



(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

81084

C (17) Patenti- och registerstyrelsen
Patent- och registerstyrelsen
S-102 22 Stockholm 1983

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07C 323/16, 323/50, 317/46, 317/48
C 07D 257/04, 303/34, 303/38

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	843043
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	01.08.84
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	01.08.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	04.02.85
(44) Nähtävöskipsanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.05.90
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
03.08.83 GB 8320943 P	

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(71) Hakija - Sökande

1. Lilly Industries Limited, Lilly House, Hanover Square, London, United Kingdom, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Baker, Stephen Richard, Orchard Close, Oaklea Drive, Eversley, Hampshire, United Kingdom, (GB)
2. Jamieson, William Boffey, "Inverkip", 31, Kettlewell Close, Horsell, Woking, Surrey, United Kingdom, (GB)
3. Todd, Alec, 266A Barkham Road, Wokingham, Berkshire, United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

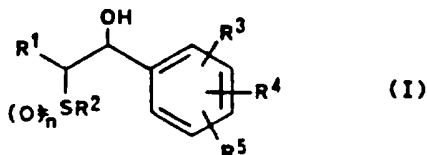
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten yhdisteiden valmistamiseksi ja menetelmässä
käyttökelpoinen väliaine
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara föreningar och en vid detta
förfarande användbar mellanprodukt

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 77847 (C 07 C 149/23),
Chemical Abstracts vol. 95 (1981), 203714o, Chemical Abstracts vol. 93 (1980), 46257n,
Chemical Abstracts vol. 88 (1978), 37525t, Tetrahedron Letters, nro 41, 1973, p. 4033-4036

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

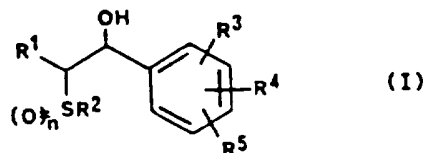
Keksinnön kohteena ovat uudet yhdisteet, joiden kaava on



jossa n on 0, 1 tai 2, R¹ on hiilivetyryhmä, jossa on valinnaisesti substituenttina valinnaisesti substituoitu fenyyli-ryhmä ja jossa on 5-30 hiiliatomia, R² on valinnaisesti substituoitu fenyyli tai C₁₋₁₀-alkyyli, jossa on valinnaisesti substituentteina yksi tai useampia substituentteja ryhmästä, jonka muodostavat valinnaisesti suojattu hydroksyyli, valinnaisesti suojattu karboksyyli, nitriili, valinnaisesti suojattu tetratsolyyli, -COR⁶, jossa R⁶ on C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-alkoksi, ja valinnaisesti suojattu aminohappotähde tai -NR⁷, jossa kumpikin R⁷ on vety tai C₁₋₄-alkyyli, ja -NHR⁸, jossa R⁸ on vety, suojaryhmä, valinnaisesti suojattu aminohappotähde, C₁₋₄-alkyyli tai -COR⁹, jossa R⁹ on C₁₋₄-alkyyli tai C₁₋₄-alkoksi, ja R³, R⁴ ja

R^5 ovat kukin ryhmän jäseniä, jonka muodostavat vety, karboksyyli, C_{2-5} -alkoksikarbonyyli, C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi, hydroksyyli, valinnaisesti suojattu tetratsolyyli, halogeeni, trifluorimetyyli, nitrili, nitro ja $-CONR_2^{10}$, jossa kumpikin R^{10} on vety tai C_{1-4} -alkyyli; ja niiden suolat. Yhdisteet ovat leukotrieni-antagonisteja. Keksintö koskee myös näiden yhdisteiden valmistusta.

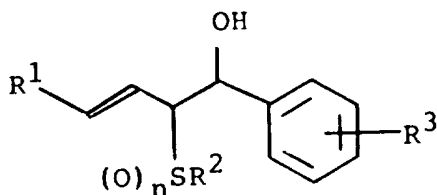
Uppfinningen hänför sig till nya föreningar med formeln



vari n är 0, 1 eller 2, R^1 är en kolvätegrupp som eventuellt substituerats med en eventuellt substituerad fenylgrupp och innehåller 5-30 kolatomer, R^2 är eventuellt substituerad fenyl eller C_{1-10} -alkyl som eventuellt substituerats med en eller flera substituenten, vilka valts bland eventuellt skyddad hydroxyl, eventuellt skyddad karboxyl, nitril, eventuellt skyddad tetrazolyl, $-COR^6$, vari R^6 är C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxi, en eventuellt skyddad aminosyrarest eller $-NR_2$, vari vardera R^7 är väte eller C_{1-4} -alkyl, och $-NHR^8$, vari R^8 är väte, en skyddsgrupp, en eventuellt skyddad aminosyrarest, C_{1-4} -alkyl eller $-COR^9$, vari R^9 är C_{1-4} -alkyl eller C_{1-4} -alkoxi, och R^3 , R^4 och R^5 är vardera valda bland väte, karboxyl, C_{2-5} -alkoxikarbonyl, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxi, hydroxyl, eventuellt skyddad tetrazolyl, halogen, trifluormetyl, nitril, nitro och $-CONR_2^{10}$, vari vardera R^{10} är väte eller C_{1-4} -alkyl; och salt därav. Föreningarna är leukotrienantagonister. Uppfinningen hänför sig även till framställningen av dessa föreningar.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten yhdisteiden valmistamiseksi ja menetelmässä käyttökelpoinen välituote

Tämä keksintö koskee menetelmää terapeuttisesti käyttökelpoisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava



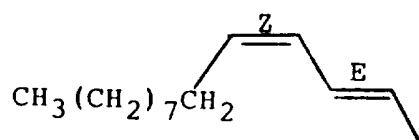
jossa n on 0, 1 tai 2, R¹ merkitsee mahdollisesti fenyyli-ryhmällä substituotua C₃₋₂₈-alkyyliä tai -alkenyylä, R² merkitsee karboksi- tai C₁₋₄-alkoksikarbonyyliryhmällä substituotua fenyyliä tai C₁₋₁₀-alkyyliä, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla karboksyyli-, C₁₋₄-alkoksikarbonyyli-, karbamoyyli-, nitrili-, tetratsolyyli-, amino-, karboksimeetyyliaminokarbonyyli- ja/tai glutamyyli-ryhmällä ja R³ on vety, karboksi, C₁₋₄-alkoksikarbonyyli, karbamoyyli, nitrili tai tetratsolyyli, ja näiden suolojen valmistamiseksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden on osoitettu olevan farmakologisesti aktiivisia kokeissa, jotka osoittavat niillä olevan leukotrieeni-reseptorien vastaista vaikutusta ja puoltavat niiden käyttöä allergisten sairauksien hoidossa.

R¹:n merkitys alkyyli ja alkenyyli käsittää sivuketjuiset ja sivuketjuttomat ryhmät, joissa on ensisijaisesti 8-13 hiiliatomia, kuten esimerkiksi 10-13 hiiliatomia. R¹CH=CH-ryhmässä on ensisijaisesti 1-4 kaksoissidosta ja se voi olla, esimerkiksi, yleiskaavan



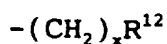
mukainen, jossa R^{11} on C_{7-11} -alkyyli tai $CH_3(CH_2)_nCH=CH-CH_2-CH=CH-$, jossa n on 0-4. Havaitaan, että kaksoissidokset antavat mahdollisuuksia cis-trans-isomeerimuotoihin. Kaksi erityisen ensisijaista esimerkkiä $R^1CH=CH$ ryhmistä ovat:



R^2 :n ollessa kysymyksessä, tämä voi olla C_{1-10} -alkyyli-ryhmä, ensisijaisesti C_{1-6} -alkyyli, ja siinä voi valinnaisesti olla substituentteina yksi tai useampia, ensisijaisesti 1-3 edellä määriteltäviä substituentteja.

Ensisijaisesti R^2 on alkyyli-ryhmä, jossa on substituentteina 1-3 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat karboksyyli, nitrili, tetratsolyyli ja $-COR^6$, jossa R^6 on $-NH_2$ tai C_{1-4} -alkoksi.

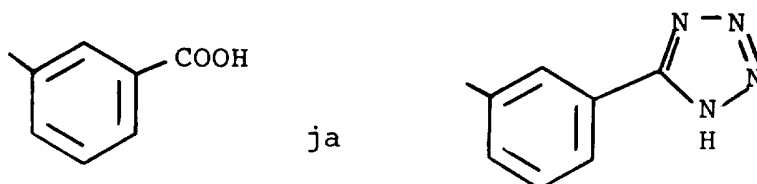
Erityisen ensisijainen on R^2 , jonka kaava on



jossa x on 1-5 ja R^{12} on karboksyyli, nitrili, $-CONH_2$ tai tetratsolyyli. Ensijaisimpia ovat ryhmät, joissa x on 2 ja/tai R^{12} on karboksyyli tai tetratsolyyli.

Kuten edellä on mainittu, R^2 voi olla myös substituoitu fenyyli ja sillä voi olla mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksistä kun R^1 :ssä on fenyyli-ryhmä. Fenyyli-ryhmä on ensijaisesti yksi ainoa karboksyyli-substituentti.

Kuten edellä on määritelty, ryhmä R^3 voi olla vety, karboksyyli, C_{1-4} -alkoksykarbonyyli, karbamoyyli, tetrasylyyli tai nitrili. Tetratsolyyliryhmä on ensisijaisesti 1H-tetratsol-5-yyli. Suositeltavaa on, että R^3 on nitrili, -CONH₂, tetratsolyyli tai karboksyyli, happamien ryhmien kuten tetratsolyylin ja karboksyylin ollessa näistä kaikista parhaimpia. Suurin biologinen aktiivisuus on yhdisteillä, joissa tetratsolyyli- tai karboksyyli-ryhmä on liittynään orto- tai meta-asemiin, ja ensisijaisimmat ryhmät ovat kaavojen



mukaisia.

Ensisijaisia edellä olevan kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa n on 0.

Selityksessä C_{1-4} -alkyyli merkitsee suora- tai sivukejtuista alkyyli-ryhmää, esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, isobutyyliä, ja tertiääristä butyyliä, ja ensisijaisesti se on metyyli tai etyyli. Samalla tavalla C_{1-4} -alkoksyryhmä on mikä tahansa sellainen alkyyli-ryhmä, joka on liittynään sopivaan ryhmään hapen välityksellä, ja alkoksykarbonyyli on ryhmä, jolla on kaava ROCO-, jossa R on C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, kuten edellä on selostettu.

Kun kaavan I mukaisessa yhdisteessä on hapen funktio, voidaan valmistaa emäsadditiosuoloja ja näitä on pidettävä tämän keksinnön osana. Esimerkkejä sellaisista suoloista ovat suolat, joita on saatu ammoniumhydroksidin ja alkali- ja maa-alkalimetallihydroksidien, -karbonaattien ja -vetykarbonaattien kanssa, samoin kuin suolat,

joita on saatu alifaattisten ja aromaattisten amiinien, alifaattisten diamiinien ja hydroksialkyyliamiinien kanssa. Emäksiä, jotka ovat erityisen käyttökelpoisia näiden suolojen valmistuksessa ovat ammoniumhydroksidi, kalium-
5 karbonaatti, natriumvetykarbonaatti, kalsiumhydroksidi, metyyliamiini, dietyyliamiini, etyleenidiamiini, sykloheksyyliamiini ja etanoliamiini. Erityisen ensisijaisia ovat kalium- ja natriumsuolamuodot yhdessä muiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen kanssa, mutta on selvää,
10 että muut ei-farmaseuttiset suolat sisältyvät keksinnön piiriin koska ne voivat olla käyttökelpoisia vapaan yhdisteen identifioimiseksi, karakterisoimiseksi tai puhdistamiseksi.

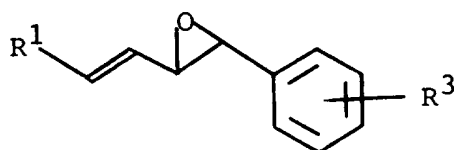
Kun kaavan I mukaisessa yhdisteessä on emäksinen
15 funktio, voidaan valmistaa happoadditiosuoloja ja nämä sisällytetään tämän keksinnön piiriin. Esimerkkejä sellaisista suoloista ovat suolat, jotka on saatu, ensisijaisesti toksittomien, epäorgaanisten happojen kuten esimerkiksi kloorivetyhapon, typpihapon, fosforihapon, rikkihapon ja
20 typpihapon kanssa, samoin kuin suolat, jotka on saatu, ensisijaisesti toksittomien, orgaanisten happojen kuten alifaattisten mono- ja dikarboksyylihappojen, fenyyli-substituoitujen alkaanihappojen, hydroksialkaanihappojen, aromaattisten happojen, ja alifaattisten ja aromaattisten
25 sulfonihappojen kanssa.

Havaitaan, että kaavan I mukaisissa yhdisteissä on kiertokeskuksia hiiliatomien kohdalla, joissa on hydroksyyli- ja SR^2 -ryhmiä ja, sen mukaisesti esiintyy stereoisomeerimuotoja R,R; S,S; R,S; ja S,R. Mahdollisia ovat muutkin kiertokeskukset, riippuen erilaisten substituenttien luonteesta, jotka voivat johtaa toisiin stereoisomeerimuotoihin. Edelleen kuten edellä on mainittu esiintyy cis-trans-isomeerimuotoja. Kaikki sellaiset stereoisomeerit, ja niiden raseemiset seokset, sisällytetään keksinnön piiriin. Isomeerit voidaan erottaa raseemisista seoksista
35

tavanomaisin menetelmin kuten valmistamalla diastereoisomeereja ja vapauttamalla sen jälkeen enantiomeerit, tai vaihtoehtoisesti niitä voidaan valmistaa menetelmin, jotka on suunniteltu antamaan puhdasta isomeeria.

5 Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusprosessin ajaksi on tavallisesti välttämätöntä suojata jokainen tetratsolyyliryhmä, ja sopivia ja hyvin tunnettuja suojaryhmiä tähän tarkoitukseen ovat trityyli- ja bentshydryyli-ryhmät, jotka on muodostettu antamalla reaktion tapahtua
10 sopivan halogenidin kanssa emäksen läsnäollessa, esimerkiksi antamalla tetratsolyylireagenssin reagoida trityylikloridin ja trietyyliamiinin kanssa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa keksinnön mukaisella menetelmällä, jolle on tunnusomaista,
15 että yhdisteen, jolla on kaava



II

20 jossa R^1 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä ja lisäksi R^3 voi merkitä suojattua tetratsolyyliryhmää, annetaan reagoida tiolin kanssa, jolla on kaava R^2SH , jossa R^2 merkitsee samaa kuin edellä, minkä jälkeen, haluttaessa valmistaa yhdistettä, jossa n on 1 tai 2, seuraa hapettaminen, ja valinnaisesti saadussa yhdisteessä, jossa n on 0, 1 tai 2, R^2 :ssa ja/tai R^3 :ssa oleva karboksiryhmä muutetaan karbamoyyliryhmäksi ammoniakin avulla, nitriiliryhmä muutetaan tetratsolyyliryhmäksi natriumatsidin avulla ja/tai
30 alkoksikarbonyliryhmä hydrolysoidaan karboksiryhmäksi, ja/tai isomeerit erotetaan sinänsä tunnetulla tavalla, ja mikäli saadussa yhdisteessä on suojaryhmä, tämä poistetaan
35 ja haluttaessa saatu yhdiste muutetaan suolamuotoon.

Kaavan II mukaisen yhdisteen reaktio tiolin kanssa suoritetaan ensisijaisesti neutraalissa orgaanisessa liuottimessa kuten alkoholissa, esimerkiksi metanolissa, emäksen kuten trietyyliamiinin läsnäollessa ja lämpötilan ollessa välillä 0°C - 50°C . Toivottavaa on, että tiolireagenssit, joissa on tehokas anioni, erityisesti jos se on steerisesti lähellä tioliryhmää, ovat suojattuja ennen reaktiota.

Haluttaessa valmistaa sulfoksidiyhdisteitä, joissa edellä olevassa kaavassa I n on 1, vastaavan sulfidin, jossa n on 0, annetaan reagoida pääasiallisesti ekvivalenttisuhteissa sopivan hapettavan aineen kuten esimerkiksi natriumperjodaatin kanssa vesipitoisessa väliaineessa kuten vesipitoisessa metanolissa lämpötilan ollessa, esimerkiksi, välillä 0°C - 50°C . Sulfoniyhdisteitä, joissa n on 2 kaavassa I, voidaan valmistaa antamalla sulfidin reagoida ylimäärin käytettävän hapettavan aineen kuten esimerkiksi kaliumpersulfaatin kanssa, tai antamalla sopivan sulfoksidin reagoida ylimäärin käytettävän hapettavan aineen kanssa, jotka molemmat reaktiot suoritetaan samantyyppisissä olosuhteissa joita on käytetty sulfoksidia valmistettaessa ja ensisijaisesti lämpötilan ollessa välillä 0°C - 100°C .

Huomattavaa on, että kaikkien reaktiotuotteeseen liittyneiden suojaryhmien poistaminen voi olla toivottavaa. Sellaiset reaktiot voidaan suorittaa helposti käyttämällä emästä neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi litiumhydroksidia tetrahydrofuraanissa, tai kaliumkarbonaattia metanolissa, lämpötilan ollessa välillä 0°C - 80°C , tai käyttämällä happoa kuten kloorivetyhappoa suojaryhmien poistamiseksi tetratsolyylisiä, hyvin tunnetuin menetelmin.

Huomattavaa on myös, että yksi tai useampia substituentteista R^2 -ryhmässä tai R^3 -ryhmässä voidaan interkonvertoida. Usein on suositeltavaa, ryhmän luonteesta riip-

puen, että sellaiset interkonversiot suoritetaan kaavan II mukaisen yhdisteen ja tiolin välisen reaktion jälkeen.

Esimerkiksi yhdisteet, joissa R^3 C_{1-4} -alkoksikarbonyyli tai joissa R^2 :ssa on sellainen ryhmä, voidaan muuttaa vastaavaksi vapaaksi karboksyyliksi hydrolysoimalla emäksen avulla neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi litiumhydroksidilla tetrahydrofuraanissa. Sellaiset menetelmät ovat alalla hyvin tunnettuja. Pääinvastoin yhdisteitä, joissa R^3 , C_{1-4} -alkoksikarbonyyli tai R^2 :ssa on sellainen ryhmä, voidaan valmistaa vapaasta hapon esteröimällä vapaa karboksyyli-ryhmä sopivalla alkoholilla tai käsittelemällä alkyylihalogenidin kanssa emäksen läsnäollessa. Vapaan hapon suoloja voidaan, tietenkin, valmistaa yksinkertaisesti antamalla sen reagoida alkalien kanssa.

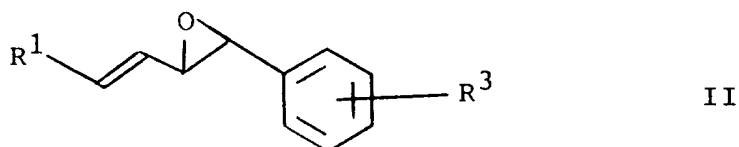
Yhdisteitä, joissa R^3 $-CONH_2$ tai R^2 :ssa on $-CONH_2$ -ryhmä, voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, jossa on vastaavassa semassa karboksiryhmä, reagoida ammoniakkin kanssa. Sellaiset reaktiot ovat alalla hyvin tunnettuja.

Yhdisteitä, joissa R^3 on tetratsolyyli tai R^2 :ssa on sellainen ryhmä, voidaan valmistaa antamalla edellä valmistetun syaanijohdannaisen reagoida esimerkiksi natriumatsidin ja ammoniumkloridin kanssa dimetyyliformamidissa. Suoloja voidaan valmistaa tetratsolyyl johdannaisista lisää mällä emästä tavanomaisin menetelmin.

Huomattavaa on, että vaiheet, joissa suoritetaan hapettaminen sulfonien ja sulfoksidien saamiseksi, suojaryhmien poistaminen tai ryhmien interkonversio, voidaan suorittaa minä tahansa sarjana, joka on mukavimmin sovellettavissa ja tähtää suurimpaan saantoon.

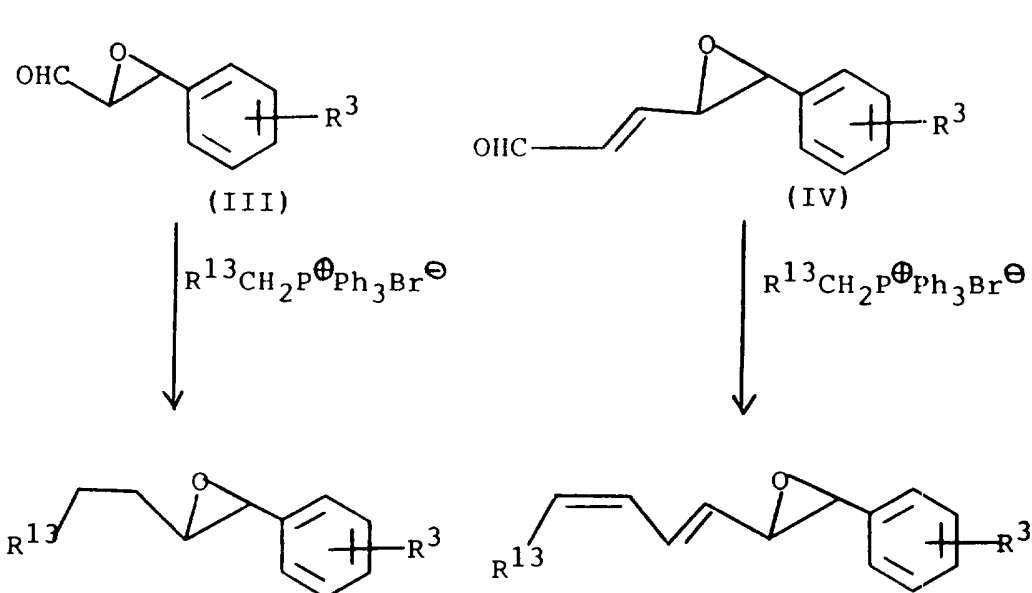
Kaavan R^2SH mukaiset reagenssit ovat tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa alalla hyvin tunnetuin tyyppillisin menetelmin. Kun niissä on amino- tai karboksyyli-ryhmiä, reaktion saantoa voi edistää jos nämä ryhmät ovat ensin suojattuja, joskaan sellainen alkusuojaus ei millään muotoa ole tarpeellinen kaikissa tapauksissa.

Kaavan II mukaiset yhdisteet ovat uusia. Keksintö koskee siten myös yhdistettä, jolla on kaava



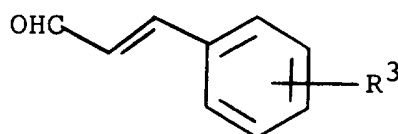
10 jossa R^1 on mahdollisesti fenyyliryhmällä substituoitu C_{3-28} -alkyyli- tai -alkenyyliryhmä, ja R^3 on vety, karboksi, C_{1-4} -alkoksikarbonyyli, karbamoyyli, nitriili tai mahdollisesti trifenyylimetyyliryhmällä suojattu tetratsolyyli.

15 Yhdisteitä voidaan valmistaa Wittig-reaktion mukaisesti antamalla kaavan $R^{13}CH_2P^+Ph_3Br^-$ mukaisen fosfoniumsuolan, jossa R^{13} vastaa R^1 :ä, reagoida emäksen kuten butyyli-tiumin läsnäollessa aldehydin kanssa, jonka kaava on III tai IV



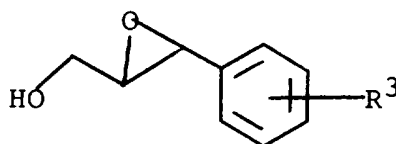
35 Reaktio suoritetaan tavallisesti neutraalissa orgaanisessa liuottimessa kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, lämpötilan ollessa välillä $-80^\circ C - 0^\circ C$.

Kaavan III mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa tunnetuista välituotteista, esimerkiksi, kahta päätietä. Ensiksi niitä voidaan valmistaa raseemisina seoksina hapettamalla, esimerkiksi vetyperoksidilla ja natriumvetykarbonaatilla metanoliliuoksessa, aldehydiä, jonka kaava on



ja kaavan III mukainen aldehydi voidaan vuorostaan muuttaa kaavan IV mukaiseksi yhdisteeksi antamalla sen reagoida formyyli-metyleenitrifenyylifosforaanin kanssa.

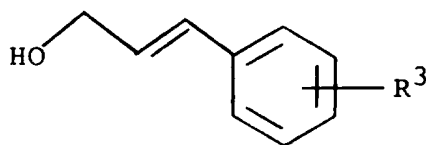
Vaihtoehtoisesti kaavan III mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa hapettamalla epoksialkoholia, jonka kaava on



(V)

hapettavalla aineella kuten, esimerkiksi kromitrioksidilla pyriidinissä. Kaavan V mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa stereospesifisessä muodossa ja koska steerinen konfiguraatio säilyy hapetettaessa kaavan III ja, lopuksi, kaavan IV mukaiseksi aldehydiksi, tätä tietä voidaan käyttää stereospesifisten kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi.

Kaavan V mukaisia yhdisteitä valmistetaan allyyli-alkoholista



(VI)

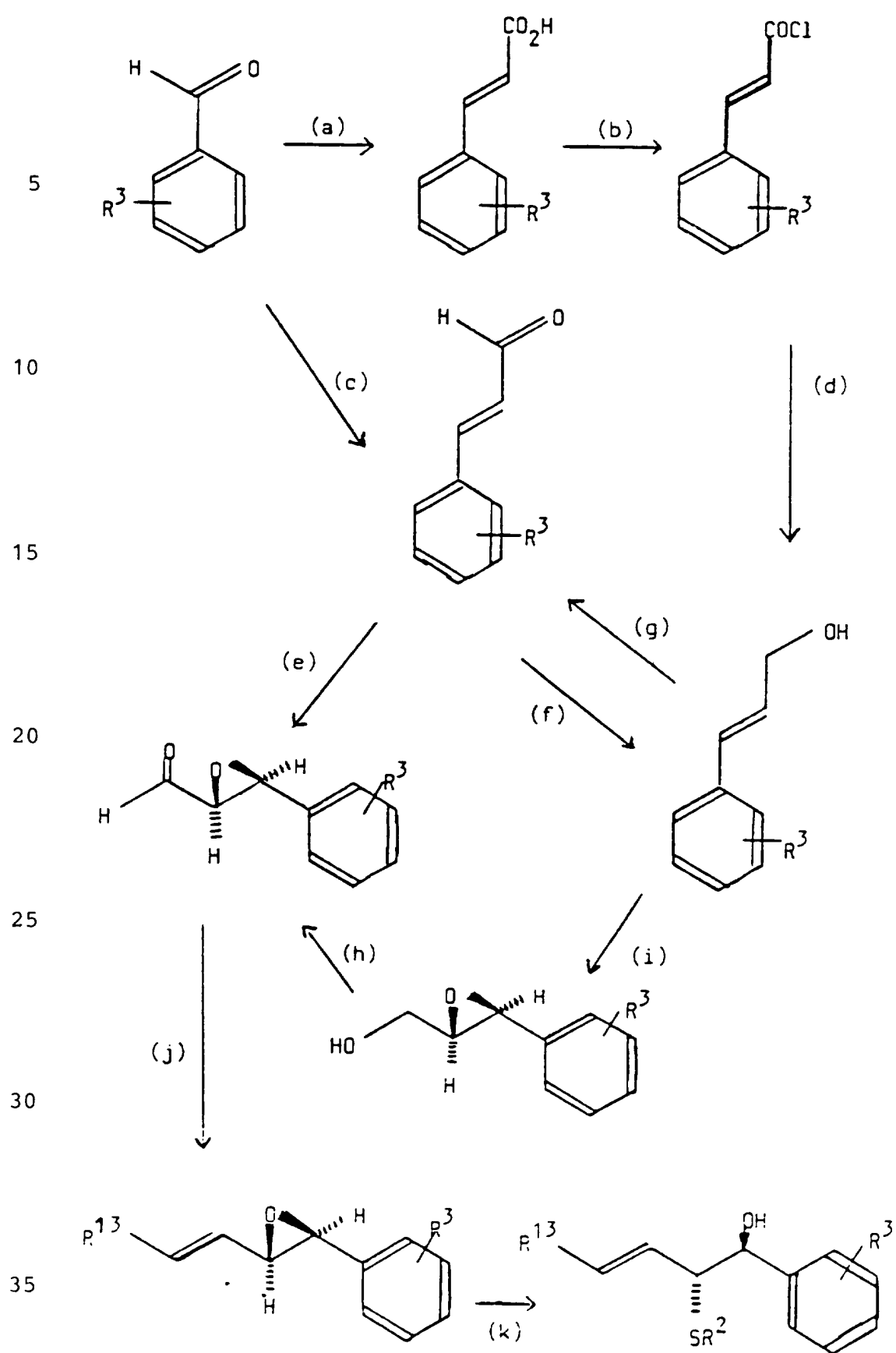
5

käyttämällä epoksidoivana aineena titaani-isopropoksidi-t-butyyliperoksidin kaltaista reagenssia L- tai D-dietyyli-tartraatin läsnäollessa, jolloin saadaan S,S- tai R,R-epoksidia edellä mainitun E-olefiinin kera. Kun lähtöaineena käytetään Z-olefiinia, saadaan sopivia S,R- ja R,S-stereoisomeereja. Kaavan VI mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa sopivasta bentsaldehydistä reaktiosarjan avulla,

15 johon sisältyy reaktio malonihapon kanssa kanelihappojohdannaisen saamiseksi, käsittely oksalyylikloridin kanssa happokloridin saamiseksi, ja pelkistys litium-tri-t-butok-sialuminiumhydridin kaltaisen reagenssin kanssa.

Seuraava kaavio esittää esimerkkejä tavasta, jolla

20 voidaan valmistaa keksinnön ensisijaisia yhdisteitä:



Selitys:

- (a) reaktio malonihapon kanssa pyridiinissä ja piperidiinissä,
(b) reaktio oksalyylikloridin kanssa eetterissä,
5 (c) reaktio formyylimetyleenitrifenyylifosforaanin kanssa tolueenissa,
(d) reaktio litium-tri-t-butoksialuminiumhydridin kanssa tetrahydrofuraanissa,
(e) reaktio vetyperoksidin ja natriumvetykarbonaatin kanssa
10 sa metanoliliuoksessa,
(f) reaktio natriumboorihydridin kanssa metanolissa,
(g) reaktio mangaanidioksidin kanssa dikloorimetaanissa,
(h) reaktio kromioksidin kanssa pyridiinissä,
(i) reaktio titaani-isopropoksidi-t-butyyliperoksidin
15 kanssa dikloorimetaanissa ja L-dietyylitartraatissa,
(j) reaktio $R^{13}CH_2P^+Ph_3Br^-$:n kanssa butyyllilitiumin ja liuottimena olevan tetrahydrofuraanin läsnäollessa,
(k) reaktio R^2SH :n kanssa metanolissa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat farmakologisesti
20 aktiivisia, niiden ollessa leukotrieeni-antagonisteja kuten on osoitettu in vitro-kokeessa marsun sykkyräsuolipaloilla konsentraatioiden ollessa välillä 10 ng - 50 µg, Schild'in menetelmän mukaisesti Brit. J. Pharm. 2 (1947) 197-206 (seuraavissa esimerkeissä selostetuilla suojaamattomilla
25 kaavan I mukaisilla yhdisteillä LTD_4 :n vastainen IC_{50} oli pienempi kuin 10^{-5} -molaarinen). Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat aktiivisia myös in vivo suoritettussa Austen'in ja Drazen'in marsun keuhkojen toimintakokeessa J. Clin. Invest. 53 (1974) 1679-1685 laskimonsisäisten annosmäärien ollessa välillä 0,05 µg - 5,0 mg/kg ja modifioidussa "Herxheimer"-kokeessa (Journal of Physiology (London) 117 (1952) 251) annosten ollessa välillä 25-200 mg/kg. "Herxheimer"-koe perustuu vaikutukseen marsuihin
30 LTD_4 :llä indusoituun keuhkoputkenkouristukseen, mikä läheisesti muistuttaa astmaattista kohtausta ihmisessä.
35

Tämän mukaisesti yhdisteitä osoitetaan käytettäväksi terapeuttisesti sairauksien käsittelyyn, joihin ovat osallisina leukotrieenit. Näitä ovat keuhkojärjestelmän allergiset reaktiot, joissa leukotrieenien arvellaan olevan pääasiallisina keuhkoputkenkouristuksen välittäjinä, esimerkiksi allergisissa keuhkosairauksissa kuten ulkosyn-
5 tyisen astman ja teollisuusastmojen kuten maanviljelijöiden keuhkosairauksien ja kyyhkysten kasvattajien keuhkosairauksien, ja muiden tulehdussairauksien yhteydessä,
10 jotka esimerkiksi ovat yhteydessä äkillisiin tai kroonisiin tarttuviin sairauksiin kuten allergisiin ihosairauksiin, ektooppisiin ja atooppisiin ihottumiin, hilsetystautiin, kosketus-liikaherkkyyteen ja verisuonihäiriöpöhhön, keuhkoputkentulehdukseen ja krystiseen sidekudostumiseen
15 ja kuumereumaan.

Käyttöä varten voidaan muodostaa farmaseuttisia yhdistelmiä, jotka sisältävät farmaseuttisesti hyväksyttävää laimennintä tai kantajaa kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan kanssa.

20 Yhdisteitä voidaan antaa eri teitä, esimerkiksi suun tai peräaukon kautta, paikallisesti tai parenteraalisesti, esimerkiksi luiskeena, ja erityisesti sisäänhengittämällä, ja yhdisteitä käytetään tavallisesti farmaseuttisen yhdistelmän muodossa. Sellaisia yhdistelmiä valmistetaan farmaseuttisen alan hyvin tuntemalla tavalla ja ne
25 sisältävät normaalisti ainakin yhtä aktiivista yhdistettä. Yhdistelmiä valmistettaessa aktiivinen aineosa sekoitetaan tavallisesti kantajan kanssa, tai laimennetaan kantajalla, ja/tai suljetaan kantajaan, joka voi olla esimerkiksi kapselin, pussin, paperin tai muun säiliön muodossa. Kantajan
30 toimiessa laimentimena, se voi olla kiinteätä, puolikiinteätä tai nestemäistä ainetta, joka toimii välitysaineena, apuaineena tai aktiivisen aineen väliaineena. Täten yhdistelmä voi olla tablettien, pastillien, pussien, kapselien,
35 eliksiirien, suspensioiden, aerosolien (kiinteänä aineena

tai nestemäisessä väliaineessa), voiteiden, jotka sisältävät esimerkiksi enintään 10-paino-% aktiivista ainetta, pehmeiden tai kovien gelatiinikapselien, peräpuikkojen, injektoliuosten ja -suspensioiden ja steriilisti pakattujen jauheiden muodossa. Sisäänhengittämällä tapahtuvaa antoa varten erityisiä antomuotoja ovat aerosolit, sumutettavat ja höyrystettävät muodot.

Eräitä esimerkkejä sopivista kantajista ovat laktoosi, dekstroosi, sakkaroosi, sorbitoli, mannitoli, tärkelykset, arabikumi, kalsiumfosfaatti, alginaatit, tragentti, gelatiini, siirappi, metyyliiselluloosa, metyyli- ja propyylihydroksibentsoaatti, talkki, magnesiumstearaatti ja mineraaliöljy. Yhdistelmät voidaan, kuten alalla hyvin tiedetään, formuloida siten, että aktiivinen aineosa saadaan potilaalle antamisen jälkeen vapautumaan nopeasti, jatkuvasti tai hidastetusti. Kun yhdistelmät formuloidaan annosyksikkömuotoon, suositeltavaa on, että kukin annosyksikkömuoto sisältää 5 mg - 500 mg, esimerkiksi 25 mg - 200 mg aktiivista ainetta. Termi "annosyksikkömuoto" tarkoittaa fysikaalisesti erillisiä yksiköitä, jotka soveltuvat ihmispotilaille ja eläimille annettaviksi annosyksiköiksi, kunkin yksikön sisältäessä edeltäkäs määrätellyn määrän aktiivista ainetta, jonka on laskettu aiheuttavan halutun terapeuttisen vaikutuksen, tarvittavan farmaseuttisen kantajan yhteydessä.

Aktiiviset yhdisteet tehoavat laajalla annosalueella ja annokset päivää kohden ovat normaalisti esimerkiksi alueella 0,5 - 300 mg/kg, tavallisemmin alueella 5 - 100 mg/kg. Kuitenkin on selvää, että annettavan määrän määrää lääkäri asiaan kuuluvien olosuhteiden valossa, mukaan lukien hoidettavan tila, annettavan yhdisteen valinta ja valittu antotie, ja sen vuoksi edellä mainittuja annosalueita ei ole tarkoitettu millään tavoin keksinnön piiriä rajoittavaksi.

Keksintöä valaistaan seuraavin esimerkein. Valmistettujen yhdisteiden rakenne varmistettiin IR:n ja/tai

NMR:n ja/tai massaspektrien avulla ja tuotteen puhtaus tarkastettiin useimmissa tapauksissa HPLC:n avulla. Haihtumattomat tuotteet tutkittiin massaspektrometrisesti käyttämällä nopeata atomipommitus (FAB)-tekniikkaa negatiivisessa ionimoodissa. Huomioitiin merkittävät $[M-H]^-$ -ionit (ja tyypilliset fragmentti-ionit).

Esimerkki 1

(a) 3-karboksikanelialdehydi, metyyliesteri

3-karboksibentsaldehydi-metyyliesteriä (16,4 g) liuotettiin tolueeniin (125 ml) ja typen suojaamana sekoittaen lisättiin kiteistä formyylimetyleenitrifenyylifosforaania (30,4 g). Seos lämmitettiin 100°C:seen ja sekoitettiin 4-5 tuntia. Tumma oljenvärinen liuos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännös uutettiin dietyylieetterillä. Liukenematon trifenyylifosfiinioksidi poistettiin suodattamalla ja tumma keltainen suodos konsentroitiin vakuuissa ja kromatografioitiin silikageelillä käyttämällä kehitysliuottimena dietylieetteri/n-heksaani-seosta til.suhteessa 50/50. Haluttua yhdistettä saatiin vaalean-keltaisena kiteisenä kiinteänä aineena, sp. 86-87°C.

(b) 3-(2-formyyli-1,2-oksidoetyyli)bentsoehappo, metyyliesteri

3-karboksikanelialdehydi-metyyliesteriä (400 mg) liuotettiin metanoliin (12 ml) ja lisättiin tiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jossa oli natriumvetykarbonaattia (640 mg) ja 28-prosenttista vetyperoksidia (1,6 ml) vedessä (24 ml). Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin 1 1/2 tuntia huoneen lämpötilassa. Tällöin TLC osoitti lähtöaldehydin puuttuvan. Samea liuos uutettiin dikloorimetäänillä (3 x 10 ml) ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin lähes väritöntä öljyä (453 mg) pääasiallisesti haluttuna aldehydihydraattina. Tislaamalla tämä tuote aseotrooppisesti bentseenistä saatiin otsikon yhdistettä lähes värittömänä öljynä (340 mg), joka kiteytyi helposti jäähdytyslaitteessa varastoitaessa.

(c) 3-(4-formyyli-1,2-oksido-but-3(E)-enyyli)bentsoehappo, metyyliesteri

Kohdan (b) tuote liuotettiin bentseeniin (40 ml) ja lisättiin kiteistä formyylimetyleenitrifenyylifosforaania
5 (2 g) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa typen suojaamana 2 tuntia. Bentseeni haihdutettiin pois vakuu-
missa ja jäännös uutettiin dietyylieetterillä liukenemat-
toman trifenyylifosfiinioksidin poistamiseksi. Eetteriuute
haihdutettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin pieneen mää-
10 rään dietyylieetteri-/n-heksaaniseosta, til. suhde
50/50, ja kromatografioitiin silikageelillä käyttämällä
kehittämiseen samaa liuotinseosta. Otsikon yhdistettä si-
sältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin,
jolloin saatiin yhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

15 (d) 3-(1,2-oksido-pentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli)-
bentsoehappo, metyyliesteri

n-dekyylitrifenyylifosfoniumbromidia (2,45 g) liuo-
tettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (50 ml), sekoitettiin
typen suojaamana ja jäähdytettiin -78°C:seen. Lisättiin
20 asteittain butyyllilitiumia (1,55-mol.liuosta heksaanissa,
3,4 ml) jolloin syntyi heti oranssinkeltainen väri. 15
minuutin kuluttua lisättiin nopeasti liuos, jossa tuote
(c) oli tetrahydrofuraanissa (5 ml) ja liuosta pidettiin
-78°C:ssa 20 minuuttia, minkä jälkeen sen annettiin palau-
25 tua hitaasti huoneen lämpötilaan. Liuos haihdutettiin kui-
viin vakuuissa ja jäännös uutettiin dietyylieetteri/n-
heksaani-seoksella, til. suhde 50/50. Liuotinuute kon-
sentroitettiin ja kromatografioitiin silikageelillä käyttä-
mällä samaa liuotinseosta kehittämiseen. Otsikon yhdistet-
30 tä saatiin värittömänä öljynä, joka kiteytyi jäähdytet-
täessä.

(e) Rel(1R,2S)-3-(2-S-kysteinyyli-1-hydroksipenta-
deka-3(E),5(Z)-dienyyli)bentsoehappo

Kohdan (d) yhdisteen annettiin reagoida typen suo-
35 jaamana liuoksen kanssa, jossa oli N-trifluoriasetyylikys-

teiini-metyyliesteriä (0,88 g) ja trietyyliamiinia (1,1 ml) kuivassa metanolissa (4,5 ml) huoneen lämpötilassa 24 tuntia. Tämän ajan kuluttua lähtöepoksidi-erä oli kadonnut kuten TLC-analyysi osoitti. Liuos haihdutettiin 5 kuiviin vakuumissa, sitten jäännös liuotettiin pieneen määrään dietyylietteri/n-heksaani-seosta, til. suhde 50/50, ja kromatografioitiin silikageelillä kehittämällä ensin samalla liuotinseoksella lähtöepoksidin vähäisen jäljellä olevan määrän poistamiseksi, sitten dietyylietterillä, jolloin saatiin otsikon yhdisteen täysin suojatua 10 lajia hyvin vaaleana oljenvärisenä öljynä. Tuote liuotettiin tetrahydrofuraaniin (7 ml) ja lisättiin litiumhydroksidiliuosta (1-mol., 8 ml), minkä jälkeen lisättiin vielä vettä, jolloin saatiin sameaa liuosta. 3 päivän 15 kuluttua hydrolyysi oli epätäydellistä, ja lisättiin vielä litiumhydroksidiliuosta (4 ml). Edelleen 4 päivän kuluttua kirkas liuos, jonka pH oli noin 11, uutettiin dietyylietterillä. Jäljellä oleva vesifaasi säädettiin varovaisesti pH-arvoon 3,5-4 (laimealla suolahapolla), minkä jälkeen 20 uutettiin useaan kertaan dikloorimetaani/metanoli-seoksella (til.

suhde 3/1). Yhdistetty orgaaninen faasi haihdutettiin varovaisesti kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä aluksi vaalean oljenvärisenä öljynä, joka muuttui 25 asteittain hauraaksi kiinteäksi aineeksi.

Samalla tavalla valmistettiin seuraavaa yhdistettä. Rel-(1R,2S)-3-(2-S-kysteinyyliglysinyyli-1-hydroksipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli)bentsoehappoa saatiin vaaleana oljenvärisenä öljynä.

30 Esimerkki 2

(a) 3-metoksikarbonyylikanelihappo

3-karboksibentsaldehydi-metyyliesteriä (82 g) liuotettiin 35 kuivaan pyridiiniin (250 ml) ja sekoitettuun liuokseen lisättiin malonihappoa (52 g). Sitten lisättiin piperidiiniä (5 ml) ja liuos lämmitettiin hitaasti kiehu-

vaksi. Reaktio oli lievästi eksoterminen ja sen seurauksena kehittyi hiilidioksidia. Liuoksen kiehuttua tunnin ajan lisättiin vielä erä malonihappoa (25,1 g). Liuosta kiehuttettiin sitten edelleen 30 minuuttia ennen kuin se jäähdytettiin ja lisättiin jäihin ja 5-mol. suolahappoon (1 litra). Muodostunut valkea kiinteä aine suodatettiin erilleen ja pestiin vedellä ennen kuivaamista vakuumissa 50°C:ssa 2 päivää. Raakatuote kiteytettiin sitten uudelleen jäätikkahaposta, jolloin saatiin värittömiä levysiä, sp. 189-190°C, yksinomaan E-isomeeria.

(b) (E)-3-metoksikarbonyylikinnamylylikloridi

Oksalylylikloridia (13,9 g) lisättiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli 3-metoksikarbonyylikanelihappoa (20,6 g) kuivassa eetterissä (200 ml) ja sitten lisättiin 1 tippa DMF:a reaktion katalysoimiseksi. Tunnin ajan huoneen lämpötilassa sekoittamisen jälkeen kaikki kiinteä aine oli liuennut ja liuos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin valkeata kiteistä happokloridia, sp. 70-71°C.

(c) (E)-3-metoksikarbonyylikinnamylylialkoholi

3-metoksikarbonyylikinnamylylikloridia (24 g) liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin ja sitten tämä liuos lisättiin litium-tri-tert.-butoksialuminiumhydridin (63,5 g) joukkoon, joka oli liuotettuna tetrahydrofuraaniin (250 ml) -78°C:ssa. Muodostunutta kirkasta liuosta sekoitettiin -78°C:ssa 30 minuuttia, minkä jälkeen se lisättiin jäihin ja 2-mol. suolahappoon (750 ml). Kaksifaasinen seos uutettiin 4 kertaa dikloorimetaanilla. Kuivaamisen jälkeen dikloorimetaani haihdutettiin pois, jolloin saatiin otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

(d) (E)-3-(3-hydroksi-1,2-oksidopropyli)bentsoehappometyyliesteri

3-metoksikarbonyylikinnamylylialkoholia (1,92 g) liuotettiin dikloorimetaaniin (50 ml), jäähdytettiin 0°C:seen ja jäähdytettyyn liuokseen lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli metaklooriperoksibentsoehappoa (1,72 g)

dikloorimetaanissa (10 ml). Reaktioseoksen lämpötilan annettiin sitten kohota huoneen lämpötilaan. 2 tunnin kuluttua metaklooribentsoehappo suodatettiin pois ja liuos pestiin kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella kaksi kertaa. Kuivauksen jälkeen haihduttamalla dikloorimetaanikerros kuiviin saatiin otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

(e) (Vaihtoehtoinen menetelmä)

10 (1S,2S)-3-(3-hydroksi-1,2-oksidopropyli)bentsoehappo, metyyliesteri

Titaanitetra-isopropoksidia (1,3 ml) liuotettiin kuivaan dikloorimetaaniin (12 ml) ja sekoitettu liuos jäähdytettiin -60°C:seen. Sitten lisättiin L-dietyylitarttraattia (6,0 mmoolia) ja liuoksen annettiin lämmetä -20°C:seen ja sekoitettiin edelleen 10 minuuttia. Sitten lisättiin 3-metoksikarbonyylikinnamyylialkoholia (960 mg). Lopuksi lisättiin 3-mol. tert-butyyliperoksidin liuosta (6 ml) 1,2-dikloorietaanissa ja liuosta pidettiin -18°C:ssa 16 tuntia. Sitten reaktioseokseen lisättiin eetteriä (15 ml) ja sen jälkeen kyllästettyä natriumsulfaatin vesiliuosta (2 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa tunnin ajan ja suodatettiin Celite'n läpi. Liuokseen lisättiin tolueenia (100 ml) ja se haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin väritöntä öljyä, joka kromatografioitiin silikageelillä eluoimalla eetterillä. Dietyylitarttraatti eluoitui ensin ja sen jälkeen otsikon yhdiste, jota saatiin liuottimen haihduttamisen jälkeen värittömänä öljynä.

(f) 3-(2-formyyli-1,2-oksidoetyyli)bentsoehappo, metyyliesteri

30 Kromitrioksidia (2,5 g) lisättiin liuokseen, jossa oli pyridiiniä (3,9 g) dikloorimetaanissa (100 ml) 7°C:ssa. Sekoitettun liuoksen lämpötilan annettiin kohota 14°C:seen ja lisättiin liuos, jossa oli 3-(3-hydroksi-1,2-oksidopropyli)bentsoehappometyyliesteriä (1,04 g) dikloorimetaanissa (2 ml). Liuos tummeni ja liuoksesta erot-

tui mustaa öljyä. Seoksen oltua 30 minuuttia 22°C:ssa dikloorimetaanikerros dekantoitiin pois ja suodatettiin Fluorosil'in läpi. Haihduttamalla tämä liuos kuiviin saatiin otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

- 5 (g) Rel(1R,2S)-3-(2-S-kysteinyyli-1-hydroksipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli)bentsoehappo

Edellä mainittua yhdistettä valmistettiin edellä olevan vaiheen (f) yhdisteestä menetelmin, joita on selostettu esimerkin 1 vaiheiden (c), (d) ja (e) yhteydessä.

- 10 Esimerkki 3

- (a) Rel(1R,2S)-3-[2-karboksietyyllitio)-1-hydroksipentadek-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsoehappodimetyyli-esteri

15 Metyyli-3-merkaptopropionaattia (240 mg) liuotettiin kuivaan metanoliin (3 ml). Sitten lisättiin trietyyliamiinia (250 µl) ja saatu liuos lisättiin 3-(1,2-oksido-pentadek-3(E),5(Z)-dienyyli)bentsoehappo-metyyliesteriin (712 mg). Muodostunutta kirkasta liuosta pidettiin sitten 40°C:ssa 16 tuntia, minkä ajan kuluttua se haihdutettiin
20 kuiviin ja kromatografioitiin piidioksidi-kolonnissa eluoimalla eetterillä. Otsikon yhdistettä saatiin värittömänä öljynä.

- (b) Rel(1R,2S)-3-[2-(2-karboksietyyllitio)-1-hydroksipentadek-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsoehappo

25 Rel(1R,2S)-3[2-(2-karboksietyyllitio)-1-hydroksipentadek-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsoehappo-dimetyyliesteriä (476 mg) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (10 ml) ja siihen lisättiin 1-mol. litiumhydroksidiliuosta (3 ml). Seosta sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa 2 päivää, sitten
30 liuoksen pH säädettiin arvoon 4 käyttämällä laimeata suolahappoa. Lopuksi tämä liuos uutettiin neljä kertaa dikloorimetaanilla, josta kuivauksen (MgSO₄) ja kuiviin haihduttamisen jälkeen saatiin otsikon yhdistettä harmahtavan valkeana kiinteänä aineena, sp. 87-90°C.

Esimerkki 4

a) (1S,2S)-3-(1,2-oksidopentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli)bentsoehappo

5 Edellä mainittua yhdistettä valmistettiin esimerkin 2(e) tuotteesta menetelmillä, joita on selostettu esimerkeissä 2(f), 1(c) ja 1(d). MS M⁺356.

(b) (1S,2R)-3-[2-(2-karboksietyyllitio)-1-hydroksi-pentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsoehappo, dimetyyliesteri

10 Vaiheessa (a) selostetulla tavalla valmistetun kiertävän epoksidin annettiin reagoida esimerkissä 3(a) selostetun menetelmän mukaisesti, jolloin saatiin otsikon yhdistettä vaaleana öljynä. MS (FAB) M⁺477.

15 (c) (1S,2R)-3-[2-(2-karboksietyyllitio)-1-hydroksi-pentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsoehappo

Diesteri hydrolysoitiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 3(b), jolloin saatiin otsikon yhdistettä valkeana kiinteänä aineena, sp. noin 50°C, [α]_D+50,1° (c=2,3, MeOH), Ms (FAB) [M-H]⁻447.

20 Esimerkki 5

(1R,2S)-3-[2-(2-karboksietyyllitio)-1-hydroksi-pentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsoehappo

25 (1R,2R)-3-(3-hydroksi-1,2-oksidopropyyli)bentsoehappo, metyyliesteriä valmistettiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2(e) käyttämällä L(+)-isomeerin asemesta D(-)dietyylitartraattia. Tämän epoksidin annettiin sitten reagoida menetelmin, joita on selostettu esimerkeissä 2(f), 1(c), 1(d), 3(a) ja 3(b), jolloin saatiin otsikon yhdistettä vaaleana öljynä.

30 Esimerkki 6

(a) (E)-2-metoksikarbonyylikinnamyylialkoholi

35 2-metoksikarbonyylikanelihappoa, sp. 176°C, valmistettiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2(a) ja muutettiin happokloridiksi, sp. 75-80°C, esimerkissä 2(b) selostetulla menetelmällä. Liuos, jossa oli tätä hap-

pokloridia (15,5 g) eetterissä (250 ml), lisättiin sekoitettuun suspensioon. jossa oli natriumboorihydridiä aluminiumoksidilla (60 g -valmistettu lisäämällä liuos, jossa oli 1 osa natriumboorihydridiä 2 osassa vettä 10 osaan
5 aluminiumoksidia, jäähdytystä käyttäen, minkä jälkeen seurasi kuivaus vakuumissa) eetterissä (360 ml). Seosta sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja suodatettiin. Suodos pestiin 10-prosenttisella natriumkarbonaattiliuoksella, sitten kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon
10 yhdistettä värittömänä öljynä.

(b) (E)-2-(3-hydroksi-1,2-oksidopropyyli)bentsoehappo, metyyliesteri

Hapettamalla (E)-2-metoksikarbonyylikinnamyyli-
15 alkoholia meta-klooriperoksibentsoehapolla esimerkissä 2(d) selostetulla tavalla, kromatografioimalla sen jälkeen raaka tuote piidioksidikolonissa eluoimalla eetteri/heksaani-seoksella 2:1, saatiin otsikon yhdistettä vaaleana öljynä.

20 (c) 3-[1-(2-metoksikarbonyylietyylitio)-tetradeka-2(E),4(Z)-dienyyli]-1,3-dihydro-isobentsofuran-1-oni

2-(4-formyyli-1,2-oksidobut-3(E)-enyyli)bentsoehappometyyliesteriä, sp. < 50°C, valmistettiin edellä esitetyn
25 vaiheen (b) yhdisteestä menetelmin, joita on selostettu esimerkeissä 2(d), 2(f) ja 1(c). Antamalla tämän yhdisteen reagoida edelleen menetelmin, joita on selostettu esimerkeissä 1(d) ja 3(a) saatiin päätuotteena otsikon yhdisteen laktonia.

30 (d) Rel(1R,2S)-2-[2-(2-karboksietyylitio)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli/bentsoehappo, dinatriumsuola

Liuosta, jossa oli 3-[1-(2-metoksikarbonyylietyylitio)tetradeka-2(E),4(Z)-dienyyli]-1,3-dihydro-isobentsofuran-1-onia (115 mg) tetrahydrofuraanissa (1 ml) ja 0,5-
35

mol. natriumhydroksidiliuosta (0,96 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös pestiin eetterillä, jolloin jäljelle jäi otsikon yhdistettä viskoosisena hartsina.

5

Esimerkki 7

(a) 9-bromi-2-metyyli-4-dekeeni

n-butyylilitiumia (1,5-mol. heksaaniliuosta, 6,8 ml) lisättiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli (3-metyylibutyyli)trifenyylifosfoniumbromidia (4,1 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (50 ml) -60°C:ssa typen suojaamana. Tummaa seosta sekoitettiin 40 minuuttia -70°C:ssa, sitten lisättiin liuos, jossa oli 6-bromiheksanaalia (1,8 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (6 ml). Vaaleata seosta sekoitettiin vielä tunnin ajan -70°C:ssa, minkä jälkeen haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös uutettiin eetterillä ja uute haihdutettiin vaaleaksi öljyksi, joka kromatografioitiin silikageelillä, eluoimalla eetteri/heksaani-seoksella 1:1, jolloin saatiin otsikon yhdistettä värittömänä öljynä. MS M⁺ 232/243.

20

(b) (9-metyyli-6-dekenyyli)-trifenyylifosfoniumbromidi

Liuosta, jossa oli 9-bromi-2-metyyli-4-dekeeniä (0,9 g) ja trifenyylifosfiinia (1,5 g) ksyleenissä (50 ml), lämmitettiin kiehua 4 päivää. Seos jäähdytettiin, pintakerros dekantoitiin pois ja jäännös pestiin eetterillä ja kuivatettiin vakuumissa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä vaaleana hartsina.

25

(c) (1S,2S)-3-(4-formyyli-1,2-oksido-3(E)-enyyli)bentsoehappo, metyyliesteri

30

Tätä yhdistettä valmistettiin esimerkin 2(e) tuotteesta menetelmin, joita on selostettu esimerkeissä 2(f) ja 1(c).

35

(d) (1S,2R)-3-[2-(2-karboksietyyli-1-hydroksi-14-metyyli-pentadeka-3(E),5(Z),11(Z)-trienyyli)-bentsoehappo

5 Edellä mainittua yhdistettä valmistettiin edellä esitettyjen vaiheiden (b) ja (c) yhdisteistä menetelmin, joita on selostettu esimerkeissä 1(d), 3(a) ja 3(b). MS (FAB) [M-H] 459.

Esimerkki 8

(a) 1-bromi-9-metyylidekaani

10 Liuosta, jossa oli 9-bromi-2-metyyli-4-dekaania (1,0 g) etanolissa (40 ml), hydrattiin 20 minuuttia 60 psi:n paineessa platinaoksidilla (10 mg). Katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä vaaleana öljynä.

15 (b) (9-metyylidekyyli)-trifenyylifosfoniumbromidi

Liuosta, jossa oli 1-bromi-9-metyylidekaania (1,0 g) ja trifenyylifosfiinia (1,7 g) ksyleenissä (50 ml), lämmitettiin kiehattaen 24 tuntia. Seos jäähdytettiin, pintakerros dekantoitiin pois ja jäännös pestiin eetterillä ja kuivattiin edelleen lisäämällä bentseeniä ja haihduttamalla kuiviin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä vaaleana hartsina.

(c) (1S,2R)-3-[2-(2-karboksietyyli-1-hydroksi-14-metyylipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli)]bentsoehappo

25 Edellä mainittua yhdistettä valmistettiin edellä esitetyn vaiheen (b) yhdisteestä ja (1S,2S)-3-(4-formyyli-1,2-oksido-3(E)-enyyli)-bentsoehappometyyli-esteristä (esimerkki 7(c)) menetelmin, joita on selostettu esimerkeissä 1(d), 3(a) ja 3(b). MS (FAB) [M-H]⁺ 461.

30 Esimerkki 9

(1S,2R)-3-[2-(2-aminokarbonylietyyli-1-hydroksipentadeka-3(E),5(E)-dienyyli)]bentsamidi

Liuosta, jossa oli (1S,2R)-3-[2-(2-karboksietyyli-1-hydroksipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli)]bentsoehapon dimetyyli-esteriä (50 mg) ammoniakki metanoliliuoksessa

35

(2 ml), pidettiin 50°C:ssa suljetussa pullossa 3 viikkoa. Ruskea liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin preparatiivista käänteisfaasi-HPLC:tä käyttäen, jolloin saatiin otsikon yhdistettä vaaleana kiinteänä aineena, sp. 83-84°C; MS (FAB) [M-H]⁻ 445.

Esimerkki 10

(a) 3-syaanikanelihappo

3-syaanibentsaldehydin annettiin reagoida malonihaapon kanssa menetelmän mukaisesti, jota on selostettu esimerkissä 2(a), jolloin saatiin otsikon tuotetta, sp. noin 240°C.

(b) 3-aminokarbonyylikanelihappo

Liuosta, jossa oli 3-karboksimetyylikanelihappoa (427 g) (esimerkki 2(a)) dimetyyliformamidissa (4,25 l) ja ammoniakkin vesiliuosta (ominaispaino 0,88, 8,5 l) pidettiin huoneen lämpötilassa 4 päivää, konsentroitiin noin 11 litraksi, ja sitten käsiteltiin jäiden (8 kg) ja väkevän suolahapon (1 l) kanssa. Saostunut otsikon tuote pestiin vedellä ja kuivattiin, sp. > 260°C.

(c) 3-syaanikanelihappo (vaihtoehtoinen menetelmä)

Fosforioksikloridia (746 ml) lisättiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli 3-aminokarbonyylikanelihappoa (765 g) dimetyyliformamidissa (7,65 l). Saatua liuosta lämmitettiin 70-80°C:ssa 50 minuuttia, jäähdytettiin 50-60°C:seen, ja kaadettiin jäihin (40 l) otsikon yhdisteen saostamiseksi, joka pestiin vedellä ja kuivattiin, sp. 242°C.

(d) 3-syaanikinnamyylialkoholi

Edellä esitettyjen vaiheiden (a) ja (c) happo muutettiin alkoholiksi menetelmin, joita on selostettu esimerkissä 6(a), jolloin saatiin otsikon yhdistettä alhaalla sulavana valkeana kiinteänä aineena.

(e) (1S,2R)-3-[2-(2-karboksietyyylitio)-1-hydroksi-pentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli/bentsonitriili, metyyliesteri

5 Edellä mainittua yhdistettä valmistettiin edellä esitetyn vaiheen (d) yhdisteestä menetelmin, joita on se-lostettu esimerkeissä 2(e), 2(f), 1(c), 1(d) ja 3(a).

(f) (1S,2R)-3-[2-(2-karboksietyyylitio)-1-hydroksi-pentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsonitriili

10 Liuosta, jossa oli metyyliesteriä (vaihe (e)) (950 mg) metanolissa (200 ml) ja 0,2-mol. kalsiumkarbo-naattiliuosta (95 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia, konsentroitiin 70 ml:ksi, laimennettiin vedellä (50 ml) ja pestiin eetterillä (50 ml). Vesifaasi tehtiin happameksi pH-arvoon 3 ja uutettiin dikloorimetaanilla
15 (3 x 50 ml). Uute kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon tuotetta vaaleana hartsina. MS (FAB) [M-H] 428.

Esimerkki 11

20 (1S,2R)-5-{3-[2-(2-karboksietyyylitio)-1-hydroksi-pentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]fenyyli}-1H-tetratsoli

Sekoitettua suspensiota, jossa oli ammoniumkloridia (5 g) ja natriumatsidia (5 g) liuoksessa, jossa oli (1S,2R)-3-[2-(2-karboksietyyylitio)-1-hydroksi-pentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsonitriiliä (esimerkki 10, 780 mg)
25 dimetyyliformamidissa (25 ml) , lämmitettiin 100-105°C:ssa 12 tuntia. Tumma seos suodatettiin ja suodos laimennettiin 1-mol. suolahapolla (250 ml) ja uutettiin dikloorimetaa-nilla (3 x 150 ml). Uute pestiin vedellä, kuivattiin ja
30 haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin tummaa öljyä, joka sisälsi 3(E),5(Z)- ja 3(E),5(E)-isomeereja suhteessa 30:70. Isomeerit erotettiin preparatiivista käänteisfaasi-HPLC:tä käyttäen, jolloin saatiin otsikon yhdistettä hau-raana kiinteänä aineena.

Esimerkki 12

(a) (1S,2R)-5-{3-[2-(2-karboksietyyllitio)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(E)-dienyyli]fenyyli}-1H-tetratsoli

5 Edellä mainittu yhdiste erotettiin esimerkissä 11 selostetusta reaktioseoksesta. MS (FAB) $[M-H]^-$ 471.

(b) (1S,2R)-5-{3-[2-(2-karboksietyyllitio)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(E)-dienyyli]fenyyli}-1H-tetratsoli, natriumsuola

10 Liuos, jossa oli kohdan (a) tuotetta (273 mg), liuotettiin 0,5-mol. natriumvetykarbonaattiliuokseen (1,16 ml) ja liuos kylmäkuivattiin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä vaaleana kiinteänä aineena.

Esimerkki 13

15 (1S,2R)-3-[2-(2-karboksietyyllisulfinyyli)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsoehappo

0,5-mol. natriumperjodaattiliuosta (1,8 ml) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli (1S,2R)-3-[2-(2-karboksietyyllitio)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsoehappoa (372 mg) 0,5-mol. natriumvetykarbonaattiliuoksessa (3,2 ml) ja metanolia (3,2 ml) 0-5°C:ssa. Seosta sekoitettiin 1,5 tuntia 0-5°C:ssa, sitten lisättiin edelleen 0,5-mol. natriumperjodaattiliuosta (0,36 ml). Seosta sekoitettiin edelleen 3 tuntia 0-5°C:ssa, sitten laimennettiin vedellä, tehtiin happameksi pH-arvoon 3 ja uutettiin dikloorimetaani/metanoli-seoksella 3:1. Uute kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä hauraana kiinteänä aineena, jonka osoitettiin käänteisfaasi-HPLC:n ja NMR-tutkimuksen perusteella sisältävän kahta diastereoisomeerista sulfoksidia suhteessa 2:1. MS (FAB) $[M-H]^-$ 463.

Esimerkki 14

35 (1S,2R)-5-{3-[2-(2-karboksietyyllisulfinyyli)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(E)-dienyyli]fenyyli}-1H-tetratsoli

Edellä mainittua yhdistettä valmistettiin (1S,2R)-5-{3-[2-(2-karboksietyyllitio)-1-hydrokspentadeka-3(E),5(E)-dienyyli]fenyyli}-1H-tetratsolista esimerkissä 13 selostetulla menetelmällä. Saadut kaksi diastereoisomeeria erotettiin preparatiivista käänteisfaasi-HPLC:tä käyttäen. MS (FAB) [M-H]⁻ 487.

Esimerkki 15

(1S,2R)-5{3-[2-(2-karboksietyyllisulfonyyli)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(E)-dienyyli]fenyyli}-1H-tetratsoli

Liuos, jossa oli kaliumpersulfaattia (150 mg) vedessä (0,5 ml), lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli (1S,2R)-5{3-[2-(2-karboksietyyllitio)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(E)-dienyyli]fenyyli}-1H-tetratsolia (50 mg) 0,5-mol. natriumvetykarbonaattiliuoksessa (2 ml) ja metanolia (1 ml) 0-5°C:ssa. Seosta sekoitettiin 4 tuntia 0-5°C:ssa, laimennettiin vedellä, tehtiin happameksi ja uutettiin dikloorimetaani/metanoliseoksella 3:1. Uute kuivatettiin ja hauhdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä hauraana kiinteänä aineena. MS (FAB) [M-H]⁻ 503.

Esimerkit 16 ja 17

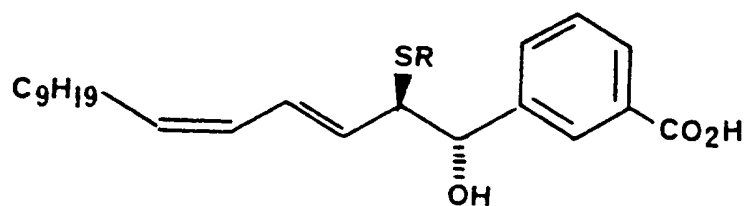
(1S,2R)-3-{2-[2-(1H-tetratsoli-5-yyli)etyyllitio]-1-hydroksipentadeka-3(E),5(E)-dienyyli}bentsoehappo ja 3(E),5(Z)-isomeeri

(1S,2S)-3(1,2-oksidopentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli)-bentsoehappometyyliesteriä (1,78 g), valmistettu kuten esimerkissä 4(a), liuotettiin liuokseen, jossa oli 3-tio-
propionitriiliä (0,44 g) metanolissa (5 ml) ja trietyyliamiinia (0,5 ml) typen suojaamana. Tämän kirkkaan liuoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa 6 tuntia ja sitten se haihdutettiin kuiviin. Muodostunut vaaleankeltainen öljy kromatografioitiin silikageelikolonissa eluoimalla seoksella eetteri/heksaani 50/50. Haluttu tuote (1S,2R)-3-{2-[2-syaanietyyllitio]-1-hydroksipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli}bentsoehappo-metyyliesteri (1,39 g) saatiin väritämänä öljynä.

Tämä esteri (1,25 g) liuotettiin tetrahydrofuraa-
niin (10 ml) ja lisättiin 1-mol. litiumhydroksidin vesi-
liuosta (3 ml). Tätä liuosta sekoitettiin sitten yön yli
huoneen lämpötilassa typen suojaamana. Tämän ajan päät-
5 tyessä lisättiin edelleen 1-mol. litiumhydroksidin vesi-
liuosta (2 ml) ja liuosta lämmitettiin 30°C:ssa 3 tuntia.
Sitten liuosta haihdutettiin tetrahydrofuraanin poistami-
seksi ja jäljelle jääneen vesiliuoksen pH säädettiin ar-
voon 3 2-mol. suolahapolla. Tämä liuos uutettiin sitten 3
10 kertaa eetterillä ja yhdistetyt eetteriuutteet kuivattiin
(MgSO₄) ja haihdutettiin lähes värittömäksi öljyksi, joka
kiteytyi hitaasti 0°C:ssa, jolloin saatiin (1S,2R)-3-{2-[2-
syaanietyyli]-1-hydroksipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli}-
bentsoehappoa. Tämä vapaa happo (500 mg) liuotettiin dime-
15 tyylliformamidiin (10 ml), lisättiin natriumatsidia (2 g)
ja ammoniumkloridia (2 g) ja sekoitettua suspensiota läm-
mitettiin 120°C:ssa 5,5 tuntia. Tämän ajan päätyttyä seos
laimennettiin vedellä (30 ml) ja liuoksen pH säädettiin
arvoon 3 laimealla suolahapolla ennen kuin se uutettiin
20 viisi kertaa eetterillä. Eetteriuutteet kuivattiin (MgSO₄)
ja haihdutettiin ruskeaksi öljyksi. Öljy liuotettiin meta-
nolin ja veden seokseen (85:15) ja pantiin preparatiivi-
seen käänteisfaasi-HPLC-kolonnein, joka eluoitiin metano-
li/vesi-seoksella (85:15), jossa oli 0,5 % etikkahappoa.
25 Ensiksi eluoitui (1S,2R)-3-{2-[2-1H-tetratsol-5-yyli)etyy-
litio]-1-hydroksipentadeka-dienyyli}-bentsoehapon
3(E), 5(Z)-isomeeria ja sen jälkeen heti runsaammin
3(E),5(E)isomeeria.

Esimerkit 18-25

30 Alla olevassa taulukossa mainittuja yhdisteitä val-
mistettiin käyttämällä esimerkissä 3 selostettuja menetel-
miä sopivien tiolien yhteydessä.



5

R $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$

10

 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$ $(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$ $(\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{H}$

15

 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $(\text{CH}_2)_2\text{CN}$ Esimerkki 26

20

(a) 3-(1,2-oksidopentadeka-3(Z)-enyyli)bentsoehappo, metyyliesteri

25

n-butyylilitiumia (1,5-mol-heksaaniliuosta, 3,3 ml) lisättiin tiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jossa oli dodekyylifenyyllifosfoniumbromidia (2,66 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (50 ml) -70°C:ssa typen suojaamana. Syvän-

sitten lisättiin liuos, jossa oli 3-(2-formyyli-1,2-oksidoetyyli)bentsoehappo-metyyliesteriä (esimerkiksi 1(b), 1,03 g) tetrahydrofuraanissa (5 ml). Vaalean suspension annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan, ja haihdutettiin kuiviin ja uutettiin eetteri/heksaani-seoksella 1:1. Uute haihdutettiin kuiviin ja jäännös kromatografioitiin silika-

geelillä eluoimalla eetteri/heksaani-seoksella 1:1. Otsikon yhdistettä saatiin värittmänä öljynä, joka kiinteytyi jäähtyessään.

35

(b) Rel(1R,2S)-3-[2-(2-karboksietyylitio)-1-hydrok-
sipentadeka-3(Z)-enyyli/bentsoehappo

Edellä mainittua yhdistettä valmistettiin vaiheen
(a) tuotteesta esimerkissä 3 selostetuin menetelmin.

5 Esimerki 27 ja 28

Rel(1R,2S)-3[2-(2-karboksietyylitio)-1-hydroksiun-
deka-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsoehappo

ja

10 Rel(1R,2S)-3-[2-(2-karboksietyylitio)-1-hydroksi-
nonadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsoehappo

Edellä mainittuja yhdisteitä valmistettiin sopivis-
ta fosfoniumbromideista esimerkeissä 1(d), 3(a) ja 3(b)
selostetuin menetelmin.

Esimerkki 29

15 (a) (8-tetrahydropyranyylioksioktyyli)trifenyyli-
fosfoniumbromidi

Liuosta, jossa oli 1-bromi-8-tetrahydropyranyyliok-
sioktaania (9,8 g) ja trifenyylifosfiinia (8,8 g) aseto-
nitriilissä (50 ml), lämmitettiin kiehattaen 8 tuntia.
20 Liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös pestiin eetterillä,
jolloin saatiin otsikon yhdistettä hygroskooppisena val-
keana kiinteänä aineena, joka kuivattiin lisäämällä bent-
seeniä ja haihduttamalla uudelleen kuiviin.

25 (b) 2-(11-fenyyli-8-undekenyylioksi)-tetrahydro-
pyraani

n-butyylilitiumia (1,6-mol. heksaaniliuosta, 20 ml)
lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli vaiheen (a)
tuotetta (11,0 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa -70°C:ssa
typen suojaamana. Oranssinväristä liuosta sekoitettiin 30
30 minuuttia -70°C:ssa, sitten lisättiin liuos, jossa oli 3-
fenyyli-propionaldehydiä (2,75 g) tetrahydrofuraanissa
(7 ml). Vaalean liuoksen annettiin lämmitä huoneen lämpö-
tilaan ja sitten haihdutettiin kuiviin. Jäännös uutettiin
eetterillä ja uute haihdutettiin jälleen kuiviin ja jään-
35 nös kromatografioitiin silikageelillä eluoimalla eetteri/-
heksaani-seoksella 1:1, jolloin saatiin otsikon yhdistettä

vaaleana öljynä.

(c) 11-fenyyli-8-undekenoli

5 Liuosta, jossa oli vaiheen (b) tuotetta (8,7 g) tetrahydrofuraanissa (150 ml) ja 2-mol. suolahappoa, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Seos neutraloitiin natriumvetykarbonaattiliuoksella ja uutettiin dikloorimetaanilla. Haihduttamalla uute kuiviin ja kromatografioimalla jäännös silikageelillä eluoimalla eetteri/heksaani-seoksella 1:1 lähtöaineen poistamiseksi, sitten eetterillä, saatiin otsikon tuotetta vaaleana öljynä.

(d) 11-fenyyli-8-undekenoli-tosylaatti

15 4-tolueenisulfonyylikloridia (1,3 g) lisättiin annoksittain sekoitettuun liuokseen, jossa oli vaiheen (c) tuotetta (1,5 g) pyridiinissä 0-5°C:ssa. Seosta sekoitettiin 16 tuntia 0-5°C:ssa, kaadettiin sitten jää-suolahapposeokseen ja uutettiin eetterillä. Uute pestiin natriumvetykarbonaatti- ja natriumkloridiliuoksilla, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä vaaleana öljynä.

20 (e) (1S,2R)-3-(1,2-oksido-16-fenyyliheksadeka-3(E),5(Z),13(Z)-trienyyli)bentsoehappo, metyyliesteri

25 Liuosta, jossa oli vaiheen (d) tuotetta (1,9 g) ja trifenyylifosfiinia (1,3 g) asetonitriilissä (20 ml), lämmitettiin kiehua 48 tuntia. Liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös pestiin eetterillä ja kuivattiin edelleen lisäämällä bentseeniä ja haihduttamalla uudelleen kuiviin, jolloin jäljelle jäi raakaa fosfoniumsuolaa puolikiinteänä massana. n-butyylilitiumia (1,6-mol. heksaaniliuosta, 30 1,5 ml) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli tätä fosfoniumsuolaa kuivassa tetrahydrofuraanissa (50 ml) -70°C:ssa typen suojaamana. Syväkeltaista liuosta sekoitettiin 30 minuuttia -70°C:ssa, minkä jälkeen lisättiin liuos, jossa oli (1S,2S)-3-(4-formyyli-1,2-oksidobut-3(E)-enyyli)bentsoehappo, metyyliesteriä (esimerkki 7(c)) 35 (0,5 g) tetrahydrofuraanissa. Seoksen annettiin lämmetä

huoneen lämpötilaan, haihdutettiin kuiviin ja jäännös uutettiin eetteri/dikloorimetaani-seoksella 4:1. Uute haihdutettiin uudelleen kuiviin ja jäännös kromatografioitiin silikageelillä eluomalla eetteri/heksaani-seoksella 1:1, jolloin saatiin otsikon yhdistettä vaaleana öljynä.

(f) (1S,2R)-3-[2-(2-karboksietyylitio)-1-hydroksi-16-fenyyliheksadeka-3(E),5(Z),13(Z)-trienyyli]bentsoehappo

Edellä mainittua yhdistettä valmistettiin vaiheen

(e) tuotteesta esimerkissä 3 selostetuin menetelmin.

Esimerkki 30

(a) 11-fenyyli-undekanoli

Liuosta, jossa oli 11-fenyyli-8-undekenolia (esimerkki 29(c), 2,9 g) etanolissa (300 ml), hydrattiin 60 psi:n paineessa 10-prosenttisella palladium-puuhilellä (0,6 g) tunnin ajan. Katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

(b) 11-fenyyliundekanoli-tosylaatti

4-tolueenisulfonyylikloridia (2,6 g) lisättiin annoksittain sekoitettuun liuokseen, jossa oli vaiheen (a) tuotetta (2,9 g) pyridiinissä (10 ml) 0-5°C:ssa. Liuosta sekoitettiin 16 tuntia 0-5°C:ssa, sitten se kaadettiin jääsuolahapposeokseen ja uutettiin eetterillä. Uute pestiin natriumvetykarbonaatti- ja natriumkloridiliuoksilla, kuivatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä eluomalla dikloorimetaani/heksaani-seoksella, jolloin saatiin otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

(c) (1S,2R)-3-[2-(2-karboksietyylitio)-1-hydroksi-16-fenyyliheksadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsoehappo

Edellä mainittua yhdistettä valmistettiin vaiheen (b) tuotteesta esimerkeissä 29(e) ja 3 selostetuin menetelmin.

Esimerkit 31 ja 32

(1S,2R)-3-[(2-S-glutathionyyli)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(E)-dienyyli]-bentsoehappo ja sen 3(E),5(Z)-isomeeri

5 Glutathionia (300 mg) liuotettiin seokseen, jossa oli kuivaa metanolia (3 ml) ja trietyyliamiinia (1 ml) ja liuos lisättiin typen suojaamana (1S,2S)-3-(1,2-oksidopentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli)bentsoehappo-metyyliesterin (valmistettu esimerkissä 4(a)) joukkoon. Muodostuneen
10 liuoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa 6 tuntia ja sitten liuos haihdutettiin kuiviin. Lisättiin 2-mol. litiumhydroksidin vesiliuosta (3 ml) ja liuosta sekoitettiin typen suojaamana 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuoksen pH säädettiin sitten arvoon 4 etikkahapolla ja uutettiin
15 eetterillä polaarittomien epäpuhtauksien poistamiseksi. Vesiliuos uutettiin 5 kertaa kloroformi/metanoli-seoksella 1:1. Yhdistetyt uutteet haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon yhdisteiden raakaseosta, joka erotettiin preparatiivista käänteisfaasi-HPLC-kolonnia käyttäen
20 eluoimalla metanoli/vesi-seoksella 70:30, joka oli puskuroidu etikkahapolla ja ammoniakilla (om.p. 0,88) pH-arvoon 5,3. Otsikon yhdisteet olivat vaaleankeltaisia amorfisia kiinteitä aineita.

Esimerkki 33

25 Rel(1R,2S)-3-(2-S-kysteinyyli-1-hydroksipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli)-bentsoehappo, metyyliesteri

 Liuosta, jossa oli 3-(1,2-oksidopentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli)bentsoehappo-metyyliesteri- (esimerkki 1(d), 0,5 g), N-trifluoriasetyylikysteini-metyyliesteriä
30 (0,4 g) ja trietyyliamiinia (0,5 ml) kuivassa metanolissa (2,0 ml), pidettiin huoneen lämpötilassa 3 päivää ja sitten haihdutettiin kuiviin. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä, eluoimalla ensin eetteri/heksaani-seoksella 1:1 ja sitten eetterillä, jolloin saatiin otsikon yhdisteen täysin suojattua versiota vaaleana öljynä.
35

Liuos, jossa oli tätä yhdistettä (0,4 g) metanolis-
sa (7 ml) ja 2-mol. natriumkarbonaattiliuosta (4 ml), lai-
mennettiin vedellä, jolloin muodostui lievää samennusta ja
sitten sitä pidettiin huoneen lämpötilassa 30 tuntia.

- 5 Liuos laimennettiin vedellä (20 ml), tehtiin happameksi
pH-arvoon 4 ja uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 15 ml).
Uute haihdutettiin kuiviin ja jäännös kromatografioitiin
silikageelillä eluoimalla dikloorimetaani/metanoli-seok-
sella 1:1, jolloin saatiin otsikon yhdistettä vaaleana
10 öljynä.

Esimerkki 34

(a) 3-(6-formyyli-1,2-oksidoheksa-3(E),5(E)-di-
enyyli)bentsoehappo, metyyliesteri

- 15 Liuos, jossa oli 3-(2-formyyli-1,2-oksido-etyyli)-
bentsoehappo-metyyliesteriä (esimerkki 1(b), 0,7 g) di-
kloorimetaanissa (10 ml), lisättiin tunnin aikana sekoit-
ettuun liuokseen, jossa oli trifenyylifosforanylideeni-
krotonialdehydiä (1,5 g) dikloorimetaanissa (10 ml).
Liuosta sekoitettiin edelleen 1,5 tuntia ja sitten haihdu-
20 tettiin kuiviin ja jäännös uutettiin eetterillä. Uute
haihdutettiin kuiviin ja jäännös kromatografioitiin sili-
kageelillä eluoimalla eetterillä, jolloin saatiin vaalean-
keltaista öljyä, joka sisälsi otsikon yhdistettä seoksena
3(Z),5(E)-isomeerin kanssa. Liuosta, jossa oli tätä seosta
25 (230 mg) ja jodia (10 mg) dikloorimetaanissa (20 ml), se-
koitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja sitten haihdu-
tettiin kuiviin. Jäännös pestiin heksaanilla jodin poista-
miseksi, jolloin jäljelle jäi otsikon yhdistettä keltaise-
na öljynä.

- 30 (b) 3-(1,2-oksidoheksadeka-3(E),5(E),7(Z),10(Z)-
tetraenyyli)bentsoehappo, metyyliesteri

- n-butyylilitiumia (1,5-mol. heksaaniliuosta,
0,65 ml) lisättiin hitaasti sekoitettuun liuokseen, jossa
oli 3-(Z)nonenyyli-trifenyylifosfonium-tosylaattia
35 (0,56 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (5 ml) -70°C:ssa.

Tummaa oranssinruskeata liuosta sekoitettiin 10 minuuttia -70°C:ssa, minkä jälkeen lisättiin liuos, jossa oli vaiheen (a) tuotetta (210 mg) tetrahydrofuraanissa (2 ml). Seosta sekoitettiin edelleen 15 minuuttia -70°C:ssa, annettiin

5 lämmitä huoneen lämpötilaan ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä eluoimalla eetteri/heksaani-seoksella 1:1, jossa oli 1 % trietyyliaminiä ja puhdistettiin edelleen HPLC:tä käyttäen, jolloin saatiin otsikon yhdistettä vaaleana öljynä.

10 (c) Rel(1R,2S)-3-[2-(2-karboksietyyllitio)-1-hydroksiheksadeka-3(E),5(E),7(Z),10(Z)-tetraenyyli]-bentsoehappo, dimetyyliesteri

Liuosta, jossa oli vaiheen (b) tuotetta (3 mg), metyyli-3-merkaptopropionaattia (2,4 µl) ja trietyyliaminiä (5 µl) kuivassa metanolissa (100 µl), pidettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia, minkä jälkeen otsikon yhdiste eristettiin HPLC:tä käyttäen. MS M⁺ 486.

20 (d) Rel(1R,2S)-3-[2-(2-karboksietyyllitio)-1-hydroksiheksadeka-3(E),5(E),7(Z),10(Z)-tetraenyyli]-bentsoehappo

Liuosta, jossa oli vaiheen (c) tuotetta (2,2 mg) metanolissa ja 0,5-mol. kaliumkarbonaattiliuosta, pidettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia, minkä jälkeen otsikon yhdiste eristettiin käänteisfaasi-HPLC:tä käyttäen.

25 Esimerkki 35

(a) 3-merkaptopropioniamidi

30 Metyyli-3-merkaptopropionaattia (1,2 g) liuotettiin ammoniakkiin, om.p. 0,88, (75 ml) ja liuosta sekoitettiin 40°C:ssa typen suojaamana 6 tuntia. Liuos haihdutettiin sitten kuiviin ja muodostunut valkea kiinteä aine liuotettiin uudelleen dikloorimetaaniin, joka liuos pestiin sitten 2-mol. kloorivetyhapon vesiliuoksella (10 ml) ja kuivatettiin (MgSO₄). Haihduttamalla tämä liuos kuiviin saatiin otsikon yhdistettä valkeina levysinä, sp. 106°C, jotka pestiin eetterillä.

35

(b) (1S,2R)-3-[2-(2-karbamyylietyyllitio)-1-hydrok-
sipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsoehappo, metyy-
liesteri

5 3-merkaptopropioamidia (12 mg) liuotettiin kuivaan
metanoliin (200 µl) typen suojaamana ja lisättiin trietyy-
liamiinia (100 µl). Tämä liuos lisättiin sitten (1S,2S)-3-
(1,2-oksidopentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli)bentsoehappo-me-
tyyliesterin joukkoon ja muodostuneen liuoksen annettiin
10 seistä 40°C:ssa 3 tuntia. Liuos haihdutettiin sitten kui-
viin ja jäännös kromatografioitiin piidioksidikolonissa
eluoimalla etyyliasetaatilla. Otsikon yhdistettä saatiin
harmahtavan valkeina kiteinä, sp. 65-67°C.

(c) (1S,2R)-3-[2-(2-karbamyylietyyllitio)-1-hydrok-
sipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsoehappo

15 Liuosta, jossa oli vaiheen (b) tuotetta (40 mg)
tetrahydrofuraanissa (2 ml) ja 1-mol. litiumhydroksidi-
liuosta (0,2 ml), sekoitettiin 16 tuntia huoneen lämpöti-
lassa. Lisättiin edelleen 1-mol. litiumhydroksidiliuosta
(0,2 ml) ja liuosta sekoitettiin edelleen 24 tuntia, minkä
20 jälkeen laimennettiin vedellä, tehtiin happameksi pH-ar-
voon 3 ja uutettiin dikloorimetaanilla. Uute kuivattiin ja
haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä puhdistettiin edelleen
preparatiivista käänteisfaasi-HPLC:tä käyttäen, jolloin
saatiin otsikon yhdistettä.

25 Esimerkki 36

Rel(1R,2S)-3-[2-(2-karboksietyyllitio)-1-hydroksi-
pentadeka-3(E),5(E)-dienyyli]bentsoehappo

30 Esimerkin 3(b) tuotteen osoitettiin HPLC:n avulla
sisältävän noin 10 % toista komponenttia. Eristämällä tämä
pienempi komponentti käänteisfaasi-HPLC:tä käyttäen C₁₈-
Nucleosil-kolonissa eluoimalla metanoli/vesi-seoksella
80:20, joka oli puskuroitu pH-arvoon 5,3 etikkahapolla ja
ammoniakilla, saatiin otsikon yhdistettä kiteisenä kiin-
teänä aineena.

35

Esimerkki 37(a) 3-syaanikanelialdehydi

Suspensiota, jossa oli aktiivista mangaanidioksidia (20 g) liuoksessa, jossa oli 3-syaanikinnamyylialkoholia (esimerkki 10(d), 3,0 g) dikloorimetaanissa (100 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon tuotetta valkeana kiinteänä aineena, sp. 100°C.

(b) 3(3-syaanifenyyli)-1,2-oksidopropanoli

10 Liuos, jossa oli 3-syaanikanelialdehydiä (2,0 g) metanolissa (20 ml), lisättiin tiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jossa oli natriumvetykarbonaattia (2,0 g) ja 50-prosenttista vetyperoksidia (1,0 ml) vedessä (10 ml). Liuosta sekoitettiin 3 tuntia huoneenlämpötilassa ja sitten uutettiin dikloorimetaanilla. Uute kuivatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin väritöntä öljyä, joka oli pääasiallisesti otsikon aldehydin puoliasetaalia.

(c) 5-(3-syaanifenyyli)-4,5-oksido-2-pentenaali

20 Seosta, jossa oli kohdan (b) tuotetta ja formyyli-metyleenitrifenyylifosforaania (3,0 g) bentseenissä (150 µl), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia ja sitten suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös uutettiin eetterillä. Uute haihdutettiin uudelleen kuiviin ja jäännös kromatorgafioitiin silikageelillä eluoimalla eetteri/heksaaniseoksella 3:1, jolloin saatiin 25 otsikon yhdistettä vaaleana öljynä.

(d) Rel(1R,2S)-3-(1,2-oksido-pentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli)bentsonitriili

Edellä mainittua yhdistettä valmistettiin vaiheen 30 (c) tuotteesta esimerkissä 1(d) selostetulla menetelmällä.

(e) Rel(1R,2S)-3-[2-(2-karboksietyylitio)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsonitriili, metyyliesteri

Edellä mainittua yhdistettä valmistettiin vaiheen 35 (d) tuotteesta esimerkissä 3(a) selostetulla menetelmällä.

(f) Rel(1R,2S)-3-[2-(2-karboksietyylitio)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(Z),dienyyli]bentsonitriili

Edellä mainittua yhdistettä valmistettiin vaiheen (e) tuotteesta esimerkissä 3(b) selostetulla menetelmällä.

5 (g) Rel(1R,2S)-5-{3-[2-(2-karboksietyylitio)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]fenyyli}-1H-tetratsoli

Seosta, jossa oli vaiheen (f) tuotetta (100 mg), ammoniumkloridia (1,0 g) ja natriumatsidia (1,0 g) dime-
 10 tyyliformamidissa (5 ml), lämmitettiin 100°C:ssa 4 tuntia ja sitten suodatettiin. Suodos laimennettiin 2-mol. suolahapolla (50 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla. Uute
 haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin tummaa öljyä, joka sisälsi otsikon yhdistettä ja sen 3(E),5(E)-isomeeria suhteessa 40:60. Isomeerit erotettiin preparatiivista käänteisfaasi-HPLC:tä käyttäen (LP₁-ODS-piidioksidi-kolonnissa eluoimalla seoksella metanoli:vesi:etikkahappo
 15 85:15:0,1), jolloin saatiin otsikon yhdistettä kiteisenä kiinteänä aineena, sp. 153-155°C. MS (FAB) M⁺ 473.

20 Esimerkki 38

Rel(1R,2S)-5-{3-[2-(2-karboksietyylitio)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(E)-dienyyli]fenyyli}-1H-tetratsoli

Edellä mainittua yhdistettä erotettiin esimerkissä
 25 37 (g) selostetusta reaktiotuotteesta.

Esimerkki 39

(a) (1S,2R)-3-[2-(3-metoksikarbonyylifenyyli)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsoehappo, metyyliesteri

30 Liuokseen, jossa oli metyyli-3-merkaptobentsoaattia (0,42 g) metanolissa (2 ml) typen suojaamana, lisättiin trietyyliamiinia (0,38 ml) (liuos värjäytyi vaaleankeltaiseksi). Sitten seos siirrettiin toiseen astiaan, jossa oli
 (1S,2S)-3-[1,2-oksido-pentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]-bentsoehappo-metyyliesteriä (0,8 g) typen suojaamana. Reak-
 35 tioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa typen suojaa-

mana 2 tuntia. Haihtuvat osat poistettiin typpivirtauksen suojassa ja jäljelle jäänyt öljy puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa (piidioksidi; eluenttina heksaanin ja dietyylieetterin seos (50 %)), jolloin saatiin tuotetta
 5 vaaleankeltaisena öljynä. (Protoni-NMR osoittaa (E),(Z)-stereokemiallisen rakenteen olevan vallitsevana).

(b)(1S,2R)-3-[2-(3-karboksifenyyli)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsoehappo

Liuokseen, jossa oli diesteriä (vaiheessa (a),
 10 (0,46 g) tetrahydrofuraanissa (2 ml), lisättiin 2-mol. litiumhydroksidiliuosta (2,6 ml). Kaksifaasista seosta sekoitettiin voimakkaasti 20 tuntia huoneen lämpötilassa.

Tetrahydrofuraani poistettiin vakuuissa, ja vesifaasi tehtiin varovaisesti happameksi pH-arvoon 4 2-mol.
 15 suolahapolla. Uttamalla kloroformilla, kuivaamalla sen jälkeen (magnesiumsulfaatilla) ja haihduttamalla kuiviin saatiin otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, sp. 90° (hartsaantumisen myötä).

Esimerkit 40-42

20 Samalla tavalla valmistettiin esimerkin 39 menetelmin seuraavia yhdisteitä:

(1S,2R)-3-[2-(4-karboksifenyyli)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsoehappo (tarttuisaa keltaista kiinteätä ainetta).

25 (1S,2R)-3-[2-(2-karboksifenyyli)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsoehappo (tarttuisaa kiinteätä ainetta). (1S,2R)-3-[2-(butyyli)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]bentsoehappo

Esimerkki 43

30 (a) (1S,2R)-3-[1-(3-syaanifenyyli)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(Z)-dien-2-yyli]bentsoehappo, metyyliesteri

Liuokseen, jossa oli metyyli-3-merkaptobentsoaattia (0,29 g) metanolissa (1 ml) typen suojaamana, lisättiin
 35 trietyyliamiinia (0,26 ml) (liuos värjäytyi keltaiseksi). Seos lisättiin sitten typen suojaamana (1S,2S)-3-(1,2-

oksidopentadeka-3(E), 5(Z)-dienyyli)bentsonitriilin (0,5 g) joukkoon, ja reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Haihtuvat ainekset poistettiin typ-
pivirtauksen suojaamana ja jäljelle jäänyt öljy puhdistet-
tiin kromatografioimalla (piidioksidi; eluenttina hek-
saani/eetteri-seos), jolloin saatiin tuotetta keltaisena
öljynä.

(b) (1S,2R)-3-[1-(3-syaanifenyyli)-1-hydroksipenta-
deka-3(E),5(Z)-dien-2-yyli]bentsoehappo

Liuokseen (0,3 ml), lisättiin 2-mol. litiumhydrok-
sidiliuosta (0,15 ml), ja seosta sekoitettiin huoneen läm-
pötilassa 24 tuntia.

Tetrahydrofuraani haihdutettiin pois vakuumissa,
vesifaasi tehtiin happameksi 2-mol. suolahapolla, ja
uutettiin kahdesti dikloorimetaanilla. Kuivaamalla (magne-
siumsulfaatti) ja haihduttamalla orgaaniset uutteet kui-
viin saatiin otsikon yhdistettä vaaleankullanruskeana öl-
jynä. (Protoni-NMR ja käänteisfaasi-HPLC osoittivat läsnä
olevan 30 % (E),(E)-isomeeria).

Esimerkki 44

(a) 2,3-oksido-3-fenyylipropionialdehydi

50-prosenttiseen vetyperoksidiliuokseen (16 ml),
(puskuroitu kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella)
lisättiin tiputtamalla, jäähauteessa jäähdyttäen,
liuos, jossa oli kanelialdehydiä (26,4 g) metanolissa
(100 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tun-
tia.

Metanoli poistettiin vakuumissa, ja vesifaasi
uutettiin kahdesti tolueenilla. Kuivattuja uutteita käy-
tettiin, otsikon yhdistettä eristämättä, suoraan vaiheessa
(b).

(b) 4,5-oksido-5-fenyyli-2-pentenaali

Vaiheessa (a) saadun 2,3-oksido-3-fenyylipropioni-
aldehydin tolueeniliuosta (300 ml) käsiteltiin formyylime-
tyleenitrifenyylifosforaanin (60,8 g) kanssa ja seosta
sekoitettiin huoneen lämpötilassa 20 tuntia. Reaktioseos

suodatettiin ja haihdutettiin vakuuissa kuiviin, ja jäl-
jelle jäänyt kiinteä aine uutettiin kolme kertaa eetteril-
lä ultraäänihaudetta käyttäen. Eetteriuutteet suodatettiin
ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin öljyä, jota puh-
distettiin edelleen kromatografioimalla kolonnissa (piidi-
oksidi; eluenttina heksaani/eetteriseos 1:1), jolloin saa-
tiin tuotetta keltaisena öljynä.

(c) 1,2-oksido-1-fenyylipentadeka-3(E),5(Z)-dieeni

Liukseen, jossa oli n-dekyyli-trifenyylifosfonium-
bromidia (20,54 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (200 ml),
jäähdytettynä -70°C:seen (kuivajää/asetoni-haude) typen
suojaamana, lisättiin n-butyylilitiumia (26,6 ml 1,6-mol.
heksaaniliuosta). Kehittyi heti oranssinkeltainen ylidiväri.
Seosta sekoitettiin 10 minuuttia, sitten lisättiin
liuos, jossa oli 4,5-oksido-5-fenyyl-2-pentenaalia (vai-
heesta (b)) kuivassa tetrahydrofuraanissa (100 ml). Reak-
tioseoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin 2 tuntia.

Tetrahydrofuraani haihdutettiin pois vakuuissa,
jäljelle jäänyt puolikiinteä aine uutettiin neljää kertaa
dietyylieetterillä käyttämällä ultraäänilaitetta, ja uut-
teet suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saa-
tiin keltaista öljyä. Öljyä puhdistettiin edelleen kroma-
tografioimalla (piidioksidi; eluenttina heksaani/vesi-seos
1:1), jolloin saatiin tuotetta liikkuvana keltaisena öljy-
nä, joka kiteytyi jäähdyttäessä -20°C:seen (sp. >50°C).

(d) Rel(1R,2S)-2-(2-metoksikarbonyylietyylitio)-1-
hydroksi-1-fenyylipentadeka-3(E),5(Z)-dieeni

Liukseen, jossa oli metyyli-3-merkaptopropionaat-
tia (0,44 g) metanolissa (2 ml) typen suojaamana, lisät-
tiin trietyyliamiinia (0,5 ml). Seos siirrettiin typen
suojaamana astiaan, jossa oli vaiheen (c) epoksidia.
(1,00 g). Reaktioseosta sekoitettiin 20 tuntia, sitten
lisättiin edelleen tiolia (0,44 g) ja trietyyliamiinia
(0,5 ml).

Seoksen oltua vielä 20 tuntia huoneen lämpötilassa, haihtuvat ainekset poistettiin typpivirtauksen suojaamana ja jäännös kromatografioitiin kolonnissa (piidioksidi; eluenttina heksaani/dietyylieetteri-seos 3:1), jolloin
5 saatiin otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

(e) Rel(1R,2S)-2-(2-karboksietyylitio)-1-hydroksi-1-fenyylipentadeka-3(E),5(Z)-dieeni

Seosta, jossa oli vaiheen (d) metyyliesteriä (0,49 g), tetrahydrofuraania (3 ml) ja 1-mol. litiumhydroksidiliuosta (3,5 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa
10 24 tuntia.

Tetrahydrofuraani haihdutettiin pois vakuuissa, vesifaasi tehtiin happameksi 2-mol. suolahapolla, ja uutettiin kahdesti dietyylieetterillä. Yhdistetyt orgaaniset
15 utteet kuivattiin (magnesiumsulfaatilla) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä kul-
lanruskeana öljynä.

Esimerkki 45 (Vaihtoehtoinen menetelmä)

(a) 3-[3-(2-trifenyylimetyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-fenyli]-2-propenoli
20

Liuokseen, jossa oli 3-[3-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-2-propenolia (2,02 g) kuivassa dikloorimetaanissa (50 ml), lisättiin trietyyliamiinia (1,5 ml) ja sen jälkeen trifenyylidikloorimetaania (2,8 g) kuivassa dikloorime-
25 taanissa. Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 90 minuuttia, pestiin vedellä (50 ml), sen jälkeen natriumvetykarbonaattiliuoksella (5 %; 50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin
30 vakuuissa, jolloin saatiin vaaleanruskeata viskoosista öljyä, joka kiteytyi paikoillaan ollessaan kermanväriseksi kiinteäksi aineeksi.

(b) (2S,3S)-3[3-(2-trifenyylimetyyli-2H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]-2,3-oksidopropanoli

L-(+)-dimetyylitartraattia (1,85 g) lisättiin kuivassa dikloorimetaanissa (10 ml) tiputtamalla sekoitettuun
35

liuokseen, jossa oli titaani(IV)isopropoksidia (3,1 ml) kuivassa dikloorimetaanissa (30 ml) -20-25°C:ssa typen suo-
jaamana. Liuosta sekoitettiin 10 minuuttia ja lisättiin
5 liuos, jossa oli 3-[-3-(2-trifenyyylimettyyli-2H-tetratsol-
5-yyli)-fenyyli]-2-propenolia (4,5 g) kuivassa dikloorime-
taanissa (20 ml), sen jälkeen lisättiin 3,7-mol. t-butyyl-
lihydroperoksidin tolueeniliuosta (6,7 ml), kummatkin
-20 - -25°C:ssa. Vaalean oranssinvärisen liuoksen annettiin
olla paikoillaan pakastimessa 3 tuntia. Sekoitettuun
10 liuokseen lisättiin viinihapon vesiliuosta (10 %; 50 ml)
ja seosta sekoitettiin tunnin ajan, suodatettiin ja ero-
tettiin. Dikloorimetaanikerros kuivattiin magnesiumsulfaa-
tilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa,
15 jolloin saatiin keltaista öljyä. Öljy liuotettiin hiili-
tetrakloridiin, pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsul-
faatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuumis-
sa, jolloin saatiin vaaleankeltaista öljyä. Öljy kromato-
grafioitiin silikageelikolonissa käyttämällä dietyylieet-
terin ja heksaanin seosta (2:1) ja halutut fraktiot haih-
20 dutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin väritöntä
kiteistä kiinteätä ainetta.

(c) (4S,5S)-5-[3-(2-trifenyyylimettyyli-2H-tetrat-
sol-5-yyli)fenyyli]-4,5-oksido-2-pentenaali

Kiinteätä kromitrioksidia (5,0 g) lisättiin sekoi-
25 tettuun liuokseen, jossa oli pyridiiniä (7,9 ml) kuivassa
dikloorimetaanissa (200 ml) 5°C:ssa. Seosta sekoitettiin 45
minuuttia, lämmittämällä 13°C:seen, antamalla kaiken kromi-
trioksidin liueta, sitten lisättiin nopeasti liuos, jossa
oli vaiheen (b) epoksialkoholua (4,61 g) kuivassa dikloo-
30 rimetaanissa (50 ml). Tummaa seosta sekoitettiin 90 mi-
nuuttia, sen lämmitessä huoneen lämpötilaan, sitten suoda-
tettiin Florisil-patjan läpi kromisuolojen poistamiseksi,
ja väritön suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jol-
loin jäljelle jäi vaaleankeltaista öljyä.

35 Liuokseen, jossa öljy (1,8 g) oli bentseenissä
(75 ml) typen suojaamana, lisättiin formyylimetyleenitri-

fenyylifosforaania (1,34 g) yhtenä eränä. Suspensiota sekoitettiin huoneen lämpötilassa typen suojaamana kahdeksan tuntia, reagoimaton ylidi suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin vakuumissa ruskeaksi öljyksi. Ruskea öljy uutettiin kuumalla eetterillä, jäähdytettiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin keltaista öljyä, joka kiteytyi ollessaan paikoillaan ja saatiin keltaista kiinteätä ainetta.

(d) (1S,2S-5-{3-[2-(1,2-oksidi)pentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]fenyyli}-2-trifenyylimetyyli-2H-tetratsoli
 10 n-butyylilitiumia (8,91 ml; 1,5-mol.) lisättiin heksaanissa tiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jossa oli n-dekyylitritrifenyylifosfoniumbromidia (6,07 g) (kuivattu 80°C:ssa vakuumissa 16 tuntia) kuivassa tetrahydrofuraanis-
 15 sa (130 ml) -70°C:ssa typen suojaamana. Saatua kirkasta syvänoranssinväristä liuosta sekoitettiin edelleen 10 minuuttia -70°C:ssa, sitten lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli 5-[3-(2-trifenyylimetyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-fenyyli]-4,5-oksido-2-pentenaalia (6,4 g) kuivassa tetra-
 20 hydrofuraanissa (75 ml). Vaaleankeltaista liuosta sekoitettiin tunnin ajan -70°C:ssa, sitten sen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan ja haihdutettiin vakuumissa ruskeaksi öljyksi. Öljy uutettiin eetteri/heksaani-seoksella (1:2, 4 x 200 ml) ja vaalea himmeä uute haihdutettiin kuiviin
 25 vakuumissa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä keltaisena öljynä.

(e) (1S,2R)-5-{3-[2-(2-metoksikarbonyylietyylitio)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]fenyyli}-2-trifenyylimetyyli-2H-tetratsoli
 30 Liuos, jossa oli (1S,2S)-5-{3-[2-(1,2-oksido)pentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]fenyyli}-2-trifenyylimetyyli-2H-tetratsolia (4,5 g) ja trietyyliamiinia (2,06 ml) metanolissa (15 ml), pantiin typen suojaamana pulloon. Tämä liuos lisättiin sitten metyyli-3-tiopropionaatin (900 mg)
 35 joukkoon typen suojaamana ja liuosta sekoitettiin sitten 24 tuntia huoneen lämpötilassa kunnes reaktio oli päätty-

nyt. Liuos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin jäl-
 jelle jäi ruskeata öljyä, joka kromatografioitiin silika-
 geelikolonissa käyttämällä eetteri/heksaaniseosta (1:1).
 Halutut fraktiot haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin

5 saatiin otsikon yhdistettä keltaisena öljynä.

(f)(1S,2R)-5-{3-[2-(2-karboksietyyli)-1-hydrok-
 sipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]fenyyli}-1H-tetrat-
 soli, natriumsuola

(1S,2R)-5-{3-[2-metoksikarbonylietyyli)-1-hydr-
 10 oksipentadeka-3(E),5(Z)-dienyyli]fenyyli}-2-trifenyylime-
 tyyli-2H-tetratsolia (2,74 g) liuotettiin eetteriin
 (50 ml), johon lisättiin kloorivedyn vesiliuosta (20 ml;
 5-mol.) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tun-
 tia, jolloin tlc osoitti trifenyylimetyyli-suojauksen ka-
 15 donneen täydellisesti. Eetteri haihdutettiin pois vakuu-
 missa, lisättiin tetrahydrofuraania (30 ml), minkä jälkeen
 lisättiin litiumhydroksidin vesiliuosta (2-mol.) kunnes
 liuos oli alkalinen. Seosta sekoitettiin sitten yön yli
 huoneen lämpötilassa. Sitten erotettiin emäksinen vesifaa-
 20 si, tehtiin happameksi kloorivedyn vesiliuoksella (2-
 mol.), uutettiin eetterillä (2 x 50 ml) ja eetteriuute
 haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin ruskeata
 öljyä. Öljy kromatografioitiin piidioksidikolonissa
 käyttämällä eetteriä ja haluttu fraktio haihdutettiin kui-
 25 viin vakuuissa, jolloin saatiin vaaleankeltaista öljyä.
 Öljy liuotettiin natriumvetykarbonaatin vesiliuokseen
 (0,5-mol; 1 ekv.) ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin nat-
 riumsuolaa.

Valmistettaessa seoksia kaavan I mukaisista aktii-
 30 visista yhdisteistä, niitä käytetään ensisijaisesti suolan
 muodossa. Esimerkkinä esitetään seuraavat seosmuodot:

Esimerkki 46

Pehmeä gelatiinikapseli

Kukin pehmeä gelatiinikapseli sisältää:

35	aktiivista aineosaa	150 mg
	maapähkinäöljyä	150 mg

Yhteen sekoittamisen jälkeen seos täytetään pehmeisiin gelatiinikapseleihin sopivaa laitteistoa käyttäen.

Esimerkki 47

Kova gelatiinikapseli

5 Kukin kapseli sisältää

aktiivista aineosaa 50 mg

tuotetta PEG 4000 250 mg

PEG 400 sulatetaan ja sekoitetaan aktiivisen aineosan kanssa. Vielä sulassa tilassa seos täytetään kapseli-
10 kuoriin ja annetaan jäähtyä.

Esimerkki 48

Aerosoli

Aktiivinen aineosa 10 mg

etanoli 50 mg

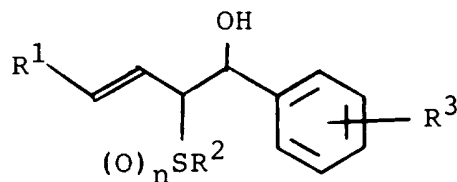
15 dikloorifluorimetaani (Propellant 12) 658 mg

diklooritetrafluorietaani (Propellant 114) 282 mg

Aktiivinen aineosa liuotetaan etanoliin. Konsent-
raatti täytetään puristettuihin aluminium-kannuihin aéro-
soleina hengittämistä varten. Kannut kaasutetaan tuotteel-
20 la Propellant 12 ja suljetaan sopivalla mitta-annos-vent-
tiilillä. Ulos tulevan tuotteen tilavuus käyttökertaa koh-
den on 50 tai 100 µl, vastaten 0,1-1 mg aktiivista aine-
osaa.

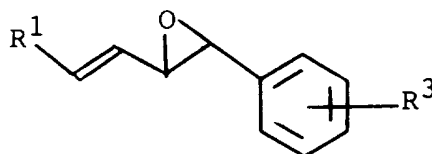
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava



I

jossa n on 0, 1 tai 2, R¹ merkitsee mahdollisesti fenyyli-ryhmällä substituotua C₃₋₂₈-alkyyliä tai -alkenyylä, R² merkitsee karboksi- tai C₁₋₄-alkoksikarbonyyliryhmällä substituotua fenyyliä tai C₁₋₁₀-alkyyliä, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla karboksyyli-, C₁₋₄-alkoksikarbonyyli-, karbamoyyli-, nitrili-, tetratsolyyli-, amino-, karboksimeetyyliamino karbonyyli- ja/tai γ-glutamyyli-ryhmällä ja R³ on vety, karboksi, C₁₋₄-alkoksikarbonyyli, karbamoyyli, nitrili tai tetratsolyyli, ja näiden suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdisteen, jolla on kaava



II

jossa R¹ ja R³ merkitsevät samaa kuin edellä ja lisäksi R³ voi merkitä suojattua tetratsolyyliryhmää, annetaan reagoida tiolin kanssa, jolla on kaava R²SH, jossa R² merkitsee samaa kuin edellä, minkä jälkeen, haluttaessa valmistaa yhdistettä, jossa n on 1 tai 2, seuraa hapettaminen, ja valinnaisesti saadussa yhdisteessä, jossa n on 0, 1 tai

2, R²:ssa ja/tai R³:ssa oleva karboksiryhmä muutetaan karbamoyyliryhmäksi ammoniakin avulla, nitriiliryhmä muutetaan tetratsolyyliryhmäksi natriumatsidin avulla ja/tai alkoksikarbonyyliryhmä hydrolysoidaan karboksiryhmäksi, ja/tai isomeerit erotetaan sinänsä tunnetulla tavalla, ja mikäli saadussa yhdisteessä on suojaryhmä, tämä poistetaan ja haluttaessa saatu yhdiste muutetaan suolamuotoon.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R¹ on alkyyl- tai alkenyyliryhmä.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R² on alkyyliryhmä, jossa on substituentteina 1-3 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat karboksyyli, nitriili, tetratsolyyli ja -COR⁶, jossa R⁶ on C₁₋₄-alkoksi tai NH₂.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R³ on vety, nitriili, -CONH₂, tetratsolyyli tai karboksyyli.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa n on 0.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa n on 0, R¹ on alkyyl- tai alkenyyliryhmä ja R² on C₁₋₁₀-alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu patenttivaatimuksessa 1 esitetyllä tavalla, tai tämän suola.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa n on 0, R¹ on C₈₋₁₈-alkyyli- tai -alkenyyliryhmä, R² on kaavan -(CH₂)_xR¹² mukainen yhdiste, jossa x on 1-5 ja R¹² on karboksyyli, nitriili, -CONH₂ tai tetratsolyyli, ja R³ on vety, karboksyyli, nitriili, -CONH₂ tai tetratsolyyli.

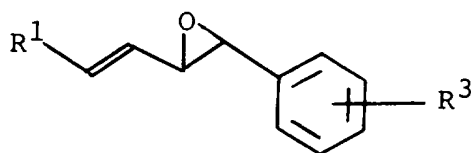
8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukai-
nen yhdiste, jossa R^3 on karboksyyli, nitrili, $-CONH_2$ tai
tetratsolyyli.

5 9. Patenttivaatimuksen 7 tai 8 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukai-
nen yhdiste, jossa R^1 on kaavan $R^{11}CH=CH-$ mukainen yhdiste,
jossa R^{11} on C_{9-12} -alkyyli.

10 10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan (1S,2R)-5-{3-[2-
(2-karboksietyylitio)-1-hydroksipentadeka-3(E),5(Z)-di-
enyyli]fenyyli}-1H-tetratsoli tai sen suola.

11. Yhdiste, jolla on kaava

15



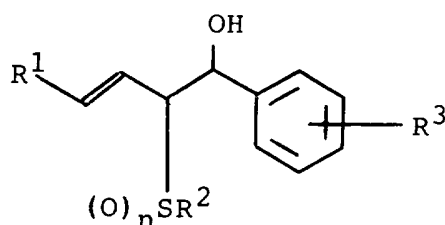
II

20

jossa R^1 on mahdollisesti fenyyli- tai alkenyyli- tai alkenyyli-
jossa R^1 on mahdollisesti fenyyli- tai alkenyyli- tai alkenyyli-
C₃₋₂₈-alkyyli- tai alkenyyli- tai alkenyyli- ja R^3 on vety, karboksi,
C₁₋₄-alkoksikarbonyyli, karbamoyyli, nitrili tai mahdol-
25 lisesti trifenyylimetyyli- tai alkenyyli- tai alkenyyli-
lisesti trifenyylimetyyli- tai alkenyyli- tai alkenyyli-
lisesti trifenyylimetyyli- tai alkenyyli- tai alkenyyli-
lisesti trifenyylimetyyli- tai alkenyyli- tai alkenyyli-

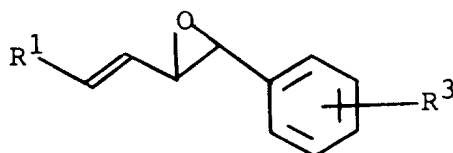
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara föreningar med formeln



I

vari n är 0, 1 eller 2, R¹ anger en C₃₋₂₈-alkyl eller alkenyl som eventuellt substituerats med en fenylgrupp, R² anger fenyl som substituerats med en karboxi- eller C₁₋₄-alkoxikarbonylgrupp eller en C₁₋₁₀-alkyl som eventuellt substituerats med en eller flere karboxyl-, C₁₋₄-alkoxikarbonyl, karbamoyl-, nitril-, tetrazolyl-, amino-, karboximetylaminokarbonyl- och/eller γ-glutamylgrupper och R³ är väte, karboxi, en C₁₋₄-alkoxikarbonyl, karbamoyl, nitro eller tetrazolyl, och salter av dessa, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln



II

vari R¹ och R³ anger samma som ovan och R³ dessutom kan ange en skyddad tetrazolylgrupp, bringas att reagera med en tiol med formeln R²SH, vari R² anger samma som ovan, varefter föreningen oxideras, ifall man vill framställa en förening vari n är 1 eller 2, och eventuellt omvandlas karboxigruppen i R² och/eller R³ i den erhållna föreningen, vari n är 0, 1 eller 2, till en karbamoylgrupp medelst ammoniak, nitrilgruppen till en tetrazolylgrupp medelst

natriumazid och/eller alkoxikarbonylgruppen hydrolyseras till en karboxigrupp, och/eller isomererna separeras på i och för sig känt sätt, och om den erhållna föreningen innehåller en skyddsgrupp, avlägsnas denna, och, om så önskas, omvandlas den erhållna föreningen i saltform.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, vari R^1 är en alkyl- eller alkenylgrupp.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, vari R^2 är en alkylgrupp med 1-3 substituentur ur en grupp som bildas av karboxyl, nitril, tetrazolyl och $-COR^6$, vari R^6 är C_{1-4} -alkoxi eller NH_2 .

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, vari R^3 är väte, nitril, $-CONH_2$, tetrazolyl eller karboxyl.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, vari n är 0.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, vari n är 0, R^1 är en alkyl- eller alkenylgrupp och R^2 är en C_{1-10} -alkyl som eventuellt substituerats på det sätt som beskrivs i patentkravet 1, eller ett salt av denna.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, vari n är 0, R^1 är en C_{8-28} -alkyl- eller alkenylgrupp, R^2 är en förening med formeln $-(CH_2)_xR^{12}$, vari x är 1-5 och R^{12} är karboxyl, nitril, $-CONH_2$ eller tetrazolyl, och R^3 är väte, karboxyl, nitril, $-CONH_2$ eller tetrazolyl.

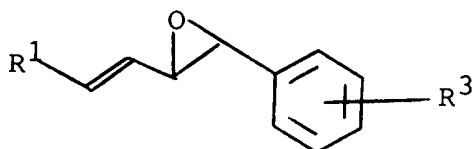
8. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med

formeln I, vari R^3 är karboxyl, nitril, $-\text{CONH}_2$ eller tetrazolyl.

9. Förfarande enligt patentkravet 7 eller 8,
k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en
5 förening med formeln I, vari R^1 är en förening med formeln
 $R^{11}\text{CH}=\text{CH}-$, vari R^{11} är en C_{9-12} -alkyl.

10. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer (1S,2R)-5-{3-[2-(2-karboxietyltio)-1-hydroxipentadeka-3(E),5(Z)-dienyl]fe-
10 nyl}-1H-tetrazol eller ett salt av denna.

11. Förening med formeln



II

20

vari R^1 är en C_{3-28} -alkyl- eller alkenylgrupp som eventuellt
substituerats med en fenylgrupp och R^3 är väte, karboxi, en
 C_{1-4} -alkoxikarbonyl, karbamoyl, nitril eller tetrazolyl som
even tuellet skyddats med en trifenylmetylgrupp.