

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 924855 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **924855**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D405/12
C07D417/14
C07D471/04
C07D513/04**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **16.04.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.10.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **26.10.1992**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **16.04.1991 PCT/GB1991/000596**
Internationell ansökan - International
application

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

27.04.1990 GB 9009469

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •British Bio-Technology Limited, Brook House, Watlington Road Cowley, Oxford OX4 5LY, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Whittaker, Mark, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Davidson, Alan Hornby, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Spavold, Zoe Marie, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 •Bowles, Stephen Arthur, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Gamma-butyrolaktolieetterijohdannaiset

Gamma butyrolaktoterderivativer

Gamma-butyrolaktolieetterijohdannaiset - Gamma-butyrolaktol-
eterderivativer

5 Tämä keksintö liittyy lähinnä uusiin yhdisteisiin, jotka toimivat verihiutaleita aktivoivan tekijän antagonisteina.

Verihiutaleita aktivoiva tekijä PAF (platelet-activating factor) on bioaktiivinen fosfolipidi, joka on identifioitu 1-0-
10 heksadesyyli/oktadesyyli-2-asetyyli-sn-glyseryyli-3-fosforyyli-koliiniksi. PAF:ää vapautuu suoraan solukalvoilta ja se välittää joukkoa huomionarvoisia ja spesifisiä vaikutuksia kohdesoluissa, tuloksena monenlaisia fysiologisia vasteita, muun muassa epänormaalin matala verenpaine (hypotensio), keuhkoput-
15 kien supistuminen (bronkokonstriktio), verihutaleniukkuus (trombosytopenia), verenkiertoshokki sekä lisääntynyt vaskulaarinen permeabiliteetti (turvotus/punoitus). On tunnettua, että näitä fysiologisia vaikutuksia ilmenee monissa inflammatorisissa ja allergisissa sairauksissa, ja PAF:n on todettu liittyvän
20 moneen tällaiseen tilaan, joista voidaan mainita astma, endotoksiinishokki, munuaiskerästulehdus (glomerulonefriitti), immuunisäätely, siirrännäisten hylkiminen, mahahaava, psoriasis, alkionsiirto sekä serebraalinen, myokardiaalinen ja retinaalinen iskemia.

25

Yhdisteitä, joiden on katsottu vaikuttavan PAF-antagonisteina, ovat muun muassa yhdisteet, jotka rakenteellisesti muistuttavat PAF-molekyyliä kuten glyserolijohdannaiset (EP-A-0238202) sekä heterosykliset yhdisteet, esimerkiksi tetrahydrofuraanin 5-ok-
30 sijohdannaiset (US-4888337) ja 2,5-diaryylitetrahydrofuraanit (EP-A-0144804). Äskettäin on tuotu esiin vielä huomattavampi 2,5-diaryylitetrahydrofuraanijohdannainen, (trans)-2-(3-metoksi-5-metyylisulfonyyli-4-propoksifenyyli)-5-(3,4,5-trimetoksifenyyli)tetrahydrofuraani (L-659989) (EP-A-0199324).

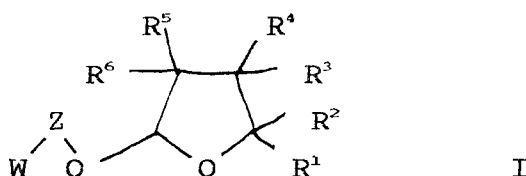
35

Tämän keksinnön yhdisteet eroavat L-659989:n kaltaisista siinä, että ne on substituoitu butyrolaktolieetterijohdannaisilla 2,5-diaryylitetrahydrofuraanien sijaan. Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet eroavat tetrahydrofuraanin 5-oksijohdannaisista (US- 4888337) taas siinä, etteivät ne sisällä kvaternoitua hetrosyklistä tyyppiä. Tämän keksinnön kohteena ovat uudet ja hyödylliset substituoitut butyrolaktolieetterijohdannaiset ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat sekä niiden farmaseuttinen käyttö PAF-antagonisteina.

10

Keksinnön kohteista ensimmäisenä voidaan mainita yhdiste, jolla on yleinen kaava I

15



jossa W on 5- tai 5-jäseninen aromaattinen heterosyklinen rengas, jossa on yksi tai useampi ei kvaternoitunut sp²-hybridisoitu typpi atomi renkaassaan. Tämä heterosyklinen rengas voidaan valinnaisesti liittää bentseenirengaaseen tai toiseen 5- tai 6-jäseniseen aromaattiseen heterosykliseen renkaaseen, joka sisältää yhden tai useamman typpi atomin. Vähintään yksi näistä heterosyklisistä renkaista voi sisältää myös happi- tai rikki atomin, ja mikä tahansa renkaista voidaan valinnaisesti substituoida yhdellä tai useammalla substituentilla, joka valitaan ryhmästä C₁-C₆ alkyyli, C₁-C₆ alkoksi, halo, CF₃ ja CN,

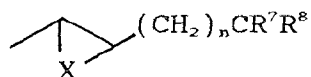
30

Z on a) kaksiarvoinen 2-8 hiili atomin alkaanidiyyli-, alkeenidiyyli- tai alkyynidiyyli ryhmä, joka voi olla suora tai haarautunut ketju, jossa on vähintään 3 hiili atomia ketjussa, joka yhdistää W:n happi atomiin. Tämä ryhmä voi olla substituoitu tai ei substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla-

la, joka valitaan ryhmästä hydroksi, C₁-C₆ alkoksi, C₁-C₆ alkyy-
litio ja halo, tai

b) ryhmä

5



jossa n on kokonaisluku 0-3, X on O, S tai CH₂ ja jokainen R⁷ ja
R⁸ on toisista riippumatta vety tai C₁-C₆ alkyyli, tai

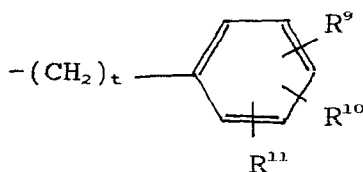
10

c) ryhmä $-(CH_2)_qU(CH_2)_r-$ jossa q on kokonaisluku 0-2, r on
kokonaisluku 1-3 ja U on fenyleeni-, furandiyyli-, tetrahydro-
furandiyyli, tiofenediyyli-, tetrahydrotiofenediyyli-, tiatso-
lidiyyli- tai tetrahydrotiatsolidiyyli-ryhmä,

15

R¹ on ryhmä V, jossa V on ryhmä

20



25 jossa t on kokonaisluku 0-3 ja jokainen R⁹, R¹⁰ ja R¹¹ on toisis-
ta riippumatta vety, C₁-C₆ alkyyli, C₁-C₆ alkoksi, C₁-C₆ alkyyli-
tio, halo, CN, NO₂, SOC₁-C₆ alkyyli, SO₂C₁-C₆ alkyyli,
S₂(CH₂)₁₋₄CH₂OH, SO₂NH₂, CO₂H, CO₂C₁-C₆ alkyyli, CHO, COC₁-C₆ alkyy-
li, CH₂OH, OH, bentsyyli, bentsoyyli, CF₃, CONH₂, NHCOC₁-C₆ al-
30 kyyli tai ryhmä NR¹⁵R¹⁶, jossa jokainen R¹⁵ ja R¹⁶ on toisista
riippumatta vety tai C₁-C₆ alkyyli ja

jokainen R², R³, R⁴, R⁵ ja R⁶ on toisista riippumatta vety, C₁-C₆
alkyyli, C₂-C₆ alkenyyli, halo, C₁-C₆ alkoksi, C₁-C₆ alkyyllitio,
35 C₃-C₈ sykloalkyyli, C₄-C₈ sykloalkenyyli, CF₃, OH, OC(=O)C₁-C₆
alkyyli, ryhmä V, ryhmä OV tai ryhmä (OC(=O))V,

sekä tämän yhdisteen farmaseuttisesti tai eläinlääkinnällisesti hyväksyttävä happoadditiosuola tai hydraatti.

Tästä eteenpäin tässä kuvauksessa termillä "yhdiste" tarkoitetaan myös "suolaa" ja "hydraattia", ellei tekstiyhteydestä muuta ilmene.

Termi "halo" kattaa käsitteet fluori, kloori, bromi ja jodi.

10 Termi " C_1 - C_6 alkyyli" tarkoittaa suoran tai haarautuneen ketjun hiilivetyryhmiä, joissa on yhdestä kuuteen hiiliatomia. Esimerkkeinä tällaisista alkyyliryhmistä voidaan mainita metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sec-butyylili, tert-butyylili, pentyyli, neopentyyli ja heksyyli.

15

Termi " C_2 - C_6 alkenyyli" tarkoittaa suoran tai haarautuneen ketjun hiilivetyryhmiä, joissa on kahdesta kuuteen hiiliatomia ja lisäksi yksi kaksoissidos, stereokemialliselta rakenteeltaan E tai Z mahdollisuuksien mukaan. Näistä ryhmistä voidaan mainita 20 vinyyli, 1-propenyli, 1- ja 2-butenyyli sekä 2-metyyli-2-propenyli.

Termi " C_1 - C_6 alkoksi" tarkoittaa suoran tai haarautuneen ketjun alkoksiryhmiä, joissa on yhdestä kuuteen hiiliatomia. Alkoksi- 25 ryhmistä esimerkkeinä voidaan mainita metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, sec-butoksi, tert-butoksi, pentoksi, neopentoksi ja heksoksi.

Termi " C_1 - C_6 alkyylitio" tarkoittaa suoran tai haarautuneen ketjun alkyylitiorhmiä, joissa on yhdestä kuuteen hiiliatomia. 30 Tällaisista alkyyliryhmistä voidaan esimerkkeinä mainita metyyli-
litio, etyyli-
litio, propyyli-
litio, isopropyyli-
litio, butyyli-
litio, isobutyylitio, sec-butyylitio, tert-butyylitio, pentyyli-
litio, neopentyyli-
litio ja heksyyli-
litio.

35

Termi " C_3 - C_8 sykloalkyyli" tarkoittaa 3-8 hiiliatomia sisältävää alisyklistä ryhmää. Esimerkkejä tällaisista sykloalkyyli-ryhmistä ovat syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli ja sykloheksyyli.

5

Termi " C_4 - C_8 sykloalkenylyli" tarkoittaa 4-8 hiiliatomia sisältävää alisyklistä ryhmää, jossa on lisäksi yksi tai useampi kaksoissidos. Esimerkkejä tällaisista sykloalkenylyli-ryhmistä voidaan mainita syklopentenyyli, sykloheksenyyli, sykloheptenyyli ja syklo-oktenyyli.

10

Tämän keksinnön mukaisissa yhdisteissä useamman asymmetrisen hiiliatomin läsnäolo saa aikaan diastereoisomeerejä, joista jokainen muodostuu kahdesta enantiomeeristä sopiva R- tai S- stereokemiallinen rakenne kiraalikeskuksessaan. Keksinnön katsotaan sisältävän kaikki tällaiset diastereoisomeerit, niiden optisesti aktiiviset enantiomeerit sekä niiden seokset.

15

Termi "farmaseuttisesti tai eläinlääkinnällisesti hyväksyttävä happoadditiosuola" tarkoittaa suolaa, joka valmistetaan saatamalla kaavan (I) yhdiste kosketuksiin hapon kanssa, jonka anioni yleisesti katsotaan sopivan ihmisille tai eläimille annettavaksi.

20

Esimerkkeinä farmaseuttisesti ja/tai eläinlääkinnällisesti hyväksyttävistä happoadditiosuoloista voidaan mainita hydrokloridi-, sulfaatti-, fosfaatti-, asetaatti-, propionaatti-, laktaatti-, maleaatti-, suksinaatti- ja tartraattisuolat.

25

Suosittelavimpia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa, toisista riippumatta tai minkälaisena sopivana yhdistelmänä tahansa:

30

W on pyridyyli-ryhmä (esimerkiksi 3-pyridyyli-ryhmä), pyrimidyyli-ryhmä (esimerkiksi 3-pyrimidyyli-ryhmä), triatsolyli-ryhmä (esimerkiksi 1,2,4-triatsol-4-yyli-ryhmä), bentsimidatsolyli-ryhmä (esimerkiksi 2-metyyli-bentsimidatsol-1-yyli-ryhmä) tai

35

edullisesti imidatso[4,5-c]pyrid-1-yyli-ryhmä (esimerkiksi 2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyrid-1-yyli-ryhmä),

Z on alkaanidiyyli-ryhmä (esimerkiksi propyleeni-, 2-hydroksi-propyleeni-, 1-metyylipropyleeni-, butyleeni-, pentyleeni- tai heksyleeni-ryhmä), alkeenidiyyli-ryhmä (esimerkiksi prop-2-enyleeni- tai heks-5-enyleeni-ryhmä) tai alkyylidiyyli-ryhmä (esimerkiksi prop-2-ynyleeni-, 1-metyyliprop-2-ynyleeni-, but-3-ynyleeni-, pent-4-ynyleeni- tai heks-5-ynyleeni-ryhmä),

10

U on fenyleeni-ryhmä (esimerkiksi 1,4-fenyleeni-ryhmä) tai tiatsolediyyli-ryhmä (esimerkiksi 2,4-tiatsolediyyli-ryhmä),

q on kokonaisluku 0 tai 1,

15

r on kokonaisluku 1 tai 2,

t on kokonaisluku 0,

20 R^2 on vetyatomi,

R^3 on vetyatomi,

R^4 on vetyatomi,

25

R^5 on vetyatomi tai C_1-C_6 alkyyli- (esimerkiksi metyyli-) ryhmä

R^6 on vetyatomi,

30 R^7 on vetyatomi,

R^8 on vetyatomi,

R^9 on vetyatomi, C_1-C_6 alkoksi- (esimerkiksi metoksi-) ryhmä tai
35 halogeeni- (esimerkiksi kloori-) atomi,

R¹⁰ on vetyatomi, C₁-C₆ alkoksi- (esimerkiksi metoksi-) ryhmä tai halogeeni- (esimerkiksi fluori-, kloori- tai bromi-) atomi,

R¹¹ on vetyatomi tai C₁-C₆ alkoksi- (esimerkiksi metoksi-) ryhmä.

5

Erityisen suositeltavia yhdisteitä ovat muun muassa:

1. O-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyyrolaktolieetteri,

10

2. O-(4-(3-pyridyyli)but-3-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyyrolaktolieetteri,

3. O-(4-(3-pyridyyli)butyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-

15

4. O-(5-(3-pyridyyli)pent-4-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyyrolaktolieetteri,

20 5. O-(5-(3-pyridyyli)pentyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyyrolaktolieetteri,

6. O-(6-(3-pyridyyli)heks-5-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyyrolaktolieetteri,

25

7. Z-O-(6-(3-pyridyyli)heks-5-enyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyyrolaktolieetteri,

8. O-(6-(3-pyridyyli)heksyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-

30

9. O-(3-(3-pyridyyli)prop-2-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyyrolaktolieetteri,

35 10. E-O-(3-(3-pyridyyli)prop-2-enyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyyrolaktolieetteri,

11. O-(1-metyyli)-3-(3-pyridyyli)prop-2-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,
12. O-(1-metyyli)-3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dimetoksi-
5 fenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,
13. O-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(4-metoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,
- 10 14. O-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,
15. O-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(4-fluorifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,
- 15 16. O-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(4-kloorifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,
17. O-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(4-bromifenyyli)-gamma-buty-
20 rolaktolieetteri,
18. O-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dikloorifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,
- 25 19. O-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3-kloori-4-metoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,
20. O-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-fenyyli-gamma-butyrolaktolieetteri,
- 30 21. O-(2-hydroksi3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dikloorifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,
22. O-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-3-metyyli-5-(3,4-dimetoksi-
35 fenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

23. O-((4-(1H-2-metyylibentsimidatsyyli)fenyyli)metyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

24. O-((4-(1H-2-metyylibentsimidatsyyli)metyyli)fenyyli)metyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

25. O-3-((4-(1H-2-metyylibentsimidatsyyli)fenyyli)propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

10 26. O-((4-(3-tiatsolo[3,2-a]bentsimidiatsyyli)fenyyli)metyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

27. O-((2-(3-pyridyyli)-4-tiatsolyyli)metyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

15

28. O-(3-(5-pyrimidyyli)but-3-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

29. O-(3-(3,5-dimetyyli-1,2,4-triatsol-4-yyli)propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri.

20

Suosittelavimpia yhdisteitä ovat:

30. O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

25

31. O-(4-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)butyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

30 32. O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-fenyyli-gamma-butyrolaktolieetteri,

33. O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-(4-fluorifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

35

34. O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-(4-bromifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

35. O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dikloorifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

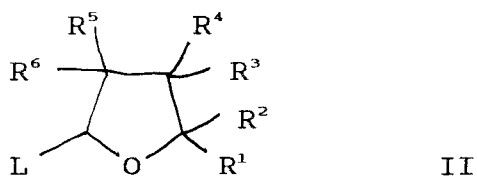
36. O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-(3-kloori-4-metoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

37. O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri.

Yleisen kaavan I yhdisteet voidaan valmistaa alan millä tahansa tunnetulla menetelmällä ja/tai käyttämällä seuraavaa menetelmää, joka muodostaa osan tätä keksintöä.

Keksinnön toisena kohteena on menetelmä valmistaa yllä kuvatun kaltainen yleisen kaavan I yhdiste seuraavaan tapaan:

a) käsitellään laktolijohdannaista, jota kuvaa yleinen kaava II



jossa R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ja R⁶ ovat samat kuin määritettiin yleisen kaavan I yhteydessä ja L on fluori, kloori, bromi, jodi, hydroksi, C₁-C₆ alkoksi, bentsoksi, asetoksi, OC(NH)CCl₃, SO₂Ph, C₁-C₆ alkyylitio tai SPh, yleisen kaavan III alkoholilla

W-Z-OH

III

jossa W ja Z ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I,

b) käsittelemällä yleisen kaavan II laktolia, jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I
 5 ja L on hydroksi, yleisen kaavan IV halidin kanssa

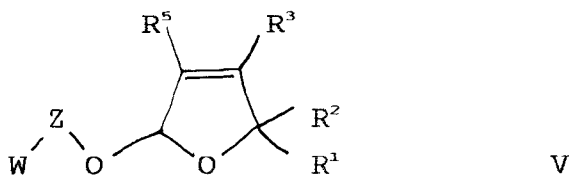
W-Z-Hal

IV

10 jossa W ja Z ovat kuten määritettiin kaavassa I ja Hal on fluori, kloori, bromi tai jodi,

c) pelkistetään yleisen kaavan V tyydyttymätön laktolieetteri

15

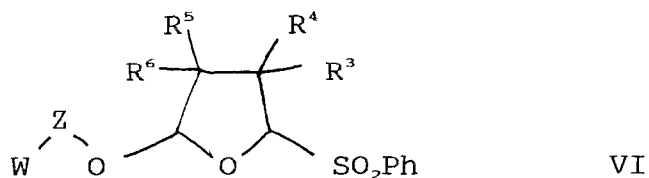


20

jossa W, Z, R^1 , R^2 , R^3 ja R^5 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I,

25 d) käsitellään yleisen kaavan VI syklistä sulfonyylieetteri

30



jossa W, Z, R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I, yleisen kaavan VII Grignardin reagenssillä
 35



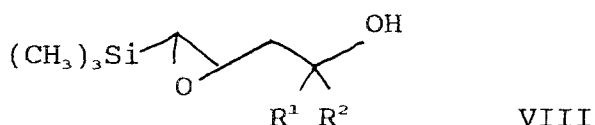
VII

jossa R^1 on muutoin sama kuin määritettiin yleisessä kaavassa I, mutta t on kokonaisluku 0,

5

tai e) käsitellään yleisen kaavan VIII silyyliepoksidia

10



15 jossa R^1 ja R^2 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I, yleisen kaavan III alkoholilla.

Suosittelavat reaktio-olosuhteet kohdassa a) vaihtelevat L-ryhmän luonteen mukaan. Kun L-ryhmä on fluori, kloori, bromi tai jodi, reaktioon voidaan käyttää sopivaa hopeasuolaa (esimerkiksi hopeaoksidia tai hopeakarbonaattia) sekä kuivausainetta (esimerkiksi vedetöntä kalsiumsulfaattia) joko yleisen kaavan III puhtaassa alkoholissa tai yhdessä tai useammassa yleisen kaavan III alkoholin ekvivalentissa sopivassa vedettömässä liuotuksessa (esimerkiksi asetonissa). Vaihtoehtoisesti reaktio voidaan toteuttaa kun läsnä on emästä (esimerkiksi kaliumhydroksidia) sopivassa liuotuksessa (esimerkiksi asetonissa). Kun L-ryhmä on hydroksi, C_1-C_6 alkoksi, bentsoksi, asetoksi tai $OC(NH)CCl_3$, reaktioon voidaan käyttää sopivaa Brönstedin tai Lewisin happokatalysaattoria (esimerkiksi p-tolueenisulfonihappoa, DOWEX 50(H^+), boronitrifluoridieetteraattia tai sinkkikloridia) joko yleisen kaavan III puhtaassa alkoholissa tai yhdessä tai useammassa yleisen kaavan III alkoholin ekvivalentissa sekä sopivassa vedettömässä liuotuksessa (esimerkiksi dikloorimetaanissa). (DOWEX on tavaramerkki). Kun L-ryhmä on SO_2Ph , reaktiossa voidaan käyttää kahta ekvivalenttia magnesiumbromidieetteraattia ja yhtä ekvivalenttia kiinteää natriumbikarbonaattia tetrahydrofuraanissa. Kun L-ryhmä on SPh , reaktioon

voidaan käyttää sopivaa aktivointiainetta (esimerkiksi bromiinia, N-bromisuksinimidia, N-jodisuksinimidia tai dimetyyli(metyylitio)sulfoniumtrifluorimetaanisulfonaattia). Yllä mainittu reaktiot voidaan toteuttaa melko matalissa lämpötiloissa, 5 tavallisesti 0-50°C:ssa.

Vaiheen b) reaktio voidaan edullisesti toteuttaa hopeasuolalla (esimerkiksi hopeaoksidilla) sopivassa liuottimessa (esimerkiksi asetonissa).

10

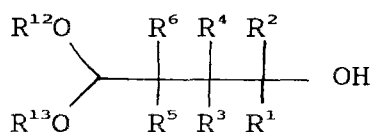
Vaiheen c) reaktio voidaan edullisesti toteuttaa vedyn kanssa kun läsnä on sopivaa katalysaattoria (esimerkiksi 10% palladiumia hiilellä).

15 Vaiheen d) reaktio voidaan edullisesti toteuttaa kun läsnä on vedetöntä sinkkibromidia kuivassa tetrahydrofuraanissa.

Vaiheen e) reaktio voidaan edullisesti toteuttaa kun läsnä on boronitrifluoridieetteraattia sopivassa aproottisessa liuottimessa (esimerkiksi dikloorimetaanissa). 20

Yleisen kaavan I tuotteet, jotka saadaan vaiheista a), b), c), d) tai e), ovat yhden tai useamman diastereoisomeeriparin seoksia. ne voidaan erottaa fysikaalisin menetelmin (esimerkiksi 25 flash-kromatografian avulla).

Yleisen kaavan II laktolijohdannaiset voidaan valmistaa monin menetelmin. Ensimmäisessä menetelmässä valmistaa yleisen kaavan II laktolijohdannaisia, joissa L on hydroksi, käsitellään 30 yleisen kaavan IX asetaalia

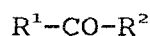


IX

jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I ja R^{12} ja R^{13} ovat yksin C_1 - C_6 alkyyliryhmiä tai R^{12} ja R^{13} yhdessä happiatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, muodostavat 5- tai 6-jäsenisen renkaan, vesipitoisella mineraalilihapolla (esim. 20-prosenttisella rikkihapolla).

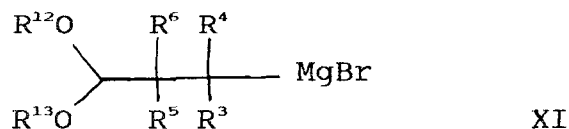
Yleisen kaavan IX asetaalit voidaan valmistaa saattamalla reaktioon yleisen kaavan X karbonyyliyhdiste

10



X

jossa R^1 ja R^2 ovat samat kuin määriteltiin kaavalle IX yleisessä kaavassa I, Grignardin reagenssin kanssa, jolla on yleinen
15 kaava XI



20

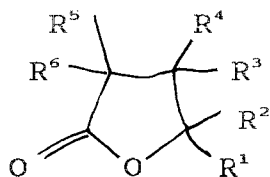
jossa R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I ja R^{12} ja R^{13} ovat yleisessä kaavassa IX määritellyn kaltaiset, eetterisessä liuottimessa (esimerkiksi tetrahydrofu-
25 raanissa) $25^\circ C$:ssa. Yleisen kaavan X karbonyyliyhdisteet voidaan saada alalta tai valmistaa alan tunnettujen menetelmien kanssa analogisin menetelmin. Yleisen kaavan XI Grignardin reagenssit voidaan valmistaa alan asiantuntijalle tutuin menetelmin ja alalla tunnetuin materiaalein.

30

Toisessa menetelmässä yleisen kaavan II laktolijohdannaisia, joissa L on hydroksi, voidaan valmistaa pelkistämällä yleisen kaavan XII laktoni

35

15

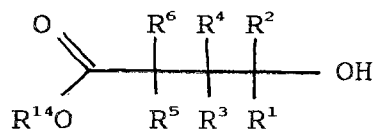


XII

5

jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I, sopivalla pelkistimellä (esimerkiksi di-iso-butyyli-aluminiumhydridillä) sopivassa liuottimessa (esimerkiksi tolueenissa).

Yleisen kaavan XII laktonit voidaan saada alalta tai valmistaa alan asiantuntijalle tuttujen menetelmien mukaan, joihin seuraavatkin kuuluvat. Ensimmäisessä menetelmässä syklisoidaan yleisen kaavan XIII hydroksiesteri



XIII

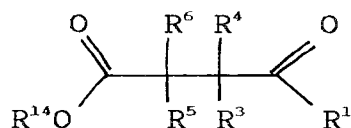
20

jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I ja R^{14} on C_1 - C_6 alkyylili, katalysoimalla sopivalta hapolla (esim. p-tolueenisulfonihapolla).

25

Yleisen kaavan XIII hydroksiesterit, joissa R^2 on vetyatomi, voidaan valmistaa pelkistämällä ketoesterit, joilla on yleinen kaava XIV

30



XIV

joissa R^1 , R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I ja R^{14} on sama kuin yllä määriteltiin, sopivalla

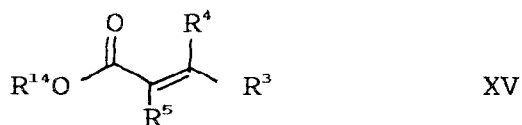
pelkistimellä (esim. natriumboorihydridillä). Tietyissä olo-
suhteissa (natriumsyanoboorihydridi ja kloorivetyhappo tetra-
hydrofuraanissa refluksoiden) yleisen kaavan XIV ketoesterit
voidaan konvertoida suoraan yleisen kaavan XII laktoneiksi.

- 5 Yleisen kaavan XIII hydroksiestereiden aktiiviset enantiomeerit
voidaan saada käyttämällä kiraalipelkistintä (esim. Bakerin
hiiva) yleisen kaavan XIV ketoestereiden pelkistämiseen. Ylei-
sen kaavan XIV ketoesterit voidaan saada alalta tai valmistaa
alan menetelmien kanssa analogisin menetelmin.

10

Toisessa menetelmässä yleisen kaavan XIII laktonit voidaan val-
mistaa käsittelemällä tyydyttymätöntä esterä, jolla on yleinen
kaava XV

15



20

XV

- jossa R^3 , R^4 ja R^5 ovat samat kuin määriteltiin yleisessä kaa-
vassa I ja R^{14} on sama kuin yllä määriteltiin, yleisen kaavan X
25 mukaisella karbonyyliyhdisteellä, jossa R^1 ja R^2 ovat samat kuin
yleisessä kaavassa I määritettiin, samariumjodidin kanssa tet-
rahydrofuraanissa. Yleisen kaavan XV tyydyttymättömät esterit
voidaan saada alalta tai valmistaa alan menetelmien kanssa ana-
logisin menetelmin.

30

Valinnaisesti jommassa kummassa yllä kuvatuista menetelmistä
yleisen kaavan XII laktoni voidaan konvertoida toiseksi yleisen
kaavan XII laktoniksi jollain seuraavista menetelmistä:

- 35 i) Käsittelemällä yleisen kaavan XII laktonia, jossa R^1 , R^2 , R^3 ,
 R^4 ja R^5 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I ja R^6
on vetyatomi, vahvan orgaanisen ei nukleofiilisen emäksen

(esim. litiumdi-isopropyyliamidi) kanssa ja sitten yleisen kaavan XVI yhdisteen kanssa



XVI

5

jossa R^6 on C_1-C_6 alkyyli, C_3-C_8 sykloalkyyli tai ryhmä V, jossa t on kokonaisluku 1-3 ja A on kloori, bromi, jodi, metaanisulfonyylioksi, p-tolueenisulfonyylioksi tai trifluorimetaanisulfonyylioksi ja/tai

ii) käsittelemällä yleisen kaavan XII laktonia, jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^5 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I, ja R^4 ja R^6 ovat kumpikin vetyatomi, vahvan orgaanisen ei nukleofiilisen emäksen (esim. litiumdi-isopropyyliamidi) kanssa ja sitten yleisen kaavan XVII yhdisteen kanssa

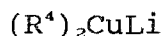


XVII

20

sen jälkeen käsittely vetyperoksidilla, ja saadaan tyydyttymätön laktoni, johon liitetään sopiva organometallireagenssi, esimerkiksi yleisen kaavan XVIII

25

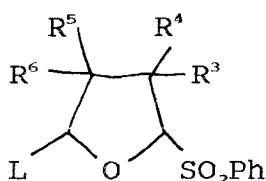


XVIII

jossa R^4 on sama kuin määritettiin yleisessä kaavassa I.

Kolmannessa menetelmässä yleisen kaavan II laktolijohdannaiset, joissa L on C_1-C_6 alkoksi, voidaan valmistaa käsittelemällä yleisen kaavan XIX sulfonia

35



XIX

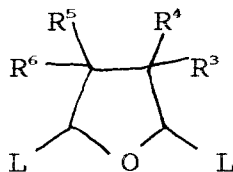
jossa R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritettiin yleisessä
 kaavassa I ja L on C_1-C_6 alkoksi, Grignardin reagenssilla, jolla
 5 on yleinen kaava XX



XX

10 jossa R^1 on sama kuin määritettiin kaavassa I paitsi, että t on
 kokonaisluku 0, vedettömän sinkkibromidin läsnäollessa kuivassa
 tetrahydrofuraanissa.

Yleisen kaavan XIX sulfonit voidaan valmistaa saattamalla reak-
 15 tioon yleisen kaavan XXI syklinen eetteri



XXI

jossa R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritettiin yleisessä
 25 kaavassa I ja L on C_1-C_6 alkoksi, yhdellä ekvivalentilla bent-
 seenisulfiinihappoa ja hienoksi jauhettua kalsiumkloridia di-
 kloorimetaanissa. Yleisen kaavan XXI syklisiä eettereitä on
 alalla saatavissa tai alan asiantuntija voi niitä valmistaa
 alan menetelmien kanssa analogisin menetelmin.

30

Yllä mainittujen menetelmien toteuttamisen jälkeen on mahdol-
 lista konvertoida yleisen kaavan II laktoli toisenlaiseksi
 yleisen kaavan II laktoliksi jollain seuraavista useista mene-
 telmistä:

35

kaavassa I ja L on C_1-C_6 alkoksi, bentseenisulfiinihapolla ja hienoksi jauhetulla kalsiumkloridilla dikloorimetaanissa, ja saadaan yleisen kaavan II laktolijohdannainen, jossa R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I ja L on SO_2Ph ,

ii) käsittelemällä yleisen kaavan II laktolijohdannaista, jossa R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I ja L on hydroksi, $NCCl_3$:lla ja natriumhydridillä dikloorimetaanissa huoneen lämmössä, ja saadaan yleisen kaavan II laktolijohdannainen, jossa R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I ja L on $OC(NH)CCl_3$,

iii) käsittelemällä yleisen kaavan II laktolijohdannaista, jossa R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I ja L on C_1-C_6 alkoksi, $PhSSiMe_3$:lla kun läsnä on joko trimetyylisilyylitriflaattia dikloorimetaanissa tai vedetöntä sinkkijodidia ja tetrabutyyliammonijodidia 1,2-dikloorietaanissa, ja saadaan yleisen kaavan II laktolijohdannainen, jossa R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I ja L on SPh ,

iv) käsittelemällä yleisen kaavan II laktolijohdannaista, jossa R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I ja L on hydroksi tai asetoksi, vetyhalidilla, etikkahappoanhydridillä, ja saadaan yleisen kaavan II laktolijohdannainen, jossa R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I ja L on fluori, kloori, bromi tai jodi, ja/tai

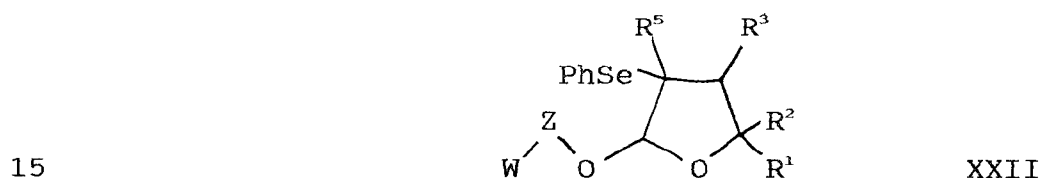
30

v) käsittelemällä yleisen kaavan II laktolijohdannaista, jossa R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I ja L on hydroksi, etikkahappoanhydridillä ja vedetömällä sinkkihalidilla, ja saadaan yleisen kaavan II laktolijohdannainen, jossa R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I ja L on kloori, bromi tai jodi.

Yleisen kaavan III alkoholit ovat joko tunnettuja yhdisteitä, tai ne voidaan valmistaa tavallisin menetelmin (esim. menetel- millä, joita kuvataan tämän keksinnön esimerkeissä).

5 Yleisen kaavan IV halideja on alalla saatavissa tai alan asian- tuntija voi niitä valmistaa.

Yleisen kaavan V tyydyttymättömät laktolieetterit voidaan val-
mistaa käsittelemällä yleisen kaavan XXII selenyyli-substituoi-
10 tua laktolieetteriä

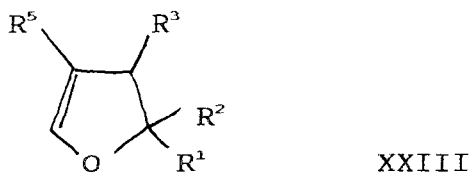


jossa W, Z, R¹, R², R³ ja R⁵ ovat samat kuin määritettiin yleis- sessä kaavassa I, vetyperoksidilla.

20

Yleisen kaavan XXII selenyyli-substituoidut laktolieetterit voi- daan valmistaa saattamalla reaktioon yleisen kaavan XXIII tyy- dyttymätön syklinen eetteri

25

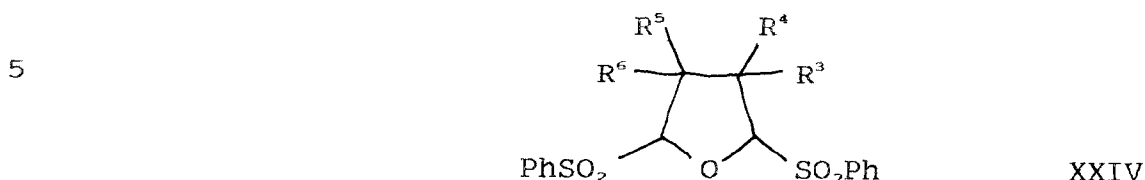


30

jossa R¹, R², R³ ja R⁵ ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I, fenyyli-selenyylibromidin ja yleisen kaavan III al- koholin kanssa. Tyydyttymättömät sykkliset eetterit voidaan valmistaan alan asiantuntijan tuntemin menetelmin.

35

Yleisen kaavan VI sykliset sulfonyylieetterit voidaan valmistaa käsittelemällä yleisen kaavan XXIV bis-sulfonia



10

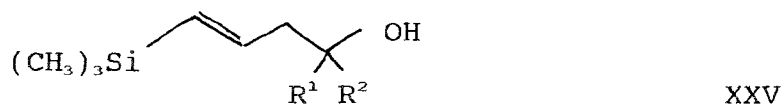
jossa R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I, yleisen kaavan III alkoholilla kun läsnä on kaksi ekvivalenttia magnesiumbromidieetteraattia ja yksi ekvivalentti kiinteää natriumbikarbonaattia tetrahydrofuraanissa.

15

Yleisen kaavan XXIV bis-sulfonit voidaan valmistaa käsittelemällä yleisen kaavan XXI syklistä eetteriä bentseenisulfiinihapolla ja kalsiumkloridilla dikloorimetaanissa.

20 Yleisen kaavan VIII silyyliepoksidit voidaan valmistaa saattamalla reaktioon yleisen kaavan XXV vinyylisilaani

25



30 jossa R^1 ja R^2 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I, peroksihapon (esim. m-klooriperbentsoehappo) kanssa dikloorimetaanissa.

Yleisen kaavan XX vinyylisilaanit voidaan valmistaa saattamalla
 35 reaktioon yleisen kaavan X karbonyyliyhdiste, jossa R^1 ja R^2 ovat samat kuin määritettiin yleisessä kaavassa I, allyylitri-

metyyylisilaanista johdetun allyyli-anionin ja sec-butyyyliliumin kanssa tetrahydrofuraanissa.

Yllä esiin tuotuihin reaktioihin sopivia liuottimia ovat sellaiset, joihin reagenssit liukenevat, mutta joiden kanssa reagenssit eivät reagoi. Suositeltavat liuottimet vaihtelevat reaktion mukaan, ja alan asiantuntija pystyy helposti valitsemaan sopivan.

10 Yleisten kaavojen II, V, VI ja VIII yhdisteet ovat arvokkaita välituotteita yleisen kaavan I tuotteiden valmistuksessa samoin kuin muutkin uudet spesifisesti tai geneerisesti tässä keksinnössä esiin tuotavat yhdisteet. Tämän keksinnön kolmantena kohteena on yleisen kaavan II yhdiste. Keksinnön neljäntenä
15 kohteena on yleisen kaavan V yhdiste. Viidentenä tämän keksinnön kohteena on yleisen kaavan VI yhdiste. Kuudentena tämän keksinnön kohteena on yleisen kaavan VIII yhdiste.

Tämä keksintö liittyy myös menetelmään hoitaa potilaita (tai
20 eläimiä, mukaanlukien nisäkkäät, joita kasvatetaan maidon, lihan tai turkiksien vuoksi tai pidetään lemmikkieläiminä), joiden häiriöiden tai sairauksien voidaan katsoa liittyvän edellä kuvattuun tapaan PAF:ään, tarkemmin sanoen hoitomenetelmään, jossa annetaan yleisen kaavan I mukaisia PAF-antagonisteja aktiivisena aineosana. Paitsi lämminverisiä eläimiä kuten hiiriä, rottia, hevosia, karjaa, sikoja, lampaita, koiria, kissoja jne., keksinnön mukaisilla yhdisteillä voidaan tehokkaasti hoitaa myös ihmisiä.

30 Keksinnön seitsemäntenä kohteena on yleisen kaavan I mukainen yhdiste käytettäväksi ihmisten tai eläinten lääkinnässä erityisesti hoidettaessa PAF-välitteisiä sairauksia, Yleisen kaavan I yhdisteitä voidaan käyttää muun muassa tulehdusten ja kivun lievittämiseen, hengitysteiden, sydämen ja verisuonten sekä
35 suontensisäisten muutosten tai tautien hoitamiseen, verihiutaleitten aktivoitumisen tai (veren) hyytymisen säätelyyn, sho-

kista johtuvan alhaisen verenpaineen korjaamiseen sekä vaikuttamaan immuunikompleksien kertymisen alkamiseen ja kehittymiseen sekä sileiden lihasten supistuksiin.

- 5 Keksinnön kahdeksantena kohteena on yleisen kaavan I yhdisteen käyttö PAF-välitteisten sairauksien hoitamiseen tarkoitettujen aineiden valmistukseen ja/tai sellaisten tulehdusten hoitoon
 10 kuin nivelreuma (reumatoidiartriitti), nivelrikko (osteoart-
 riitti), silmätulehdus, sydämen ja verisuonten (kardiovaskulaar-
 riset) taudit, trombosytopenia, astma, endotoksiinishokki, glo-
 merulonefriitti, immuunisäätely ja psoriasis.

Yleisen kaavan I yhdisteet voidaan antaa oraalisesti, ulkoises-
 ti, parenteraalisesti, inhalaatiosumutteena tai rektaalisesti
 15 annosyksikkömuodoissa, jotka sisältävät tavallisia ei toksisia
 farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantaja-aineita, adjuvantteja ja
 vehikkeleitä. Termi parenteraalinen kattaa tässä subkutaaniset
 injektiot, intravenoosiset, intramuskulaariset ja intrasternaal-
 liset injektiot ja infuusiotekniikat.

20

Yhdeksäntenä tämän keksinnön kohteena on farmaseuttinen tai
 eläinlääkinnällinen koostumus, joka sisältää yleisen kaavan I
 yhdistettä sekä farmaseuttisesti ja/tai eläinlääkinnällisesti
 hyväksyttävää kantaja-ainetta. Läsä voi olla yhtä tai useam-
 25 paa yleisen kaavan I yhdistettä yhdessä yhden tai useamman ei
 toksisen farmaseuttisesti ja/tai eläinlääkinnällisesti hyväk-
 syttävän kantaja-aineen ja/tai laimentimen ja/tai adjuvantin ja
 haluttaessa muun aktiivisen aineosan kanssa.

- 30 Yleisen kaavan I yhdistettä sisältävät farmaseuttiset koostu-
 mukset voivat olla oraalisesti annettuna seuraavissa muodoissa:
 erilaiset tabletit, vesi- tai öljysuspensiot, dispergoitavat
 jauheet tai rakeet, emulsiot, kovat tai pehmeät kapselit, sii-
 rapit ja eliksiirit.

35

Suun kautta annettavat koostumukset voidaan valmistaa millä tahansa alan tunnetulla farmaseuttisten koostumusten valmistusmenetelmällä, ja tällaiset koostumukset voivat sisältää yhtä tai useampaa ainetta, joka valitaan ryhmästä makeutusaineet, 5 makua tai hajua parantavat aineet, väriaineet sekä säilytysaineet, jotta saadaan farmasian kannalta ulkonäöltään ja maultaan miellyttäviä valmisteita. Tableteissa aktiivinen aineosa on sekoitettu ei toksisten farmaseuttisesti hyväksyttävien täyteaineiden kanssa, jotka sopivat tablettien valmistukseen. Sopivia 10 täyteaineita ovat esimerkiksi inertit laimentimet kuten kalsiumkarbonaatti, natriumkarbonaatti, laktoosi, kalsiumfosfaatti ja natriumfosfaatti; granuloivat ja hajottavat aineet kuten maissitärkkelys ja algiinihappo; sideaineet kuten tärkkelys, gelatiini ja arabikumi sekä lubrikantit kuten magnesium- 15 stearaatti, streariinihappo ja talkki. Tabletit voivat olla päällystämättömiä tai ne voidaan päällystää tunnetuin menetelmin viivyttämään hajoamista ja absorboitumista gastrointestinaalialueella ja näin pidentämään vaikutuksen kestoa. Tällaisina viivyttävinä aineina voidaan käyttää esimerkiksi glyse- 20 ryylimonostearaattia tai glyseryyliidistearaattia. Oraaliset koostumukset voivat olla myös kovia gelatiinikapseleita, joissa aktiivinen aineosa on sekoitettu inerttiin kiinteään laimentimeen, esimerkiksi kalsiumkarbonaattiin, kalsiumfosfaattiin tai kaoliiniin, tai pehmeitä gelatiinikapseleita, joissa aktiivinen 25 aineosa on sekoitettu veteen tai öljymäiseen väliaineeseen, esimerkiksi maapähkinäöljyyn, nestemäiseen parafiiniin tai oliiviöljyyn.

Vesisuspensioissa aktiiviset aineosat on sekoitettu täyteaineisiin, jotka sopivat vesisuspensioiden valmistukseen. Tällaisia 30 täyteaineita ovat esimerkiksi suspensointiaineet kuten natriumkarboksimeetyyliselluloosa, metyyliiselluloosa, hydroksipropyylimetyyliiselluloosa, natriumalginaatti, polyvinyylipyrrolidoni, traganthikumi sekä arabikumi; dispergointi- tai kostutusaineet 35 voivat olla luonnossa esiintyviä fosfatideja kuten lesitiini tai alkyleenioksidin ja rasvahappojen kondensaatiotuotteita

kuten polyoksietyleenistearaatti, etyleenioksidin ja pitkäketjuisten alifaattisten alkoholien kondensaatiotuotteita kuten heptadekaetyyleenioksioktanoli, etyleenioksidin ja rasvahapoista johdettujen partiaalisten estereiden ja heksitolin kondensaatiotuotteita kuten polyoksietyleenisorbitolimono-oleaatti tai etyleenioksidin ja rasvahapoista johdettujen partiaalisten estereiden ja heksitolianhydridien kondensaatiotuotteita kuten polyetyleenisorbitaanimonon-oleaatti. Vesisuspensiot voivat sisältää myös yhtä tai useampaa säilöntäainetta, esimerkiksi etyyliä tai n-propyyli-p-hydroksibentsoaattia, yhtä tai useampaa väriainetta, yhtä tai useampaa makua tai hajua parantavaa ainetta sekä yhtä tai useampaa makeutusainetta kuten sakkaroosia tai sakkariinia.

Öljysuspensiot voidaan muodostaa suspensoimalla aktiiviset aineet kasviöljyyn, esimerkiksi maapähkinäöljyyn, oliiviöljyyn, seesamiöljyyn tai kookosöljyyn, tai mineraaliöljyyn kuten nestemäiseen parafiiniin. Öljysuspensiot voivat sisältää paksuntavia aineita kuten mehiläisvahaa, kovaa parafiinia tai setyylialkoholia. Jo mainittuja makeutusaineita ja makua tai hajua parantavia aineita voidaan lisätä miellyttävien oraalistien valmisteiden aikaansaamiseksi. Näihin koostumuksiin voidaan säilymistä parantamaan lisätä antioksidantteja, esimerkiksi askorbiinihappoa.

25

Dispergoitavissa jauheissa ja rakeissa, jotka sopivat vesisuspensioiden valmistukseen vesilisäyksellä, aktiivinen aineosa on sekoitettu dispergointi- tai kostutusaineeseen, suspensointiaineeseen ja yhteen tai useampaan säilöntäaineeseen. Sopivia dispergointi- tai kostutusaineita on tuotu esiin jo edellä. Läsä voi olla myös muita täyteaineita kuten makeutusaineita, makua tai hajua parantavia aineita ja väriaineita.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset voivat olla myös öljy-vedessä-emulsioiden muodossa. Öljyfaasi voi olla kasviöljy kuten oliiviöljy tai maapähkinäöljy, mineraaliöljy kuten

nestemäinen parafiini, tai näiden seos. Sopivia emulgointiaineita ovat esimerkiksi luonnon kumit kuten arabikumi tai traganttikumi, luonnon fosfatidit kuten soiija, lesitiini, rasvapoista ja heksitolianhydrideistä johdettujen partiaalisten estereiden esterit, esimerkiksi sorbitaanimono-oleaatti, sekä näiden partiaalisten estereiden kondensaatiotuotteet etyleenioksidin kanssa, esimerkiksi polyoksietyleenisorbitaanimono-oleaatti. Emulsiot voivat sisältää myös makeutusaineita sekä makua ja hajua parantavia aineita.

10

Siirapit ja eliksiirit voidaan muodostaa makeutuaineiden kuten glyserolin, propyleeniglykolin, sorbitolin tai sukroosin kanssa. Nämä koostumukset voivat sisältää myös lievittävää ainetta, säilytysainetta sekä makua, hajua ja väriä antavia aineita.

15 Farmaseuttiset koostumukset voivat olla steriilien injektovien vesi- tai öljysuspensioiden muodossa. Suspensio voidaan muodostaa alalla tunnettuun tapaan käyttämällä sopivia jo mainittuja dispergointi-, kostutus- tai supensointiaineita. Steriili injektovava valmiste voi olla myös steriili injektovava liuos tai suspensio ei toksisessa parenteraalisesti hyväksyttävässä laimentimessa tai liuottimessa, esimerkiksi liuoksena 1,3-butaanidiolissa. Sopivista hyväksyttävistä vehikkeleistä ja liuottimista voidaan mainita vesi, Ringerin liuos sekä isotoninen natriumkloridiliuos. Myös steriilejä rasvaöljyjä voidaan tavalliseen tapaan käyttää liuottimina tai supensointiväliaineina. Tähän sopivat mitkä tahansa miedot rasvaöljyt, muun muassa synteettiset mono- tai diglyseridit. Myös oleiinihapon kaltaiset rasvahapot sopivat suonen- tai ihonalaisten ruiskeiden valmistukseen.

30

Yleisen kaavan I yhdisteitä voidaan antaa myös peräpuikkoina, rektaalisesti annettavina lääkeinä. Nämä koostumukset voidaan valmistaa sekoittamalla vaikuttava aine sopivaan ei irritoivaan täyteaineeseen, joka on kiinteää normaaleissa lämpötiloissa, mutta nestemäistä rektaalilämpötiloissa ja joka siis sulaa peräsuolella ja päästää vaikuttavan aineen vapautumaan. Tällai-

35

sia aineita ovat esimerkiksi kookosöljy ja polyetyleeniglykolit.

Ulkoisesti iholle annettaessa yleisen kaavan I yhdisteet voidaan valmistaa esimerkiksi erilaisiksi voiteiksi, geeleiksi, liuoksiksi tai suspensioiksi. Vaikuttavaan aineeseen sopivat erilaiset voidekoostumukset ovat tavallisia alalla tunnettuja koostumuksia, joita kuvataan esimerkiksi (Englannissa) sellaisissa farmasian perusoppikirjoissa kuin British Pharmacopoeia.

10

Ulkoisesti silmään annettaessa yleisen kaavan I yhdisteet voidaan valmistaa liuoksiksi tai suspensioiksi sopivassa steriilissä vesipitoisessa tai vedettömässä vehikkelissä. Koostumukseen voidaan lisätä myös sellaisia lisäaineita kuten puskuriaineita, säilytysaineita, bakterisidisia ja fungisidisia aineita, fenyylimerkuriasetaatti tai-nitraatti, bentsalkoniumkloridi ja klooriheksidiini mukaan lukien, sekä hypromelloosin kaltaisia sakeutusaineita.

20 Yleisen kaavan I yhdisteet voidaan parenteraalisesti antaa steriilissä väliaineessa. Käytettävästä vehikkelistä ja pitoisuudesta riippuen aktiivinen aine voidaan joko suspensoida tai liuottaa vehikkeliin. Vehikkeliin on edullista liuottaa myös sellaisia lisäaineita kuin paikallispuudutteita, säilytys- ja puskuriaineita.

Yleisen kaavan I yhdisteitä voidaan käyttää hengitysteiden hoitamiseen nasaalisesti tai bukkalisesti esimerkiksi aerosolien tai sumutteiden muodossa, johon farmakologisesti aktiivinen aine voidaan dispergoidan jauheena tai tippoina liuokseksi tai suspensioksi. Farmaseuttisissa koostumuksissa, jotka ovat jauhetta dispergoivia, on tavallisesti aktiivisen aineosan lisäksi nestemäistä ponneainetta, jonka kiehumispiste on huoneen lämpötilaa matalampi, sekä haluttaessa myös sellaisia lisäaineita kuin nestemäisiä tai kiinteitä ionittomia tai anionisia pintaaktiivisia aineita ja/tai laimentimia. Farmaseuttiset koostu-

35

mukset, joissa farmakologisesti aktiivinen aineosa on liuokse-
na, sisältää lisäksi myös sopivaa punneainetta sekä tarvittaes-
sa vielä lisäliuotinta ja/tai-stabilointiainetta. Punneaineen
asemesta voidaan käyttää myös paineilmaa, joka voidaan saada
5 aikaan sopivilla puristus- ja paisutelaitteilla.

Annosmäärät vaihtelevat mainittujen tilojen hoidossa alueella
noin 0,1 mg - 140 mg per kilogrammaa ruumiinpaino päivässä
(noin 0,5 - 7 g per potilas per päivä). Esimerkiksi tulehdusta
10 voidaan hoitaa tehokkaasti annoksen ollessa noin 0,01 - 50 mg
yhdistettä per kilogrammaa ruumiinpaino per päivä (noin 1,0
mg - 3,5 g per potilas per päivä). Ulkoisesti käytettävä annos
riippuu luonnollisesti hoidettavan alueen laajuudesta. Silmiin
käytettävä tavallinen annos on 10 - 100 mg yhdistettä.

15

Kantaja-aineisiin yhdistettävän aktiivisen aineosan määrä, joka
yhteen annosmuotoon tarvitaan, vaihtelee hoitokohteen ja nimen-
omaisen antotavan mukaan. Esimerkiksi oraalisesti ihmisille
annettava koostumus voi sisältää 0,5 mg - 5 g vaikuttavaa ai-
20 netta yhdistettynä sopivaan määrään kantaja-ainetta, joka voi
vaihdella noin alueella 5 -95 % koko koostumuksesta. Tavalli-
sesti annosyksiköt sisältävät noin 1 - 500 mg aktiivista aine-
osaa.

25 On selvää, että spesifinen annosmäärä jokaisen potilaan kohdal-
la riippuu monista tekijöistä, joita nimenomaisen käytettävän
yhdisteen aktiivisuuden lisäksi ovat ikä, ruumiinpaino, tervey-
den taso, sukupuoli, ruokavalio, antoaika, antotapa, erityysno-
peus, lääkeyhdistelmät sekä terapian kohteena olevan sairauden
30 ankaruusaste.

On havaittu, että yleisen kaavan I yhdisteillä on in vitro an-
tagonistisia vaikutuksia PAF:ään. Yleisen kaavan I yhdisteet
estävät PAF-indusoituja toimintoja sekä solu- että kudostasolla
35 vaikuttamalla PAF:n sitoutumiseen sen spesifiseen reseptorikoh-
taansa. Yleisen kaavan I yhdisteiden kykyä estää PAF:n sitou-

tumista spesifiseen reseptorikohtaansa ihmisen verihiutaleiden plasmamembraaneihin mitattiin farmakologisen esimerkin mukaisesti.

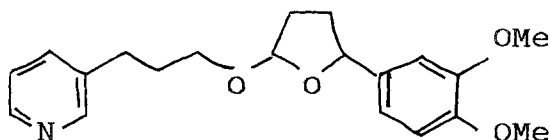
- 5 Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä sitä mitenkään rajoittamatta.

Esimerkeissä on käytetty seuraavanlaisia lyhenteitä:

- 10 DCM = dikloorimetaani
 DIPE = di-isopropyylieetteri
 NBS = N-bromisukksinimidi
 THF = tetrahydrofuraani

15 Esimerkki 1

O-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri



a) 2-bentseenisulfonyyli-5-metoksitetrahydrofuraani

25

Lisättiin 2,5-dimetoksitetrahydrofuraania (17,1 ml, 0,13 M) tipoittain bentseenisulfiinihapon sekoitettuun liuokseen (17,0 g, 0,12 M) kuivassa DCM:ssa (100 ml), joka sisälsi suspensiona jauhemaista kalsiumkloridia (1,0 g), huoneen lämpö, argonin
 30 alla. Neljän tunnin kuluttua liuos pestiin vedellä (2x50ml), kuivattiin natriumsulfaattianhydridillä, suodatettiin ja haihdutettiin. Tuote kiteytettiin (dietyylieettei/heksaani) ja saatiin 2-bentseenisulfonyyli-5-metoksitetrahydrofuraania valkeana kiteisenä kiinteänä aineena (15,9 g, 55 %).

35

sp 68°C

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 7,94 (2H, m), 7,68 (1H, m), 7,57 (2H, m), 5,22 (0,5H, m), 5,12 (0,5H, m), 4,98 (1H, m), 3,37 3,30 (3H, 2s), 2,64-2,33 (2H, m), 2,06-1,83 (2H, m).

5 b) 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-5-metoksitetrahydrofuraani

Magnesiumia (2,18 g, 0,091 M) pantiin kolmikaulapulloon, jossa oli kuivaa THF:ia (10 ml) ja 1,2-dibromietaania (0,2 ml). Lisättiin tipoittain 4-bromiveratroliliuosta (18,0 g, 0,086 M) 10 THF:ssa (50 ml), lämmitettiin reaktion alkuunsaattamiseksi. Saatavaa liuosta kuumennettiin refluksoiden 0,75 h ja jäähdytettiin sitten huoneen lämpöön ja johdettiin sitten 1 M liuokseen ZnBr_2 :a THF:ssa (50 ml, 0,05 M) ja sekoitettiin 0,5 tuntia huoneen lämmössä. Vaalean keltaiseen suspensioon lisättiin 15 tipoittain 2-bentseenisulfonyyli-5-metoksitetrahydrofuraania (10,0 g, 0,041 M) liuoksena THF:ssa (50 ml) ja jatkettiin sekoittamista huoneen lämmössä 20 tunnin ajan. Reaktio sammutettiin lisäämällä 1N HCl (50 ml) ja ekstrahoitiin eetterillä (2x100 ml). Orgaaniset osat yhdistettiin, pestiin vedellä (50 20 ml), kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Kolonnikromatografiassa (flash-silikageeli; 3:2 heksaani/etyyilisetaatti) saatiin 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-5-metoksitetrahydrofuraania (8,0 g, 82%) keltaisena öljynä (rf 0,28).

25

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 7,96 (1H, m), 7,58 (2H, m), 5,33 (0,5H, dd), 5,13 (0,5H, d), 4,98 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,90 (3H, s, OMe), 3,85 (3H, s), 2,53 (2H, m), 2,34 (2H, m).

30 c) 2-bentseenisulfonyyli-5-(3,4-dimetoksifenyyli)tetrahydrofuraani

Bentseenisulfiinihappoliuokseen (8,68 g, 0,061 M) DCM:ssa (120 ml), joka sisälsi suspensiona kalsiumkloridijauhetta (1,0 g) 25 lisättiin huoneen lämmössä 2-(3,4-dimetoksibentsyyli)-5-metoksitetrahydrofuraania (7,0 g, 0,029 M) liuoksena DCM:ssa (80

ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämmössä 4 tunnin ajan, sammutettiin pesemällä vedellä (2x50 ml), kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Kolonnikromatografiassa (flash-silikageeli, 3:2 heksaani/etyyliasetatti) 5 saatiin tuote (Rf 0,3) kirkkaana öljynä, joka kiteytettiin etyyliasetatti/heksaanista ja saatiin 2-bentseenisulfonyyli-5-(3,4-dimetoksifenyyli)tetrahydrofuraania (3,5 g, 35%).

Valkeahko kiteinen kiinteä aine; sp 107-106°C

10

Analyysi laskettu $C_{18}H_{20}O_5S$:lle

Vaadittu C 62,05 H 5,79 S 9,20

Löydetty C 62,12 H 5,79 S 9,36

15 ip (KBr) 2960, 1590, 1510 cm^{-1}

delta_H (250 MHz, $CDCl_3$) 7,95 (2H, m), 7,66-7,51 (3H, m), 7,35 (0,5H, d, J 1,9 Hz), 6,96 (0,5H, dd, J 8,2, J 1,9 Hz), 6,82 (2H, t, J 8,2 Hz), 5,31 (0,5H, dd), 5,14 (0,5H, dd, J 7,7, J 20 5,3 Hz), 4,97 (1H, m), 3,97 (1,5H, s), 3,91 (1,5H, s), 3,86 (3H, s), 2,80-1,60 (4H, m)

d) 0-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

25 3-(3-pyridyyli)-1-propanolia (0,39 g, 2,9 mmol) lisättiin sekoitettuun liuokseen 2-bentseenisulfonyyli-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-tetrahydrofuraania (0,50 g, 1,4 mmol) magnesiumbromidieetteraattia (0,74 g, 2,9 mmol) ja natriumbikarbonaattia (0,24 g, 2,9 mmol) vedettömässä THF:ssa. Seosta sekoitettiin 30 yön yli huoneen lämmössä. Sitten lisättiin vesipitoista ammoniumkloridia (10 ml), vettä (10 ml) ja tuote uutettiin DCM:iin. Yhdistetyt orgaaniset osat kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin keltaiseksi öljyksi. Kolonnikromatografiassa (flash-silikageeli, etyy- 35 liasetatti) saatiin 0-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteriä kahtena diastereo-

isomeerinä.

Fraktio A (trans-diastereoisomeeri): vaalean keltainen öljy.

5 δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,47 (2H, br m), 7,53 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,21 (1H, dd, J 7,4, 4,7 Hz), 6,86 (3H, m), 5,32 (1H, dd, J 5,2, 1,9 Hz, CHOO), 5,03 (1H, t, J 7,2 Hz, OCHAr), 3,90 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,81 (1H, dt, J 9,8, 6,4 Hz), 3,46 (1H, dt, J 9,8, 6,4 Hz), 2,73 (2H, t, J 7,7 Hz), 2,43-1,75
10 (6H, m).

δ_{C} (62,90 MHz, CDCl_3) 149,83 148,84 148,21 147,14 137,02
135,66 134,68 123,09 116,09 110,88 108,93 104,16 79,02
66,16 55,73 55,64 32,71 32,38 30,86 29,41.

15

Massaspek. [CI, NH_3]: 344 [M+H]⁺.

Fraktio B (cis-diastereoisomeeri): vaalean keltainen öljy.

20 δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,40 (2H, br m), 7,50 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,13 (1H, dd, J 7,8, 4,8 Hz), 6,97-6,76 (3H, m) 5,18 (1H, d, J 3,5 Hz, CHOO), 4,97 (1H, t, J 6,6 Hz, OCHAr), 3,88 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,86 (1H, m), 3,45 (H, dt, J 9,7, 6,4 Hz), 2,72 (2H, t, J 7,7 Hz), 2,30-1,80 (6H, m).

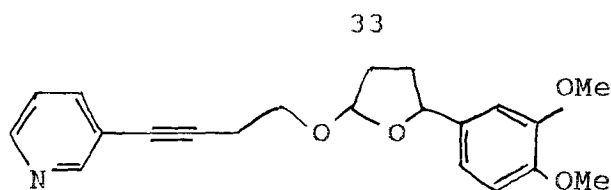
25

δ_{C} (62,90 MHz, CDCl_3) 149,73 148,86 148,30 148,30 147,17
137,00 135,68 135,58 123,18 118,62 110,76 109,57 104,10
82,53 66,22 55,79 55,60 33,76 32,67 30,91 29,51.

30 Massaspek. [CI, NH_3]: 344 [M+H]⁺.

Esimerkki 2

O-(4-(3-pyridyyli)but-3-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri



5

a) 4-(3-pyridyyli)-1-but-3-ynoli

Sekoitettuun 3-bromipyridiinin (3,75 g, 23,8 mmol) 3-butyn-1-
oolin (2,0 g, 28,5 mmol) ja trietyyliamiinin (12 ml) liuokseen
10 vedettömässä DCM:ssa lisättiin bis(trifenyylifosfiinipalladium-
dikloridia (0,05 g, 0,07 mmol) ja kupari(I)jodidia (0,05 g,
0,26 mmol) Seosta refluksoitiin 20 tunnin ajan argonin alla.
Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin vettä (20 ml) ja tuote uutet-
tiin DCM:iin. Yhdistetyt orgaaniset osat kuivattiin vedettö-
15 mällä kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin, saa-
tiin ruskea öljy. Kolonnikromatografiassa (flash-silikageeli,
etyyliasetatti) saatiin 4-(3-pyridyyli)1-but-3-ynolia (0,43 g,
12 %) värittömänä öljynä.

20 δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,48 (1H, s), 8,32 (1H, d, J 3,8 Hz),
7,55 (1H, dt, J 6,0, 1,9 Hz), 7,07 (1H, dd, J 7,8, 4,9 Hz),
4,79 (1H, br s), 3,73 (2H, t, J 6,6 Hz), 2,58 (2H, t, J 6,6
Hz).

25 b) 0-(4-(3-pyridyyli)but-3-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-
gamma-butyrolaktolieetteri

0-(4-(3-pyridyyli)but-3-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-
butyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin 1d) mukaisesti 4-
30 (3-pyridyyli)-1-but-3-ynoli 3-(3-pyridyyli)-1-propanolin ase-
mesta.

55:45 seos trans- ja cis-diastereoisomeerejä: keltainen öljy.

35 δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,63 (1H, br s), 8,49 (1H, d, J 4,6
Hz), 7,66 (1H, m), 7,20 (1H, dd, J 7,9, 4,9 Hz), 6,87 (3H,

m) 5,42 (0,55H, dd, J 5,3, 1,8 Hz), 5,27 (0,45H, d, J 3,8 Hz), 5,02 (1H, m), 3,96 (1H, m), 3,89, 3,87, 3,84 (6H, 3s), 3,71 (1H, m), 2,75 (2H, t, J 6,9 Hz), 2,42-1,71 (4H, m).

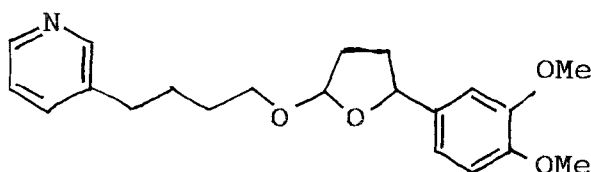
5 δ_{C} (62,90 MHz, CDCl_3) 152,27 148,92 148,83 148,37 148,00 138,43 135,41 135,58 122,81 118,71 118,15 110,92 110,86 109,60 108,95 104,28 104,13 90,72 90,47 82,87 79,24 65,40 65,32 55,85 55,78 55,67 33,85 32,59 32,47 20,99 20,89.

10

Esimerkki 3

O-(4-(3-pyridyyli)butyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

15



20

O-(4-(3-pyridyyli)but-3-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteriä (0,10 g, 0,28 mmol) lisättiin sekoitettuun suspensioon 10-prosenttista palladiumia hiilellä (0,15 g) metanolissa (5 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämmössä vedyn alla 4 tunnin ajan, jonka aikana vedyn otto oli lakanut. Seos suodatettiin seliitin läpi ja haihdutettiin, saatiin keltainen öljy. Kolonnikromatografiassa (flash-silikageeli, 3% metanolia etyyliasetaatissa) saatiin O-(4-(3-pyridyyli)-butyyli-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteriä (96 mg, 96%) värittömänä öljynä (60:40 seos trans- ja cis-diastereoisomeerejä).

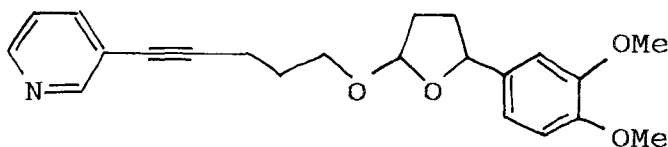
δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,45 (2H, br s), 7,50 (1H, m), 7,21 (1H, dd, J 7,8, 4,8 Hz), 6,97-6,76 (3H, m), 5,32 (0,6H, dd, J 5,3, 1,9 Hz, CHOO), 5,17 (0,4H, m, CHOO), 5,05-4,92 (1H, m,

35

OCHAR), 3,90, 3,88, 3,87, 3,84 (6H, 4s), 3,82 (1H, m), 3,47 (1H, m), 2,66 (2H, m) 2,44-1,52 (8H, m).

Esimerkki 4

5 O-(5-(3-pyridyyli)pent-4-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri



10

a) 5-(3-pyridyyli)-1-pent-4-ynoli

15 Esimerkin 2a) menetelmällä saatiin käyttämällä 3-butyyn-1-oolin asemesta 4-pentyyn-1-oolia 5-(3-pyridyyli)-1-pent-4-ynolia värittömänä öljynä.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,61 (1H, d), 8,45 (1H, dd), 7,66 (1H, dt), 7,21 (1H, dd), 3,80 (2H, t), 2,56 (2H, t), 2,39 (1H, br s), 1,87 (2H, m).

20

b) O-(5-(3-pyridyyli)pent-4-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

25

O-(5-(3-pyridyyli)pent-4-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin 1 kohdassa d) kuvattuun tapaan käyttämällä 5-(3-pyridyyli)-1-pent-4-ynolia 3-(3-pyridyyli)-1-propanolin asemesta.

30

60:40 seos trans- ja cis-diastereoisomeerejä: keltainen öljy.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,59 (1H, t, J 0,8 Hz), 8,44 (1H, m), 7,60 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,14 (1H, m) 6,97-6,71 (3H, m), 5,33 (0,6H, dd, J 5,2, 1,8 Hz, CHOO), 5,19 (0,4H, d, J 3,7 Hz, CHOO), 5,05-4,86 (1H, m, OCHAR), 3,91 (1H, m), 3,86, 3,85,

35

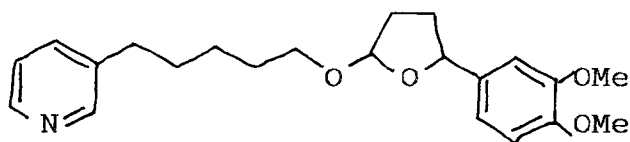
3,83, 3,81 (6H, 4s), 3,56 (1H, m), 2,53 (2H, dt, J 7,0, 1,5 Hz), 2,45-1,66 (6H, m).

delta_c (62,90 MHz, CDCl₃) 152,18 148,89 148,27 147,86 138,34
 5 135,58 134,71 122,77 120,90 120,85 118,65 118,18 110,89
 110,78 109,52 108,94 104,20 93,17 93,08 82,67 79,08
 65,87 65,70 55,82 55,73 33,82 32,78 32,69 32,47 28,72
 28,62 16,31 16,21.

10 Esimerkki 5

O-(5-(3-pyridyyli)pentyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

15



20 O-(5-(3-pyridyyli)pentyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin 3 tapaan käyttämällä lähtömateriaalina O-(5-(3-pyridyyli)pent-4-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteriä.

25 Fraktio A (trans-diastereoisomeeri) : keltainen öljy.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,43 (2H, br s), 7,46 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,18 (1H, dd, J 7,4, 4,8 Hz), 6,92-6,76 (3H, m), 5,30 (1H, dd, J 5,3, 1,8 Hz, CHOO), 4,98 (1H, t, J 7,2, OCHAr),
 30 3,88 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,74 (1H, m), 3,42 (1H, m),
 2,61 (2H, t, J 7,6 Hz), 2,42-1,31 (10 H, m).

delta_c (62,90 MHz, CDCl₃) 149,79 148,92 148,29 147,08 135,69
 134,80 123,17 118,18 110,89 108,95 104,16 79,02 67,26
 35 55,80 55,75 32,84 32,76 32,45 30,80 29,41 25,67.

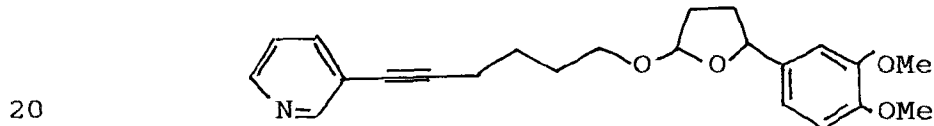
Fraktio B (cis-diastereoisomeeri): keltainen öljy.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,43 (2H, br s), 7,46 (1H, d, J 7,8, 1,4 Hz), 7,18 (1H, dd, J 7,7, 4,8 Hz), 6,98-6,78 (3H, m),
 5 5,16 (1H, d, J 3,4 Hz, CHOO), 4,94 (1H, t, J 7,2, OCHAr),
 3,86 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,80 (1H, m), 3,41 (1H, m),
 2,60 (2H, t, J 7,6 Hz), 2,40-1,33 (10H, m).

δ_{C} (62,90 MHz, CDCl_3) 149,81 148,88 148,28 147,15 135,69
 10 135,62 123,14 118,70 110,69 109,53 104,05 82,57 67,22
 55,82 55,62 33,80 32,82 30,82 29,45 25,75.

Esimerkki 6

15 O-(6-(3-pyridyyli)heks-5-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri



a) 6-(3-pyridyyli)-1-heks-5-ynoli

25

Esimerkin 2a) menetelmällä 5-heksyn-1-olia 3-butyyn-1-olin asemesta käyttäen saatiin 6-(3-pyridyyli)-1-heks-5-ynolia värittömänä öljynä.

30 δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,62 (1H, br s), 8,49 (1H, br s), 7,66 (1H, m), 7,22 (1H, m), 3,70 (2H, t), 2,47 (2H, t), 2,32 (1H, br s), 1,73 (4H, m).

b) O-(6-(3-pyridyyli)heks-5-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-

35 gamma-butyrolaktolieetteri

0-(6-(3-pyridyyli)heks-5-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin 1 kohdassa d) kuvattuun tapaan käyttämällä 6-(3-pyridyyli)-1-heks-5-ynolia 3-(3-pyridyyli)-1-propanolin asemesta.

5

Fraktio A (trans-diastereoisomeeri) : keltainen öljy.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,60 (1H, d, J 1,5 Hz), 8,43 (1H, dd, J 4,9, 1,5 Hz), 7,62 (1H, dt, J 7,9, 1,9 Hz), 7,15 (1H, ddd, J 7,8, 4,9, 0,7 Hz), 6,82 (3H, m), 5,31 (1H, dd, J 5,2, 1,9 Hz, CHOO), 4,99 (1H, t, J 7,2, OCHAr), 3,85 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,80 (1H, m), 3,77 (1H, m), 2,44 (2H, t, J 6,7 Hz), 2,41-1,60 (8H, m).

15 delta_C (62,90 MHz, CDCl₃) 152,17 148,89 148,26 147,77 138,31 134,76 122,78 120,97 118,16 110,89 108,95 104,16 93,62 79,62 79,04 77,49 66,78 55,72 32,75 32,44 28,87 25,24. 19,13

20 Fraktio B (20:80 seos trans- ja cis-diastereoisomeerejä): keltainen öljy.

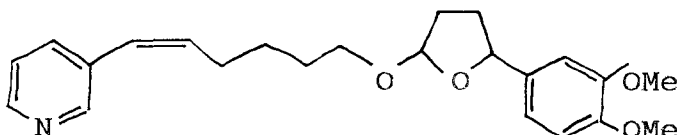
delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,60 (1H, d, J 1,1 Hz), 8,46 (1H, dd, J 4,8, 1,5 Hz), 7,64 (1H, dt, J 7,9, 1,9 Hz), 7,18 (1H, dd, J 7,5, 4,9 Hz), 6,97-6,79 (3H, m), 5,33 (0,2H, dd, J 5,2, 1,9 Hz, CHOO), 5,18 (0,8H, d, J 3,5 Hz, CHOO), 4,97 (1H, m, OCHAr), 3,87, 3,86, 3,85, 3,83 (6H, 4s), 3,84 (1H, m), 3,48 (1H, dt, J 9,5, 6,3 Hz), 2,45 (2H, t, J 6,8 Hz), 2,40-1,63 (8H, m).

30 delta_C (62,90 MHz, CDCl₃) 152,18 148,89 148,29 147,86 147,80 138,31 135,65 122,81 118,71 118,18 110,89 110,70 109,51 108,95 104,19 104,09 93,48 82,63 79,05 66,61 55,79 55,73 55,67 33,82 32,85 32,75 32,47 28,90 25,36 19,20 19,17.

Esimerkki 7

Z-O-(6-(3-pyridyyli)heks-5-enyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-
gamma-butyrolaktolieetteri

5



10

a) Z-6-(3-pyridyyli)-1-heks-5-enoli

6-(3-pyridyyli)-1-heks-5-ynolia (0,15 g, 0,86 mmol) lisättiin sekoitettuun suspensioon 10-prosenttista palladiumia hiilellä (20 mg) etanolissa. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämmössä vedyn alla 24 tunnin ajan. Seos suodatettiin seliitin läpi ja haihdutettiin, saatiin kirkas öljy. Kolonnikromatografiassa (flash-silikageeli, etyyliasetaatti) saatiin Z-6-(3-pyridyyli)-1-heks-5-enolia (70 mg, 46%).

20

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,47 (1H, d), 8,39 (1H, dd), 7,55 (1H, dt), 7,25 (1H, dd), 6,34 (1H, d), 5,79 (1H, dt), 3,58 (2H, t), 3,29 (1H, br s), 2,30 (2H, m) 1,57 (4H, m).

b) Z-O-(6-(3-pyridyyli)heks-2-enyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-
gamma-butyrolaktolieetteri

Z-O-(6-(3-pyridyyli)heks-2-enyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-
gamma-butyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin 1 kohdassa

d) kuvattuun tapaan käyttämällä Z-6-(3-pyridyyli)-1-heks-5-enolia 3-(3-pyridyyli)-1-propanolin asemesta.

Fraktio A (trans-diastereoisomeeri) : keltainen öljy.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,53 (1H, br s), 8,45 (1H, br s), 7,56 (1H dt, J 7,8, 1,7 Hz), 7,24 (1H, dd, J 7,8, 4,8 Hz), 6,86

(3H, m), 6,37 (1H, d, J 11,7 Hz), 5,80 (1H, dt, J 11,6, 7,3 Hz), 5,30 (1H, dd, J 5,2, 2,0 Hz, CHOO), 4,99 (1H, t, J 7,2 Hz, OCHAr), 3,89 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,75 (1H, dt, J 9,7, 6,4 Hz), 3,43 (1H, dt, J 9,7, 6,3 Hz), 2,37 (3H, m), 2,21
5 (1H, m), 1,95 (1H, m), 1,85-1,45 (5H, m).

delta_c (62,90 MHz, CDCl₃) 149,60 149,00 148,30 147,42 135,56
135,14 134,84 125,33 122,80 118,18 110,95 109,01 104,16
79,03 67,16 55,86 55,76 32,76 32,45 29,28 28,28 26,40.

10

Fraktio B (35:65 seos trans- ja cis-diastereoisomeerejä): keltainen öljy.

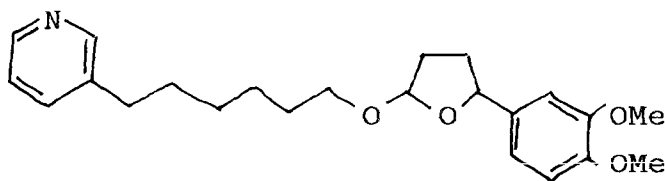
delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,53 (1H, br s), 8,44 (1H, br s), 7,55
15 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,24 (1H, dd, J 7,7, 4,9 Hz), 6,95-6,75
(3H, m), 6,36 (1H, d, J 11,8 Hz), 5,78 (1H, dt, J 11,6, 7,3 Hz),
5,30 (0,35H, dd, J 5,2, 2,0 Hz, CHOO), 5,15 (0,65H, d, J 3,5 Hz, CHOO),
4,95 (1H, m, OCHAr), 3,89 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,80 (1H, m), 3,41 (1H, m), 2,40-1,45 (10H, m).

20

delta_c (62,90 MHz, CDCl₃) 149,74 148,92 148,29 147,41 135,71
135,54 135,12 134,96 134,83 125,41 125,32 122,80 118,73
118,18 110,92 110,73 109,55 109,11 104,15 104,06 82,59
79,02 67,13 55,84 55,76 55,66 33,79 32,84 32,75 32,45
25 29,28 28,31 26,49 26,40.

Esimerkki 8

O-(6-(3-pyridyyli)heksyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-bu-
30 tyrolaktolieetteri



35

a) 6-(3-pyridyyli)-1-heksanoli valmistettiin esimerkissä 7a) kuvattuun tapaan antamalla pelkistymisen jatkua loppuun asti.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,35 (2H, br s), 7,45 (1H, d), 7,18
5 (1H, dd), 3,60 (2H, t), 3,40 (1H, br s), 2,55 (2H, t),
1,65-1,20 (8H, m).

b) 0-(6-(3-pyridyyli)heksyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-
butyrolaktolieetteri

10

0-(6-(3-pyridyyli)heksyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-bu-
tyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin 1 kohdassa d) kuvat-
tuun tapaan käyttämällä 6-(3-pyridyyli)-1-heksanolia 3-(3-pyri-
dyyli)-1-propanolin asemesta.

15

Fraktio A (trans-diastereoisomeeri) : keltainen öljy.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,43 (2H, br s), 7,47 ((1H d, J 7,8
Hz), 7,19 (1H, dd, J 7,7, 4,8 Hz), 6,87 (3H, m), 5,31 (1H,
20 dd, J 5,2, 1,9 Hz, CHOO), 5,00 (1H, t, J 7,2 Hz, OCHAr), 3,89
(3H, s), 3,86 (3H, s), 3,74 (1H, dt, J 9,6, 6,7 Hz), 3,42
(1H, dt, J 9,6, 6,6 Hz), 2,60 (2H, t, J 7,6 Hz), 2,45-2,10
(2H, m), 1,95 (1H m), 1,80-1,50 (5H, m), 1,40 (4H, m).

25 delta_C (62,90 MHz, CDCl₃) 149,80 148,95 148,29 147,05 137,75
135,65 134,86 125,14 118,18 110,94 109,01 104,16 79,00
67,41 55,85 55,76 32,84 32,75 32,47 30,94 29,54 28,81
25,90.

30 Fraktio B (45:55 seos trans- ja cis-diastereoisomeerejä): kel-
tainen öljy.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,41 (2H, br s), 7,5 (1H, d, J 7,8 Hz),
7,16 (1H, dd, J 7,6, 4,9 Hz), 6,98-6,75 (3H, m), 5,30 (0,45H,
35 dd, J 5,2, 1,9 Hz, CHOO), 5,15 (0,55H, d, J 3,5 Hz, CHOO),
5,05-4,90 (1H, m, OCHAr), 3,87, 3,86, 3,85, 3,83 (6H, 4s),

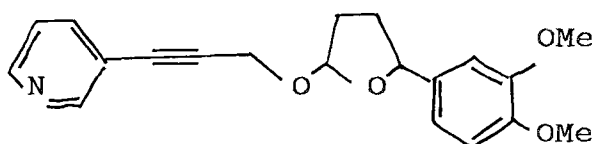
3,75 (1H, m), 3,42 (1H, m), 2,57 (2H, t, J 7,6 Hz), 2,45-1,20 (12H, m).

delta_c (62,90 MHz, CDCl₃) 149,73 148,87 148,24 147,02 137,61
 5 135,73 135,57 134,81 123,07 118,67 118,13 110,90 110,66
 109,51 108,96 104,08 103,99 82,51 78,94 67,32 55,78
 55,68 55,58 33,74 32,82 32,74 32,39 30,88 29,50 28,82
 28,73 25,96 25,83.

10 Esimerkki 9

O-(3-pyridyyli)prop-2-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyyrolaktolieetteri

15



20 a) 3-(3-pyridyyli)-1-prop-2-ynoli

Esimerkin 2a) menetelmällä 2-propyn-1-olia 3-butyn-1-olin asemesta käyttäen saatiin 3-(3-pyridyyli)-1-prop-2-ynolia värittömänä öljynä.

25 delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,79 (1H, d), 8,54 (1H, dd), 7,76 (1H, dt), 7,28 (1H, dd), 4,51 (2H, s), 3,67 (1H, br s).

b) O-(3-(3-pyridyyli)prop-2-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyyrolaktolieetteri

30

O-(3-(3-pyridyyli)prop-4-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin 1 kohdassa d) kuvattuun tapaan käyttämällä 3-(3-pyridyyli)-1-prop-2-ynolia 3-(3-pyridyyli)-1-propanolin asemesta.

35

Fraktio A (trans-diastereoisomeeri) : keltainen öljy.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,50 (2H, br m) J 7,75 (1H, d, J 7,8, Hz), 7,26 (1H, br m), 6,88 (2H, s), 6,86 (1H, s), 5,57 (1H, dd, J 5,1, 1,7 Hz, CHOO), 5,08 (1H, t, J 7,2, OCHAR), 4,54 (2H, d, J 4,8 Hz), 3,90 (3H, s), 3,88 (3H, s), 2,43 (1H, m), 5 2,29 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,82 (1H, m).

Fraktio B (20:80 seos trans- ja cis-diastereoisomeerejä): keltainen öljy.

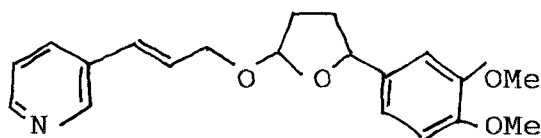
10 delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,67 (1H, d, J 1,8 Hz), 8,55 (1H, dd, J 4,7, 1,5 Hz), 7,74 (1H, dt, J 7,8, 1,9 Hz), 7,26 (1H, dd, 7,8, 4,9 Hz), 6,91 (3H, m), 5,58 (0,2H, dd, J 5,2, 1,7 Hz, CHOO), 5,42 (0,8H, d, J 4,0 Hz, CHOO), 5,06 (1H, m, OCHAR), 4,57 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3,88 (3H, s), 2,45-1,78 (4H, m).

15

Esimerkki 10

E-O-(3-pyridyyli)prop-2-enyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

20



25

a) metyyli-E-3-(3-pyridyyli)akrylaatti

Paksuseinämäiseen lasiputkeen pantiin 3-bromipyridiiniä (4 g, 25 mmol), metyyliakrylaattia (2,6 g, 31 mmol) palla-

30 dium(II)asetaatia (0,26 g, 1,2 mmol), tri-o-tolyylifosfiinia (0,74 g, 2,4 mmol) ja trietyyliamiinia (10 ml). Putki suljettiin argonin alla ja seos kuumennettiin 80°C:een. 12 tunnin kuluttua reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpöön, ja lisättiin kloroformia (100 ml). Seos pestiin vedellä (2x100
35 ml), orgaaniset osat kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Kolonni-

kromatografiassa (flash-silikageeli, 1:1 etyyliasetaatti/hek-
saani) saatiin metyyli-3-(3-pyridyyli)akrylaattia värittömänä
öljynä (0,5 mg, 12%).

5 δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,65 (1H, d, J 2,1 Hz), 8,51 (1H, dd J
4,8, 1,5 Hz), 7,75 (1H, dt, J 8,0, 1,9 Hz), 7,59 (1H, d, J
16,1 Hz), 7,24 (1H, dd, J 7,9, 4,8 Hz), 6,43 (1H, d, J 16,1
Hz), 3,73 (3H, s).

10 b) E-3-(3-pyridyyli)-1-prop-2-enoli

Jääkylmään litiumaluminiumhydridin (28 mg, 0,74 mmol) ja die-
tyylieetterin (20 ml) seokseen lisättiin tipoittain metyyli-E-
3-(3-pyridyyli)akrylaattia (100 mg, 0,61 mmol) argonin alla.
Saatavan seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpöön ja sekoitet-
15 tiin 12 tunnin ajan. Vettä (0,1 ml), 15 % vesipitoista nat-
riumhydroksidia (0,1 ml) ja vettä (0,3 ml) lisättiin peräjäl-
keen 0,5 tunnin aikana ja seosta sekoitettiin 1 tunti. Saatava
suspensio suodatettiin ja suodos konsentroitiin alennetussa
paineessa. Kolonnikromatografiassa (flash-silikageeli, 10%
20 metanolia etyyliasetaatissa) saatiin 3-(3-pyridyyli)-1-pro-
panolia, joka erotettiin pois, sekä E-3-(3-pyridyyli)-1-prop-2-
enolia (55 mg, 67%) värittömänä öljynä.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,63 (1H, br s), 8,50 (1H, br s), 7,75
25 (1H, d, J 7,9 Hz), 6,63 (1H, J 16,1 Hz), 6,52-6,37 (2H, m),
4,37 (2H, dd, J 5,2, 1,4 Hz), 2,27 (1H, br s).

c) E-0-(3-(3-pyridyyli)prop-2-enyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-
gamma-butyrolaktolieetteri

30

E-0-(3-(3-pyridyyli)prop-2-enyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-
gamma-butyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin 1d) mukai-
sesti E-3-(3-pyridyyli)-1-prop-2-enoli lähtöaineena.

35 Fraktio A (trans-diastereoisomeeri) : keltainen öljy.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,62 (1H, br s), 8,47 (1H, br d, J 3,8 Hz), 7,72 (1H, dt, J 7,9, 1,8 Hz), 7,25 (1H, dd, J 7,9, 4,8 Hz), 6,95-6,80 (3H, m), 6,64 (1H, d, J 16,1 Hz), 6,41 (1H, dt, J 16,1, 5,6 Hz), 5,44 (1H, dd, J 5,2, 1,8 Hz CHOO), 5,08 5 (1H, t, J 7,2, OCHAr), 4,47 (1H, ddd, J 13,3, 5,3, 1,4 Hz), 4,22 (1H, ddd, J 13,2, 6,0, 1,3 Hz), 3,90 (3H, s), 3,88 (3H, s), 2,43 (1H, m), 2,29 (1H, m), 2,07 (1H, m), 1,82 (1H, m).

delta_C (62,90 MHz, CDCl₃) 148,98 148,52 148,42 148,26 134,55
10 132,83 132,40 128,54 128,26 123,26 123,20 118,24 110,98
109,04 103,79 79,34 67,50 55,88 55,79 32,67 32,52.

Fraktio B (cis-diastereoisomeeri): keltainen öljy.

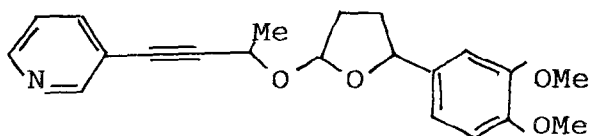
15 delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,60 (1H, brs), 8,48 (1H, br d, J 3,7 Hz), 7,68 (1H, dt, J 7,9, 1,9 Hz), 7,25 (1H, dd, J 7,8, 4,8 Hz), 7,00-6,80 (3H, m), 6,64 (1H, d, J 16,1 Hz), 6,40 (1H, dt, J 16,0, 5,5 Hz), 5,29 (1H, d, J 3,9 Hz, CHOO), 5,08 (1H, dd, J 8,9, 6,4 Hz, OCHAr), 4,50 (1H, ddd, J 13,4, 5,2, 1,5
20 Hz), 4,23 (1H, ddd, J 13,4, 5,8, 1,4 Hz), 3,87 (3H, s), 3,83 (3H, s), 2,35-1,95 (4H, m).

delta_C (62,90 MHz, CDCl₃) 149,00 148,55 148,40 148,17 135,43
132,76 132,40 128,45 128,04 123,40 118,93 110,73 109,63
25 103,47 82,96 67,22 55,86 55,70 34,00 32,70.

Esimerkki 11

O-(1-metyyli-3-(3-pyridyyli)prop-2-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

30



35

a) 1-metyyli-3-(3-pyridyyli)-1-prop-2-ynoli

Esimerkin 2a) menetelmällä 3-butyn-2-olia 3-butyn-1-olin asemesta käyttäen saatiin 3-(3-pyridyyli)-1-prop-2-ynolia värittö-
 5 mänä öljynä.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,66 (1H, d, J 1,9 Hz), 8,43 (1H, dd, J 5,0, 1,7 Hz), 7,65 (1H, dt, J 7,9, 1,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J 7,9, 4,9 Hz), 4,71 (1H, q, J 6,6 Hz), 4,73 (1H, br s), 1,50
 10 (3H, d, J 6,6 Hz).

b) 0-(1-metyyli-3-(3-pyridyyli)prop-2-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

15 0-(1-metyyli-3-(3-pyridyyli)prop-2-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin 1 kohdassa d) kuvattuun tapaan käyttämällä 1-metyyli-3-(3-pyridyyli)-1-prop-2-ynolia 3-(3-pyridyyli)-1-propanolin asemesta.

20 20:40:40 kolmen distereoisomeerin seos: väritön öljy.

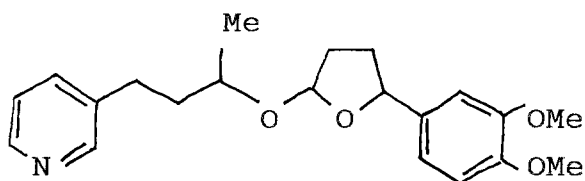
δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,66 (1H, br s), 8,50 (1H, br s), 7,68 (1H, m), 7,20 (1H, m), 6,95-6,76 (3H, m), 5,75 (0,2H, m, CHOO), 5,61 (0,4H, d, J 3,0 Hz, CHOO), 5,40 (0,4H, dd, J 5,1, 1,5 Hz, CHOO), 5,16 (0,4H, t, J 7,2 Hz, OCHAr), 5,00 (0,6H, m, OCHAr), 4,82 (0,6H, q, J 6,6 Hz), 4,70 (0,4H, q, J 6,6 Hz), 3,89, 3,88, 3,86, 3,85, 3,84, 3,81 (6H, 6s), 2,51-1,68 (4H, m), 1,55, 1,54 (3H, 2d, J 6,8, 6,8 Hz).

30 δ_{C} (62,90 MHz, CDCl_3) 152,30 152,21 148,96 148,54 148,41 138,41 138,62 138,56 135,24 134,49 118,84 118,24 110,89 110,76 109,54 109,07 108,98 102,97 101,62 101,31 92,29 82,96 79,37 62,77 61,43 61,18 55,85 55,73 33,82 32,71 32,66 32,44 32,32 22,20 22,11 22,73.

Esimerkki 12

0-(1-metyyli-3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-
gamma-butyrolaktolieetteri

5



10

0-(1-metyyli-3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-
gamma-butyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin 1d) mukai-
sesti 4-(3-pyridyyli)-1-butanoli lähtöaineena (saatuna 1-metyy-
15 li-3-(3-pyridyyli)-prop-2-ynoli)sta katalyyttisellä hydrauksel-
la.

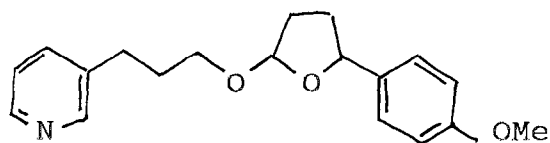
60:40 kahden diastereoisomeerin seos: väritön öljy.

20 δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,40 (2H, br m), 7,45 (1H, m), 7,14
(1H, m), 6,87-6,72 (3H, m), 5,42 (0,6H, dd, J 5,3, 1,8 Hz,
CHOO), 5,34 (0,4H, dd, J 5,2, 1,8 Hz, CHOO), 4,99 (1H, t, J
7,2 Hz, OCHAr), 3,87, 3,80, 3,79 (6H, 3s), 3,75 (1H, m),
2,91-1,60 (8H, m), 1,23 (1,2H, d, J 6,1 Hz), 1,13 (1,8H, d, J
25 6,2 Hz).

δ_{C} (62,90 MHz, CDCl_3) 149,83 149,77 148,89 148,26 147,15
147,04 135,68 135,68 135,54 134,90 134,81 123,40 118,10
110,92 108,95 104,21 101,37 79,05 73,32 70,66 55,79
30 38,73 37,98 32,75 32,69 32,62 32,57 29,00 28,90 21,89
19,39.

Esimerkki 13

0-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(4-metoksifenyyli)-gamma-butyro-
35 laktolieetteri



5

a) 2-(4-metoksifenyyli)-5-metoksitetrahydrofuraani

Esimerkin 1 kohdassa b) kuvattua menetelmää 4-bromianisolia 4-bromivetratrolin asemesta käyttäen saatiin 2-(4-metoksifenyy-
10 li)-5-metoksitetrahydrofuraani (saanto 81%) värittömänä öljynä.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 7,33 (2H, 2d), 6,90 (2H, 2d), 5,25 (0,5H, dd), 5,10-4,95 (1,5H, m), 3,79 (3H, s), 3,45, 3,43 (3H, 2s), 2,45-1,68 (4H, m).

15

b) 2-bentseenisulfonyyli-5-(4-metoksifenyyli)tetrahydrofuraani

Esimerkin 1 kohdassa c) kuvattulla menetelmällä 2-(4-metoksi-
fenyyli)-5-metoksitetrahydrofuraania 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-
20 5-metoksitetrahydrofuraanin asemesta käyttäen saatiin 2-bent-
seenisulfonyyli-5-(4-metoksifenyyli)tetrahydrofuraani (saanto
33%) valkeana kiteisenä kiinteänä aineena.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 7,96 (2H, m), 7,73-7,44 (4H, m), 7,23
25 (1H, d), 6,90 (2H, m), 5,35 (0,5H, dd), 5,15 (0,5H, dd),
4,99 (1H, dd), 3,85, 3,80 (3H, 2s), 3,03-2,83 (4H, m).

c) 0-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(4-metoksifenyyli)-gamma-buty-
rolaktolieetteri

30

0-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(4-metoksifenyyli)-gamma-butyro-
laktolieetteri valmistettiin esimerkin 1 kohdassa d) kuvatulla
tavalla 2-bentseenisulfonyyli-5-(4-metoksifenyyli)tetrahydrofu-
raania 2-bentseenisulfonyyli-5-(3,4-dimetoksifenyyli)tetrahyd-
35 rofuraanin asemesta.

Fraktio A (trans-diastereoisomeeri): keltainen öljy.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,47 (1H, d, J 1,6 Hz), 8,44 (1H, dd, J 4,8, 1,5 Hz), 7,51 (1H, dt, J 7,8, 1,6 Hz), 7,26 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J 7,8, 4,9 Hz), 6,87 (2H, d, J 8,7 Hz), 5,31 (1H, dd, J 5,3, 2,0 Hz, CHOO), 5,03 (1H, t, J 7,2 Hz, OCHAR), 3,79 (3H, s), 3,79 (1H, dt, J 9,7, 6,3 Hz), 3,44 (1H, dt, J 9,8, 6,3 Hz), 2,71 (2H, t, J 7,7 Hz), 2,45-1,66 (6H, m).

10

delta_C (62,90 MHz, CDCl₃) 158,94 149,94 147,26 137,12 135,77 134,21 127,12 123,16 113,70 104,26 79,02 66,31, 55,19 32,66 32,50 30,97 29,53.

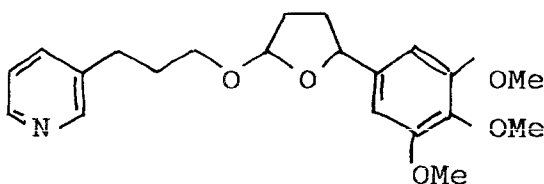
15 Fraktio B (20:80 seos trans- ja cis-diastereoisomeerejä): keltainen öljy.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,46 (1H, d, J 1,0 Hz), 8,43 (1H, d, J 4,8 Hz), 7,76-7,42 (1H, m), 7,29 (2H, d, J 8,7 Hz), 7,17 (1H, dd, J 7,7, 5,0 Hz), 6,85 (2H, d, J 8,7 Hz), 5,31 (0,2H, dd, J 5,3, 2,0 Hz, CHOO), 5,15 (0,8 (1H, dd, J 3,7 Hz, CHOO), 4,95 (1H, m, OCHAR), 3,81 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,40 (1H, m), 2,68 (2H, m), 2,42-1,66 (6H, m).

25 delta_C (62,90 MHz, CDCl₃) 158,91 149,86 149,78 147,49 147,20 137,15 35,76 135,03 132,11 129,01 127,63 127,10 125,07 123,24 123,19 113,70 113,61 104,25 104,03 82,37 66,28 66,16 63,09 55,17 33,85 32,68 32,50 30,88 29,56 28,99.

30 Esimerkki 14

0-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri



35

a) 2-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-5-metoksitetrahydrofuraani

Sekoitettuun 1-bromi-3,4,5-trimetoksibentseeniin (2,47 g, 10 mmol) liuoksena THF:ssa (20 ml) -78°C:ssa lisättiin 2,5 M n-
 5 butyyllilitiumia heksaanissa (4,4 ml, 11 mmol). 0,75 tunnin kuluttua liuos pantiin seokseen, jossa oli 1 M sinkki(II)bromidia THF:ssa (11 ml, 11 mmol) ja magnesium(II)bromidieetteria (2,86 g, 15 mmol) THF:ssa (10 ml) -78°C:ssa. Saatavan seoksen annettiin lämmitä huoneen lämpöiseksi 1 tunnin ajan ja
 10 sonikoitiin sitten 0,4 tuntia. Lisättiin liuos 2-bentseenisulfonyyli-5-metoksitetrahydrofuraania (1,85 g, 7,5 mmol) THF:ssa (10 ml), seosta sekoitettiin huoneen lämmössä yhden tunnin ajan, sonikoittiin 1 tunnin ajan ja sekoitettiin yli yön. Reaktio sammutettiin lisäämällä vesipitoista ammoniumkloridia (20
 15 ml). Myöhempi käsittely ja puhdistus esimerkin 1 b) kuvaamalla tavalla johti 2-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-5-metoksitetrahydrofuraaniin (0,55 g, 27 %) värittömänä öljynä.

b) 5-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktoli

20

Sekoitettuun 2-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-5-metoksitetrahydrofuraaniliuokseen (0,5 g, 1,87 mmol) THF:ssa (10 ml) huoneen lämmössä lisättiin 1 M HCl (5 ml). Viiden tunnin kuluttua reaktioseos jaettiin veteen (10 ml) ja dietyylieetteriin (20 ml).
 25 Vesifaasi ekstrahoitui dietyylieetterillä (2x10ml). Yhdistetyt orgaaniset osat kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin keltaiseksi öljyksi. Kolonnikromatografiassa (flash-silikageeli, etyyliasetaatti) saatiin
 3,4,5-trimetoksifenyyli)gamma-butyrolaktolia (0,3 g, 63 %) val-
 30 koisena kiinteänä aineena.

sp 82°C

ip (KBr) 3400, 2970, 1590, 1470 cm⁻¹

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 6,69 (0,9H, s), 6,55 (1,1H, s), 5,78 (0,55H, dt, J 5,1, J 2,6 Hz), 5,64 (0,45 H, br m), 5,18 (0,55H, t, J 7,0 Hz), 4,95 (0,45H, t, J 7,4 Hz), 3,87 (6H, s), 3,84 (3H, s), 3,03 (0,45H, d, J 3,4 Hz), 2,88 (0,55H, d, J 3,0 Hz), 2,50-1,73 (4H, m).

c) 0-(3-(3-pyridyyli)propyyli-5-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

10 Seosta, joka sisälsi 5-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolia (100 mg, 0,39 mmol), bentseenisulfiinihappoa (61 mg, 0,43 mmol) ja hienoksi jauhettua kalsiumkloridia (200 mg, 1,8 mmol) THF:ssa (5 ml), sekoitettiin huoneen lämmössä yli yön. Lisättiin 3-(3-pyridyyli)-1-propanolia (0,10 ml, 0,78 mmol) ja
15 magnesium(II)bromidieetteraattia (200 mg, 0,78 mmol), ja suspensiota sekoitettiin välillä sonikoiden huoneen lämmössä 24 tunnin ajan. Lisättiin vesipitoista ammoniumkloridia (10 ml), ja seosta ekstrahoitettiin DCM:lla (3x10ml), yhdistetyt orgaaniset osat kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin
20 ja haihdutettiin öljyksi. Kolonnikromatografiassa (flash-silikageeli, etyyliasetaatti) saatiin 0-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3,4,5-trimetoksifenyyli)gamma-butyrolaktolieetteriä.

Fraktio A (trans-diastereoisomeeri) (45 mg, saanto 31 %): väri-
25 tön öljy.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,46 (1H, br s), 8,42 (1H, d, J 4,6 Hz), 7,50 (1H, dt, J 7,9, 1,4 Hz), 7,18 (1H, dd, J 7,4, 4,8 Hz), 6,54 (2H, s), 5,31 (1H, dd, J 5,2, 1,9 Hz, CHOO), 4,99 (1H, t, J 7,0 Hz, OCHAr), 3,85 (6H, s), 3,81 (3H, s), 2,75 (1H, dt, J 9,7, 6,3 Hz), 3,45 (1H, dt J 9,7, 6,3 Hz), 2,70 (2H, t, J 7,6 Hz), 2,40-1,73 (6H, m).

delta_C (62,90 MHz, CDCl₃) 153,15 149,89 147,23 137,09 135,77
35 123,19 104,31 102,66 79,33 66,31 60,70 55,98 32,78
32,35 30,90 29,50.

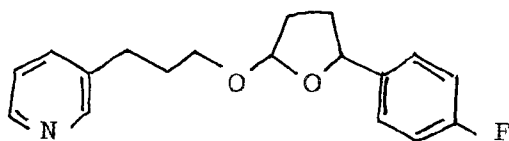
Fraktio B (cis-diastereoisomeeri) (20 mg, saanto 14 %): väritön öljy.

δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 8,45 (2H, br m), 7,46 (1H, br d, J 7,5 Hz), 7,20 (1H, dd, J 7,3, 5,0 Hz), 6,62 (2H, s), 5,18 (1H, br d, J 2,9 Hz), 4,94 (1H, t, 7,0 Hz), 3,85 (1H, m), 3,83 (6H, s), 3,82 (3H, s), 3,48 (1H, m), 2,70 (2H, t, J 7,6 Hz), 2,08-1,88 (6H, br m).

δ_C (62,90 MHz, $CDCl_3$) 153,08 149,79 147,36 138,61 136,90 135,77 123,26 104,34 103,25 82,86 66,43 60,71 55,92 33,72 32,78, 30,99 30,91.

Esimerkki 15

15 O-3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(4-fluorifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri



20

a) 5-(4-fluorifenyyli)-gamma-butyrolaktoli

1,5 M liuos di-isobutyrylialuminiumhydridiä tolueenissa (7,5 ml, 11,3 mmol) lisättiin sekoitettuun liuokseen 5-(4-fluorifenyyli)-gamma-butyrolaktolia (2,0 g, 11,1 mmol) tolueenissa (40 ml) -78°C:ssa argonin alla tipoittain. Seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan -78°C:ssa, ja lisättiin vettä (0,5 ml), 1M vesipitoista natriumhydroksidia (0,5 ml) ja vettä (1,5 ml) peräjäälkeen 30 0,5 tunnin aikana. Seoksen sekoittamista jatkettiin kunnes muodostui granulaarinen saos, joka poistettiin suodatuksella seliitin läpi. Seliitti pestiin etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset osat konsentroitiin. Saatiin 5-(4-fluorifenyyli)-gamma-butyrolaktolia (1,8 g, 89% ; 1:1 seos cis- ja trans- 35 diastereoisomeerejä) kirkkaana öljynä, jotka käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 7,47 (4H, m), 5,71 (0,5H, t, J 2,4 Hz), 5,58 (0,5H, s), 5,21 (0,5H, t, J 7,0 Hz), 4,97 (0,5H, t, J 7,5 Hz), 4,1 (0,5H, 2s), 4,04 (0,5H, s), 2,55-1,65 (4H, m).

5 b) 0-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(4-fluorifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

Trifluorietikka-anhydridiä (0,77 ml, 5,5 mmol) lisättiin sekoitettuun 5-(4-fluorifenyyli)-gamma-butyrolaktolin (1,0 g, 5,5
10 mmol) ja trietyyliamiinin (0,77 ml, 0,55 mmol) seokseen tiipoittain -78°C :ssa argonin alla. Seosta sekoitettiin 3 tunnin ajan -78°C :ssa, ja lisättiin 3-(3-pyridyyli)propan-1-olia (2,2 ml, 16,5 mmol) tiipoittain. Seoksen annettiin hitaasti lämmitä huoneen lämpöön ja sekoitettiin yli yön. Lisättiin vesipitois-
15 ta natriumvetykarbonaattia (50 ml), orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja konsentroitiin. Kolonnikromatografiassa (flash-silikageeli, etyyliasetaatti) saatiin 0-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(fluorifenyyli)gamma-butyrolaktolieetteriä (0,14 g, 8 %) ja cis-0-3-
20 (3-pyridyyli)propyyli)-5-(4-fluorifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteriä (0,18 g, 11 %).

Fraktio A (trans-diastereoisomeeri): vaalean keltainen öljy.

25 δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,45 (1H, d, J 1,6 Hz), 8,41 (1H, dd, J 4,7, 1,3 Hz), 7,48 (1H, dt, J 7,8, 1,9 Hz), 7,27 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J 7,7, 4,8 Hz), 6,99 (2H, m), 5,29 (1H, dd, J 5,3, 1,9 Hz, CHOO), 5,03 (1H, t, J 7,2 Hz, OCHAr), 3,76 (1H, dt, J 9,8, 6,4 Hz), 3,43 (1H, dt J 9,8, 6,4 Hz), 2,96 (2H, t,
30 J 7,7 Hz), 2,45-1,60 (6H, m).

δ_{C} (62,90 MHz, CDCl_3) 162,07 (d, J 239,6 Hz) 149,92 147,26 138,02 137,08 135,07 127,38 (d, J 7,7 Hz) 123,16 115,07 (d, J 21,3 Hz) 104,35 78,65 66,37 32,79 32,35 30,91
35 29,52.

Fraktio B (cis-diastereoisomeeri): vaalean keltainen öljy.

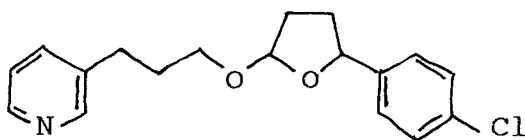
δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,41 (1H, d, J 1,9 Hz), 8,38 (1H, dd, J 4,8, 1,5 Hz), 7,43 (1H, dt, J 7,8, 1,7 Hz), 7,26 (2H, m),
 5 7,12 (1H, ddd, J 7,8, 0,6 Hz), 6,95 (2H, m), 5,11 (1H, d, J 3,2 Hz, CHOO), 4,92 (1H, m, OCHAr), 3,77 (1H, dt, J 9,7, 6,3 Hz), 3,38 (1H, dt, J 9,7, 6,4 Hz), 2,64 (2H, t, J 7,7 Hz), 2,22-1,80 (6H, m).

10 δ_{C} (62,90 MHz, CDCl_3) 162,20 (d, J 251,6 Hz) 149,86 147,26 138,87 137,12 135,71 127,88 (d, J 8,0 Hz) 123,12 115,00 (d, J 21,6 Hz) 104,25 81,93 66,30 33,76 32,84 30,85 29,53.

15 Esimerkki 16

O-3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(4-kloorifenyyli)-gamma-butyrolak-
 tolieetteri

20



a) metyyli-3-(4-klooribentsoyyli)propionaatti

25 Tionyylikloridia (2,4 ml, 33 mmol) lisättiin sekoitettuun 3-(4-klooribentsoyyli)propionaattihappoliuokseen (5,0 g, 24 mmol) kuivassa metanolissa (50 ml) 0 °C:ssa tipoittain. Seosta kuumennettiin refluksoiden 2 tuntia, jäähdytettiin ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Saatiin metyyli-3-(4-klooribentsoyyli)propionaattia (5,3 g, 97 %) värittömänä öljynä.
 30

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 7,93 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,45 (2H, d, J 8,6 Hz), 3,72 (3H, s), 3,29 (2H, t, J 6,6 Hz), 2,78 (2H, t, J 6,6 Hz).

35

b) 5-(4-kloorifenyyli)-gamma-butyrolaktoni

Lisättiin natriumboorihydridiä (1,3 g, 35 mmol) sekoitettuun liuokseen metyyli-3-(4-klooribentsoyyli)propionaattia (5,3 g, 23 mmol) metanolissa (50 ml) 0°C:ssa erittäin. Seoksen annettiin lämmitä huoneen lämpöön, sekoitettiin 4 tuntia ja erotettiin 1 M vesipitoinen kloorivetyhappo (100 ml) ja DCM (150 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja vesipitoiset kerrrokset ekstra-
hoitiin DCM:lla 2x100 ml). Yhdistetyt ekstraktit kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroidiin. Saatiin metyyli-4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksibutanoaatti, joka liuotettiin metanoliin (40 ml). Lisättiin natriumhydridiä (80% dispersio öljyssä: 100 mg, 3 mmol), seosta sekoitettiin 1 tunti, erotettiin vesipitoinen 1M kloorivetyhappo (50 ml) ja etyyliasetaatti (100 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja vesipitoinen kerros ekstra-
hoitiin etyyliasetaatilla (100 ml). Yhdistetyt orgaaniset osat kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja konsentroidiin. Saatiin 5-(4-kloorifenyyli)-gamma-butyrolaktonia (3,85 g, 83 %) värittömänä öljynä.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 7,40-7,20 (4H, m), 5,46 (1H, dd, J 8,2, 6,1 Hz), 2,70-2,60 (3H, m), 2,13 (1H, m).

c) 0-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(4-kloorifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

25

0-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(4-kloorifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin 15 tapaan käyttämällä 5-(4-kloorifenyyli)-gamma-butyrolaktonia lähtöaineena.

30 Fraktio A (trans-diastereoisomeeri) (saanto 20% viimeisestä vaiheesta kromatografian jälkeen): keltainen öljy.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,47 (1H, s), 8,43 (1H, d, J 4,8 Hz), 7,50 (1H, dt, J 7,7, 1,8 Hz), 7,28 (4H, m), 7,19 (1H, dd, J 7,7, 4,9 Hz), 5,31 (1H, dd, J 5,2, 1,8 Hz, CHOO), 5,04 (1H, t, J 7,1 Hz, OCHAr), 3,78 (1H, dt, J 9,7, 6,4 Hz), 3,45 (1H,

dt, J 9,7, 6,4 Hz), 2,71 (2H, t, J 7,6 Hz), 2,42 (1H, m),
2,17 (1H, m), 2,05-2,85 (3H, m), 1,71 (1H, m).

delta_c (62,90 MHz, CDCl₃) 149,83 147,16 140,94 137,09 135,81
5 132,81 128,39 127,07 123,19 104,41 78,55 66,34 32,73
32,25 30,90 29,50.

Fraktio B (cis-diastereoisomeeri) (saanto 20% viimeisestä vai-
heesta kromatografian jälkeen): keltainen öljy.

10

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,45 (2H, br s), 7,48 (1H, br d, J 7,5
Hz), 7,28 (4H, m), 7,19 (1H, dd, J 7,7, 4,9 Hz), 5,17 (1H,
d, J 3,4 Hz, CHOO), 4,97 (1H, m, OCHAR), 3,81 (1H, dt, J 9,6,
6,1 Hz), 3,43 (1H, dt, J 9,7, 6,4 Hz), 2,69 (2H, t, J 7,6
15 Hz), 2,35-1,85 (6H, m).

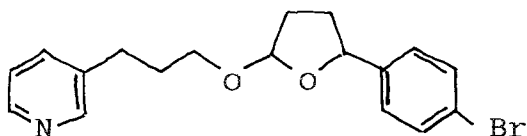
delta_c (62,90 MHz, CDCl₃) 149,86 147,29 141,79 137,00 135,68
132,86 128,33 127,60 123,17 104,31 81,78 66,31 33,67
32,76 30,82 29,51.

20

Esimerkki 17

0-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(4-bromifenyyli)-gamma-butyrolak-
tolieetteri

25



30 0-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(4-bromifenyyli)-gamma-butyrolak-
tolieetteri valmistettiin esimerkin 16 menetelmällä 3-(4-bromi-
bentsoyyli)propionihappo lähtöaineena.

Fraktio A (trans-diastereoisomeeri) (saanto 29% viimeisestä
35 vaiheesta kromatografian jälkeen): keltainen öljy.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,47 (1H, d, J 1,7 Hz), 8,44 (1H, dd, J 4,8, 1,5 Hz), 7,52 (1H, dt, J 7,8, 1,9 Hz), 7,46 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,33-7,15 (3H, m), 5,32 (1H, dd, J 5,2, 1,8 Hz, CHOO), 5,04 (1H, t, J 7,1 Hz, OCHAR), 7,78 (1H, dt, J 9,7, 6,4 Hz), 3,46 (1H, dt, J 9,7, 6,3 Hz), 2,72 (2H, t, J 7,7 Hz), 2,45 (1H, m), 2,18 (1H, m), 2,08-1,87 (3H, m), 1,74 (1H, m).

delta_C (62,90 MHz, CDCl₃) 149,81 147,14 141,42 135,64 131,22
 10 127,33 123,08 120,89 104,32 78,47 66,26 32,61 32,14
 30,80 29,42.

Fraktio B (cis-diastereoisomeeri) (saanto 21% viimeisestä vaiheesta kromatografian jälkeen): keltainen öljy.

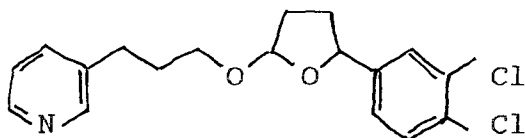
15

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,45 (1H, D, J 2,5 Hz), 8,43 (1H, dd, J 4,9, 1,6 Hz), 7,48 (1 H, dt, J 7,8, 2,0 Hz), 7,43 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,22 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,18 (1H, dd, J 7,8, 4,5 Hz), 5,16 (1H, dd, J 4,1, 1,5 Hz, CHOO), 4,95 (1H, dd, J 8,9, 6,5 Hz, OCHAR), 3,81 (1H, dt, J 9,7, 6,3 Hz), 3,42 (1H, dt, J 9,7, 6,5 Hz), 2,68 (2H, t, J 7,7 Hz), 2,26 (1H, m), 2,12-1,84 (5H, m).

delta_C (62,90 MHz, CDCl₃) 149,82 147,21 142,27 136,95 135,66
 25 131,22 127,90 123,14 120,95 104,30 81,73 66,26 33,65
 32,67 30,77 29,48.

Esimerkki 18

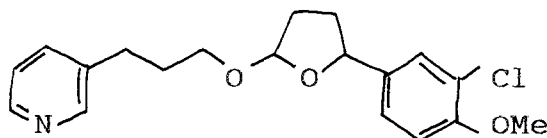
0-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dikloorifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri



Esimerkki 19

0-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3-kloori-4-metoksifenyyli)-gamma-butyyrolaktolieetteri

5



0-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3-kloori-4-metoksifenyyli)-gamma-
10 ma-butyyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin 16 menetelmällä
3-(3-kloori-4-metoksibentsoyyli)propionihappo lähtöaineena.

1:1 seos trans- ja cis-diastereoisomeerejä (saanto 56% viimeis-
sestä vaiheesta kromatografian jälkeen): keltainen öljy.

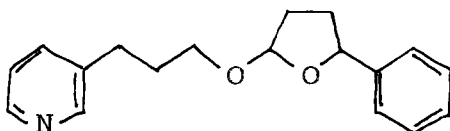
15

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,43 (2H, m), 7,48 (1H, dt, J 7,8 Hz),
7,41 (0,5H, d, J 2,2 Hz), 7,32 (0,5H, d, J 2,2 Hz), 7,15 (2H,
m), 6,86 (0,5H, J 8,8 Hz), 6,83 (0,5H, d, J 8,5 Hz), 5,27
(0,5H, dd, J 5,3, 1,9 Hz, CHOO), 5,13 (0,5H, d, J 3,5 Hz,
20 CHOO), 4,98 (1H, m, OCHAr), 3,84 (3H, s), 3,79 (1H, m),
3,42 (1H, m), 2,69 (2H, m), 2,45-1,60 (6H, m).

delta_C (62,90 MHz, CDCl₃) 154,10 149,76 147,11 137,07 135,06
136,44 135,71 135,47 128,31 127,65 125,68 125,15 123,14
25 122,24 111,76 111,60 104,26 104,13 81,56 78,28 66,28
56,03 33,68 32,64 30,82 29,55 29,44.

Esimerkki 20

0-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-fenyyli-gamma-butyyrolaktolieette-
30 ri



35

0-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dikloorifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin 16 menetelmällä 3-(3,4-diklooribentsoyyli)propionihappo lähtöaineena.

5

Fraktio A (trans-diastereoisomeeri) (saanto 15% viimeisestä vaiheesta kromatografian jälkeen): keltainen öljy.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,46 (2H, br s), 7,50 (1H, dt, J 7,8, 10 1,6 Hz), 7,39 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J 7,7, 4,8 Hz), 7,14 (1H, dd, J 8,3, 1,9 Hz), 5,31 (1H, dd, J 5,2, 1,9 Hz, CHOO), 5,02 (1H, t, J 7,1 Hz, OCHAR), 3,76 (1H, dt, J 9,8, 6,4 Hz), 3,45 (1H, dt, J 9,7, 6,4 Hz), 2,70 (2H, t, J 7,7 Hz), 2,43 (1H, m), 2,14 (1H, m), 2,05-2,85 (3H, m), 1,43 (1H, m).

15

delta_C (62,90 MHz, CDCl₃) 149,93 147,30 142,93 137,08 135,76 130,24 127,67 125,05 123,22 104,49 77,99 66,47 32,70 32,14 30,89 29,54.

20 Fraktio B (cis-diastereoisomeeri) (saanto 14% viimeisestä vaiheesta kromatografian jälkeen): keltainen öljy.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,46 (1H, d, J 2,0 Hz), 8,43 (1H, dd, J 4,8, 1,5 Hz), 7,49 (2H, m), 7,36 (1H, d, J 8,2 Hz), 7,18 25 (1H, dd, J 7,8, 4,9 Hz), 7,15 (1H, dd, J 8,2, 2,1 Hz), 5,16 (1H, dd, J 4,3, 1,7 Hz, CHOO), 4,95 (1H, dd, J 8,8, 6,7 Hz, OCHAR), 3,83 (1H, dt, J 9,7, 6,3 Hz), 3,44 (1H, dt, J 9,6, 6,5 Hz), 2,71 (2H, t, J 7,7 Hz), 2,29 (1H, m), 2,15-1,85 (5H, m).

30

delta_C (62,90 MHz, CDCl₃) 149,88 147,31 143,89 136,97 135,63 130,12 128,28 125,54 123,17 104,48 81,13 66,54 33,60 32,74 30,81 29,60.

35

0-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-fenyyli-gamma-butyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin 15 menetelmällä 5-fenyyli-gamma-butyrolaktoni lähtöaineena.

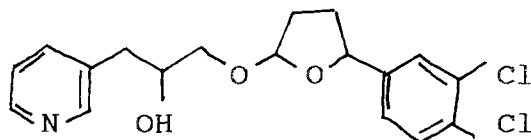
5 Fraktio A (trans-diastereoisomeeri): keltainen öljy.

delta_n (250 MHz, CDCl₃) 8,47 (1H, d, J 1,9 Hz), 8,42 (1H, dd, J 4,8, 1,6 Hz), 7,49 (1H, dt, J 7,8, 2,2 Hz), 7,45-7,13 (6H, m), 5,32 (1H, dd, J 5,3, 1,9 Hz, CHOO), 5,08 (1H, t, J 7,2 Hz, OCHAr), 3,78 (1H, dt, J 9,8, 6,3 Hz), 3,45 (1H, dt, J 9,8, 6,4 Hz), 2,70 (2H, t, 7,7 Hz), 2,42 (1H, m), 2,16 (1H, m), 2,04-1,84 (3H, m) 1,76 (1H, m).

delta_c (62,90 MHz, CDCl₃) 149,59 146,89 142,03 135,42 127,94
15 126,96 125,40 122,83 104,06 78,95 65,96 32,37 32,03
30,62 29,21.

Esimerkki 21

0-(2-hydroksi-3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dikloorifenyyli)-
20 gamma-butyrolaktolieetteri



25

0-2-hydroksi-3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dikloorifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin 18 menetelmällä 2-hydroksi-3-(3-pyridyyli)-1-propanolilla 3-(3-pyridyyli)-1-propanolin asemesta.

30

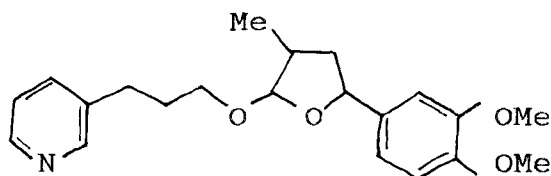
Diastereoisomeerien seos: keltainen öljy.

delta_n (250 MHz, CDCl₃) 8,47 (2H, br s), 7,56-7,05 (5H, m), 5,38-4,86 (2H, m) 3,83 (1H, m), 3,63-3,53 (3H, m), 2,78 (2H, dd, J 5,9, 5,6 Hz), 2,46-1,62 (4H, m).

Esimerkki 22

0-3-(3-pyridyyli)propyyli)-3-metyyli-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-
gamma-butyrolaktolieetteri

5



10

a) 5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktoni

5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktoni valmistettiin esi-
merkin 16 a) ja b) menetelmien mukaisesti 3-(3,4-dimetoksibent-
15 soyyli)propionihappo lähtöaineena.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 6,86 (3H, m), 5,43 (1H, dd, J 7,3, 5,6 Hz), 3,87 (3H, s), 3,86 (3H, s), 2,70-2,10 (4H, m).

20 b) 3-metyyli-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktoni

Valmistettiin litiumdi-isopropyyliamidiliuos käsittelemällä di-
isopropyyliaminia (240 μl , 1,7 mmol) kuivassa THF:ssa (4 ml) -
78°C:ssa argonin alla 1,6 M n-butyylilitiumilla heksaanissa
25 (1,07 ml, 1,7 mmol) ja seoksen annettiin lämmitä -20°C:een.
Seos lisättiin sekoitettuun 5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-bu-
tyrolaktoniliuokseen (0,38 g, 1,7 mmol) kuivassa THF:ssa (10
ml) -78°C:ssa. 15 minuutin kuluttua lisättiin ylimäärä metyy-
lijodidia (1,5 ml). Reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneen
30 lämpöiseksi 2 tunnin ajan ja käsiteltiin sitten vesipitoisella
ammoniumkloridilla (30 ml) ja etyyliasetaatilla (30 ml). Or-
gaaniset osat erotettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin
vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroi-
ttiin. Kolonnikromatografiassa (flash-silikageeli, 1:1 etyy-
35 liasetaatti/heksaani) saatiin 3-metyyli-5-(3,4-dimetoksifenyy-
li)-gamma-butyrolaktonia (0,17 g, 42 %) värittömänä öljynä.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 6,80 (3H, m), 5,49 (1H, dd, J 7,3, 5,2 Hz), 3,84 (3H, s), 3,83 (3H, s), 2,72 (1H, m), 2,50-2,10 (2H, m), 1,30 (3H, d, J 7,3 Hz).

5 c) 0-3-(3-pyridyyli)propyyli)3-metyyli-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

0-3-(3-pyridyyli)propyyli)3-metyyli-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin 15 menetelmällä 3-metyyli-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktoni lähtöaineena.

Diastereoisomeerien seos (saanto 2% viimeisestä vaiheesta kromatografian jälkeen): keltainen öljy.

15

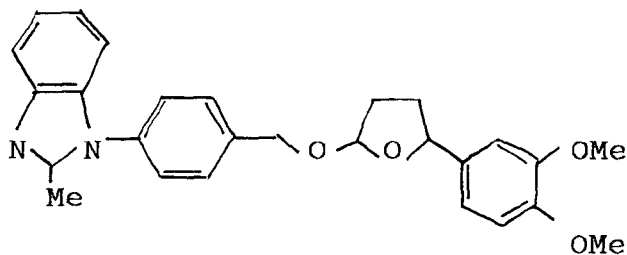
δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,50-8,40 (2H, m), 7,60-7,45 (1H, m), 7,30-7,19 (1H, m), 7,00-6,80 (3H, m), 5,20-5,08 (2H, m), 3,93-3,82 (6H, m), 3,84-3,78 (1H, m), 3,50-3,39 (1H, m), 2,80-2,70 (2H, dd, J 15,2, 7,5 Hz), 2,48-1,88 (5H, m), 1,12 (1,5H, d, J 6,7 Hz), 1,09 (1H, d, J 6,5 Hz).

20

Esimerkki 23

0-((4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyyli)fenyyli)metyyli-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

25



30

a) N-(etyyli-4-bentsoaatti)-2-nitroaniliini

35 Kuumennettiin seos, joka sisälsi 2-fluorinitrobentseeniä (30,0 g, 0,21 mol), etyyli-4-aminobentsoaattia (52,53 g, 0,32 mol) ja

kaliumfluoridia (12,32 g, 0,21 mol) 180°C:ksi 48 tunniksi. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä, lisättiin etyyliasetaatia (500 ml), ja seosta pestiin peräjälkeen vedellä (2x100ml), 2M vesipitoisella kaliumhydroksidilla (100 ml) ja tyydyttyneellä 5 suolaliuoksella (100 ml). Orgaaniset osat kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroitiin. Saatiin oranssi kiinteä aine, joka uudelleenkiteytettiin DIPE:-stä, jolloin saatiin N(-etyyli-4-bentsoaatti)-2-nitroaniliinia (13,5 g, 22 %) oranssina kiteisenä kiinteänä aineena.

10

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 9,49 (1H, br, s), 8,20 (1H, dd, J 8,6, 0,9 Hz), 8,06 (2H, dd, J 8,7, 2,0 Hz), 7,45 (2H, m), 7,32-7,27 (3H, m), 4,38 (2H, q, J 7,1 Hz), 1,40 (3H, t J 7,1 Hz).

15 b) N-(etyyli-4-bentsoaatti)-1,2-diaminobentseeni

Lisättiin natriumditioniittiliuos (39,61 g, 0,194 mol) vedessä (175 ml) suspensioon N-(etyyli-4-bentsoaatti)-2-nitroaniliinia (13,51 g, 0,047 mol) etanolissa (600 ml). Seosta kuumennettiin 20 refluksoiden 0,75 h, jäähdytettiin, käsiteltiin laimentavalla vesipitoisella ammoniakilla (300 ml) ja konsentroitiin sitten alennetussa paineessa. Saatavaa saosta käsiteltiin laimentavalla vesipitoisella ammoniakilla (400 ml), suodatettiin ja pestiin vedellä (200 ml). Kiinteä aine pakastekuivattiin ja 25 saatiin N-(etyyli-4-bentsoaatti)-1,2-diaminobentseeniä (8,56 g, 71%) valkoisena kiinteänä aineena.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 7,87 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,55-6,46 (6H, br, m), 5,57 (1H, s, NH), 4,32 (2H, q, J 7,1 Hz), 4,10 (2H, 30 d, J 6,7 Hz), 1,36 (3H, t J 7,1 Hz).

c) etyyli-4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyyli)bentsoaatti)

Suspensioon N-(etyyli-4-bentsoaatti)-1,2-diaminobentseeniä 35 (8,56 g, 0,0033 mol) absoluuttisessa etanolissa (45 ml) lisättiin etyylietikkaimidaattihydrokloridia (12,36 g, 0,1 mol)

0°C:ssa. Seosta sekoitettiin huoneen lämmössä 2 tunnin ajan, sitten lisättiin jääkylmää vesipitoista 2M kaliumhydroksidia (40 ml). Tuote ekstrahoitiin etyyliasetaattiin (2x100ml), pestiin vedellä (3x100 ml), kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja konsentroidtiin. Eetteristä kiteytetty tuote oli etyyli-4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyyli)bentsoaatti (1,5 g, 16 %) valkeahkona kiteisenä kiinteänä aineena.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,28 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,76 (1H, d, J 7,3 Hz), 7,48 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,32-7,11 (3H, m), 4,45 (2H, q, J 7,1 Hz), 2,55 (3H, s), 1,45 (3H, t, J 7,1 Hz).

d) 4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyyli)fenyyylimetanoli

15 Ettyyli-4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyyli)bentsoaattia (0,43 g, 1,54 mmol) lisättiin sekoitettuun liuokseen litiumaluminiumhydridiä (0,07 g, 1,84 mmol) vedettömässä THF:ssa -20°C:ssa. Seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpöön ja sekoitettiin yön argonin alla. Reaktio sammutettiin vuorottaisin ja tipoit-
20 tain tapahtuvien lisäyksin 10-prosenttista natriumhydroksidia (5 ml) ja vettä (5 ml). Vesipitoinen faasi erotettiin ja ekstrahoitettiin DCM:lla (3x20 ml). Yhdistetyt orgaaniset osat pestiin vedellä (20 ml), kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla, haihdutettiin ja saatiin raaka 4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyy-
25 li)fenyyylimetanolia (0,36 g, 97 %) valkeahkona amorfisena kiinteänä aineena, jota käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 7,69 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,16 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,33 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,27-7,09 (3H, m), 4,88
30 (2H, s), 2,48 (3H, s).

e) 0-((4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyyli)fenyyli)metyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

35 0-((4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyyli)fenyyli)metyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri valmistettiin esi-

merkissä 1 d) kuvatulla menetelmällä 4-(1H-2-metyyllibentsimi-datsyyli)fenyyli)metanolilla 3-(3-pyridyyli)-1-propanolin asemesta.

5 60:40 seos trans- ja cis-diastereoisomeerejä: keltainen vaahto.

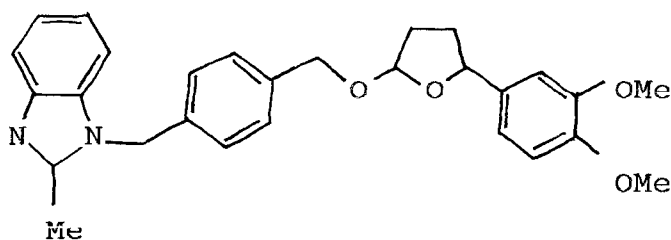
delta_H (250 MHz, CDCl₃) 7,76 (1H, d, J 5,6 Hz), 7,59 (1H, dd, J 8,2, 5,9 Hz), 7,36 (2H, dd, J 8,3, 1,6 Hz), 7,26 (4H, m), 6,92 (3H, m), 5,53 (0,6H, dd, J 5,2, 1,8 Hz, CHOO), 5,37
10 (0,4H, d, J 3,9 Hz, CHOO), 5,10 (0,4H, m, OCHAr), 4,97 (0,6H, t, J 12,0, OCHAr), 4,68 (2H, dd, J 12,4, 2,7 Hz), 3,92, 3,89, 3,88, 3,78 (6H, 4s), 2,55 (3H, s), 2,49-1,76 (4H, m).

delta_C (62,90 MHz, CDCl₃) 151,62 149,01 148,45 142,52 139,22
15 139,09 136,36 135,40 135,13 134,46 129,01 128,74 126,89
122,48 122,28 118,92 118,26 110,98 110,74 109,82 109,77
109,57 109,00 103,94 103,50 83,03 79,46 68,41 67,93
55,85 55,80 33,97 32,75 32,64 32,54 14,35.

20 Esimerkki 24

0-((4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyyli)metyyli)fenyyli)metyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

25



30

a) etyyli-4-bromimetyyllibentsoaatti

Refluksoiden kuumennettuun etyyli-p-toluaatin (40,0 g, 0,24 mol) ja NBS:n (43,44 g, 0,24 mol) liuokseen hiiliterakloridissa
35 (200 ml) lisättiin 2,2'-atsobis-(2-metyyllipropionitriili) (180 mg). Seosta kuumennettiin refluksoiden 4 tuntia, jäähdytettiin

huoneen lämpöön ja sekoitettiin yli yön. Liuoksen pinnalle muodostuva valkoinen suksinimidipresipitaatti erotettiin ja heitettiin pois. Suodos konsentroitiin ja kiteytettiin heksaanista. Saatiin etyyli-4-bromimetyyllibentsoaattia (37,23 g, 5 63 %) valkeahkona kiteisenä kiintenä aineena.

sp 34-35°C

ip (KBr) 3020, 2980, 1710 cm⁻¹

10

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,00 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,43 (2H, d, J 8,4 Hz), 4,47 (2H, s), 4,35 (2H, q, J 7,12 Hz), 1,37 (3H, t, J 7,1 Hz)

15 b) etyyli-4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyyylimetyyli)bentsoaatti

Natriumhydridiä (80 % dispersio öljyssä) (0,61 g, 0,02 mol) lisättiin sekoitettuun 2-metyyllibentsimidatsoliliuokseen (2,00 g, 0,017 mol) kuivassa THF:ssa (30 ml) argonin alla. 1,5 tunnin 20 kuluttua seos jäädytettiin 0°C:een ja sitä käsiteltiin etyyli-4-bromimetyyllibentsoaatilla (4,50 g, 0,019 mol) liuotettuna kuivaan THF:iin (20 ml). Seoksen annettiin lämmetä ympäröivään lämpötilaan, sitten sekoitettiin yli yön. Lisättiin metanolia (1 ml), sen jälkeen vettä, ja tuote ekstrahoitiin etyy- 25 liasetaattia käyttäen (3x75 ml). Yhdistetyt orgaaniset osat pestiin vedellä (2x50 ml), kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla, liuotin poistettiin ja saatiin raaka tuote (4,87 g). Kolonnikromatografiassa (flash-silikageeli, etyyliasetaatti) saatiin tolueenista kiteyttämisen jälkeen etyyli-4-(1H-2- 30 metyylibentsimidatsyyylimetyyli)bentsoaattia (1,61 g, 34 %) valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena.

sp 80-82°C

Analyysi laskettu $C_{17}H_{16}N_2O_2 \cdot 0.1H_2O$:lle

Vaatii C 72,37 H 5,79 N 93

Löydetty C 72,40 H 5,81 N 9,95

5 ip (nujol) 2090, 1710, 1300 cm^{-1}

δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 8,01 (1H, s), 7,97 (2H, d, J 6,0 Hz),
7,82 (1H, dt, J 6,0, J 1,3 Hz), 7,16-7,37 (5H, m), 5,41 (2H,
s), 4,34 (2H, dt, J 7,1 Hz), 1,36 (3H, t, J 7,1 Hz).

10

c) 4-(1H-2-metyylimentsimidatsyyylimetyyli)fenyylimetanoli

Esimerkin 23 kohtaa d) menetelmällä 4-(1H-2-metyyllibentsimidat-
syyylimetyyli)bentsoaatti etyyli-4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyy-
15 li)bentsoaatin asemesta käyttäen saatiin 4-(1H-2-metyyllibentsi-
midatsyyli)fenyylimetanolia (93 %) keltaisena kiteisenä kiin-
teänä aineena.

δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 7,71 (1H, m), 7,38-7,19 (6H, m), 7,04
20 (2H, d, J 8,2 Hz), 5,33 (2H, s), 4,68 (2H, d, J 5,6 Hz),
2,56 (3H, s).

d) 0-((4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyyylimetyyli)fenyyli)metyyli)-
5-(3,4-dimetoksifenyyli)gamma-butyrolaktolieetteri

25

0-((4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyyylimetyyli)fenyyli)metyyli)-5-
(3,4-dimetoksifenyyli)gamma-butyrolaktolieetteri valmistettiin
esimerkissä 1 kohdassa d) kuvatuilla tavalla 4-(1H-2-metyyli-
bentsimidatsyyylimetyyli)fenyylimetanoli 3-(3-pyridyyli)-1-pro-
30 pyylin asemesta.

1:1 seos trans-j a cis-diastereoisoomeerien seos: väritön öljy

δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 7,73 (1H, dd, J 6,4, 2,1 Hz), 7,26 (5H,
35 m), 7,02 (2H, dd, J 8,1, 1,9 Hz), 6,85 (3H, m), 5,41 (0,5H,
dd, J 5,2, 1,8 Hz, CHOO), 5,28 (2H, s), 5,24 (0,5H, d, J 4,0

Hz, CHOO), 5,00 (1H, m, OCHAr), 4,80 (1H, t, J 12,1 Hz), 4,51 (1H, dd, J 12,1, 3,3 Hz), 3,88, 3,37, 3,68 (6H, 4s), 2,56 (3H, 2s), 2,47-1,66 (4H, m).

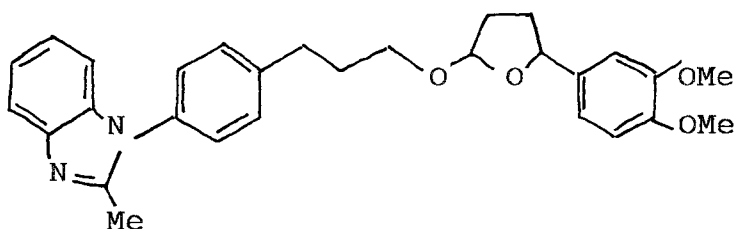
5 δ_c (62,90 MHz, CDCl₃) 151,77 148,97 148,37 142,25
138,16 138,02 135,46 135,21 134,94 134,59 128,39 128,16
126,20 122,31 122,07 118,91 118,24 110,95 109,54 109,31
109,01 103,64 103,28 82,96 79,30 68,53 68,16 63,50
55,86 55,79 55,52 46,78 33,90 32,68 32,44 13,78.

10

Esimerkki 25

0-3-(4-(1H-2-metyylibentsimidatsyyli)fenyyli)propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)gamma-butyrolaktolieetteri

15



20

a) N-(4-jodifenyyli)-2-nitroaniliini

Seosta, jossa oli 2-fluorinitrobensohappoa (14 g, 100 mmol), 4-jodianiliinia (11 g, 50 mmol) ja trietyyliamiinia (14 ml, 100 mmol) kuumennettiin refluksoiden. 48 tunnin kuluttua reaktioseoksen annettiin jäähtyä ja lisättiin etyyliasetaattia (300 ml). Liuos pestiin vedellä (2x100ml), vesipitoisella 2M kaliumhydroksidilla (100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml). Or-
gaaniset osat kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, liuotin poistettiin alennetussa paineessa, ja saatiin oranssi kiinteä aine. Uudelleenkiteytyksessä etyyliasetaatista saatiin N-(4-jodifenyyli)-2-nitroaniliinia (8,2 g, 48%) oranssina ki-
teisenä kiinteänä aineena.

35

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 9,39 (1H, s), 8,21 (1H, dd, J 8,5, 1,5 Hz), 7,71 (2H, dd, J 8,6, 2,0 Hz), 7,39 (1H, m), 7,24 (1H, m), 7,05 (2H, dd, J 8,6, 1,4 Hz), 6,83 (1H, m).

5 b) N-(4-jodifenyyli)-2-aminoaniliini

Vedessä (100 ml) oleva natriumditioniittiliuos (85%, 19,7 g, 96 mmol) lisättiin N-(4-jodifenyyli)-2-nitroaniliinisuspensioon (8 g, 24 mmol) etanolissa (400 ml). Saatava seosta kuumennettiin
 10 refluksoiden 45 minuutin ajan, jäähdytettiin, käsiteltiin laimentavalla ammoniakilla (300 ml) ja konsentroitiin alennetussa paineessa. Saatavaa valkoista saosta käsiteltiin laimentavalla vesipitoisella ammoniakilla (200 ml), suodatettiin, koottu kiinteä aines pestiin vedellä (100 ml) ja kuivattiin. Saatiin
 15 N-(4-jodifenyyli)-2-aminoaniliinia (3,1 g, 43%) valkoisena kiinteänä aineena.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 7,48 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,09 (2H, m), 6,82 (2H, m), 6,54 (2H, d, J 8,0 Hz), 5,21 (1H, br s), 3,81
 20 (2H, br s).

c) jodi-4-(1H-2-metyyli-bentsimidatsyyli)bentseeni

Lisättiin etyyliasetimidaatti-hydrokloridia (3,7 g, 30 mmol)
 25 suspensioon N-(4-jodifenyyli)-2-aminoaniliinia (3,1 g, 10 mmol) etanolissa (30 ml) 0°C:ssa. Seosta sekoitettiin huoneen lämmössä 2 tuntia, lisättiin jääkylmää 2M vesipitoista kaliumhydroksidia (50 ml), ja seos ekstrahoitettiin etyyliasetaatilla (2x100 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä (3x100ml), kuivattiin
 30 vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Saatiin valkoinen kiinteä aine. Uudelleenkiteytyksessä etyyliasetaatista saatiin jodi-4-(1H-2-metyyli-bentsimidatsyyli)bentseeniä (2,1 g, 62%) valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 7,91 (2H, dd, J 8,6, 1,9 Hz), 7,74 (1H, dd, J 7,8, 1,0 Hz), 7,31–7,08 (5H, br m), 2,51 (3H, s).

d) metyyli-E-3-(4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyyli)fenyyli)pro-
5 penoaatti

Jodi-4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyyli)bentseeniä (1,6 g, 4,8 mmol), metyyliakrylaattia (0,52 g, 6 mmol), palladium(II)asettaattia (0,13 g, 0,6 mmol), tri-o-tolyylifosfiinia (0,37 g, 1,2
10 mmol) ja kuivaa asetonitriiliä (3 ml) pantiin paksuseinämäiseen lasiputkeen. Putki suljettiin argonin alla ja seosta kuumentettiin 90 °C:ssa. 12 tunnin kuluttua reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpöön, ja lisättiin kloroformia (30 ml). Seos pestiin vedellä (2x50 ml), orgaaniset osat kuivattiin ve-
15 dettömällä magnesiumsulfaatilla, ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Kolonnikromatografiassa (flash-silikageeli; etyyliasetatti) saatiin metyyli-E-3-(4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyyli)fenyyli)propenoaattia valkeahkona kiinteänä aineena (1,1 g, 78%).

20

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 7,90–7,40 (4H, br, m), 7,43 (2H, dd, J 8,5, 2,0 Hz), 7,32–7,13 (3H, br m), 6,54 (1H, d, J 16,2 Hz), 3,85 (3H, s), 2,54 (3H, s).

25 e) 3-(4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyyli)fenyyli)-1-propanoli

Jääkylmään litiumaluminiumhydridin (0,19 g, 5,1 mmol) seokseen kuivassa THF:ssa (100 ml) lisättiin tipoittein liuosta, jossa oli metyyli-E-3-(4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyyli)fenyyli)pro-
30 penoaattia (1 g, 3,4 mmol) kuivassa THF:ssa (50 ml) argonin alla. Saatavan seoksen annettiin lämmitä huoneen lämpöön, ja sekoitettiin 12 tunnin ajan. Lisättiin peräjälkeen 0,5 tunnin aikana vettä (0,2 ml), 15-prosenttista vesipitoista natriumhydroksidia (0,2 ml) ja vettä (0,6 ml), ja seoksen sekoittamista
35 jatkettiin 1 tunti. Saatava suspensio suodatettiin, ja suodos konsentroitiin alennetussa paineessa. Saatiin 3-(4-(1H-2-me-

tyylibentsimidatsyyli)fenyyli)-1-propanolia (0,77 g, 85%) keltaisena kiinteänä aineena.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 7,75 (1H, d, J 7,7 Hz), 7,70-7,05 (7H, m), 2,84 (2H, t), 2,53 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,05 (2H, m), 1,85 (1H, br s s).

f) O-3-(4-(1H-2-metyylibentsimidatsyyli)fenyyli)propyyli-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

10

O-3-(4-(1H-2-metyylibentsimidatsyyli)fenyyli)propyyli-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin 1 d) menetelmällä 3-4-(1H-2-metyylibentsimidatsyyli)fenyyli)-1-propanoli lähtöaineena.

15

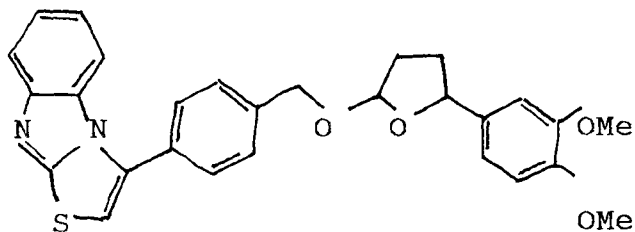
20:80 seos trans- ja cis-diastereoisomeerejä: väritön öljy

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 7,74 (1H, d, J 7,7 Hz), 7,65-7,10 (7H, m), 6,90-6,70 (3H, m), 5,47 (0,2H, dd, J 5,2, 1,8 CHOO), 5,36 (0,8H, dd, J 5,3, 1,9 Hz, CHOO), 5,05 (1H, m, OCHAr), 3,91 (0,6H, s), 3,90 (2,4H, s), 3,89 (0,6H, s), 3,87 (2,4H, s), 3,85 (1H, m), 3,55 (1H, dt, J 9,7, 6,4 Hz), 2,83 (2H, t, J 7,3 Hz), 2,52 (0,6H, s), 2,50 (2,45-1,70 (6H, m).

25 Esimerkki 26

O-((4-3-tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsyyli)fenyyli)metyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)gamma-butyrolaktolieetteri

30



35

a) etyyli-4-(α -(2-bentsimidatsolyylitioli)asetofenoni)karboksylaatti

Sekoitettuun seokseen 2-merkaptobentsimidatsolia (1,50 g, 10 mmol) etanolissa lisättiin 85-prosenttista kaliumhydroksidia (0,67 g, 10 mmol). Saatavaa liuosta pidettiin 80 °C:ssa 30 minuutin ajan ja annettiin sitten jäähtyä ympäröivään lämpötilaan. Etyyli-4-(bromiasetyyli)bentsoaatti (2,71 g, 10 mmol) lisättiin yhtenä annoksena. Muodostui heti valkoinen saos.

10 Seosta sekitettiin 4 tunnin ajan, saos erotettiin suodattamalla ja kuivattiin, saatiin etyyli-4-(α -(2-bentsimidatsolyylitioli)asetofenoni)karboksylaattia (3,38 g, 100 %) valkoisena kiinteänä aineena.

15 δ_{H} (250 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$) 7,80 (4H, m), 7,77 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,20 (2H, dd, J 6,1, 3,2 Hz), 4,94 (2H, s), 4,02 (2H, q, 7,1 Hz), 1,04 (3H, t, J 7,1 Hz).

b) 3-(4-karboksietyylifenyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli

20

Titaniumtetrakloridia (0,5 ml, 4,6 mmol) lisättiin sekoitettuun etyyli-4-(α -(2-bentsimidatsolyylitio)asetofenoni)karboksylaattiliuokseen (0,68 g, 2 mmol) argonin alla ympäröivässä lämpötilassa hitaasti. Havaittiin HCl-höyryn kehittyminen, ja liuos

25 muttui sinipunaiseksi. 5 minuutin kuluttua reaktioseos kaadettiin jäille ja lisättiin DCM:ia. Liukenematon saos poistettiin suodattamalla, ja suodos jaettiin etyyliasetaattiin ja veteen. Orgaaninen faasi erotettiin ja pestiin tyydyttyneellä kuparisulfaattiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja konsentroitiin. Kolonnikromatografiassa

30 (flash-silikageeli; 2% metanolia DCM:ssa) saatiin 3-(4-karboksietyylifenyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsolia (0,2 g, 32 %) valkoisena kiinteänä aineena.

35 δ_{H} (250 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$) 8,24 (2 dd, J 8,3 Hz), 7,79 (1H, d, J 8,2 Hz), 7,74 (2H, dd, J 8,3 Hz), 7,33 (1H, dd, J 8,2,

7,4 Hz), 7,23 (1H, d, J 8,2 Hz), 7,07 (1H, dd, J 8,0, 7,3 Hz) 6,69 (1H, s), 4,46 (2H, q, 7,1 Hz), 1,46 (3H, t, J 7,1 Hz).

c) 3-(4-hydroksimetyylifenyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli

5

3-(4-karboksimetyylifenyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsolin (119 mg, 0,34 mmol) ja litiumaluminiumhydridin liuosta (20 mg, 0,53 mmol) kuivassa THF:ssa (5 ml) sekoitettiin huoneen lämmössä argonin alla. 0,5 tunnin kuluttua lisättiin peräjälkeen 10 vettä (20 µl), 15-prosenttista kaliumhydroksidia (20 µl) ja vettä (60 µl). Muodostuva granulaarinen saos poistettiin pesemällä lyhyen seliittityynyn läpi etyyliasetaatilla.

Liuotin poistettiin ja saatiin 3-(4-hydroksimetyylifenyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsolia (57 mg, 61%) valkoisena amorfisena aineena.

delta_H (250 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆) 7,81 (1H, d, J 8,2 Hz), 7,68 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,59 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,34 (1H, dd, J 8,2, 7,1 Hz), 7,25 (1H, br d), 7,08 (1H, dd, J 8,0, 8,3, 7,1 Hz), 6,61 (1H, s), 4,88 (2H, s), 1,90 (1H, br s).

d) O-((4-)-3-tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsyyli)fenyyli)metyyli-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

25

O-((4-)-3-tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsyyli)fenyyli)metyyli-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin i d) mukaan 3-(4-hydroksimetyylifenyyli)tiatsolo[3,2-a]bentsimidatsoli lähtöaineena.

30

60:40 seos trans- j cis-diastereoisomeerejä (saanto 21 % kolonnifromatografian jälkeen): keltainen öljy

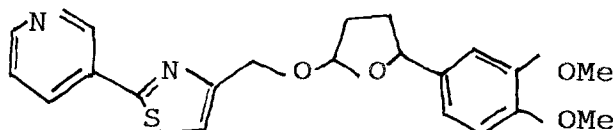
delta_H (250 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆) 7,80 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,68- 35 7,55 (4H, m), 7,37-7,25 (2H, m), 7,12-6,83 (4H, m), 6,60 (0,4H, s), 6,59 (0,6H, s), 5,54 (0,6H, dd, J 5,2, 1,9 CHOO),

5,38 (0,4H, dd, J 4,0 Hz, CHOO), 5,17-4,94 (1H, m, OCHAr), 4,70 (0,6H, d, J 3,2 Hz), 4,67 (0,4H, d, J 3,1 Hz), 3,92, 3,90, 3,89, 3,88 (6H, s), 2,34-2,13 (4H, m).

5 Esimerkki 27

O-((2-3-pyridyyli-4-tiatsolyyli)metyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)gamma-butyrolaktolieetteri

10



15

a) (2-(3-pyridyyli)-4-tiatsolyyli)metanoli

Käyttämällä esimerkin 23 kohdan d) menetelmässä etyyli-2-(3-pyridyyli)-4-tiatsolylikarboksylaattia (ostettavissa valmiina)

20 etyyli-4-(1H-bentsimidatsyyli)bentsoatin asemesta saatiin (2-(3-pyridyyli)-4-tiatsolyyli)metanolia (30%) keltaisena kiteisenä kiinteänä aineena.

sp 130-131°C

25

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 9,17 (1H, d, J 2,1 Hz), 8,66 (1H, dd, J 4,8, 1,5 Hz), 8,23 (1H, dt, J 8,0, 1,9 Hz), 7,39 (1H, dd, J 8,02, 4,8 Hz), 7,28 (1H, d, J 2,9 Hz), 2,82 (1H, br s).

30 b) O-((2-3-pyridyyli)-4-tiatsolyyli)metyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)gamma-butyrolaktolieetteri

O-((2-3-pyridyyli)-4-tiatsolyyli)metyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)gamma-butyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin 1

35 kohdan d) menetelmä mukaisesti (2-(3-pyridyyli)-4-tiatsolyyli)metanoli 3-(3-pyridyyli)-1-propanolin asemesta.

60:40 seos trans- ja cis-diastereoisomeerejä (saanto 87%): vaalean ruskea öljy

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 9,17 (1H, s), 8,66 (1H, d, J 4,8 Hz),
 5 8,25 (1H, dt, J 6,2, 1,7 Hz), 7,39 (1H, dd, J 7,9, 4,9 Hz),
 7,32 (1H, m), 7,05-6,80 (3H, m), 5,50 (0,6H, dd, J 5,1, 1,8
 CHOO), 5,39 (0,4H, dd, J 4,0 Hz, CHOO), 5,09 (1H, m, OCHAr),
 4,98 (1, d, J 13,2 Hz), 4,78 (1H, d J 12,7 Hz), 3,91, 3,88,
 3,87, 3,79 (6H, 4s), 2,53-1,71 (4H, m).

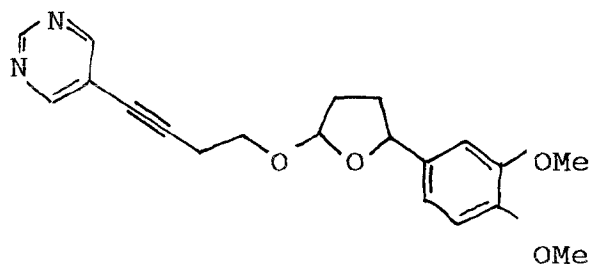
10

delta_C (62,90 MHz, CDCl₃) 164,85 155,47 155,33 150,68
 148,95 148,38 147,65 135,45 134,52 133,60 129,56 123,60
 118,90 118,21 116,57 116,40 110,93 110,73 109,59 109,02
 103,97 103,56 83,06 79,42 64,96 64,78 55,86 55,80 55,61
 15 33,96 32,63 33,52.

Esimerkki 28

O-(3-(5-pyrimidyyli)but-3-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)gamma-butyrolaktolieetteri

20



25

a) 4-(5-pyrimidyyli)-1-but-3-ynoli

30

Käyttämällä esimerkin 2 kohdan a) menetelmässä 5-bromipyrimidiiniä 3-bromipyridiinin asemesta saatiin 4-(5-pyrimidyyli)-1-but-3-ynolia värittömänä öljynä.

35 delta_H (250 MHz, CDCl₃) 9,07 (1H, s), 8,72 (2H, s), 4,97 (1H, s), 3,86 (2H, t), 2,72 (2H, t).

b) O-(3-(5-pyrimidyyli)-but-3-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)gamma-butyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin 1 kohdan d) mukaisesti 4-(5-pyrimidyyli)-1-but-3-ynoli lähtöaineena.

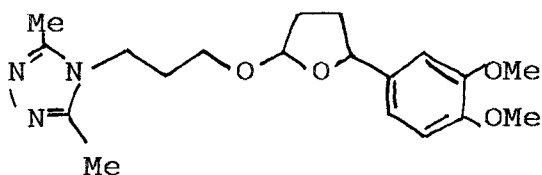
5 Fraktio A (trans-diastereoisomeeri) (saanto 7% kromatografian jälkeen): keltainen öljy.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 9,10 (1H, s), 8,73 (2H, s), 6,85 (3H, m), 5,41 (1H, dd, J 5,3, 1,8 CHOO), 5,06 (1H, t, J 7,3 Hz, OCHAr), 3,96 (1H, dt, J 9,8, 6,8 Hz), 3,90 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,73 (1H, dt, J 9,7, 6,9 Hz), 2,78 (2H, t, J 6,8 Hz), 2,40 (1H, m), 2,04 (1H, m), 1,79 (1H, m).

Esimerkki 29

15 O-(3-(3,5-dimetyyli-1,2,4-triatsol-4-yyli)propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

20



a) 3-(3,5-dimetyyli-1,2,4-triatsol-4-yyli)-1-propanoli

25

3-aminopropanolia (0,39 ml, 5,1 mmol), 2,5-dimetyyli-1,3,4-oksadiatsolia (0,50 g, 5,1 mmol) ja N-metyylipyrrolidonia (10 ml) pidettiin 150°C:ssa yli yön. Liuotin poistettiin suurtyhjiössä. Kolonnikromatografiassa (flash-silikageeli; 15% metanolia DCM:ssa) saatiin 3-(3,5-dimetyyli-1,2,4-triatsol-4-yyli)-1-propanolia (75 g, 9 %) värittömänä öljynä.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 5,10 (1H, br s), 3,93 (2H, t, J 7,1 Hz), 3,58 (2H, t, J 5,6 Hz), 2,35 (6H, s), 1,84 (2H, kvintetti).

35

b) 0-(3-(3,5-dimetyyli-1,2,4-triatsol-4-yyli)propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

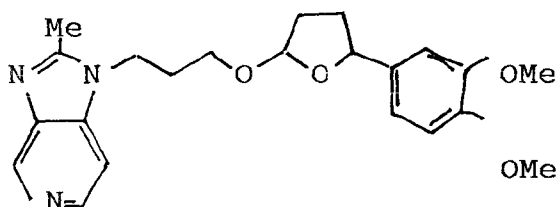
0-(3-(3,5-dimetyyli-1,2,4-triatsol-4-yyli)propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri valmistettiin esimerkin 1 vaiheen d) menetelmällä 3-(3,5-dimetyyli-1,2,4-triatsol-4-yyli)-1-propanoli 3-(3-pyridyyli)-1-propanolin asemesta.

1:1 seos trans- ja cis-diastereoisomeerejä (saanto 8% kromatografian jälkeen): ruskea öljy.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 6,91-6,81 (3H, m), 5,30 (0,5H, dd, J 5,4, 2,2 Hz, CHOO), 5,15 (0,45, m, CHOO), 4,99 (1H, t, J 7,3 Hz, OCHAr), 3,90 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,87, (3H, m), 3,43 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,38-1,76 (6H, m).

Esimerkki 30

0-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)gamma-butyrolaktolieetteri



a) 4-(3-hydroksipropyyliamino)-3-nitropyridiini

3-amino-1-propanolia (4,5 g, 60,0 mmol) lisättiin hitaasti 4-kloori-3-nitropyridiinin (8,0 g, 50,5 mmol) ja natriumvetykarbonaatin (4,2 g, 50,0 mmol) seokseen etanolissa (200 ml).

Seosta sekoitettiin ympröivässä lämpötilassa 3 tuntia, ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Jäämään lisättiin tyydyttyynyttä vesipitoista natriumvetykarbonaattia (50 ml) ja ekstrahoitiin etyyliasetaatilla (3x200ml). Yhdistetyt orgaaniset

osat kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Uudelleenkiteytyksessä etyyliasetaatista saatiin 4-(3-hydroksipropyylimino)-3-nitropyridiiniä (4,3 g, 43%) oranssina kiteisenä kiinteänä aineena.

5

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 9,20 (1H, s), 8,48 (1H, br s), 8,28 (1H, d), 3,86 (2H, t), 3,53 (2H, q), 2,08 (1H, br s), 2,03 (2H, m).

10 b) 3-amino-4-(3-hydroksipropyylimino)pyridiini

4-(3-hydroksipropyylimino)-3-nitropyridiiniä (4,12 g, 20,9 mmol) liuotettiin etanoliin (130 ml), ja lisättiin raneynikke-
liä (411 mg, 7,0 mmol). Sekoitettua seosta hydrattiin 3 päi-
15 vää. Katalysaattori poistettiin suodattamalla argonin alla, ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Saatiin 3-amino-4-(3-hydroksipropyylimino)pyridiiniä ruskeana öljynä, joka käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

20 c) 1-(3-asetoksiopropyli)-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridiini

Raaka 3-amino-4-(3-hydroksipropyylimino)pyridiini (4,5 g, 27 mmol) liuotettiin etikkahappoanhydridiin (56 ml), ja seosta kuumennettiin refluksoiden yli yön. Liika etikkahappoanhydridi
25 poistettiin alennetussa paineessa, ja jäämä puhdistettiin kolonnikromatografian avulla (flash-silikageeli; 5-50% metanolia DCM:ssa). Saatiin 1-(3-asetoksiopropyli)-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridiiniä (1,81 g, 29%) värittömänä öljynä.

30 δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,98 (1H, s), 8,35 (1H, d), 7,23 (1H, d), 4,23 (2H, t), 4,08 (2H, t), 2,63 (3H, s), 2,13 (2H, m), 2,03 (3H, s).

d) 3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridiyyli)-propanoli

35

1-(3-asetoksiopropyyli-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridiiniliuokseen (1,8 g, 7,8 mmol) etanolissa (40 ml) lisättiin hitaasti vesipitoista 2M kaliumhydroksidia (7 ml, 14 mmol), ja saatua seosta sekoitettiin 3 tunnin ajan huoneen lämmössä. Liuotin
 5 poistettiin alennetussa paineessa, ja jäämää käsiteltiin 2M kloorivetyhapolla (50 ml). Liuos pestiin DCM:lla (2x100ml), ja lisättiin kiinteää natriumkarbonaattia pH 7,5:een ennen ekstrasointia DCM:lla (10x100 ml). Yhdistetyt orgaaniset osat kuivatettiin vedettömällä natriumvetykarbonaatilla, suodatettiin ja
 10 haihdutettiin. Saatiin 3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli-propanolia (1,21 g, 82%) vaalean ruskeana öljynä.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,88 (1H, s), 8,25 (1H, d), 7,33 (1H, d), 4,30 (2H, t), 6,36 (2H, t), 2,63 (3H, s), 2,04 (2H, m).

15

e) O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli-propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

Esimerkin 1 d) menetelmällä 3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli-propanolia (0,50 g, 2,6 mmol) 3-(3-pyridyyli)-1-propanolin asemesta käyttäen saatiin O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli-propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri (0,16 g, 15%).

25 65:35 seos trans- ja cis-diastereoisomeerejä: vaalean keltainen öljy.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,93 (1H, br s), 8,31 (1H, br d, J 4,4 Hz), 7,22 (1H, m), 6,90-6,75 (3H, m), 5,22 (0,65H, dd, J 4,7, 2,5 CHOO), 5,06 (0,35H, d, J 1,9 Hz, CHOO), 4,91 (1H, m, OCHAr), 4,20 (1,3H, t, J 7,0, 4,14 (0,7H, t, J 6,6 Hz), 3,83, 3,81, 3,80, 3,790 (6H, m), 3,75 (1H, m), 3,35 (1H, m), 2,60 (1,95H, m), 2,55 (1,5H, s), 2.40-1,64 (6H, m).

Trans- ja cis-diastereoisomeerit erotettiin preparatiivisen HPLC-kromatografian avulla (C₁₈ käänteisfaasikolonni; 40:60 metanoli/vesipitoinen 0,01M ammoniumfosfaatti).

5 Fraktio A (cis-diastereoisomeeti) väritön öljy.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,98 (1H, br s), 8,37 (1H, br s), 7,26 (1H, d, J 6,8 Hz), 6,95-6,78 (3H, m), 5,12 (1H, t, J 2,3 Hz, CHOO), 4,98 (1H, t, J 7,7 Hz, OCHAr), 4,17 (2H, t, J 6,7 Hz), 3,86 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,81 (1H, m), 3,36 (1H, dt, J 10,3, 6,2 Hz), 2,62 (3H, s), 2,28 (1H, m), 2,15-1,92 (5H, m).

Fraktio B (trans-diastereoisomeeri): väritön öljy.

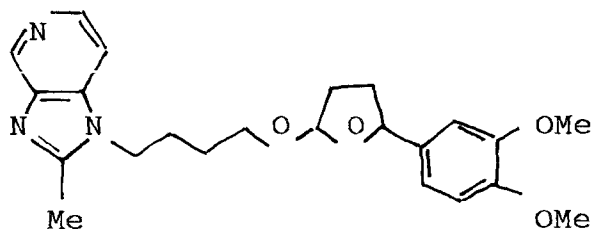
15

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,97 (1H, s), 8,36 (1H, d, J 5,6 Hz), 7,29 (1H, d, J 5,7 Hz), 6,83 (3H, m), 5,25 (1H, dd, J 5,2, 2,2 Hz, CHOO), 4,95 (2H, t, J 7,1 Hz, OCHAr), 4,25 (2H, dt, J 6,9, 1,4 Hz), 3,87 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,78 (1H, dt J 10,8, 6,0 Hz), 3,38 (1H, dt, J 10,4, 6,7 Hz), 2,65 (3H, s), 2,35 (1H, m), 2,08 (2H, m), 1,96 (1H, m), 1,76 (1H, m).

Esimerkki 31

O-(4-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)butyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)gamma-butyrolaktolieetteri

30



O-(4-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)butyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)gamma-butyrolaktolieetteri valmistettiin esi-

35

merkin 30 kohtien a) - e) menetelmällä 4-amino-1-butanoli 3-amino-1-propanolin asemesta lähtövaiheessa (esimerkki 30 a)).

65:35 trans- ja cis-diastereoisomeerien seos: vaalean keltainen 5 öljy.

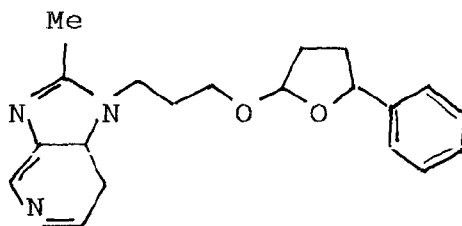
δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,95 (1H, br s), 8,35 (1H, br, d), 7,21 (1H, m), 6,90-6,71 (3H, m), 5,28 (0,65H, dd, J 5,2, 2,0 CHOO), 5,12 (0,35H, d, J 1,9 Hz, CHOO), 4,94 (1H, m, OCHAr), 10 4,13 (1,3H, t, J 7,4, 4,09 (0,7H, t, J 7,4 Hz), 3,85, 3,83, 3,81, 3,79 (6H, 4s), 3,80 (1H, m), 3,43 (1H, m), 2,61 (1,95H, s), 2,58 (1,05H, s), 2.40-1,55 (8H, m).

Esimerkit 32-37

15 Esimerkkien 32-37 yhdisteet valmistettiin esimerkin 15 kohdan b) mukaisesti lähtien 3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)-1-propanolista ja sopivasta laktolista. Esimerkkien 33, 35 ja 37 liitosvaiheessa käytettiin katalyyttistä määrää 4-N,N-dimetyyliaminopyridiiniä ja esimerkeissä 35 ja 37 reaktiossa 20 käytettiin refluksointia.

32. O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-fenyyli-gamma-butyrolaktolieetteri

25



30

1:1 seos trans- ja cis-diastereoisomeerejä (saanto 34%) kromatografian jälkeen): keltainen öljy.

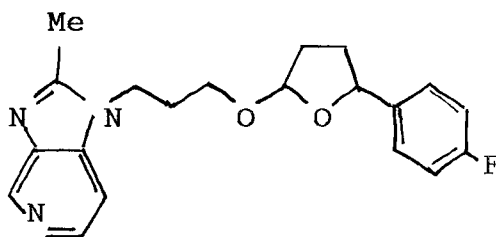
35 δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,97 (1H, br s), 8,34 (1H, br, s), 7,40-7,20 (6H, m), (0,5H, dd, J 5,3, 2,1 CHOO), 5,13 (0,5H,

t, J 2,4 Hz, CHOO), 5,02 (1H, t, 7,2 Hz, OCHAr), 4,21 (2H, m), 3,80 (1H, m), 3,37 (1H, m), 2,64 (1,5H, s), 2,59 (1,5H, s), 2.45-1,70 (6H, m).

5 δ_{C} (62,90 MHz, CDCl_3) 153,32 142,80 141,89 141,63 141,46 140,07 128,33 128,26 127,46 127,40 125,05 126,05 125,65 104,69 104,23 82,45 79,66 63,82 63,32 41,03 40,93 33,73 32,83 32,46 32,29 29,55.

10 33. O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-(4-fluorifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

15



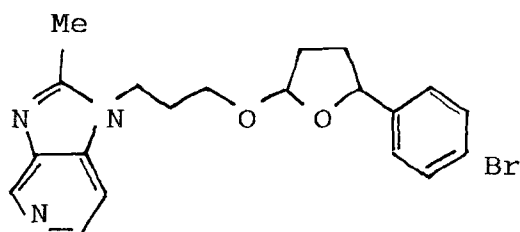
20 1:1 seos trans- ja cis-diastereoisomeerejä (saanto 13% kromatografian jälkeen): keltainen öljy.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,85 (1H, s), 8,21 (1H, d, J 5,6 Hz), 7,15 (3H, m), 6,86 (2H, m), 5,12 (0,5H, dd, J 5,3, 2,0 Hz, CHOO), 4,97 (0,5H, dd, J 3,2, 2,1 Hz, CHOO), 4,86 (1H, t, 7,0 Hz, OCHAr), 4,07 (2H, m), 3,63 (1H, m), 3,22 (1H, m), 2,50 (1,5H, s), 2,46 (1,5H, s), 2.35-1,50 (6H, m).

δ_{C} (62,90 MHz, CDCl_3) 161,82 (d, J 233,4 Hz), 153,13 30 153,07 141,19 141,10 139,79 139,73 139,51 138,44 137,59 127,46 (d, J 7,6 Hz), 127,09 (d, J 8,2 Hz), 114,79 (d, J 22,0 Hz), 114,75 (d, J 22,0 Hz), 104,58 104,52 104,34 103,85 81,52 78,66 63,56 63,06 40,69 40,57 33,39 32,64 32,16 32,12 29,26 29,14 12,26.

35

34. O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-(4-bromifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri

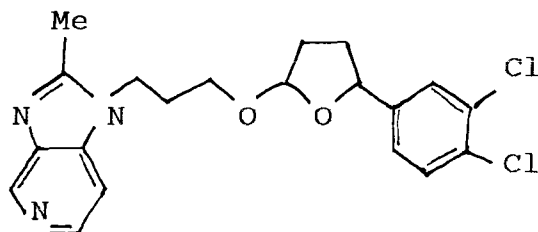


1:1 seos trans- ja cis-diastereoisomeerejä (saanto 7% kromatografian jälkeen): keltainen öljy.

δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 8,95 (1H, s), 8,34 (1H, d, J 5,5 Hz), 7,43 (2H, dd, J 8,6, 2,4 Hz), 7,33–7,11 (3H, m), 5,24 (0,5H, dd, J 5,3, 2,0 Hz, CHOO), 5,10 (0,5H, t, J 2,7 Hz, CHOO), 4,96 (1H, m, OCHAr), 4,21 (2H, m), 3,76 (1H, m), 3,37 (1H, m), 2,64 (1,5H, s), 2,60 (1,5H, s), 2.45–1,65 (6H, m).

δ_C (62,90 MHz, $CDCl_3$) 153,45 141,98 141,28 141,14 141,46 140,31 139,70 131,38 127,77 127,36 121,16 104,86 104,70 104,32 81,73 78,97 63,88 63,40 41,09 40,96 33,64 32,85 32,32 29,59 29,47, 13,70.

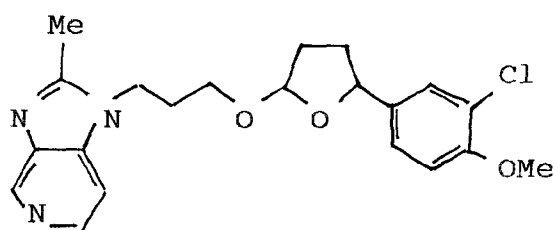
35. O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dikloorifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri



1:1 seos trans- ja cis-diastereoisomeerejä (saanto 24% kromatografian jälkeen): keltainen öljy.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,93 (1H, s), 8,31 (1H, d, J 5,5 Hz), 7,43-7,19 (3H, m), 7,06 (1H, m), 5,22 (0,5H, dd, J 5,2, 3,5 Hz, CHOO), 5,06 (0,5H, br s, CHOO), 4,91 (1H, m, OCHAr), 4,25-4,10 (2H, m), 3,74 (1H, m), 3,33 (1H, m), 2,59 (1,5H, s), 2,57 (1,5H, s), 2.40-1,60 (6H, m).

36. O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-(3-kloori-4-metoksifenyyli-gamma-butyrolaktolieetteri

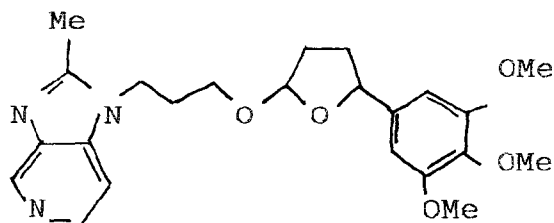


1:1 seos trans- ja cis-diastereoisomeerejä (saanto 31% kromatografian jälkeen): keltainen öljy.

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,91 (1H, s), 8,28 (1H, d, J 5,6 Hz), 7,34 (0,5H, dd, J 2,1 Hz), 7,26 (0,5H, d, 2,1 Hz), 7,21 (0,5H, dd, J 5,7, 0,8 Hz), 7,19 (0,5H, dd, J 5,4, 0,8 Hz), 7,08 (1H, dd, J 8,4, 2,0 Hz), 6,80 (1H, t, J 8,4 Hz), 5,18 (0,5H, dd, J 5,3, 2,1 Hz, CHOO), 5,03 (0,5H, t, J 1,9 Hz, CHOO), 4,85 (1H, m, OCHAr), 4,18 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,72 (1H, m), 2,58 (1,5H, s), 2,55 (1,5H, s), 2,35-1,55 (6H, m).

δ_{C} (62,90 MHz, CDCl_3) 154,08 153,20 141,43 141,32 139,95 139,87 139,68 136,10 135,04 128,03 127,48 125,55 125,06 122,20 111,74 111,56 104,66 104,46 104,05 81,42 78,54 63,73 63,29 55,98 40,86 33,53 32,67 32,25 29,45 29,37 13,60.

37. O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri.



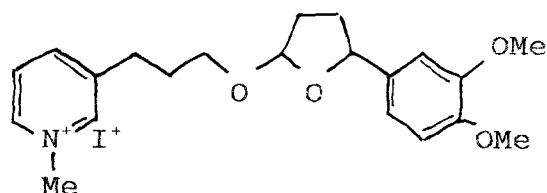
1:1 seos trans- ja cis-diastereoisomeerejä (saanto 21% kromatografian jälkeen): vaalean keltainen öljy.

15 δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,95 (1H, s), 8,33 (1H, m), 7,27 (0,5H, dd, J 5,4, 1,5 Hz), 7,23 (0,5H, d, 5,7 Hz), 6,58 (1H, m), 6,50 (1H, s), 5,25 (0,5H, dd, J 5,3, 2,0 Hz, CHOO), 5,09 (0,5H, d, J 2,5 Hz, CHOO), 4,91 (1H, m, OCHAr), 4,27-4,17 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,80 (6H, 2s), 3,79 (1H, m), 20 3,36 (1H, m), 2,64 (1,5H, s), 2,60 (1,5H, s), 2,40-1,65 (6H, m).

Vertaileva esimerkki

O-(3-(3-N-metyylipyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-
25 gamma-butyrolaktolieetterijodidi

Tämä yhdiste ei kuulu tämän keksinnön piiriin, vaan on otettu mukaan vain vertailevaksi esimerkiksi. US-4888337 kuvaa sarjaa tetrahydrofuraanin 5-oksijohdannaisia, joissa on kvaternoitu
30 heterosyklinen tyyppi. Vaikka US-4888337 ei tuo esiin vertailevaa esimerkkiä, se on suoriin tapa verrata tätä keksintöä ja patenttia US-4888337.



5

A) Trans-diastereoisomeeri:

trans-0-3-(3-pyridyyli)propyyli-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-
 10 butyrolaktolieetterin (esimerkki 1A) (102 mg, 0,30 mmol) ja
 metyylijodidin (0,1 ml, 1,6 mmol) liuosta DCM:ssa (10 ml) se-
 koitettiin huoneen lämmössä yli yön. Liuotin ja liika metyyli-
 jodidi poistettiin alennetussa paineessa. Jäämä pantiin etyy-
 liasetaattiin ja suodatettiin flash-silikageelityynyn läpi.
 15 Etyyliasetaattieluoinnilla saatiin poistettua reagoimaton
 trans-0-(3-pyridyyli)propyyli-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-
 butyrolaktolieetteri. Eluointiin metanolilla, konsentroitiin,
 hajotettiin DCM:iin, suodatettiin ja konsentroitiin taas ja
 saatiin trans-0-3-(3-N-metyylipyridyyli)propyyli-5-(3,4-dime-
 20 toksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetterijodidia (103 mg, 71 %)
 keltaisena öljynä.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 9,01 (1H, d, J 6,3 Hz), 8,97 (1H, s),
 8,27 (1H, d, 8,1 Hz), 8,00 (1H, dd, 7,9, 6,1 Hz), 6,85 (3H,
 25 m), 5,32 (1H, dd, J 5,2, 2,1 Hz, CHOO), 5,01 (1H, t, J 7,1
 Hz, OCHAR), 4,52 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,72
 (1H, m), 2,98 (2H, t, J 7,6 Hz), 2,36 (1H, m), 2,20 (1H, m),
 2,10-1,85 (3H, m), 1,73 (1H, m).

30 B) cis-diastereoisomeeri:

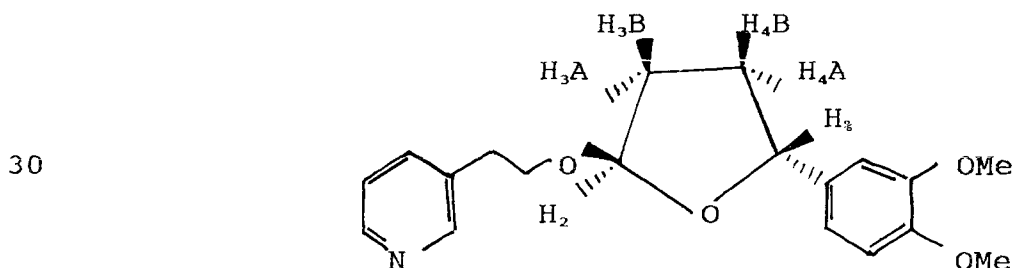
Yllä kuvatulla menetelmällä cis-0-3-(3-pyridyyli)propyyli-5-
 (3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteriä (esimerkki
 1B) lähtöaineena käyttäen (147 mg, 0,43 mmol) saatiin cis-0-(3-
 35 (3-N-metyylipyridyyli)propyyli-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-
 butyrolaktolieetterijodidia (162 mg, 78%) keltaisena öljynä.

delta_H (250 MHz, CDCl₃) 9,04 (1H, d, J 6,0 Hz), 9,02 (1H, s), 8,17 (1H, d, 8,1 Hz), 7,93 (1H, dd, 8,0, 6,0 Hz), 6,91 (3H, m), 5,16 (1H, dd, J 2,5 Hz, CHOO), 4,94 (1H, m, OCHAr), 4,55 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,79 (1H, dt, J 10,3, 5 6,0 Hz), 3,50 (1H, dt, J 10,4, 6,1 Hz), 2,95 (2H, t, J 7,6 Hz), 2,26 (1H, m), 2,12-1,93 (5H, m).

Huomautus suhteellisesta stereokemiasta

Keksinnön yhdisteisiin kuuluvat sekä trans- että cis-diastereoisomeerit gamma-butyrolaktolirenkaalla. Yllä kuvattujen esimerkkien suhteellista stereokemiaa koskevat kohdat ovat analogisia trans- ja cis-0-(2-(3-pyridyyli)etyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetterin kanssa, yhdisteen, joka ei kuulu tämän keksinnön piiriin. Trans- ja cis-0-(2-(3-pyridyyli)etyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetterin suhteellisen stereokemian määrittämisessä käytettiin differentiaali-NOE-NMR-kokeita, yhdiste valmistettiin esimerkin 1 kohdan d) menetelmällä 2-3-pyridyyli)-1-etanoli lähtöaineena. Diastereoisomeerit erotettiin kolonnikromatografian avulla (flash-silikageeli; 5% metanolia etyyliasetaatissa). Saatiin trans-diastereoisomeeriä (fraktio A) ja sen jälkeen cis-diastereoisomeeriä (fraktio B).

Trans-0-(2-(3-pyridyyli)etyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri (fraktio A): keltainen öljy



delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,49 (1H, s, Py H-2), 8,44 (1H, d, J 35 4,1 Hz, Py H-6), 7,54 (1H, dt, J 7,8, 1,8 Hz, Py H-4), 7,19 (1H, dd, 7,7, 4,8 Hz, Py-H5), 6,81 (3H, br s, aryyli-H),

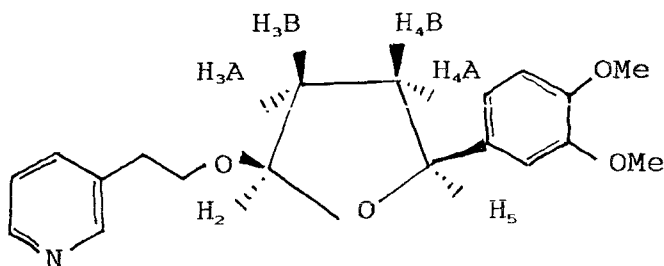
5,29 (1H, dd, J 5,2, 1,8 Hz, H-2), 4,84 (1H, t, J 7,2 Hz, H-5), 3,97 (1H, dt, J 9,7, 6,7 Hz, CHHO), 3,86 (3H, m, OCH₃), 3,83 (3H, s, OCH₃), 3,66 (1H, dt, J 9,7, 6,5 Hz, CHHO), 2,88 (2H, t, J 6,6 Hz, PyCH₂CH₂O), 2,29 (1H, m, H-4B), 2,15 (1H, m, H-3A), 1,92 (1H, m, H3B), 1,68 (1H, m, H-4A). H-2:n liittyminen H-3A:han ja H-3B:n ja H-5:n liittyminen H-4B:hen vahvistettiin COSY 2D NMR kokeella. Differentiaali-NOE-NMR kokeissa 500 MHz:ssa H-4B-säteilytys osoitti parantumista H-5:llä (7,5%), H-3B:llä (6%) ja H-4A:lla (24%), H3A-säteilytys osoitti parantumista H-2:lla (8%), H3B:llä (21%) ja H-4A:lla (5%), H-3B-säteilytys osoitti parantumista H-2:lla (5%), H-5:llä (3%), H3A:lla (22%) ja H-4B:llä (5%), H-4A-säteilytys osoitti parantumista H-4B:llä (24%) ja H-3A:llä (5%), H-2-säteilytys osoitti parantumista H-3A:lla (9%), H-3B:llä (3%), muttei parantumista H-5:llä, H-5-säteilytys osoitti parantumista H-4B:llä (7%), mutta H-2:n parantumista ei ollut havaittavissa.

delta_c (62,90 MHz, CDCl₃) 150,23 148,82 148,22 147,42 136,20
134,61 134,51 123,01 118,10 110,82 108,88 104,06 79,04
20 67,18 55,75 55,66 33,34 32,52 32,34.

cis-0-(2-(3-pyridyyli)etyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri (fraktio B): keltainen öljy

25

30



delta_H (250 MHz, CDCl₃) 8,50 (1H, s, Py H-2), 8,47 (1H, dd, J 4,7, 0,8 Hz, Py H-6), 7,54 (1H, dt, J 7,8, 1,7 Hz, Py H-4), 7,20 (1H, dd, 7,8, 4,9 Hz, Py H-5), 6,95-6,74 (3H, m, aryyli-

H), 5,17 (1H, d, J 3,8 Hz, H-2), 4,95 (1H, m, H-5), 4,03 (1H, dt, J 9,7, 6,8 Hz, CHHO), 3,87 (3H, m, OCH₃), 3,84 (3H, s, OCH₃), 3,66 (1H, dt, J 9,7, 6,8 Hz, CHHO), 2,91 (2H, t, J 6,7 Hz, PyCH₂CH₂O), 2,30-1,90 (4H, m, H-3&B, H-4A&B). Differentiaali-NOE-NMR-kokeissa, 500 MHz, H-2:lla oli havaittavissa parantumista H-5:llä (1%), ja H-5-säteilytys osoitti H-2:n parantumista (1%).

delta_c (62,90 MHz, CDCl₃) 150,37 148,83 148,33 147,67 136,37
 10 136,37 135,44 134,57 123,16 118,63 110,90 104,13 82,75
 67,41 55,89 55,70 33,86 33,45 32,67.

Farmakologinen esimerkki 1

Yleisen kaavan I yhdisteiden kykyä inhiboida [³H]-PAF:n sitoutumista ihmisen verihiutaleitten plasmamembraaniin tutkittiin isotooppista leimaamista ja suodatusta käyttäen. Verihiutalekonsentraatit saatiin sairaalan veripankista. Näitä verihiutalekonsentraatteja (500-2500 ml) sentrifugoitiin nopeudella 800 kierrosta minuutissa 10 minuutin ajan SORVALL RC3B sentrifugissa läsnäolevien punasolujen poistamiseksi. (SORVALL on tavaramerkki). Sitten supernatantti sentrifugoitiin nopeudella 3000
 10 kierrosta minuutissa SORVALL RC3B sentrifugissa läsnäolevien verihiutaleitten pallukoimiseksi. Runsaasti verihiutaleita sisältävät pallukat suspensoitiin minimimäärään puskuriainetta (150 mM NaCl, 10 mM Tris, 2 mM EDTA, pH 7,5), ja levitettiin
 15 Ficoll-Paque gradienteilte, 9 ml verihiutalekonsentraattia 2 ml:ssa Ficollia, ja sentrifugoitiin nopeudella 1900 kierrosta minuutissa 15 minuutin ajan SORVALL RT6000 sentrifugissa. Tällä vaiheella saadaan valmisteesta poistettua jäljelle jääneet punasolut ja muu epäspesifinen materiaali kuten lymfosyytit.
 20 Verihiutaleet, jotka muodostavat vyöhykkeen plasman ja Ficollin välillä, suspensoitiin yllä mainittuun puskuriaineeseen uudestaan ja sentrifugoitiin nopeudella 3000 kierrosta minuutissa 10 minuutin ajan SORVALL RT6000 sentrifugissa. Pallukoidut verihiutaleet uudelleensuspensoitiin puskuriaineeseen (10 mM Tris,

5 mM MgCl_2 , 2 mM EDTA, pH 7,0), jäädytettiin nopeasti nestemäisessä N_2 :ssa ja annettiin sulaa hitaasti huoneen lämmössä verihiutaleitten lysoimiseksi. Viimeksi mainittua vaihetta toistettiin vähintään 3 kertaa hyvän lyysisen takaamiseksi. Lysoituja verihiutaleita sentrifugoitiin nopeudella 3000 kierrosta minuutissa 10 minuutin ajan SORVALL RT6000 sentrifugissa ja uudelleensuspensoitiin puskuriaineeseen. Viimeksi mainittu vaihe toistettiin kahdesti, jotta olisi saatu poistettua kaikki mahdolliset sytoplasmiset proteiinit, jotka olisivat saattaneet hydrolysoida verihiutaleita aktivoivan tekijän (PAF) reseptoria. Valmistettuja verihiutaleembraaneja voidaan säilyttää -70°C :ssa. Sulattamisen jälkeen nämä valmistetut membraanit sentrifugoitiin nopeudella 3000 kierrosta minuutissa 10 minuutin ajan SORVALL RT6000 sentrifugissa ja uudelleensuspensoitiin analyysipuskuriaineeseen.

Analyysissä käytettiin sarjaa Tris-puskuroituja liuoksia valikoiduista antagonistista pitoisuuksien ollessa ennalta määrättyjä. Jokainen liuoksista sisälsi $[^3\text{H}]$ -PAF:ää (0,5 nM), 1-0- $[^3\text{H}]$ oktadesyyli-2-asetyyli-sn-glyseroli-3-fosforyylikoliinia, (spesifinen aktiivisuus 132 Ci/mmol), leimaamatonta PAF:ää (1000 nM), tunnetun määrän koe-antagonistia sekä sellaisen määrän Tris-puskuriliuosta (10 mM Tris, 5 mM MgCl_2 , pH 7,0, 0,25% BSA), että lopulliseksi tilavuudeksi tuli 1 ml. Inkubointi aloitettiin lisäämällä 100 μg eristettyä membraanifraktiota kaikkiin mainittuihin liuoksiin 0°C :ssa. Valmistettiin myös kaksi verrokkinäytettä, joista toinen (C1) sisälsi kaikki kuvattut aineosat paitsi antagonistia, ja toinen (C2) sisälsi C1 plus 1000-kertaisen ylimäärän leimaamatonta PAF:ää, ja niitä inkuboitiin samanaikaisesti koenäytteiden kanssa. Yhden tunnin inkuboinnin jälkeen jokainen liuos suodatettiin nopeasti tyhjiössä WHATMAN GF/C lasikuitusuodattimen läpi sitoutumattoman PAF:n erottamiseksi sitoutuneesta PAF:stä. (WHATMAN on tavaramerkki). Kaikissa tapauksissa jäämä pestiin nopeasti 4 kertaa 5 ml:lla kylmää (4°C) Tris-puskuriliuosta. Kaikki pestyt jäämät kuivattiin tyhjiössä näytteenottomanifoldilla ja pantiin

lasipulloihin, jotka sisälsivät 20 ml nestemäistä OPTIPHASE MP
tukeainetta, ja radioaktiivisuus luettiin nestetuikelaskuril-
la. (OPTIPHASE on tavaramerkki). Määritettiin lukemat koko-

- 5 lukemat kokonaissitoutumisesta verrokinäytteestä C1, "TB",
sekä lukemat epäspesifisestä sitoutumisesta verrokinäytteestä
C2, "NBS". Jokaisen koeantagonistin inhibitioprosentti voidaan
määrittää seuravan yhtälön avulla:

$$10 \text{ Inhibointiprosentti} = [(TB-TBA)/SB] \times 100$$

jossa spesifinen sitoutuminen $SB = TB - NBS$

- Taulukkoon 1 on koottu kuvaavien esimerkkien tulokset näistä
15 tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden kyvystä inhiboida [3H]-
PAF-reseptorisitoutumista.

TAULUKKO 1: Tulokset kyvystä inhiboida [3H]-PAF-reseptorisitou-
tumista.

20

ESIMERKKI [3H]-PAF:n sitoutumisen estäminen
 $IC_{50} \mu M$

	1A	4
25	1B	0,15
	2	4
	3	6
	4	5
	5A	12
30	5B	1,5
	6A	3
	7A	12
	7B	2
	10A	1
35	10B	0,15
	12	3

	23	0,9
	24	2
	27	10
	29	0,25
5	30	0,015
	30A	0,025
	30B	0,007
	33	0,007
	34	0,01
10	35	0,005
	36	0,003
	Vertaileva esimerkki A	3
	Vertaileva esimerkki B	1

15

Farmakologinen esimerkki 2

Yleisen kaavan I yhdisteiden aktiivisuus voidaan todeta myös in vivo niiden kyvystä reversoida PAF:n infusoinnin aikaansaamaa hypotensiota rotissa. Sprague-Dawley-urosrottia (300-400 g) 20 nukutettiin natriumpentobarbitonin, 22,5 mg.kg⁻¹, ja tiopentaa-
lin, 62,5 mg.kg⁻¹, seoksella. Niskaan tehdyn keskiviivainsision kautta kanyloitiin henkitorvi ja eläimet hengittivät spon-
taanisti. Verenpaineen mittaamiseksi kanyloitiin kaulavaltimo, ja saatavaa signaalia käytettiin käynnistämään mittari, joka
25 mittasi sydämen lyöntinopeuden. Molemmat kaulalaskimot kany-
loitiin: toinen PAF-infusointia varten, toinen testiyhdisteiden bolusantoa varten.

PAF:ää, 100 ng.kg⁻¹.min⁻¹ infusoitiin suonensisäisesti kunnes
30 voitiin havaita 50 mmHg:n lasku keskimääräisessä verenpainees-
sa. Testiyhdisteitä annettiin intravenoosisti boluksena, ja
tuloksena oli annosriippuvainen PAF-indusoidun hypotension re-
versoituminen. Tämän reversoitumisen huippu mitattiin samoin
kuin annos, jolla hypotensiivinen PAF-vaste oli 50 % (ED₅₀)
35 laskemalla suoran linjan interpolaatio. Tulokset näkyvät tau-
lukossa 2.

TAULUKKO 2 : PAF-indusoidun hypotension inhiboituminen rotassa

ESIMERKKI	ED ₅₀ (µg/kg i.v.)
5	
1A	27
1B	9
27	120
30	1
10 31	3
33	1
35	2
36	2
Vertaileva esimerkki A	>1000 (31% inhibitio @ 1 mg/kg)
15 Vertaileva esimerkki B	>1000 (10% inhibitio @ 1 mg/kg)1

Farmakologinen esimerkki 3

PAF-indusoidun bronkokonstriktion (keuhkoputkien supistuminen) inhiboitumista mitattiin nukutetuilla keinotekoisesti hengittä-

20 villä marsuilla (450-500 g) käyttämällä muunneltua versiota Konzett-Rösslerin tekniikasta (Konzett M and Rössler R, Naunym-Schmiedeb. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 1940, 197, 71). Nukutettiin Dunkin-Hartley-uromarsuja uretaanilla, 1,6 g.kg⁻¹. Niskaan tehdyn keskiviivainsisio-
25 vi, ja eläimet hengittivät vakiohengitystilavuuden ollessa 5-15 ml, henkitorven täyttöpaineen ollessa 15 mmHg ja hengitysnopeuden ollessa 40 kertaa minuutissa. Verenpaineen ja sydämen lyöntinopeuden mittaamiseksi kanyloitiin kaulalvaltimo samoin kuin molemmat kaulalaskimot, toinen PAF-infusointia varten,
30 toinen testiyhdisteiden antoa varten. PAF:ää, 40 ng.kg⁻¹.min⁻¹ infusoitiin suonensisäisesti kunnes saatiin aikaan 100-prosenttinen kasvu henkitorven täyttöpaineessa, ja voitiin määrittää bronkokonstriktorivaikutukset. Laskettiin testiyhdisteannos, jolla päästiin 50-prosenttiseen PAF-indusoidun bronkokonstriktion reversoitumiseen (ED₅₀). Tulokset näkyvät taulukossa 3.

35

TAULUKKO 3: PAF-indusoidun bronkokonstriktion inhibointitulokset marsulla

ESIMERKKI	ED ₅₀ (μg/kg i.v.)
1B	2,1
30	0,4

Farmakologinen esimerkki 4

- 10 Rotat nukutettiin natriumpentobarbitonin, 22,5 mg.kg⁻¹, ja tiopentaalin, 62,5 mg.kg⁻¹, seoksella. Eläimet hengittivät spontaanisti, ilma happirikastettua, ja yksi karotidivaltimo kanyloitiin verenpaineen ja sydämen lyöntinpeuden mittaamiseksi. Kaulalaskimon kautta annettiin E.coli-asetonijauhetta, sero-
- 15 tyyppi no 0111:B4 (endotoksiini), 100 mg.kg⁻¹. Tuloksena oli noin 50 mgHg:n hypotensio, jota pidettiin yllä enimmillään 2 tuntia. Testiyhdisteitä annettiin i.v. toinen kaulalaskimo boluksena.
- 20 Laskettiin annos, jolla päästiin 50-prosenttiseen endotoksiini-indusoidun hypotension reversoitumiseen (ED₅₀) suoran linjan interpolaatiolla keskimääräisten vasteiden välillä, laskettuna sulkumerkeillä merkityistä annoksista, yksi annos per eläin. Tulokset näkyvät taulukossa 4.

25

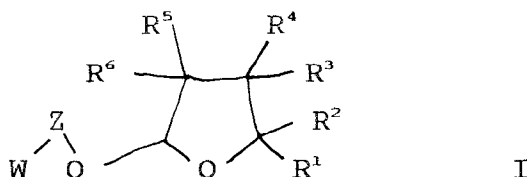
TAULUKKO 4: Endotoksiini-indusoidun hypotension inhibointitulokset rotalla

ESIMERKKI	ED ₅₀ (μg/kg i.v.)
1B	18
30B	7

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa yhdiste, jolla on yleinen kaava I

5



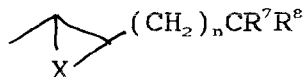
10 jossa W on 5- tai 6-jäseninen aromaattinen heterosyklinen ren-
gas, jossa on yksi tai useampi ei kvaternoitu sp²-hybridisoitu
typpi-atomi renkaassaan; heterosyklinen rengas voidaan valin-
naisesti liittää bentseenirenkaaseen tai toiseen 5- tai 6-jä-
seniseen aromaattiseen heterosykliseen renkaaseen, joka sisäl-
15 tää yhden tai useamman typpi-atomin; , vähintään yksi näistä he-
terosyklisistä renkaista voi sisältää myös happi- tai rikkiato-
min, ja mikä tahansa renkaista voidaan valinnaisesti substitu-
oida yhdellä tai useammalla substituentilla, joka valitaan ryh-
mästä C₁-C₆ alkyyl-, C₁-C₆ alkoksi, halo, CF₃ ja CN,

20

Z on a) kaksiarvoinen 2-8 hiiliatomin alkaanidiyyli-, al-
keenidiyyli- tai alkyynidiyyli-ryhmä, joka voi olla suora tai
haarautunut ketju, jossa on vähintään 3 hiiliatomia ketjussa,
joka yhdistää W:n happiatomiin; ryhmä voi olla substituoitu tai
25 ei substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka
valitaan ryhmästä hydroksi, C₁-C₆ alkoksi, C₁-C₆ alkyylitio ja
halo, tai

b) ryhmä

30



jossa n on kokonaisluku 0-3, X on O, S tai CH₂, ja jokainen R⁷
ja R⁸ on toisista riippumatta vety tai C₁-C₆ alkyyl-, tai

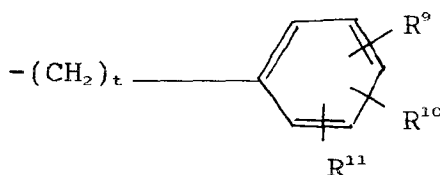
35

c) ryhmä $-(CH_2)_q U(CH_2)_r-$ jossa q on kokonaisluku 0-2, r on kokonaisluku 1-3 ja U on fenyleeni-, furandiyyli-, tetrahydrofurandiyyli, tiofenediyyli-, tetrahydrotiofenediyyli-, tiatsolidiyyli- tai tetrahydrotiatsolidiyyli-ryhmä,

5

R' on ryhmä V, jossa V on ryhmä

10



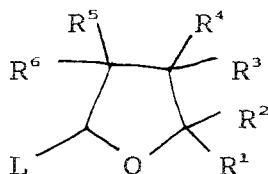
jossa t on kokonaisluku 0-3 ja jokainen R^9 , R^{10} ja R^{11} on toisista riippumatta vety, C_1-C_6 alkyyli, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 alkyylitio, halo, CN, NO_2 , $SO_2C_1-C_6$ alkyyli, $SO_2C_1-C_6$ alkyyli, $S_2(CH_2)_{1-4}CH_2OH$, SO_2NH_2 , CO_2H , $CO_2C_1-C_6$ alkyyli, CHO, COC_1-C_6 alkyyli, CH_2OH , OH, bentsyyli, bentsoyyli, CF_3 , $CONH_2$, $NHCOC_1-C_6$ alkyyli tai ryhmä $NR^{15}R^{16}$, jossa jokainen R^{15} ja R^{16} on toisista riippumatta vety tai C_1-C_6 alkyyli ja

jokainen R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 on toisista riippumatta vety, C_1-C_6 alkyyli, C_2-C_6 alkenyyli, halo, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 alkyylitio, C_3-C_8 sykloalkyyli, C_4-C_8 sykloalkenyyli, CF_3 , OH, $OC(=O)C_1-C_6$ alkyyli, ryhmä V, ryhmä OV tai ryhmä $(OC(=O))V$,

sekä sen farmaseuttisesti tai eläinlääkinnällisesti hyväksyttävä happoadditiosuola tai hydraatti;

menetelmä on tunnettu siitä, että siinä

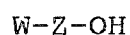
a) käsitellään laktolijohdannaista, jolla on yleinen kaava II



II

5

jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritetään yleisessä kaavassa I ja L on fluori, kloori, bromi, jodi, hydroksi, C_1-C_6 alkoksi, bentsoksi, asetoksi, $OC(NH)CCl_3$, SO_2Ph , C_1-C_6 al-
 10 kyyliitio tai SPh , yleisen kaavan III alkoholilla

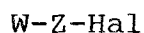


III

15 jossa W ja Z ovat samat kuin määritetään yleisessä kaavassa I,

b) käsittellään yleisen kaavan II laktolia, jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat samat kuin määritetään yleisessä kaavassa I ja L on hydroksi, yleisen kaavan IV halidin kanssa

20

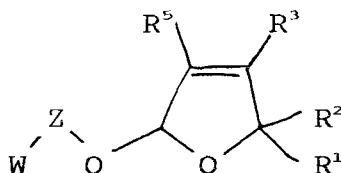


IV

jossa W ja Z ovat kuten määritetään kaavassa I ja Hal on fluo-
 25 ri, kloori, bromi tai jodi,

c) pelkistetään yleisen kaavan V tyydyttymätön laktolieetteri

30

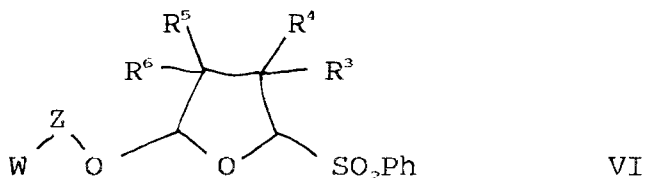


V

35 jossa W, Z, R^1 , R^2 , R^3 ja R^5 ovat samat kuin määritetään yleisessä kaavassa I, vedyllä sopivan katalysaattorin läsnäollessa,

d) käsitellään yleisen kaavan VI syklistä sulfonyylieetteriä

5



jossa W, Z, R³, R⁴, R⁵ ja R⁶ ovat samat kuin määritetään yleises-
10 sä kaavassa I, yleisen kaavan VII Grignardin reagenssillä

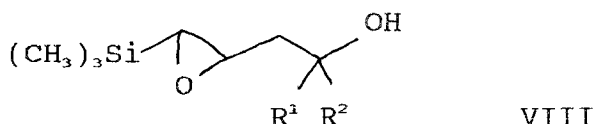


VII

jossa R¹ on muutoin sama kuin määritetään yleisessä kaavassa I,
15 mutta t on kokonaisluku 0, kun läsnä on vedetöntä sinkkibromi-
dia tetrahydrofuraanissa, tai

e) käsitellään yleisen kaavan VIII silyyliepoksidia

20



25

jossa R¹ ja R² ovat samat kuin määritetään yleisessä kaavassa I,
yleisen kaavan III alkoholilla.

30

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että W on pyridyyli-, pyrimidyyli-, triatsolyyli-, bent-
simidatsolyyli- tai imidatso[4,5-c]pyridyyli-ryhmä; kaikki ryh-
mät voidaan valinnaisesti substituoida patenttivaatimuksessa 1
35 määritellyllä tavalla.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n -

n e t t u siitä, että Z on alkaanidiyyyliryhmä, alkeenidiyyli tai alkyynidiyyyliryhmä.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n -
5 n e t t u siitä, että W on ryhmä $-(CH_2)_qU(CH_2)_x-$ ja U on feny-
leeniryhmä tai tiatsolidiyyli.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että q on 0 tai 1.

10

6. Patenttivaatimuksen 4 tai 5 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että r on 1 tai 2.

7. Minkä tahansa patenttivaatimusten 4-6 mukainen menetelmä,
15 t u n n e t t u siitä, että R_7 ja/tai R_8 on vetyatomi.

8. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että R^1 on ryhmä V ja t on 0.

20 9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että R^9 , R^{10} ja/tai R^{11} on vetyatomi, C_1-C_6 alkoksiryhmä
tai halogeeniatomi.

10. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-9 mukainen menetelmä,
25 t u n n e t t u siitä, että R^2 , R^3 , R^4 ja/tai R^6 on vetyatomi.

11. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-10 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^5 on vetyatomi tai C_{1-6} alkyyliryh-
mä.

30

12. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-11 mukaisen menetelmä
käyttäminen valmistettaessa jotain seuraavista yhdisteistä:

O-(3-(3-pyridiyyli)propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-bu-
35 tyrolaktolieetteri,

O-(4-(3-pyridyyli)but-3-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butylolaktolieetteri,

O-(4-(3-pyridyyli)butyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butylolaktolieetteri,

O-(5-(3-pyridyyli)pent-4-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butylolaktolieetteri,

10 O-(5-(3-pyridyyli)pentyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butylolaktolieetteri,

O-(6-(3-pyridyyli)heks-5-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butylolaktolieetteri,

15

Z-O-(6-(3-pyridyyli)heks-5-enyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butylolaktolieetteri,

O-(6-(3-pyridyyli)heksyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butylolaktolieetteri,

20

O-(3-(3-pyridyyli)prop-2-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butylolaktolieetteri,

25 E-O-(3-(3-pyridyyli)prop-2-enyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butylolaktolieetteri,

O-(1-metyyli)-3-(3-pyridyyli)prop-2-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butylolaktolieetteri,

30

O-(1-metyyli)-3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butylolaktolieetteri,

O-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(4-metoksifenyyli)-gamma-butylolaktolieetteri,

35

O-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-gamma-butyyrolaktolieetteri,

O-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(4-fluorifenyyli)-gamma-butyyro-
5 laktolieetteri,

O-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(4-kloorifenyyli)-gamma-butyyro-
laktolieetteri,

10 O-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(4-bromifenyyli)-gamma-butyyrolak-
tolieetteri,

O-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dikloorifenyyli)-gamma-butyy-
rolaktolieetteri,

15

O-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3-kloori-4-metoksifenyyli)-gam-
ma-butyyrolaktolieetteri,

O-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-fenyyli-gamma-butyyrolaktolieette-
20 ri,

O-(2-hydroksi-3-(3-pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dikloorifenyyli)-
gamma-butyyrolaktolieetteri,

25 O-(3-(3-pyridyyli)propyyli)-3-metyyli-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-
gamma-butyyrolaktolieetteri,

O-((4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyyli)fenyyli)metyyli)-5-(3,4-di-
metoksifenyyli)-gamma-butyyrolaktolieetteri,

30

O-((4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyyli)metyyli)fenyyli)metyyli)-5-
(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyyrolaktolieetteri,

O-3-((4-(1H-2-metyyllibentsimidatsyyli)fenyyli)propyyli)-5-(3,4-
35 dimetoksifenyyli)-gamma-butyyrolaktolieetteri,

O-((4-(3-tiatsolo[3,2-a]bentsimidiatsyyli)fenyyli)metyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

O-((2-(3-pyridyyli)-4-tiatsolyyli)metyyli)-5-(3,4-dimetoksi-
5 fenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

O-(3-(5-pyrimidyyli)but-3-ynyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

10 O-(3-(3,5-dimetyyli-1,2,4-triatsol-4-yyli)propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

15

O-(4-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)butyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-fenyy-
20 li-gamma-butyrolaktolieetteri,

O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-(4-fluorifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

25 O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-(4-bromifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-(3,4-dikloorifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

30

O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-(3-kloori-4-metoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri,

O-(3-(1H-2-metyyli-imidatso[4,5-c]pyridyyli)propyyli)-5-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-gamma-butyrolaktolieetteri.
35

**PATENTTI-JA REKISTERIHALLITUS
PATENTTIOSASTO**

TUTKIMUSRAPORTTI

PATENTTIHAK.NRO 924 855	LUOKKA C07D 405/12	TUTKIJA ZLC	TUTKIMUSTUL. SAATU EP																																																																																																																																																																																																																																																																														
TUTKITUT LUOKAT	TUTKITUT MAAT FI SE NO DK CH DE WO EP GB US		TUTK. KESK. *)																																																																																																																																																																																																																																																																														
C07D 405/12 C07D 417/12-14 C07D 471/04 C07D 513/04 C07D 307/20	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 5%;">x</td><td style="width: 5%;">x</td><td style="width: 5%;">x</td><td style="width: 5%;">x</td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td><td style="width: 5%;"></td> </tr> <tr><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>		x	x	x	x															x	x	x	x															x	x	x	x															x	x	x	x															x	x	x	x																																																																																																																																																																																																			
x	x	x	x																																																																																																																																																																																																																																																																														
x	x	x	x																																																																																																																																																																																																																																																																														
x	x	x	x																																																																																																																																																																																																																																																																														
x	x	x	x																																																																																																																																																																																																																																																																														
x	x	x	x																																																																																																																																																																																																																																																																														
PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!																																																																																																																																																																																																																																																																															
1) FI-880190 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9)	C07D 307/20	naotoana VS- 4 888 337																																																																																																																																																																																																																																																																															
*) TUTKIMUS KESKEYTETTY ESTEEN LÖYTYMISEN TAKIA KÄÄNNÄ!																																																																																																																																																																																																																																																																																	

[illegible]