

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 916018 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 916018

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D405/06
C07D405/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 19.12.1991

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 19.12.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 21.06.1992

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

20.12.1990 US 633599

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Syntex (U.S.A.) Inc., 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, CA 94304, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Walker, Keith A. M., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Burton, Pamela M., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Swinney, David C., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

1,3-dioksolaanijohdannaisia kolesterolia alentavina aineina

1,3-dioxolanderivat som kolesterolsänkande medel

1,3-dioksolaanijohdannaisia kolesterolia alentavina aineina

5 Tämä keksintö koskee 1,3-dioksolaanijohdannaisia, jotka ovat käyttökelpoisia sellaista nisäkkäiden hoidossa, joiden tautitiloille on tunnusomaista hyperkolesterolemia.

10 Ketokonatsoli on sienten vastaisena antibioottina käyttökelpoinen 1,3-dioksolaanijohdannainen, jonka tiedetään inhiboivan kolesterolin synteesiä. Tutustukaa esimerkiksi julkaisuihin Journal of Lipid Research 29 (1988) 43 - 51, The American Journal of Medicine 80 (1986) 616 - 621, Eur. J. Clin. Pharmacol. 29 (1985) 241 - 245 ja The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 238
15 (1986), nro 3, 905 - 911.

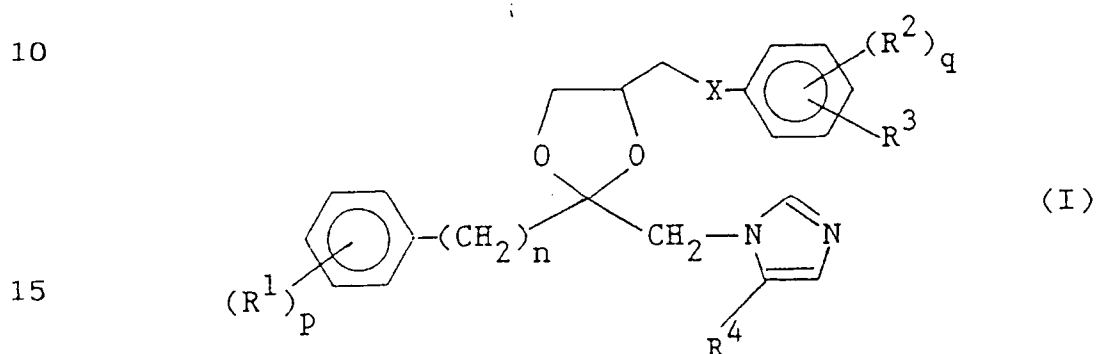
Toisen 1,3-dioksolaanijohdannaisen, etakonatsolin, yksittäisten enantiomeerien fungisidista aktiivisuutta kuvataan artikkelissa Pesticide Chemistry, Human Welfare and the Environment, Proc. Int. Congr. Pestic. Chem. 5th,
20 1 (1983) 303 - 308.

Erilaisia sienten, bakteerien ja neoplasmojen vastaisina aineina käyttökelpoisia 1,3-dioksolaanijohdannaisia on esitetty US-patenttijulkaisuissa 4 078 071 (Syntex), 4 144 346 (Janssen), 4 321 272 (Syntex), 4 335 125
25 (Janssen), 4 359 475 (Syntex), 4 375 474 (Syntex), 4 490 540 (Janssen) ja 4 518 607 (Syntex) sekä EP-hakemuskulkaisussa 0 052 905 (Janssen).

Eräiden 2-(imidatsol-3-yyli)metyyli-2-(2-fenyylietyyli)-4-(fenoksimetyyli)-1,3-dioksolaanijohdannaisien spermisidistä aktiivisuutta käsitellään julkaisussa Journal of Andrology 8 (1987) 230 - 237 ja teoksessa Male Contraception: Advances and Future Prospects, 1985, luvussa 25, sivuilla 271 - 292. Saman johdannaisen aktiivisuus
30 loisia vastaan on tuotu esiin julkaisussa Am. J. Trop. Med. Hyg. 37 (1987), nro 2, 308 - 313.

Näiden ja kaikkien muiden dokumenttien, joihin tässä selityksessä viitataan, sisältö mainitaan tässä kokonaisuudessaan lähdeviitteenä.

Yksi puoli tätä keksintöä koskee menetelmää sellaisen nisäkkään hoitamiseksi, jonka tautitilalle on tunnusomaista hyperkolesterolemia, jossa menetelmässä sellaisen hoidon tarpeessa olevalle nisäkkäälle annetaan terapeuttisesti vaikuttava määrä yhdistettä, joka vastaa kaavaa I,



jossa

n on 2 tai 3;

p on 0, 1 tai 2;

20 q on 0, 1 tai 2;

X on happi tai S(O)_t, jossa t on 0, 1 tai 2;

kukin R¹ on itsenäisesti halogeeni tai alempi alkyyli-, alempi alkoksyyli- tai trifluorimetyyyliryhmä;

25 kukin R² on itsenäisesti halogeeni tai alempi alkyyli-
liryhmä;

R³ on nitroryhmä tai ryhmä -N(R⁵)R⁶, jossa R⁵ on vety tai alempi alkyyli-ryhmä ja R⁶ on vety, alempi alkyyli-ryhmä, alempi alkyyli-sulfonyyli-ryhmä tai ryhmä -C(Y)R⁷, jossa Y on happi tai rikki ja R⁷ on vety, alempi alkyyli-ryhmä, 30 alempi alkoksyyli-ryhmä tai ryhmä -N(R⁸)R⁹, jossa R⁸ on vety tai alempi alkyyli-ryhmä ja R⁹ on vety, alempi alkyyli-ryhmä tai alempi alkoksikarbonyyli-ryhmä, tai R⁵ ja R⁶ muodostavat yhdessä N:n kanssa pyrrolidinyyli-, piperidinyyli-, morfolinyyli-, tiomorfolinyyli- tai piperatsinyyli-ryhmän, joka 35 viimeksi mainittu on mahdollisesti substituoitu 4-asemaan

liittyneellä ryhmällä $-C(O)R^{10}$, jossa R^{10} on vety tai alempi alkyyli-, alempi alkoksyyli- tai aminoryhmä; ja

R^4 on vety tai alempi alkyyliryhmä;

5 yksittäisenä stereoisomeerina tai sellaisten seoksena tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolanaan.

Toinen puoli tätä keksintöä koskee farmaseuttista koostumusta, joka on käyttökelpoinen sellaisen nisäkkään hoidossa, jonka tautitilalle on tunnusomaista hyperkolesterolemia, joka koostumus sisältää terapeuttisesti vaikuttavan määrän yhdistettä, joka vastaa edellä määriteltä kaavaa I, yksittäisenä stereoisomeerina tai sellaisten seoksena tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolanaan sekä farmaseuttisesti hyväksyttävää täyteainetta.

15 Eräs toinen puoli tätä keksintöä koskee yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa I, jossa n , p , q , R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja X on $S(O)_t$, jossa t on 0, 1 tai 2; yksittäisinä stereoisomeereina tai niiden seoksina tai farmaseuttisesti hyväksyttävinä suoloinaan.

20 Eräs toinen puoli tätä keksintöä koskee yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa I, jossa n , p , q , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, X on happi ja R^3 nitroryhmä tai ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^6 on vety, alempi alkyyliryhmä, alempi alkyylisulfonyyliryhmä tai ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi tai rikki ja R^7 on vety, alempi alkyyliryhmä tai ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^9 on vety, alempi alkyyliryhmä tai alempi alkoksikarbonyyliryhmä, tai R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä $N:n$ kanssa morfolinyyli-, tiomorfolinyyli- tai piperatsinyyli-ryhmän, joka viimeksi mainittu on mahdollisesti substituoitu 4-asemaan liittyneellä ryhmällä $-C(O)R^{10}$, jossa R^{10} on vety tai alempi alkyyli-, alempi alkoksyyli- tai aminoryhmä; yksittäisinä stereoisomeereina tai niiden seoksina tai farmaseuttisesti
35 hyväksyttävinä suoloinaan.

Eräs toinen puoli tätä keksintöä koskee menetelmää kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi yksittäisinä stereoisomeereina tai niiden seoksina tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä suoloinaan.

5 Seuraavilla termeillä on tässä selityksessä ja oheisissa patenttivaatimuksissa käytettyinä alla ilmoitetut merkitykset, ellei toisin ole erikseen mainittu:

Termi "alempi alkyyliryhmä" tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta, monovalenttista ryhmää, joka koostuu yksinomaan hiilestä ja vedystä, ei sisällä tyydyttymättömiä sidoksia ja sisältää 1 - 4 hiiliatomia, esimerkiksi metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, 1-metyylietyyli-, n-butyyli-, 1,1-dimetyylietyyli-, 1-metyylipropyyli- tai muuta vastaavaa ryhmää.

15 Termi "alempi alkoksyyli-ryhmä" tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-OR_a$, jossa R_a on edellä määritellyn kaltaisen alempi alkyyliryhmä, esimerkiksi metoksyyli-, etoksyyli-, n-propoksyyli-, 1-metyylietoksyyli-, n-butoksyyli- tai muuta vastaavaa ryhmää.

20 Termi "halogeeni" tarkoittaa halogeeniradikaalia, so. fluoria, klooria, bromia tai jodia.

Termi "aminoryhmä" tarkoittaa ryhmää $-NH_2$.

Termi "mono(alempi alkyyli)aminoryhmä" tarkoittaa edellä määritellyn kaltaista aminoryhmää, joka on substituoitu yhdellä edellä määritellyn kaltaisella alemmalla alkyyliryhmällä, esimerkiksi metyyliamino-, etyyliamino-, n-propyyliamino-, n-butyyliamino-, 2,2-dimetyylietyyliamino- tai muuta vastaavaa ryhmää.

Termi "di(alempi alkyyli)aminoryhmä" tarkoittaa edellä määritellyn kaltaista aminoryhmää, joka on substituoitu kahdella edellä määritellyn kaltaisella alemmalla alkyyliryhmällä, esimerkiksi dimetyyliamino-, dietyyliamino-, di-n-propyyliamino-, di-n-butyyliamino- tai muuta vastaavaa ryhmää.

35 Termi "asetyyli-ryhmä" tarkoittaa ryhmää $-C(O)CH_3$.

Termi "asetamidoryhmä" tarkoittaa ryhmää -NHC(O)CH_3 .

Termi "aminokarbonyyliaminoryhmä" tarkoittaa ryhmää -NHC(O)NH_2 .

5 Termi "aminotiokarbonyyliaminoryhmä" tarkoittaa ryhmää -NHC(S)NH_2 .

Termi "alempi alkyylisulfonyyliryhmä" tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $\text{-S(O)}_2\text{R}_b$, jossa R_b on edellä määritellyn kaltainen alempi alkyyliryhmä, esimerkiksi metyyli-
sulfonyyli-, etyyli-
sulfonyyli-, n-propyyli-
sulfonyyli-, n-
butyyli-
sulfonyyli-, 2-metyyli-
propyyli-
sulfonyyli- tai muuta vastaavaa ryhmää.

Termi "alempi alkoksikarbonyyliryhmä" tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on -C(O)R_c , jossa R_c on edellä määritellyn kaltainen alempi alkyyliryhmä, esimerkiksi metoksi-
karbonyyli-, etoksi-
karbonyyli-, n-propoksi-
karbonyyli-, n-
butoksi-
karbonyyli-, 2-metyyli-
propoksi-
karbonyyli- tai muuta vastaavaa.

Termi "alempi alkoksikarbonyyliaminoryhmä" tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on -NHR_d , jossa R_d on edellä määritellyn kaltainen alempi alkoksikarbonyyliryhmä, esimerkiksi metoksikarbonyyliamino-, etoksikarbonyyliamino-, n-
propoksikarbonyyliamino-, n-
butoksikarbonyyliamino-, 2-
metyyli-
propoksikarbonyyliamino- tai muuta vastaavaa ryhmää.

25 Termi "alempi alkyylisulfonyyliaminoryhmä" tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on -NHR_e , jossa R_e on edellä määritellyn kaltainen alempi alkyylisulfonyyliryhmä, esimerkiksi metyyli-
sulfonyyliamino-, etyyli-
sulfonyyliamino-, n-
propyyli-
sulfonyyliamino-, n-
butyyli-
sulfonyyliamino-, 2-
metyyli-
propyyli-
sulfonyyliamino- tai muuta vastaavaa ryhmää.

35 Termi "alkanoli" tarkoittaa haaroittunutta tai haaroittumatonta alifaattista hiilivetyä, joka sisältää 1 - 10 hiiliatomia ja johon on liittynyt yksi hydroksyyli-
ryhmä.

Ilmauksella "stereoisomeerit" tarkoitetaan yhdisteitä, joilla on aivan sama molekyylikaava ja sidosten luonne tai järjestys mutta jotka eroavat toisistaan atomiensa avaruusryhmityksen suhteen.

5 Ilmauksella "enantiomeerit" tarkoitetaan yhdisteitä, jotka ovat toistensa peilikuvia.

Ilmauksella "diastereomeerit" tarkoitetaan stereoisomeereja, jotka eivät ole toistensa peilikuvia.

Termi "irtoava ryhmä" tarkoittaa ryhmää, joka on 10 korvattavissa nukleofiilisessä reaktiossa, esimerkiksi halogeenia (esim. bromia) tai aryyli- tai alkyylisulfo-naattiesteriryhmää (esim. mesyyli- tai tosyylimesteriryhmää). Edullisia irtoavia ryhmiä tämän keksinnön mukaiseen tarkoitukseen ovat mesyyli- ja tosyylimesteriryhmät.

15 Ilmaisulla "mahdollisesti" tarkoitetaan sitä, että sen jälkeen kuvattu tapahtuma tai tilanne saattaa esiintyä tai sitä ei esiinny ja että kuvaus sulkee sisäänsä tapaukset, joissa kyseinen tapahtuma tai tilanne esiintyy, sekä tapaukset, joissa sitä ei esiinny.

20 Ilmaisulla "farmaseuttisesti hyväksyttävä suola" tarkoittaa suolaa, jolla säilyvät asianomaisen, keksinnön mukaisen, vapaan emäksen biologinen teho ja ominaisuudet ja joka ei ole biologisesti tai muuten epätoivottava. Tällaisia suoloja voidaan valmistaa joko orgaanisista hapoista, 25 kuten vetykloridi-, vetybromidi-, rikki-, typpi-, fosfori- tai muusta vastaavasta haposta, tai orgaanisista hapoista, kuten etikka-, oksaali-, propioni-, glykoli-, palorypäle-, maloni-, meripihka-, omena-, maleiini-, fumaari-, viini-, sitruuna-, bentsoe-, kaneli-, manteli-, metaanisulfony-, etaanisulfony-, p-tolueenisulfony- tai muusta 30 vastaavasta haposta.

Sana "nisäkäs" sulkee sisäänsä ihmiset kaikki kotieläimet ja luonnonvaraiset eläimet mukaan luettuina, rajoituksetta, nautakarja, hevoset, siat, lampaat, vuohet, 35 koirat, kissat sekä vastaavat.

Termi "hyperkolesterolemia" tarkoittaa kolesterolin liian suurta määrää veressä.

Ilmaisu "terapeuttisesti vaikuttava määrä" tarkoittaa sitä kaavan I mukaisen yhdisteen määrää, joka hoidon tarpeessa olevalle nisäkkäälle annettuna on riittävä saamaan aikaan alla määritellyn hoidon tautitiloissa, joille on tunnusomaista hyperkolesterolemia. "Terapeuttisesti vaikuttava määrä" kaavan I mukaista yhdistettä vaihtelee yhdisteen, tautitilan ja sen vakavuuden sekä hoidettavan nisäkkään mukaan, mutta jokainen, joka omaa alan normaalin ammattitaidon, kykenee määrittämään rutiininomaisesti oman tietämyksensä ja tämän selityksen perusteella.

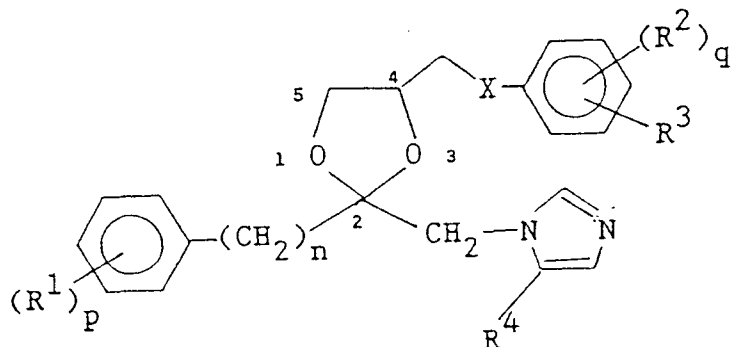
Ilmaisut "hoito" ja "hoitaminen" tarkoittavat tämän keksinnön yhteydessä käytettyinä sellaisen tautitilan hoitamista nisäkkäässä, erityisesti ihmisessä, jolle on tunnusomaista hyperkolesterolemia, ja kattavat

(i) tautitilan esiintymisen nisäkkäällä ehkäsemisen, erityisesti silloin, kun nisäkä on aikaisemmin altistunut kyseiselle tautitilalle mutta sitä ei ole vielä diagnosoitu esiintyvän asianomaisella nisäkkäällä;

(ii) tautitilan inhibition, ts. sen kehityksen pysäyttämisen; ja

(iii) tautitilan lievittämisen, ts. sen kehityksen kääntämisen regressiiviseksi.

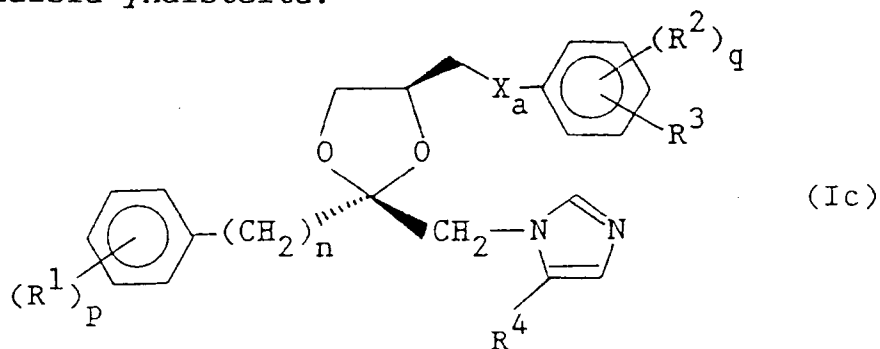
Tässä käytetty nimeämistapa on pohjimmiltaan muunnettu muoto IUPAC:n nimeämistavasta, jossa muunnoksessa keksinnön mukaiset yhdisteet nimetään 1,3-dioksolaanin johdannaisina. Asemat numeroidaan yhdisteissä seuraavasti:



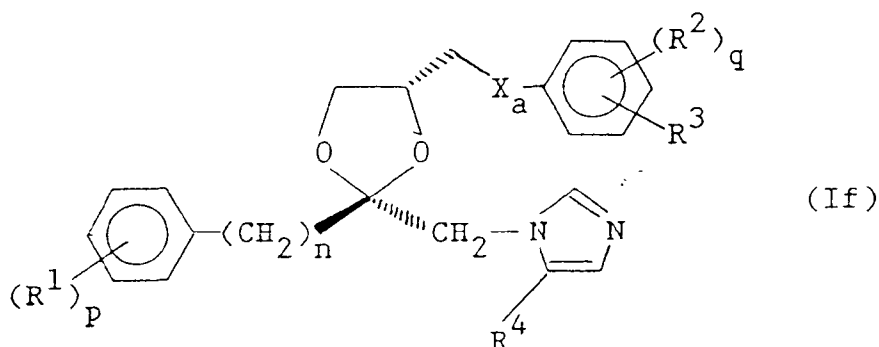
Kaavaa I vastaavien yhdisteiden rakenteeseen sisältyy vähintään 2 asymmetristä hiiliatomia, nimittäin hiiliatomit dioksolaanirenkaan 2- ja 4-asemassa, ja siksi ne voivat esiintyä neljänä eri stereoisomeerina, erityisesti kahtena enantiomeeriparina. Yhdisteissä, jotka vastaavat kaavaa I, jossa X on S(O)_t ja t on 1, on vielä lisäasymmetriakeskus, joka sijaitsee rikkiatomissa. Kaikkien näiden isomeerien ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen on tarkoitus kuulua tämän keksinnön piiriin.

Tämän keksinnön yhteydessä sana "seos", kun sitä käytetään yksinään viittaamaan kaavan I mukaisten yhdisteiden isomeereihin, sulkee sisäänsä isomeerien raseemiset, ei-raseemiset ja diastereomeeriset seokset.

Enantiomeeriparia, joissa asemassa C-4 sijaitseva substituentti ja asemassa C-2 sijaitseva imidatsolyylimetyylisubstituentti ovat samalla puolella dioksolaanirenkaan tasoon nähden, esimerkiksi seuraavien kaavojen Ic ja If mukaisia yhdisteitä:



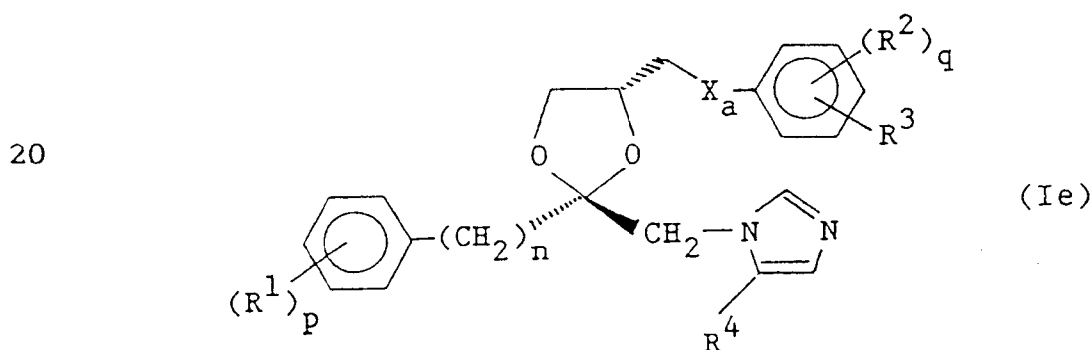
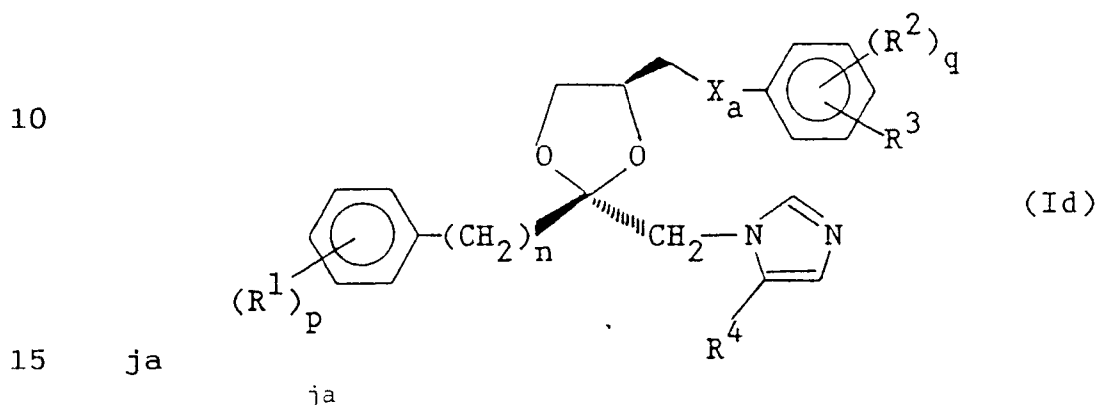
ja



nimitetään tässä kaavaa I vastaavien yhdisteiden cis-enantiomeereiksi.

Enantiomeereja, joissa asemassa C-4 sijaitseva substituentti ja asemassa C-2 sijaitseva imidatsolyylimetyylisubstituentti ovat vastakkaisilla puolilla dioksolaa-

5 nirenkaan tasoon nähden, esimerkiksi seuraavien kaavojen Id ja Ie mukaisia yhdisteitä:



nimitetään tässä kaavaa I vastaavien yhdisteiden trans-enantiomeereiksi.

Eri enantiomeereissa esiintyville kiraalisuuskes-

kuksille voidaan antaa absoluuttista konfiguraatiota ku-

30 vaava tunnus R tai S Cahnin, Ingoldin ja Prelogin Se-

quence Rule -menetelmää noudattaen.

Tämän keksinnön mukaisia tarkoituksia varten kaavaa

I vastaavien cis-enantiomeerien ja niiden välituotteiden

raseemisia seoksia merkitään symbolilla ($\pm$) ja kuvataan

35 yksittäisen 2S-cis-enantiomeerin kaavalla. Esimerkiksi

kaavan Ia mukaiset yhdisteet ovat kaavoja Ic ja If vastaavien yhdisteiden raseemisia seoksia ja niitä merkitään symbolilla (+) ja kuvataan kaavalla Ic (2S-cis-enantiomeerin kaavalla). Samalla tavalla kaavaa I vastaavien trans-enantiomeerien ja niiden välituotteiden raseemisia seoksia merkitään symbolilla (+) ja kuvataan yksittäisen 2S-trans-enantiomeerin kaavalla. Esimerkiksi kaavan Ib mukaiset yhdisteet ovat kaavoja Id ja Ie vastaavien yhdisteiden raseemisia seoksia ja niitä merkitään symbolilla (+) ja kuvataan kaavalla Ie (2S-trans-enantiomeerin kaavalla). Esimerkiksi sellaisten cis-enantiomeerien raseemisesta seoksesta, jotka vastaavat kaavaa I, jossa n on 2, p on 1, q on 0, X on S(O)_t, jossa t on 0, R¹ on 4-asemassa sijaitseva kloori, R³ on 4-asemassa sijaitseva -NH₂ ja R⁴ on vetty, käytetään tässä nimitystä (+)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli-tio)metyyli-1,3-dioksolaani, kun taas erillisistä cis-enantiomeereista käytetään nimityksiä (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli-tio)metyyli-1,3-dioksolaani ja (2R,4R)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli-tio)metyyli-1,3-dioksolaani.

Tulisi huomata, että absoluuttisen rakenteen tunnusten R ja S antaminen asemassa hiiliatomille C-4 riippuu kaavassa esiintyvistä substituentista X eikä kuvasta cis- tai trans-konfiguraatiota.

Kaavaa I vastaavat (+)-cis-rasemaatit voidaan erottaa vastaavista kaavan I mukaisista (+)-trans-rasemaateista monin eri menetelmin, esimerkiksi selektiivisellä kiteytyksellä tai kromatografialla ja/tai tässä esitetyin menetelmin. Kaavaa I vastaavat eri enantiomeerit voidaan erottaa tavanmaisoin menetelmin, jotka ovat ammattimiehille tuttuja, esimerkiksi kiteyttämällä kaavan I mukaisten yhdisteiden tai niiden sopivien välituotteiden diastereomeeriset suolat optisesti aktiivisen hapon avulla. Vaihtoeh-

toisesti yksittäisiä kaavaa I vastaavia enantiomeereja voidaan valmistaa tässä selityksessä esitettyä kiraalisia reagensseja käyttäen tai fysikaalisen erotuksen ja kiraalisen synteessin yhdistelmällä.

5 Yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa I, niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat mukaan luettuina, sekä niitä sisältävät koostumukset inhiboivat kolesterolin synteesiä ja ovat sen vuoksi käyttökelpoisia sellaisen tautitilojen hoitamisessa, joille on tunnusomaista hyperkolesterolemia. Kaavan I mukaiset yhdisteet inhiboivat kolesterolin synteesiä erityisesti inhiboimalla lanosteroli-14 α -demetylaasia, joka on sytokromi P-450-entsyymi. Jotkut kaavaa I vastaavat yhdisteet, varsinkin yhdisteet, joissa dioksolaanirenkaan 2-asemassa sijaitsevalla hiiliatomilla on S-konfiguraatio, inhiboivat tehokkaammin lanosteroli-14 α -demetylaasia kuin muita sytokromi P-450-entsyymejä, erityisesti entsyymejä, jotka myötävaikuttavat sukupuolirauhasen ja lisämunuaisen steroidogeneesiin ja kolesterolin hajoamiseen. Niinpä nämä yhdisteet soveltuvat sellaisen tautitilojen hoitamiseen, jolle on tunnusomaista hyperkolesterolemia, mahdollisimman pienin vaikutuksin tärkeimpien sytokromi P-450-entsyymien fysiologiseen toimintaan.

25 Kaavaa I vastaavien yhdisteiden kyky inhiboida tehokkaasti kolesterolin synteesiä voidaan määrittää monin erilaisin *in vitro* -testein, joka ovat ammattimiehille tuttuja. Tutustukaa esimerkiksi julkaisuun Kraemer et al., J. Pharmacol. and Exp. Ther. 238 (1986) 905. Lisäksi tiettyjen kaavan I mukaisten yhdisteiden, varsinkin yhdisteiden, joissa dioksolaanirenkaan 2-asemassa sijaitsevalla hiiliatomilla on S-konfiguraatio, kyky inhiboida tehokkaammin lanosteroli-14 α -demetylaasia kuin muita sytokromi P-450-entsyymejä, esimerkiksi kolesterol-7 α -hydroksylaasia, progesteroni-17 α /20-lylaasia, deoksikortikosteroni-11 β -hydroksylaasia ja estrogeenisyntetaasia, voidaan mää-

rittää esimerkiksi käyttämällä testejä, joita kuvataan julkaisuissa M. J. Bossard *et al.*, *Bioorg. Chem.* 17 (1989) 385 - 399; J. M. Trzaskos *et al.*, *J. Biol. Chem.* 261 (1986) 16937 - 16942; N. B. Myant *et al.*, *J. Lipid Research* 18 (1977) 135 - 153; P. B. Hylemon *et al.*, *Anal. Biochem.* 182 (1989) 212 - 216; G. L. Schatzman *et al.*, *Anal. Biochem.* 175 (1988) 219 - 226; S. Nakajin *et al.*, *J. Biol. Chem.* 256 (1981) 3871 - 3876; K. Yanagibashi *et al.*, *J. Biol. Chem.* 261 (1986) 3556 - 3562; ja E. A. Thompson Jr. *et al.*, *J. Biol. Chem.* 249 (1974) 5364 - 5372; tai niiden muunnoksia.

Kaavaa I vastaavien kyky alentaa tehokkaasti seerumin kolesterolia voidaan osoittaa myös tunnetuilla *in vivo* -testeillä, erityisesti testeillä, joissa käytetään hyväksi eläinmalleja, jotka vastaavat kolesterolin synteesin ja hajoamisen fysiologisia reaktioteitä ihmisissä; tutustukaa esimerkiksi julkaisuun P. M. Burton *et al.*, *Comp. Biochem. and Physiol.* 92 (1989) 667. Seerumi erotetaan ja siitä määritetään kolesterolipitoisuus esimerkiksi käyttämällä diagnosointivälineistöjä, joita on saatavissa kaupallisesti esimerkiksi yhtiöltä Sigma Chemical Co. Sellaisten välineistöjen yhteydessä käytetään yleensä hyväksi muunnosta menetelmästä, jota kuvataan julkaisussa C. A. Allain *et al.*, *Clin. Chem.* 20 (1974) 470, seerumin kolesterolitason määrittämiseksi.

Kaavaa I vastaavien yhdisteiden tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen antaminen puhtaassa muodossa tai sopivana farmaseuttisena koostumuksena voi tapahtua millä tahansa tavalla, joka on samankaltaisiin käyttöihin tarkoitettujen aineiden antamisessa hyväksytty. Antaminen voi siis tapahtua esimerkiksi suun kautta, nenän kautta, parenteraalisesti, paikallisesti, ihon läpi tai peräsuolen kautta kiinteässä, puolikiinteässä, kylmäkuivatussa jauhemaisessa tai nestemäisessä annostusmuodossa, kuten esimerkiksi tabletteina, peräpuikkoina, pillereinä,

pehmeinä ja elastisina tai kovina gelatiinikapseleina, pulvereina, liuoksina, suspensioina, aerosoleina tai vastaavina, edullisesti tarkkojen annosten antamiseen yksinkertaisella tavalla soveltuviissa annostusyksikkömuodoissa.

5 Koostumukset sisältävät tavanomaista farmaseuttista kantaja- tai täyteainetta sekä vaikuttavana aineena yhdistettä, joka vastaa kaavaa I, ja voivat lisäksi sisältää muita lääkeaineita, farmaseuttisia aineita, kantaja-aineita, adjuvantteja jne.

10 Tulevasta antotavasta riippuen farmaseuttisesti hyväksyttävät koostumukset sisältävät yleensä noin 1 - 99 paino-% yhtä tai useampaa kaavan I mukaista yhdistettä tai sellaisen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa sekä 1 - 99 paino-% sopivaa farmaseuttista täyteainetta. Edullisesti koostumukset sisältävät noin 5 - 75 paino-% yhtä
15 tai useampaa kaavan I mukaista yhdistettä tai sellaisen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa loppuosan koostuessa sopivista farmaseuttisista täyteaineista.

Edullinen antotapa on suun kautta antaminen sopivaa
20 vuorokausiannostusohjelmaa käyttäen, jota voidaan säätää hoidettavan hyperkolesterolemian asteen mukaan. Suun kautta antamista varten muodostetaan farmaseuttisesti hyväksyttävä koostumus, joka sisältää yhtä tai useampaa kaavan I mukaista yhdistettä tai sellaisen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, yhdistämällä mainittuun/mainittuihin
25 yhteen tai useampaan yhdisteeseen tai suolaan tavanomaisesti käytettäviä täyteaineita, kuten esimerkiksi lääke-
laatua olevaa mannitolia, laktoosia, tärkkelystä, esigelatinoitua tärkkelystä, magnesiumstearaattia, natriumsakariinia, talkkia, selluloosaeetterijohdannaisia, glukoosia,
30 gelatiinia, sakkaroosia, sitraattia, propyyliigallaattia ja vastaavia. Sellaiset koostumukset voivat olla liuosten, suspensioiden, tablettien, pillereiden, kapselien, pulvereiden, hitaasti vaikuttavaa aineosaa vapauttavien formuloiden ja vastaavien muodossa.
35

Edullisesti sellaiset koostumukset ovat kapselien, "kaplettien" tai tablettien muodossa ja sisältävät siten myös laimennusainetta, kuten laktoosia, sakkaroosia, dikalsiumfosfaattia tai vastaavaa; hajotusainetta, kuten kroskarmelloosinatriumia tai sen johdannaisia; liukastusainetta, kuten magnesiumstearaattia tai vastaavaa; ja si-deainetta, kuten tärkkelystä arabikumia, polyvinyyli pyrrolidonia, gelatiinia, selluloosaeetterijohdannaisia tai vastaavaa.

Yhdisteistä, jotka vastaavat kaavaa I, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista voidaan muodostaa myös peräpuikkoja käyttämällä esimerkiksi noin 0,5 - 50 % vaikuttavaa aineosaa levitettynä kantaja-aineeseen, joka liukenee hitaasti elimistössä, esimerkiksi polyoksi-etyleeniglykoleihin tai polyetyleeniglykoleihin (PEG), esimerkiksi PEG 1000:n (96 %) ja PEG 4000:n (4 %) seokseen.

Nestemäisiä farmaseuttisia koostumuksia voidaan valmistaa esimerkiksi liuottamalla, dispergoimalla tai sekoittamalla muulla vastaavalla tavalla yksi tai useampi kaavan I mukainen yhdiste (noin 0,5 - 20 %) tai sellaisen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja mahdolliset farmaseuttiset adjuvantit kantaja-aineeseen, kuten esimerkiksi veteen, fysiologiseen suolaliuokseen, dekstroosin vesiliuokseen, glyseroliin, etanoliin tai vastaavaan, jolloin muodostuu liuos tai suspensio.

Haluttaessa keksinnön mukainen farmaseuttinen koostumus voi sisältää myös pieniä määriä apuaineita, kuten kostutusaineita tai emulgaattoreita, puskuriaineita, antioksidantteja ja vastaavia, kuten esimerkiksi trietanoli-amiinia, sorbitaanimonolauraattia, trietanoliamiini-oleaattia, butyloitua hydroksitolueenia jne.

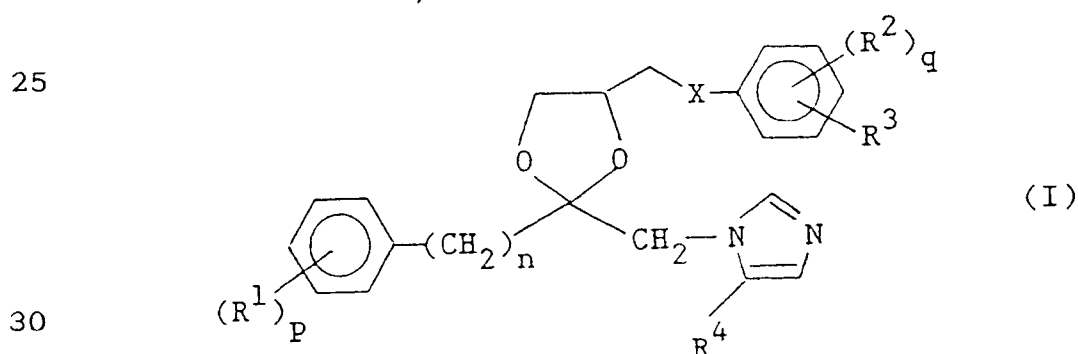
Varsinaiset menetelmät mainittujen annostusmuotojen valmistamiseksi ovat ammattimiehille tuttuja tai selviä; tutustukaa esimerkiksi teokseen Remington's Pharmaceutical

Sciences, 18. painos, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990. Annettavat koostumukset sisältävät kaikissa tapauksissa terapeuttisesti vaikuttavan määrän yhtä tai useampaa kaavan I mukaista yhdistettä tai sellaisen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa hyperkolesterolemian lievittämiseksi, kun se annetaan tämän keksinnön mukaisia ohjeita noudattaen.

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa I, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, annetaan yleensä terapeuttisesti vaikuttava määrä, joka vaihtelee yksilön ja sen hoidettavan tautilan mukaan, jolle on tunnusomaista hyperkolesterolemia. Terapeuttisesti vaikuttava vuorokausiannos on tyypillisesti noin 0,14 - 14,3 mg, edullisesti noin 0,7 - 10 mg/kg ruumiinpainoa vuorokaudessa ja edullisimmin noin 1,4 - 7,2 mg/kg ruumiinpainoa vuorokaudessa. Esimerkiksi 70 kg painavalle henkilölle annettaessa annos olisi noin 10 mg - 1,0 g kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa vuorokaudessa, edullisesti noin 50 - 700 mg vuorokaudessa ja edullisimmin noin 100 - 500 mg vuorokaudessa.

Edullisia suoritusmuotoja

Yksi puoli tätä keksintöä on yhdisteryhmä, joka vastaa kaavaa I,



jossa

n on 2 tai 3;

35 p on 0, 1 tai 2;

q on 0, 1 tai 2;

X on $S(O)_t$, jossa t on 0, 1 tai 2;

kukin R^1 on itsenäisesti halogeeni tai alempi alkyylili-, alempi alkoksyyli- tai trifluorimetyyliryhmä;

5 kukin R^2 on itsenäisesti halogeeni tai alempi alkyyliryhmä;

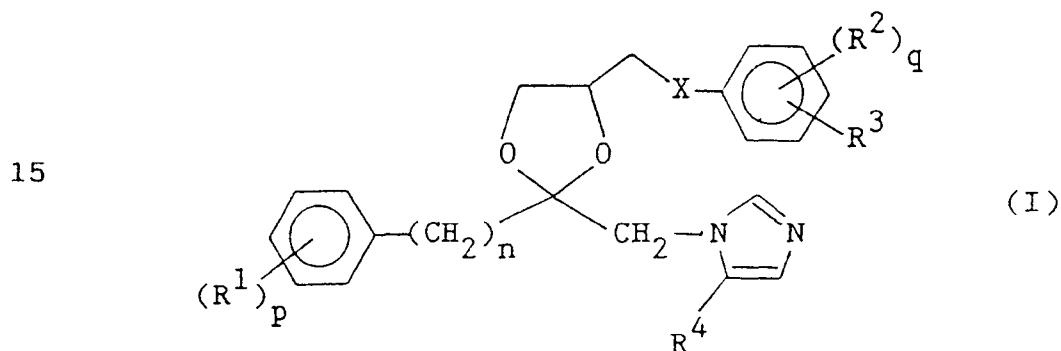
10 R^3 on nitroryhmä tai ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^6 on vety, alempi alkyyliryhmä, alempi alkyylisulfonyyliryhmä tai ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi tai rikki ja R^7 on vety, alempi alkyyliryhmä, alempi alkoksyyli- tai ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^9 on vety, alempi alkyyliryhmä tai alempi alkoksikarbonyyliryhmä, tai R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä $N:n$ kanssa pyrrolidinyyli-, piperidinyyli-,
15 morfolinyyli-, tiomorfolinyyli- tai piperatsinyyliryhmän, joka viimeksi mainittu on mahdollisesti substituoitu 4-asemaan liittyneellä ryhmällä $-C(O)R^{10}$, jossa R^{10} on vety tai alempi alkyyli-, alempi alkoksyyli- tai aminoryhmä; ja

20 R^4 on vety tai alempi alkyyliryhmä; jotka yhdisteet voivat olla yksittäisten stereoisomeerien tai niiden seosten tai farmaseuttisesti hyväksyttävein suolojensa muodossa.

Eräällä näiden yhdisteiden edullisella alaryhmällä dioksolaanirenkaan 2-asemassa sijaitsevalla hiiliatomilla
25 on S-konfiguraatio. Edullisen ryhmän näitä yhdisteitä muodostavat yhdisteet, joissa n on 2, q on 0 ja R^4 on vety. Yksi näiden yhdisteiden edullinen alaryhmä on ryhmä, jossa R^3 on liittynyt 4-asemaan ja on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^6 on vety, alempi alkyyliryhmä, alempi alkyylisulfonyyliryhmä tai ryhmä $-C(Y)R^7$,
30 jossa Y on happi tai rikki ja R^7 on vety, alempi alkyyliryhmä, alempi alkoksyyli- tai ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^9 on vety, alempi alkyyliryhmä tai alempi alkoksikarbonyyliryhmä.

Eräällä edullisella ryhmällä näitä yhdisteitä R^1 on kloori, fluori, metyyli- tai metoksyyliryhmä. Yksi näiden yhdisteiden edullinen alaryhmä on ryhmä, jossa R^5 on vety ja R^6 on vety tai ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi ja R^7 on vety, alempi alkyyliryhmä tai alempi alkoksyyli-ryhmä. Vielä edullisempia tähän alaryhmään kuuluvia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa t on 0 ja R^1 on 4-asemassa sijaitseva kloori. Edullisimpia yhdisteitä ovat erilliset cis-enantiomeerit, joissa R^6 on vety tai asetyyli-ryhmä.

Toinen puoli tätä keksintöä on yhdisteryhmä, joka vastaa kaavaa I,



jossa

- n on 2 tai 3;
- p on 0, 1 tai 2;
- q on 0, 1 tai 2;
- X on happi;

kukin R^1 on itsenäisesti halogeeni tai alempi alkyyl-, alempi alkoksyyli- tai trifluorimetyyliryhmä;

kukin R^2 on itsenäisesti halogeeni tai alempi alkyyliryhmä;

R^3 on nitro-ryhmä tai ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^6 on vety, alempi alkyyliryhmä, alempi alkyylisulfonyyliryhmä tai ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi tai rikki ja R^7 on vety, alempi alkyyliryhmä tai ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^9 on vety, alempi alkyyliryhmä tai alempi alkoksikarbonyliryhmä, tai R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä N:n kanssa morfolinyyli-, tiomorfolinyyli- tai piperatsinyyliryhmän, joka

viimeksi mainittu on mahdollisesti substituoitu 4-asemaan liittyneellä ryhmällä $-C(O)R^{10}$, jossa R^{10} on vety tai alempi alkyyli-, alempi alkoksyyli- tai aminoryhmä; ja

R^4 on vety tai alempi alkyyliryhmä;

5 jotka yhdisteet voivat olla yksittäisten stereoisomeerien tai niiden seosten tai farmaseuttisesti hyväksyttävein suolojensa muodossa.

Eräällä näiden yhdisteiden edullisella alaryhmällä dioksolaanirenkaan 2-asemassa sijaitsevalla hiiliatomilla
10 on S-konfiguraatio. Edullisen ryhmän näitä yhdisteitä muodostavat yhdisteet, joissa n on 2, q on 0 ja R^4 on vety. Yksi näiden yhdisteiden edullinen alaryhmä on ryhmä, jossa R^3 on liittynyt 4-asemaan ja on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^6 on vety, alempi alkyyli-
15 ryhmä, alempi alkyylisulfonyyliryhmä tai ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi tai rikki ja R^7 on vety, alempi alkyyli-ryhmä tai ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^9 on vety, alempi alkyyliryhmä tai alempi alkoksikarbonyyliryhmä.

20 Eräällä edullisella ryhmällä näitä yhdisteitä R^1 on kloori, fluori, metyyli-ryhmä tai metoksyyliryhmä. Yksi näiden yhdisteiden edullinen alaryhmä on ryhmä, jossa R^5 on vety ja R^6 on vety tai ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi ja R^7 on vety tai alempi alkyyliryhmä. Vielä edullisempia tähän alaryhmään kuuluvia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa
25 R^1 on 4-asemassa sijaitseva kloori. Edullisimpia yhdisteitä ovat erilliset cis-enantiomeerit, joissa R^6 on vety tai asetyyli-ryhmä.

Tällä hetkellä edullisimpia tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat
30

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaani ja

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-asetamidofenyyli)metyyli-
35

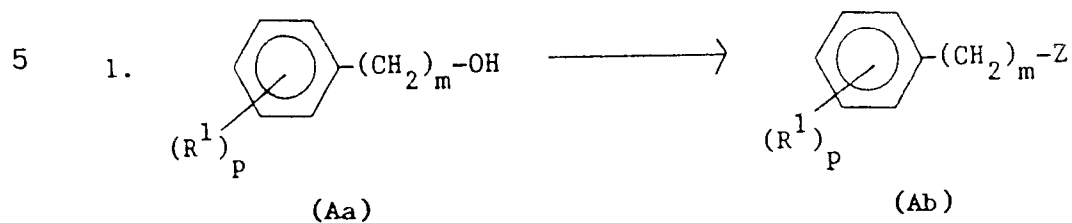
1,3-dioksolaani tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat yhdisteitä, jotka vastaavat jotakin kaavoista Ia, Ib, Ic, Id, Ie ja If, ja
5 niitä valmistetaan seuraavin menettelytavoin:

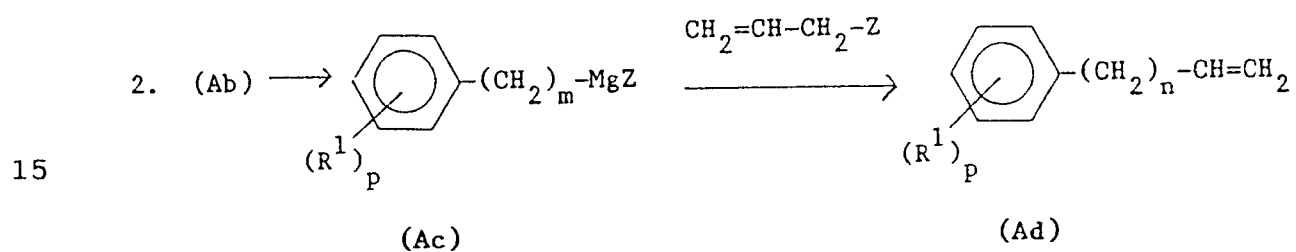
A. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa A, jossa n on 2 tai 3 ja R⁴ on vety

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa A, käytetään kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa. Yhdisteitä,
10 jotka vastaavat kaavaa A, jossa n on 2 tai 3 ja R⁴ on vety, valmistetaan seuraavassa reaktiokaaviossa 1 esitetyllä tavalla, jossa kaaviossa n on 2 tai 3, m on 1 tai 2, p on 0, 1 tai 2, kukin R¹ on itsenäisesti halogeeni tai alempi alkyyli-, alempi alkoksyyli- tai trifluorimetyyliryhmä, R⁴ on
15 vety ja kukin Z on itsenäisesti kloori, bromi tai jodi:

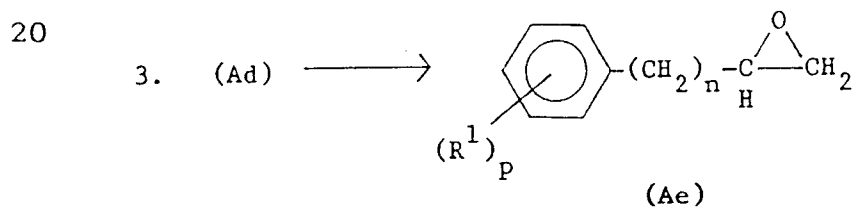
Reaktiokaavio 1



10

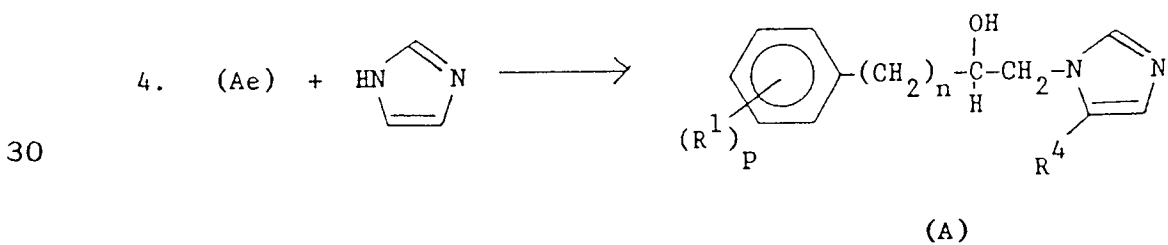


15



20

25



30

Imidatsolia ja yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa Aa, on saatavissa kaupallisesti esimerkiksi yhtiöltä Aldrich Chemical Co. tai voidaan valmistaa helposti ammattimiehille tutuin menetelmin, esimerkiksi pelkistämällä asianmukainen fenyylietikkahappo.

Yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa Aa, käsitellään halogenoivalla aineella, esimerkiksi N-bromisukkiini-imidillä ja trifenyylifosfiinilla, vedettömissä olosuhteissa, esimerkiksi kuivassa tetrahydrofuraanissa, alennetussa lämpötilassa kaavaa Ab vastaavien yhdisteiden muodostamiseksi. Grignard-reagenssit, jotka vastaavat kaavaa Ac, valmistetaan sitten tavanomaisissa olosuhteissa, ts. vedettömässä liuottimessa ja lämpötilassa, joka on noin $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$:n ja $50\text{ }^{\circ}\text{C}$:n välillä, edullisesti noin $0 - 20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Grignard-reagenssit käsitellään sitten allyylihalogenidillä, esimerkiksi allyylibromidilla, kaavaa Ad vastaavien alkeenien muodostamiseksi. Näiden yhdisteiden epoksidointi toteutetaan käsittelemällä ne perhapolla, esimerkiksi perietikkahapolla, aproottisessa liuottimessa, esimerkiksi dikloorimetaanissa, refluksointilämpötilassa kaavaa Ae vastaavien yhdisteiden muodostamiseksi.

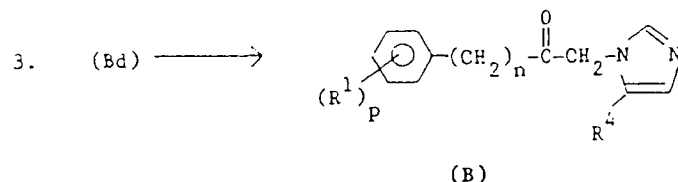
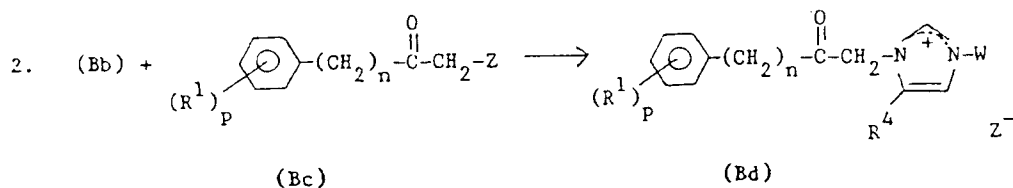
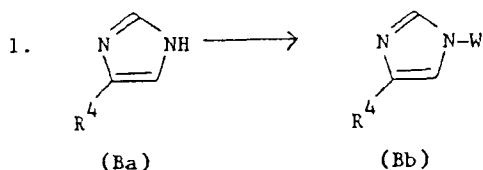
Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa A, jossa n on 2 tai 3 ja R^4 on vety, toteutetaan avaamalla kaavan Ae mukainen terminaalinen epoksidi imidatsolin avulla. Tässä reaktiossa käytetään yleensä vähintään yksi mooli ja edullisesti ylimäärin imidatsolia suhteessa epoksidiin. Reaktio voidaan toteuttaa joko ilman liuotinta tai edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi sellaisessa liuottimessa kuin dimetyyliformamidi, heksametyylifosforamidi, asetoniitriili tms. Epoksidin avaus tehdään edullisesti käyttämällä imidatsolin metallisuolaa (edullisesti alkalimetallisuolaa), esimerkiksi imidatsolin natriumsuolaa, katalysaattorina vapaan imidatsoliemäksen ollessa läsnä protonien lähteenä. Edullinen liuotin on dimetyyliformamidi. Epoksidin avauksessa tavalli-

sesti käytettävä lämpötila on noin $-20 - 100\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti noin $20 - 85\text{ }^{\circ}\text{C}$.

B. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa B, jossa R^4 on alempi alkyyyliryhmä

5 Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa B, jossa R^4 on alempi alkyyyliryhmä, käytetään kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa ja valmistetaan seuraavassa reaktio-
 10 kaaviossa 2 esitetyllä tavalla, jossa kaaviossa n on 2 tai 3, p on 0, 1 tai 2, kukin R^1 on itsenäisesti halogeeni tai alempi alkyyli-, alempi alkoksyyli- tai trifluorimetyyli-
 ryhmä, R^4 on alempi alkyyyliryhmä, W on tilaa vievä suojaava ryhmä, esimerkiksi trifenyylimetyyliryhmä, ja Z on kloori, bromi tai jodi:

Reaktiokaavio 2



Imidatsoleja, jotka vastaavat kaavaa Ba, jossa R^4 on alempi alkyyliryhmä, on saatavissa kaupallisesti esimerkiksi yhtiöltä Aldrich Chemical Co. tai voidaan valmistaa helposti ammattimiehille tutuin menetelmin.

5 Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa Bc, voidaan valmistaa esimerkiksi menetelmillä, joita kuvataan US-patenttijulkaisussa 4 375 474, tai menetelmillä, jotka ovat ammattimiehille tuttuja, esimerkiksi hapettamalla vastaava alkoholi esimerkiksi Jonesin reagensilla. [Vastaavia alko-

10 holeja voidaan valmistaa menetelmin, joita kuvataan julkaisuissa J. Med. Chem. 21 (1978) 840 ja J. Amer. Chem. Soc. 52 (1930) 1164.]

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa B, jossa R^4 on alempi alkyyliryhmä, valmistetaan käsittelemällä kaavaa Ba vastaava imidatsoli, jossa R^4 on alempi alkyyliryhmä, ensin sopivalla tilaa vievällä typensuojausaineella, esimerkiksi trifenyylimetyyli-*kloridilla*, aproottisessa liuottimessa, edullisesti dimetyyliformamidissa, kaavaa Bb vastaavien yhdisteiden muodostamiseksi. Yhdisteet, jotka vastaavat

20 kaavaa Bc, käsitellään sitten kaavaa Bb vastaavilla yhdisteillä inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten asetonitriilissä tai dimetyyliformamidissa, jolloin saadaan välituotteena imidatsoliniumsuola, joka vastaa kaavaa Bd, joka hydrolysoidaan sitten *in situ* tai erillisenä vaiheena

25 kaavaa B vastaavien yhdisteiden muodostamiseksi.

C. Kaavoja Ia ja Ib vastaavien yhdisteiden valmistus

Yhdiste, joka vastaa kaavaa Ia, on sellaisen kaavaa I vastaavan yhdisteen cis-enantiomeerien raseeminen seos,

30 jossa n on 2 tai 3; p on 0, 1 tai 2; q on 0, 1 tai 2; X on happi tai $S(O)_t$, jossa t on 0; kukin R^1 on itsenäisesti halogeeni tai alempi alkyyli-, alempi alkoksyyli- tai trifluorimetyyliryhmä; kukin R^2 on itsenäisesti halogeeni tai alempi alkyyliryhmä; R^3 on nitror ryhmä tai ryhmä $-N(R^5)R^6$,

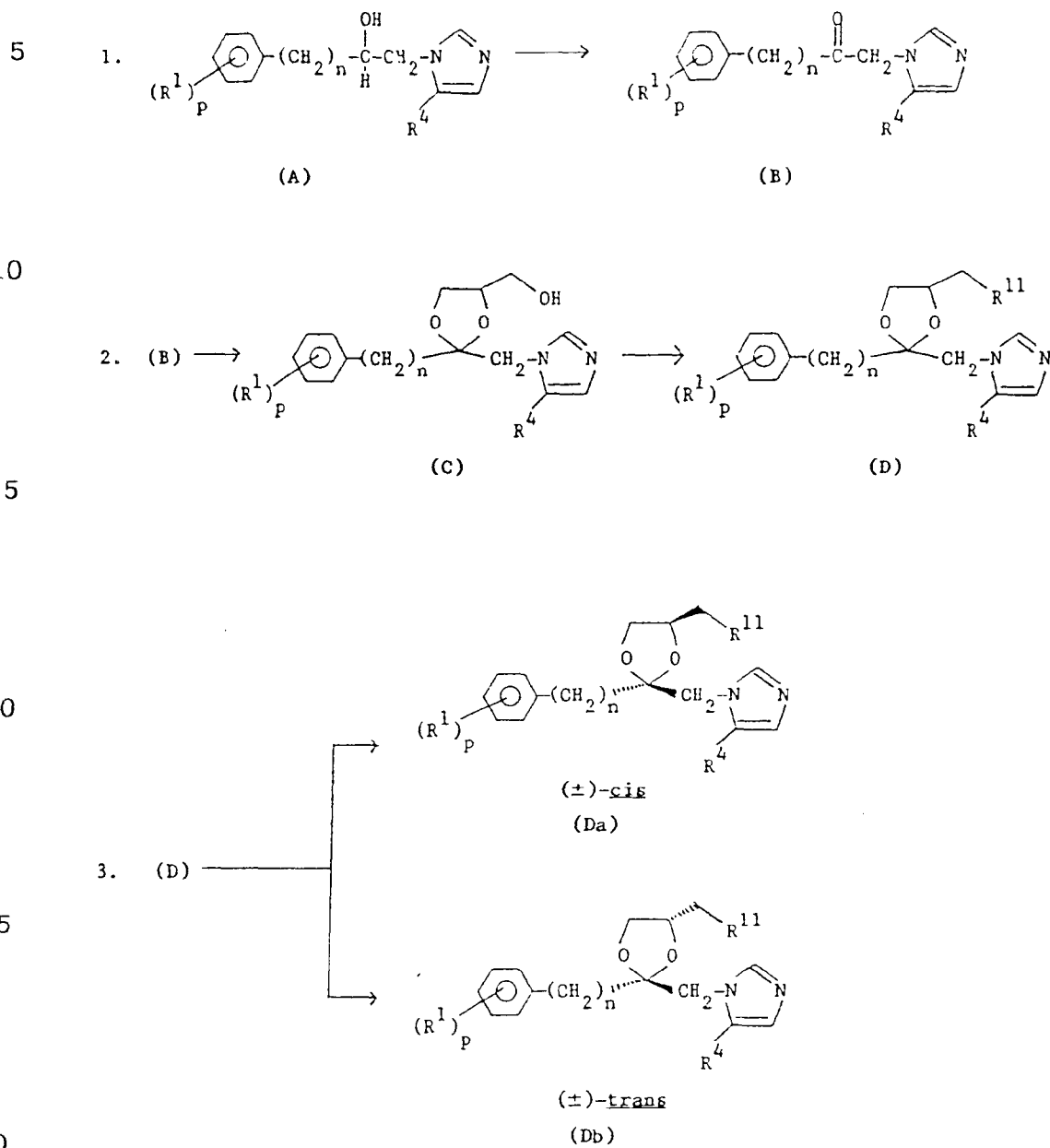
35 jossa R^5 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^6 on vety,

alempi alkyyliryhmä, alempi alkyylisulfonyyliryhmä tai ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi tai rikki ja R^7 on vety, alempi alkyyliryhmä, alempi alkoksyyli- tai ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^9 on vety, alempi alkyyliryhmä tai alempi alkoksikarbonyyliryhmä, tai R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä N:n kanssa pyrrolidinyyli-, piperidinyyli-, morfolinyyli-, tiomorfolinyyli- tai piperatsinyyliryhmän, joka viimeksi mainittu on mahdollisesti substituoitu 4-asemaan liittyneellä ryhmällä $-C(O)R^{10}$, jossa R^{10} on vety tai alempi alkyyli-, alempi alkoksyyli- tai aminoryhmä; ja R^4 on vety tai alempi alkyyliryhmä.

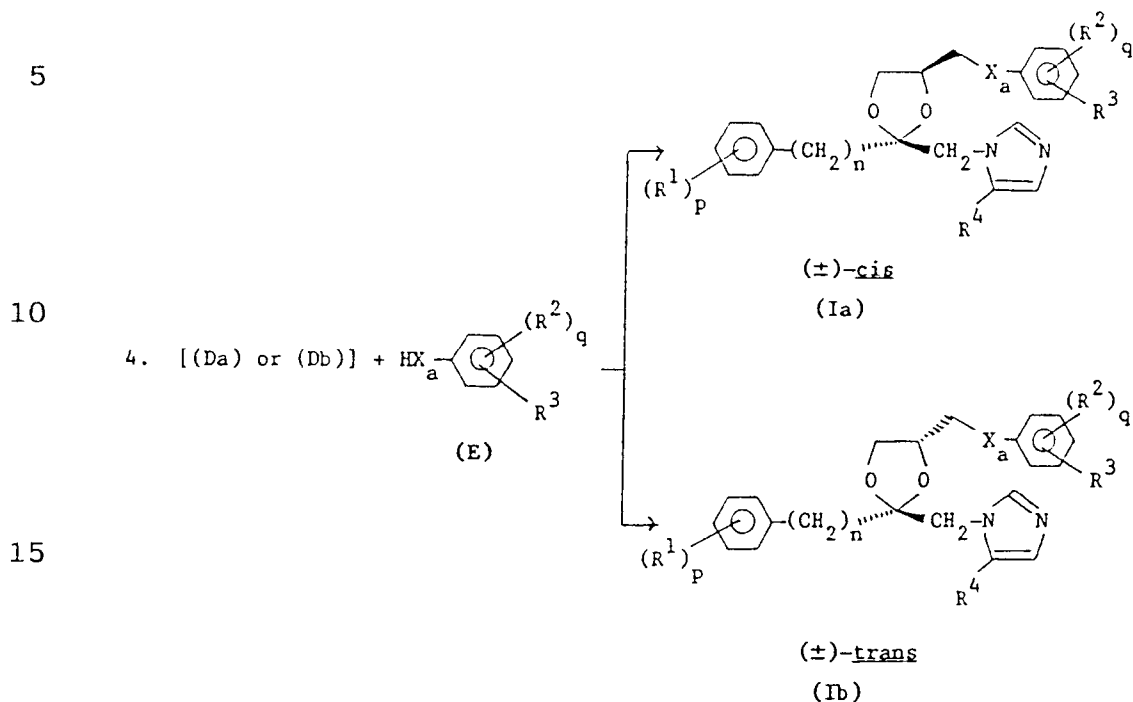
Yhdiste, joka vastaa kaavaa Ib on vastaava trans-enantiomeerien raseeminen seos.

Kaavojen Ia ja Ib mukaisia yhdisteitä valmistetaan seuraavassa reaktiokaaviossa 3 esitetyllä tavalla, jossa kaaviossa n, p, q, R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, X_a on happi tai rikki ja R^{11} on irttava ryhmä:

Reaktiokaavio 3



Reaktiokaavio 3 (jatkoa)



20

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa A, jossa n on 2 tai 3 ja R⁴ on vety, voidaan valmistaa menetelmillä, joita kuvataan US-patenttijulkaisuissa 4 518 607 ja 4 078 071 (Syntex), menetelmillä, joita kuvataan julkaisuissa J. Med. Chem. 21 (1978) 840 ja J. Amer. Chem. Soc. 52 (1930) 1164, tai menetelmällä, joka on esitetty edellä osassa A.

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa B, jossa n on 2 tai 3 ja R⁴ on alempi alkyyyliryhmä, voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa menetelmillä, jotka ovat ammattimiehille tuttuja, tai menetelmällä, joka on esitetty edellä osassa B.

Fenoleja ja tiofenoleja, jotka vastaavat kaavaa E, on saatavissa kaupallisesti esimerkiksi yhtiöltä Aldrich Chemical Co. tai voidaan valmistaa helposti noudattamalla menetelmiä, jotka ovat jokaiselle alan normaalin ammattitaidon omaavalle tuttuja, esimerkiksi menetelmillä, joita

kuvataan julkaisuissa Coll. Czech. Chem. Commun. 6 (1934) 211; J. Amer. Chem. Soc. 75 (1953) 5281; Org. Prep. Procedures 1 (1969) 87 - 90; Chem. Listy 46 (1952) 237 - 240; ja Coll. Czech. Chem. Commun. 51 (1986) 937 - 947. Tiofenoleja voidaan valmistaa myös esimerkiksi sopivalla tavalla substituoidusta fenolista menetelmällä, jota kuvataan julkaisussa J. Org. Chem. 31 (1966) 3980, ts. pyrolysoimalla tionikarbamaatti ja hydrosyloimalla tuloksena oleva tiolikarbamaatti. Fenoleja ja tiofenoleja, jotka vastaavat

5 kaavaa E, jossa R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^6 on alempi alkyylisulfonyyliryhmä tai ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi tai rikki ja R^7 on vety, alempi alkyyliryhmä, alempi alkoksyyli-ryhmä tai ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^9 on

10 vety, alempi alkyyliryhmä tai alempi alkoksikarbonyyliryhmä, voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa samalla tavalla, joka on esitetty alla kaavoja Ia ja Ib vastaavien yhdisteiden valmistamiseksi, vastaavista, mahdollisesti O-suojatuista, kaavan E mukaisista yhdisteistä, joissa R^3 on

15 ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^6 on vety, mitä seuraa tarvittaessa vapaan OH- tai SH-ryhmän palautus.

Kaavoja Ia ja Ib vastaavia yhdisteitä valmistetaan yleensä hapettamalla ensin alkoholi, joka vastaa kaavaa A,

25 esimerkiksi Swernin menetelmällä käyttämällä dimetyylisulfoksidia, joka on aktivoitu esimerkiksi oksalyylikloridilla, jolloin saadaan ketoni, joka vastaa kaavaa B, jossa R^4 on vety [tutustukaa esimerkiksi US-patenttijulkaisuun 4 375 474 (Syntex) ja julkaisuun J. Org. Chem. 44 (1979),

30 nro 23, 4 148]. Vaihtoehtoisesti yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa B, jossa R^4 on alempi alkyyliryhmä, valmistetaan menetelmällä, joka on esitetty edellä osassa B.

Kaavaa C vastaavan yhdisteen muodostamiseksi yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa B, tai niiden suolat ketalisoidaan sitten glyserolikäsittelyllä 1,02 - 2,0 mooliekvii-

35

valentin happoa tai Lewis-happoa, esimerkiksi p-tolueenisulfonihappoa, perkloorihappoa, savuavaa rikkihappoa, booritrifluoridia, sinkkikloridia tai vastaavaa, ollessa läsnä. Edullisin on sulfonihappo, erityisesti p-tolueenisulfonihappo. Käytettäessä kaavaa B vastaavan yhdisteen suola tarvitaan vain katalyyttinen määrä happoa tai Lewis-happoa. Reaktiossa käytetään yleensä 1 - 10 moolia, edullisesti 1 - 5 moolia, glyserolia yhtä moolia kohden kaavan B mukaista yhdistettä. Vesi poistetaan edullisesti atseotrooppisena seoksena liuottimen, esimerkiksi hiilivedyn, kuten sykloheksaanin, tai aromaattisen hiilivedyn, kuten bentseenin tai tolueenin, kanssa riittävän korkeassa lämpötilassa kyseisen atseotroopin poistumisen aikaansaamiseksi, esimerkiksi noin 75 - 150 °C:ssa.

Kaavaa B vastaavat yhdisteet voidaan ketalisoida yhdisteiksi, jotka vastaavat kaavaa C, reaktiolla glyserolin kanssa, joka reaktio toteutetaan suunnilleen moolisuhteessa 1:1 ylimäärässä jotakin yksinkertaista alkoholia, esimerkiksi metanolia, etanolia, n-butanolia tai bentsyylialkoholia, sopivan määrän (joka on esitetty edellä) happoa tai Lewis-happoa, esimerkiksi p-tolueenisulfonihappoa, booritrifluoridia, tina(IV)kloridia tai vastaavaa, ollessa läsnä, jolloin muodostuu kaavan C mukaisia yhdisteitä.

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa C, voidaan valmistaa myös muilla menetelmillä, jotka ovat alan normaalin ammattitaidon omaaville tuttuja, kuten vaihtoreaktiolla matalalla kiehuvan ketonin muodostaman ketaalin kanssa.

Kaavan C mukaiset yhdisteet muunnetaan sitten halogenidiksi tai sulfonaattiesteriksi alalla tunnetuin keinoin. Yhdiste voidaan esimerkiksi halogenoida käyttämällä halogenointiainetta, kuten tionyylikloridia tai tionyylibromidia, joko pelkältään tai inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa tai kloroformissa, noin 0 - 80 °C:n lämpötilassa, edullisesti noin 20 - 80 °C:ssa. Halogenointireaktio voidaan toteuttaa ekviva-

lenttisen moolimäärän ja ylimäärän emästä (esimerkiksi pyridiiniä) ollessa läsnä, mikä niin halutaan. Vaihtoehtoisin halogenointimenettelytapoihin kuuluu esimerkiksi trifenyylifosfiinin käyttö yhdessä joko hiilitetrakloridin, hiilitetrabromidin tai N-kloori- tai N-bromisukkiini-
 5 imiinin kanssa. Sulfonaattiestereitä voidaan valmistaa tavanomaisella menettelytavalla käsittelemällä alkoholi vähintään stoikiometrisellä ja korkeintaan noin 100 %:n ylimäärällä (edullisesti 10 - 20 %:n ylimäärällä) esimerkiksi mesyylikloridia tai tosylikloridia, edullisesti
 10 mesyylikloridia, emäksen, esimerkiksi pyridiinin tai trietyyliamiinin, ollessa läsnä noin -20 - 50 °C:n lämpötilassa, edullisesti noin 0 - 20 °C:ssa, jolloin muodostuu yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa D.

15 Yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa D, erotetaan siten yhdisteiksi, jotka vastaavat kaavaa Da ja jotka ovat kaavaa D vastaavien cis-enantiomeerien raseemisia seoksia, ja yhdisteiksi, jotka vastaavat kaavaa Db ja jotka ovat kaavaa D vastaavien trans-enantiomeerien raseemisia seok-
 20 sia. Tämä erotus tehdään esimerkiksi jakokiteyttämällä tai pylväskromatografiaa käyttäen.

Yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa C, voidaan vaihtoehtoisesti esteröidä käsittelemällä ne asyylihalogenidilla, esimerkiksi bentsoyylikloridilla tai 4-fenyylibentsoyylikloridilla. Tulokseksi saatavat yhdisteet voidaan
 25 sen jälkeen jakaa erillisiksi cis- ja trans-enantiomeerien raseemisiksi seoksiksi, jotka voidaan sitten hydrolysoida vastaaviaksi alkoholeiksi käsittelemällä ne esimerkiksi alkalimetallihydroksidilla vettä sisältävässä metanlissa tai dioksaanissa. Syntyvät alkoholit voidaan sitten käsi-
 30 tellä joko mesyylikloridilla tai tosylikloridilla, niin kuin edellä kuvattiin, asianmukaisten kaavojen Da ja Db vastaavien yhdisteiden muodostamiseksi.

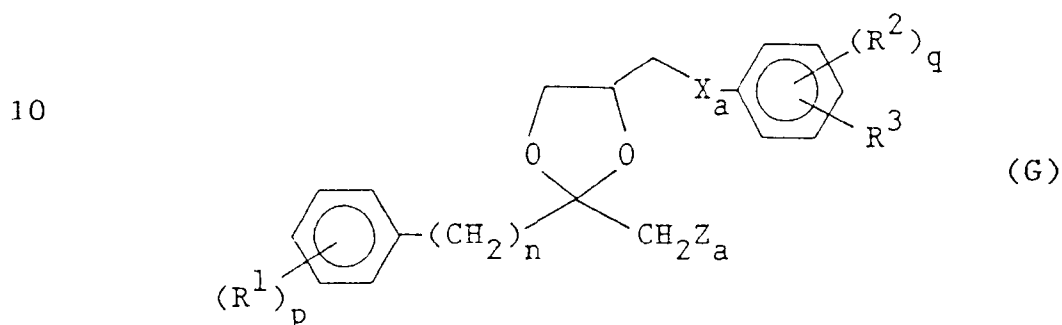
Yhdisteiden, jotka vastaavat kaavoja Da ja Db, annetaan sitten reagoida kaavaa E vastaavan yhdisteen kanssa
 35

emäksen ollessa mahdollisesti läsnä tai kaavaa E vastaavan yhdisteen suolan kanssa vastaavien yhdisteiden muodostamiseksi, jotka vastaavat kaavoja Ia ja Ib. Sellaisen kaavaa E vastaavan yhdisteen metallisuola, jossa X_a on rikki, voidaan valmistaa esimerkiksi käsittelemällä asianomainen yhdiste sopivalla emäksellä, kuten alkalimetallikarbonaatilla, -hydroksidilla tai -alkoksidilla, esimerkiksi kaliumkarbonaatilla, liuottimen, kuten asetonin tai metanolin, ollessa läsnä tai käyttämällä alkalimetallihydridiä, kuten natriumhydridiä, inertissä liuottimessa. Sellaisen kaavaa E vastaavan yhdisteen metallisuola, jossa X_a on happi, voidaan valmistaa esimerkiksi käsittelemällä asianomainen yhdiste emäksellä, kuten alkalimetallihydridillä, esimerkiksi natriumhydridillä, liuottimen, kuten dimetyylisulfoksidin, dimetyyliformamidin, tetrahydrofuraanin tms., ollessa läsnä.

Vaihtoehtoisesti voidaan yhdisteiden, jotka vastaavat kaavoja Da ja Db, antaa reagoida kaavaa E vastaavan yhdisteen kanssa faasinvaihto-olosuhteissa, esimerkiksi seoksessa, joka sisältää inerttiä orgaanista liuotinta, kuten kloorattua hiilivetyä (esimerkiksi dikloorimetaania) ja, ja emäksen vesiliuosta, kuten alkalimetallihydroksidin (esimerkiksi natriumhydroksidin) vesiliuosta, kvaternaarisen fosfonium- tai ammoniumsuolan, kuten tetrabutyyliammoniumsuolan, ollessa läsnä vastaavien yhdisteiden muodostamiseksi, jotka vastaavat kaavoja Ia ja Ib.

Kaavojen Ia ja Ib mukaisia yhdisteitä voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa ketalisoimalla α -halogeeniketoni, joka vastaa kaavaa Bc, ensin samanlaisissa olosuhteissa, jotka on esitetty edellä kaavan C mukaisten yhdisteiden valmistukseen soveltuvina, paitsi että happoa käytetään ainoastaan katalyyttinen määrä, esimerkiksi noin 0,01 - 0,2 mooliekvivalenttia. Tulokseksi saatavat alkoholit voidaan sitten muuntaa halogenideiksi tai sulfonaateiksi edellä kuvatulla tavalla. Syntyvät yhdisteet voidaan sit-

ten käsitellä kaavaa E vastaavalla fenolilla tai tiofenolilla emäksen ollessa läsnä tai sen suolalla, kuten alkalimetallisuolalla, inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, asetonissa, metanolissa tms., 20 - 120 °C:n lämpötilassa seuraavaa kaavaa G vastaavien yhdisteiden muodostamiseksi:



jossa n, p, q, R¹, R² ja R³ ovat edellä kaavojen Ia ja Ib mukaisille yhdisteille esitettyjen määritelmien mukaisia, Xₐ on happi tai rikki ja Zₐ on bromi tai jodi. Nämä yhdisteet voidaan jakaa tavanomaisin menetelmin erillisiksi cis- ja trans-enantiomeerien raseemisiksi seoksiksi. Nämä yhdisteet voidaan sitten käsitellä imidatsolilla tai yhdisteellä, joka vastaa kaavaa Bb, tai sen suolalla, edullisesti imidatsolin alkalimetallisuolalla, esimerkiksi natriumsuolalla, inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, dimetyylisetamidissa tms., 20 - 165 °C:n lämpötilassa ja alkalimetallijodidin, kuten natrium- tai kaliumjodidin, ollessa mahdollisesti läsnä, jolloin muodostuu yhdisteitä, jotka vastaavat kaavoja Ia ja Ib. Tässä imidatsolin alkyloinnissa käytetään yleensä 1 - 5 moolia imidatsolia ja/tai 1 - 2 moolia metallisuolaa yhtä moolia kohden lähtöyhdistettä.

25

30

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavoja Ia ja Ib, joissa R³ on ryhmä -N(R⁵)R⁶, jossa R⁵ on vety tai alempi alkyyli-ryhmä ja R⁶ on ryhmä -C(Y)R⁷, jossa Y on rikki ja R⁷ on ryhmä -N(R⁸)R⁹, jossa R⁸ on vety ja R⁹ on vety, alempi al-

35

kyyliryhmä tai alempi alkoksikarbonyyliryhmä, esimerkiksi R^3 on aminotiokarbonyyliaminoryhmä, voidaan valmistaa sellaisista kaavojen Ia ja Ib mukaisista yhdisteistä, joissa R^3 on amino- tai mono(alempi alkyyli)aminoryhmä, antamalla
 5 niiden reagoida (alempi alkyyli)- tai (alempi alkoksikarbonyyli)isotiosyanaatin tai alkalimetalli-isotiosyanaatin kanssa emäksen, kuten trietyyliamiinin, ollessa edullisesti läsnä jossakin sopivassa liuottimessa, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, bentseenissä, dikloorimetaanissa tms.

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavoja Ia ja Ib, joissa R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyli-
 15 ryhmä ja R^6 on ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi ja R^7 on ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety ja R^9 on vety, alempi alkyyli-
 20 ryhmä tai alempi alkoksikarbonyyliryhmä, esimerkiksi R^3 on aminokarbonyyliaminoryhmä, voidaan valmistaa antamalla sellaisten kaavojen Ia ja Ib vastaavien yhdisteiden, joissa R^3 on amino- tai mono(alempi alkyyli)aminoryhmä, reagoida (alempi alkyyli)- tai (alempi alkoksikarbonyyli)-
 25 isosyanaatin tai alkalimetalli-isosyanaatin, esimerkiksi kaliumisosyanaatin, kanssa emäksen, kuten trietyyliamiinin, ollessa edullisesti läsnä jossakin sopivassa liuottimessa, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, bentseenissä, dikloorimetaanissa tms.

Edellä kuvattu reaktio voidaan toteuttaa alalla tunnetuin menetelmin, esimerkiksi sekoittamalla reagoivia aineita yhdessä, edullisesti samalla kuumentaen, jossakin sopivassa, reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa, esimerkiksi 1,4-dioksaanissa, emäksen, kuten trietyyliamiinin, ollessa mahdollisesti läsnä. Saattaa myös olla
 30 tarkoituksenmukaista käyttää sopivaa alkalimetallisyanaattia vesiväliaineessa ja palauttaa vapaa happomuoto sopivaa happoa, esimerkiksi etikkahappoa, lisäämällä.

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavoja Ia ja Ib, joissa R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyli-

liryhmä ja R^6 on alempi alkyylisulfonyyliryhmä tai ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on rikki tai happi ja R^7 on vety, alempi alkyyliryhmä tai alempi alkoksyyliiryhmä, esimerkiksi R^3 on alempi alkyylisulfonyyliaminoryhmä, voidaan valmistaa asyloimalla tai sulfonoimalla asianmukainen amiini, joka vastaa kaavaa Ia tai Ib, sopivalla asyloivalla tai sulfonoivalla aineella tavanomaisia N-asylointi- tai N-sulfonointimenettelytapoja noudattaen. Sopivia asyloivia tai sulfonoivia aineita, joita voidaan käyttää, ovat asyylihalogenidit ja karboksyylihappoanhydridit tai sulfonyylihalogenidit, jotka on saatu vastaavista sopivista karboksyyli-, tiokarboksyyli- tai sulfonihapoista, muurahaishappo-etikkahapposeka-anhydridi mukaan luettuna, kun halutaan suorittaa formylointi. Sellaisten yhdisteiden valmistamiseen, joissa R^7 on alempi alkoksyyliiryhmä, ts. joissa R^3 on alempi alkoksikarbonyyliamino- tai alempi alkoksi(tiokarbonyyli)aminoryhmä, saattaa olla tarkoituksenmukaista käyttää halogeenikarboksylaatteja, edullisesti kloorikarboksylaatteja, kuten metyyliklooriformiaattia, tai etoksi(tiokarbonyyli)kloridia.

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavoja Ia ja Ib, joissa Y on rikki, voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa vastaavista yhdisteistä, joissa Y on happi, käsittelemällä ne "tio'ointireagenssilla" (happiyhdisteen tioyhdisteeksi muuntavalla reagenssilla), kuten P_4S_{10} :lla, tai Lawessonin reagenssilla [2,4-bis(4-metoksifenyyli)-1,3-ditia-2,4-difosfetaani-2,4-disulfidilla].

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavoja Ia ja Ib, joissa R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^6 on ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi tai rikki ja R^7 on ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 ja R^9 ovat itsenäisesti alempia alkyyliryhmiä, voidaan valmistaa yhdisteistä, joissa R^3 on amino- tai mono(alempi alkyyli)aminoryhmä, asyloimalla ne dialkyylikarbamaoyylihalogenidilla tai dialkyylitiokarbamaoyylihalogenidilla inertissä orgaanisessa

liuottimessa, kuten THF:ssa, CH_2Cl_2 :ssa tms., emäksen, kuten trietyyliamiinin tai pyridiinin, ollessa mahdollisesti läsnä.

Vaihtoehtoisesti voidaan yhdisteitä, jotka vastaavat kaavoja Ia ja Ib, joissa R^3 on ryhmä $-\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^6 on ryhmä $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, jossa Y on happi tai rikki ja R^7 on alempi alkoksyyli- tai ryhmä $-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$, jossa R^8 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^9 on alempi alkyyliryhmä, valmistaa sellaisista kaavoja Ia ja Ib vastaavista yhdisteistä, joissa R^3 on amini- tai mono(alempi alkyyli)aminoryhmä ja jotka on käsitelty fosgeenilla tai tiofosgeenilla tai niiden esiasteella (esimerkiksi trifosgeenilla) tai reaktiivisella johdannaisella (esimerkiksi 1,1-karbonyylidi-imidatsolilla), mitä seuraa reaktio di(alempi alkyyli)amiinin, alemman alkyyliamiinin tai alkanolin kanssa.

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavoja Ia ja Ib, joissa R^3 on ryhmä $-\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$, jossa R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä N:n kanssa piperatsinyyliryhmän, joka on substituoitu 4- asemaan liittyneellä ryhmällä $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, jossa R^{10} on vety tai alempi alkyyli-, alempi alkoksyyli- tai aminoryhmä, voidaan valmistaa edellä kuvatuin menettelytavoin substituoimattomista piperatsinyyliyhdisteistä.

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavoja Ia ja Ib, joissa R^3 on aminoryhmä, voidaan valmistaa myös vastaavista kaavojen Ia ja Ib mukaisista yhdisteistä, joissa R^3 on nitrori- ryhmä, pelkistämällä ne hydrauskatalysaattoria, kuten hiilikantoaineella olevaa palladiumia, ja vetykaasua käyttäen tai käyttämällä muita alalla tunnettuja pelkistimiä, kuten sinkkiä etikkahapossa, natriumboorihydridiä siirtymämetallisuolojen tai rauta(II)suolojen kanssa jne.

Kaavojen Ia ja Ib mukaisten nitroyhdisteiden pelkistäminen vaihtoehtoisesti happoanhydridin läsnä ollessa, esimerkiksi sinkillä etikkahapon ja etikkahappoanhydridin seoksessa, tuottaa tulokseksi yhdisteitä, jotka vastaavat

kaavoja Ia ja Ib, joissa R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety ja R^6 on ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi ja R^7 on vety tai alempi alkyyliryhmä.

Yhdisteet, jotka vastaavat kaavoja Ia ja Ib, joissa X_a on rikki, voidaan hapettaa edelleen vastaaviksi kaavan I mukaisiksi sulfinyyli- ja sulfonyyliyhdisteiksi. Sopivia hapettimia ovat esimerkiksi alkalimetalliperjodaatit, kuten natrium- ja kaliumperjodaatti, sekä peroksidit, kuten vetyperoksidi. Edullinen hapetin on m-klooriperbentsoehap-
po.

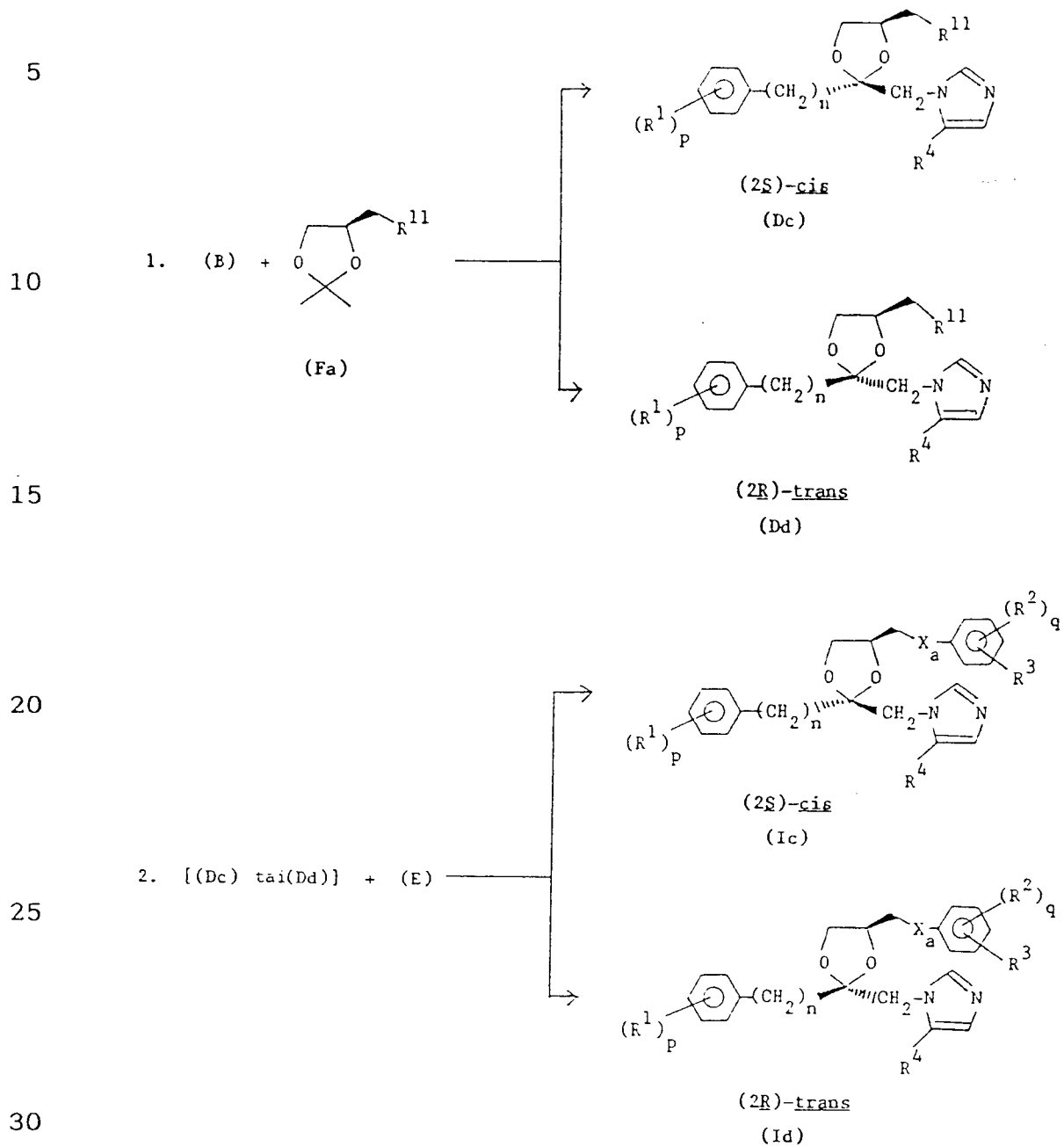
D. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavoja Ic, Id, Ie ja If

Yhdisteet, jotka vastaavat kaavoja Ic, Id, Ie ja If, ovat sellaisten kaavaa I vastaavien yhdisteiden yksittäisiä stereoisomeereja, joissa n on 2 tai 3; p on 0, 1 tai 2; q on 0, 1 tai 2; X on happi tai $S(O)_t$, jossa t on 0; kukin R^1 on itsenäisesti halogeeni tai alempi alkyyli-, alempi alkoksyyli- tai trifluorimetyyliryhmä; kukin R^2 on itsenäisesti halogeeni tai alempi alkyyliryhmä; R^3 on nitroryhmä tai ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^6 on vety, alempi alkyyliryhmä, alempi alkyylisulfonyyliryhmä tai ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi tai rikki ja R^7 on vety, alempi alkyyliryhmä, alempi alkoksyyli- tai ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^9 on vety, alempi alkyyliryhmä tai alempi alkoksikarbonyyliryhmä, tai R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä N:n kanssa pyrrolidinyyli-, piperidinyyli-, morfolinyyli-, tiomorfolinyyli- tai piperatsinyyliryhmän, joka viimeksi mainittu on mahdollisesti substituoitu 4-asemaan liittyneellä ryhmällä $-C(O)R^{10}$, jossa R^{10} on vety tai alempi alkyyli-, alempi alkoksyyli- tai aminoryhmä; ja R^4 on vety tai alempi alkyyliryhmä; tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Kaavaa Ic vastaavat yhdisteet ovat (2S)-cis-enantiomeereja, kaavaa Id vastaavat (2R)-trans-enantiomeereja,

5 kaavaa Ie vastaavat (2S)-trans-enantiomeereja ja kaavaa If
vastaavat (2R)-cis-enantiomeereja. Näitä yhdisteitä val-
mistetaan seuraavissa reaktiokaavioissa 4a ja 4b esite-
tyllä tavalla, joissa kaavioissa n, p, q, R¹, R², R³ ja R⁴
ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, X_a on happi
tai rikki ja R¹¹ on irtoava ryhmä:

Reaktiokaavio 4a



Reaktiokaavio 4b

5

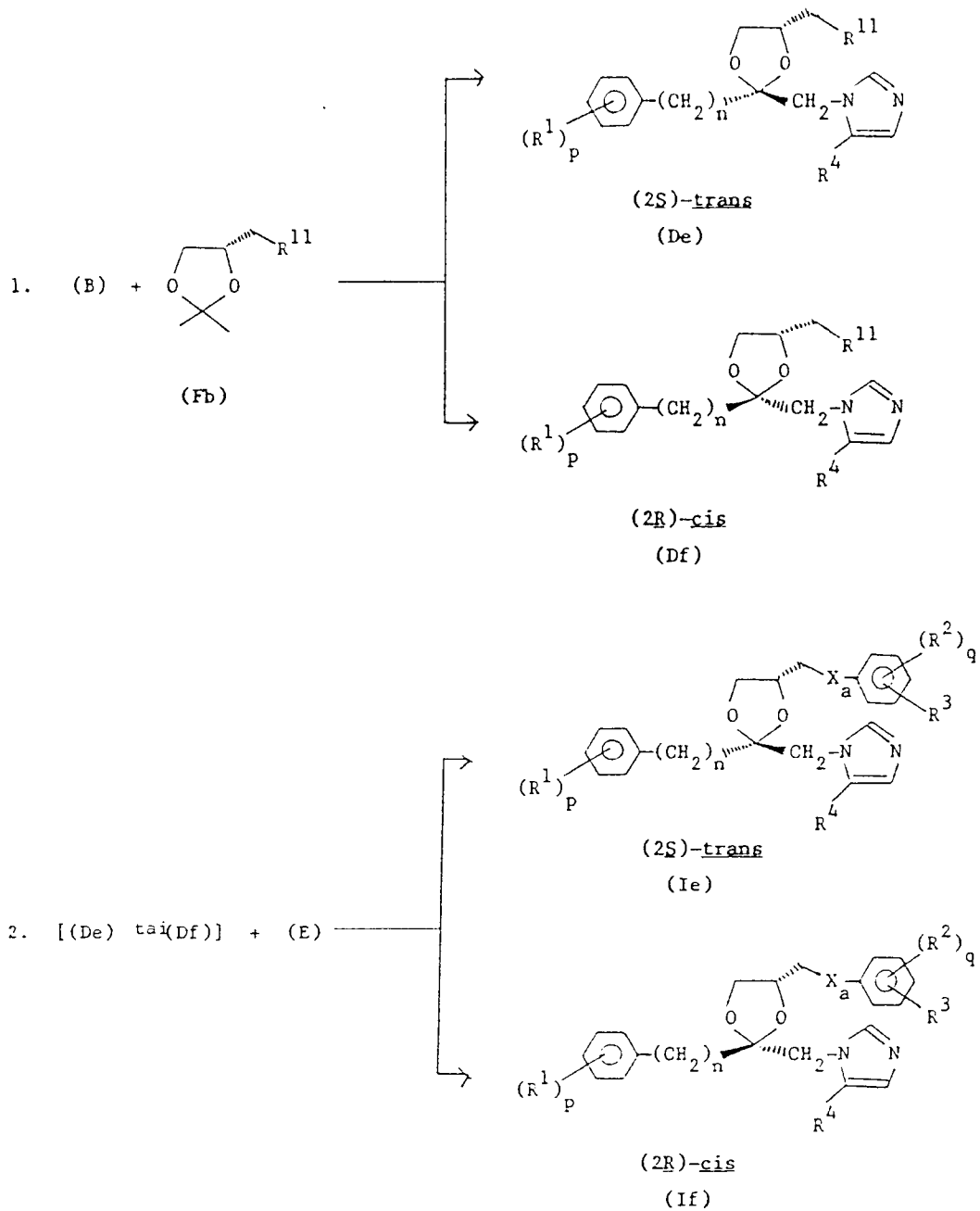
10

15

20

25

30



Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavoja Fa ja Fb, joissa R¹¹ on irtoava ryhmä, esimerkiksi S-solketaalitosylaatti- tai vastaavasti R-solketaalitosylaattiryhmä, on saatavissa kaupallisesti esimerkiksi yhtiöiltä Aldrich Chemical Co., Fluka ja International Bio-Synthetics (IBIS) tai voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat jokaiselle alan normaalin ammattitaidon omaavalle tuttuja. Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa B, valmistetaan edellä osissa B ja C kuvatulla tavalla.

Niin kuin edellä olevassa reaktiokaaviossa 4a on esitetty, kaavojen Ic ja Id mukaisia yhdisteitä valmistetaan käsittelemällä kaavaa I vastaavat yhdisteet ensin yhdisteillä, jotka vastaavat kaavaa Fa. Tämä reaktio toteutetaan yleensä vedettömissä olosuhteissa ja käyttäen yhtä moolia kohden kaavan B mukaista yhdistettä 1 - 10 moolia, edullisesti noin 1 - 5 moolia, kaavan Fa mukaista yhdistettä. Reaktio käynnistetään lisäämällä vedetön seos, joka sisältää kaavan Fa mukaista yhdistettä ja jotakin yksinkertaista alkoholia, esimerkiksi metanolia, etanolia tai n-butanolia, inertissä liuottimessa, esimerkiksi bentseenissä tai tolueenissa, hitaasti vedettömään seokseen, joka sisältää kaavan B mukaista yhdistettä ja orgaanista happoa, esimerkiksi p-tolueenisulfonihappoa, inertissä liuottimessa. Reaktioseoksen annetaan kiehua palautusjäähdyttimen alla noin 6 - 10 tuntia, edullisesti noin 6 - 7 tuntia, poistaen samalla vettä atseotrooppisesti. Tulokseksi saatavaan raakatuotteeseen sovelletaan sitten tavanomaisia erotusmenettelytapoja kaavaa Dc vastaavan (2S)-cis-diastereomeerin ja kaavaa Dd vastaavan (2R)-trans-diastereomeerin aikaansaamiseksi. Edullisiin erotusmenettelytapoihin kuuluvat flash- ja pylväskromatografia.

Vaihtoehtoisesti, kuten reaktiokaaviossa 4b on esitetty, kaavaa B vastaavat yhdisteet käsitellään samalla tavalla kaavan Fb mukaisilla yhdisteillä, esimerkiksi R-solketaalitosylaatilla, kaavaa De vastaavan (2S)-trans-

diastereomeerin ja kaavaa Df vastaavan (2R)-cis-diastereomeerin aikaansaamiseksi.

Yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa B, voidaan vaihtoehtoisesti käsitellä kiraalisella diolilla, jonka kaava on $\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{R}^{11}$, jossa R^{11} on irtoava ryhmä, samalaisissa olosuhteissa, jotka on esitetty edellä kaavojen Fa ja Fb mukaisilla yhdisteillä käsittelyyn soveltuvina, esimerkiksi vedettömissä happamissa olosuhteissa, jolloin saadaan vastaavia diastereomeereja, jotka vastaavat kaavoja Dc, Dd, De ja Df. Edellä esitetyn kaavan mukaisia kiraalisia dioleja voidaan valmistaa menetelmillä, joita kuvataan julkaisussa J. Org. Chem. 43 (1978) 4876, tai menetelmillä, jotka ovat jokaiselle alan normaalin ammattitaidon omaavalle tuttuja.

Yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa Dd, voidaan muuttaa uudelleen tasapainoseokseksi vedettömällä orgaanisella hapolla, esimerkiksi p-tolueenisulfonihapolla, jolloin saadaan kaavoja Dc ja Dd vastaavien yhdisteiden seos. Reaktio voidaan toteuttaa kätevästi esimerkiksi jossakin korkeahkossa lämpötilassa kiehuvaassa liuottimessa, esimerkiksi ksyleeneissä, jonkin melko korkealla kiehuvan alkoholin, esimerkiksi n-heptanolin, ollessa läsnä. Samalla tavalla yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa Dc, voidaan muuttaa uudelleen tasapainoseokseksi, jolloin saadaan kaavoja Dd ja Dc vastaavien yhdisteiden seos; yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa De, voidaan muuttaa uudelleen tasapainoseokseksi, jolloin saadaan kaavoja Df ja De vastaavien yhdisteiden seos; ja yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa Df, voidaan muuttaa uudelleen tasapainoseokseksi, jolloin saadaan kaavoja De ja Df vastaavien yhdisteiden seos.

Yhdisteet, jotka vastaavat kaavoja Dc, Dd, De ja Df, käsitellään sitten samalla tavalla, joka on esitetty edellä osassa C kaavojen Ia ja Ib mukaisten yhdisteiden valmistukseen soveltuvana, kaavaa E vastaavalla yhdisteellä.

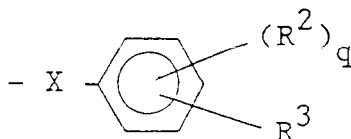
lä, jolloin saadaan vastaavia kaavojen Ic, Id, Ie ja If mukaisia yhdisteitä.

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavoja Ic, Id, Ie ja If, voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa samalla tavalla, joka on esitetty edellä kaavojen Ia ja Ib mukaisten yhdisteiden valmistukseen soveltuvana, ketalisoimalla α -halo-
 5 geeniketoni, joka vastaa kaavaa Bc, ensin yhdisteillä, jotka vastaavat kaavoja Fa ja Fb. Tulokseksi saatavat halogenidit tai sulfonaatit voidaan sitten käsitellä yhdisteillä, joka vastaa kaavaa E, vastaavien fenoksi- tai fe-
 10 nyylitioyhdisteiden muodostamiseksi, jotka voidaan jakaa tavanomaisin menetelmin erillisiksi enantiomeereiksi. Eri enantiomeerit voidaan sitten käsitellä imidatsolilla tai kaavaa Ba vastaavalla imidatsolilla, jolloin muodostuu
 15 vastaavia kaavojen Ic, Id, Ie ja If mukaisia yhdisteitä.

Vaihtoehtoisesti voidaan yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa B, käsitellä joko yhdisteellä, joka vastaa kaavaa Fa, tai yhdisteellä, joka vastaa kaavaa Fb, edellä kuvatun kaltaisissa olosuhteissa kaavaa D vastaavien yhdisteiden
 20 muodostamiseksi, jotka voidaan sitten käsitellä yhdisteillä, jotka vastaavat kaavaa E, jolloin muodostuu vastaavia erillisten enantiomeerien diastereomeerisia seoksia. Diastereomeerit voidaan sitten erottaa toisistaan diastereomeerien erotuksessa tavanomaisin menetelmin, jolloin saa-
 25 daan vastaavia kaavojen Ic, Id, Ie ja If mukaisia yhdisteitä.

Eräässä lisämuunnoksessa edellä esitetyistä prosesseista kaavaa B vastaavat yhdisteet tai niiden muodostamat yksinkertaiset asetaalit käsitellään yhdisteillä, jotka
 30 vastaavat kaavaa Fa tai Fb, tai kiraalisella diolilla, jonka kaava on $\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{R}^{11}$, tai sen yksinkertaisella asetaalilla, joissa kaavoissa Fa ja Fb sekä diolin kaavassa R^{11} on ryhmä

35



jolloin saadaan suoraan seokset Ic + Id ja Ie + If. Diastereomeerien erotus edellä kuvatulla tavalla antaa tulokseksi vastaavasti yhdisteitä, jotka vastaavat kaavoja Ic ja Id, tai yhdisteitä, jotka vastaavat kaavoja Ie ja If.

5 Tämä reaktio toteutetaan edellä kuvatulla tavalla paitsi, että R³:n ollessa emäksinen (protonoitavissa oleva) ryhmä käytetään suurempaa happoekvivalenttimäärää. Vastaavasti käytettäessä raseemista seosta Fa + Fb tai raseemista diolia CH₂(OH)CH(OH)CH₂R¹¹, joissa kaavoissa Fa ja Fb sekä diolin kaavassa R¹¹ on aikaisemmin tässä kappaleessa esitetty

10 ryhmä, saadaan yhdisteiden Ia ja Ib seos, joka erotetaan vastaavolso raseemisiksi cis- ja trans-isomeereiksi Ia ja Ib samoin kuin edellä.

Yhdisteet, jotka vastaavat kaavoja Ic, Id, Ie ja

15 If, joissa X_a on rikki, voidaan hapettaa edelleen aikaisemmin kaavoja Ia ja Ib vastaavien yhdisteiden yhteydessä kuvatulla tavalla vastaavien sulfinyyli- ja sulfonyyliyhdisteiden muodostamiseksi, jotka vastaavat kaavaa I.

Yhdisteet, jotka vastaavat kaavoja Ic, Id, Ie ja

20 If, joissa R³ on ryhmä -N(R⁵)R⁶, jossa R⁵ on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R⁶ on vety, voidaan käsitellä edelleen aikaisemmin kaavoja Ia ja Ib vastaavien yhdisteiden yhteydessä kuvatulla tavalla sellaisten kaavoja Ic, Id, Ie ja If vastaavien yhdisteiden muodostamiseksi, joissa R⁶ on

25 alempi alkyylisulfonyyliryhmä tai ryhmä -C(Y)R⁷, jossa Y on happi tai rikki ja R⁷ on vety, alempi alkyyliryhmä, alempi alkoksyyliiryhmä tai ryhmä -N(R⁸)R⁹, jossa R⁸ on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R⁹ on vety, alempi alkyyliryhmä tai alempi alkoksikarbonyyliryhmä, tai sellaisten kaavoja Ic,

30 Id, Ie ja If vastaavien yhdisteiden muodostamiseksi, joissa R⁵ ja R⁶ muodostavat yhdessä N:n kanssa piperatsinyyliryhmän, jonka 4-asema on substituoimaton, ja jotka voidaan muuntaa edellä kuvatulla tavalla kaavoja Ic, Id, Ie ja If vastaaviksi yhdisteiksi, joissa piperatsinyyliryhmän 4-

asemaan on liittynyt ryhmä $-C(O)R^{10}$, jossa R^{10} on vety tai alempi alkyyli-, alempi alkoksyyli- tai aminoryhmä.

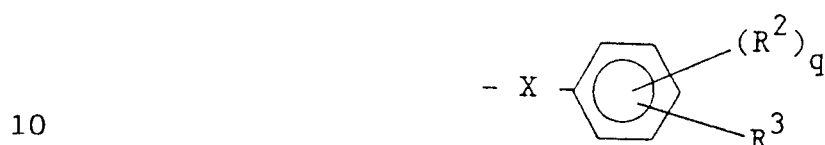
Yhteenvetona voidaan todeta, että kaavan I mukaisia yhdisteitä, jotka ovat kaavoja Ia, Ib, Ic, Id, Ie ja If vastaavia yhdisteitä, valmistetaan

(1) antamalla yhdisteen, joka vastaa kaavaa D, n on 2 tai 3; p on 0, 1 tai 2; R^4 on vety tai alempi alkyyliryhmä; ja R^{11} on irtoava ryhmä; reagoida yhdisteen kanssa, joka vastaa kaavaa E, jossa X_a on happi tai rikki; q on 0, 1 tai 2;

kukin R^2 on itsenäisesti halogeeni tai alempi alkyyliryhmä; R^3 on nitroryhmä tai ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^6 on vety, alempi alkyyliryhmä, alempi alkyylisulfonyyliryhmä tai ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi tai rikki ja R^7 on vety, alempi alkyyliryhmä, alempi alkoksyyli- tai ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^9 on vety, alempi alkyyliryhmä tai alempi alkoksikarbonyyliryhmä, tai R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä N:n kanssa pyrrolidinyyli-, piperidinyyli-, morfolinyyli-, tiomorfolinyyli- tai piperatsinyyliryhmän, joka viimeksi mainittu on mahdollisesti substituoitu 4-asemaan liittyneellä ryhmällä $-C(O)R^{10}$, jossa R^{10} on vety tai alempi alkyyli-, alempi alkoksyyli- tai aminoryhmä; sellaisen kaavaa I vastaavan yhdisteen muodostamiseksi, jossa X on happi tai $S(O)_t$, jossa t on 0, ja n, p, q, R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia; tai

(2) antamalla imidatsolin tai kaavaa Bb vastaavan imidatsolin, jossa kaavassa R^4 on alempi alkyyliryhmä, reagoida yhdisteen kanssa, joka vastaa kaavaa G, jossa Z_a on bromi tai jodi; X_a on happi tai rikki; ja n, p, q, R^1 , R^2 ja R^3 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia; sellaisen kaavaa I vastaavan yhdisteen muodostamiseksi, jossa X on happi tai $S(O)_t$, jossa t on 0, ja n, p, q, R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia; tai

(3) käsittelemällä yhdiste, joka vastaa kaavaa B, tai sen muodostama yksinkertainen asetaali käsitellään yhdisteellä, joka vastaa kaavaa Fa tai Fb, tai niiden seoksella tai diolilla, jonka kaava on $\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{R}^{11}$, tai sen yksinkertaisella asetaalilla, joissa kaavoissa Fa ja Fb sekä diolin kaavassa R^{11} on ryhmä



kaavaa I vastaavan yhdisteen muodostamiseksi; tai

(4) hapettamalla yhdiste, joka vastaa kaavaa I, jossa n , p , q , R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja X on $\text{S}(\text{O})_t$, jossa t on 0 tai 1; hapettavalla aineella sellaisen kaavaa I vastaavan yhdisteen muodostamiseksi, jossa X on $\text{S}(\text{O})_t$, jossa t on 1 (yhdisteestä, jossa t on 0) tai 2 (yhdisteestä, jossa t on 0 tai 1), ja n , p , q , R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia; tai

(5) pelkistämällä yhdiste, joka vastaa kaavaa I, jossa n , p , q , R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja X on $\text{S}(\text{O})_t$, jossa t on 1 tai 2; pelkistävällä aineella sellaisen kaavaa I vastaavan yhdisteen muodostamiseksi, jossa X on $\text{S}(\text{O})_t$, jossa t on 1 (yhdisteestä, jossa t on 2) tai 0 (yhdisteestä, jossa t on 1 tai 2), ja n , p , q , R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia; tai

(6) käsittelemällä yhdiste, joka vastaa kaavaa I, jossa n , p , q , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, X on happi tai $\text{S}(\text{O})_t$, jossa t on 0, 1 tai 2, ja R^3 on amino- tai mono(alempi alkyyl)aminoryhmä; isotiosyanaatilla tai tiosyaanihapolla sellaisen kaavaa I vastaavan yhdisteen muodostamiseksi, jossa t , n , p , q , X , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia

ja R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyli-ryhmä ja R^6 on ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on rikki ja R^7 on ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety ja R^9 on vety, alempi alkyyli-ryhmä tai alempi alkoksikarbonyyli-ryhmä; tai

5 (7) käsittelemällä yhdiste, joka vastaa kaavaa I, jossa n , p , q , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, X on happi tai $S(O)_t$, jossa t on 0, 1 tai 2, ja R^3 on amino- tai mono(alempi alkyyli)aminoryhmä; (alempi alkyyli)- tai (alempi alkoksikarbonyyli)isosyanaa-
10 naatilla tai isosyanaattisuolalla tai syaanihapolla sellaisen kaavaa I vastaavan yhdisteen muodostamiseksi, jossa t , n , p , q , X , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyli-ryhmä ja R^6 on ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on
15 happi ja R^7 on ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety ja R^9 on vety, alempi alkyyli-ryhmä tai alempi alkoksikarbonyyli-ryhmä; tai

 (8) käsittelemällä yhdiste, joka vastaa kaavaa I, jossa n , p , q , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, X on happi tai $S(O)_t$, jossa t on 0, 1 tai
20 2, ja R^3 on amino- tai mono(alempi alkyyli)aminoryhmä; asyloivalla tai sulfonyloivalla aineella sellaisen kaavaa I vastaavan yhdisteen muodostamiseksi, jossa t , n , p , q , X , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia
25 ja R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyli-ryhmä ja R^6 on alempi alkyyli-sulfonyyli-ryhmä tai ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on rikki tai happi ja R^7 on vety, alempi alkyyli-ryhmä, alempi alkoksyyli-ryhmä tai ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 ja R^9 ovat itsenäisesti alempia alkyyli-ryhmiä; tai

30 (9) käsittelemällä yhdiste, joka vastaa kaavaa I, jossa n , p , q , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, X on happi tai $S(O)_t$, jossa t on 0, 1 tai 2, ja R^3 on amino- tai mono(alempi alkyyli)aminoryhmä; ja
35 joka on käsitelty fosgeenilla tai tiofosgeenilla tai niiden esiasteilla tai johdannaisilla, di(alempi alkyyli)-

amiinilla, alemmalla alkyyliamiinilla tai alkanolilla sellaisen kaavaa I vastaavan yhdisteen muodostamiseksi, jossa t , n , p , q , X , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^6 on ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi tai rikki ja R^7 on alempi alkoksyyli- tai ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^9 on vety tai alempi alkyyliryhmä; tai

(10) käsittelemällä yhdiste, joka vastaa kaavaa I, jossa t , n , p , q , X , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä $N:n$ kanssa piperatsinyyliryhmän, jonka 4-asema on substituoimaton; asyloivalla aineella, isosyanaatilla tai isosyaanihapolla sellaisen kaavaa I vastaavan yhdisteen muodostamiseksi, jossa t , n , p , q , X , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä $N:n$ kanssa piperatsinyyliryhmän, joka on substituoitu 4-asemaan liittyneellä ryhmällä $-C(O)R^{10}$, jossa R^{10} on vety tai alempi alkyyli-, alempi alkoksyyli- tai aminoryhmä; tai

(11) hydrolysoimalla yhdiste, joka vastaa kaavaa I, jossa t , n , p , q , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety ja R^6 on ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi tai rikki ja R^7 on ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety ja R^9 on alempi alkoksikarbonyyliryhmä; sellaisen kaavaa I vastaavan yhdisteen muodostamiseksi, jossa t , n , p , q , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety ja R^6 on ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi tai rikki ja R^7 on ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 ja R^9 ovat molemmat vetyjä; tai

(12) pelkistämällä yhdiste, joka vastaa kaavaa I, jossa t , n , p , q , X , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja R^3 on nitroryhmä; sopivalla pel-

kistimellä sellaisen kaavaa I vastaavan yhdisteen muodostamiseksi, jossa t , n , p , q , X , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety ja R^6 on vety tai ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi ja R^7 on vety tai alempi alkyyliryhmä; tai

(13) käsittelemällä yhdiste, joka vastaa kaavaa I, jossa t , n , p , q , X , R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja Y on happi; "tio'ointireagenssilla" sellaisen kaavaa I vastaavan yhdisteen muodostamiseksi, jossa t , n , p , q , X , R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja Y on rikki; tai

(14) jakamalla kaavaa I vastaavan yhdisteen muodostama seos optisesti aktiiviseksi aineosikseen eri stereoisomeerien aikaansaamiseksi; tai

(15) jakamalla kaavaa I vastaavan yhdisteen muodostama seos cis- ja trans-stereoisomeereiksi.

Lisäksi kaikki kaavaa I vastaavat yhdisteet, jotka ovat vapaan emäksen muodossa, voidaan muuntaa farmaseuttisesti hyväksyttäviksi suoloikseen sopivalla epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla käsittelemällä. Kaavaa I vastaavien yhdisteiden suolat voidaan myös muuntaa vapaan emäksen muotoon tai toiseksi suolaksi.

Seuraavat valmistukset ja esimerkit esitetään opastukseksi, joka helpottaa keksinnön soveltamista käytännössä, eikä niiden ole tarkoitus rajoittaa keksinnön suojaalaa.

Valmistus 1

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa Ab:

A. Liuokseen, joka sisälsi 4-kloorifenyylietyylialkoholia (131 g) ja trifenyylifosfiinia (241,3 g) kuivassa THF:ssa (500 ml) ja jota sekoitettiin 0 °C:ssa, lisättiin vähitellen 30 minuutin aikana N-bromisukkiini-imidi (163,75 g). Tulokseksi saatua mustaa liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli, jonka jälkeen THF haihdutettiin pois ja jäännöstä sekoitettiin eetterin kanssa. Liuos

suodatettiin trifenyylifosfiinioksidin poistamiseksi, suodos haihdutettiin ja jäännös käsiteltiin heksaanilla. Hämmentetty seos suodatettiin ja haihdutettiin ja jäännös tislattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 100 g 4-kloorifenyylietyyli-
 5 kloorifenyylietyyli-
 85 °C (400 Pa).

B. Samalla tavalla mutta korvaamalla 4-kloorifenyylietyyli-
 10 alialkoholi toisilla, asianmukaisesti substituoiduilla, primaarisilla alkoholeilla valmistetaan seuraavat yhdisteet:

4-fluorifenyylietyyli-
 4-metoksifenyylietyyli-
 4-metyylifenyylietyyli-
 2,4-dikloorifenyylietyyli-
 15 4-etoksifenyylietyyli-
 4-etyylifenyylietyyli- ja
 4-trifluorimetyylifenyylietyyli-

Valmistus 2

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa Ad:

20 A. Liekissä kuivattuun pulloon, joka sisälsi 7,75 g magnesiumlastuja eetterissä, lisättiin 4-kloorifenyylietyyli-
 25 bromidia (70 g) vedettömässä eetterissä (250 ml) sopivalla nopeudella kevyen palautusjäähdytyksen ylläpitämiseksi. Lisäyksen päätyttyä seosta refluksoitiin vielä 1
 30 tunti, jonka jälkeen siihen lisättiin pisaroittain 1 tunnin aikana allyyli-
 35 bromidi (27,6 ml, 38,6 g) eetterissä (75 ml) pitäen yllä kevyttä palautusjäähdytystä. Tulokseksi saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli, jonka jälkeen se kaadettiin jääkylmään laimeaan rikkihappoon (600 ml). Tuote uutettiin etyyliasetaatilla ja yhdistetyt uuttoliuokset pestiin kaliumkarbonaatin laimealla vesiliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Tulokseksi saatu ruskea öljy tislattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 43 g 5-(4-kloorifenyyli)pen-1-eeniä värittömänä nesteenä, kp. 74 - 80 °C (270 Pa).

B. Samalla tavalla mutta korvaamalla 4-kloorifenyylietyyli-
libromidi toisilla, asianmukaisesti substituoiduilla, kaavan Ab mukaisilla yhdisteillä valmistetaan seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa Ad:

- 5 5-(4-fluorifenyyli)pent-1-eeni,
 5-(4-metoksifenyyli)pent-1-eeni,
 5-(4-metyylifenyyli)pent-1-eeni,
 5-(2,4-dikloorifenyyli)pent-1-eeni,
 5-(2,4-dietyylifenyyli)pent-1-eeni,
10 5-(3,5-di-n-propoksifenyyli)pent-1-eeni,
 5-(4-etoksifenyyli)pent-1-eeni,
 5-(4-etyylifenyyli)pent-1-eeni,
 5-(4-trifluorimetyylifenyyli)pent-1-eeni,
 4-(4-kloorifenyyli)but-1-eeni,
15 4-(4-fluorifenyyli)but-1-eeni,
 4-(4-metoksifenyyli)but-1-eeni,
 4-(4-metyylifenyyli)but-1-eeni,
 4-(2,4-dikloorifenyyli)but-1-eeni,
 4-(2,4-dietyylifenyyli)but-1-eeni,
20 4-(3,5-di-n-propoksifenyyli)but-1-eeni,
 4-(4-etoksifenyyli)but-1-eeni,
 4-(4-etyylifenyyli)but-1-eeni ja
 4-(4-trifluorimetyylifenyyli)but-1-eeni.

Valmistus 3

- 25 Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa Ae:

- A. Liuokseen, joka sisälsi 5-(4-kloorifenyyli)pent-1-eeniä (43,2 g) dikloorimetaanissa (400 ml), lisättiin pisaroittain ja samalla sekoittaen seos, joka sisälsi 50-%:ista peretikkahappoa (200 ml) ja natriumasettaattia (6,5 g). Tulokseksi saatua seosta refluksoitiin 2 tuntia, se jäädytettiin ja sitä sekoitettiin veden (400 ml) kanssa. Dikloorimetaanikerros erotettiin, pestiin kaliumkarbonaatin laimealla vesiliuoksella neutraaliksi sekä vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin 46,7 g

5-(4-fluorifenyyli)-1,2-epoksipentaania värittömänä öljynä.

5 B. Samalla tavalla mutta korvaamalla 5-(4-kloorifenyyli)pent-1-eeni toisilla, asianmukaisesti substituoiduilla, kaavan Ad mukaisilla yhdisteillä valmistetaan seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa Ae:

5-(4-fluorifenyyli)-1,2-epoksipentaani,
 5-(4-metoksifenyyli)-1,2-epoksipentaani,
 5-(4-metyylifenyyli)-1,2-epoksipentaani,
 10 5-(2,4-dikloorifenyyli)-1,2-epoksipentaani,
 5-(2,4-dietyylifenyyli)-1,2-epoksipentaani,
 5-(3,5-di-n-propoksifenyyli)-1,2-epoksipentaani,
 5-(4-etoksifenyyli)-1,2-epoksipentaani,
 5-(4-etyylifenyyli)-1,2-epoksipentaani,
 15 5-(4-trifluorimetyylifenyyli)-1,2-epoksipentaani,
 4-(4-kloorifenyyli)-1,2-epoksibutaani,
 4-(4-fluorifenyyli)-1,2-epoksibutaani,
 4-(4-metoksifenyyli)-1,2-epoksibutaani,
 4-(4-metyylifenyyli)-1,2-epoksibutaani,
 20 4-(2,4-dikloorifenyyli)-1,2-epoksibutaani,
 4-(2,4-dietyylifenyyli)-1,2-epoksibutaani,
 4-(3,5-di-n-propoksifenyyli)-1,2-epoksibutaani,
 4-(4-etoksifenyyli)-1,2-epoksibutaani,
 4-(4-etyylifenyyli)-1,2-epoksibutaani ja
 25 4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-1,2-epoksibutaani.

Valmistus 4

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa A, jossa n on 2 tai 3 ja R^4 on vety:

30 A. Suspensioon, joka sisälsi natriumhydridiä (13,44 g 50-%:ista mineraaliöljydispersiota) kuivassa DMF:ssa (50 ml) typpiatmosfäärissä, lisättiin imidatsolia (20,62 g) kuivassa DMF:ssa (50 ml) sellaisella nopeudella, että lämpötila pysyi 65 °C:n alapuolella (jäähaude), samalla sekoittaen. Kaasun kehittymisen lakattua lisättiin
 35 pisaroittain 5-(4-kloorifenyyli)-1,2-epoksipentaania ja

seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Tulokseksi saatu ruskea liuos lisättiin veteen (2,5 l) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 400 ml), ja yhdistetyt uuttoluokset pestiin kolmesti vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja
 5 haihdutettiin, jolloin saatiin oranssia öljyä (52 g), joka kiteytyi. Pestäessä kiinteä aine eetterillä ja suodatettaessa se saatiin 37,2 g 1-[5-(4-kloorifenyyli)-2-hydroksipentyyli]imidatsolia, sp. 84 - 85 °C.

B. Samalla tavalla mutta korvaamalla 5-(4-kloorifenyyli)-1,2-epoksipentaani toisilla, asianmukaisesti substituoiduilla, kaavan Ae mukaisilla yhdisteillä valmistetaan seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa A, jossa
 10 n on 3:

1-[5-(4-metoksifenyyli)-2-hydroksipentyyli]imidatsoli,
 15 soli,

1-[5-(4-fluorifenyyli)-2-hydroksipentyyli]imidatsoli,
 soli,

1-[5-(4-metyylifenyyli)-2-hydroksipentyyli]imidatsoli,
 soli,

20 1-[5-(2,4-dikloorifenyyli)-2-hydroksipentyyli]imidatsoli,
 datsoli,

1-[5-(2,4-dimetyylifenyyli)-2-hydroksipentyyli]imidatsoli,
 datsoli,

25 1-[5-(3,5-di-n-propoksifenyyli)-2-hydroksipentyyli]imidatsoli,
 li]imidatsoli,

1-[5-(3,5-difluorifenyyli)-2-hydroksipentyyli]imidatsoli,
 datsoli,

1-[5-(4-etoksifenyyli)-2-hydroksipentyyli]imidatsoli,
 soli,

30 1-[5-(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-hydroksipentyyli]imidatsoli,
 datsoli,

1-[4-(4-metoksifenyyli)-2-hydroksibutyyli]imidatsoli,
 li,

35 1-[4-(4-kloorifenyyli)-2-hydroksibutyyli]imidatsoli,
 li,

1-[4-(4-fluorifenyyli)-2-hydroksibutyyli]imidatsoli,
li,

1-[4-(4-metyylifenyyli)-2-hydroksibutyyli]imidatsoli,
li,

5 1-[4-(2,4-dikloorifenyyli)-2-hydroksibutyyli]imidatsoli,

1-[4-(2,4-dimetyylifenyyli)-2-hydroksibutyyli]imidatsoli,

10 1-[4-(3,5-di-n-propoksifenyyli)-2-hydroksibutyyli]imidatsoli,

1-[4-(3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksibutyyli]imidatsoli,

1-[4-(4-etoksifenyyli)-2-hydroksibutyyli]imidatsoli
ja

15 1-[4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-hydroksibutyyli]imidatsoli.

Valmistus 5

4-metyyli-1-trityyli-imidatsoli:

A. Seokseen, joka sisälsi 4(5)-metyyli-imidatsolia (9,00 g) kuivassa DMF:ssa ja jota sekoitettiin 0 °C:ssa,
20 lisättiin vähitellen kiinteätä trityylikloridia (5,6 g). Yön yli sekoittamisen jälkeen tuote erotettiin suodattamalla, pestiin pienellä määrällä DMF:a ja sen jälkeen asetonitriilillä ja kuivattiin, jolloin saatiin sähköstaattista, valkeata, kiinteätä ainetta (5,00 g). Kiteytettäessä se uudelleen dikloorimetaani-asetoniseoksesta saatiin
25 4,28 g otsikon mukaista yhdistettä, 4-metyyli-1-trityyli-imidatsolia, sp. 218 - 220 °C.

B. Samalla tavalla mutta korvaamalla 4(5)-metyyli-imidatsoli toisilla, asianmukaisesti substituoiduilla imidatsoleilla valmistetaan seuraavat yhdisteet:
30

4-etyyli-1-trityyli-imidatsoli,

4-n-propyyli-1-trityyli-imidatsoli,

4-n-butyli-1-trityyli-imidatsoli ja

4-(1-metyylietyyli)-1-trityyli-imidatsoli.

Valmistus 6

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa B, jossa R⁴ on alempi alkyyliryhmä:

A. Seosta, joka sisälsi 4-metyyli-1-trityyli-imidatsolia (12,9 g, 39,8 mmol) ja 1-bromi-4-(4-kloorifenyyli)butan-2-onia (12,5 g, 47,8 mmol, 1,2 ekvivalenttia) CH₃CN:ssa (noin 200 ml), refluksoitettiin 16 tuntia. Sen jälkeen reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja siihen lisättiin 2 N HCl:a (30 ml). Reaktioseosta refluksoitettiin sitten 30 minuuttia, se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja siihen lisättiin vettä (noin 500 ml). Tulokseksi saatu pestiin sitten eetterillä (1 x noin 100 ml) ja pH säädettiin 2 N NaOH:lla arvojen 9 ja 10 välille. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml), ja yhdistetyt uuttoliuokset pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivattiin Na₂SO₄:lla. Suodatuksen ja väkevöinnin jälkeen raakatuote (8,5 g) puhdistettiin kromatografisesti silikaageelillä käyttäen eluenttina 1 - 8 % metanolia sisältävää dikloorimetaania, jolloin saatiin 8,2 g 4-(4-kloorifenyyli)-1-(5-metyyli-imidatsol-1-yyli)butan-2-onia (saanto 70 %). Hydroklorididisuola kiteytettiin uudelleen metanoli-etyyliasetaattiseoksesta, jonka jälkeen sen sulamispiste oli 227 - 228 °C.

B. Samalla tavalla mutta korvaamalla 4-metyyli-1-trityyli-imidatsoli toisilla, asianmukaisilla alemmilla alkyyliryhmillä substituoiduilla imidatsoleilla ja 1-bromi-4-(4-kloorifenyyli)butan-2-oni toisilla asianmukaisesti substituoiduilla α-halogeeniketoneilla valmistetaan seuraavat yhdisteet:

4-(4-kloorifenyyli)-1-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)butan-2-oni,

4-(4-kloorifenyyli)-1-(5-n-butyli-imidatsol-1-yyli)butan-2-oni,

4-(4-kloorifenyyli)-1-(5-n-propyyli-imidatsol-1-yyli)butan-2-oni,

4-(4-metoksifenyyli)-1-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)-
 butan-2-oni,
 4-(4-metoksifenyyli)-1-(5-n-butyli-imidatsol-1-
 yyli)butan-2-oni,
 5 4-(4-metoksifenyyli)-1-(5-n-propyyli-imidatsol-1-
 yyli)butan-2-oni,
 4-(4-metyylifenyyli)-1-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)-
 butan-2-oni,
 4-(4-metyylifenyyli)-1-(5-n-butyli-imidatsol-1-
 10 yyli)butan-2-oni,
 4-(4-metyylifenyyli)-1-(5-n-propyyli-imidatsol-1-
 yyli)butan-2-oni,
 5-(4-kloorifenyyli)-1-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)-
 pentan-2-oni,
 15 5-(4-kloorifenyyli)-1-(5-n-butyli-imidatsol-1-yy-
 li)pentan-2-oni,
 5-(4-kloorifenyyli)-1-(5-n-propyyli-imidatsol-1-
 yyli)pentan-2-oni,
 5-(4-metoksifenyyli)-1-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)-
 20 pentan-2-oni,
 5-(4-metoksifenyyli)-1-(5-n-butyli-imidatsol-1-
 yyli)pentan-2-oni,
 5-(4-metoksifenyyli)-1-(5-n-propyyli-imidatsol-1-
 yyli)pentan-2-oni,
 25 5-(4-metyylifenyyli)-1-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)-
 pentan-2-oni,
 5-(4-metyylifenyyli)-1-(5-n-butyli-imidatsol-1-
 yyli)pentan-2-oni,
 5-(4-metyylifenyyli)-1-(5-n-propyyli-imidatsol-1-
 30 yyli)pentan-2-oni,
 4-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(5-etyyli-imidatsol-1-
 yyli)butan-2-oni,
 4-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(5-n-butyli-imidatsol-
 1-yyli)butan-2-oni ja

4-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(5-n-propyyli-imidatsol-1-yyli)butan-2-oni.

Valmistus 7

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa B, jossa R⁴ on vety:

A. Liuokseen, joka sisälsi oksalyylikloridia (74,8 g) kuivassa dikloorimetaanissa (1350 ml) ja jota pidettiin alle -70 °C:n lämpötilassa typpiatmosfäärissä, lisättiin pisaroittain 15 - 20 minuutin aikana kuiva dimetyylisulfoksidi (91,5 ml) dikloorimetaanissa (270 ml) pitäen reaktioseoksen lämpötila samalla -50 °C:n alapuolella. 5 minuuttia myöhemmin lisättiin 20 minuutin aikana (±)-1-[4-(4-kloorifenyyli)-2-hydroksibutyyli]imidatsoli (128,3 g) dimetyylisulfoksidin (50 ml) ja dikloorimetaanin (200 ml) seoksessa pitäen reaktioseoksen lämpötila -65 °C:n alapuolella. 15 minuuttia myöhemmin lisättiin nopeasti kuivaa trietyyliamiinia (300 ml) ja 15 minuutin kuluttua reaktioseoksen annettiin lämmetä 0 °C:seen. Sen jälkeen reaktioseokseen lisättiin vettä (20 ml), dikloorimetaani poistettiin sitten haihduttamalla ja syntynyt liete käsiteltiin vedellä ja suodatettiin. Suodatuskakku pestiin hyvin jäävedellä ja kylmällä etyyliasetaatilla ja kuivattiin sitten ilmassa, jolloin saatiin 118,0 g 4-(4-kloorifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)butan-2-onia. Metanoli-asetoniseoksesta kiteytetyn hydrokloridisuolan sulamispiste oli 172,5 - 174,0 °C.

B. Samalla tavalla mutta korvaamalla (±)-1-[4-(4-kloorifenyyli)-2-hydroksibutyyli]imidatsoli toisilla, asianmukaisesti substituoiduilla, kaavan A mukaisilla imidatsoleilla valmistettiin seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa B:

4-fenyyli-1-(imidatsol-1-yyli)butan-2-oni,
4-(4-metoksifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)butan-2-oni,

4-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)butan-2-oni,

4-(4-metyylifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)butan-2-oni ja

5 4-(4-fluorifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)butan-2-oni.

C. Samalla tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa B:

10 4-(4-etoksifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)butan-2-oni,

4-(3,5-dikloorifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)butan-2-oni,

4-(3,5-di-n-propoksifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)-butan-2-oni,

15 4-(4-etyylifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)butan-2-oni,

4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)-butan-2-oni,

20 5-fenyyli-1-(imidatsol-1-yyli)pentan-2-oni,
5-(4-metoksifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)pentan-2-oni,

5-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)pentan-2-oni,

25 5-(4-metyylifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)pentan-2-oni,

5-(4-fluorifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)pentan-2-oni,

5-(4-kloorifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)pentan-2-oni,

30 5-(4-etoksifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)pentan-2-oni,

5-(3,5-dikloorifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)pentan-2-oni,

5-(3,5-di-n-propoksifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)pentan-2-oni,

35 5-(4-etyylifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)pentan-2-oni ja

5-(4-trifluorimetyylifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)-pentan-2-oni.

Valmistus 8

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa C:

5 A. Seosta, joka sisälsi 4-(4-kloorifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)butan-2-onia (50 g), p-tolueenisulfonihappomonohydraattia (42,07 g) ja glyserolia (37 g) tolueenissa (200 ml), Dean-Stark-erottimen läpi 6 tuntia samalla sekoittaen. Muodostuneiden kahden kerroksen annettiin erottua ja kuuma tolueeni (ylempi kerros) dekantoitiin ja heitettiin pois. Alempi kerros kaadettiin 2 N natriumhydroksidiin (500 ml) ja siirto saatettiin loppuun saakka pesemällä pullo 1 N natriumhydroksidilla ja dikloorimetaanilla, ja tuote uutettiin dikloorimetaanilla (4 x 200 ml).
10 Uuttoliuokset kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin uudelleen tolueenista, jolloin saatiin 61,4 g cis/trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaania, sp.
15 96 - 110 °C.

20 B. Samalla tavalla mutta korvaamalla 4-(4-kloorifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)butan-2-oni asianmukaisesti substituoidulla, kaavan B mukaisella yhdisteellä valmistettiin seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa C:

cis/trans-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,
25 cis/trans-2-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,
cis/trans-2-(2-fenyylietyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,
30 cis/trans-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani ja
cis/trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(5-metyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani.

C. Samalla tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa C:

- cis/trans-2-[2-(4-metyylifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,
- 5 cis/trans-2-[2-(4-etyylifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,
- cis/trans-2-[2-(3,5-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,
- 10 cis/trans-2-[2-(3,5-dimetyylifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,
- cis/trans-2-[2-(4-etoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,
- 15 cis/trans-2-[2-(4-trifluorimetyylifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,
- cis/trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,
- 20 cis/trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(5-n-butyli-imidatsol-1-yyli)-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,
- cis/trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(5-n-propyyli-imidatsol-1-yyli)-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,
- cis/trans-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,
- 25 cis/trans-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(5-n-butyli-imidatsol-1-yyli)-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,
- cis/trans-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(5-n-propyyli-imidatsol-1-yyli)-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,
- 30 cis/trans-2-[2-(4-metyylifenyyli)etyyli]-2-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,
- cis/trans-2-[2-(4-metyylifenyyli)etyyli]-2-(5-n-butyli-imidatsol-1-yyli)-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,
- 35 ni,

cis/trans-2-[2-(4-metyylifenyyli)etyyli]-2-(5-n-propyyli-imidatsol-1-yyli)-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,

5 cis/trans-2-[3-(4-kloorifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,

cis/trans-2-[3-(4-metoksifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,

cis/trans-2-[3-(4-fluorifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,

10 cis/trans-2-(3-fenyylipropyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,

cis/trans-2-[3-(2,4-dikloorifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,

15 cis/trans-2-[3-(4-kloorifenyyli)propyyli]-2-(5-metyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,

cis/trans-2-[3-(4-metyylifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,

20 cis/trans-2-[3-(4-etyylifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,

cis/trans-2-[3-(3,5-dikloorifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,

25 cis/trans-2-[3-(3,5-dimetyylifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,

cis/trans-2-[3-(4-etoksifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,

30 cis/trans-2-[3-(4-trifluorimetyylifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,

cis/trans-2-[3-(4-kloorifenyyli)propyyli]-2-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani,

cis/trans-2-[3-(4-kloorifenyyli)propyyli]-2-(5-n-butyyli-imidatsol-1-yyli)-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaa-
ni,

5 cis/trans-2-[3-(4-kloorifenyyli)propyyli]-2-(5-n-propyyli-imidatsol-1-yyli)-4-hydroksimetyyli-1,3-diokso-
laani,

cis/trans-2-[3-(4-metoksifenyyli)propyyli]-2-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaa-
ni,

10 cis/trans-2-[3-(4-metoksifenyyli)propyyli]-2-(5-n-butyyli-imidatsol-1-yyli)-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaa-
ni,

cis/trans-2-[3-(4-metoksifenyyli)propyyli]-2-(5-n-propyyli-imidatsol-1-yyli)-4-hydroksimetyyli-1,3-diokso-
15 laani,

cis/trans-2-[3-(4-metyylifenyyli)propyyli]-2-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaa-
ni,

cis/trans-2-[3-(4-metyylifenyyli)propyyli]-2-(5-n-butyyli-imidatsol-1-yyli)-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaa-
20 ni ja

cis/trans-2-[3-(4-metyylifenyyli)propyyli]-2-(5-n-propyyli-imidatsol-1-yyli)-4-hydroksimetyyli-1,3-diokso-
laani.

25 Valmistus 9

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavoja D, Da ja Db:

A. Liuokseen, joka sisälsi cis/trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksi-
metyyli-1,3-dioksolaania (39,7 g) pyridiinissä (150 ml) ja
30 jonka lämpötila oli 0 °C, lisättiin pisaroittain ja samal-
la sekoittaen metaanisulfonyylikloridia (10,6 ml) ja seos-
ta sekoitettiin yön yli. Tulokseksi saatua kiinteätä mas-
saa sekoitettiin eetterin (500 ml) kanssa kiinteän aineen
rikkomiseksi, se suodatettiin ja pestiin hyvin eetterillä,
35 jolloin saatiin cis/trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-

2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaanihydrokloridia. Dikloorimetaani-isopropanoliseoksesta uudelleen kiteytetyn näytteen sulamispiste oli 107 - 111 °C (sulautuu yhteen).

5 B. Samalla tavalla mutta korvaamalla cis/trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani toisilla kaavan C mukaisilla yhdisteillä ja neutraloimalla syntyvät suolat valmistettiin seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa D:

10 cis/trans-2-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

 cis/trans-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani ja

15 cis/trans-2-(2-fenyylietyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani.

 C. Samalla tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa D:

20 cis/trans-2-[2-(4-metyylifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

 cis/trans-2-[2-(3,5-di-n-propoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

25 cis/trans-2-(2-fenyylietyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

 cis/trans-2-[2-(4-metyylifenyyli)etyyli]-2-(5-metyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

30 cis/trans-2-[2-(3,5-di-n-propoksifenyyli)etyyli]-2-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

cis/trans-2-[3-(4-metyylifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

5 cis/trans-2-[3-(3,5-di-n-propoksifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

cis/trans-2-(3-fenyylipropyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

10 cis/trans-2-[3-(4-metyylifenyyli)propyyli]-2-(5-metyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani ja

15 cis/trans-2-[3-(3,5-di-n-propoksifenyyli)propyyli]-2-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani.

D. Kiinteä aine, joka jäi jäljelle edellä osassa A, tehtiin emäksiseksi kaliumkarbonaatin vesiliuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 400 ml), ja uuttoliuokset pestiin, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Tulokseksi 20 saatu puoleksi kiteinen aine käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä (900 g) käyttäen eluenttina ensin dikloorimetaania ja sen jälkeen vettä sisältävää etyyliasetaatia (2,2 % vettä), jolloin saatiin 25,4 g (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaania lumivalkeana kiinteänä aineena, sp. 25 93,5 - 96 °C. Edelleen eluoitaessa saatiin pienen sekajakeen jälkeen puhdasta (±)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaania valkeana kiinteänä aineena, 30 sp. 93 - 95 °C. (Isomeerit voidaan erottaa helposti NMR-spektriensä ja silikageeliohutteroskromatografialevyillä käyttäytymisensä perusteella, kun eluointi tehdään vedellä kyllästetyllä etyyliasetaatilla.)

E. Samalla tavalla mutta korvaamalla cis/trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani toisilla kaavan D mukaisilla yhdisteillä almistettiin seuraavat
 5 yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa Da tai Db:

(±)-cis-2-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

10 (±)-cis-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(±)-cis-2-(2-fenyylietyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

15 (±)-trans-2-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(±)-trans-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani ja

20 (±)-trans-2-(2-fenyylietyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani.

F. Vaihtoehtoisesti toimimalla samoin kuin edellä osassa A mutta korvaamalla cis/trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaani joko (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaanilla tai (±)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaanilla, jotka valmistettiin alla valmistuksessa 10 kuvatu-
 25 tulla tavalla, ja neutraloimalla syntyvät suolat valmistettiin
 30

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 93,5 - 96 °C, ja

(±)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 93 - 95 °C.

Valmistus 10

5 Kaavaa C vastaavien yhdisteiden erillisiä raseemisia seoksia:

A. Liuokseen, joka sisälsi cis/trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaania (10,0 g) pyridiinissä (40 ml) ja
 10 jonka lämpötila oli 0 - 5 °C, lisättiin 5 minuutin aikana ja samalla sekoittaen bentsoyylikloridi (4,2 ml). Yön yli sekoittamisen jälkeen kiinteä massa käsiteltiin eetterillä (250 ml) ja tulokseksi saatu puhdistamaton cis/trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-
 15 4-(bentsoyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaanin hydrokloridisuola erotettiin suodattamalla ja pestiin hyvin eetterillä. Kiinteä aine uutettiin kahdesti kiehuvalle asetonille (200 ml) ja suodatettiin kuumana, ja tulokseksi saatu kiinteä aine kiteytettiin uudelleen metanoli-asetoniseoksesta, jolloin saatiin (±)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)-
 20 etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(bentsoyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaanihydrokloridia lumivalkeana kiinteänä aineena (4,38 g), sp. 198,5 - 202 °C. Edellä saaduista asetoniuuttoliuoksista saostui annettaessa niiden seistä
 25 huoneen lämpötilassa (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(bentsoyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaanihydrokloridia, jonka sulamispiste oli asetonista uudelleen kiteyttämisen jälkeen 154,5 - 158 °C. Lisää tuotetta aikaansaamiseksi edellä saadut emäliuokset
 30 ja sekajae haihdutettiin, tehtiin emäksisiksi kaliumkarbonaatin vesiliuoksen ja etyyliasetaatin kanssa sekoittamalla ja käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina etyyliasetaatia, joka sisälsi 2,2 % vettä. Ensimmäinen jae koostui puhtaasta (±)-cis-2-[2-(4-kloori-
 35 fenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(bentsoyy-

lioksi)metyyli-1,3-dioksolaanista, joka saatiin öljynä. Edelleen eluoitaessa saatiin pienen sekajakeen jälkeen puhdasta $(\pm)$ -trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(bentsoyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaania öljynä, joka kiteytyi seisoessaan.

B. Liuokseen, joka sisälsi $(\pm)$ -cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(bentsoyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaania (2,3 g) metanolissa (50 ml), lisättiin natriumhydroksidia (2,0 g) vedessä (15 ml) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa, kunnes reaktio meni loppuun. Metanoli haihdutettiin pois, jolloin saatiin öljy, joka kiteytyi spontaanisti vettä sisältävän seoksen jäähtyessä. Suodatettaessa tuote ja kiteytettäessä se uudelleen etyyliasetaatista saatiin 1,56 g $(\pm)$ -cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaania, sp. 116 - 117,5 °C. Hydrolysoitaessa $(\pm)$ -trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(bentsoyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaanihydrokloridi (3,04 g) samalla tavalla saatiin 1,96 g $(\pm)$ -trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaania, sp. 121 - 122,5 °C.

C. Käytettäessä vaihtoehtoisesti bentsoyylikloridin tilalla 4-fenyylibentsoyylikloridia saatiin $(\pm)$ -cis- ja trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-fenyylibentsoyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaania, jotka voidaan erottaa kromatografisesti silikageelillä samalla tavalla kuin edellä erillisiksi isomeerien seoksiksi:

$(\pm)$ -cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-fenyylibentsoyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani hydrokloridisuolana, sp. 180 - 182,5 °C, ja $(\pm)$ -trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-fenyylibentsoyyloksi)metyyli-1,3-dioksolaani hydrokloridisuolana, sp. 135,5 - 140 °C.

D. Edellä osassa C valmistettujen estereiden hydrolysointi edellä osassa B kuvatulla tavalla tuottaa tuloksi vastaavia osan B mukaisten 4-hydroksimetyyliyhdisteiden raseemisia seoksia.

5 **Valmistus 11**

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa E:

A. Seokseen, joka sisälsi 4-asetoksibentsoehappoa (5,0 g) ja trietyyliamiinia (3,0 g) asetonissa (150 ml) ja jonka lämpötila oli 0 °C, lisättiin 5 minuutin aikana etyyliklooriformiaattia samalla sekoittaen. 10 myöhemmin lisättiin natriumatsidia (21,5 g) vedessä (10 ml), ja seosta pidettiin 5 °C:n lämpötilassa 0,5 tuntia. Sen jälkeen seos väkevöitiin 45 °C:ssa alennetussa paineessa, ja jäännös liuotettiin tolueeniin (200 ml) ja pestiin vedellä ja 15 kuivattiin (Na_2SO_4). Sen jälkeen kun 100 ml tolueenia oli haihdutettu alennetussa paineessa, liuosta refluksoitiin 1 tuntia ja se jäähdytettiin 5 °C:seen ennen n-propyyliamiinin (3 ml) lisäystä. 15 minuuttia myöhemmin seos haihdutettiin kuiviin, jäännös liuotettiin metanoliin (50 ml) ja 20 sitä lämmitettiin NaOH:n 10-%:isen vesiliuoksen (10 ml) kanssa 60 °C:ssa 15 minuuttia. Haihtutettaessa metanoli ja lisättäessä vettä ja 6 N HCl:a saatiin kiinteätä ainetta, joka suodatettiin, pestiin vedellä ja kiteytettiin asetonieetteriseoksesta, jolloin saatiin 4-n-propyyliaminokarbonyyliaminofenolia (3,1 g). 25

B. 4-metoksianiliinia (10,5 g) refluksoitiin jodibutaanissa (50 g) yön yli. Ylimääräinen jodibutaani tislattiin pois ja viimeiset pienet määrät poistettiin alipaineessa. Jäännökseen, joka liuotettiin DMF:iin (dimetyyli-formamidiin, 50 ml), lisättiin DABCO:a (1,4-diatsobispyklo[2.2.2]oktaania, 20 g) ja seosta refluksoitiin 2 tuntia. Sen jälkeen suurin osa DMF:sta haihdutettiin ja jäännös liuotettiin etyyliasetattiin, pestiin hyvin vedellä ja kuivattiin (Na_2SO_4). Liuottimen haihdutuksen jälkeen edellä 35 kuvattu menettely jodibutaanilla (50 ml; yön yli) toistet-

tiin, mitä seurasi käsittely DABCO:lla (10 g). Eristyksen jälkeen tulokseksi saatu öljy käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina 10 % etyyliasetaatia sisältävää heksaania, jolloin saatiin 4-metoksi-N,N-dibutyylaniliinia (9,2 g).

C. 4-metoksi-N,N-dibutyylaniliinia (9,2 g) refluksoitiin 48-%:isessa vetybromidihapossa (50 ml) 2,5 tuntia ja happo poistettiin sitten alennetussa paineessa. Lisätessä vettä ja neutraloitaessa liuos kiinteällä natriumvetykarbonaatilla saatiin sakka, joka erotettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kiteytettiin uudelleen metanoli-eetteriseoksesta, jolloin saatiin 4-hydroksi-N,N-dibutyylaniliinia.

Valmistus 12

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavoja Dc ja Dd:

A. Seosta, joka sisälsi kuivaa 4-(4-kloorifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)butan-2-onia (4,08 g, 17,6 mmol) ja p-tolueenisulfonihappomonohydraattia (5,37 g, 28,2 mmol) tolueenissa (100 ml), refluksoitiin Dean-Stark-erottimen läpi 1,5 tuntia, jonka jälkeen veden poistuminen arvioitiin täydelliseksi. Liuos, joka sisälsi S-solketaalitosylaattia (6,06 g, 21,2 mmol) tolueenissa (40 ml), kuivattiin erikseen samankaltaisella atseotrooppisella tislauksella, ja jäähtytyksen jälkeen siihen lisättiin n-butanolia (1,95 ml, 21,2 mmol). Jäähdytetty butanoniliuos kuumennettiin uudelleen refluksoituvaksi uudessa laitteistossa, joka käsitti 4 Å:n molekyyliseuloilla täytetyn Dean-Stark-erottimen yläpäässä jäähdyttimen, ja sen jälkeen lisättiin pienissä erissä 1 tunnin aikana S-solketaalitosylaatin butanoliliuos. Reaktioseosta refluksoitiin 7 tuntia lisää, jonka jälkeen se haihdutettiin alennetussa paineessa ja tulokseksi saatu öljy liuotettiin etyyliasetattiin (200 ml). Syntynyt liuos pestiin sitten kerran natriumkarbonaatin vesiliuoksella ja kahdesti vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin alennetussa paineessa.

Tulokseksi saatu raakatuoteseos (8,25 g kiinteätä ainetta) jaettiin komponenteikseen flash-kromatografian avulla silikageelipylväässä, jonka pituus oli 25 cm ja ulkoläpimitä 7,6 cm. Eluointi aloitettiin liuoksella, joka sisälsi
 5 0,1 % NH_4OH :a ja 5 % metanolia etyyliasetaatin, dikloorimeetaanin ja heksaanin seoksessa (3:3:2) ja joka muutettiin sitten asteittain liuokseksi, joka sisälsi 0,2 % NH_4OH :a ja 10 % metanolia samassa liuotinseoksessa. Kiteytettäessä ensimmäisenä eluoitunut tuote uudelleen saatiin 2,45 g
 10 puhdasta stereoisomeeria, (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(p-tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaania (29 %), sp. 120 - 122 °C. Polaarisempi tuote oli (2R,4S)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(p-tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaania (3,67 g, 47 %),
 15 sp. 154 - 155 °C.

B. Samalla tavalla mutta korvaamalla 4-(4-kloorifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)butan-2-oni toisilla kaavan B mukaisilla yhdisteillä valmistettiin seuraavat yhdisteet,
 20 jotka vastaavat kaavoja Dc ja Dd:

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2R,4S)-trans-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,
 25

(2S,4S)-cis-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2R,4S)-trans-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,
 30

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani ja
 35

(2R,4S)-trans-2-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani.

5 C. Samalla tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavoja Dc ja Dd:

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(5-metyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

10 (2R,4S)-trans-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(5-metyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4S)-cis-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

15 (2R,4S)-trans-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

20 (2S,4S)-cis-2-[2-(3,5-di-n-propoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2R,4S)-trans-2-[2-(3,5-di-n-propoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

25 (2S,4S)-cis-2-[2-(4-etoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2R,4S)-trans-2-[2-(4-etoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

30 (2S,4S)-cis-2-[2-(3,5-dimetyylifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

35 (2R,4S)-trans-2-[2-(3,5-dimetyylifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4S)-cis-2-(2-fenyylietyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

5 (2R,4S)-trans-2-(2-fenyylietyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4S)-cis-2-[3-(4-kloorifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

10 (2R,4S)-trans-2-[3-(4-kloorifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4S)-cis-2-[3-(4-metoksifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

15 (2R,4S)-trans-2-[3-(4-metoksifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4S)-cis-2-[3-(2,4-dikloorifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

20 (2R,4S)-trans-2-[3-(2,4-dikloorifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

25 (2S,4S)-cis-2-[3-(4-fluorifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2R,4S)-trans-2-[3-(4-fluorifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

30 (2S,4S)-cis-2-[3-(3,5-di-n-propoksifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2R,4S)-trans-2-[3-(3,5-di-n-propoksifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

5 (2S,4S)-cis-2-[3-(4-etoksifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2R,4S)-trans-2-[3-(4-etoksifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

10 (2S,4S)-cis-2-[3-(3,5-dimetyylifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2R,4S)-trans-2-[3-(3,5-dimetyylifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

15 (2S,4S)-cis-2-(3-fenyylipropyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani ja

(2R,4S)-trans-2-(3-fenyylipropyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani.

D. Samalla tavalla mutta korvaamalla S-solketaalitosylaatti R-solketaalitosylaatilla valmistettiin seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavoja De ja Df:

25 (2R,4R)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4R)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

30 (2R,4R)-cis-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4R)-trans-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

5 (2R,4R)-cis-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4R)-trans-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

10 (2R,4R)-cis-2-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani ja

(2S,4R)-trans-2-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani.

E. Samalla tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavoja De ja Df:

(2R,4R)-cis-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(5-metyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4R)-trans-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(5-metyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

25 (2R,4R)-cis-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4R)-trans-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

30 (2R,4R)-cis-2-[2-(3,5-di-n-propoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4R)-trans-2-[2-(3,5-di-n-propoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

35

(2R,4R)-cis-2-[2-(4-etoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

5 (2S,4R)-trans-2-[2-(4-etoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2R,4R)-cis-2-[2-(3,5-dimetyylifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

10 (2S,4R)-trans-2-[2-(3,5-dimetyylifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

15 (2R,4R)-cis-2-(2-fenyylietyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4R)-trans-2-(2-fenyylietyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

20 (2R,4R)-cis-2-[3-(4-kloorifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4R)-trans-2-[3-(4-kloorifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

25 (2R,4R)-cis-2-[3-(4-metoksifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

30 (2S,4R)-trans-2-[3-(4-metoksifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2R,4R)-cis-2-[3-(2,4-dikloorifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4R)-trans-2-[3-(2,4-dikloorifenyyli)propyyli]-
2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)me-
tyyli-1,3-dioksolaani,

5 (2R,4R)-cis-2-[3-(4-fluorifenyyli)propyyli]-2-(imi-
datsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-
1,3-dioksolaani,

(2S,4R)-trans-2-[3-(4-fluorifenyyli)propyyli]-2-
(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyy-
li-1,3-dioksolaani,

10 (2R,4R)-cis-2-[3-(3,5-di-n-propoksifenyyli)propyy-
li]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyyliok-
si)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4R)-trans-2-[3-(3,5-di-n-propoksifenyyli)pro-
pyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyyli-
15 oksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2R,4R)-cis-2-[3-(4-etoksifenyyli)propyyli]-2-(imi-
datsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-
1,3-dioksolaani,

(2S,4R)-trans-2-[3-(4-etoksifenyyli)propyyli]-2-
20 (imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyy-
li-1,3-dioksolaani,

(2R,4R)-cis-2-[3-(3,5-dimetyylifenyyli)propyyli]-
2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)me-
tyyli-1,3-dioksolaani,

25 (2S,4R)-trans-2-[3-(3,5-dimetyylifenyyli)propyyli]-
2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)me-
tyyli-1,3-dioksolaani,

(2R,4R)-cis-2-(3-fenyylipropyyli)-2-(imidatsol-1-
yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-diokso-
30 laani ja

(2S,4R)-trans-2-(3-fenyylipropyyli)-2-(imidatsol-
1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-diok-
solaani.

Valmistus 13

Vaihtoehtoinen synteesi yhdisteille, jotka vastaavat kaavoja Dc ja Dd:

5 A. Seosta, joka sisälsi S-solketaalitosylaattia (7,0 g, 2,45 mmol), asetonia (5 ml) ja 1 N HCl:a (vesiliuos, 15 ml), refluksoitiin 40 minuuttia. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä ja se haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin CH_2Cl_2 :iin, kuivattiin (Na_2SO_4) ja liuotin haihdutettiin. Jäännös kuivattiin sitten alennetussa paineessa, jolloin saatiin 6,0 g 2S-diolia.

15 B. Seosta, joka sisälsi kuivaa 4-(4-kloorifenyyli)-1-(imidatsol-1-yyli)butan-2-onia (2,0 g, 8,04 mmol) ja p-tolueenisulfonihappomonohydraattia (2,29 g, 12,06 mmol) tolueenissa (100 ml), refluksoitiin Dean-Stark-erottimen läpi 1,5 tuntia, jonka jälkeen veden poistuminen arvioitiin täydelliseksi. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä ja Dean-Stark-erotin ja jäähdytin korvattiin kuivalla jäähdyttimellä, joka oli sijoitettu uuden, 4 Å:n molekyyliseuloilla täytetyn Dean-Stark-erottimen yläpäähän, ja seokseen lisättiin emulsio, joka sisälsi edellä valmistettua 20 2S-diolia (2,38 g, 9,65 mmol) tolueenissa (noin 30 ml). Reaktioseosta refluksoitiin 4 tuntia, jonka jälkeen se haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös uutettiin etyyliasetaatin ja natriumkarbonaatin vesiliuoksen seoksella sen jakamiseksi. Orgaaninen kerros pestiin kolmesti 25 vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Tulokseksi saatu öljymäinen jäännös (3,73 g) jaettiin komponenteikseen flash-kromatografian avulla silikageelipylväässä, jonka koko oli 25 x 5,2 cm. Eluointi 30 aloitettiin liuoksella, joka sisälsi 5,5 % metanolia (joka sisälsi 2,0 % NH_4OH :a) etyyliasetaatin, dikloorimetaanin ja heksaanin seoksessa (3:3:2) ja joka muutettiin sitten asteittain liuokseksi, joka sisälsi 8 % MeOH:ta (joka sisälsi 2,0 % NH_4OH :a) samassa liuotinseoksessa. Haihdutettaessa ensimmäisenä eluoitunut tuote saatiin 35 980 mg puh-

dasta stereoisomeeria, (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(p-tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaania (25,5 %), sp. 120 - 122 °C. Seuraavaksi eluoitu polaarisempi reagoimaton dioli ja sen ja sen jälkeen (2R,4S)-trans-stereoisomeeri (1,313 g, 34,2 %), sp. 154 - 155 °C.

Valmistus 14

Tasapainoseoksen muodostaminen uudelleen yhdisteistä, jotka vastaavat kaavaa Dd, ja yhdisteistä, jotka vastaavat kaava Dc:

Liuosta, joka sisälsi p-tolueenisulfonihappomono-hydraattia (1,90 g, 10 mmol) ksyleeniseoksessa (kiehumisalue 137 - 141 °C, 80 ml), refluksoitiin Dean-Stark-erottimen läpi 45 minuuttia, jonka jälkeen veden poistuminen arvioitiin täydelliseksi. Liuoksen annettiin sitten jäähtyä ja siihen lisättiin (2R,4S)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaania (2,39 g, 5 mmol) ja kuivaa n-heptanolia (3,5 ml, 25 mmol). Tulokseksi saatua seosta refluksoitiin laitteistossa, jossa käytettiin uutta, 4 Å:n molekyyliseuloilla täytettyä Dean-Stark-erotinta. Viiden tunnin palautusjäähdytyksen jälkeen seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin sen jälkeen etyyliasetaattiin (100 ml), ja liuokseen lisättiin sitten trietyyliamiinia (3 ml). Liuos pestiin sitten kerran natriumkarbonaatin vesiliuoksella ja kahdesti vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Tulokseksi saatu raakatuoteseos jaettiin sitten komponentteikseen flash-kromatografian avulla samoissa olosuhteissa, jotka on esitetty valmistuksessa 12. Kiteytettäessä ensimmäisenä eluoitunut tuote uudelleen saatiin 0,75 g puhdasta cis-enantiomeeria, (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaania (31 %). Talteen saatu

polaarisempi tuote oli muuttumatonta trans-enantiomeeria (1,11 g, 46 %).

Esimerkki 1

5 Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavoja Ia ja Ib, joissa X_a on rikki:

A. Seosta, joka sisälsi (+)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaania (31,0 g), 4-aminotiofenolia (12,6 g) ja vedetöntä kaliumkarbonaattia (23,1 g) 10 asetonissa (250 ml), refluksoitettiin yön yli typpiatmosfäärissä samalla sekoittaen. Sen jälkeen reaktioseos haihdutettiin kuiviin, ja tulokseksi saatu jäännös uutettiin dikloorimetaanilla (300 ml) ja suodatettiin. Kiinteä suodatuskaku pestiin sitten dikloorimetaanilla (200 ml). 15 Senjälkeen dikloorimetaaniuuttoliuokset yhdistettiin, väkevöitiin ja käsiteltiin flash-kromatografisesti silikaagelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaania ja sen jälkeen 30 % asetonia sisältävää dikloorimetaania. Näkyvän tioli-disulfidivyohtyöhykkeen erottamisen jälkeen pylväs eluoi- 20 tittiin etyyliasetaatilla, joka sisälsi 2,2 % vettä, jolloin saatiin puhdasta tuotetta. Puhdas tuote liuotettiin mahdollisimman pieneen määrään kuumaa etyyliasetaattia (noin 125 ml), liuos laimennettiin yhtä suurella tilavuusmäärällä kuumaa heksaania ja siihen lisättiin siemenkiteitä, 25 jolloin saatiin 30,0 g (+)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)propyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaania, sp. 121,5 - 122,5 °C.

B. Samalla tavalla mutta korvaamalla (+)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani 30 kaavojen Da ja Db mukaisilla yhdisteillä ja 4-aminotiofenoli toisilla, asianmukaisesti substituoiduilla tiofeno- leilla valmistettiin seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavoja Ia ja Ib, joissa X_a on rikki, tai niiden suolat:

(±)-cis-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaanidihydrokloridi, sp. 194 - 198 °C;

5 (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(2-aminofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaanibisnitraatti, sp. 127 - 138 °C;

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-asetamidofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 128 - 129 °C;

10 (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(3-aminofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 94,5 - 98 °C;

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-pyrrolidinofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaaniseskvioksalaatti, sp. 152,5 - 155,5 °C; ja

(±)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 146 - 147 °C.

20 C. Samalla tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavoja Ia ja Ib, jossa X_a on rikki:

(±)-cis-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani, (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2,6-dikloorifenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani,

25 (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2-metyylifenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani ja

30 (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(5-etyyliimidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2-metyylifenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani.

Esimerkki 2

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa Ia ja Ib, joissa X_a on happi:

A. Seosta, joka sisälsi 4-asetamidofenolia (1,36 g) ja natriumhydridiä (440 mg 50-%:ista mineraaliöljydisper-siota) kuivassa DMSO:ssa (30 ml), sekoitettiin 85 °C:ssa tyypiatmosfäärissä, kunnes tuloksena oli kirkas liuos. Sen
 5 jälkeen lisättiin (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(metyylisulfonyylioksi)me-tyyli-1,3-dioksolaania (3,0 g) ja seosta sekoitettiin 85 °C:ssa yön yli. Tulokseksi saatu seos jäädytettiin sitten huoneen lämpötilaan ja laimennettiin vedellä lähes
 10 sameaksi, siihen lisättiin siemenkiteitä ja sitä sekoitet-tiin, kunnes kiteytyminen oli täydellistä, ja seos suoda-tettiin. Tulokseksi saatu kiinteä aine pestiin vedellä, kuivattiin ilmassa ja kiteytettiin kahdesti uudelleen me-tanoli-asetoniseoksesta, jolloin saatiin 2,08 g (±)-cis-
 15 2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-asetamidofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaania, sp. 179 - 180 °C,

B. Samalla tavalla mutta korvaamalla 4-asetamidofe-noli toisilla, asianmukaisesti substituoiduilla fenoleil-la, valmistettiin valmistettiin seuraavat yhdisteet, jotka
 20 vastaavat kaavoja Ia ja Ib, joissa X_a on happi, tai niiden suolat:

(±)-cis-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidat-sol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenoksi)metyyli-1,3-diokso-
 25 laani, sp. 143 - 147 °C;

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 118 - 119 °C;

(±)-cis-2-[3-(4-kloorifenyyli)propyyli]-2-(imidat-sol-1-yyli)metyyli-4-[4-(4-asetyyli-piperatsino)fenoksi]me-
 30 tyyli-1,3-dioksolaanidihydrokloridi, sp. 144 - 146 °C;

(±)-cis-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-asetamidofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaa-ni, sp. 163,5 - 166 °C;

(±)-cis-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-[4-(4-asetyyli-piperatsino)fenoksi]metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 137 - 140 °C;

5 (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(2-asetamidofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaanihydrokloridi, sp. 82,5 - 87,5 °C;

(±)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(2-asetamidofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 138 - 139 °C;

10 (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(2-pyrrolidinofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 120 - 123 °C;

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(2-piperidinofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 113 - 116 °C;

15 (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(3-asetamidofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaanihydrokloridi, sp. 190 - 193 °C;

(±)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(3-asetamidofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaanivetyoksalaatti, sp. 122 - 124 °C;

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(3-pyrrolidinofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 81,5 - 83 °C;

25 (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(3-piperidinofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 82 - 87 °C;

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-nitrofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaaninitraatti, sp. 159,5 - 161,5 °C;

30 (±)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-asetamidofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 151 - 153 °C;

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-propyyliaminokarbonyyliaminofenoksi)-metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 126 - 128 °C;

5 (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-metyyliaminofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 107 - 109 °C;

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-dimetyyliaminofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 115 - 116 °C;

10 (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-dibutyliaminofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 60 - 62 °C;

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-pyrrolidinofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 117 - 118 °C;

15 (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-pyrrolidinofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaanivetyoksalaatti, sp. 155 - 159 °C;

20 (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-piperidinofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 106 - 107 °C;

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-piperidinofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaanidihydrokloridi, sp. 120 - 125 °C (hajoa) (Et₂O·H₂O);

25 (±)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-piperidinofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 77 - 78 °C;

30 (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-piperatsinofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 132 - 135 °C;

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-piperatsinofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaanitrihydrokloridi, sp. 244 - 255 °C;

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-[4-(4-formyyli-piperatsino)fenoksi]metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 120 -123 °C;

5 (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-[4-(4-asetyyli-piperatsino)fenoksi]metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 144 - 145 °C;

10 (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-[4-(4-propionyyli-karbonyyli-piperatsino)-fenoksi]metyyli-1,3-dioksolaaninitraatti, sp. 108 - 116 °C; ja

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-pyrrolidinofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaaniseskvioksalaatti, sp. 159 - 163 °C.

15 C. Samalla tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavoja Ia ja Ib, joissa X on happi:

20 (±)-cis-2-[2-(2,4-dimetyylifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani, (±)-cis-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2,6-dimetyylifenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2-fluorifenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani ja

25 (±)-cis-2-[2-(4-trifluorimetyylifenyyli)etyyli]-2-(5-n-propyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2-metyylifenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani.

Esimerkki 3

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavoja Ic, Id, Ie ja If, joissa X on S(O)_t, jossa t on 0:

30 A. Seosta, joka sisälsi (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(p-tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaania (1,00 g, 2,1 mmol), 4-aminotiofenolia (0,53 g, 4,2 mmol) ja kaliumkarbonaattia (0,58 g, 4,2 mmol) asetonissa (40 ml), ref-
35 luksoitiin typpiatmosfäärissä 4 tuntia, jonka jälkeen se

väkevöitiin alennetussa paineessa haihduttamalla. Seos laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin kolmesti vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin sitten kuiviin alennetussa paineessa. Tulokseksi saatu öljy puhdistettiin flash-kromatografisesti silikageelipylväässä, jonka pituus oli 18 cm ja ulkoläpimitta 45 mm, käyttäen eluenttina liuosta, joka sisälsi 0,1 % NH_4OH :a ja 6 % metanolia etyyliasetaatin, dikloorimetaanin ja heksaanin seoksessa (3:3:2). Kiteytettäessä talteen saatu tuote uudelleen etyyliasetaatista ja heksaanista saatiin 0,76 g (84 %) (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(5-aminofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaania, sp. 121 - 121,5 °C, $[\alpha]_D = +16,1^\circ$ (c = 0,5, CHCl_3);

B. Samalla tavalla mutta korvaamalla (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(p-tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani toisilla kaavojen Dc ja Dd mukaisilla yhdisteillä tai 4-aminotiofenoli asianmukaisesti substituoidulla tiofenolilla valmistettiin seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavoja Ic ja Id, tai niiden suolat:

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 94,9 - 95,5 °C, $[\alpha]_D = +15,2^\circ$ (c = 0,4, CHCl_3);

(2S,4S)-cis-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 105,5 - 107,5 °C, $[\alpha]_D = +17,4^\circ$ (c = 0,4, CHCl_3);

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(5-metyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaanioksalaatti, sp. 153,5 - 154,5 °C, $[\alpha]_D = +27^\circ$ (c = 0,4, MeOH);

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyllitio)metyyli-1,3-

dioksolaanibis(vetyoksalaatti), sp. 174 - 176 °C, $[\alpha]_D = +13,0^\circ$ (c = 0,4, MeOH);

(2R,4S)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 165,5 - 166,5 °C, $[\alpha]_D = +13,6^\circ$ (c = 0,5, CHCl₃);

(2S,4S)-cis-2-(2-fenyylietyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaanibis(vetyoksalaatti), sp. 158,5 - 160,5 °C (hajoa), $[\alpha]_D = +11,8^\circ$ (c = 0,4, MeOH); ja

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(2-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaaniseskvioksalaatti, sp. 102 - 105 °C, $[\alpha]_D = +10,3^\circ$ (c = 0,46, MeOH).

C. Samalla tavalla mutta korvaamalla (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(p-tolueenisulfonyylioksi)metyyli-1,3-dioksolaani toisilla, kaavojen De ja Df mukaisilla yhdisteillä valmistettiin seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavoja Ie ja If, tai niiden suolat:

(2R,4R)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 120 - 121 °C, $[\alpha]_D = -27,9^\circ$ (c = 0,4, MeOH);

(2R,4R)-cis-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 94 - 95,6 °C, $[\alpha]_D = -16,1^\circ$ (c = 0,4, CHCl₃);

(2R,4R)-cis-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 109,5 - 110,5 °C, $[\alpha]_D = -16,8^\circ$ (c = 0,4, CHCl₃);

(2R,4R)-cis-2-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-

dioksolaanibis(vetyoksalaatti), sp. 175 - 176,5 °C, $[\alpha]_D = -10,4^\circ$ (c = 0,4, MeOH);

(2R,4R)-cis-2-(2-fenyylitetyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylitio)metyyli-1,3-dioksolaanibis(vetyoksalaatti), sp. 165 - 167 °C (vaahtoa);

(2S,4R)-trans-2-[2-(4-kloorifenyylitetyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylitio)metyyli-1,3-dioksolaani], sp. 164 - 167 °C, $[\alpha]_D = -18,7^\circ$ (c = 0,7, CHCl₃); ja

(2R,4R)-cis-2-[2-(4-kloorifenyylitetyyli)-2-(5-metyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylitio)metyyli-1,3-dioksolaanioksaatti], sp. 155 - 157 °C, $[\alpha]_D = -27,9^\circ$ (c = 0,4, MeOH).

D. Samalla tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavoja Ic, Id, Ie ja If:

(2S,4S)-cis-2-[2-(2,4-dikloorifenyylitetyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylitio)metyyli-1,3-dioksolaani],

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyylitetyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2,6-dikloorifenyylitio)metyyli-1,3-dioksolaani],

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyylitetyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2-metyylifenyylitio)metyyli-1,3-dioksolaani],

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyylitetyyli)-2-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2-metyylifenyylitio)metyyli-1,3-dioksolaani],

(2R,4R)-cis-2-[2-(2,4-dikloorifenyylitetyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylitio)metyyli-1,3-dioksolaani],

(2R,4R)-cis-2-[2-(4-kloorifenyylitetyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2,6-dikloorifenyylitio)metyyli-1,3-dioksolaani],

(2R,4R)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2-metyylifenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani,

5 (2R,4R)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2-metyylifenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4R)-trans-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani,

10 (2S,4R)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2,6-dikloorifenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4R)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2-metyylifenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani,

15 (2S,4R)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2-metyylifenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2R,4S)-trans-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani,

20 (2R,4S)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2,6-dikloorifenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani,

25 (2R,4S)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2-metyylifenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani ja

(2R,4S)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(5-etyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2-metyylifenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani.

30 Esimerkki 4

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavoja Ic, Id, Ie ja If, joissa X on happi:

A. Samalla tavalla kuin edellä esimerkissä 2 mutta
35 korvaamalla 4-asetamidofenoli toisilla, asianmukaisesti

substituoiduilla fenoleilla valmistettiin seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavoja Ic, Id, Ie ja If, tai niiden suolat:

- 5 (2S,4R)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 128 - 128,5 °C, $[\alpha]_D = +2,8^\circ$ (c = 0,4, CHCl₃);
 (2S,4R)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-asetamidofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 148 - 149,5 °C, $[\alpha]_D = +5,2^\circ$ (c = 0,4, CHCl₃);
 10 (2R,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-asetamidofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 149 - 151 °C, $[\alpha]_D = -9,4^\circ$ (c = 0,4, CHCl₃); ja
 (2R,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani,
 15 sp. 127 - 128,5 °C, $[\alpha]_D = -5,1^\circ$ (c = 0,4, CHCl₃).

B. Samalla tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavoja Ic, Id, Ie ja If, joissa X on happi:

- (2S,4R)-cis-2-[2-(2,4-dimetyylifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani,
 20 (2S,4R)-cis-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2,6-dimetyylifenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani,
 25 (2S,4R)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2-fluorifenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani,
 (2S,4R)-cis-2-[2-(4-trifluorimetyylifenyyli)etyyli]-2-(5-n-propyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2-metyylifenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani,
 30 (2R,4S)-cis-2-[2-(2,4-dimetyylifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2R,4S)-cis-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2,6-dimetyylifenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

5 (2R,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2-fluorifenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2R,4S)-cis-2-[2-(4-trifluorimetyylifenyyli)etyyli]-2-(5-n-propyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2-metyylifenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

10 (2S,4S)-trans-2-[2-(2,4-dimetyylifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4S)-trans-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2,6-dimetyylifenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

15 (2S,4S)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2-fluorifenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4S)-trans-2-[2-(4-trifluorimetyylifenyyli)etyyli]-2-(5-n-propyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2-metyylifenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

20 (2R,4R)-trans-2-[2-(2,4-dimetyylifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

25 (2R,4R)-trans-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2,6-dimetyylifenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2R,4R)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2-fluorifenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani ja

30 (2R,4R)-trans-2-[2-(4-trifluorimetyylifenyyli)etyyli]-2-(5-n-propyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-2-metyylifenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani.

Esimerkki 5

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa I, jossa R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^6 on ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi ja R^7 on alempi alkyyliryhmä:

5 A. Seosta, joka sisälsi (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaania (300 mg) ja etikkahappoanhydridiä (5 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa typ-
 10 piatmosfäärissä 2,5 tuntia. Sen jälkeen seos laimennettiin eetterillä ja tuote (309 mg) erotettiin suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti-heksaaniseoksesta, jolloin saatiin (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-
 15 2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-asetamidofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaania valkeina hiutaleina, sp. 147 - 148 °C, $[\alpha]_D = +6,7^\circ$ (c = 0,2, $CHCl_3$).

B. Samalla tavalla mutta korvaamalla (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaani asian-
 20 mukaisesti substituoiduilla, kaavan I mukaisilla yhdisteillä valmistettiin seuraavat yhdisteet:

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-[4-N-metyyliasetamido]fenoksi]metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 135 - 137 °C;

25 (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(2-asetamidofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 118 - 121 °C;

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(3-asetamidofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 122 - 125 °C;

30 (±)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-asetamidofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 146 - 147 °C;

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-asetamidofenyyli)metyyli-

35

1,3-dioksolaani, sp. 118 - 120 °C, $[\alpha]_D = +7,2^\circ$ (c = 0,4, CHCl₃);

(2R,4R)-cis-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-asetamidofenyyilitio)metyyli-
 5 1,3-dioksolaani, sp. 117 - 118 °C, $[\alpha]_D = -16,8^\circ$ (c = 0,4, CHCl₃);

(2S,4S)-cis-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-asetamidofenyyilitio)metyyli-
 1,3-dioksolaani, sp. 150,5 - 151 °C;

10 (2R,4R)-cis-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-asetamidofenyyilitio)metyyli-
 1,3-dioksolaani, sp. 152,5 - 153 °C;

(2R,4R)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-asetamidofenyyilitio)metyyli-
 15 1,3-dioksolaani, sp. 146 - 147 °C, $[\alpha]_D = -13,8^\circ$ (c = 0,4, CHCl₃);

(2S,4S)-cis-2-(2-fenyylietyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-asetamidofenyyilitio)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 135,5 - 137,5 °C, $[\alpha]_D = +14,9^\circ$ (c = 0,4, MeOH);

20 (2R,4R)-cis-2-(2-fenyylietyyli)-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-asetamidofenyyilitio)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 130 - 131 °C, $[\alpha]_D = -13,4^\circ$ (c = 0,4, MeOH);

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(5-metyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-asetamidofenyyilitio)-
 25 metyyli-1,3-dioksolaanivetyoksalaatti, sp. 121,5 - 125,5 °C, $[\alpha]_D = +26,9^\circ$ (c = 0,4, MeOH); ja

(2R,4R)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(5-metyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-asetamidofenyyilitio)-
 metyyli-1,3-dioksolaanivetyoksalaatti, sp. 121 - 125 °C,
 30 $[\alpha]_D = -28,9^\circ$ (c = 0,4, MeOH).

C. Samalla tavalla mutta korvaamalla (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-
 4-(4-aminofenyyilitio)metyyli-1,3-dioksolaani (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-
 35 4-(4-aminofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaanilla ja etikkahap-

poanhydridi muurahaishappo-etikkahapposeka-anhydridillä valmistettiin seuraavat yhdisteet:

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-formamidofenoksi)metyyli-1,3-diokso-
5 laani, sp. 157 - 158 °C;

(2S,4S)-(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-formamidofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 108 - 112 °C, $[\alpha]_D = +19^\circ$ (c = 0,4, MeOH); ja

10 (2R,4R)-(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-formamidofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 110 - 112 °C, $[\alpha]_D = -25,4^\circ$ (c = 0,4, MeOH).

Esimerkki 6

15 Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa I, jossa R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^6 on alempi alkyylirulfonyyliryhmä tai ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi ja R^7 on alempi alkoksyyli-ryhmä, tai R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä N:n kanssa piperatsinyyliryhmän, joka
20 on substituoitu 4-asemaan liittyneellä ryhmällä $-C(O)R^{10}$, jossa R^{10} on alempi alkoksyyli-ryhmä:

A. Liuos, joka sisälsi (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaania (800 mg) kuivassa pyridiinissä (10 ml), jäähdytettiin -40 °C:seen samalla sekoittaen ja siihen lisättiin metyyliklooriformiaattia (0,5 ml). Mainittu lämpötila säilytettiin 30 minuutin ajan, jonka jälkeen reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan yön aikana. Pyridiini haihdutettiin alipaineessa ja
30 jäännöstä sekoitettiin sitten veden (30 ml) ja eetterin (20 ml) kanssa. Syntynyt runsas valkea sakka erotettiin suodattamalla, pestiin eetterillä ja vedellä ja kuivatettiin ilmassa. Kiteytettäessä se uudelleen etyyliasetaatti-eetteriseoksesta saatiin (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-
35 li]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-metoksikarbonyyliami-

nofenyyylitio)metyyli-1,3-dioksolaania (710 mg) likaisen-valkeana kiinteänä aineena, sp. 127 -128 °C.

B. Samalla tavalla mutta korvaamalla (+)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyylitio)metyyli-1,3-dioksolaaniasianmukaisesti substituoiduilla kaavan I mukaisilla yhdisteillä valmistettiin seuraavat yhdisteet:

(+)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-[4-(4-metoksikarbonyylipiperatsino)fenoksi]metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 122 - 124 °C;

(+)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-etoksikarbonyyliaminofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 124 - 125 °C;

(+)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-etoksikarbonyyliaminofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaanivetyoksalaatti, sp. 122 - 124 °C;

(2S,4S)-(+)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-metoksikarbonyyliaminofenyyylitio)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 122 - 122,5 °C, $[\alpha]_D = +16,1^\circ$ (c = 0,4, MeOH);

(2R,4R)-(+)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-metoksikarbonyyliaminofenyyylitio)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 121 - 122 °C, $[\alpha]_D = -20,8^\circ$ (c = 0,4, MeOH);

(+)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-etoksikarbonyyliaminofenyyylitio)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 135 - 137 °C;

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-etoksikarbonyyliaminofenyyylitio)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 133 - 134,5 °C, $[\alpha]_D = +13,5^\circ$ (c = 0,5, MeOH); ja

(2R,4R)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-etoksikarbonyyliaminofenyyylitio)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 132 - 133 °C, $[\alpha]_D = -11,6^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

C. Samalla tavalla mutta korvaamalla metyylikloori-
formiaatti mesyylikloridilla valmistettiin seuraavat yh-
disteet:

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-
1-yyli)metyyli-4-(4-metyylisulfonyyliaminofenyylylitio)me-
tyyli-1,3-dioksolaani, sp. 175 - 176 °C;

(2S,4S)-(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-
(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-metyylisulfonyyliaminofe-
nyylitio)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 185,5 - 187,5 °C,
[α]_D = +12,3° (c = 0,4, CH₂Cl₂-MeOH-seos, 2:1); ja

(2R,4R)-(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-
(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-metyylisulfonyyliaminofe-
nyylitio)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 182 - 185 °C, [α]_D =
-13,0° (c = 0,35, CH₂Cl₂-MeOH-seos, 2:1).

Esimerkki 7

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa I, jossa R³ on
ryhmä -N(R⁵)R⁶, jossa R⁵ on vety tai alempi alkyyli-ryhmä ja
R⁶ on ryhmä -C(Y)R⁷, jossa Y on happi ja R⁷ on ryhmä
-N(R⁸)R⁹, jossa R⁸ ja R⁹ ovat vetyjä, tai R⁵ ja R⁶ muodosta-
vat yhdessä N:n kanssa piperatsinyyliryhmän, joka on subs-
tituoitu 4-asemaan liittyneellä ryhmällä -C(O)R¹⁰, jossa R¹⁰
on aminoryhmä:

A. Seokseen, joka sisälsi (±)-cis-2-[2-(4-kloorife-
nyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofe-
nyylitio)metyyli-1,3-dioksolaania (800 mg) ja 1 N HCl:a
(2 ml) vedessä (20 ml), lisättiin kaliumsyanaattia
(170 mg) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön
yli. Tulokseksi saatu seos tehtiin sitten emäksiseksi ka-
liumkarbonaatin vesiliuoksella ja uutettiin etyyliasetaa-
tilla (2 x 50 ml). Uttoliuokset pestiin, kuivattiin
(MgSO₄) ja haihdutettiin ja jäännös käsiteltiin kromatogra-
fisesti silikageelillä käyttäen eluenttina etyyliasetaa-
tia, joka sisälsi 2,2 % vettä. Puhdas tuote kiteytyi etyy-
liasetaat-
eetteriseoksesta ja kiteytettiin uudelleen sa-
masta liuottimesta, jolloin saatiin (±)-cis-2-[2-(4-kloo-

rifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-amino-karbonyyliaminofenyylylitio)metyyli-1,3-dioksolaania (400 mg), sp. 120 - 121 °C.

5 B. Samalla tavalla mutta korvaamalla (+)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylylitio)metyyli-1,3-dioksolaani toisilla, asianmukaisesti substituoiduilla, kaavan I mukaisilla yhdisteillä valmistettiin seuraavat yhdisteet:

10 (+)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminokarbonyyliaminofenoksi)metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 183 - 184 °C; ja

(+)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-[4-(4-aminokarbonyylipiperatsino)fenoksi]metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 193 - 195 °C.

15 Esimerkki 8

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa I, jossa R³ on ryhmä -N(R⁵)R⁶, jossa R⁵ on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R⁶ on ryhmä -C(Y)R⁷, jossa Y on happi tai rikki ja R⁷ on ryhmä -N(R⁸)R⁹, jossa R⁸ on vety ja R⁹ on alempi alkyyliryhmä tai alempi alkoksikarbonyyliryhmä:

20 A. Seosta, joka sisälsi (+)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylylitio)metyyli-1,3-dioksolaania (800 mg) ja etyyli-isotiosyanaattia (1 ml) kuivassa tetrahydrofuraanissa (20 ml),
25 refluksoitiin kevyesti 2 vuorokautta. Haihdutettaessa liuotoin pois saatiin öljy, joka kiteytyi etyyliasetaattia ja heksaania lisättäessä. Suodatettaessa tuote ja kiteytettäessä se uudelleen etyyliasetaatista saatiin (+)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-
30 {4-[etyyliamino(tiokarbonyyli)amino]fenyylylitio}metyyli-1,3-dioksolaania (820 mg), sp. 126 - 127,5 °C.

B. Samalla tavalla mutta korvaamalla (+)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylylitio)metyyli-1,3-dioksolaani asianmukaisesti

ti substituoiduilla kaavan I mukaisilla yhdisteillä valmistettiin seuraavat yhdisteet:

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-{4-[etyyliamino(tiokarbonyyli)amino]fenoksi}metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 118 - 120 °C;

(2S,4S)-(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-{4-[etyyliamino(tiokarbonyyli)amino]fenoksi}metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 104 - 107 °C; $[\alpha]_D = +14,8^\circ$ (c = 0,4, MeOH); ja

(2R,4R)-(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-{4-[etyyliamino(tiokarbonyyli)amino]fenoksi}metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 102 - 106 °C; $[\alpha]_D = -15,0^\circ$ (c = 0,4, MeOH).

C. Samalla tavalla mutta korvaamalla etyyli-isotiosyanaatti asianmukaisella isotiosyanaatilla tai isosyanaatilla valmistettiin seuraavat yhdisteet:

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-{4-[metyyliamino(karbonyyli)amino]fenyy-litio}metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 140 - 141 °C; ja

(±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-[4-etoksikarbonyyliamino(tiokarbonyyli)aminofenoksi]metyyli-1,3-dioksolaani, sp. 185 - 186 °C.

Esimerkki 9

A. Liuos, joka sisälsi natriumhydroksidia (1,5 g) vedessä (15 ml), lisättiin suspensioon, joka sisälsi (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-[4-etoksikarbonyyliamino(tiokarbonyyli)aminofenoksi]metyyli-1,3-dioksolaania (550 mg) metanolissa (100 ml) ja tulokseksi saatua liuosta lämmitettiin 75 °C:ssa 1 tunti. Sen jälkeen suurin osa metanolista haihdutettiin pois alennetussa paineessa ja tuote kiteytyi lisättäessä siihen vettä. Kiteytettäessä se uudelleen metanoli-dikloorimetani-eetteriseoksesta saatiin (±)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-[4-amino(tiokar-

bonyyli)aminofenoksi]metyyli-1,3-dioksolaania (350 mg),
kaksi sulamispistettä 163 - 165 °C ja 171 - 172 °C.

Esimerkki 10

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa I, jossa X on
5 S(O)_t, jossa t on 1:

A. Liuos, joka sisälsi m-klooriperbentsoehappoa
(80 - 85 %, 1,42 g) dikloorimetaanissa (50 ml), lisättiin
pisaroittain ja samalla sekoittaen 30 minuutin aikana liu-
okseen, joka sisälsi (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)-
10 etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylitio)-
1,3-dioksolaania (3,00 g) dikloorimetaanissa (50 ml) ja
jonka lämpötila oli 0 °C. 30 minuuttia myöhemmin lisättiin
kaliumkarbonaatin kylläistä vesiliuosta (50 ml), seosta
sekoitettiin ja sen kerrokset erotettiin. Vesikerros uu-
15 tettiin dikloorimetaanilla (50 ml) ja yhdistetyt uuttoliu-
okset kuivatettiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Tulok-
seksi saatu kiinteä aine liuotettiin pieneen määrään di-
kloorimetaani-metanoliseosta ja puhdistettiin flash-kroma-
tografian avulla (pylvään koko 7,6 cm x 25 cm) käyttäen
20 eluenttina 1 - 8 % metanolia sisältävää dikloorimetaania.
Sen jälkeen kun vähän lähtöainetta ja pieni määrä sivutuot-
etta oli eluoitunut, saatiin poolittomampaa sulfoksidia,
(2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-
yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylisulfinyyli)metyyli-1,3-diok-
25 solaania (0,85 g), sp. 186 - 187,5 °C, [α]_D = +152,6° (c =
0,4, MeOH), ja sen jälkeen poolittomampaa diastereomeeria
(0,89 g), sp. 169,5 - 171,0 °C, [α]_D = +4,7° (c = 0,4,
MeOH).

B. Samalla tavalla mutta korvaamalla (2S,4S)-cis-
30 2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-
4-(4-aminofenyylitio)-1,3-dioksolaani toisilla yhdisteil-
lä, jotka vastaavat kaavaa I, jossa X on S(O)_t, jossa t on
1, valmistetaan seuraavat yhdisteet:

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylisulfinyyli)metyyli-1,3-dioksolaani,

5 (2S,4S)-cis-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylisulfinyyli)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(5-metyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylisulfinyyli)metyyli-1,3-dioksolaani,

10 (2S,4S)-cis-2-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylisulfinyyli)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2R,4S)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylisulfinyyli)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4S)-cis-2-(2-fenyylietyyli)-2-(5-metyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylisulfinyyli)metyyli-1,3-dioksolaani,

20 (2R,4R)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylisulfinyyli)metyyli-1,3-dioksolaani ja

(2R,4R)-cis-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylisulfinyyli)metyyli-1,3-dioksolaani.

25 **Esimerkki 11**

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa I, jossa X on $S(O)_t$, jossa t on 2:

A. Liuos, joka sisälsi m-klooriperbentsoehappoa (0,94 g) dikloorimetaanissa (30 ml), lisättiin pisaroit-
30 tain 30 minuutin aikana liuokseen, joka sisälsi (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)-1,3-dioksolaania (1,00 g) dikloorimetaanissa ja jota sekoitettiin 0 °C:ssa. 30 minuut-
tia myöhemmin lisättiin lisää m-klooriperbentsoehappoa
35 (0,25 g). 30 minuutin lisäsekoituksen jälkeen reaktioseok-

seen lisättiin kaliumkarbonaatin kylläistä vesiliuosta, seosta sekoitettiin ja kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset ja-
 keet väkevöitiin ja siirrettiin flash-kromatografiapylvää-
 seen (6,4 x 30 cm, silikageeli). Eluointi 1 - 5 % metano-
 lia sisältävällä dikloorimetaanilla antoi tuotteeksi puh-
 dasta(2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidat-
 sol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyლისulfonyyli)metyyli-
 1,3-dioksolaania, joka liuotettiin metanoliin ja muunnet-
 tiin vetyoksalaattisuolaksi lisäämällä liuokseen eetteriä
 ja oksaalihappoa eetterissä (kuivaa), kunnes saostuminen
 oli täydellistä. Kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja
 kiteytettiin uudelleen metanoli-etyyliasetaatiseoksesta,
 jolloin saatiin mono(vetyoksalaatti)suola (0,9 g), sp.
 181 - 182 °C.

B. Samalla tavalla mutta korvaamalla (2S,4S)-cis-
 2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-
 4-(4-aminofenyyli)-1,3-dioksolaani toisilla yhdisteil-
 lä, jotka vastaavat kaavaa I, jossa X on S(O)_t, jossa t on
 2, valmistetaan seuraavat yhdisteet:

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imi-
 datsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyლისulfonyyli)metyyli-
 1,3-dioksolaani,

(2S,4S)-cis-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]-2-
 (imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyლისulfonyyli)me-
 tyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(5-me-
 tyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyლისulfonyy-
 li)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-2-(imi-
 datsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyლისulfonyyli)metyyli-
 1,3-dioksolaani,

(2R,4S)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imi-
 datsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyლისulfonyyli)metyyli-
 1,3-dioksolaani,

(2S,4S)-cis-2-(2-fenyylietyyli)-2-(5-metyyli-imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylisulfonyyli)metyyli-1,3-dioksolaani,

(2R,4R)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylisulfonyyli)metyyli-1,3-dioksolaani ja

(2R,4R)-cis-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyylisulfonyyli)metyyli-1,3-dioksolaani.

10 Esimerkki 12

Kaavaa I vastaavien yhdisteiden suoloja:

A. (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaania (700 mg) lämmitettiin isopropanolissa (25 ml) samalla sekoittaen, kunnes se juuri ja juuri liukeni. Lisättiin pisaroittain liuosta, joka sisälsi väkevää rikkihappoa liuotettuna isopropanoliin, kunnes saostumista ei enää tapahtunut, jonka jälkeen pullo laitettiin jäähäuteeseen ja siihen lisättiin etyyliasetaatia (50 ml:aan saakka). Jäähdytetty seos suodatettiin ja tulokseksi saatu valkea kiinteä aine pestiin etyyliasetaatilla ja kuivatettiin ilmassa. Vedestä (25 ml) uudelleen kiteyttämisen jälkeen seos jäähdytettiin jäähäuteessa ja suodatettiin ja kiinteä aine pestiin jäävedellä ja kuivatettiin, jolloin saatiin (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaanin mono(vetysulfaatti)suolaa hienoina valkeina mikrokiteinä (733 mg), sp. 198 - 200 °C.

B. Maleiinihappo (116 mg) liuotettiin etyyliasetaatiiin (7 ml) samalla lämmittäen. Tämä liuos lisättiin sitten liuokseen, joka sisälsi (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaania etyyliasetaatissa (7 ml) (joka liuos valmistettiin myös lämmittäen). Tulokseksi saatua liuosta lämmitettiin hyvin lyhyesti pienen sameuden

poistamiseksi. Siemenkiteiden lisäyksen ja raaputuksen jälkeen liuos jäähdytettiin ja kiinteä aine kerättiin talteen suodattamalla ja pestiin etyyliasetaatilla, jolloin saatiin (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaanin mono(vetymaleaatti)suolaa rikinkeltaisena jauheena (370 mg), sp. 101 - 103 °C.

C. Lämmin liuos, joka sisälsi maleiinihappoa (233 mg) etyyliasetaatissa (7 ml), lisättiin edellä kuvattun kaltaiseen lämpimään liuokseen, joka sisälsi (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaania (430 mg) etyyliasetaatissa (7 ml). Seurauksena ollut maitomaisuus poistettiin lisäämällä muutama pisara asetonia lyhyesti lämmittäen. Siemenkiteiden lisäyksen ja raaputuksen sekä niitä seuranneiden jäähdytyksen ja suodatuksen jälkeen saatiin (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaanin bis(vetymaleaatti)suolaa keltaisena kiinteänä aineena (523 mg), sp. 90 - 92 °C. Haihdutettaessa emäliuos hitaasti saatiin lumivalkeita neulasia (50 mg), joiden koostumus oli sama, sp. 112 - 114 °C (hajoaa 70 °C:n lämpötilasta alkaen).

D. Liuokseen, joka sisälsi (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaania (430 mg) etyyliasetaatissa (18 ml), lisättiin siemenkiteiksi mesylaattisuolaa ja sen jälkeen pisaroittain ja samalla sekoittaen metaanisulfonihappoa (>98 %, 93 mg) etyyliasetaatissa (2 ml) ja seosta sekoitettiin, kunnes sakka oli kiteinen. Tuote suodatettiin N₂-vaipan alla, pestiin etyyliasetaatilla ja kiteytettiin uudelleen metanoli-etyyliasetaattiseoksesta, jolloin saatiin (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-

metyyli-1,3-dioksolaanin metaanisulfonaattisuolaa (315 mg), sp. 1152 - 154 °C.

E. Suspensioon, joka sisälsi (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaania (3,225 g) MeOH:ssa (35 ml), lisättiin pisaroittain 86,2-%:ista H_3PO_4 :a (1,71 g, 2 ekviv.) samalla sekoittaen. Tulokseksi saatu liuos haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin sitten lämpimään veteen (15 ml), liuos suodatettiin ja suodokseen lisättiin pisaroittain isopropanolia, kunnes siitä tuli juuri ja juuri samea. Sen jälkeen kun siemenkiteitä lisäämällä ja raaputtamalla oli saatu aikaan muutamia kiteitä, lisättiin pisaroittain isopropanolia samalla raaputtaen kiteytymisen aikaansaamiseksi, kunnes kiteytyminen oli täydellistä (lopullinen tilavuus 75 ml). Sen jälkeen lisättiin lisää isopropanolia (25 ml), seos jäähdytettiin jäissä ja suodatettiin N_2 -vaipan alla, ja kiinteä aine pestiin jääkylmällä isopropanolilla ja kuivattiin alipaineessa, jolloin saatiin 4,27 g (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaanin fosfaattisuolaa kevyenä valkeana jauheena, sp. 198 - 200 °C (osittainen sulaminen lämpötila-alueilla 112 - 130 °C ja 130 - 190 °C).

F. Suspensioon, joka sisälsi (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaania (4,00 g) metanolissa (50 ml), lisättiin HCl:n (kaasun) 1 N eetteriliuosta (25 ml, >2 ekviv.) (Aldrich). Tulokseksi saatu liuos haihdutettiin sitten kuiviin alipaineessa ja jäännökseen lisättiin asetonitriiliä (100 ml) ja vettä (2 - 3 ml), jolloin saatiin valkeiden neulasten muodostama massa. Suodatus (N_2 -vaipan alla), pesu vettä sisältävällä ja sen jälkeen pelkällä asetonitriilillä ja kuivaus alipaineessa tuottivat tulokseksi 3,89 g (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorife-

nyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyy-
litio)metyyli-1,3-dioksolaanin dihydrokloridisuolaa, sp.
130 - 138 °C (vaahtomaista, osittainen sulaminen lämpöti-
la-alueella 112 - 130 °C). Kiteytettäessä suola isopropa-
noli-etyyliasetaatiseoksesta, joka sisälsi 1 - 2 % vettä,
saatiin tuote, jonka sulamispiste oli noin 126 °C (hajo-
aa).

Esimerkki 13

Kaavaa I vastaavien yhdisteiden suolojen muuntami-
nen vapaiksi emäksiksi:

A. Liuokseen, joka sisälsi (2S,4S)-cis-2-[2-(4-
kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-
aminofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaanin dihydrokloridi-
suolaa (1,0 g) vedessä (10 ml), lisättiin ylimäärin K₂CO₃:n
vesiliuosta ja seos uutettiin dikloorimetaanilla (2 x
20 ml). Yhdistetyt uuttoliuokset pestiin, kuivattiin
(MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Kiteytettäessä jäännös
uudelleen etyyliasetatti-heksaaniseoksesta saatiin vapaa-
ta emästä (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-
(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyllitio)metyyli-
1,3-dioksolaania, sp. 121 - 121,5 °C.

Esimerkki 14

Tämä esimerkki valaisee tyypillisen sellaisen suun-
 kautta annettavaksi soveltuvan farmaseuttisen formulan
valmistusta, joka sisältää yhdistettä, joka vastaa kaavaa
I, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, esimer-
kiksi (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imi-
datsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyllitio)metyyli-1,3-
dioksolaania.

30

Aineosat

Kaavan I mukainen yhdiste	200 mg
Laktoosi (sumutuskuivattu)	148 mg
Magnesiumstearaatti	2 mg

Edellä mainitut aineosat sekoitetaan ja pakataan kovakuoriseen gelatiinikapseliin. Vaihtoehtoisesti seos voidaan pakata pehmeään elastiseen kapseliin.

5 Muitakin kaavan I mukaisia yhdisteitä, kuten esimerkiksi esimerkkien 1 - 6 mukaisesti valmistettuja yhdisteitä, voidaan käyttää vaikuttavana yhdisteenä tämän esimerkin mukaisten, suun kautta annettavissa olevien formuloiden valmistuksessa.

Esimerkki 15

10 Tämä esimerkki valaisee erään tyypillisen farmaseuttisen formulan valmistusta, joka sisältää yhdistettä, joka vastaa kaavaa I, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, esimerkiksi (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-asetyyliaminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaania.

15 Valmistetaan injektiovalmiste, jonka koostumus on seuraava:

Aineosat

20	Kaavan I mukainen yhdiste	1,0 %
	Mannitoli	4,0 %
	HCl (1 N)	pH-arvoon 3 saakka
	Injektointiin soveltuva vesi	100,0 %:ksi

25 Muitakin kaavan I mukaisia yhdisteitä, kuten esimerkiksi esimerkkien 1 - 6 mukaisesti valmistettuja yhdisteitä, voidaan käyttää vaikuttavana yhdisteenä tämän esimerkin mukaisten injektoimalla annettavissa olevien formuloiden valmistuksessa.

Esimerkki 16

30 Tämä esimerkki valaisee erään tyypillisen farmaseuttisen formulan valmistusta, joka sisältää yhdistettä, joka vastaa kaavaa I, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, esimerkiksi (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)

li)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenoksi)-metyyli-1,3-dioksolaania.

Valmistetaan peräpuikko, jonka kokonaismassa on 2,5 g ja jonka koostumus on seuraava:

5

Aineosat

Kaavan I mukainen yhdiste 500 mg

Witepsol H-15* loppuosa

(* tyydytetyn kasvirasvahapo triglyseridejä, valmistaja

10 Riches-Nelson, Inc., New York, N.Y.)

Muitakin kaavan I mukaisia yhdisteitä, kuten esimerkiksi esimerkkien 1 - 6 mukaisesti valmistettuja yhdisteitä, voidaan käyttää vaikuttavana yhdisteenä tämän esi-
15 merkin mukaisten peräpuikkoformuloiden valmistuksessa.

Esimerkki 17

In vitro -määritykset:

Seuraavissa määrityksissä mikrosomit ja mitokondriot preparoitiin menetelmillä, joita kuvataan julkaisuis-
20 sa Arch. Biochem. Biophys. 248 (1986) 658 - 676 ja Arch. Biochem. Biophys. 117 (1966) 660 - 673; rotan mikrosomeja saatiin lanosteroli-14 α -demetylaasi- ja kolesteroli-7 α -hydroksylaasimäärityksiä varten kolestyramiinilla käsitel-
tyjen eläinten maksoista. Proteiini määritettiin Loweryn
25 menetelmällä, jota kuvataan julkaisussa J. Biol. Chem. 193 (1951) 265 - 275.

A. Lanosteroli-14 α -demetylaasi: Mikrosomien inkubointiseokset sisälsivät kaliumfosfaattipuskuria (0,02 mol/l, pH 7,0), ditiotreitolia (0,3 nmol/l), EDTAa
30 (0,01 mmol/l), magnesiumkloridia (3 mmol/l), Tween-20:ä (0,005 %), glyserolia (20 %), G-6-P:tä (5 mmol/l), G-6-P-dehydrogenaasia (yksi yksikkö), mikrosomin proteiinia (247 μ g, sisältää 0,187 nmol sytokromi-P-450:ä), tutkittavaa yhdistettä (metanolissa, 20 μ l) ja 14-metyyli-[³H]-
35 dihydrolanosterolia (40,8 nmol etanolissa, 20 μ l). Seos

pyörösekoitettiin ja pidettiin lämpötilassa 4 °C, kunnes reaktio käynnistettiin NADPH:lla (0,01 mol/l). Putkia inkuboitiin 30 min lämpötilassa 37 °C. Inkuboinnit keskeytettiin käyttämällä 250 µl 40-%:ista TCA-liuosta. Bond-Elut-erotuskolonnit aktivoitiin metanolilla (1 x 1 ml) ja sen jälkeen deionisoidulla vedellä (2 x 1 ml). Reaktiotuote, [³H]-vesi, erotettiin reagoimattomasta 14-metyyli-[³H]-dihydrolanosterolista, joka pidättyi aktivoituihin Bond-Elut-kolonneihin. Kaksi eluaattirinnakkaisnäytettä (400 µl) sekoitettiin Beta-Blend-nestetuikkekaskentanesteseen (10 ml) ja analysoitiin niistä radioaktiivisuussisältö.

B. Kolesterolin 7 α -hydroksylaasi: Inkubointiseokset sisälsivät maksan mikrosomeja (2 mg proteiinia; 0,14 µmol endogeenista kolesterolisubstraattia), NADPH:ta (1,0 µmol), magnesiumkloridia (3 µmol), EDTAa (0,1 µmol), kysteamiinihydrokloridia (20 µmol) ja kaliumfosfaattipuskuria, pH 7,4 (100 µmol) kokonaistilavuudessa 1 ml, ja niitä sekoitettiin 10 min lämpötilassa 37 °C NADPH:n lisäämisen jälkeen. Tutkittavaa yhdistettä (metanolissa, 20 µl) lisättiin inkubointiputkiin ja liuotin haihdutettiin ennen muiden komponenttien lisäämistä. Kun oli inkuboitu 10 min, NADPH:sta riippuvat reaktiot keskeytettiin lisäämällä natriumkolaattia (5 mg) kalvojen tekemiseksi liukoisiksi ja tuotteet muutettiin vastaaviksi 4-kolesten-3-oneiksi lisäämällä kolesterolioksidaasia [0,23 yksikköä liuotettuna fosfaattipuskuriin (100 µl, 10 mmol/l), joka sisälsi 20 % glyserolia ja 1 mmol/l ditiotreitolia] ja sekoittamalla 20 min lämpötilassa 37 °C. Kaikki reaktiot keskeytettiin lisäämällä 1 ml metanolia ja sen jälkeen 5 ml petrolieetteriä. Kun näytteet oli sekoitettu ja sentrifugoitu, orgaaniset faasit haihdutettiin typpivirran alla ja jäännökset liuotettiin isopropanoliin (100 µl) ja analysoitiin HPLC:llä. Metaboliareaktiotuotteiden HPLC-analyysi tehtiin Varian 500 -nestekromatografilla, joka

oli varustettu automaattisella näytteenottimella Wisp 710B ja UV-detektorilla Kratos SF 769 (240 nm). Tuotteille tehtiin erotus kahdella piidioksidikolonnilla (5 µm, 25 cm, Dupont Zorbax Sil tai Beckman Ultrasphere Sil), joita edelsi piidioksidilla täytetty 3 cm:n esikolonne. Eluointi tehtiin heksaanin ja isopropanolin seoksella seuraavissa olosuhteissa: 12 min isokraattisesti suhteessa 95:5, 5 min lineaarisella gradientilla suhteeseen 70:30 ja 23 min isokraattisesti suhteessa 70:30. Kaikki kromatografiset erotukset tehtiin huoneen lämpötilassa.

C. Kolesterolin sivuketjun lohkaus: 26-[³H]-kolesterolia (10 µmol) WR-139:ssä (massasuhde 1:75) inkuboitiin naudan lisämunuaisen kuorikerroksen mitokondrioiden (1 mg), naudan lisämunuaissytosoolin (1 mg), naudan seerumialbumiinin (0,25 mg), kaliumfosfaatin, pH 7,4 (20 µmol), CaCl₂:n (0,5 µmol), MgCl₂:n (4 µmol), EDTAn (0,5 µmol), glukooosi-6-fosfaattidehydrogenaasin (2 yksikköä), glukooosi-6-fosfaatin (5 µmol), tutkittavan yhdisteen (MeOH:ssa, 20 µl) ja NADPH:n (1,0 µmol) kanssa kokonaistilavudessa 1 ml 1 tunnin ajan. Reaktiot keskeytetään metanolilla (2 ml) ja seokset laitetaan C₁₈ Bond Elut -erotuskolonneille (3 ml), jotka on ennalta aktivoitu MeOH:lla (1 x 3 ml) ja vedellä (2 x 1 ml). Muodostuneen [¹⁴C]-isokapronihapon määrä määritettiin vesieluentissa olevan radioaktiivisuuden kautta.

Tulokset:

Kaavan I mukaisen yhdisteen tehokkuutta ja selektiivisyyttä sytokromi P-450 -entsyymien inhibiittorina verrattiin kliinisessä käytössä olevaan kolesterolitasoa alentavaan aineeseen, ketokonatsoliin. Tulokset on koottu seuraavaan taulukkoon:

	Sytokromi P-450	IC ₅₀	
		Yhdiste A	Ketoknatsoli
	Lanosteroli-14 α -demetyylaasi	0,007 μ mol/l	0,113 μ mol/l
5	Kolestroli-7 α -hydroksy- laasi	9,7 μ mol/l	0,45 μ mol/l
	Kolesterolin sivuketju Pilkkomisentsyymi	18,4 μ mol/l	1,4 μ mol/l
10	Yhdiste A: (2S,4S)-cis-2[2-(4-kloorifenyyli)etyyli)-2- (imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli- 1,3-dioksolaani		

15 Kaavan I mukaisen tutkitun yhdisteen havaittiin olevan selektiivinen lanosterolidemetylaasin inhibition suhteen verrattuna muihin tutkittiin sytokromi P-450 -ent-
 20 syymeihin. Kaavan I mukaisen tutkitun yhdisteen havaittiin myös olevan ketokonatsolia tehokkaampi ja selektiivisempi lanosterolidemetylaasin inhibiittori. Tulokset osoittavat myös, että kaavan I mukaisen yhdisteen voidaan odottaa olevan tehokas kolesterolitason alentamisessa *in vivo* ja
 35 kykenevän hyvin vähäisessä määrin vuorovaikutukseen muiden sytokromi P-450:ien kanssa.

Esimerkki 18

In vitro -määritys:

25 Kaavan I mukaisten yhdisteiden kykyä estää solun-
 sisäistä kolesterolisynteesiä tutkittiin käyttämällä ih-
 misen ihon fibroblasteja ja muunnosta Kraemerin *et al.*
 (supra) kuvaamasta menetelmästä. Ihmisen ihon fibroblastit
 olivat yhdistelmä, joka oli saatu 2 naispuolisesta ja 2
 30 miespuolisesta luovuttajasta, joiden ikä oli 1 viikko - 1
 kuukausi, ja ne ostettiin American Type Culture Collect-
 ionista (Rockville MD). Fibroblastit kasvatettiin tihey-
 teen, joka oli noin 90 % yhteensulautuneesta kasvustosta,
 10 % naudan sikiöseerumia (FBS, Gibco) sisältävässä alus-
 35 tassa 60 mm:n maljoissa. Niitä inkuboitiin 24 tuntia ennen

määrityksen tekemistä lämpötilassa 37 °C lipoproteiinitto-
 massa alustassa (valmistettu säätämällä FBS-liuoksen ti-
 heys arvoon 1,21 g/ml KBr:lla ja poistamalla lipoproteiinit
 ultrasentrifugoimalla kiihtyvyydellä 100 000·g 16 tuntia
 5 lämpötilassa 5 °C). Fibroblastit pestiin kahdesti seeru-
 mittomalla alustalla (Modified Eagle's Medium, Gibco) ja
 inkuboitiin tutkittavan yhdisteen kanssa, jota oli liuo-
 tettu etanoliin loppupitoisuuksiksi 10^{-6} - 10^{-12} mol/l. Sit-
 10 ten lisättiin natrium-2-[^{14}C]-asetaattia (New England Nu-
 clear, ominaisaktiivisuus 50 Ci/mol) ja soluja inkuboi-
 tiin 2 tuntia lämpötilassa 37 °C. Sitten ne laitettiin
 jäähauteeseen, pestiin kolmesti fosfaattipuskuroidulla
 fysiologisella suolaliuoksella (PBS, pH 7,4), raaputettin
 15 irti maljalta ja dispergoitiin PBS:ään(0,5 ml). Kun oli
 otettu näyte proteiinimääritystä varten, lisättiin kan-
 tajakolesterolia (250 µg), lanosterolia (250 µg) ja [^3H]-
 kolesterolia (New England Nuclear, 20 000 halkeamista/min,
 52 Ci/mmol). Suspensiot saippuoitiin lisäämällä yhtä suuri
 20 tilavuus liuosta, joka sisälsi 15 % KOH:a 90-%:isessa eta-
 nolissa (15 g KOH:a 100 ml:ssa etanolin ja veden seosta
 suhteessa 90:10) ja inkuboitiin 2 tuntia lämpötilassa
 80 °C. Saippuointituotteet uutettiin sitten neljästi kak-
 sinkertaisella tilavuudella petrolieetteriä, haihdutet-
 tiin kuiviin N_2 :n avulla, liuotettiin heksaaniin (200 µl)
 25 ja fraktioitiin 120 µl TLC:llä silikageeli H -levyllä
 (250 µ, Analtech) 25 % etyyliasetaattia ja 75 % heksaania
 sisältävässä liuotinseoksessa. Levyt kuivattiin, käsitel-
 tiin I_2 -höyryllä, raaputettiin autenttisia kolesteroli-,
 lanosteroli-, skvaleenioksidi- ja skvaleeninäytteitä vas-
 30 taavat alueet irti levyiltä ja mitattiin radioaktiivisuus
 käyttämällä nestetuikespektrofotometriä Beckman LS-5000
 TA. Aktiivisuus ilmoitettiin halkeamisina minuutissa pro-
 teiinimilligrammaa ja tuntia kohden ja IC_{50} -arvot määri-
 tettiin graafisesti.

Tulokset:

Testattiin (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaanin ja sen dihydrokloridisuolan vaikutus kolesterolisynteesiin noudattamalla seuraavaa menettelyä ja käyttämällä pitoisuuksia 10^{-12} - 10^{-6} mol/l (kolme rinnakkaismäärittystä).

Kumpikin yhdiste esti kolesterolin synteesiä 2-[^{14}C]-asetaatista käytettäessä ihmisen fibroblasteja inhiboimalla lanosterolin ja/tai dihydrolanosterolin demetylaatiota. Vapaan emäksen ja dihydrokloridisuolan IC_{50} -arvojen havaittiin olevan 0,09 nmol/l ja vastaavasti 0,2 nmol/l. Kummankin yhdisteen havaittiin olevan myös ketokonatsolia (IC_{50} 48 nmol/l) tehokkaampi kolesterolisynteesin inhiboinnissa.

Esimerkki 19*In vivo* -määritykset

Kahdeksalle Lak:LVG(SYR)-uroshamsterille, joiden paino oli 90 - 110 g, annettiin tutkittavaa yhdistettä propyleeniglykolissa (0,5 ml) letkun kautta kerran vuorokaudessa 3 tai 14 päivän ajan. Eläimet pidettiin ravinnotta lopetusta edeltävä yö ja niistä otettiin verinäytteet joko sydänpistolla nembutaalinukutuksessa tai silmäkuopan takaisesta ontelosta kevyessä eetterinukutuksessa. Otettiin talteen seerumi ja se säilytettiin lämpötilassa $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ analysointiin asti.

Määritettiin seerumin kokonaiskolesterolipitoisuudet käyttämällä joko (a) entsymaattista välineistöä, jonka toimitti Sigma Chemical Company (menettely nro 352), sekoittamalla näytteet ynnä reagenssit 96-syvennyksisissä ELIZA-maljoissa ja mittaamalla optinen tiheys aallonpituudella 490 nm maljoille sopivalla mittauslaitteella, jonka toimitti Molecular Devices (vaihtelukerroin 2 %), tai (b) entsymaattista reagenssivälineistöä, jonka toimitti Pharma-

cia Diagnostics ja jota käytettiin Gemini-pienoisentrifugianalysaattorissa (vaihtelukerroin 3,5 %).

Tulokset:

Testattuna hamsterilla 3 päivän ajan (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaani alensi kolesterolipitoisuuksia 63 % vuorokausiannoksen ollessa 100 mg/kg. Testattuna 14 päivää kestäväällä kokeella sama yhdiste alensi kolesterolipitoisuuksia merkitsevästi kaikilla tutkituilla annoksilla (esimerkiksi 5, 10, 25, 50, 75 ja 100 mg/kg vuorokaudessa). Yhdisteen osoitettiin myös olevan tehokkaampi kuin ketokonatsoli, joka ei vaikuttanut merkitsevästi kolesterolipitoisuuksiin vuorokausiannoksen ollessa 50 mg/kg.

(2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaanin dihydrokloridisuolan aktiivisuuden havaittiin olevan 14 päivää kestäneessä testissä yhtä suuri kuin vapaan emäksen kaikilla vuorokausiannoksilla 5 - 100 mg/kg. Kävi kuitenkin ilmi, että suola oli aktiivisempi kuin vapaa emäs vuorokausiannoksen ollessa 125 mg/kg. Suolan havaittiin myös olevan vähintään 3 kertaa tehokkaampi kuin ketokonatsoli.

Esimerkki 20

25 Toksisuus

Laskimonsisäisesti: Viidelle uros- ja viidelle naarashiirelle annettiin yksi annos (30 mg/kg) (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyllitio)metyyli-1,3-dioksolaanidihydrokloridia. Kuolemantapauksia ei esiintynyt eikä myöskään hoitoon liittyviä painomuutoksia eikä kuoleman jälkeen tehdyssä tutkimuksessa havaittavia muutoksia.

Oraalisesti: Viidelle uros- ja viidelle naarashiirelle annettiin yksi annos (500 mg/kg) (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-

(4-aminofenyyylitio)metyyli-1,3-dioksolaanidihydrokloridia. Kuolemantapauksia ei esiintynyt eikä myöskään hoitoon liittyviä painomuutoksia eikä kuoleman jälkeen tehdyssä tutkimuksessa havaittavia muutoksia.

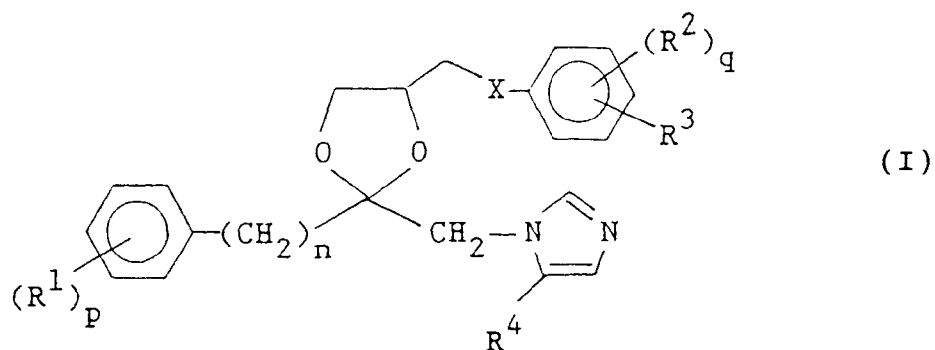
- 5 Vaikka tätä keksintöä on kuvattu viitaten sen erityissuoritusmuotoihin, ammattimiesten pitäisi ymmärtää, että siihen voidaan tehdä erilaisia muutoksia ja käyttää vastineita poikkeamatta keksinnön todellisesta hengestä ja sen suoja-alan piiristä. Lisäksi voidaan tehdä monia muunnoksia kulloisenkin tilanteen, materiaalin, ainekoostumuksen, menetelmän tai sen yhden tai useamman vaiheen sovit-
10 tamiseksi yhteen tämän keksinnön päämäärän, hengen ja suoja-alan kanssa. Kaikki tällaiset muunnokset on tarkoitettu kuuluviksi liitteenä olevien patenttivaatimusten mukaisen
15 suoja-alan piiriin.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen yhdis-
teen valmistamiseksi, jolla on kaava

5

10



15 jossa

n on 2 tai 3;

p on 0, 1 tai 2;

q on 0, 1 tai 2;

X on happi tai $S(O)_t$, jossa t on 0, 1 tai 2;

20 kukin R^1 on itsenäisesti halogeeni tai alempi alkyyl-
li-, alempi alkoksi- tai trifluorimetyyliryhmä;

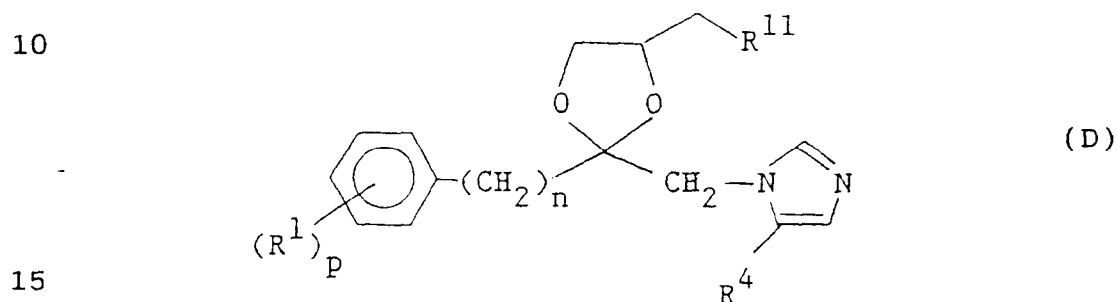
kukin R^2 on itsenäisesti halogeeni tai alempi alkyyl-
liryhmä;

R^3 on nitroryhmä tai ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety
25 tai alempi alkyyliryhmä ja R^6 on vety, alempi alkyyliryhmä,
alempi alkyylisulfonyyliryhmä tai ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on
happi tai rikki ja R^7 on vety, alempi alkyyliryhmä, alempi
alkoksiryhmä tai ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety tai alempi
alkyyli- ja R^9 on vety, alempi alkyyliryhmä tai alempi
30 alkoksikarbonyyliryhmä, tai R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä
 $N:n$ kanssa pyrrolidinyyli-, piperidinyyli-, morfolinyyli-,
tiomorfolinyyli- tai piperatsinyyliryhmän, joka viimeksi
mainittu on mahdollisesti substituoitu 4-asemaan liitty-
neellä ryhmällä $-C(O)R^{10}$, jossa R^{10} on vety tai alempi al-
35 kyyli-, alempi alkoksi- tai aminoryhmä; ja

R^4 on vety tai alempi alkyyliryhmä, edellyttäen, että kun X on happi, R^7 ei ole alempi alkoksi, eivätkä R^5 ja R^6 yhdessä N:n kanssa muodosta pyrrolidino- tai piperidinoryhmää, yksittäisenä stereoisomeerina tai sellaisten seoksena tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolanaan,

t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jolla on kaava



jossa

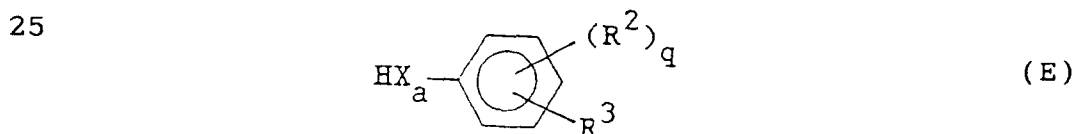
n on 2 tai 3;

20 p on 0, 1 tai 2;

R^4 on vety tai alempi alkyyliryhmä; ja

R^{11} on lähtevä ryhmä,

saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



jossa

30 q on 0, 1 tai 2;

X_a on happi tai rikki;

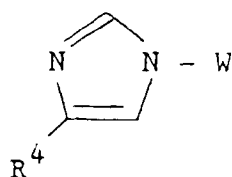
kukin R^2 on itsenäisesti halogeeni tai alempi alkyyliryhmä;

R^3 on nitroryhmä tai ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^6 on vety, alempi alkyyliryhmä,

35

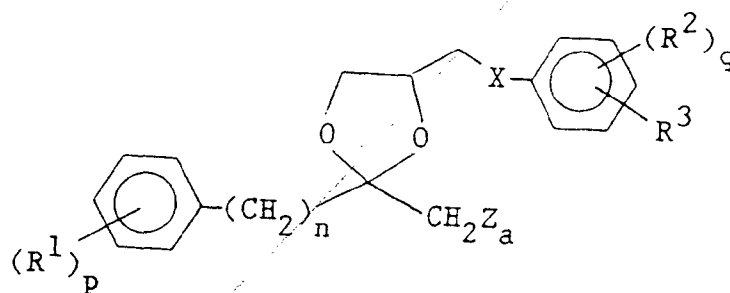
alempi alkyylisulfonyyliryhmä tai ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi tai rikki ja R^7 on vety, alempi alkyyliryhmä, alempi alkoksiryhmä tai ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^9 on vety, alempi alkyyliryhmä tai alempi alkoksikarbonyyliryhmä, tai R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä N:n kanssa pyrrolidinyyli-, piperidinyyli-, morfolinyyli-, tiomorfolinyyli- tai piperatsinyyliryhmän, joka viimeksi mainittu on mahdollisesti substituoitu 4- asemaan liittyneellä ryhmällä $-C(O)R^{10}$, jossa R^{10} on vety tai alempi alkyyli-, alempi alkoksi- tai aminoryhmä, kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa X on happi tai $S(O)_t$, jossa t on 0 ja n, p, q, R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä määriteltäjiä; tai

~~(b) imidatsoli tai imidatsoli, jolla on kaava~~



(Bb)

jossa R^4 on alempi alkyyliryhmä ja W on suojaryhmä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



(G)

jossa

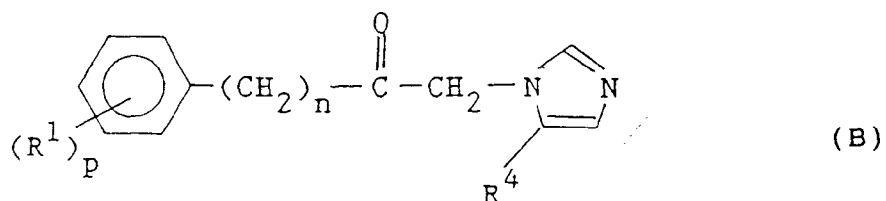
Z_a on bromi tai jodi;

X_a on happi tai rikki; ja

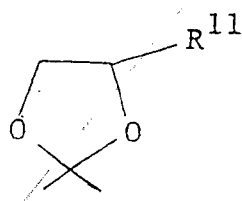
n, p, q, R^1 , R^2 ja R^3 ovat edellä määriteltäjiä, kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa X on happi

tai $S(O)_t$, jossa t on 0, 1 tai 2, ja n , p , q , R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä määriteltyjä; tai

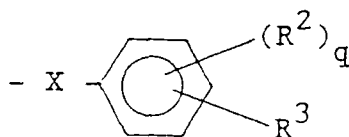
(c) yhdistettä, jolla on kaava



jossa n , p , R^1 ja R^4 ovat edellä määriteltyjä, tai sen yksinkertainen asetaali käsitellään yhdisteellä, jolla on kaava



tai diolilla, jolla on kaava $CH_2(OH)CH(OH)CH_2R^{11}$, tai sen yksinkertaisella asetaalilla, jolloin kaavoissa R^{11} on ryhmä



jossa X , R^2 , R^3 ja q ovat edellä määriteltyjä; tai
 (d) yhdiste, jolla on kaava I, jossa n , p , q , R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä määriteltyjä ja X on $S(O)_t$, jossa t on 0 tai 1, hapetetaan hapettavalla aineella kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa X on $S(O)_t$, jossa t on 1 (yhdisteestä, jossa t on 0) tai 2 (yhdisteestä, jossa t on 0 tai 1), ja n , p , q , R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä määriteltyjä; tai

35

(e) yhdiste, jolla on kaava I, jossa n , p , q , R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä määriteltyjä ja X on $S(O)_t$, jossa t on 1 tai 2, pelkistetään pelkistävällä aineella kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa X on $S(O)_t$,
 5 jossa t on 1 (yhdisteestä, jossa t on 2) tai 0 (yhdisteestä, jossa t on 1 tai 2), ja n , p , q , R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä määriteltyjä; tai

(f) yhdistettä, jolla on kaava I, jossa n , p , q , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä määriteltyjä, X on happi tai $S(O)_t$,
 10 jossa t on 0, 1 tai 2, ja R^3 on amino- tai mono(alempi alkyyli)aminoryhmä, käsitellään isotiosyanaatilla tai tio-syaanihapolla kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa t , n , p , q , X , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä määriteltyjä ja R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyli-ryhmä ja R^6 on ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on rikki ja R^7
 15 on ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety ja R^9 on vety, alempi alkyyli-ryhmä tai alempi alkoksikarbonyyli-ryhmä; tai

(g) yhdistettä, jolla on kaava I, jossa n , p , q , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä määriteltyjä, X on happi tai $S(O)_t$,
 20 jossa t on 0, 1 tai 2, ja R^3 on amino- tai mono(alempi alkyyli)aminoryhmä, käsitellään (alempi alkyyli)- tai (alempi alkoksikarbonyyli)isosyanaatilla tai isosyanaattisuolalla tai syaanihapolla kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa t , n , p , q , X , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä
 25 määriteltyjä ja R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyli-ryhmä ja R^6 on ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi ja R^7 on ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety ja R^9 on vety, alempi alkyyli-ryhmä tai alempi alkoksikarbonyyli-ryhmä; tai

(h) yhdistettä, jolla on kaava I, jossa n , p , q , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä määriteltyjä, X on happi tai $S(O)_t$,
 30 jossa t on 0, 1 tai 2, ja R^3 on amino- tai mono(alempi alkyyli)aminoryhmä, käsitellään asyloivalla tai sulfonyloivalla aineella kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa t , n , p , q , X , R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä määriteltyjä ja R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi
 35 alkyyli-ryhmä ja R^6 on alempi alkyyli-sulfonyyli-ryhmä tai

ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on rikki tai happi ja R^7 on vety, alempi alkyyliryhmä, alempi alkoksiryhmä tai ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 ja R^9 ovat itsenäisesti alempia alkyyliryhmiä; tai

5 *g* (i) yhdistettä, jolla on kaava I, jossa n, p, q, R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä määritellyjä, X on happi tai $S(O)_t$, jossa t on 0, 1 tai 2, ja R^3 on amino- tai mono(alempi alkyyli)aminoryhmä, ja jota on käsitelty fosgeenilla tai tiofosgeenilla tai niiden esiasteilla tai johdannaisilla, 10 käsitellään di(alempi alkyyli)amiinilla, alemmalla alkyyliaamiinilla tai alkanolilla kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa t, n, p, q, X, R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä määritellyjä ja R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^6 on ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa 15 Y on happi tai rikki ja R^7 on alempi alkoksiryhmä tai ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^9 on vety tai alempi alkyyliryhmä; tai

h (j) yhdistettä, jolla on kaava I, jossa t, n, p, q, X, R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä määritellyjä ja R^3 on ryhmä 20 $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä N:n kanssa piperatsinyyliryhmän, jonka 4-asema on substituoimaton, käsitellään asyloivalla aineella, isosyanaatilla tai isosyaanihapolla kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa t, n, p, q, X, R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä määritellyjä ja R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 ja R^6 muodostavat 25 yhdessä N:n kanssa piperatsinyyliryhmän, joka on substituoitu 4-asemaan liittyneellä ryhmällä $-C(O)R^{10}$, jossa R^{10} on vety tai alempi alkyyli-, alempi alkoksi- tai aminoryhmä; tai

30 *i* (k) yhdiste, jolla on kaava I, jossa t, n, p, q, R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä määritellyjä ja R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety ja R^6 on ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi tai rikki ja R^7 on ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety ja R^9 on alempi alkoksikarbonyyliryhmä, hydrolysoidaan kaavan I mu- 35 kaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa t, n, p, q, R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä määritellyjä ja R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jos-

sa R^5 on vety ja R^6 on ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi tai rikki ja R^7 on ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 ja R^9 ovat molemmat vetyjä; tai

(1) yhdiste, jolla on kaava I, jossa t, n, p, q, X, R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä määriteltäviä ja R^3 on nitroryhmä, pelkistetään sopivalla pelkistimellä kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa t, n, p, q, X, R^1 , R^2 ja R^4 ovat edellä määriteltäviä ja R^3 on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety ja R^6 on vety tai ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi ja R^7 on vety tai alempi alkyyliryhmä; tai

~~(m) yhdiste, jolla on kaava I, jossa t, n, p, q, X,~~
 R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä määriteltäviä ja Y on happi,
 "tio'ointireagenssilla" kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa t, n, p, q, X, R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat
 edellä määriteltäviä ja Y on rikki; tai

(n) kaavan I mukaisen yhdisteen muodostama seos jaetaan optisesti aktiivisiksi aineosikseen (resolvoidaan) eri stereoisomeerien aikaansaamiseksi; tai

(o) kaavan I mukaisen yhdisteen muodostama seos jaetaan cis- ja trans-stereoisomeereiksi; tai

(p) kaavan I mukaisen yhdisteen vapaa emäsmuoto käsitellään orgaanisella tai epäorgaanisella hapolla sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan muodostamiseksi; tai

(q) kaavan I mukaisen yhdisteen suola muunnetaan vapaaksi emäkseksi tai toiseksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa diokso-
 laanirenkaan 2-asemassa sijaitsevalla hiiliatomilla on S-konfiguraatio.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa n on 2, q on 0 ja R^4 on vety.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa R^3 on liittynyt 4-asemaan ja on ryhmä $-N(R^5)R^6$, jossa R^5 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^6 on vety, alempi alkyyliryhmä,

alempi alkyylisulfonyyliryhmä tai ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi tai rikki ja R^7 on vety, alempi alkyyliryhmä, alempi alkoksiryhmä tai ryhmä $-N(R^8)R^9$, jossa R^8 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R^9 on vety, alempi alkyyliryhmä tai alempi alkoksikarbonyyliryhmä.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa R^1 on kloori, fluori, metyyli- tai metoksyyliryhmä.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa R^5 on vety ja R^6 on vety tai ryhmä $-C(Y)R^7$, jossa Y on happi ja R^7 on vety, alempi alkyyliryhmä tai alempi alkoksiryhmä.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa p on 1, t on 0 ja R^1 on 4-asemassa sijaitseva kloori.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksen 7 mukaisen yhdisteen cis-enantiomeeri, jossa R^6 on vety, ts. (2S,4S)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaani, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, erityisesti dihydrokloridisuola.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksen 8 mukainen yhdiste yhdessä vastaavan (2R,4R)-cis-enantiomeerin kanssa, ts. ($\pm$)-cis-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaani, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksen 7 mukaisen yhdisteen trans-enantiomeeri, jossa R^6 on vety, ts. (2S,4R)-trans-2-[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofenyyli)metyyli-1,3-dioksolaani, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaati-
muksen 10 mukainen yhdiste yhdessä vastaavan (2R,4S)-
trans-enantiomeerin kanssa, ts. (±)-trans-2-[2-(4-kloori-
5 fenyyli)etyyli]-2-(imidatsol-1-yyli)metyyli-4-(4-aminofe-
nyylitio)metyyli-1,3-dioksolaani, tai sen farmaseuttisesti
hyväksyttävä suola.

TUTKIMUSRAPORTTI

KĀĀNNĀ!

