisilla menetelmillä. Gilbert H. ja Tully, M., eurooppalainen patenttihakemusjulkaisu nro 0 198 440 ja brittiläinen patenttijulkaisu nro 1 474 519. Lipaasi voidaan eristää puhtaana entsyyminä tai reaktioseokseen voidaan vaihtoehtoisesti lisätä sopivaa lipaasin lähtömateriaalia.

Mikrobiaalisia lipaasientsyymejä on edullista hankkia kaupallisina tuotteina puhdistettuina tai osittain puhdistettuina entsyymipreparaatteina.

Kaavan (H) mukaisen yhdisteen hydrolyysi voidaan suorittaa missä tahansa sopivassa vesipitoisessa liuottimessa, jonka pH on säädetty, esimerkiksi vesipitoisessa puskurissa tai liuottimessa, jossa pH on säädetty lisäämällä vesipitoista natriumhydroksidia, sellaisessa pH-arvossa, jolla tarvittavaa tuotetta saadaan muodostumaan sopivalla nopeudella, ja käyttämällä tavallisesti alueella 5 - 9 olevaa pH:ta, kuten esimerkiksi alueella 6 - 8 olevaa pH:ta, esimerkiksi pH:ta 7.

Hydrolyysi voidaan suorittaa missä tahansa lämpötilassa, jossa tarvittavaa tuotetta saadaan muodostumaan sopivalla

nopeudella, ja tämä on tavallisesti matalasta lämpötilasta ympäristön lämpötilaan ulottuva lämpötila-alue, kuten lämpötila, joka on alueella 5 - 40 °C, kuten alueella 20 - 40 °C ja edullisesti alueella 20 - 30 °C, esimerkiksi 23 °C.

Substraattiseos yhdistetään tavallisesti reaktiojärjestelmään sellaiseen orgaaniseen liuottimeen valmistettuna liuoksena, joka voi olla veteen sekoittuva liuotin, kuten asetoni, tetrahydrofuraani, dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi tai asetonitriili.

Tällä stereoselektiivisellä menetelmällä hydrolysoidaan selektiivisesti yhdiste (IA), jonka stereokemia asteriskilla merkityssä hiiliatomissa on samanlainen kuin vastaavan hiiliatomin stereokemia yhdisteessä (-)3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-metoksipropaanihappo.

Reaktio-olosuhteet, kuten tietty nimenomainen hapan pH ja reaktiolämpötila, jolla saadaan rikastettua optimaalisesti mitä tahansa halutun enantiomeerin suhteen rikastettua yhdistettä (H), voidaan määrittää rutiinikokeilla.

Stereoselektiivisestä reaktiosta saadaan halutun enantiomeerin suhteen rikastettua yhdistettä (IA) edullisesti muodossa, jossa vaadittavaa enantiomeeriä on yli 70 % w/w; ja edullisesti yli 80 % w/w. Stereoselektiivisestä menetelmästä saatavasta tuotteesta saadaan edullisimmin käyttöön halutun enantiomeerin suhteen rikastettua yhdistettä (IA) muodossa, jossa vaadittua enantiomeeriä on 80 - 100 % w/w, edullisesti 90 - 100 %, kuten 90 - 95 %, ja edullisimmin 95 - 100 %, esimerkiksi 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % tai 100 % w/w.

Edellä mainitun halutun enantiomeerin suhteen rikastetun yhdisteen (IA) katsotaan muodostavan vielä yhden tämän keksinnön kohteen. Tämän mukaisesti tästä keksinnöstä saa-

daan käyttöön halutun enantiomeerin suhteen rikastettu yhdiste (IA) tai tämän tautomeerinen muoto ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä solvaatti.

Tästä keksinnöstä saadaan myös käyttöön halutun enantiomeerin suhteen rikastettu yhdiste (IA) tai tämän tautomeerinen muoto ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä solvaatti, jossa vaadittavaa isomeeriä on yli 50 % w/w; edullisesti yli 70 % w/w ja tätä edullisemmin yli 80 % w/w. Edullisimmin halutun enantiomeerin suhteen rikastettu yhdiste (IA) on muodossa, jossa 80 - 100 % w/w, edullisesti 90 - 100 %, kuten 90 - 95 %, ja edullisimmin 95 - 100 %, esimerkiksi 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % tai 100 % w/w on kaavan (IA) mukaisen yhdisteen vaadittavan isomeerin muodossa.

Yhdessä edullisessa kohteessa keksinnöstä saadaan käyttöön kaavan (IA) mukainen yhdiste tai tämän tautomeerinen muoto ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä solvaatti edullisesti optisesti puhtaassa muodossa.

Yhdisteiden absoluuttinen stereokemia voidaan määrittää käyttäen tavanomaisia menetelmiä, kuten röntgenkristallografiaa.

Kuten edellä mainittiin, on todisteita siitä, että tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on käyttökelpoisia terapeuttisia ominaisuuksia: tästä keksinnöstä saadaan tämän mukaisesti käyttöön kaavan (I) mukainen yhdiste tai tämän tautomeerinen muoto ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä solvaatti käytettäväksi aktiivisena terapeuttisena aineena.

Tästä keksinnöstä saadaan siten käyttöön kaavan (I) mukainen yhdiste tai tämän tautomeerinen muoto ja/tai tämän far-

maseuttisesti hyväksyttävä suola ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä solvaatti käytettäväksi hyperglykemian hoidossa ja/tai ennalta ehkäisyssä.

Vielä yhdessä tämän keksinnön kohteessa siitä saadaan myös käyttöön kaavan (I) mukainen yhdiste tai tämän tautomeerinen muoto ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä solvaatti käytettäväksi hyperlipidemian hoidossa ja/tai ennalta ehkäisyssä.

Kuten edellä on mainittu, saadaan tästä keksinnöstä myös käyttöön kaavan (I) mukainen yhdiste tai tämän tautomeerinen muoto ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä solvaatti käytettäväksi kohonneen verenpaineen, sydänverisuonitaudin ja tiettyjen syömishäiriöiden hoidossa.

Sydänverisuonitauteja ovat erityisesti ateroskleroosi.

Tiettyjä nimenomaisia syömishäiriötä ovat erityisesti ruokahalun ja syömisen säätely potilailla, joilla on liian vähäisseen syömiseen liittyviä sairauksia, kuten anorexia nervosa, ja ylensyömiseen liittyviä sairauksia, kuten liikalihavuus ja anorexia bulimia.

Kaavan (I) mukaista yhdistettä tai tämän tautomeerista muotoa ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää solvaattia voidaan antaa sellaisenaan tai edullisesti farmaseuttisena koostumuksena, joka myös sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

Tämän mukaisesti tästä keksinnöstä saadaan myös käyttöön farmaseuttinen koostumus, joka sisältää yleisen kaavan (I) mukaista yhdistettä tai tämän tautomeerista muotoa tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai tämän farmaseutti-

sesti hyväksyttävää solvaattia sekä tälle soveltuvaa farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

Tässä keksinnössä termi 'farmaseuttisesti hyväksyttävä' kattaa yhdisteet, koostumukset ja ainesosat, jotka on tarkoitettu sekä lääketieteelliseen että eläinlääketieteelliseen käyttöön: esimerkiksi termi 'farmaseuttisesti hyväksyttävä suola' kattaa eläinlääketieteellisesti hyväksyttävän suolan.

Koostumus voi haluttaessa olla pakkauksen muodossa, jonka mukana on kirjoitetut tai painetut käyttöohjeet.

Tämän keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset on tavallisesti tehty annosteltaviksi oraalisesti, vaikka muitakin teitä, kuten ruiskeena ja ihon kautta tapahtuvan absorption välityksellä, annosteltavien koostumusten ajatellaan myös tulevan kysymykseen.

Erityisen sopivia koostumuksia suun kautta annettaviksi ovat lääkemuodot, kuten tabletit ja kapselit. Voidaan myös käyttää muita tietyn annoksen suuruisia lääkemuotoja, kuten annospusseihin jaettuja jauheita.

Tavanomaisen farmaseuttisen käytännön mukaan voi kantaja-aine sisältää laimenninta, täyteainetta, hajoamista edistävää ainetta, kostutetta, liukastusainetta, väriainetta, aromiainetta tai jotakin muuta tavanomaista lisäainetta.

Tyypillisiä kantaja-aineita ovat esimerkiksi mikrokiteinen selluloosa, tärkkelys, natriumtärkkelysglykolaatti, polyvinyylipyrrolidoni, polyvinyylipolypyrrolidoni, magnesiumstearaatti tai natriumlauryylisulfaatti.

Koostumus formuloidaan edullisimmin kerta-annosmuotoon. Tällainen kerta-annos sisältää tavallisesti sen suuruisen määrän aktiivista ainesosaa, että tämä määrä on alueella

0,1 - 1 000 mg, tavallisemmin 0,1 - 500 mg ja erityisemmin 0,1 - 250 mg.

Tästä keksinnöstä saadaan lisäksi käyttöön sellainen menetelmä ihmisellä tai muulla nisäkkäällä olevan hyperglykemian hoitoon ja/tai ennaltaehkäisyyn, joka käsittää sen, että annetaan tämän tarpeessa olevalle hyperglykeemiselle ihmiselle tai muulle nisäkkäälle tehokas ei-toksinen määrä yleisen kaavan (I) mukaista yhdistettä tai tämän tautomeerista muotoa ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja/tai farmaseuttisesti hyväksyttävää solvaattia.

Tästä keksinnöstä saadaan lisäksi käyttöön sellainen menetelmä ihmisellä tai muulla nisäkkäällä olevan hyperlipidemian hoitoon ja/tai ennaltaehkäisyyn, joka käsittää sen, että annetaan tämän tarpeessa olevalle hyperlipideemiselle ihmiselle tai muulle nisäkkäälle tehokas ei-toksinen määrä kaavan (I) mukaista yhdistettä tai tämän tautomeerista muotoa ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja/tai farmaseuttisesti hyväksyttävää solvaattia.

Aktiivista ainesosaa voidaan antaa tarkoitukseensa sopivalla tavalla edellä kuvattuna farmaseuttisena koostumuksena, joka muodostaa tämän keksinnön erityisen kohteen.

Hyperglykeemisten potilaiden hoidossa ja/tai taudin ennaltaehkäisyssä ja/tai hyperlipideemisen potilaan hoidossa ja/tai taudin ennaltaehkäisyssä voidaan yleisen kaavan (I) mukaista yhdistettä tai tämän tautomeerista muotoa ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää solvaattia ottaa annoksina, kuten edellä kuvattuina annoksina, yhdestä kuuteen kertaan päivässä sillä tavoin, että 70 kg:n painoisen täysikasvuisen ihmisen päivittäisannos on tavallisesti 0,1 - 6 000 mg, ja tavallisemmin noin 1 - 1 500 mg.

Muiden hyperglykeemisten nisäkkäiden kuin ihmisten, ja erityisesti koirien, hoidossa ja/tai taudin ennaltaehkäisyssä voidaan aktiivista ainesosaa antaa suun kautta tavallisesti kerran tai kaksi kertaa päivässä määränä, joka on noin 0,025 mg/kg - 25 mg/kg, esimerkiksi 0,1 mg/kg - 20 mg/kg. Samanlaiset annostukset ovat sopivia hyperlipidemian hoidossa ja/tai taudin ennaltaehkäisyssä muilla nisäkkäillä kuin ihmisillä.

Kohonneen verenpaineen, sydänverisuonitaudin ja syömishäiriöiden hoitoon soveltuvat annostukset ovat tavallisesti edellä hyperglykemian yhteydessä esitettyjen annostusten mukaiset.

Vielä yhdessä kohteessa keksinnöstä saadaan käyttöön kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai tämän tautomeerinen muodon ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä solvaatin käyttö hyperglykemian hoitoon ja/tai ennaltaehkäisyyn tarkoitetun lääkkeen valmistuksessa.

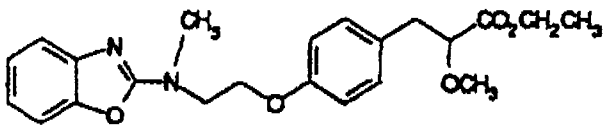
Tästä keksinnöstä saadaan myös käyttöön kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai tämän tautomeerinen muodon ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän solvaatin käyttö hyperlipidemian, kohonneen verenpaineen, sydänverisuonitaudin tai tiettyjen syömishäiriöiden hoitoon ja/tai ennaltaehkäisyyn tarkoitetun lääkkeen valmistuksessa.

Edellä mainittujen annostusten alueilla ei kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä ole todettu toksikologisia vaikutuksia.

Seuraavat menetelmät ja esimerkit kuvaavat tätä keksintöä mutta ne eivät rajoita sitä millään tavalla.

Esimerkki 1

Etyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-metoksipropanoaatti



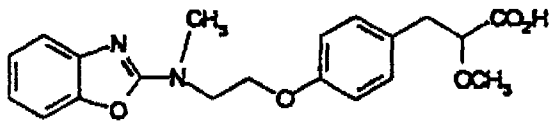
Natriumhydridiä (60-%:inen dispersio öljyssä; 0,47 g) lisättiin erinä etyyli-3-(4-hydroksifenyyli)-2-metoksipropanoaatin (2,38 g) liuokseen kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (50 ml) typpiatmosfäärissä seosta samalla sekoittaen ja jäissä jäähdyttäen. Seosta sekoitettiin ensin 30 minuuttia huoneenlämmössä ja siihen lisättiin sitten liuosta, joka sisälsi 2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etanolimetaanisulfonyyliesteriä (eurooppalainen patenttihakemusjulkaisu nro 0 306 228) (2,86 g) N,N-dimetyyliformamidissa (90 ml). Seosta kuumennettiin 17 h 80 °C:ssa, jonka jälkeen se jäähdytettiin ja väkevöitiin vakuumissa. Jäännös laimennettiin vedellä (200 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 200 ml). Yhdistetyt orgaaniset liuokset pestiin vedellä (3 x 100 ml), suolavedellä (200 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin, mistä saatiin kumimaista tuotetta. Tälle suoritettiin kromatografia silikageelissä käyttäen eluointiin 10-%:ista etyyliasetaattia dikloorimetaanissa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä kumimaisena tuotteena.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

1,22 (3 H, t); 2,95 (2 H, monimutkainen); 3,33 (3 H, s); 3,34 (3 H, s); 3,89 (1 H, dd); 3,93 (2 H, t); 4,17 (2 H, q); 4,24 (2 H, t); 6,81 (2 H, d); ja 6,90 - 7,40 (6 H, monimutkainen).

Esimerkki 2

3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-metoksipropaanihappo



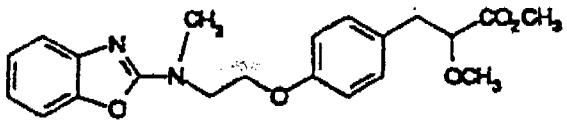
Seosta, joka sisälsi etyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-metoksipropanoaattia (1,5 g), 10-%:ista vesipitoista natriumhydroksidiliuosta (7,5 ml) ja metanolia (23 ml), sekoitettiin 1,5 h huoneenlämmössä ja seos laimennettiin sitten vedellä (600 ml), pestiin dikloorimetaanilla (300 ml) ja tehtiin happameksi pH-arvoon 2 väkevällä kloorivetyhapolla. Seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 300 ml) ja yhdistetyt etyyliasetaattiliuokset pestiin vedellä (2 x 200 ml) ja suolavedellä (200 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin etyyliasetaatin, dikloorimetaanin ja heksaanin seoksesta, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä, sp. 150 - 153 °C.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

2,80 (1 H, dd); 2,91 (1 H, dd); 3,25 (3 H, s); 3,27 (3 H, s); 3,83 (1 H, dd); 3,90 (2 H, t); 4,22 (2 H, t); 6,75 - 7,40 (8 H, monimutkainen); ja 12,60 (1 H, broad, vaihtuva D_2O:n kanssa).

Esimerkki 3

Metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-metoksipropanoaatti

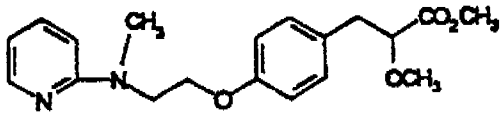


Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä valmistettiin metyyli-3-(4-hydroksifenyyli)-2-metoksipropanoaatista esimerkissä 1 kuvattua menetelmää muistuttavalla menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
2,95 (2 H, monimutkainen); 3,33 (3 H, s); 3,34 (3 H, s); 3,70 (3 H, s); 3,90 (3 H, monimutkainen); 4,24 (2 H, t); 6,80 (2 H, d); ja 7,00 - 7,40 (6 H, monimutkainen).

Esimerkki 4

Metyyli-2-metoksi-3-[4-[2-[N-metyyli-N-(2-pyridyyli)amino]-etoksi]-fenyyli]propanoaatti



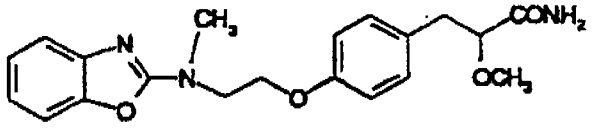
Seosta, joka sisälsi 2-metoksi-3-[4-[2-[N-metyyli-N-(2-pyridyyli)amino]etoksi]-fenyyli]propaaninitriiliä (1,15 g), natriumhydroksidiliuosta (10-%:inen, w/v; 10 ml) ja metanolia (20 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 2,5 h, jäähdytettiin ja neutraloitiin pH-arvoon 7 laimealla HCl:llä. Seos haihdutettiin vakuumissa ja jäännös liuotettiin uudelleen metanoliin, joka oli tehty etukäteen kylläiseksi vetykloridikaasun suhteen. Seoksen annettiin jäädä paikoilleen huoneenlämpöön 7 päivän ajaksi, jonka jälkeen se haihdutettiin. Seokseen lisättiin kylläistä natriumvetykarbonaattiliuosta (100 ml) ja suspensio uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 200 ml). Yhdistetyt etyyliasetaattiliuokset pestiin vedellä (2 x 500 ml) ja suolavedellä (500 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Tulokseksi saadulle kumimaiselle tuotteelle suoritettiin kromatografia silikageelissä käyttäen 1-%:ista metanolia dikloorimetaanissa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä kumimaisena tuotteena.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

2,94 (2 H, monimutkainen); 3,14 (3 H, s); 3,33 (3 H, s); 3,71 (3 H, s); 3,94 (1 H, dd); 3,96 (2 H, t); 4,15 (2 H, t); 6,55 (2 H, monimutkainen); 6,81 (2 H, d); 7,11 (2 H, d); 7,45 (1 H, monimutkainen); ja 8,15 (1 H, dd).

Esimerkki 5

3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-metoksi]propaaniamidi



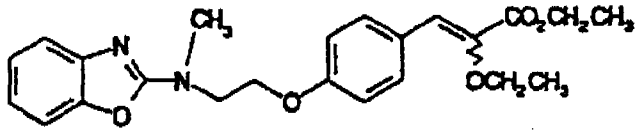
Seosta, joka sisälsi metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-metoksipropanoaattia (1,00 g), tetrahydrofuraania (20 ml), metanolia (20 ml) ja vesipitoista ammoniakkia (ominaispaino 0,88; 20 ml), sekoitettiin huoneenlämmössä 4 h. Seokseen lisättiin vielä yksi erä vesipitoista ammoniakkia (20 ml) ja sekoitusta jatkettiin huoneenlämmössä yhteensä 50 h. Seos väkevöitiin vakuumissa, jäännös laimennettiin vedellä (500 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 200 ml). Yhdistetyt etyyliasetaattiliuokset pestiin vedellä (500 ml), suolavedellä (500 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin dikloorimetaanin ja heksaanin seoksesta, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä, jonka sp. oli 133 - 5 °C.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

2,88 (1 H, dd); 3,07 (1 H, dd); 3,33 (3 H, s); 3,34 (3 H, s); 3,80 (1 H, dd); 3,94 (2 H, t); 4,24 (2 H, t), 5,41 (1 H, br, vaihtuva D_2O:n kanssa); 6,33 (1 H, br, vaihtuva D_2O:n kanssa); 6,80 (2 H, d); 7,00 (1 H, t); 7,13 (2 H, d); 7,14 (1 H, app t); 7,25 (1 H, d); ja 7,33 (1 H, d).

Esimerkki 6

Etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-etoksipropenoaatti



Liuosta, joka sisälsi trietyyli-2-etoksifosfonoasetaattia [Grell, W. & Machleidt, H., Annalen. Chemie, 699 (1966) 53] (1,98 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (25 ml), lisättiin hitaasti seosta samalla sekoittaen ja jäissä jäähdyttäen natriumhydridisuspensioon (60-%:inen dispersio öljyssä; 0,33 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (5 ml) typpiatmosfäärissä. Seosta sekoitettiin ensin 0 °C:ssa 30 minuuttia ja siihen lisättiin sitten liuos, joka sisälsi 4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]bentsaldehydiä (2,19 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (15 ml). Seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöön ja sitä sekoitettiin vielä 20 h. Liuotin haihdutettiin ja jäännös suspendoitiin veteen (300 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 250 ml). Yhdistetyt etyyliasetaattikerrokset pestiin vedellä (2 x 1 l) ja suolavedellä (1 l), kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännökselle suoritettiin kromatografia silikageelissä käyttäen eluaattina 2,5-%:ista etyyliasetaattia dikloorimetaanissa, mistä saatiin kumimaisena tuotteena otsikon mukaista yhdistettä kaksoissidosisomeereistä suhteessa 62 : 38 muodostuvana Z- ja E-muotojen seoksena (integroimalla olefiiniset ^{1}H-NMR-signaalit).

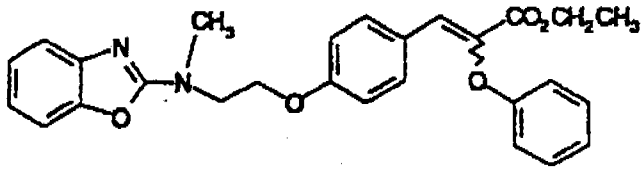
^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

1,10 - 1,50 (6 H, monimutkainen ja isomeerien $OCH_2\underline{CH_3}$-signaalien seos); 3,35 (3 H, s, N<u>Me</u>); 3,85 - 4,30 (8 H, monimutkainen, ja isomeerien $O\underline{CH_2}CH_3$- ja $N\underline{CH_2H_2}O$-signaalien seos); 6,02 (0,38 H*; s, E-olefiiniprotoni); 6,75 - 7,70 (8 H, monimutkainen, isomeerien aromaattiset protonit); ja 6,91 (0,62 H*, s, Z-olefiiniprotoni).

Nämä kaksi H*-signaalia muodostavat yhdessä olefiiniprotonien signaalin. Tärkeimmän isomeerin määrittäminen Z:ksi (Z:n ja E:n suhde on 62 : 38) on tehty analogisesti olefiinisten protonien raportoitujen kemiallisten siirtymien suhteen [cf. Aitken, R.A. ja Thom, G.L., Synthesis (1989) 958].

Esimerkki 7

Etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-fenoksipropenoaatti



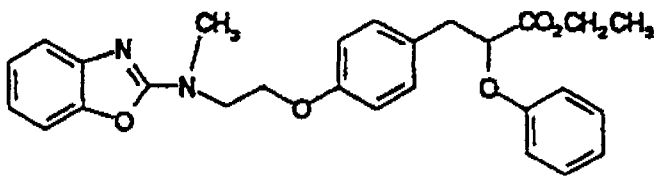
Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä saatiin kaksoissidosisomeereistä suhteessa 1 : 1 muodostuneena seoksena (suhde määritetty ^{1}H-NMR:n avulla), kun trietyyli-2-fenoksifosfonoasetaatti (0,94 g) oli saatettu reagoimaan 4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]bentsaldehydin (0,89 g) kanssa samalla tavoin kuin mitä on kuvattu esimerkissä 6.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

1,05 ja 1,18 (3 H:n ja isomeerien $OCH_2\underline{C}H_3$-triplettisignaalien yhdistelmä); 3,31 ja 3,35 (3 H:n ja isomeerien NMe-singlettien yhdistelmä); 3,85 - 4,30 (6 H, monimutkainen, isomeerien $O\underline{CH_2}CH_3$- ja $N\underline{CH_2CH_2}O$-signaalit); ja 6,70 - 7,70 (14 H, monimutkainen, aromaattiset ja olefiiniset signaalit).

Esimerkki 8

Etyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-fenoksipropanoaatti

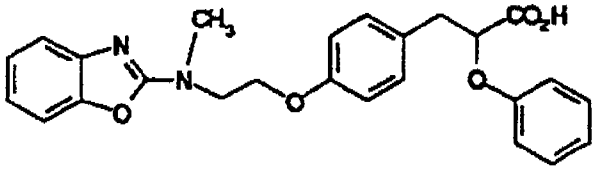


Etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-fenoksipropenoaattia (0,97 g) liuotettiin dioksaaniin (100 ml) ja vedytettiin käyttäen 10-%:ista palladioitua hiiltä (200 mg) huoneenlämmössä ja 150 kPa:n (22 psi) paineessa yhteensä 7 h ajan. Liuos suodatettiin suodatinapuaineen läpi ja haihdutettiin. Jäännökselle suoritettiin kromatografia silikageelissä käyttäen eluaattina 5-%:ista etyyliasetaattia dikloorimetaanissa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä kumimaisena tuotteena.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
1,18 (3 H, t); 3,17 (2 H, app d); 3,33 (3 H, s); 3,93 (2 H, t); 4,13 (2 H, q); 4,25 (2 H, t); 4,71 (1 H, dd); 6,81 (2 H, d); ja 6,90 - 7,40 (11 H, monimutkainen).

Esimerkki 9

3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli-2-fenoksipropaanihappo

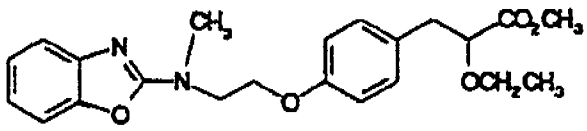


Otsikon mukaista yhdistettä, jonka sp. oli 162 - 4 °C (metanoli), saatiin etyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-fenoksipropanoaatista (0,88 g) esimerkin 2 mukaisen menetelmän suhteen analogisella menetelmällä.

^{1}H-NMR δ (DMSO-d_6)
3,10 (2 H, monimutkainen); 3,21 (3 H, s); 3,87 (2 H, t); 4,21 (2 H, t); 4,83 (1 H, dd); 6,75 - 7,40 (13 H, monimutkainen); ja 13,00 (1 H, br, vaihtuva D_2O:n kanssa).

Esimerkki 10

Metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-etoksipropanoaatti



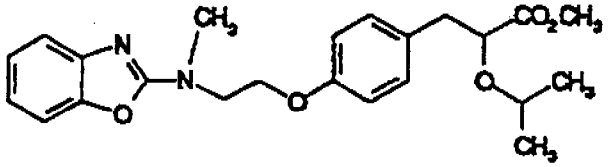
Rodium(II)asetaatin dimeeriä (33 mg) lisättiin seokseen, joka sisälsi metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-diatsopropanoaattia (2,80 g), etanolia (2,16 ml) ja bentseeniä (50 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä typpiatmosfäärissä 15 minuuttia, sitä kuumennettiin palautusjäähdyttäen vielä 15 minuuttia, jonka jälkeen se jäähdytettiin ja haihdutettiin vakuumissa. Jäännökselle suoritettiin kromatografia silikageelissä käyttäen eluaattina 1,5-%:ista metanolia dikloorimetaanissa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä kumimaisena tuotteena.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

1,14 (3 H, t); 2,93 (2 H, app d); 3,31 (1 H, monimutkainen); 3,32 (3 H, s); 3,57 (1 H, monimutkainen); 3,69 (3 H, s); 3,93 (3 H, monimutkainen); 4,23 (2 H, t); 6,79 (2 H, d); 7,00 (1 H, t); 7,14 (3 H, monimutkainen); 7,25 (1 H, d); ja 7,36 (1 H, d).

Esimerkki 11

Metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-isopropoksipropanoaatti



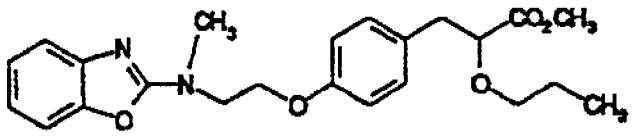
Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä valmistettiin metyyli-3-(4-hydroksifenyyli)-2-isopropoksipropanoaatista

(1,34 g) esimerkissä 1 kuvatun menetelmän suhteen analogisella menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
0,94 (3 H, d); 1,13 (3 H, d); 2,87 (2 H, monimutkainen); 3,34 (3 H, s); 3,47 (1 H, monimutkainen); 3,70 (3 H, s); 3,93 (2 H, t); 4,00 (1 H, dd); 4,23 (2 H, t); 6,79 (2 H, d); 7,00 (1 H, t); 7,17 (3 H, monimutkainen); 7,25 (1 H, d); ja 7,36 (1 H, d).

Esimerkki 12

Metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-propoksipropanoaatti

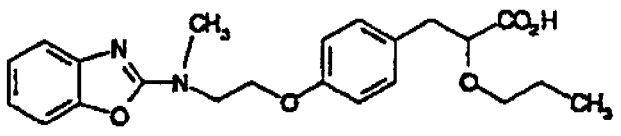


Otsikon mukaista öljymäistä yhdistettä valmistettiin metyyli-3-(4-hydroksifenyyli)-2-propoksipropanoaatista (0,88 g) esimerkissä 1 kuvatun menetelmän suhteen analogisella menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
0,83 (3 H, t); 1,52 (2 H, monimutkainen); 2,93 (2 H, monimutkainen); 3,17 (1 H, monimutkainen); 3,34 (3 H, s); 3,50 (1 H, monimutkainen); 3,69 (3 H, s); 3,85 - 4,00 (3 H, monimutkainen); 4,22 (2 H, t); ja 6,75 - 7,40 (8 H, monimutkainen).

Esimerkki 13

3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli-2-propoksipropaanihappo

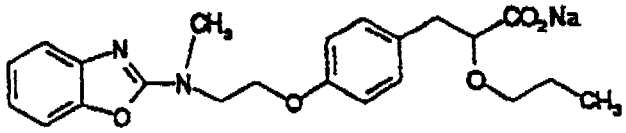


Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä valmistettiin metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-propoksipropanoaatista (1,05 g) esimerkissä 2 kuvatun menetelmän suhteen analogisella menetelmällä. Tätä materiaalia käytettiin suolanmuodostusvaiheessa pidemmälle puhdistamatta.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
0,85 (3 H, t); 1,53 (2 H, t); 3,00 (2 H, monimutkainen); 3,29 (1 H, monimutkainen); 3,32 (3 H, s); 3,52 (1 H, monimutkainen); 3,91 (2 H, t); 4,02 (1 H, dd); 4,18 (2 H, t); 5,80 (1 H, br, vaihtuva D_2O:n kanssa); 6,77 (2 H, d); ja 6,95 - 7,40 (6 H, monimutkainen).

Esimerkki 14

3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-propoksipropaanihapon natriumsuola



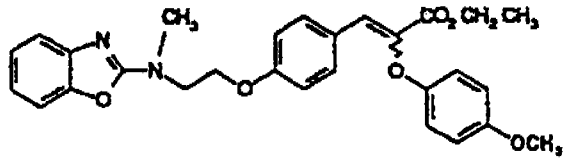
Natriummetoksidia (0,11 g) lisättiin liuokseen, joka sisälsi 3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-propoksipropaanihappoa (0,81 g) metanolissa (10 ml), seosta samalla sekoittaen. Kun reaktioseosta oli sekoitettu 5 minuuttia, se haihdutettiin ja haihdutettiin sitten uudelleen kaksi kertaa eetteristä (10 ml kullakin kerralla). Tulokseksi saatu kumimainen tuote trituroitiin kiehuvaa etyyliasetaattia käyttäen, jonka jälkeen materiaali suodatettiin ja suodos väkevöitiin ja laimennettiin eetterillä. Tulokseksi saatu kiinteä aine suodatettiin ja kuivattiin vakuumissa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä, sp. 210 - 4 °C.

^{1}H-NMR δ (DMSO-d_6)

0,67 (3 H, t); 1,35 (2 H, monimutkainen); 2,65 (1 H, dd); 2,85 (1 H, dd); 3,02 (1 H, monimutkainen); 3,25 (3 H, s); 3,35 (1 H, monimutkainen); 3,70 (1 H, dd); 3,90 (2 H, t); 4,27 (2 H, t); 6,80 (2 H, d); ja 7,00 - 7,40 (6 H, monimutkainen).

Esimerkki 15

Etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-(4-metoksifenoksi)propenoaatti



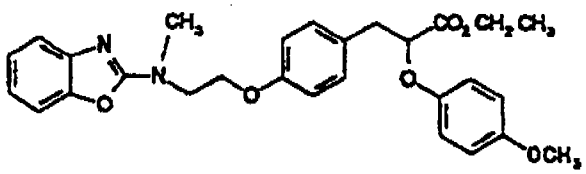
Otsikon mukaista yhdistettä, joka oli kaksoissidosisomeereistä suhteessa 1 : 1 muodostunut seos (suhde oli määritetty ^{1}H-NMR:llä), saatiin kumimaisena tuotteena, kun trietyyli-2-(4-metoksifenoksi)fosfonoasetaatti (2,00 g) oli saatettu reagoimaan 4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]-bentsaldehydin (1,71 g) kanssa samalla tavoin kuin mitä on kuvattu esimerkissä 6.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

1,08 ja 1,19 (3 H:n ja isomeerien $OCH_2\underline{C}H_3$-triplettisignaalien yhdistelmä); 3,32 ja 3,34 (3 H, NMe-singletit); 3,75 ja 3,77 (3 H:n ja OMe-singlettien yhdistelmä); 3,95 (2 H, monimutkainen); 4,05 - 4,35 (4 H, monimutkainen); 6,55 (0,5 H, s, E-isomeerin olefiiniprotoni); ja 6,75 - 7,70 (12,5 H, monimutkainen).

Esimerkki 16

Etyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-(4-metoksifenoksi)propanoaatti

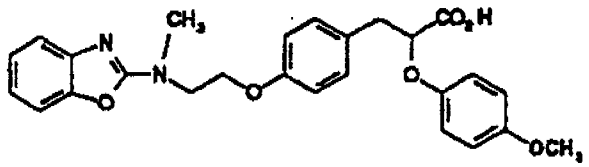


Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä valmistettiin etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-(4-metoksifenoksi)propenoaatista esimerkissä 8 kuvattua menetelmää muistuttavalla menetelmällä käyttäen liuottimena etanolia.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
1,18 (3 H, t); 3,15 (2 H, app. d); 3,33 (3 H, s); 3,72 (3 H, s); 3,93 (2 H, t); 4,15 (4 H, monimutkainen); 4,62 (1 H, t); 6,75 (4 H, s); 6,81 (2 H, d); ja 6,95 - 7,40 (6 H, monimutkainen).

Esimerkki 17

3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-(4-metoksifenoksi)propaanihappo

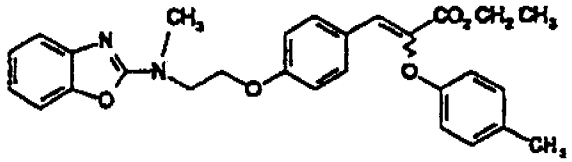


Otsikon mukaista yhdistettä, jonka sp. oli 148 - 50 °C (metanoli), saatiin etyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-(4-metoksifenoksi)propanoaatista (1,62 g) esimerkissä 2 kuvatun menetelmän suhteen analogisella menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
3,20 (2 H, d); 3,27 (3 H, s); 3,71 (3 H, s); 3,85 (2 H, t); 4,07 (2 H, t); 4,72 (1 H, t); 6,70 - 7,30 (12 H, monimutkainen); ja 9,05 (1 H, br, vaihtuva D_2O:n kanssa).

Esimerkki 18

Etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli-2-(4-metyylifenoksi)propenoaatti

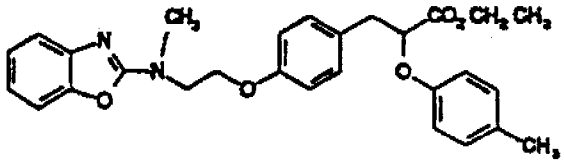


Otsikon mukaista yhdistettä, kaksoissidosisomeereistä suhteessa 1 : 1 muodostunutta seosta, valmistettiin trietyyli-2-(4-metyylifenoksi)fosfonoasetaatista esimerkissä 6 kuvatun menetelmän suhteen analogisella menetelmällä, ja se saatiin kumimaisena tuotteena.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
1,07 ja 1,19 (3 H:n ja isomeerien $OCH_2\underline{CH_3}$-triplettisignaalien yhdistelmä); 2,27 ja 2,29 (3 H:n ja Me-singlettien yhdistelmä); 3,31 ja 3,34 (3 H:n ja NMe-signaalien yhdistelmä); 3,90 (2 H, monimutkainen); 4,05 - 4,35 (4 H, monimutkainen); 6,64 (0,5 H, s, E-olefiini-isomeeri); ja 6,75 - 7,70 (12,5 H, monimutkainen).

Esimerkki 19

Etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-(4-metyylifenoksi)propanoaatti



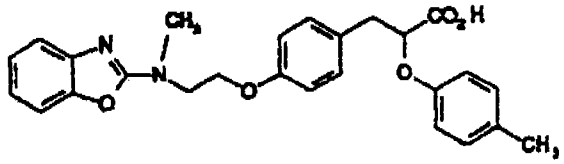
Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä valmistettiin etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi)fenyyli]-2-(4-metyylifenoksi)propenoaatistaesimerkissä 8 kuvattua menetelmää muistuttavalla menetelmällä käyttäen liuottimena etanolia.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
1,18 (3 H, s); 2,24 (3 H, s); 3,15 (2 H, monimutkainen); 3,33 (3 H, s); 3,93 (2 H, t); 4,17 (2 H, q); 4,23 (2 H, t);

4,67 (1 H, t); 6,71 (2 H, d); 6,81 (2 H, d); ja 6,95 - 7,40 (8 H, monimutkainen).

Esimerkki 20

3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-(4-metyylifenoksi)propaanihappo

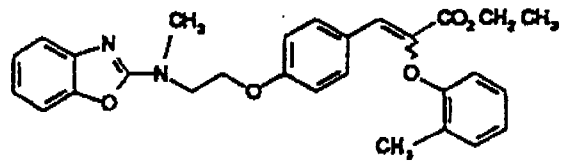


Otsikon mukaista yhdistettä, jonka sp. oli 150 - 151 °C (metanoli), saatiin etyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-(4-metyylifenoksi)-propanoaatista esimerkissä 2 kuvatun menetelmän suhteen analogisella menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
2,33 (3 H, s); 3,21 (2 H, d); 3,26 (3 H, s); 3,84 (2 H, t); 4,06 (2 H, t); 4,77 (1 H, t); 6,75 (4 H, monimutkainen); 6,95 - 7,30 (8 H, monimutkainen); ja 7,35 (1 H, br, vaihtuva D_2O:n kanssa).

Esimerkki 21

Etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyli-amino]etoksi]fenyyli]-2-(2-metyylifenoksi)propenoaatti



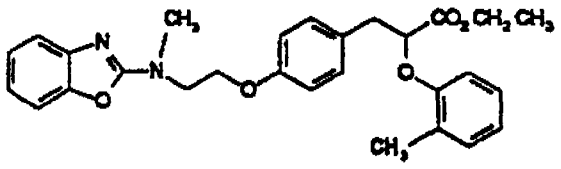
Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä saatiin kaksoissidos-isomeereistä suhteessa 44 : 56 muodostuneena seoksena (määritettynä ^{1}H-NMR:n avulla) trietyyli-2-(2-metyylifenoksi)-fosfonoasetaatista esimerkissä 6 kuvatun menetelmän suhteen analogisella menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

1,06 ja 1,14 (3 H:n ja isomeerien OCH_2CH_3-triplettisignaalien yhdistelmä); 2,32 ja 2,42 (3 H:n ja metyylisinglettien yhdistelmä); 3,31 ja 3,34 (3 H:n ja NMe-singlettien yhdistelmä); 3,95 (2 H, monimutkainen); 4,14 (2 H, monimutkainen); 4,26 (2 H, monimutkainen); 6,48 (0,44 H, E-olefiiniprotoni); 7,28 (0,56 H, Z-olefiiniprotoni); ja 6,70 - 7,65 (12 H, monimutkainen).

Esimerkki 22

Etyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-(2-metyylifenoksi)propanoaatti



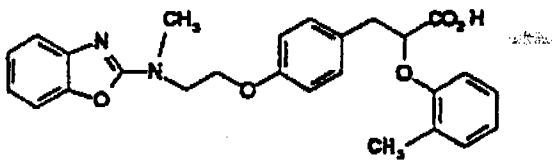
Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä valmistettiin etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-(2-metyylifenoksi)propenoaatista esimerkissä 8 kuvattua menetelmää muistuttavalla menetelmällä käyttäen liuottimena etanolia.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

1,18 (3 H, t); 2,21 (3 H, s); 3,18 (2 H, d); 3,33 (3 H, s); 3,93 (2 H, t); 4,16 (2 H, q); 4,23 (2 H, t); 4,72 (1 H, t); 6,57 (1 H, d); ja 6,70 - 7,40 (11 H, monimutkainen).

Esimerkki 23

3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-(2-metyylifenoksi)propaanihappo

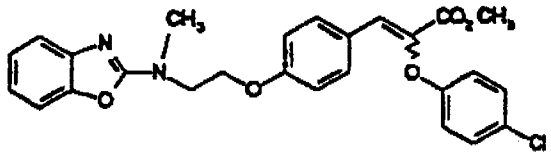


Otsikon mukaista yhdistettä, jonka sp. oli 142 - 3 °C (dikloorimetaani-heksaani), valmistettiin etyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-(2-metyylifenoksi)propanoaatista esimerkissä 2 kuvatun menetelmän suhteen analogisella menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
2,25 (3 H, s); 3,25 (2 H, d); 3,27 (3 H, s); 3,83 (2 H, t); 4,04 (2 H, t); 4,82 (1 H, t); 6,65 - 7,40 (12 H, monimutkainen); ja 7,88 (1 H, br vaihtuva D_2O:n kanssa).

Esimerkki 24

Metyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-(4-kloorifenoksi)propenoaatti

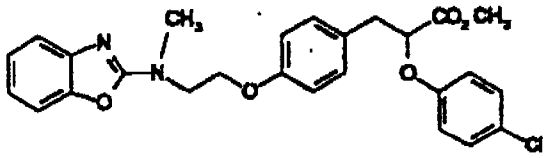


Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä saatiin kaksoissidosisomeereistä suhteessa 1 : 1 muodostuneena seoksena saatettaessa metyylidietyyli-2-(4-kloorifenoksi)fosfonoasetaatti reagoimaan 4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]bentsaldehydin kanssa analogisella tavalla esimerkissä 6 kuvatun menettelyn suhteen.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
3,31 ja 3,35 (3 H:n ja NMe-singlettien yhdistelmä); 3,65 ja 3,74 (3 H:n ja OMe-singlettien yhdistelmä); 3,93 (2 H, monimutkainen); 4,25 (2 H, monimutkainen); ja 6,70 - 7,70 (13 H, monimutkainen).

Esimerkki 25

Metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-(4-kloorifenoksi)propanoaatti



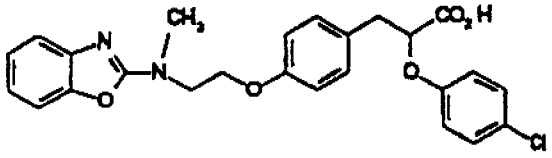
Magnesiumlastuja (0,5 g) lisättiin huoneenlämmössä seokseen, joka sisälsi metyyli-(E/Z)-3-[4-[2-N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-(4-kloorifenoksi)propenoaattia (0,98 g) sekä jodikiteen, joka oli liuotettu metanoliin (50 ml). Seosta lämmitettiin varovasti lämpöpuhaltimella, kunnes reaktio lähti käyntiin, jossa vaiheessa kuumentaminen lopetettiin ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä sen aikaa, kun siihen lisättiin noin 5 minuutin kuluessa vielä uusi erä magnesiumia (2,00 g). Reaktioseos asetettiin kylmävesihauteeseen ja sekoitusta jatkettiin, kunnes metalli oli liuennut kokonaan (~ 4 h), minkä jälkeen seos haihdutettiin vakuumissa. Jäännös suspendoitiin veteen (100 ml) ja seosta sekoitettiin voimakkaasti siihen samalla väkevää kloorivetyhappoa lisäten, ja (suspension liuettua kokonaan) lopulliseksi pH-arvoksi saatiin 1,5. Seos uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 100 ml) ja yhdistetyt etyyliasetaattikerrokset pestiin sitten vedellä (500 ml), suolavedellä (300 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Saadulle kumimaiselle tuotteelle suoritettiin kromatografia silikageelissä käyttäen eluaattina 3-%:ista etyyliasetaattia dikloorimetaanissa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä, jonka sp. oli 88 - 90 °C.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

3,15 (2 H, d); 3,33 (3 H, s); 3,69 (3 H, s); 3,93 (2 H, t); 4,23 (2 H, t); 4,69 (1 H, t); 6,73 (2 H, d); 6,81 (2 H, d); ja 6,95 - 7,40 (8 H, monimutkainen).

Esimerkki 26

3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-(4-kloorifenoksi)propaanihappo



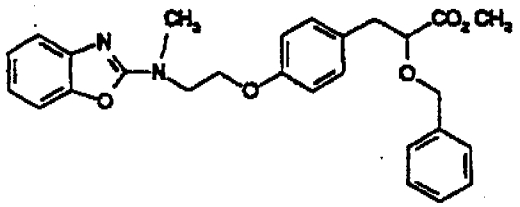
Otsikon mukaista yhdistettä, jonka sp. oli 164 - 5 °C (metanoli), valmistettiin metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-(4-kloorifenoksi)propanoaatista esimerkissä 2 kuvatun menetelmän suhteen analogisella menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

3,22 (2 H, monimutkainen); 3,26 (3 H, s); 3,84 (2 H, erottumaton t); 4,02 (2 H, erottumaton t); 4,79 (1 H, t); 6,75 (2 H, d); 6,83 (2 H, d); ja 6,95 - 7,30 (9 H, monimutkainen; vähenee 8 H:ksi ravisteltaessa D_2O:n kanssa).

Esimerkki 27

Metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-(fenyylimetoksi)propanoaatti



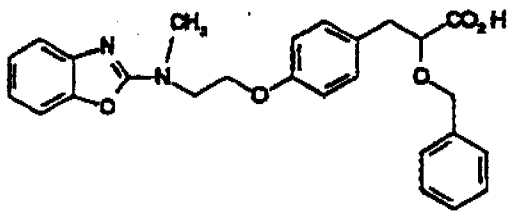
Natriumhydridiä (60-%:inen dispersio mineraaliöljyssä; 0,14 g) lisättiin erinä liuokseen, joka sisälsi metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-hydroksipropanoaattia (1,20 g) kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (20 ml), typpiatmosfäärissä, seosta samalla sekoittaen. Seosta sekoitettiin ensin huoneenlämmössä 15 minuuttia ja siihen lisättiin sitten bentsyylibromidia (0,6 ml). Sekoitusta jatkettiin huoneenlämmössä 3 h, sitten

80 °C:ssa 17 h, minkä jälkeen seos jäähdytettiin, laimennettiin vedellä (500 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 200 ml). Yhdistetyt etyyliasetaattikerrokset pestiin vedellä (4 x 500 ml) ja suolavedellä (500 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännökselle suoritettiin kromatografia silikageelissä 1-%:isella metanolilla dikloorimetaanissa, mistä saatiin otsikon mukaista kumimaista yhdistettä, jota käytettiin seuraavassa vaiheessa pidemmälle puhdistamatta.

^{1}H-NMR & ($CDCl_3$)
2,98 (2 H, monimutkainen); 3,36 (3 H, s); 3,70 (3 H, s); 3,95 (2 H, t); 4,07 (1 H, dd); 4,25 (2 H, t); 4,35 (1 H, d); 4,64 (1 H, d); 6,80 (2 H, d); ja 6,95 - 7,45 (11 H, monimutkainen).

Esimerkki 28

3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-(fenyylimetoksi)propaanihappo

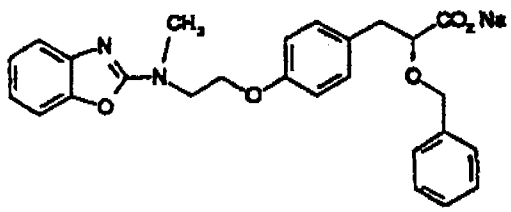


Otsikon mukaista vaahtomaista yhdistettä valmistettiin metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-(fenyylimetoksi)propanoaatistaesimerkissä 2 kuvatun menetelmän suhteen analogisella menetelmällä. Tätä materiaalia käytettiin suoraan suolanmuodostusvaiheessa pidemmälle puhdistamatta.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
3,00 (1 H, dd); 3,10 (1 H, dd); 3,32 (3 H, s); 3,90 (2 H, t); 4,16 (3 H, monimutkainen); 4,45 (1 H, d); 4,67 (1 H, d); 4,75 (1 H, broad, vaihtuva D_2O:n kanssa); 6,78 (2 H, d); ja 6,95 - 7,45 (11 H, monimutkainen).

Esimerkki 29

3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-(fenyylimetoksi)propaanihapon natriumsuola



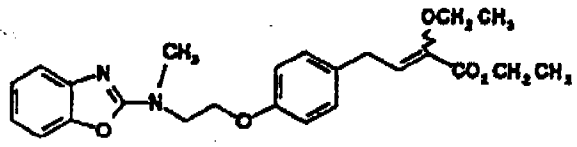
Natriummetoksidia (0,031 g) lisättiin seosta samalla sekoittaen liuokseen, jota jäähdytettiin jäissä ja joka sisälsi 3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-(fenyylimetoksi)propaanihappoa (0,26 g) metanolissa (5 ml). Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 10 minuuttia, jonka jälkeen se laimennettiin eetterillä (10 ml) ja haihdutettiin. Jäännöstä sekoitettiin ja se haihdutettiin uudelleen useita kertoja eetteristä (10 ml kullakin kerralla), kunnes saatiin kiinteää materiaalia. Kiinteä materiaali suodatettiin eetteristä ja kuivattiin vakuumissa 60 °C:ssa 1 viikon ajan, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä, herkästi juoksevaa jauhetta.

^{1}H-NMR δ (DMSO-d_6)

2,67 (1 H, dd); 2,90 (1 H, dd); 3,23 (3 H, s); 3,62 (1 H, dd); 3,88 (2 H, t); 4,15 (1 H, dd); 4,18 (2 H, t); 4,63 (1 H, d); 6,81 (2 H, d); ja 6,95 - 7,45 (11 H, monimutkainen).

Esimerkki 30

Etyyli-(E/Z)-4-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-etoksibut-2-enoaatti

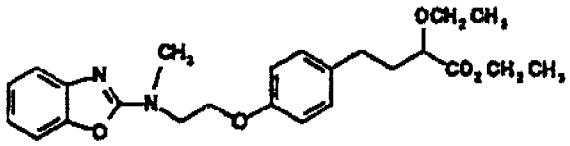


Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä valmistettiin 4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli-etanaalista esimerkisssä 6 kuvatun menetelmän suhteen analogisella menetelmällä ja se eristettiin kaksoissidos-isomeereistä suhteessa 1 : 1 muodostuneena seoksena.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
1,25 - 1,50 (6 H, monimutkainen); 3,34 (3 H, s); 3,50 (0,5 x 2 H, d); 3,72 (2 H, t); 3,90 (3 H, monimutkainen); 4,20 - 4,35 (4 H, monimutkainen); 5,29 (0,5 H, t); 6,36 (0,5 H, t); 6,78 (2 H, d); ja 6,90 - 7,40 (6 H, monimutkainen).

Esimerkki 31

Etyyli-4-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-etoksibutanoaatti

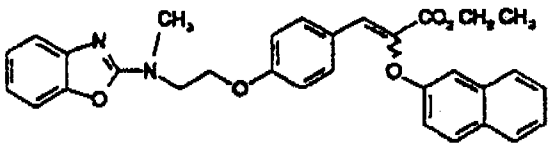


Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä valmistettiin etyyli-(E/Z)-4-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-etoksibut-2-enoaatista esimerkissä 8 kuvattua menetelmää muistuttavalla menetelmällä käyttäen liuottimena etanolia.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
1,26 (6 H, monimutkainen); 1,97 (2 H, q); 2,68 (2 H, monimutkainen); 3,35 (3 H, s); 3,37 (1 H, monimutkainen); 3,63 (1 H, monimutkainen); 3,75 (1 H, t); 3,94 (2 H, t); 4,15 - 4,25 (4 H, monimutkainen); 6,81 (2 H, d); ja 6,95 - 7,40 (6 H, monimutkainen).

Esimerkki 32

Etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyli-amino]etoksi]fenyyli]-2-(2-naftyylioksi)propenoaatti

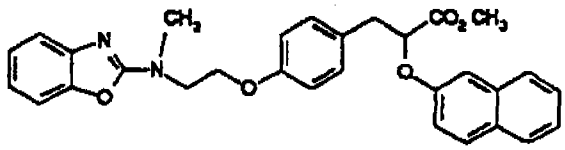


Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä eristettiin kaksoissidosisomeereistä suhteessa 1 : 1 muodostuneena seoksena, kun trietyyli-2-naftyylioksifosfonoasetaatti oli saatettu reagoimaan 4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]bentsaldehydin kanssa esimerkissä 6 kuvatun menettelyn suhteen analogisella tavalla.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
1,02 ja 1,15 (3 H:n ja $OCH_2\underline{CH_3}$-triplettisignaalien yhdistelmä); 3,27 ja 3,33 (3 H:n ja NMe-singlettien yhdistelmä); 3,90 (2 H, monimutkainen); 4,05 - 4,30 (4 H, monimutkainen); ja 6,75 - 7,80 (16 H, monimutkainen).

<u>Esimerkki 33</u>

Metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-(2-naftyylioksi)propanoaatti

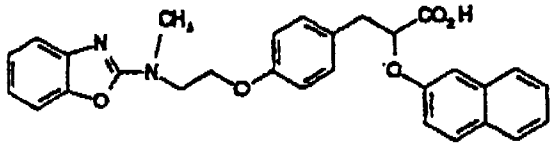


Otsikon mukaista tahmeassa muodossa olevaa yhdistettä saatiin etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-(2-naftyylioksi)propenoaatista esimerkissä 25 kuvatun menetelmän suhteen analogisella menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
3,23 (2 H, app d); 3,31 (3 H, s); 3,70 (3 H, s); 3,90 (2 H, t); 4,21 (2 H, t); 4,91 (1 H, dd); 6,81 (2 H, d); ja 6,90 - 7,80 (13 H, monimutkainen).

Esimerkki 34

3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-(2-naftyylioksi)propaanihappo



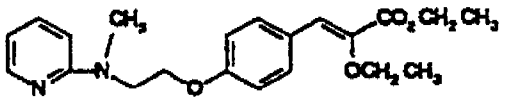
Otsikon mukaista yhdistettä, jonka sp. oli 162 - 4 °C (metanoli), valmistettiin metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-(2-naftyylioksi)propanoaatista esimerkissä 2 kuvatun menettelyn suhteen analogisella tavalla.

^{1}H-NMR δ (DMSO-d_6)

3,17 (2 H, monimutkainen); 3,19 (3 H, s); 3,87 (2 H, t); 4,21 (2 H, t); 5,03 (1 H, dd); 6,85 (2 H, d); 6,90 - 7,50 (10 H, monimutkainen); 7,72 (1 H, d); 7,79 (2 H, d); ja 13,10 (1 H, br vaihtuva D_2O:n kanssa).

Esimerkki 35

Etyyli-(Z)-2-etoksi-3-[4-[2-[N-metyyli-N-(2-pyridyyli)-amino]etoksi]fenyyli]-propenoaatti



Trietyyli-2-etoksifosfonoasetaattia (3,44 g) liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (25 ml) ja liuos lisättiin hitaasti tetrahydrofuraaniin tehtyyn suspensioon, joka sisälsi natriumhydridiä (60-%:inen dispersio mineraaliöljyssä; 0,56 g) ja jota pidettiin argonatmosfäärissä, sitä samalla sekoittaen ja jäissä jäähdyttäen. Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia, minkä jälkeen siihen lisättiin liuosta, joka sisälsi 4-[2-[N-metyyli-N-(2-pyridyyli)amino]-etoksi]bentsaldehydiä (eurooppalainen patenttihakemusjulkaisu nro EP 0 306 228) (3,29 g) tetrahydrofuraanissa (30 ml).

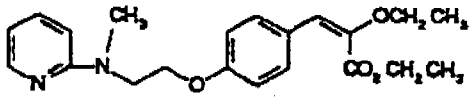
Seoksen annettiin lämmetä 22 tunnin aikana huoneenlämpöön sitä samalla sekoittaen, jonka jälkeen se väkevöitiin vakuumissa. Jäännös suspendoitiin veteen (300 ml), uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 300 ml), ja yhdistetyt etyyliasetaattiliuokset pestiin vedellä (500 ml) ja suolavedellä (500 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäljelle jääneelle kumimaiselle tuotteelle suoritettiin kromatografia silikageelissä käyttäen eluaattina 20-%:ista etyyliasetaattia heksaanissa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

Kun eluointia kromatografiakolonnista jatkettiin, saatiin enemmän (Z)-isomeeriä sisältävä seos, joka myös sisälsi (E)-alkeeni-isomeeria (ks. esimerkki 36).

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
1,35 (6 H, t); 3,14 (3 H, s); 3,95 (4 H, monimutkainen); 4,21 (2 H, t); 4,28 (2 H, q); 6,50 (2 H, monimutkainen); 6,88 (2 H, d); 6,95 (1 H, s); 7,44 (1 H, monimutkainen); 7,72 (2 H, d); ja 8,15 (1 H, monimutkainen).

Esimerkki 36

Etyyli-(E)-2-etoksi-3-[4-[2-[N-metyyli-N-(2-pyridyyli)-amino]etoksi]fenyyli]-propenoaatti

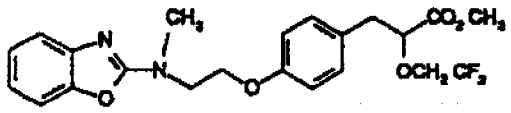


Kaksoissidosisomeerien seokselle, joka oli saatu kromatografiakolonnista esimerkissä 35, suoritettiin kromatografia uudelleen käyttäen tällä kerralla eluaattina 10-%:ista etyyliasetaattia heksaanissa. Ensimmäisenä eluoitui enemmän (Z)-isomeeria, jonka jälkeen eluoitui haluttu öljymäinen (E)-isomeeri.

^{1}H-NMR δ $CDCl_3$)
1,13 (3 H, t); 1,40 (3 H, t); 3,14 (3 H, s); 3,90 (2 H, q); 3,97 (2 H, t); 4,15 (4 H, monimutkainen); 6,06 (1 H, s); 6,55 (2 H, monimutkainen); 6,81 (2 H, d); 7,10 (2 H, d); 7,45 (1 H, monimutkainen); ja 8,15 (1 H, monimutkainen).

Esimerkki 37

Metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-(2-trifluorietoksi)propanoaatti



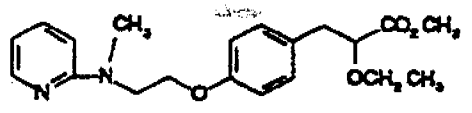
Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä valmistettiin metyyli-3-(4-hydroksifenyyli)-2-(2,2,2-trifluorietoksi)propanoaatista esimerkissä 1 kuvattua menetelmää muistuttavalla menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
3,00 (2 H, monimutkainen); 3,34 (3 H, s); 3,65 (1 H, monimutkainen); 3,72 (3 H, s); 3,94 (2 H, t); 4,00 (1 H, monimutkainen); 4,15 (1 H, dd); 4,24 (2 H, t); 6,81 (2 H, d); ja 6,95 - 7,40 (6 H, monimutkainen).

Massaspektrin (FAB, glyseroli) perusteella MH^+ on 453,1647. $[C_{22}H_{23}F_3N_2O_5]H^+$:n vaatimuksena on 453,1637.

Esimerkki 38

Metyyli-2-etoksi-3-[4-[2-[N-metyyli-N-(2-pyridyyli)amino]-etoksi]fenyyli]-propanoaatti

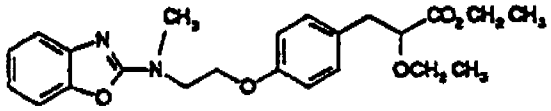


Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä valmistettiin etyyli-(Z)-2-etoksi-3-[4-[2-[N-metyyli-N-(2-pyridyyli)amino]etoksi]fenyyli]propanoaatista esimerkissä 25 kuvattua menetelmää muistuttavalla menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
1,15 (3 H, t); 2,93 (2 H, d); 3,14 (3 H, s); 3,33 (1 H, monimutkainen); 3,56 (1 H, monimutkainen); 3,69 (3 H, s); 3,95 (3 H, monimutkainen); 4,15 (2 H, t); 6,52 (2 H, monimutkainen); 6,81 (2 H, d); 7,11 (2 H, d); 7,42 (1 H, dt); ja 8,13 (1 H, dd).

Esimerkki 39

Etyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-etoksipropanoaatti

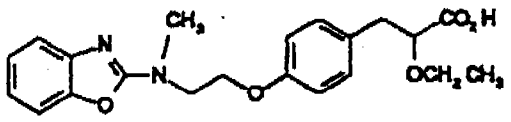


Otsikon mukaista öljymäistä yhdistettä valmistettiin etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-etoksipropenoaatista esimerkissä 8 kuvattua menetelmää muistuttavalla menetelmällä käyttäen liuottimena etanolia.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
1,15 (3 H, t); 1,22 (3 H, t); 2,92 (2 H, d); 3,33 (1 H, monimutkainen); 3,34 (3 H, s); 3,55 (1 H, monimutkainen); 3,94 (3 H, monimutkainen); 4,15 (2 H, q); 4,24 (2 H, t); 6,80 (2 H, d); ja 6,95 - 7,40 (6 H, monimutkainen).

Esimerkki 40

3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-etoksipropaanihappo

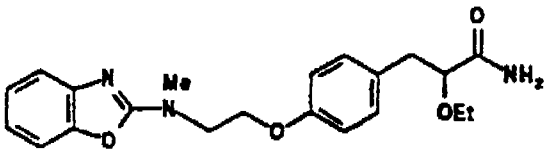


Otsikon mukaista yhdistettä, jonka sp. oli 109 - 110 °C (dikloorimetaani-heksaani), valmistettiin etyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-etoksipropanoaatista esimerkissä 2 kuvattua menetelmää muistuttavalla menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
1,18 (3 H, t); 2,98 (1 H, dd); 3,04 (1 H, dd); 3,32 (3 H, s); 3,45 (1 H, monimutkainen); 3,61 (1 H, monimutkainen); 3,91 (2 H, t); 4,04 (1 H, dd); 4,18 (2 H, t); 5,00 (1 H, br vaihtuva D_2O:n kanssa); 6,80 (2 H, d); ja 6,95 - 7,40 (6 H, monimutkainen).

Esimerkki 41

3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-etoksipropaaniamidi



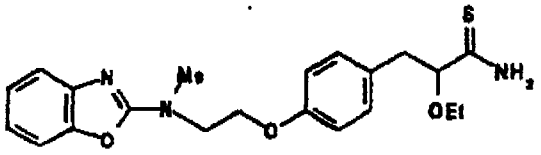
Liuosta, joka sisälsi oksalyylikloridia ja 3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-etoksipropaanihappoa dikloorimetaanissa (5 ml) palautusjäähdytettiin 1½ h, jonka jälkeen se väkevöitiin. Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin ja sitä sekoitettiin vesipitoisessa ammoniakissa 30 minuuttia. Kloroformilla (x 4) suoritetun uuton jälkeen saadut uutteet kuivattiin ja väkevöitiin. Kromatografisesta käsittelystä (dietyylieetterin ja dikloorimetaanin seos) saatiin valkeaa vaahtoa, joka kiteytettiin dietyylieetteristä, ja tuotteen sp. oli 94 - 95 °C.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

1,12 (3 H, t, J = 7); 2,85 (1 H, dd, J = 14, 7,5); 3,07 (1 H, dd, J = 14, 3,5); 3,35 (3 H, s); 3,37 - 3,55 (2 H, m); 3,87 (1 H, dd, J = 7,5, 3,5); 3,94 (2 H, t, J = 5); 4,24 (2 H, t, J = 5); 5,54 (1 H, br s); 6,43 (1 H, br s); 6,79 (2 H, d, J = 8,5); 7,00 (1 H, dt J = 8,1); 7,15 (2 H, d, J = 8,5); 7,1 - 7,1 (1 H, m); 7,24 (1 H, dd, J = 8,1); 7,36 (1 H, d, J = 8,1).

Esimerkki 42

3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-etoksitiopropaaniamidi



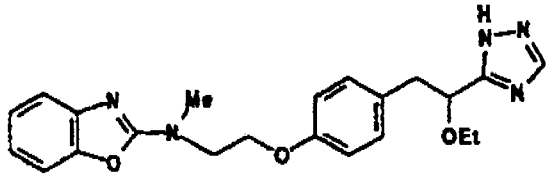
3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-etoksipropaaniamidia (428 mg, 1,1 mmol) suspendoitiin tolueeniin ja seokseen lisättiin Lawesson'in reagenssia (1,1 ekviv.). 3 h palautusjäähdytyksen jälkeen suspensio jäähdytettiin ja yhdistettiin veteen. Kloroformilla (x 3) suoritetun uuton jälkeen saadut uutteet pestiin vesipitoisella ammoniakilla, kuivattiin ja väkevöitiin. Kromatografisesta käsittelystä (metanolin ja dikloorimetaanin seos) saatiin tuotetta valkeana kiinteänä aineena, jonka sp. = 46 - 48 °C.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

1,14 (3 H, t, J = 7); 2,91 (1 H, dd, J = 14,7); 3,25 (1 H, dd, J = 14,3); 3,35 (3 H, s); 3,35 - 3,51 (2 H, m); 3,94 (2 H, t, J = 5); 4,24 (2 H, t, J = 5); 4,30 (1 H, dd, J = 7,3, 5); 6,79 (2 H, d, J = 8,5); 7,01 (1 H, app t, J = 7,5); 7,16 (2 H, d, J = 8,5); 7,13 - 7,2 (1 H, obs, m); 7,25 (1 H, d, J = 7,5); 7,35 (1 H, d, J = 7,5); 7,44 (1 H, br s); 7,72 (1 H, br s).

Esimerkki 43

5-[2-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli)-1-etoksi]etyyli-1,2,4-triatsoli



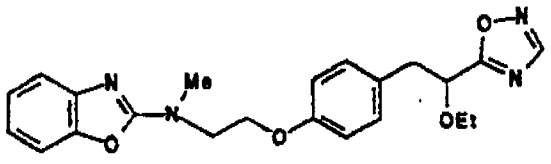
3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-etoksipropaaniamidia (0,562 g, 1,5 mmol) dimetyyliformamididimetyyliasetaalissa kuumennettiin 120 °C:ssa 1½ h, minkä jälkeen seos jäähdytettiin ja väkevöitiin. Jäännös liuotettiin etikkahappoon (4 ml) ja seokseen lisättiin hydratsiinihydraattia (1,1 ekviv.). Kun liuosta oli pidetty 1½ h 100 °C:ssa, se jäähdytettiin, laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin vedellä (x 2) ja natriumvetykarbonaattiliuoksella. Liuoksen kuivauksesta ja väkevöinnistä saadulle jäännökselle suoritettiin kromatografia (metanolin ja dikloorimetaanin seos) ja tästä saatiin tuotetta valkeana kiinteänä aineena, jonka sp. = 127 - 129 °C.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

1,13 (2 H, t, J = 7); 3,09 (2 H, dq, J = 16,6); 3,31 (3 H, s); 3,46 (2 H, q, J = 7); 3,89 - 3,95 (2 H, m); 4,20 (2 H, t, J = 5); 4,75 (1 H, dd, J = 6,5, 5,5); 6,72 (2 H, d, J = 8,5); 6,96 (2 H, d, J = 8,5); 7,01 (1 H, dt, J = 8,1); 7,16 (1 H, dt, J = 8,1); 7,26 (1 H, dd, J = 8,1); 7,33 (1 H, dd, J = 8,1); 8,00 (1 H, s).

Esimerkki 44

5-[2-[4-[2-[N-2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-1-etoksi)etyyli-1,2,4-oksadiatsoli



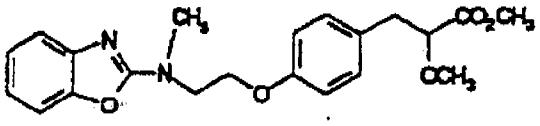
3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-etoksipropaaniamidia (0,7 g, 1,8 mmol) dimetyyliformamididimetyyliasetaalissa (0,6 ml, 4,6 mmol) kuumennettiin 120 °C:ssa 1½ h. Seoksen jäähdyttyä jäännös väkevöitiin ja liuotettiin 70-%:iseen vesipitoiseen etikkahappoon (2 cm^3). Tähän liuokseen lisättiin 5-normaalista kaliumhydroksidia (0,44 ml) ja hydroksyyliamiinihydrokloridia (152 mg) ja seosta sekoitettiin sitten 15 minuuttia. Kun reaktioseos oli laimennettu vedellä, se uutettiin dikloorimetaanilla (x 2) ja uutteet pestiin vedellä, kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin. Tämä jäännös liuotettiin jääetikan ja dioksaanin seokseen (2/2 ml) ja seosta kuumennettiin 90 °C:ssa 1 h ajan. Kun seos oli laimennettu vedellä, tuote uutettiin kloroformilla (x 3), uutteet pestiin vedellä (x 2) ja ne kuivattiin ja väkevöitiin. Kromatografisesta käsittelystä (dietyylieetterin ja heksaanin seos) saatiin tuotetta keltaisena kiinteänä aineena, jonka sp. = 89 - 90 °C.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

1,16 (3 H, t, J = 7); 3,14 (1 H, q, J = 14); 3,18 (1 H, q, J = 14); 3,34 (3 H, s); 3,40 - 3,56 (2 H, m); 3,94 (2 H, t, J = 5); 4,23 (2 H, t, J = 5); 4,75 (1 H, dd, J = 8,6); 6,79 (2 H, d, J = 9); 7,00 (1 H, dt, J = 7,5, 1); 7,07 (2 H, d, J = 9); 7,16 (1 H, dt, J = 7,5, 1); 7,31 (1 H, dd, J = 7,5; 0,5); 7,35 (1 H, dd, J = 7,5, 0,5); 8,37 (1 H, s).

Esimerkki 45

Halutun enantiomeerin suhteen rikastettu metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-metoksipropanoaatti

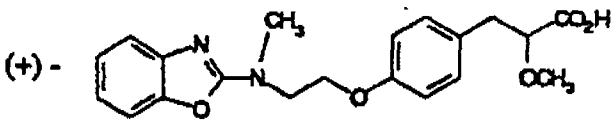


Rhizopus delemarista peräisin olevaa lipaasia (680 mg, ex Biocatalysts Ltd.) sekoitettiin deionisoidussa vedessä (380 ml) ja seoksen pH säädettiin arvoon 7,0. Tähän ympäris-

tön lämpötilassa (23 °C) olevaan seokseen lisättiin liuosta, joka sisälsi raseemista metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-metoksipropanoaattia (1 g) asetonissa (20 ml). Tulokseksi saatua reaktioseosta sekoitettiin ja sen pH pidettiin arvossa 7,0 automaattisella titrauksella 0,1-molaarisella natriumhydroksidiliuoksella. Kun reaktioseokseen oli lisätty 66-%:inen mooliekvivalenttimäärä emästä, siihen lisättiin kloorivetyhappoa liuoksen pH:n säätämiseksi arvoon 2,0 ja tuotteet uutettiin dikloorimetaaniin. Orgaanisen faasin uuttaminen 50-%:isella kylläisellä natriumvetykarbonaattiliuoksella poisti happamen tuotteen ja vedellä pestystä ja kuivatusta (magnesiumsulfaatti) orgaanisesta faasista saatin tämän haihdutuksen jälkeen saannoksi 350 mg metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-metoksipropanoaattia öljynä, jossa enantiomeerien suhde oli 5 : 95 määritettynä kiraalisella HPLC-määrityksellä. Emäksinen vesipitoinen uute tehtiin happameksi lisäämällä siihen kloorivetyhappoa ja se uutettiin takaisin dikloorimetaaniin, josta kuivauksen ja haihdutuksen jälkeen saatiin 3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-metoksipropaanihappoa valkeana kiinteänä aineena. Tätä happoa sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 3 tuntia metanolissa, joka oli tehty etukäteen kylläiseksi HCl:n suhteen ja tuloksena oleva metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-metoksipropanoaatti, jonka enantiomeerien suhde HPLC:llä määritettynä oli 70 : 30, otettiin talteen uuttamalla. Metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-metoksipropanoaatin enantiomeerien suhteet määritettiin HPLC:llä kiraalisessa AGP-kolonnissa, jossa eluointiin käytettiin 12-%:ista asetonitriiliä 0,01-molaarisessa natriumdivetyfosfaattiliuoksessa, jonka pH oli 7,0, havaitsemalla tuotteet seuraamalla UV-absorptiota 245 nm:n kohdalta. Enantiomeerien suhteet on ilmoitettu eluoitumisjärjestyksessä.

Esimerkki 46

(+)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-metoksipropaanihappo

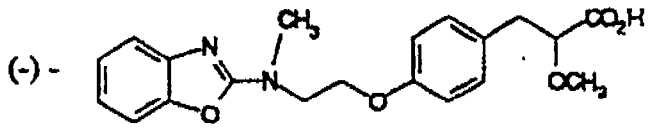


Lipaasia, joka oli peräisin Rhizopus delemarista (300 mg, ex Biocatalysts Ltd.) sekoitettiin deionisoidussa vedessä (125 ml) ja seoksen pH säädettiin arvoon 7,0. Tähän seokseen lisättiin ympäristön lämpötilassa (23 °C) liuosta, joka sisälsi metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyli-amino]etoksi]fenyyli]-2-metoksipropanoaattia (690 mg) (enantiomeerien suhde 8 : 92, valmistettuna esimerkin 1 mukaisesti) asetonissa (5 ml). Tulokseksi saatua reaktio-seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa ja pH-arvo pidettiin 7,0:ssa automaattisella titrauksella 0,1-molaari-sella natriumhydroksidiliuoksella, kunnes hydrolyysi oli mennyt loppuun. Reaktioseokseen lisättiin 0,1-molaarista natriumhydroksidiliuosta reaktioseoksen pH:n säätämiseksi arvoon 10,5, jonka jälkeen se pestiin dikloorimetaanilla. Vesipitoinen faasi tehtiin happameksi kloorivetyhapolla siten, että sen pH-arvoksi tuli 1 ja happo uutettiin di-kloorimetaaniin, pestiin, kuivattiin (magnesiumsulfaatti) ja haihdutettiin. Tulokseksi saatu kiinteä aine trituroitiin heksaanilla, mistä saatiin saannoksi 490 mg (+)3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksifenyyli]-2-metoksipropaanihappoa valkeana kiinteänä aineena;, jonka sp. oli 121 - 123 °C; enantiomeerien suhde 92 : 8 (HPLC-määri-tyksen perusteella); $[a]_D$ 25 +13°, MeOH, c 0,5. 3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-metoksipropaanihapon enantiomeerien suhteet määritettiin HPLC:llä kiraalisessa AGP-kolonnissa eluoimalla 4,8-%:isella asetonitriilillä 0,01-molaarisessa natriumdivetyfosfaatti-liuoksessa, jonka pH oli 7,0, ja havaitsemalla tuotteet

seuraamalla UV-absorptiota 245 nm:n kohdalta. Enantiomeerien suhteet on ilmoitettu eluoitumisjärjestyksessä.

Esimerkki 47

(-)-3-[4-[7-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-metoksipropaanihappo

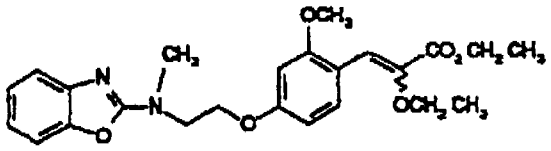


Lipaasia, joka oli peräisin Rhizopus delemarista (500 mg, ex Biocatalysts Ltd.) sekoitettiin deionisoidussa vedessä (380 ml) ja seoksen pH säädettiin arvoon 7,0. Tähän seokseen lisättiin ympäristön lämpötilassa (23 °C) liuosta, joka sisälsi metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi)fenyyli]-2-metoksipropanoaattia (950 mg) (saatu talteen uudelleenesteröimällä esimerkin 1 mukaisesti valmistettu happo) asetonissa (20 ml). Tulokseksi saatua reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa ja pH pidettiin arvossa 7,0 automaattisella titrauksella 0,1-molaarisella natriumhydroksidiliuoksella, kunnes emästä oli lisätty reaktioseokseen 32-%:inen mooliekvivalenttimäärä, minkä jälkeen siihen lisättiin kloorivetyhappoa liuoksen pH:n säätämiseksi arvoon 2,0 ja tuotteet uutettiin dikloorimetaaniin. Orgaanisen faasin uutto 50-%:isella kylläisellä natriumvetykarbonaattiliuoksella poisti happamen tuotteen ja vedellä pestystä ja kuivatusta (magnesiumsulfaatti) orgaanisesta faasista saatiin haihdutuksen jälkeen talteen 543 mg esteriä. Vesipitoinen faasi tehtiin happameksi kloorivetyhapolla siten, että sen pH-arvoksi tuli 1 ja happo uutettiin dikloorimetaaniin, pestiin, kuivattiin (magnesiumsulfaatti) ja haihdutettiin. Tulokseksi saatu kiinteä aine trituroitiin heksaanilla, mistä saatiin 256 mg (-)3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-metoksipropaanihappoa valkeana kiinteänä aineena, jonka sp. oli 116 - 119 °C; enantiomeerien suhde oli 7 : 93 (HPLC-määri-

tyksen perusteella); $[a]_D^{25}$ -10°, MeOH, c 0,55. Enantiomeerien suhteen määritys HPLC:n avulla oli esimerkissä 46 kuvatun määrityksen mukainen.

Esimerkki 48

Etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-2-metoksifenyyli]-2-etoksipropenoaatti



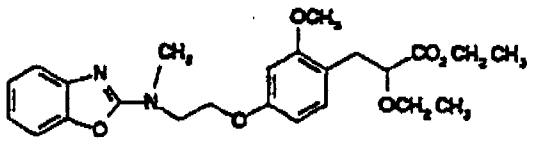
Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä saatiin kaksoissidosisomeereistä suhteessa 66 : 34 muodostuneena seoksena, kun trietyyli-2-etoksifosfonoasetaatti oli saatettu reagoimaan 4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-2-metoksibentsaldehydin kanssa esimerkissä 6 kuvatun menettelyn suhteen analogisella tavalla.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

1,09 ja 1,25 - 1,45 (6 H:n ja OCH_2CH_3-triplettien yhdistelmä); 3,35 (3 H, s); 3,75 ja 3,80 (3 H:n ja OMe-singlettien yhdistelmä); 3,87 - 4,40 (8 H, monimutkainen); 6,06 (0,34 H, E-olefiinisingletti) ja 6,40 - 8,18 (7,66 H, monimutkainen, aromaattiset protonit ja Z-olefiini).

Esimerkki 49

Etyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]-2-metoksifenyyli]-2-etoksipropanoaatti



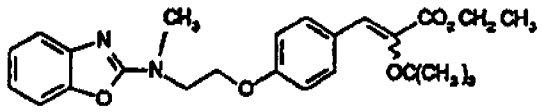
Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä valmistettiin etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-

etoksi]-2-metoksifenyyli]-2-etoksipropenoaatistaesimerkissä 8 kuvatun menettelyn suhteen analogisella tavalla.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
1,10 - 1,40 (6 H, monimutkainen); 2,94 (2 H, monimutkainen); 3,34 (3 H, s); 3,35 (1 H, monimutkainen); 3,55 (1 H, monimutkainen); 3,76 (3 H, s); 3,93 (2 H, t); 4,10 (1 H, dd); 4,13 (2 H, q); 4,24 (2 H, t); 6,39 (2 H, monimutkainen) ja 6,95 - 7,40 (5 H, monimutkainen).

Esimerkki 50

Etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli-2-tert-butoksipropenoaatti

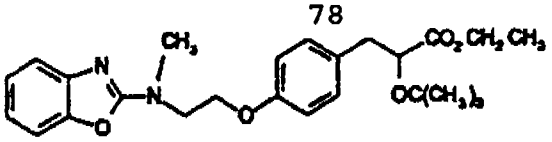


Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä saatiin Z- ja E-kaksoissidosisomeereistä suhteessa 76 : 24 muodostuneena seoksena, kun trietyyli-2-tert-butoksifosfonoasetaatti oli saatettu reagoimaan 4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]bentsaldehydin kanssa esimerkissä 6 kuvatun menettelyn suhteen samanlaisella menettelyllä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
1,18 ja 1,35 (3 H:n ja OCH_2CH_3-triplettisignaalien yhdistelmä); 1,27 ja 1,34 (9 H:n ja OBu^t-singlettien yhdistelmä); 3,34 ja 3,35 (3 H:n ja NMe-singlettien yhdistelmä); 3,95 (2 H, monimutkainen); 4,10 - 4,28 (4 H, monimutkainen); 6,53 (0,24 H, s, E-olefiini) ja 6,75 - 7,80 (8,76 H, monimutkainen, Z-olefiinin ja aromaattisen osan protonit).

Esimerkki 51

Etyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-tert-butoksipropanoaatti

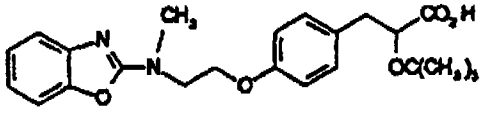


Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä valmistettiin etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-tert-butoksipropenoaatista esimerkissä 25 kuvatun menetelmän suhteen analogisella menetelmällä. Tässä materiaalissa esiintyi kontaminanttina jonkin verran vastaavaa metyyliesteriä ja seosta käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa sitä pidemmälle puhdistamatta.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
0,91 (9 H, s); 1,24 (3 H, t); 2,85 (2 H, monimutkainen); 3,34 (3 H, s); 3,93 (2 H, t); 4,03 (1 H, dd); 4,16 (2 H, q); 4,23 (2 H, t); 6,79 (2 H, d) ja 6,95 - 7,40 (6 H, monimutkainen).

Esimerkki 52

3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-tert-butoksipropaanihappo

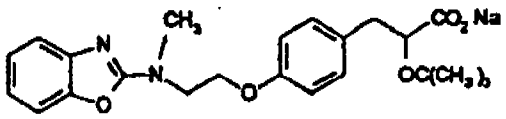


Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä valmistettiin etyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-tert-butoksipropanoaatista esimerkissä 2 kuvattua menetelmää muistuttavalla menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
1,04 (9 H, s); 2,84 (1 H, dd); 2,98 (1 H, dd); 3,34 (3 H, s); 3,93 (2 H, t); 4,13 (1 H, dd); 4,21 (2 H, t); 6,79 (2 H, d); 6,95 - 7,40 (6 H, monimutkainen) ja 7,45 (1 H, broad, vaihtuva D_2O:n kanssa).

Esimerkki 53

3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-tert-butoksipropaanihapon natriumsuola



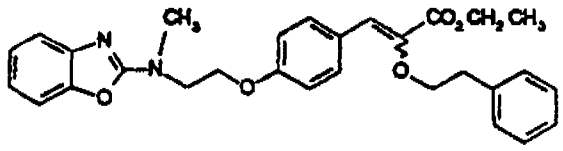
Natriumhydridiä (60-%:ista dispersiota mineraaliöljyssä, 50 mg) lisättiin metanoliin (10 ml) valmistettuun liuokseen, joka sisälsi 3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-tert-butoksipropaanihappoa (0,496 g), seosta samalla sekoittaen ja jäissä jäähdyttäen. Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 10 minuuttia, se väkevöitiin vakuumissa ja laimennettiin uudelleen dietyylieetterillä (40 ml). Tulokseksi saatu kiinteä aine suodatettiin ja kuivattiin, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä, jonka sp. oli >250 °C.

^{1}H-NMR δ (DMSO-d6)

0,85 (9 H, s); 2,43 (1 H, dd); 2,73 (1 H, dd); 3,21 (3 H, s); 3,55 (1 H, dd); 3,86 (2 H, t); 4,19 (2 H, t); 6,77 (2 H, d) ja 6,95 - 7,40 (6 H, monimutkainen).

Esimerkki 54

Etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-(2-fenyylietoksi)propenoaatti

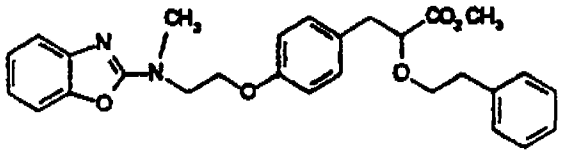


Otsikon mukaista yhdistettä, Z : E -kaksoissidosisomeereistä suhteessa 71 : 29 muodostunutta seosta, saatiin trietyyli-2-(2-fenyylietoksi)fosfonoasetaatista esimerkissä 6 kuvattua menetelmää muistuttavalla menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
1,14 ja 1,34 (3 H:n ja OCH_2CH_3-triplettisignaalien yhdistelmä); 3,05 (2 H, monimutkainen); 3,33 ja 3,34 (3 H:n ja NMe-signaalien yhdistelmä); 3,95 - 4,30 (8 H, monimutkainen); 6,07 (0,29 H, E-olefiinin singletti) ja 6,70 - 7,55 (13,71 H, monimutkainen, Z-olefiinin ja aromaattisen osan protonit).

Esimerkki 55

Metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-(2-fenyylietoksi)propanoaatti

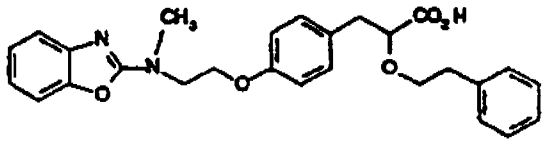


Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä saatiin etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-(2-fenyylietoksi)propenoaatista esimerkissä 25 kuvattua menetelmää muistuttavalla menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
2,84 (2 H, t); 2,93 (2 H, monimutkainen); 3,34 (3 H, s); 3,43 (1 H, monimutkainen); 3,68 (3 H, s); 3,77 (1 H, monimutkainen); 3,94 (3 H, monimutkainen); 4,23 (2 H, t); 6,77 (2 H, d) ja 6,95 - 7,40 (11 H, monimutkainen).

Esimerkki 56

3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-(2-fenyylietoksi)propaanihappo

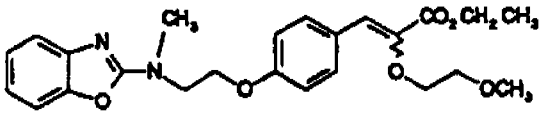


Otsikon mukaista yhdistettä, jonka sp. oli 131 - 3 °C (dikloorimetaani-heksaani), saatiin metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-(2-fenyylietoksi)propanoaatista esimerkissä 2 kuvattua menetelmää muistuttavalla menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
2,85 (2 H, t); 2,93 (1 H, dd); 3,04 (1 H, dd); 3,32 (3 H, s); 3,57 (1 H, monimutkainen); 3,77 (1 H, monimutkainen); 3,91 (2 H, t); 4,02 (1 H, dd); 4,17 (2 H, t); 6,10 (1 H, broad, vaihtuva D_2O:n kanssa); 6,77 (2 H, d) ja 6,95 - 7,40 (11 H, monimutkainen).

Esimerkki 57

Etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-(2-metoksietoksi)propenoaatti

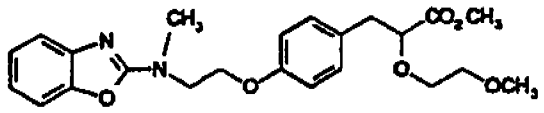


Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä saatiin Z : E -kaksoissidosisomeereistä suhteessa 76 : 24 muodostuneena seoksena trietyyli-2-(2-metoksietoksi)fosfonoasetaatista esimerkissä 6 kuvattua menetelmää muistuttavalla menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
1,12 ja 1,35 (3 H:n ja OCH_2CH_3-triplettien yhdistelmä); 3,35 - 3,45 (6 H:n signaalien ja NMe- ja OMe-singlettien monimutkainen yhdistelmä); 3,67 ja 3,72 (2 H:n ja OCH_2CH_2OMe-signaalien monimutkainen yhdistelmä); 3,90 - 4,35 (8 H, monimutkainen); 6,15 (0,24 H, E-olefiinisingletti) ja 6,80 - 7,80 (8,76 H, monimutkainen).

Esimerkki 58

Metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-(2-metoksietoksi)propanoaatti

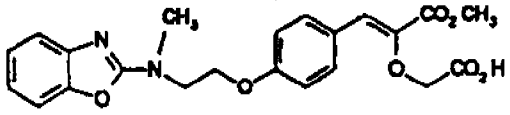


Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä valmistettiin etyyli-(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-(2-metoksietoksi)propenoaatistaesimerkissä 25 kuvattua menetelmää muistuttavalla menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
2,95 (2 H, monimutkainen); 3,29 (3 H, s); 3,34 (3 H, s); 3,47 (3 H, monimutkainen); 3,68 (1 H, monimutkainen); 3,69 (3 H, s); 3,93 (2 H, t); 4,06 (1 H, dd); 4,23 (2 H, t); 6,79 (2 H, d) ja 6,95 - 7,40 (6 H, monimutkainen).

Esimerkki 59

Metyyli-(Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyli-amino]etoksi]fenyyli]-2-(karboksimetoksi)propenoaatti



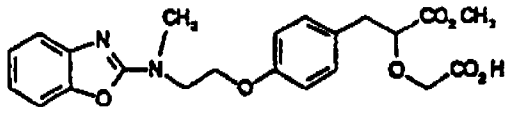
Seosta, joka sisälsi natriumhydridiä (60-%:inen dispersio mineraaliöljyssä, 0,30 g), dimetyylidiglykolaattia (0,81 g) ja 4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-bentsaldehydiä (2,22 g) kuivassa bentseenissä (50 ml), sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Seokseen lisättiin etikkahappoa (1 ml) ja se yhdistettiin jääveteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt etyyliasetaattikerrokset pestiin vedellä, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Tulokseksi saadulle öljylle suoritettiin kromatografia silikageelissä käyttäen 2-%:ista metanolia dikloorimetaanissa, ja

tuote, jonka sp. oli 111 - 112 °C, kiteytettiin etyyliasetaatista.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
3,34 (3 H, s); 3,83 (3 H, s); 3,95 (2 H, t); 4,25 (2 H, t); 4,51 (2 H, s); 6,85 - 7,50 (9 H, monimutkainen) ja 9,40 (1 H, broad, vaihtuva D_2O:n kanssa).

Esimerkki 60

Metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-(karboksimetoksi)propanoaatti

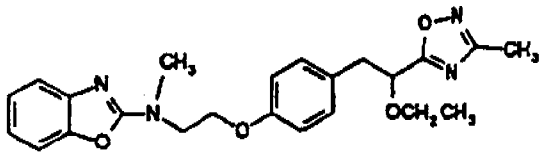


Otsikon mukaista yhdistettä, jonka sp. oli 154 - 155 °C, valmistettiin metyyli-(Z)-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-(karboksimetoksi)propenoaatista esimerkissä 8 kuvattua menetelmää muistuttavalla menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
2,95 (1 H, dd); 3,09 (1 H, dd); 3,31 (3 H, s); 3,75 (3 H, s); 3,93 (2 H, monimutkainen); 4,07 (2 H, s); 4,20 (3 H, monimutkainen); 6,79 (2 H, d) ja 6,95 - 7,40 (7 H, monimutkainen, pienenee 6 H:ksi ravisteltaessa D_2O:n kanssa).

Esimerkki 61

S-[2-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-1-etoksietyyli]-3-metyyli-1,2,4-oksadiatsoli



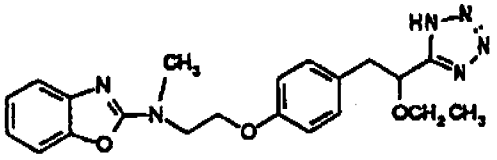
Otsikon mukaista yhdistettä, jonka sp. oli 61 - 62 °C, valmistettiin esimerkissä 44 kuvatun menettelyn suhteen

analogisella tavalla käyttäen N,N-dimetyyliformamidi-dimetyyliasetaalin tilalla N,N-dimetyyliasetamididimetyyli-asetaalia.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
1,15 (3 H, t); 2,39 (3 H, s); 3,12 (1 H, q); 3,14 (1 H, q); 3,35 (3 H, s); 3,35 - 3,60 (2 H, m); 3,94 (2 H, t); 4,23 (2 H, t); 4,65 (1 H, dd); 6,79 (2 H, d) ja 7,00 - 7,36 (6 H, monimutkainen).

Esimerkki 62

5-[2-[4-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-1-etoksietyyli]-1,2,3,4-(1H)-tetratsoli

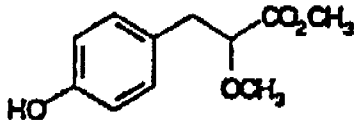


Natriumatsidia (0,76 g) ja trimetyylisilyylikloridia (1 ml) lisättiin liuokseen, joka sisälsi 3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-2-etoksipropaani-nitriiliä (0,85 g) N,N-dimetyyliformamidissa (30 ml). Seosta palautusjäähdytettiin 4 päivää, se jäähdytettiin, yhdistettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt etyyliasetaattikerrokset pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelissä käyttäen liuottimena 1-%:ista metanolia eetterissä, mistä saatiin valkeana vaahtona otsikon mukaista yhdistettä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
1,13 (3 H, t); 3,13 (2 H, dd); 3,22 (3 H, s); 3,51 (2 H, dq); 3,88 (2 H, t); 4,15 - 4,20 (2 H, m); 4,99 (1 H, t); 6,22 (2 H, d); 6,80 (2 H, d); 7,04 (1 H, dt); 7,16 (1 H, dt) ja 7,25 - 7,31 (2 H, m).

Menetelmä 1

Etyyli-3-(4-hydroksifenyyli)-2-metoksipropanoaatti



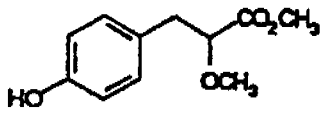
Liuos, joka sisälsi etyyli-2-diatso-3-(4-hydroksifenyyli)-propanoaattia [c.f. Takamura, N. ja Mizoguchi, T., Tetrahedron Lett. (1971) 4495] (8,8 g) bentseenissä (40 ml), lisättiin 30 minuutin aikana seosta samalla sekoittaen seokseen, jota pidettiin palautusjäähdytysolosuhteissa ja joka sisälsi rodium(II)asetaattidimeeriä (10 mg), metanolia (7,9 ml) ja bentseeniä (50 ml). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen vielä 30 minuuttia, jonka jälkeen sen annettiin jäähtyä yön yli huoneenlämpöön, minkä jälkeen se pestiin vedellä (2 x 200 ml). Bentseeniliuos kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin ja jäljelle jääneelle öljylle suoritettiin kromatografia kaksi kertaa silikageelissä, käyttäen eluaattina ensin 20-%:ista etyyliasetaattia heksaanissa ja sitten 4-%:ista etyyliasetaattia dikloorimetaanissa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

1,22 (3 H, t); 2,94 (2 H, d); 3,35 (3 H, s); 3,94 (1 H, t); 4,20 (2 H, q); 5,73 (1 H, vaihtuva D_2O:n kanssa); 6,75 (2 H, d); ja 7,15 (2 H, d).

Menetelmä 2

Metyyli-3-(4-hydroksifenyyli)-2-metoksipropanoaatti



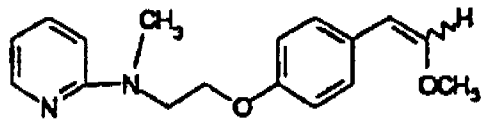
Liuos, joka sisälsi metyyli-2-diatso-3-(4-hydroksifenyyli)-propanoaattia [cf. Tetrahedron Lett. (1971) 4495] (8,58 g)

metanolissa (120 ml), lisättiin 10 minuutin aikana huoneenlämmössä typpiatmosfäärissä seokseen, joka sisälsi rodium-(II)asetaattidimeeriä (0,18 g) metanolissa (50 ml). Tulokseksi saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 5 h, sen annettiin jäädä paikoilleen huoneenlämpöön 15 h ajaksi ja se väkevöitiin sitten vakuumissa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (500 ml), pestiin vedellä (3 x 300 ml) ja suolavedellä (500 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Tulokseksi saadulle kumimaiselle materiaalille suoritettiin kromatografia silikageelissä käyttäen eluointiin gradienttia, jonka koostumusta muutettiin 4-%:isesta etyyliasetaatista 6-%:iseksi etyyliasetaatiksi dikloorimetaanissa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä, jonka sp. oli 61 - 3 °C.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
2,95 (2 H, d); 3,40 (3 H, s); 3,75 (3 H, s); 4,00 (1 H, t); 6,30 (1 H, broad, vaihtuva D_2O:n kanssa); 6,80 (2 H, d); ja 7,15 (2 H, d).

Menetelmä 3

(E/Z)-1-metoksi-2-[4-[2-[N-metyyli-N-(2-pyridyyli)amino]-etoksi]-fenyyli]eteeni



Metoksimetyylitrifenyylifosfoniumkloridia (12,34 g) suspendoitiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (200 ml), jäähdytettiin -10 °C:een ja seosta sekoitettiin typpiatmosfäärissä samalla kun siihen lisättiin litiumdi-isopropyyliamidin liuosta (2,0-molaarinen liuos heptaanin, tetrahydrofuraanin ja etyylibentseenin seoksessa; 13,5 ml) noin 5 minuutin aikana. Tulokseksi saadun seoksen annettiin lämmetä 10 °C:een ja sitä sekoitettiin tässä lämpötilassa yhden tunnin ajan. Seokseen lisättiin liuosta, joka sisälsi 4-[2-[N-metyyli-N-

(2-pyridyyli)amino]etoksi]bentsaldehydiä (eurooppalainen patenttihakemusjulkaisu nro 0 306 228) (4,60 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (75 ml) ja jota pidettiin 10 °C:ssa, ja seosta sekoitettiin sitten huoneenlämmössä 4,5 h. Liuotin haihdutettiin, jäännös suspendoitiin veteen (600 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 250 ml). Yhdistetyt dikloorimetaaniliuokset pestiin vedellä (3 x 1 l) ja suolavedellä (1 l), kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännökselle suoritettiin kromatografia silikageelissä käyttäen eluointiin 1,5-%:ista metanolia dikloorimetaanissa, mistä saatiin otsikon mukaista kumimaista yhdistettä kaksoissidosisomeereistä suhteessa 1 : 1 muodostuneena seoksena.

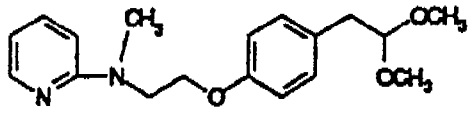
^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

(Z)-alkeeni: 3,12 (3 H, s); 3,72 (3 H, s); 3,94 (2 H, t); 4,14 (2 H, t); 5,14 (1 H, d, J = 7,0 Hz); 6,01 (1 H, d, J = 7,0 Hz); 6,48 (2 H, monimutkainen); 6,80 (2 H, d); 7,11 (2 H, d); 7,45 (1 H, monimutkainen); ja 8,15 (1 H, dd),

(E)-alkeeni: 3,12 (3 H, s); 3,63 (3 H, s); 3,94 (2 H, t); 4,15 (2 H, t); 5,74 (1 H, d, J = 12,9 Hz); 6,49 (2 H, monimutkainen); 6,80 (2 H, d); 6,88 (1 H, d, J = 12,9 Hz); 7,45 (3 H, monimutkainen); ja 8,15 (1 H, dd).

Menetelmä 4

1,1-dimetoksi-2-[4-[2-[N-metyyli-N-(2-pyridyyli)amino]-etoksi]fenyyli]etaani



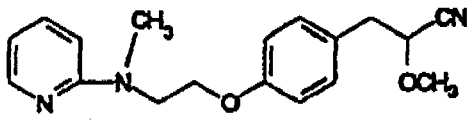
Seosta, joka sisälsi (E/Z)-1-metoksi-2-[4-[2-[N-metyyli-N-(2-pyridyyli)amino]-etoksi]fenyyli]eteeniä (2,80 g), p-tolueenisulfonihappomonohydraattia (1,90 g) ja metanolia (150 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 20,75 h, jonka jälkeen se jäähdytettiin ja haihdutettiin. Jäännös liuotet-

tiin etyyliasetaattiin (200 ml), pestiin kylläisellä natriumvetykarbonaattiliuoksella (200 ml) ja suolavedellä (200 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä käytettiin seuraavassa vaiheessa puhdistamattomana.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
2,85 (2 H, d); 3,15 (3 H, s); 3,33 (6 H, s); 3,98 (2 H, t); 4,20 (2 H, t); 4,49 (1 H, t); 6,50 - 7,50 (7 H, monimutkainen); ja 8,20 (1 H, dd).

Menetelmä 5

2-Metoksi-3-[4-[2-[N-metyyli-N-(2-pyridyyli)amino]etoksi]-fenyyli]propaaninitriili

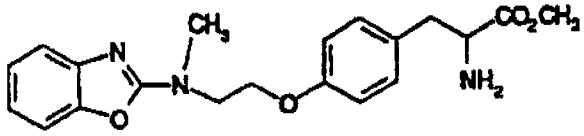


Trimetyylisilyylisyanidia (3,4 ml) lisättiin huoneenlämmössä pisaroittain liuokseen, joka sisälsi 1,1-dimetoksi-2-[4-[2-[N-metyyli-N-(2-pyridyyli)amino]etoksi]fenyyli]etaania (2,64 g) dikloorimetaanissa (70 ml). Seosta sekoitettiin samalla kun siihen lisättiin booritrifluoridieteraattia (0,3 ml) ja sekoitusta jatkettiin huoneenlämmössä 1,5 h, minkä jälkeen seokseen lisättiin vielä uusi erä booritrifluoridieteraattia (1 ml). Kun seoksen oli annettu olla paikoillaan vielä 2 tuntia, se laimennettiin dikloorimetaanilla (100 ml) ja pestiin kylläisellä natriumvetykarbonaattiliuoksella (2 x 300 ml), vedellä (2 x 300 ml) ja suolavedellä (300 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännökselle suoritettiin kromatografia silikageelissä käyttäen eluaattina 1-%:ista metanolia dikloorimetaanissa, mistä saatiin otsikon mukaista kumimaista yhdistettä, jota käytettiin pidemmälle puhdistamatta.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
3,04 (2 H, d); 3,14 (3 H, s); 3,46 (3 H, s); 3,96 (2 H, t); 4,16 (3 H, monimutkainen); 6,55 (2 H, monimutkainen); 6,94 (2 H, d); 7,15 (2 H, d); 7,45 (1 H, td); ja 8,15 (1 H, dd).

Menetelmä 6

Metyyli-2-amino-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]propanoaatti

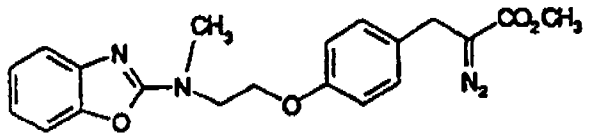


Natriumhydridiä (60-%:inen dispersio öljyssä; 1,00 g) lisättiin erinä tyrosiinimetyyliesterin (3,90 g) liuokseen kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (70 ml) typpiatmosfäärissä seosta samalla sekoittaen. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuuttia, minkä jälkeen siihen lisättiin 2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etanolimetaanisulfonyyliesterin (eurooppalainen patenttihakemusjulkaisu nro 0 306 228) (5,90 g) liuosta kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (30 ml). Seosta kuumennettiin 6 h 100 °C:ssa, se jäähdytettiin, laimennettiin jäävedellä (500 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 250 ml). Yhdistetyt etyyliasetaattikerrokset pestiin suolavedellä (2 x 1 l), kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännökselle suoritettiin kromatografia silikageelissä käyttäen eluaattina 5-%:ista metanolia dikloorimetaanissa, mistä saatiin öljyä. Tämä kiteytettiin etyyliasetaatista, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä, jonka sp. oli 95 - 6 °C.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
1,45 (2 H, br, vaihtuva D_2O:n kanssa); 2,81 (1 H, dd); 3,01 (1 H, dd); 3,33 (3 H, s); 3,67 (1 H, dd); 3,70 (3 H, s); 3,95 (2 H, t); 4,25 (2 H, t); 6,83 (2 H, d); ja 6,95 - 7,40 (6 H, monimutkainen).

Menetelmä 7

Metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-diatsopropanoaatti



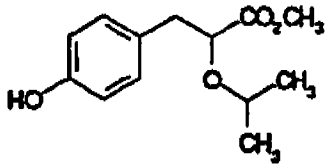
Seosta, joka sisälsi metyyli-2-amino-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]propanoaattia (5,00 g), etikkahappoa (4,4 ml) ja kloroformia (160 ml), käsiteltiin pisaroittain isoamyylinitriitillä (3,2 ml). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 1,5 h, se jäähdytettiin, laimennettiin kloroformilla (200 ml) ja pestiin peräkkäin laimealla kloorivetyhapolla (200 ml), vedellä (2 x 200 ml) ja suolavedellä (200 ml). Kloroformiliuos kuivattiin $MgSO_4$:n päällä, haihdutettiin ja jäännökselle suoritettiin kromatografia silikageelissä käyttäen eluaattina 3-%:ista etyyliasetaattia dikloorimetaanissa, mistä saatiin otsikon mukaista kumimaista yhdistettä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

3,34 (3 H, s); 3,56 (2 H, s); 3,77 (3 H, s); 3,94 (2 H, t); 4,25 (2 H, t); ja 6,80 - 7,40 (8 H, monimutkainen).

Menetelmä 8

Metyyli-3-(4-hydroksifenyyli)-2-isopropoksipropanoaatti

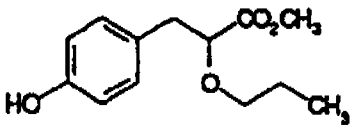


Otsikon mukaista kumimaista yhdistettä valmistettiin metyyli-2-diatso-3-(4-hydroksifenyyli)propanoaatista (3,00 g) menetelmässä 2 kuvattua menetelmää muistuttavalla menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
0,97 (3 H, d); 1,14 (3 H, d); 2,91 (2 H, monimutkainen); 3,51 (1 H, monimutkainen), 3,71 (3 H, s); 4,05 (1 H, dd); 6,02 (1 H, br, vaihtuva D_2O:n kanssa); 6,75 (2 H, d); ja 7,08 (2 H, d).

Menetelmä 9

Metyyli-3-(4-hydroksifenyyli)-2-propoksipropanoaatti

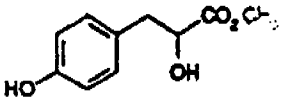


Otsikon mukaista öljymäistä yhdistettä valmistettiin metyyli-2-diatso-3-(4-hydroksifenyyli)propanoaatista (2,56 g) menetelmässä 2 kuvattua menetelmää muistuttavalla menetelmällä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
0,83 (3 H, t); 1,54 (2 H, monimutkainen); 2,93 (2 H, app, d); 3,22 (1 H, monimutkainen); 3,51 (1 H, monimutkainen); 3,71 (3 H, s); 3,99,(1 H, t); 5,54 (1 H, br, vaihtuva D_2O:n kanssa); 6,74 (2 H, d); ja 7,08 (2 H, d).

Menetelmä 10

Metyyli-2-hydroksi-3-(4-hydroksifenyyli)propanoaatti



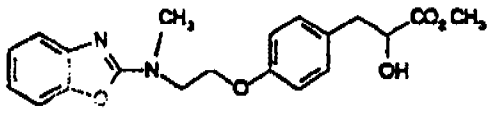
Liuos, joka sisälsi metyyli-3-(4-bentsyylioksifenyyli)-2-hydroksipropanoaattia (cf. kansainvälinen patenttihakemusjulkaisu nro WO 9 101 337) (5,72 g) metanolissa (120 ml), lisättiin 10-%:sen palladioidun hiilen (1,90 g) suspensioon metanolissa (30 ml) typpiatmosfäärissä seosta samalla jäissä jäähdyttäen. Seokseen lisättiin kiinteää ammoniumformiaattia (6,4 g) ja tätä seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen

15 minuuttia ja sen annettiin sitten jäähtyä huoneenlämpöön. Katalyytti poistettiin suodattamalla reaktioseos piimaan avulla ja liuotin haihdutettiin. Jäännös suspendoitiin laimeaan kloorivetyhappoon (2 M, 100 ml) ja se uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 400 ml). Yhdistetyt etyyliasetaattiliuokset pestiin vedellä (400 ml), suolavedellä (400 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Tulokseksi saadulle kumimaiselle tuotteelle suoritettiin kromatografia silikageelissä käyttäen eluaattina 1,5-%:ista metanolia dikloorimetaanissa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä, jonka sp. oli 42 - 43 °C.

^{1}H-NMR d ($CDCl_3$)
2,85 (1 H, broad, vaihtuva D_2O:n kanssa); 2,90 (1 H, dd); 3,05 (1 H, dd); 3,77 (3 H, s); 4,42 (1 H, m, pienenee dd:ksi D_2O:lla pestäessä); 5,36 (1 H, broad, vaihtuva D_2O:n kanssa); 6,70 (2 H, d); ja 7,05 (2 H, d).

Menetelmä 11

Metyyli-3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]-2-hydroksipropanoaatti

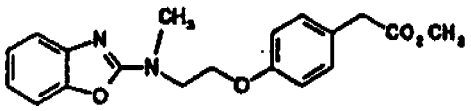


Otsikon mukaista yhdistettä, jonka sp. oli 109 - 112 °C, valmistettiin metyyli-2-hydroksi-3-(4-hydroksifenyyli)-propanoaatista esimerkissä 1 kuvattua menetelmää muistuttavalla menetelmällä.

^{1}H-NMR d ($CDCl_3$)
2,68 (1 H, d, vaihtuva D_2O:n kanssa); 2,90 (1 H, dd); 3,05 (1 H, dd); 3,35 (3 H, s); 3,76 (3 H, s); 3,95 (2 H, t); 4,25 (M t); 4,41 (1 H, m, pienenee dd:ksi D_2O:lla pestäessä); 6,81 (2 H, d); ja 6,95 - 7,40 (6 H, monimutkainen).

Menetelmä 12

Metyyli-2-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etoksi]fenyyli]etanoaatti

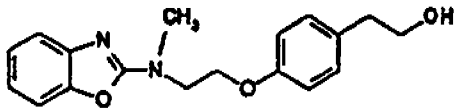


Natriumhydridiä (60-%:inen dispersio mineraaliöljyssä, 2,20 g) lisättiin erinä huoneenlämmössä typpiatmosfäärissä metyyli-4-hydroksifenyylietanoaatin (8,30 g) liuokseen kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (100 ml). Seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 30 minuuttia, jonka jälkeen siihen lisättiin 2-(N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]-etanolimetaanisulfonyyliesterin (13,50 g) liuosta N,N-dimetyyliformamidissa (150 ml). Seosta kuumennettiin 80 °C:ssa 18 tuntia, jäähdytettiin ja väkevöitiin vakuumissa. Jäännös laimennettiin vedellä (1 l), uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 400 ml) ja yhdistetyt etyyliasetaattiliuokset pestiin vedellä (4 x 1 l), suolavedellä (1 l), kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännökselle suoritettiin kromatografia silikageelissä käyttäen liuottimena 1,5-%:ista metanolia dikloorimetaanissa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä kumimaisena tuotteena, jota käytettiin pidemmälle puhdistamatta.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
3,35 (3 H, s); 3,57 (2 H, s); 3,70 (3 H, s); 3,93 (2 H, t); 4,28 (2 H, t); ja 6,85 - 7,45 (8 H, monimutkainen).

Menetelmä 13

2-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]etanoli

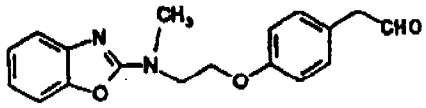


Liuosta, joka sisälsi metyyli-2-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]etanoaattia (11,60 g) kuivassa dietyylieetterissä (200 ml), lisättiin hitaasti suspensioon, joka sisälsi litiumaluminiumhydridiä (1,36 g) eetterissä (50 ml), seosta samalla typpiatmosfäärissä sekoittaen ja jäissä jäähdyttäen. Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 20 minuuttia, jonka jälkeen siihen lisättiin varovasti pisaroittain vettä (10 ml) ja kloorivetyhappoa (2 M; 10 ml). Seos laimennettiin vedellä (200 ml) ja liuoksen pH säädettiin arvoon 4 ennen sen uuttamista etyyliasetaatilla (3 x 200 ml). Yhdistetyt etyyliasetaattiliuokset pestiin vedellä (2 x 500 ml), suolavedellä (500 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä, jonka sp. oli 95 - 97 °C.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
2,15 (1 H, broad vaihtuva D_2O:n kanssa); 2,75 (2 H, t); 3,30 (3 H, s); 3,80 (2 H, t); 3,97 (2 H, t); 4,22 (2 H, t); ja 6,80 - 7,45 (8 H, monimutkainen).

Menetelmä 14

4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli-etanaali

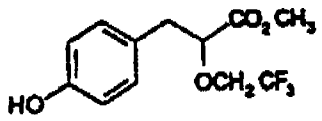


Liuos, joka sisälsi pyridiini-rikkitrioksidikompleksia (1,53 g) dimetyylisulfoksidissa (5 ml), lisättiin seokseen, joka sisälsi 2-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]etanolia (1,00 g), trietyyliamiinia (2,25 ml) ja dikloorimetaania (30 ml), seosta samalla typpiatmosfäärissä sekoittaen ja jäissä jäähdyttäen. Seosta sekoitettiin ensin 0 °C:ssa 10 minuuttia ja sitten huoneenlämmössä 5 tuntia, minkä jälkeen se laimennettiin dikloorimetaanilla (100 ml) ja pestiin vedellä (2 x 100 ml), kloorivetyhapolla (0,5 M; 100 ml), vedellä (2 x 100 ml) ja suola-

vedellä (100 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännökselle suoritettiin kromatografia silikageelissä käyttäen liuottimena 5-%:ista etyyliasetaattia dikloorimetaanissa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä kumimaisena tuotteena.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
3,29 (3 H, s); 3,53 (2 H, d); 3,86 (2 H, t); 4,19 (2 H, t); 6,80 - 7,50 (8 H, monimutkainen); ja 9,68 (1 H, t).

Menetelmä 15
Metyyli-3-(4-hydroksifenyyli)-2-(2,2,2-trifluorietoksi)-propanoaatti



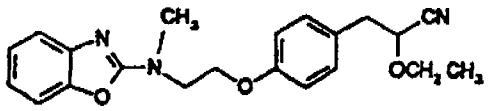
Liuosta, joka sisälsi metyyli-2-diatso-3-(4-hydroksifenyyli)propanoaattia (3,00 g) 2,2,2-trifluorietanolissa (10 ml), lisättiin huoneenlämmössä seosta samalla sekoittaen hitaasti 15 minuutin kuluessa seokseen, jota pidettiin typpiatmosfäärissä ja joka sisälsi rodium(II)asetaattidimeeriä (0,064 g) ja 2,2,2-trifluorietanolia (5 ml). Seosta sekoitettiin lämpötilassa 15 minuuttia, sitä kuumennettiin sitten 4 tuntia palautusjäähdyttäen, jonka jälkeen se jäähdytettiin ja haihdutettiin. Jäännökselle suoritettiin kromatografia silikageelissä 4-%:isella etyyliasetaatilla dikloorimetaanissa, mistä saatiin otsikon mukaista kumimaista yhdistettä, jota käytettiin pidemmälle puhdistamatta.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)
3,00 (2 H, monimutkainen); 3,65 (1 H, monimutkainen); 3,74 (3 H, s); 4,00 (1 H, monimutkainen); 4,17 (1 H, dd); 5,20 (1 H, broad, vaihtuva D_2O:n kanssa); 6,75 (2 H, d); ja 7,08 (2 H, d).

Massaspektrin (EI) mukaan M^+ on 278,0763 amu; $C_{12}H_{13}F_3O_4$ edellyttää arvoa 278,0766.

Menetelmä 16

3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]-fenyyli]-2-etoksipropaaninitriili



Seosta, joka sisälsi 4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyylietanaalia (1,5 g), p-tolueenisulfonihappomonohydraattia (100 mg), 3A-molekyyliseuloja (2 g) ja etanolia (30 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 18 tuntia, jonka jälkeen se jäähdytettiin ja sekoitettiin kaliumkarbonaatin (5 g) kanssa 30 minuuttia. Seos suodatettiin celiteä käyttäen ja haihdutettiin, mistä saatiin 3-[4-[2-[N-(2-bentsoksatsolyyli)-N-metyyliamino]etoksi]fenyyli]-etanolidietyyliasetaalia, jota käytettiin pidemmälle puhdistamatta (ks. alla).

Booritrifluoridieteraattia (0,05 ml) lisättiin kylmään (4 °C) liuokseen, joka sisälsi edellä olevaa asetaalia (1,5 g) ja trimetyylisilyylisyanidia (0,5 ml) dikloorimetaanissa (20 ml). Seos lämmitettiin huoneenlämpöön ja sitä sekoitettiin 24 h, minkä jälkeen se yhdistettiin vesipitoiseen natriumvetykarbonaattiliuokseen. Orgaaninen faasi erotettiin, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännökseksi jääneelle öljylle suoritettiin kromatografia silikageelissä käyttäen eluaattina 20-%:ista eetteriä dikloorimetaanissa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$)

1,20 (3 H, t); 3,05 (2 H, d); 3,30 (3 H, s); 3,3 - 4,8 (2 H, monimutkainen); 3,87 (2 H, t); 4,10 - 4,30 (3 H, moni-

mutkainen); 6,82 (2 H, d) ja 6,90 - 7,40 (6 H, monimutkainen).

Yhdisteiden tehokkuuden osoittaminen

Lihavat hiiret, oraalinen glukoosinsietokoe

Lihavat C57bl1/6 (ob/ob) -hiiret saivat ravintona jauhemaista oxoid-ruokavaliota. Vähintään yhden viikon kuluttua hiirille annettiin edelleen jauhemaista oxoid-ruokavaliota tai niille annettiin tutkittavaa yhdistettä sisältävää jauhemaista oxoid-ruokavaliota. Kun täydennettyä ruokavaliota oli kestänyt 8 päivää, jätettiin hiiret ravinnotta 5 tunniksi, minkä jälkeen niille annettiin oraalisesti glukoosirasitusannos (3 g/kg). Glukoosianalyysiin tarkoitetut verinäytteet otettiin 0, 45, 90 ja 135 minuuttia glukoosin antamisesta ja tulokset käyvät ilmi alla olevasta esityksestä, jossa tutkittavalla yhdisteellä käsiteltyjä ryhmiä on verrattu kontrolliryhmään ja jossa veren glukoosipitoisuuskäyrän alle jäävän alan pieneneminen on ilmoitettu prosentteina. Kuhunkin käsittelyyn käytettiin 8 hiirtä.

Taulukko

Esimerkki	Pitoisuus ruokavaliossa µmol kg:ssa ruokavaliota	Veren glukoosipitoisuuskäyrän alle jäävän alan pieneneminen prosenteissa ilmoitettuna
1	3000	54
	30	49
2	3000	51
	30	58
3	100	53
4	300	55
	30	49
5	100	51
6	1000	50
	30	26
9	100	49
10	100	53
	10	56
11	100	51
	30	49
14	30	54
17	100	52
20	100	58
23	100	58
26	100	51
29	100	60
	30	55
31	30	41
34	100	36
35	1000	59
37	30	61
38	10	56
40	10	62
41	30	61
42	30	69

Taulukko (jatkoa)

Esimerkki	Pitoisuus ruokavaliossa µmol kg:ssa ruokavaliota	Veren glukoosipitoisuuskäyrän alle jäävän alan pieneneminen prosenteissa ilmoitettuna
43	100	56
44	300	37
46	30	57
47	30	61
49	30	53
61	10	37

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä sellaisen yhdisteen tai tämän tautomeerisen muodon ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän solvaatin valmistamiseksi, jolla on kaava (I):

$$A^1\text{-}X\text{-}(CH_2)_n\text{-}O\text{-}A^2\text{-}A^3\text{-}YR^2 \qquad (I)$$

jossa A^1 on substituoitu tai substituoimaton aromaattinen heterosyklyyliryhmä;

A^2 on kolme vaihtoehtoista substituenttia sisältävä bentseenirengas;

A^3 on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_m\text{-}CH(OR^1)-$, jossa R^1 on substituoitu tai substituoimaton alkyyli, aryyli, aralkyyli tai alkyylikarbonyyli ja m on alueelta 1 - 5 oleva kokonaisluku, tai A^3 on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_{m-1}\text{-}CH{=}C(OR^1)-$, jossa R^1 ja m ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset;

R^2 on OR^3, jossa R^3 on vety, alkyyli, aryyli tai aralkyyli, tai R^2 on aromaattinen heterosyklyyliryhmä tai $-NR^4R^5$, jossa R^4 ja R^5 ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety, alkyyli tai alkyylikarbonyyli tai R^4 ja R^5 yhdessä sen typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat heterosyklisen renkaan, edellyttäen, että R^2 on aromaattinen heterosyklyyliryhmä ainoastaan silloin, kun alla olevan kuvauksen mukainen Y on sidos;

X on NR, jossa R on vetyatomi, alkyyliryhmä, asyyliryhmä, aralkyyliryhmä, jossa aryyliryhmä voi olla substituoitu tai substituoimaton, tai substituoitu tai substituoimaton aryyliryhmä;

Y on CO tai CS tai sidos, edellyttäen, että Y on sidos ainoastaan silloin, kun R^2 on edellä mainittu aromaattinen heterosyklyyliryhmä; ja

n on alueelta 2 - 6 oleva kokonaisluku, t u n n e t t u siitä, että menetelmä käsittää sen, että:

a) saatetaan yhdiste, jolla on kaava (II):

$R^a-A^2-A^{3'}-YR^{2'}$

(II)

jossa A^2 ja Y ovat kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukaiset; $A^{3'}$ on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_m-CH(OR^{1'})-$, jossa $R^{1'}$ on R^1, sellaisena kuin tämä on määritelty kaavan (I) yhteydessä, tai tämän suojattu muoto, ja m on kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukainen, tai A^3 on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_{m-1}-CH=C(OR^{1'})-$, jossa $R^{1'}$ on edellä esitetyn kuvauksen mukainen;

$R^{2'}$ on R^2, sellaisena kuin tämä on määritelty kaavan (I) yhteydessä, tai tämän suojattu muoto ja

R^a on ryhmä, joka on muunnettavissa ryhmäksi, jolla on kaava (f):

$A^1-X-(CH_2)_n-O-$

(f)

jossa A^1, X ja n ovat kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukaiset; reagoimaan asianmukaisen reagenssin kanssa, joka kykenee muuntamaan R^a:n mainituksi ryhmäksi (f):

b) sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistuksen kyseessä ollessa, jossa A^3 on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_m-CH(OR^1)-$, saatetaan yhdisteen, jolla on kaava (VII):

$$A^1-X-(CH_2)_n-O-A^2-(CH_2)_mC\underset{OH}{H}-Y-R^9$$

(VII)

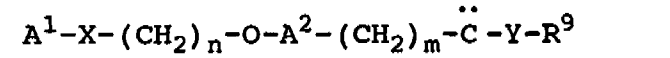
jossa A^1, A^2, X, Y, m ja n ovat kaavaan (II) liittyvän kuvauksen mukaiset ja R^9 on kaavaan (IV) liittyvän kuvauksen mukainen, aktivoitu muoto reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (VIII);

R^1-L^1

(VIII)

jossa R^1 on kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukainen ja L^1 on poistuva ryhmä tai atomi:

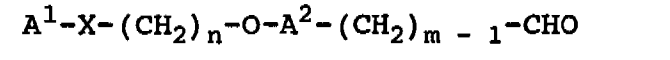
c) sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistuksen kyseessä ollessa, jossa A^3 on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_m-CH(OR^1)-$, saatetaan karbeenilähtömateriaali, jolla on kaava (X):



(X)

jossa A^1, A^2, X, Y, m ja n ovat kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukaiset ja R^9 kaavaan (IV) liittyvän kuvauksen mukainen, reagoimaan edellä kuvatun kaavan (V) mukaisen yhdisteen kanssa:

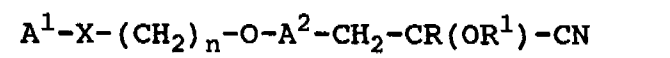
d) sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistuksen kyseessä ollessa, jossa A^3 on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_{m-1}-CH=C(OR^1)-$ tai $-(CH_2)_m-CH(OR^1)-$, saatetaan yhdiste, jolla on kaava (XII):



(XII)

jossa A^1, A^2, X, m ja n ovat kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukaiset, reagoimaan reagenssin kanssa, joka kykenee muuntamaan CHO-ryhmän hiiliatomin edellä kuvatun ryhmän, jolla on kaava $CH=C(OR^1)-Y.R^2$, mukaiseksi; ja tämän jälkeen pelkistetään tarvittaessa ryhmä $-CH=C(OR^1)-$ sellaisen yhdisteen aikaansaamiseksi, jossa A^3 on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_m-CHOR^1-$:

e) sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistuksen kyseessä ollessa, jossa A^3 on ryhmä, jolla on kaava $-CH_2-CH(OR^1)-$, jossa R^1 on alkyyli, hydrolysoidaan yhdiste, jolla on kaava (XV):



(XV)

jossa A^1, A^2, R^1, X ja n ovat kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukaiset, sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa R^2 on OH, aikaansaamiseksi; ja tämän jälkeen muunnetaan tarvittaessa R^2, joka on OH-muodossa, toiseksi R^2:ksi:

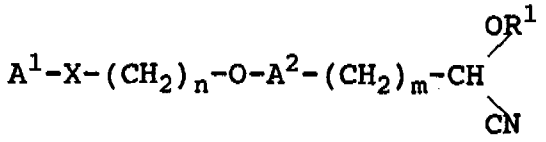
f) sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistuksen kyseessä ollessa, jossa A^3 on $(CH_2)_m$-CH(OR^1)- ja R^2 on C:n välityksellä liittynyt aromaattinen heterosyklyyliryhmä, saatetaan edellä kuvatun kaavan (XII) mukainen yhdiste reagoimaan sellaisen yhdisteen, jolla on kaava (XX)



(XX)

jossa het-CH on R^2:n edustama aromaattinen heterosyklyyliryhmä, joka sisältää ainakin yhden hiiliatomin, aktivoidun muodon kanssa ja tämän jälkeen muunnetaan yhdiste, jossa R^1 on vety, toiseksi R^1:ksi:

g) sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistuksen kyseessä ollessa, jossa A^3 on $(CH_2)_m$-CH(OR^1)- ja R^2 on C:n välityksellä liittynyt tetratsolyyliryhmä, saatetaan yhdiste, jolla on kaava (XXI).



(XXI)

jossa A^1, A^2, R^1, X, m ja n ovat kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukaiset, reagoimaan atsidi-ionien lähtömateriaalin, kuten atsidisuolan, kanssa, edullisesti alkalimetalliatsidissa, esimerkiksi natriumatsidissa:

ja tämän jälkeen suoritetaan tarvittaessa yksi tai useampi seuraavista vaihtoehtoisista vaiheista:

(i) muunnetaan kaavan (I) mukainen yhdiste toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi;

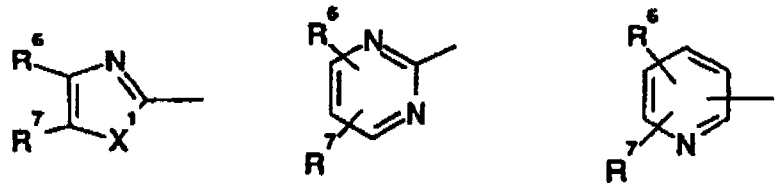
(ii) poistetaan kaikki suojaavat ryhmät; ja

(ii) valmistetaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä solvaatti.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (I) mukaisen yhdisteen muuntaminen toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi sisältää sen, että
a) muunnetaan yksi R-ryhmä toiseksi R-ryhmäksi;
b) muunnetaan yksi OR^1-ryhmä toiseksi OR^1-ryhmäksi;
c) muunnetaan yksi $Y.R^2$-ryhmä, jossa Y on CO, toiseksi $Y.R^2$-ryhmäksi;
d) muunnetaan yksi $CO.R^2$-ryhmä toiseksi $CS.R^2$-ryhmäksi; ja
e) pelkistetään ryhmä $-CH=C(OR^1)-$ ryhmäksi $-CH_2-CH(OR^1)$.

3. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhden sellaisen $Y.R^2$-ryhmän, jossa Y on CO, muuntamisvaiheet toiseksi $Y.R^2$-ryhmäksi, sisältävät sen, että:
(i) hydrolysoidaan yksi $Y.R^{2a}$-ryhmä, jossa R^{2a} on alkyyli, aryyli tai aralkyyli, Y.OH-ryhmäksi, jossa Y on CO;
(ii) aminoidaan yksi $Y.R^{2b}$-ryhmä, jossa R^{2b} on alkoksi, $Y.NR^4R^5$-ryhmäksi, jossa Y on CO;
(iii) halogenoidaan edellä kuvattu Y.OH-ryhmä vastaavan happohalogenidin aikaansaamiseksi, minkä jälkeen halogenidi aminoidaan edellä mainitun $Y-NR^4R^5$-ryhmän, jossa Y on CO, aikaansaamiseksi;
(iv) alkyloidaan tai aralkyloidaan YOH-ryhmä sellaisen Y-alkyyli- tai Y-aralkyyliryhmän aikaansaamiseksi, jossa Y on CO; ja
(v) muunnetaan yksi $Y.NH_2$-ryhmä, jossa Y on CO, ryhmäksi Y-C-Het, jossa Y on sidos ja C-Het on C:n välityksellä liittynyt aromaattinen heterosyklyyliryhmä.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se on tarkoitettu sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa A^1 on ryhmä, jolla on kaava (a), (b) tai (c):



(a) (b) (c)

jossa:

R^6 ja R^7 ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety tai halogeeniatomi, alkyyli- tai alkoksiryhmä tai substituoitu tai substituoimaton aryyliryhmä tai silloin, kun R^6 ja R^7 ovat kumpikin liittyneet vierekkäisiin hiiliatomeihin, niin R^6 ja R^7 yhdessä niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat liittyneet muodostavat bentseenirenkaan, jossa kukin hiiliatomi R^6:n ja R^7:n muodostamasta kokonaisuudesta on substituoitu tai substituoimaton; ja kaavan (a) mukaisessa ryhmässä oleva X^1 on happi tai rikki.

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se on tarkoitettu sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa A^3 on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_m-CH(OR^1)-$.

6. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se on tarkoitettu sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa A^3 on ryhmä, jolla on kaava $-CH=C(OR^1)-$.

7. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se on tarkoitettu sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on substituoitu tai substituoimaton alkyyli tai substituoitu tai substituoimaton aralkyyli.

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se on tarkoitettu sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on substituoimaton alkyyli tai substituoimaton aralkyyli.

9. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se on tarkoitettu sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on etyyli tai bentsyyli.

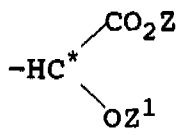
10. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se on tarkoitettu sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^2 on OR^3.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se on tarkoitettu sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^3 on vety tai alkyyli.

12. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se on tarkoitettu sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa m on 1 ja n on 2.

13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se on tarkoitettu minkä tahansa tässä keksinnössä kuvatuista esimerkeistä 1 - 62 mukaisen yhdisteen tai tämän tautomeerisen muodon ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän hydraatin valmistamiseksi.

14. Menetelmä sellaisen yhdisteen (esterisubstraatin) optisten isomeerien erottamiseksi, joka sisältää ryhmän, jolla on kaava (H):



(H)

jossa C* on kiraalinen hiili, Z on C_{1-12}-alkyyliryhmä ja Z1 on C_{1-12}-alkyyli-, aryyli- tai aryyli-C_{1-12}-alkyyliryhmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmä käsittää sen, että hydrolysoidaan enantioselektiivisesti yhden enantiomeerin esteriryhmä CO_2Z karboksyyliryhmäksi lipaasilla, joka on peräisin Rhizopus delemarista, Rhizopus arrhizuksesta tai Rhizopus LIP F4:stä tai lipaasilla, joka on peräisin Mucor mieheistä; ja

tämän jälkeen tarvittaessa eristetään joko halutun enantiomeerin suhteen rikastettu karboksyylihappotuote tai halutun enantiomeerin suhteen rikastettu esterisubstraatti.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se on tarkoitettu sellaisen kaavan (I) mukaisen halutun enantiomeerin suhteen rikastetun yhdisteen tai tämän tautomeerisen muodon ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän solvaatin valmistamiseksi, jossa A^3 on $(CH_2)_m$-$CH(OR^1)$-, Y on CO, R^2 on OR^3 ja A^1, A^2, R^1, R^3, X, m ja n ovat kaavaan (I) liittyvän kuvauksen mukaiset sellaisena kuin ne on määritelty patenttivaatimuksessa 1 - (näistä käytetään tuonnempana nimitystä kaavan (IA) mukaiset yhdisteet).

16. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se on tarkoitettu kaavan (IA) mukaisen halutun enantiomeerin suhteen rikastetun yhdisteen tai tämän tautomeerisen muodon ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan ja/tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän solvaatin valmistamiseksi optisesti puhtaassa muodossa.