

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 852319 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **852319**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)

C07C233/52

C07C233/63

C07C235/14

C07C235/40

C07C235/36

C07C237/04

C07C323/22

C07D209/18

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **11.06.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **11.06.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **13.12.1985**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

12.06.1984 JP 119000/84

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Ono Pharmaceutical Co, Ltd, No 14, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka, Japan, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Miyake, Hajimu, Japan, JAPANI, (JP)

2 • Okegawa, Tadao, Japan, JAPANI, (JP)

3 • Kawasaki, Akiyoshi, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

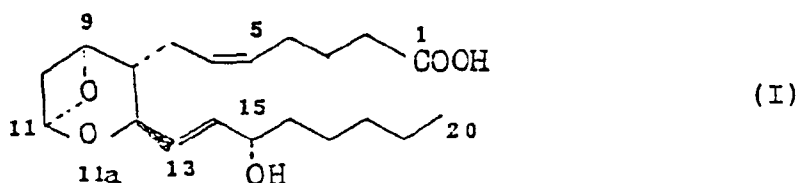
13-atsa-14-okso-tromboksani A2-analogeja.

13-aza-14-oxo-tromboxan A2-analoger.

13-atsa-14-okso-tromboksaani A_2 -analogeja

Tämä keksintö koskee uusia 13-atsa-14-okso-TXA₂-analogeja. Erityisesti tämä keksintö koskee (1) uusia
 5 13-atsa-14-okso-TXA₂-analogeja, jotka ovat tromboksaani A₂:n (TXA₂) antagonisteja, (2) menetelmiä niiden valmistamiseksi sekä (3) lääkettä (mukaan lukien ennaltaehkäisy) tromboksaani A₂:n aiheuttamiin sairauksiin, joka lääke sisältää mainittuja analogeja tai analogia tehoaineena
 10 (-aineina).

Hamberg et al. havaitsivat 1975 pysymättömän välituotteen muutettaessa verihiutaleissa prostaglandiini G₂ hemiasetaalijohdannaiseksi (Proc. Nat. Acad. Sci. USA, vol. 72, n:o 8, s. 2994 (1975)). Välituotetta kutsutaan
 15 tromboksaani A₂:ksi ja sille on ehdotettu rakenne

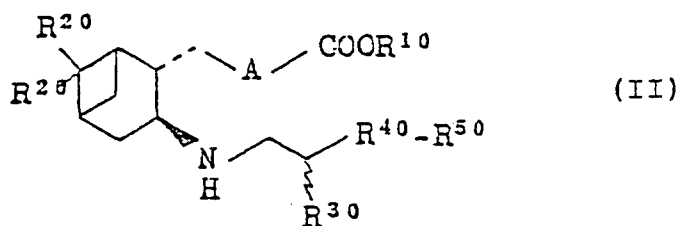


20

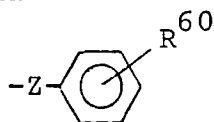
On havaittu, että TXA₂:lla on erilaisia biologisia vaikutuksia, se mm. aggregoi verihiutaleita, supistaa aorttaa ja muodostaa trombeja, ja siten sitä pidetään eräänä
 25 syynä sairauksiin kuten tulehdukset, trombit ja sydäninfarkti.

TXA₂:n antagonisteiksi on ehdotettu yhdisteitä, jotka ovat TXA₂-analogeja, esim. yhdisteitä, joissa 11a- ja 9,11-epoksiasemien happiatomit on korvattu hiiliato-
 30 meilla (ks. japanilainen patentti Kokai n:o 55-143930) ja yhdisteitä, joissa on pinaaniranka (Proc. Nat. Acad. Sci. USA, vol. 76, n:o 6, s. 2566 (1979)).

Hamanaka et al. ovat hiljattain ehdottaneet sarjaa 13-atsa-TXA₂-analogeja, joissa 13-asemassa oleva hiili-
 35 atomi on korvattu typpiatomilla (ks. japanilaiset patentit Kokai n:o 57-108046, 57-24338, 58-13548 ja 58-13551, ts. Euroopan patentti n:o 0044700 tai US-patentti n:o 4 389 413) ja jotka ovat yleistä kaavaa



jossa A on (I) $-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-$, (II) $\text{cis-CH=CH}-(\text{CH}_2)_m-$,
 (III) $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$ tai (IV) $-\text{CH=CH}-\text{C}_6\text{H}_4-$ (joissa m on
 kokonaisluku 1-6, kaksoissidos kaavassa (IV) on E, Z tai
 10 EZ ja fenyleeniryhmä on o-, m- tai p-fenyleeniryhmä),
 R^{10} on vetyatomi tai suora tai haarautunut, 1-12 hiili-
 atomia sisältävä alkyyliryhmä, jokainen R^{20} on vetyatomi
 tai metyyliryhmä, R^{30} on hydroksiryhmä tai vetyatomi,
 R^{40} on sidos tai suora tai haarautunut, 1-5 hiiliatomia
 15 sisältävä alkyleeniryhmä, ja R^{50} on (I) 1-8 hiiliatomia
 sisältävä alkyyli-, alkoksi- tai alkyylitioriryhmä,
 (II) 4-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli- tai syklo-
 alkyylitioriryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu
 vähintään yhdellä suoralla tai haarautuneella, 1-8 hiili-
 20 atomia sisältävällä alkyyliryhmällä, tai (III) ryhmä, joka
 on yleistä kaavaa



(jossa Z on sidos, happiatomi tai rikkiatomi ja R^{60} on
 vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksiryhmä, suora tai haa-
 rautunut, 1-5 hiiliatomia sisältävä alkyyli- tai alkoksi-
 ryhmä, trihalogeenimetyyli, aminoryhmä tai 1-5 hiili-
 atomia sisältävä monoalkyyliamino- tai dialkyyliamino-
 30 ryhmä, ja 15-aseman hiiliatomiin liittyvä aaltoviiva
 ($\sim$) kuvaa α - tai β -konfiguraatiota (ts. S- tai R-kon-
 figuraatiota) tai niiden seosta (ts. RS), kuitenkin niin,
 että R^{50} ei saa olla alkoksi-, alkyylitio-, sykloalkyyli-
 oksi- tai sykloalkyyliitioriryhmä, kun R^{30} on hydroksi-
 35 ryhmä ja R^{40} on sidos).

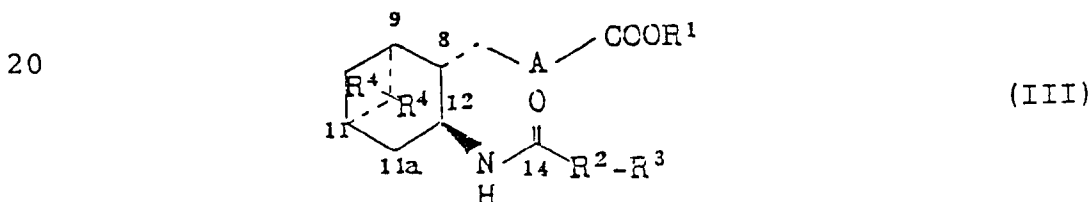
Esillä olevat keksijät ovat onnistuneet synteti-

soimaan uusia tromboksaanianalogeja, joissa 13-atsatromboksaanianalogeihin verrattuna aminohapporakenne (molekyy-
lissä karboksyylihapo ja aminoryhmä) on muunnettu korvaa-
malla 13-atsatromboksaanianalogeissa 13-asemassa oleva
5 sekundaarinen amiini amidilla.

Käsiteltävänä olevan keksinnön yhdisteet (13,14-
amidiyhdisteet) ovat odottamattomia, uuden kemiallisen
rakenteen omaavia yhdisteitä.

Lisäksi on voitu osoittaa, että 13-atsatromboksaani-
10 analogeihin verrattuna käsiteltävänä olevat yhdisteet ovat
farmaseuttisessa formulaatissa huomattavasti edullisempia
(mm. liukoisuutensa vuoksi) kuin 13-atsatromboksaanianalo-
git ja ne ovat yhtä hyviä TXA₂:n antagonistejä. Näiden
seikkojen nojalla esillä olevat keksijät ovat päätyneet
15 käsiteltävänä olevaan keksintöön.

Käsiteltävänä oleva keksintö muodostuu siten
uusista 13-atsa-14-oksotromboksaanianalogeista, jotka
ovat yleistä kaavaa



(jossa A on (I) yleistä kaavaa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-$ oleva
25 ryhmä, (II) yleistä kaavaa $\text{cis-CH=CH}-(\text{CH}_2)_m-$ oleva ryhmä,
(III) yleistä kaavaa $-\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$ oleva ryhmä, (IV)
yleistä kaavaa $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-$ oleva ryhmä (joissa m on
kokonaisluku 1-6) tai (V) yleistä kaavaa $-\text{CH=CH}-\text{C}_6\text{H}_5$
oleva ryhmä; R¹ on vetyatomi tai suora tai haarautunut,
30 1-12 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä; R² on sidos tai
suora tai haarautunut, 1-10 hiiliatomia sisältävä alky-
leen- tai alkenyleeniryhmä, joka on substituoimaton tai
substituoitu vähintään yhdellä hydroksiryhmällä, amino-
ryhmällä, halogeeniatomilla tai fenyyli- tai fenyyli-
35 on (I) fenyyli-, fenoksi- tai fenyyli- tai fenyyli-ryhmä, joka on
substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä suoralla

tai haarautuneella, 1-6 hiiliatomia sisältävällä alkyyli- tai alkoksiryhmällä, halogeeniatomilla tai hydroksiryhmällä,

- (II) suora tai haarautunut, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyliryhmä, joka on substituomaton tai substituoitu vähintään yhdellä halogeeniatomilla tai hydroksiryhmällä,
- (III) 4-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli-, sykloalkyylioksi- tai sykloalkyyliitioryhmä, joka on substituomaton tai substituoitu vähintään yhdellä suoralla tai haarautuneella, 1-6 hiiliatomia sisältävällä alkyyliryhmällä, halogeeniatomilla tai hydroksiryhmällä,
- (IV) naftyyli-, indolyyli- tai indanyyliryhmä, tai
- (V) aminoryhmä, joka on substituomaton tai substituoitu vähintään yhdellä suoralla tai haarautuneella, 1-6 hiiliatomia sisältävällä alkyyliryhmällä; ja
- R^4 on vetyatomi tai metyyliryhmä, kuitenkin niin, että ryhmän R^2 hiiliatomi, joka liittyy ryhmään R^3 , ei saa olla substituoitu, kun R^3 on substituomaton tai substituoitu fenyylioksi-, fenyyliiti-, sykloalkyylioksi- tai sykloalkyyliitioryhmä, sekä näiden analogien syklodekstrieniklatraateista ja myrkyttömistä suoloista, joissa R^1 on vetyatomi; ja menetelmistä näiden valmistamiseksi; ja lääkkeestä (mukaanlukien ennaltaehkäisy) tromboksaani A_2 :n aiheuttamiin sairauksiin, joka lääke sisältää mainittuja analogeja tai analogia tehoaineena.

Kaava (III) esittää luonnonmuotoa, mutta ammattimiehelle on selvää, että kaavaan (III) sisällytetään luonnonmuodon enantiomeerinen muoto ja enantomeeristen muotojen ja luonnonmuotojen seokset.

Käsiteltävänä olevan keksinnön selityksen rakennekaavoissa, mm. kaavassa (III), kaikki stereokonfiguraatiosta (esim. asymmetrisestä hiilikaksoissidoksesta) johtuvat isomeerit sisältyvät kaavaan (III) tai vastaaviin kaavoihin.

Yleisessä kaavassa (III) yleistä kaavaa $-(CH_2)_m-$

olevan ryhmän esimerkkejä ovat metyleeni-, etyleeni-, trimetyyleeni-, tetrametyyleeni-, pentametyyleeni- ja heksametyleeniryhmä. Suositeltavia ovat trimetyyleeni- ja tetrametyleeniryhmä.

- 5 Yleisessä kaavassa (III) ryhmän R^1 1-12 hiiliatomia sisältävän alkyyli-ryhmän esimerkkejä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli-, pentyyli-, heksyyli-, heptyyli-, oktyyli-, nonyyli-, dekyyli-, undekyyli- ja dodekyyli-ryhmä sekä niiden isomeeriset ryhmät. Suositeltava
- 10 ryhmä R^1 on vetyatomi ja 1-4 hiiliatomia sisältävät alkyyli-ryhmät kuten metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli-, isobutyyli-, sek-butyyli ja tert-butyyliryhmä. Suositeltavin ryhmä R^1 on vetyatomi ja metyyli-ryhmä.

- Yleisessä kaavassa (III) ryhmän R^2 suoran tai
- 15 haarautuneen, 1-10 hiiliatomia sisältävän, substituotoman alkyleeniryhmän esimerkkejä ovat metyleeni-, etyleeni-, trimetyyleeni-, tetrametyyleeni-, pentametyyleeni-, heksametyyleeni-, heptametyyleeni-, oktametyyleeni-, nonametyyleeni- ja dekametyleeniryhmä ja niiden isomeeriset ryhmät. Suositeltava ryhmä R^2 on metyleeni-, etyleeni-, tri-
- 20 metyleeni-, tetrametyyleeni-, pentametyyleeni-, 1-metyylietyleeni-, 2-metyylietyleeni-, 2-metyylitrimetyyleeni-, 1-metyylitetrametyyleeni-, 3-metyylitrimetyyleeni-, 3-metyylitetrametyyleeni-, 4-metyylitetrametyyleeni-, 2,4-dime-
- 25 tyylitetrametyyleeni-, 1,1-dimetyylietyleeni-, 1,1-dimetyylitrimetyyleeni-, 1,1-dimetyylitetrametyyleeni-, 1,1-dimetyylipentametyyleeni- ja 2,2-dimetyylitrimetyyleeni-ryhmä.

- Yleisessä kaavassa (III) ryhmän R^2 suositeltavan
- 30 suoran tai haarautuneen, 1-10 hiiliatomia sisältävän alkyleeniryhmän, joka on substituoitu vähintään yhdellä hydroksiryhmällä, aminoryhmällä, halogeeniatomilla tai fenyyli-ryhmällä, esimerkkejä ovat 1-hydroksimetyyleeni-, 1-hydroksietyleeni-, 1-hydroksitrimetyyleeni-, 1-hydroksi-
- 35 tetrametyyleeni-, 1-hydroksipentametyyleeni-, 1-hydroksi-2-metyylietyleeni-, 1-hydroksi-3-metyylitrimetyyleeni-,

1-aminoetyleen-, 1-kloorimetyleen-, 1-kloorietyleeni- ja 2-fenyylitiotrimetyleeniryhmä.

Yleisessä kaavassa (III) ryhmän R^2 suoran tai haarautuneen, 2-10 hiiliatomia sisältävän alkenyleeni-ryhmän esimerkkejä ovat vinyleeni-, propenyleeni-, butenyleeni-, pentenyleeni-, heksenyleeni-, heptenyleeni-, oktenyleeni-, nonenyleeni- ja dekenyleeniryhmä ja niiden isomeeriset ryhmät. Suositeltava ryhmä on 1-metyyli-vinyleeni-, 1-butenyleeni- ja 2-butenyleeniryhmä.

Yleisessä kaavassa (III) R^2 voi suositeltavasti olla myös yksinkertainen sidos.

Yleisessä kaavassa (III) ryhmän R^3 kohdassa (I) mainitun fenyyli-, fenoksi- tai fenyyliorioryhmän, joka on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä suoralla tai haarautuneella, 1-6 hiiliatomia sisältävällä alkyyli- tai alkoksiryhmällä, halogeeniatomilla tai hydroksiryhmällä, suositeltavia ryhmiä ovat fenyyli-, 4-metoksifenyyli-, 4-metyylifenyyli-, 4-propyylifenyli-, 4-butyylifenyyli-, fenoksi-, fenyylioti-, 3-kloorifenyyli- ja 4-kloorifenyyli-ryhmä.

Yleisessä kaavassa (III) ryhmän R^3 kohdassa (II) mainitun 1-6 hiiliatomia sisältävän alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyli-ryhmän, joka on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä halogeeniatomilla tai hydroksiryhmällä, suositeltavia ryhmiä ovat metyyli-, kloorimetyyli-, 2-metyyli-1-propenyli- ja 1-propynyli-ryhmä.

Yleisessä kaavassa (III) ryhmän R^3 kohdassa (III) mainitun 4-7 hiiliatomia sisältävän sykloalkyyli-ryhmän esimerkkejä ovat syklobutyli-, syklopentyli-, sykloheksyyli- ja sykloheptyyli-ryhmä ja ryhmän R^3 kohdassa (III) mainitun 4-7 hiiliatomia sisältävän sykloalkyyli-, sykloalkyylioksi- tai sykloalkyyliorioryhmän, joka on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä suoralla tai haarautuneella, 1-6 hiiliatomia sisältävällä alkyyliryhmällä, halogeeniatomilla tai hydroksiryhmällä, suositeltavia ryhmiä ovat syklopentyli-, sykloheksyyli-,

3-butyyylisyklopentyyli-, 3-propyyylisyklopentyyli-,
1-hydroksisyklopentyyli-, syklopentyylioksi- ja syklo-
pentyyliitioryhmä.

Yleisessä kaavassa (III) ryhmänä R^3 suositeltava
5 on myös naftyyli-, indolyyli-, indanyyli-, propyyli-
amino- ja butyyliaminoryhmä.

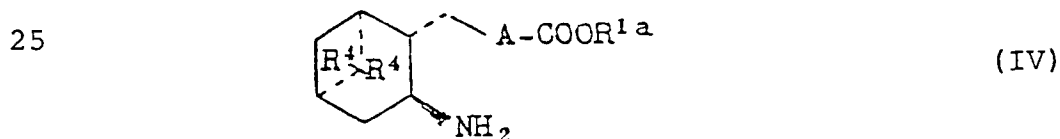
Yleisessä kaavassa (III) halogeeniatomina on esim.
fluori-, kloori-, jodi- ja bromiatomi. Suositeltava
halogeeniatomi on klooriatomi.

10 Kuitenkin niin, että ryhmän R^2 hiiliatomi, joka
liittyy ryhmään R^3 , ei saa olla substituoitu, kun R^3 on
substituoimaton tai substituoitu fenoksi-, fenyyli-
sykloalkyylioksi- tai sykloalkyyliitioryhmä.

Menetelmä käsiteltävänä olevan keksinnön valmis-
15 tamiseksi (1)

Käsiteltävänä oleva keksintö ei vain käsitä itse
yhdisteet, niiden syklodekstriiniklatraatit, niiden myr-
kyttömät suolat ja käytön ja käyttötavan, vaan myös mene-
telmiä niiden valmistamiseksi.

20 Käsiteltävänä olevan keksinnön mukaisesti käsi-
teltävänä olevan keksinnön yleisen kaavan (III) mukaiset
yhdisteet voidaan valmistaa antamalla amiinin, joka
on yleistä kaavaa



(jossa R^{1a} on suora tai haarautunut, 1-12 hiiliatomia
30 sisältävä alkyyliryhmä ja muut symbolit merkitsevät
kuten yllä), reagoida hapon kanssa, joka on yleistä
kaavaa



(jossa R^{2a} on sidos tai suora tai haarautunut, 1-10 hii-
35 liatomia sisältävä alkyleeni- tai alkenyleeniryhmä, joka
on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä

hydroksiryhmällä, bentsyylioksikarbonyyliaminoryhmällä, halogeeniatomilla tai fenyyli- tai fenyyliryhmällä ja muut symbolit merkitsevät kuten yllä) tai isosyanaatin kanssa, joka on yleistä kaavaa



(jossa R^5 on vetyatomi tai suora tai haarautunut, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä), muodostamaan amidi- (ureidi)sidos, ja haluttaessa poistetaan suojarahma (-ryhmät), esim. bentsyylioksikarbonyyliryhmä, ja/tai saippuoidaan.

Amidiseoksen muodostamisreaktiot ovat tunnettuja, esim.

- (A) menetelmä, jossa käytetään happoseka-anhydridiä,
- (B) menetelmä, jossa käytetään happohalogenidia,
- 15 (C) menetelmä, jossa käytetään DCC:tä (disykloheksyyli-karbodi-imidiä) jne.

Yllä mainittujen menetelmien tarkempi selostus:

(A) Menetelmä, jossa käytetään happoseka-anhydridiä, voidaan toteuttaa esim. siten, että annetaan yleistä
 20 kaavaa (V) olevan hapon reagoida happohalogenidin (pivaloyylikloridin, tosyylidikloridin, mesyylikloridin jne.) kanssa tai happojohdannaisen (etyyliklooriformiaatin, isobutyylidiklooriformiaatin jne.) kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa (kloroformissa, metyleenikloridissa,
 25 dietyylieetterissä, THF:ssä jne.) tertiaarisen amiinin (pyridiinin, trietyyliamiinin, pikoliinin jne.) läsnäollessa 0-40°C:ssa happoseka-anhydridiksi. Annetaan saadun happoseka-anhydridin ja yleistä kaavaa (IV) olevan amiinin reagoida inertissä orgaanisessa liuottimessa
 30 (yllä kuvatussa) 0-40°C:ssa.

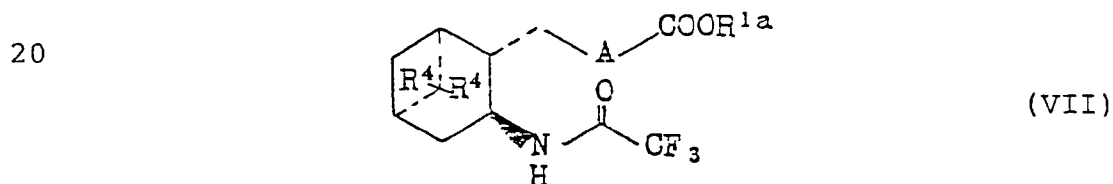
(B) Menetelmä, jossa käytetään happohalogenidia, voidaan toteuttaa esim. siten, että annetaan yleistä kaavaa (V) olevan hapon reagoida happohalogenidin (tionyylikloridin, oksalyylidikloridin jne.) kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa (yllä kuvatussa) tai
 35 ilman liuotinta -20°C:sta käytetyn liuottimen palautus-

lämpötilaan happohalogenidiksi. Annetaan saadun happo-
halogenidin ja yleistä kaavaa (IV) olevan amiinin reagoida
inertissä orgaanisessa liuottimessa (yllä kuvatussa)
tertiäärisen amiinin (yllä kuvatun) läsnäollessa tai
5 ilman sitä 0-40°C:ssa.

(C) Menetelmä, jossa käytetään DCC:tä, voidaan
toteuttaa esim. siten, että annetaan yleistä kaavaa (V)
olevan hapon reagoida yleistä kaavaa (IV) olevan amiinin
kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa (yllä kuva-
10 tussa) tai ilman liuotinta tertiäärisen amiinin (yllä
kuvatun) läsnäollessa tai ilman sitä DCC:tä käyttäen
0-40°C:ssa.

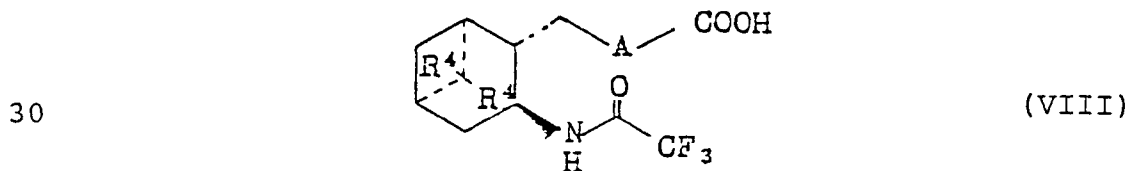
Yllä kuvatut reaktiot (A), (B) ja (C) toteutetaan
mieluiten inerttikaasukäytössä (argon, typpi jne.) vedet-
15 tömissä olosuhteissa.

Yleistä kaavaa (IV) oleva amiini voidaan valmistaa
saippuoimalla alla kuvatulla tavalla amidi, joka on
yleistä kaavaa



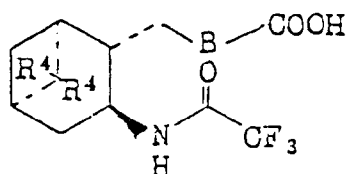
(jossa symbolit merkitsevät kuten yllä).

25 Yleistä kaavaa (VII) oleva amidi voidaan valmistaa
esteröimällä alla kuvatulla tavalla happo, joka on
yleistä kaavaa



(jossa kaikki symbolit merkitsevät kuten yllä).

Yleistä kaavaa (VIII) olevista yhdisteistä yhdis-
35 teet, jotka ovat yleistä kaavaa



(VIIIa)

5

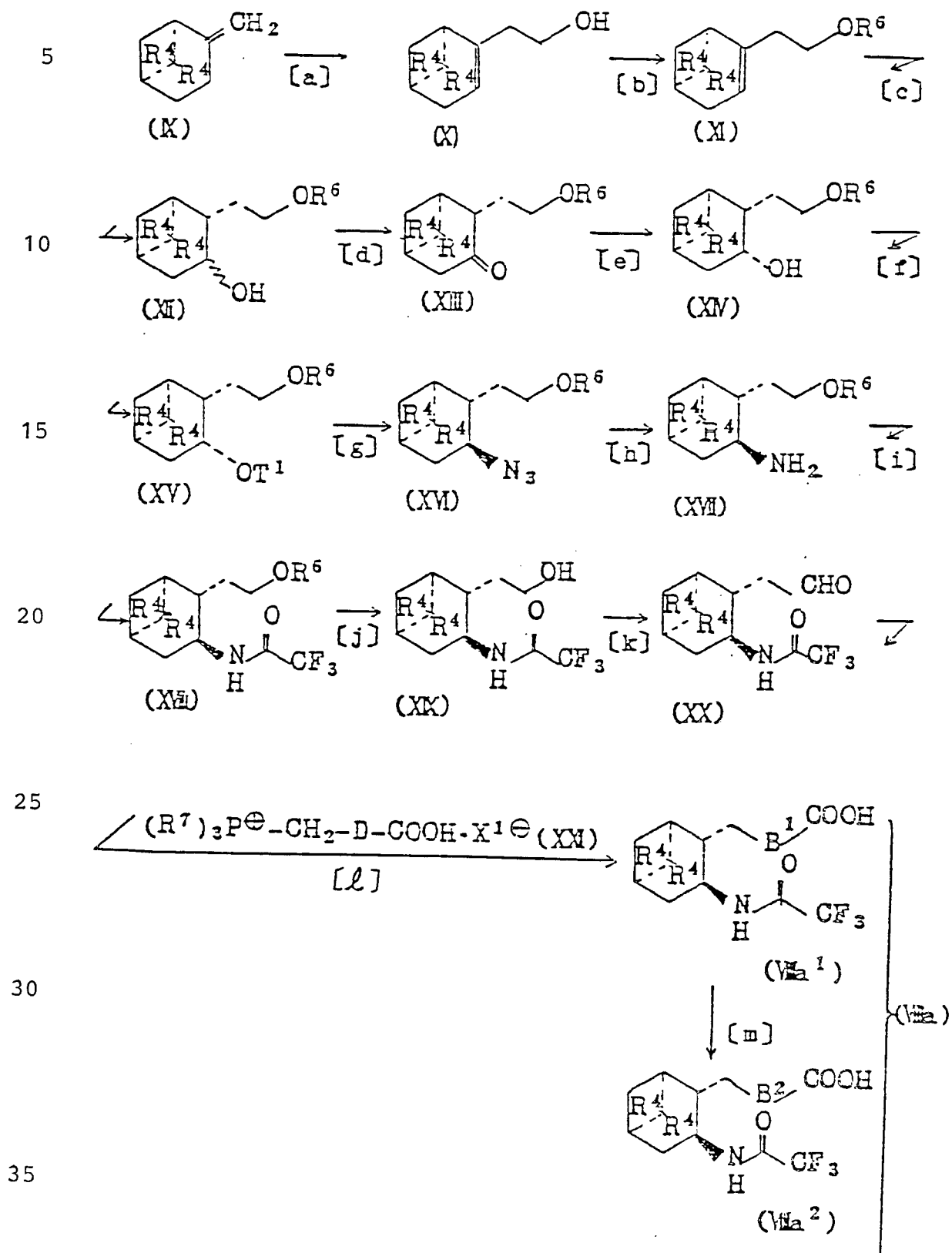
(jossa B on ryhmä, joka on (I) yleistä kaavaa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-$, (II) yleistä kaavaa $\text{cis-CH=CH}-(\text{CH}_2)_m-$ tai (III) yleistä kaavaa $-\text{CH=CH}-\text{C}_6\text{H}_4-$, ja muut symbolit merkitsevät kuten yllä), voidaan valmistaa alla kaaviossa

10 (A) esitetyn reaktiosarjan avulla.

Kaaviossa (A) symbolit merkitsevät seuraavasti tai kuten yllä:

- R^6 = tetrahydropyran-2-yyli-ryhmä, tetrahydrofuran-2-yyli-ryhmä tai 1-etoksietyyli-ryhmä
- 15 R^7 = fenyyliryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu suoralla tai haarautuneella, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliryhmällä tai 1-6 hiiliatomia sisältävällä alkyyl- tai alkoksiryhmällä
- T^1 = p-tolueenisulfonyyli-ryhmä tai metaanisulfonyyli-ryhmä
- 20 D = yleistä kaavaa $-(\text{CH}_2)_m-$ tai yleistä kaavaa $-\text{C}_6\text{H}_4-$ oleva ryhmä
- X^1 = halogeeniatomi
- B^1 = (I) yleistä kaavaa $\text{cis-CH=CH}-(\text{CH}_2)_m-$ tai (II) yleistä kaavaa $-\text{CH=CH}-\text{C}_6\text{H}_4-$ oleva ryhmä
- 25 B^2 = yleistä kaavaa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-$ oleva ryhmä.

Kaavio (A)



Kaavion (A) jokainen vaihe voidaan toteuttaa sinänsä tunnetuin menetelmin. Seuraavassa vaiheet esitetään pääpiirteittäin:

Vaihe (a) on additioreaktio, joka toteutetaan esim. 5 siten, että kuumennetaan yleistä kaavaa (IX) olevaa yhdistettä ja paraformaldehydiä pommiputkessa.

Vaihe (b) on reaktio suojaryhmän liittämiseksi hydroksiryhmään ja se voidaan toteuttaa esim. siten, että käytetään 2,3-dihydropyraania, 2,3-dihydrofuraania 10 tai etyyliivinyylieetteriä inertissä orgaanisessa liuottimessa (metyleenikloridissa jne.) kondensointiaineen (esim. p-tolueenisulfonihapon) läsnäollessa.

Vaihe (c) on vetyborointi, joka voidaan toteuttaa esim. siten, että käytetään diboraania ja vetyperoksidia 15 sopivassa inertissä orgaanisessa liuottimessa (tetrahydrofuraanissa jne.) alkalisisissa olosuhteissa.

Vaihe (d) on hapetusreaktio, joka voidaan toteuttaa esim. siten, että käytetään Jones-hapetusta kromihapolla, Collins-hapetusta tai Swern-hapetusta jne.

20 Vaihe (e) on pelkistysreaktio, joka voidaan toteuttaa esim. siten, että käytetään natriumboorihydridiä alkanolissa.

Vaihe (f) on hydroksiryhmän tosylointi- tai mesylointireaktio, joka voidaan toteuttaa esim. siten, että 25 käytetään p-tolueenisulfonyylikloridia tai metaanisulfonyylikloridia sopivassa inertissä orgaanisessa liuottimessa (metyleenikloridissa jne.) tertiäärin amiinin (trietyyliamiinin jne.) läsnäollessa.

Vaihe (g) on atsidointireaktio, joka voidaan 30 toteuttaa esim. siten, että käytetään natriumatsidia sopivassa orgaanisessa liuottimessa (HMPA:ssa jne.) samalla kuumentaen.

Vaihe (h) on pelkistysreaktio, joka voidaan toteuttaa esim. siten, että käytetään pelkistintä (litium- 35 alumiinihydridiä jne.) eetterissä samalla kuumentaen.

Vaihe (i) on reaktio suojaryhmän liittämiseksi

amiiniryhmään (esim. muuttamalla trifluoriasetyyliryhmäksi), joka voidaan toteuttaa esim. siten, että käytetään trifluoriasetanhydridiä sopivassa inertissä liuottimessa (metyleenikloridissa jne.) tertiaarisen amiinin (pyridiinin jne.) läsnäollessa.

Vaihe (j) on reaktio suojaryhmän poistamiseksi hydroksiryhmästä, joka voidaan toteuttaa esim. siten, että käytetään happoa (p-tolueenisulfonihappoa, etikkahappoa jne.) liuottimessa (metanolissa, vedessä jne.).

Vaihe (k) on hapetusreaktio, joka voidaan toteuttaa esim. siten, että käytetään hapetinta (oksalyyli-kloridia, rikkihappoanhydridi-pyridiinikompleksia jne.) sopivassa orgaanisessa liuottimessa (DMSO:ssa jne.).

Vaihe (l) on Wittig-reaktio, joka voidaan toteuttaa esim. siten, että annetaan yleistä kaavaa (XX) olevan anhydridin reagoida yleistä kaavaa (XXI) olevan Wittig-reagenssin sopivassa orgaanisessa liuottimessa (DMSO:ssa, dietyylieetterissä, tolueenissa jne.) $-50...80^{\circ}\text{C}$:ssa.

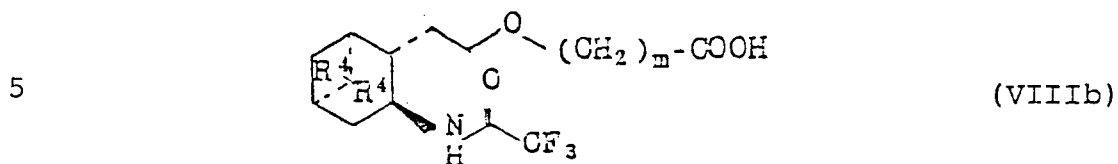
Vaihe (m) on pelkistysreaktio, joka voidaan toteuttaa esim. siten, että käytetään vetykaasua alkanolissa hydrauskatalyytin (palladiumhiilen, nikkelin jne.) läsnäollessa.

Yleistä kaavaa (XVII) olevat yhdisteet voidaan myös valmistaa yleistä kaavaa (XIII) olevista yhdisteistä oksimoimalla ja sitten pelkistämällä.

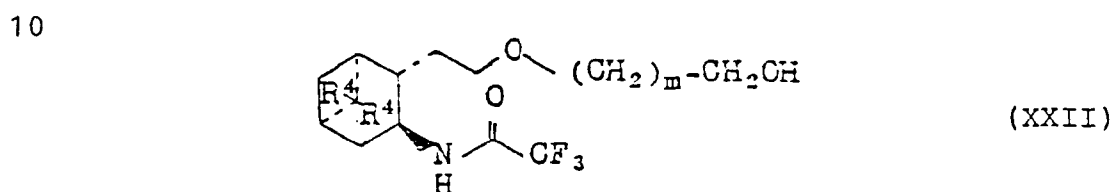
Oksimointi voidaan suorittaa esim. siten, että käytetään hydroksyyliamiinihydrokloridia jne. orgaanisessa liuottimessa (metanolissa jne.) emäksen (natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin, bariumkarbonaatin jne.) läsnäollessa samalla kuumentaa palautuslämpötilassa.

Pelkistys voidaan suorittaa esim. siten, että käytetään katalyyttiä (nikkeliä jne.) vetykehässä orgaanisessa liuottimessa (metanolissa jne.); käytetään litium-alumiinihydridiä orgaanisessa liuottimessa (dietyylieetterissä jne.) tai käytetään natriummetallia alkanolissa (propyylialkanolissa jne.) samalla kuumentaa palautuslämpötilassa.

Yleistä kaavaa (VIII) olevista yhdisteistä yhdisteet, jotka ovat yleistä kaavaa



(jossa kaikki symbolit merkitsevät kuten yllä) voidaan valmistaa hapettamalla yhdiste, joka on yleistä kaavaa

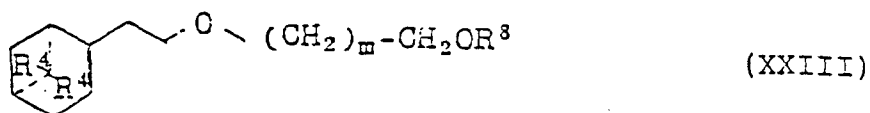


15 (jossa kaikki symbolit merkitsevät kuten yllä).

Hapetus voidaan suorittaa esim. käyttämällä samaa menetelmää kuin kaavion (A) vaiheessa (d).

Yleistä kaavaa (XXII) olevat yhdisteet voidaan valmistaa samojen reaktioiden avulla kuin vaiheissa

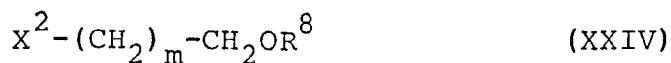
20 (c) - (j) käyttäen yhdistettä, joka on yleistä kaavaa



25

(jossa R^8 on tetrahydropyran-2-yyli-ryhmä, tetrahydrofuran-2-yyli-ryhmä tai 1-etoksietyyli-ryhmä ja muut symbolit merkitsevät kuten yllä) kaaviossa (A) kuvatun yleistä kaavaa (XI) olevan yhdisteen asemasta.

30 Yleistä kaavaa (XXIII) olevat yhdisteet voidaan valmistaa antamalla yleistä kaavaa (X) olevan yhdisteen reagoida yhdisteen kanssa, joka on yleistä kaavaa

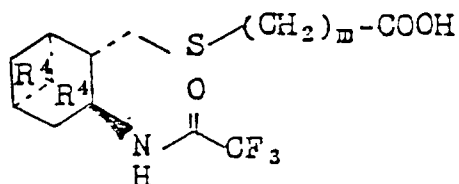


35

(jossa X^2 on halogeeniatomi ja muut symbolit merkitsevät kuten yllä).

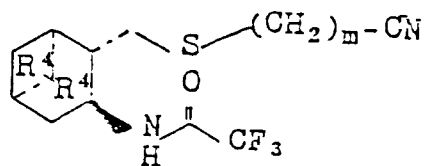
Reaktio on sinänsä tunnettu ja se voidaan toteuttaa esim. emäksen (natriumhydridin jne.) läsnäollessa sopivassa orgaanisessa liuottimessa (DMSO:ssa jne.).

Yleistä kaavaa (VIII) olevista yhdisteistä yhdisteet, jotka ovat yleistä kaavaa



(VIIIc)

(jossa kaikki symbolit merkitsevät kuten yllä) voidaan valmistaa hydrolysoimalla yhdiste, joka on yleistä kaavaa



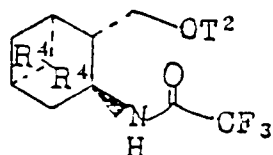
(XXV)

(jossa kaikki symbolit merkitsevät kuten yllä) ja lisäksi voidaan haluttaessa liittää suojaryhmä aminoryhmään (esim. muuttaa se trifluoriasetyyliryhmäksi).

Syanoryhmän hydrolyysi karboksiryhmäksi on tunnettu reaktio, joka voidaan toteuttaa esim. siten, että käytetään emästä (kaliumhydroksidia jne.) orgaanisessa, poolisessa, korkean kiehumispisteen omaavassa liuottimessa (etyleeniglykolissa jne.).

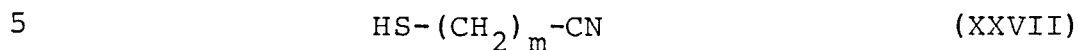
Reaktio suojaryhmän synnyttämiseksi aminoryhmään voidaan toteuttaa esim. siten, että käytetään samaa menetelmää kuin kaavion (A) vaiheessa (i).

Yleistä kaavaa (XXV) olevat yhdisteet voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, joka on yleistä kaavaa



(XXVI)

(jossa T^2 on p-tolueenisulfonyyliryhmä tai metaanisulfonyyliryhmä ja muut symbolit merkitsevät kuten yllä) reagoida yhdisteen kanssa, joka on yleistä kaavaa

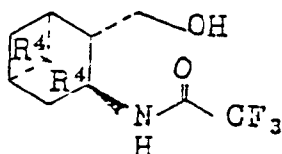


(jossa kaikki symbolit merkitsevät kuten yllä).

Reaktio on sinänsä tunnettu ja se voidaan toteuttaa esim. emäksen (natriumhydridin jne.) läsnäollessa
10 sopivassa orgaanisessa liuottimessa (DMSO:ssa, 1,2-dime-
toksietaanissa jne.).

Yleistä kaavaa (XXVI) olevat yhdisteet voidaan valmistaa tosyloimalla tai mesyloimalla hydroksiryhmä
yhdisteessä, joka on yleistä kaavaa

15

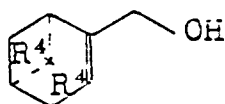


(XXVIII)

20 (jossa kaikki symbolit merkitsevät kuten yllä).

Reaktio voidaan toteuttaa esim. käyttämällä samaa menetelmää kuin kaavion (A) vaiheessa (f).

Yleistä kaavaa (XXVIII) voidaan valmistaa samojen reaktioiden avulla kuin vaiheissa (b) - (j) käyttäen
25 yhdistettä, joka on yleistä kaavaa



(XXIX)

30 (jossa kaikki symbolit merkitsevät kuten yllä) yleistä kaavaa (X) olevan yhdisteen asemasta.

Menetelmä käsiteltävänä olevan keksinnön valmistamiseksi (2)

Käsiteltävänä olevan keksinnön yleistä kaavaa (III)
35 olevat yhdisteet voidaan myös valmistaa alla kaaviossa (B) esitetyn reaktiosarjan avulla, jollei valmistus

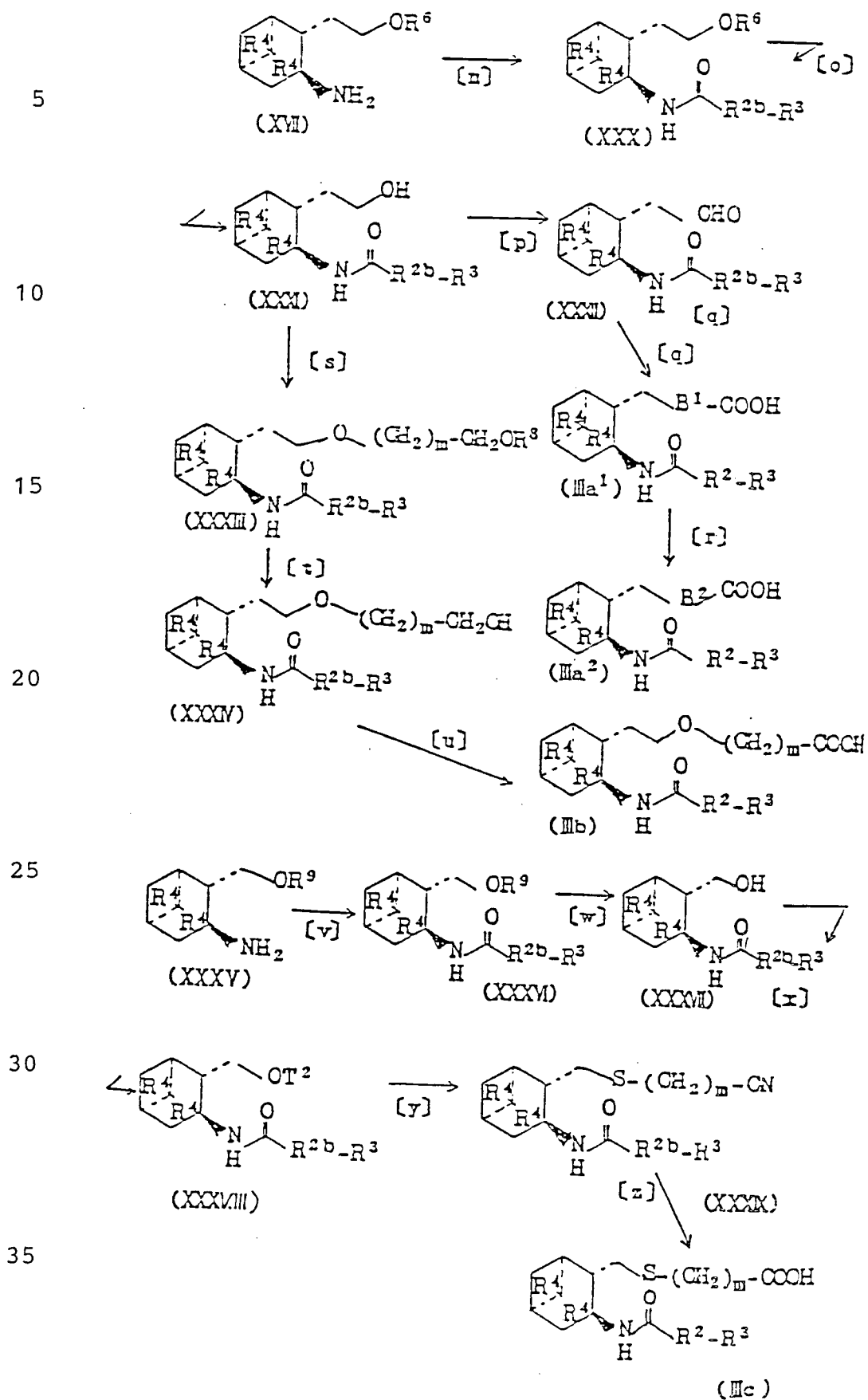
tapahdu yllä kuvatun valmistusmenetelmän (1) avulla.

Kaaviossa (B) symbolit merkitsevät seuraavasti

tai kuten yllä:

- R^{2b} = sidos, suora tai haarautunut alkyleeni- tai alkeny-
5 leeniryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu
vähintään yhdellä suojatulla hydroksiryhmällä (esim.
tetrahydropyran-2-yylioksiryhmällä, tetrahydrofuran-2-
yylioksiryhmällä tai 1-etoksietyyliryhmällä), suojatulla
aminoryhmällä (esim. bentsyylioksikarbonyyliaminoryhmällä),
10 halogeeniatomilla tai fenyylioryhmällä.
 R^9 = tetrahydro-2-yyli-ryhmä, tetrahydrofuran-2-yyli-ryhmä
tai 1-etoksietyyli-ryhmä.

Kaavio (B)



Kaavion (B) jokainen vaihe voidaan toteuttaa sinänsä tunnetuin menetelmin. Seuraavassa vaiheet esitetään pääpiirteittäin.

Vaiheet (n) ja (v) ovat reaktioita vastaavien aminosidosten muodostamiseksi, jotka voidaan toteuttaa esim. siten, että käytetään samoja yllä kuvattuja menetelmiä yleistä kaavaa (III) olevien yhdisteiden saamiseksi yleistä kaavaa (IV) olevista yhdisteistä ja vastaavasti yleistä kaavaa (V) olevista yhdisteistä.

Vaiheet (o), (p), (q) ja (r) voidaan toteuttaa esim. siten, että käytetään vastaavasti samoja menetelmiä kuin yllä kuvatun kaavion (A) vaiheissa (j), (k), (l) ja (m).

Vaihe (s) on additioreaktio, joka voidaan toteuttaa esim. siten, että käytetään samaa yllä kuvattua menetelmää yleistä kaavaa (XXIII) olevien yhdisteiden saamiseksi yleistä kaavaa (X) olevista yhdisteistä ja yleistä kaavaa (XXIV) olevista yhdisteistä.

Vaiheet (t) ja (u) voidaan toteuttaa esim. siten, että käytetään vastaavasti samoja menetelmiä kuin yllä kuvatun kaavion (A) vaiheissa (j) ja (d).

Vaiheet (w) ja (x) voidaan toteuttaa esim. siten, että käytetään vastaavasti samoja menetelmiä kuin yllä kuvatun kaavion (A) vaiheissa (j) ja (f).

Vaiheet (y) ja (z) voidaan toteuttaa esim. siten, että käytetään samaa menetelmää, jolla saadaan yleistä kaavaa (VIIIC) olevat yhdisteet yleistä kaavaa (XXVI) olevista yhdisteistä ja yleistä kaavaa (XXVII) olevista yhdisteistä yleistä kaavaa (XXV) olevien yhdisteiden kautta.

Muu menetelmä käsiteltävänä olevan keksinnön valmistamiseksi

Käsiteltävänä olevan keksinnön yleistä kaavaa (III) olevat yhdisteet, joissa R^1 on suora tai haarautunut, 1-12 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä (eli R^{1a}), voidaan valmistaa esteröimällä yllä kuvattuja yleistä

kaavaa (IIIa), (IIIb), (IIIc) tai (IIId) olevia yhdisteitä.

On selvää, että määrätty esteri voidaan hydrolysoida vastaavaksi hapoksi tai muuttaa toiseksi esteriksi.

5 Määrätyn hapon muuttaminen (eli esteröiminen) vastaavaksi esteriksi on sinänsä tunnettu reaktio, joka voidaan toteuttaa esim. seuraavasti:

- (1) menetelmällä, jossa käytetään diatsoalkaania
- (2) menetelmällä, jossa käytetään alkyylihalogenidia
- 10 (3) menetelmällä, jossa käytetään DMF-alkyyliasetaalia ja
- (4) menetelmällä, jossa annetaan reagoida vastaavan alkanolin kanssa.

Yllä mainittujen menetelmien tarkempi selostus:

- (1) Menetelmä, jossa käytetään diatsoalkaania,
- 15 voidaan toteuttaa esim. inertissä orgaanisessa liuottimessa (dietyylieetterissä, etyyliasetaatissa, metyleenikloridissa, asetonissa, metanolissa, etanolissa jne.) käyttäen vastaavaa diatsoalkaania.

- (2) Menetelmä, jossa käytetään alkyylihalogenidia,
- 20 voidaan toteuttaa esim. orgaanisessa liuottimessa (asetonissa, N,N-dimetyyliformamidissa, DMSO:ssa jne.) emäksen (kaliumkarbonaatin, natriumkarbonaatin, natriumbikarbonaatin, kaliumbikarbonaatin, kalsiumoksidin jne.) läsnäollessa käyttäen vastaavaa alkyylihalogenidia.

- 25 (3) Menetelmä, jossa käytetään DMF-dialkyyliasetaalia, voidaan toteuttaa esim. inertissä orgaanisessa liuottimessa (bentseenissä, tolueenissa jne.) käyttäen vastaavaa DMF-dialkyyliasetaalia.

- (4) Menetelmä, jossa annetaan reagoida vastaavan
- 30 alkanolin kanssa, voidaan toteuttaa esim. vastaavassa alkanolissa käyttäen happoa (kloorivetyhappoa, rikkihappoa, p-tolueenisulfonihappoa, vetykloridia jne.) tai kondensointiainetta (DCC:tä, pivaloyylikloridia, aryylisulfonyylihalogenidia, alkyylisulfonyylihalogeni-
- 35 dia jne.).

Yllä mainitut reaktiot toteutetaan yleensä

-10...100°C:ssa ja lisäksi voidaan käyttää reaktioissa inerttiä orgaanista liuotinta (liuottimia) (THF:ää, metyleenikloridia jne.).

Määrätyn esterin muuttaminen (eli saippuointi)

5 vastaavaksi hapoksi on sinänsä tunnettu reaktio, joka voidaan toteuttaa esim.

(1) käyttämällä alkalien (kaliumhydroksidin, natriumhydroksidin, litiumhydroksidin, kaliumkarbonaatin, natriumkarbonaatin jne.) vesiliuosta veteen sekoittuvassa orgaanisessa liuottimessa (THF:ssä, dioksaanissa, etanolissa, metanolissa jne.)

(2) käyttämällä yllä mainittua alkalia alkanolissa (metanolissa, etanolissa jne.) vedettömissä olosuhteissa.

Yllä mainitut reaktiot toteutetaan yleensä lämpötilassa -10...100°C.

Kaikki käsiteltävänä olevan selityksen reaktioissa saadut tuotteet voidaan puhdistaa tavalliseen tapaan. Puhdistus voi tapahtua esim. tislaamalla normaalipaineessa tai vakuuissa, suuren suorituskyvyn nestekromatografialla, ohutkerroskromatografialla tai pylväskromatografialla käyttäen silikageeliä tai magnesiumsilikaattia, pesemällä tai kiteyttämällä uudelleen. Puhdistus voi tapahtua jokaisen reaktion tai reaktiosarjan jälkeen.

Lähtöaineet

25 Käsiteltävänä olevan keksinnön lähtöaineet ja reagenssit ovat sinänsä tunnettuja yhdisteitä tai voidaan valmistaa sinänsä tunnetuin menetelmin.

Niinpä esim. määrätty yleistä kaavaa (IX) oleva yhdiste, jossa kaksi R⁴-ryhmää ovat metyyliiryhmiä, tunnetaan β -pineeninä, ja määrätty yhdiste, jossa kaksi R⁴-ryhmää ovat vetyatomeja, voidaan valmistaa J. Org. Chem., 28, 1128 (1963) kuvatun menetelmän avulla 2-oksonorpinaanista (kuvattu Chem. Ber., 100, 3627 (1967)).

Määrätty yleistä kaavaa (XXIX) oleva yhdiste, jossa kaksi R⁴-ryhmää ovat metyyliiryhmiä, tunnetaan myrtenolina, ja määrätty yleistä kaavaa (XXIX) oleva

yhdiste, jossa kaksi R^4 -ryhmää ovat vetyatomeja, voidaan valmistaa pelkistämällä 2-formyyli-2-norpineeni (kuvattu J. Am. Chem. Soc., 202, 1404 (1980)).

Myös yleistä kaavaa (XXI) olevat Wittig-reagenssit, 5 yleistä kaavaa (XXIV) olevat halogenidit, yleistä kaavaa (XXVII) olevat tiolit, yleistä kaavaa (V) olevat hapot ja yleistä kaavaa (VI) olevat isosyanaatit ovat sinänsä tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin (esim. menetelmällä, joka on kuvattu japani- 10 laisen patentin Kokai n:o 58-13548, ts. Euroopan patentin n:o 0044711 tai US-patentin n:o 4 389 413 selityksessä).

Yleistä kaavaa (XXXV) olevat yhdisteet voidaan valmistaa samanlaisen reaktiosarjan avulla kuin valmistettaessa yleistä kaavaa (XVII) olevat yhdisteet kaa- 15 viossa (A).

Syklodekstriiniklatraatit ja suolat

Yleistä kaavaa (III) olevien 13-atsa-14-okso-TXA₂-analogien syklodekstriiniklatraatit voidaan saada käyttä- 20 menetelmässä, joka on kuvattu japanilaisen patentin Kokai n:o 50-33620 tai ibid. 52-31404 eli brittiläisen patentin n:o 1 351 238 tai 1 419 221 selityksessä.

Muuttaminen syklodekstriiniklatraateiksi parantaa kaavan (III) 13-atsa-14-okso-TXA₂-analogien stabiili- 25 suutta.

Kaavan (III) hapot, joissa R^1 on vetyatomi, voidaan muuttaa suoloikseen tunnettuun tapaan.

Suolat ovat mieluiten myrkyttömiä. Tässä käsitel- 30 lyillä myrkyttömillä suoloilla tarkoitetaan sellaisia kationisuoloja, jotka ovat suhteellisen vaarattomia eläin- ja ihmiskehon kudoksille ja joissa yleisen kaavan (III) yhdisteen (yhdisteiden) toivottuihin farmakologisiin vaikutuksiin ei liity kationeista johtuva sivu- vaikutus (-vaikutuksia) käytettäessä suoloja hoidon 35 edellyttäminä määrinä.

Vesiliukoiset suolat ovat suositeltavia.

Sopivia suoloja ovat esim. alkalimetalli(natrium, kalium, jne.)suola, maa-alkalimetalli(kalsium, magnesium jne.)suola, ammoniumsuola ja farmaseuttisesti hyväksyttävä (myrkytön) amiinisuola.

5 Amiinit, jotka pystyvät muodostamaan tällaisia suoloja karboksyylihapon kanssa, ovat tunnettuja. Niihin kuuluvat esim. amiinit, jotka saadaan teoriassa korvaamalla ammoniakkin yksi tai useampi vetyatomi muilla ryhmillä.

10 Tällaisten amiinien esimerkkejä ovat sokeriamiinit (N-metyyliyglukaani, N-metyylimannosamiini, N-metyylygalaktosamiini, N-metyylyfruktosamiini, N-metyylimetyyliarabinosamiini, N-metyylyriboseamiini, N-metyylylaktosamiini jne.) sekä muut amiinit (etanoliamiini, trietanoliamiini, trietyyliamiini, meglumiini jne.).

15 Suola voidaan saada sinänsä tunnetuin menetelmin esim. antamalla yleisen kaavan (III) hapon, jossa R^1 on vetyatomi, reagoida sopivan emäksen (esim. alkalimetallin tai maa-alkalimetallin, ammoniakkin tai amiinin hydroksidin tai karbonaatin) kanssa teoreettisina määrinä asianmukaisessa liuottimessa.

20 Suola voidaan eristää kylmäkuivaamalla liuos tai suodattamalla, jos suola on riittävän niukkaliukoinen reaktioliuokseen, tai tarvittaessa poistamalla osa liuotimesta ja tämän jälkeen suodattamalla.

Farmaseuttinen teho

Käsiteltävänä olevan keksinnön yleisen kaavan (III) yhdisteet, niiden syklodekstriiniklatraatit ja niiden myrkyttömät suolat ovat TXA_2 :n antagonistteja ja erityisesti ne estävät verihiutaleiden aggregoitumisen ja valtimoiden supistumisen ja siten ne ovat käyttökelpoisia tulehdusten, verenpainetaudin, trombien, aivoapopleksian, astman, sydäninfarktien, angina pectoriksen, aivoinfarktien ja akuuttien sydänsairauksien aiheuttaman kuoleman ennaltaehkäisyssä ja/tai hoidossa nisäkkäissä, erityisesti ihmisessä, jotka sairaudet ovat tromboksaani A_2 :n aiheuttamia.

Käsiteltävänä olevan keksinnön yleisen kaavan (III) yhdisteet ovat TXA_2 :n antagonistteja ja erityisesti ne estävät verihiutaleiden aggregoitumisen ja laskimoiden supistumisen.

- 5 Voitiin vakiolaboratoriotesteillä osoittaa, että käsiteltävänä olevan keksinnön kaavan (III) yhdisteillä on esim. seuraavat farmaseuttiset ominaisuudet, jotka ilmenevät alla olevasta taulukosta I. Taulukosta I ilmenevät seuraavat arvot:
- 10 (I) Konsentraatiot, jotka tarvitaan verihiutaleiden aggregoitumisen 50 %:n inhibition (IC_{50}) saavuttamiseksi käytettäessä STA_2 :lla (9,11-epitio-15-hydroksi-11a-karbatrombo-5Z,13E-dieeni happo) indusoitua ihmisverta, ja
- 15 (II) STA_2 :n indusoiman valtimosupistuksen prosentuaaliset inhibitioarvot marsussa.

Testissä käytetyt menetelmät on esitetty alla.

Taulukko I

(I) STA₂:n ihmisveressä indusoiman verihiutaleaggregoitumisen esto ja

(II) STA₂:n marsussa indusoiman valtimosupistuksen esto

5			
10	Yhdiste-esimerkin numero	(I) Konsentraatio, joka tarvitaan verihiutaleiden aggregoitumisen inhiboimiseksi 50 %:lla (IC ₅₀ , /uM)	(II) Valtimosupistuksen inhiboitiosuhde (%)
	1(r)	0,67	58,6
	1(w)	0,19	60,5
	1(aa)	0,29	66,4
	3(c)	0,43	78,1
15	3(g)	0,63	60,5
	1(dd)	0,55	37,1
	1(ee)	0,38	39,0
	1(hh)	0,30	42,0
	1(mm)	0,26	48,8
20	2(j)	0,56	27,3
	6	0,67	78,1
	1(o)	0,56	34,2
	2(g)	0,42	39,0
25	1(cc)	0,71	--
	1(b)	0,28	75,2
30	1(c)	0,32	71,2
	1(jj)	0,30	46,8
	1(kk)	0,26	18,5
	2(h)	0,45	57,6
	7(a)	0,19	44,9
	7(b)	0,26	21,5

Käsiteltävänä olevan keksinnön yhdisteiden vaikutuksen määrittämisessä käytetyt kokeelliset menettelyt:

(I) STA₂:n ihmisveressä indusoiman verihiutaleaggregoitumisen esto

5 Terveistä miehistä saatuun kokovereen lisättiin sitruunahappoa ja 20 ml näin muodostunutta seosta sentrifugoitiin (180 g) 10 minuuttia. Saatu supernatantti laimennettiin riittävällä määrällä niukasti verihiutaleita sisältävää plasmaa ja saatiin plasma, joka sisälsi 300 000
10 verihiutalesolua per mikrolitra.

250 µl:aan saatua plasmaa lisättiin 1 µl testiyhdisteen etanoliliuosta ja sitten seokseen lisättiin STA₂:n etanoliliuosta. Mittaus suoritettiin Bornin menetelmällä ja tuloksista laskettiin IC₅₀-arvot.

15 (II) Verenpaineen kohoamisen inhibitiovaikutus

Uretaanilla anastetisoidun koirasmarsun, paino 200-350 g, suoneen ruiskutettiin testiyhdisteen glysiini-natriumhydroksidipuskuriliuosta (pH 10) nopeudella 100 µg/kg eläimen kehonpainoa yhteisen päänlaskimon kautta.

20 Suoneen ruiskutettiin STA₂:n fosfaattipuskuriliuosta (pH 7,4). Verenpaineen muutokset mitattiin yhteisestä päänvaltimosta ja tuloksista laskettiin prosentuaalinen inhibitiosuhde.

Myrkyllisyys

25 Toisaalta voitiin todeta, että käsiteltävänä olevan keksinnön koko laajuudessaan otettujen yhdisteiden myrkyllisyys oli yli 100 mg/kg eläimen kehonpainoa laskimon sisäisen ruiskeen jälkeen. Siten käsiteltävänä olevan keksinnön 13-atsa-14-okso-TXA₂-analogeja voidaan pitää
30 riittävän turvallisina ja sopivina lääkekäyttöön. Esim. esimerkeissä 10 ja 10(a) valmistettujen yhdisteiden LD₅₀-arvo oli vastaavasti 253 mg/kg ja 212 mg/kg eläimen kehonpainoa koirashiiressä laskimonsisäisen ruiskeen jälkeen.

35 Lääkemuodot

Käsiteltävänä olevan keksinnön yleisen kaavan (III)

yhdisteitä, niiden syklodekstriiniklatraatteja ja niiden myrkyttömiä suoloja voidaan yllä kuvatussa tarkoituksessa antaa systeemisesti tai osasysteemisesti suun kautta tai parenteraalisti.

- 5 Annostus riippuu iästä, kehonpainosta, oireista, halutusta terapeuttisesta vaikutuksesta, antoreitistä, hoidon kestosta jne. Annostus henkeä ja annosta kohti aikuiselle ihmiselle on yleensä 1 mg - 5 g, mieluiten 10 mg - 500 mg suun kautta yhdestä useampaan kertaan
10 päivässä ja 10 μ g - 1 g, mieluiten 100 μ g - 100 mg parenteraalisti yhdestä useampaan kertaan päivässä.

Kuten yllä mainittiin, käytettävä annostus riippuu monista seikoista. Niinpä on tapauksia, joissa yllä mainittu annostusalue on alitettava tai ylitettava.

- 15 Käsiteltävänä olevan keksinnön kiinteisiin koostumuksiin suun kautta antoa varten kuuluvat puristetut tabletit, dispergoituvat jauheet ja rakeet. Tällaisissa kiinteissä koostumuksissa yksi tai useampi tehoaine on seoksena vähintään yhden tehottoman laimentimen kuten
20 laktoosin, mannitolin, glukoosin, hydroksipropyyliselluloosan, mikrokiteisen selluloosan, tärkkelyksen, polyvinyylipyrrolidonin tai magnesiummetasilikaattialuminaatin kanssa. Kuten tavallista voivat koostumukset sisältää tehottomien laimentimien lisäksi muitakin aineita kuten
25 liukastusaineita, esim. magnesiumstearaattia, hajotusaineita, esim. selluloosakalsiumglukonaattia ja liukenemista helpottavia aineita, esim. arginiinia, glutamiinihappoa tai aminohappoa kuten asparagiinihappoa. Tabletit tai pillerit voidaan haluttaessa päällystää mahalaukussa
30 tai suolistossa liukenemista varten eli voidaan valmistaa sokerilla, gelatiinilla, hydroksipropyyliselluloosalla tai hydroksipropyyliselluloosa-ftalaatilla päällystettyjä tabletteja tai pillereitä; voidaan käyttää kahta tai useampaa kerrosta. Suun kautta annettaviin koostumuksiin
35 kuuluvat myös imeytyvästä aineksesta kuten gelatiinista valmistetut kapselit.

Nestekoostumuksiin suun kautta antoa varten kuuluvat farmaseuttisesti hyväksyttävät emulsiot, liuokset, suspensiot, siirapit ja eliksiirit, jotka sisältävät tekniikan tasolla tavanomaisia tehottomia laimentimia
 5 kuten tislattua vettä tai etanolia. Tehottomien laimentimien lisäksi tällaiset koostumukset voivat sisältää apuaineita kuten kostutus- ja suspendointiaineita, sekä makeutusaineita, makuaineita, hajusteita ja säilöntäaineita.

10 Muista koostumuksista suun kautta antoa varten ovat suihkekoostumukset, jotka voidaan valmistaa tunnettuun tapaan ja jotka sisältävät yhtä tai useampaa tehoyhdistettä.

Käsiteltävänä olevan keksinnön ruiskevalmisteisiin
 15 parenteraalista antoa varten kuuluvat steriilit vedelliset tai vedettömät liuokset, suspensiot tai emulsiot. Esimerkkejä vedellisistä liuottimista tai suspendointiväliaineista ovat ruiskeeksi kelpaava tislattu vesi ja fysiologinen suolaliuos. Esimerkkejä vedettömistä liuottimista tai suspendointiväliaineista ovat propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli, kasviöljyt kuten oliiviöljy, alkoholit kuten etanoli, Polysorbate 80 (rekisteröity tavaramerkki). Myös nämä koostumukset voivat sisältää apuaineita kuten säilöntäaineita, kostutusaineita,
 20 emulgointiaineita, dispergointiaineita ja liukenemistä helpottavia aineita (esim. arginiinia, glutamiinihappoa tai aminohappoa kuten asparagiinihappoa). Ne voidaan steriloida esim. suodattamalla bakteerisuodattimen läpi, lisäämällä koostumuksiin sterilointiaineita tai säteilyttämällä.
 25 Ne voidaan myös valmistaa steriileinä kiinto-koostumuksina, jotka välittömästi ennen käyttöä liuotetaan steriiliin veteen tai muuhun steriiliin ruiskeväliaineeseen.
 30

Muita koostumuksista parenteraalista antoa varten
 35 ovat ulkonaiseen käyttöön tarkoitettut nesteet ja paikallisesti käytettävät linimentit kuten voiteet, peräsuoleen

asetettavat peräpuikot ja emättimeen asetettavat emätinrenkaat, jotka sisältävät yhtä tai useampaa tehoainetta, ja jotka voidaan valmistaa tunnettuun tapaan.

Suosittelavat yhdisteet

- 5 Käsiteltävänä olevan keksinnön yleisen kaavan (III) yhdisteistä suositeltavia ovat seuraavat yhdisteet:
- (1) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-fenyyli-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 - (2) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(4-metyyli-
 - 10 fenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 - (3) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(4-propyyli-fenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 - (4) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(4-butyli-fenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 - 15 (5) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(4-metoksi-fenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 - (6) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(3-kloori-fenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 - (7) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-fenyyli-
 - 20 18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 - (8) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-(4-metyyli-fenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 - (9) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-(4-propyyli-fenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 - 25 (10) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-(4-butyli-fenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 - (11) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-(4-metoksi-fenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 - (12) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-(3-kloori-
 - 30 fenyyli)-18,19,20-trinor-11a-5Z-eenihappo,
 - (13) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-18-fenyyli-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 - (14) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-18-(4-metyyli-fenyyli)-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 - 35 (15) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-18-(4-propyy-lifenyyli)-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,

- (16) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-18-(4-butyylifenyyli)-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (17) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-18-(4-metoksifenyyli)-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 5 (18) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-18-(4-kloorifenyyli)-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (19) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-metyyli-16-fenyyli-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 10 (20) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-metyyli-16-(4-metyyllifenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (21) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-metyyli-16-(4-propyyllifenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 15 (22) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-metyyli-16-(4-butyyllifenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (23) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-metyyli-16-(4-metoksifenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 20 (24) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-metyyli-16-(3-kloorifenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 25 (25) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-17-fenyyli-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (26) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-17-(4-metyyllifenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 30 (27) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-17-(4-propyyllifenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (28) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-17-(4-butyyllifenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 35 (29) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-

- 17-(metoksifenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (30) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-etyyli-
17-(3-kloorifenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-
5 eenihappo,
- (31) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-
18-fenyyli-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (32) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-
18-(4-metyylifenyyli)-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-
10 eenihappo,
- (33) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-
18-(4-propyylifenyyli)-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (34) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-
15 18-(4-butyylifenyyli)-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (35) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-
18-(4-metoksifenyyli)-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- 20 (36) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-
18-(3-kloorifenyyli)-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (37) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dime-
tyyli-16-fenyyli-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-
25 5Z-eenihappo,
- (38) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dime-
tyyli-16-(4-metyylifenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-
karbatromb-5Z-eenihappo,
- (39) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(4-propyy-
30 lifenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-ee-
nihappo,
- (40) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(4-butyli-
fenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (41) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(4-metoksi-
35 fenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-ee-
nihappo,

- (42) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(3-kloori-fenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (43) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dimetyyli-17-fenyyli-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 5 (44) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dimetyyli-17-(4-metyylifenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (45) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,13-dimetyyli-17-(4-propyyllifenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-
- 10 5Z-eenihappo,
- (46) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dimetyyli-17-(4-butyylifenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (47) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dimetyyli-17-(4-metoksifenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 15 (48) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dimetyyli-17-(3-kloorifenyyli)-18,19,20-trinor-5Z-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 20 (49) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dimetyyli-18-fenyyli-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (50) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dimetyyli-18-(4-metyylifenyyli)-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 25 (51) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dimetyyli-18-(4-propyyllifenyyli)-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (52) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dimetyyli-18-(4-butyylifenyyli)-19,20-dinor-11a-karbatromb-
- 30 5Z-eenihappo,
- (53) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dimetyyli-18-(4-metoksifenyyli)-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (54) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dimetyyli-18-(3-kloorifenyyli)-19,20-dinor-11a-karbatromb-
- 35 5Z-eenihappo,

- (55) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dime-
 tyyli-19-fenylyli-20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (56) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dime-
 tyyli-19-(4-metyylifenyyli)-20-nor-11a-karbatromb-5Z-
 5 eenihappo,
- (57) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dime-
 tyyli-19-(4-propyylifenylyli)-20-nor-11a-karbatromb-5Z-
 eenihappo,
- (58) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dime-
 10 tyyli-19-(4-butyylifenyyli)-20-nor-11a-karbatromb-5Z-
 eenihappo,
- (59) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dime-
 tyyli-19-(4-metoksifenyyli)-20-nor-11a-karbatromb-5Z-
 eenihappo,
- 15 (60) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dime-
 tyyli-19-(3-kloorifenyyli)-20-nor-11a-karbatromb-5Z-
 eenihappo,
- (61) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16,16-dime-
 tyyli-17-fenylyli-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-
 20 eenihappo,
- (62) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16,16-dime-
 tyyli-17-(4-metyylifenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karba-
 tromb-5Z-eenihappo,
- (63) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16,16-dime-
 25 tyyli-17-(4-propyylifenylyli)-18,19,20-trinor-11a-karba-
 tromb-5Z-eenihappo,
- (64) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16,16-dime-
 tyyli-17-(4-butyylifenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karba-
 tromb-11a-eenihappo,
- 30 (65) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16,16-dime-
 tyyli-17-(4-metoksifenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karba-
 tromb-5Z-eenihappo,
- (66) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16,16-dime-
 tyyli-17-(3-kloorifenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-
 35 5Z-eenihappo,
- (67) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-metyyli-16-

- fenyyli-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromba-5Z,15E-dieenihappo,
- (68) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-metyyli-16-(4-metyylifenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromba-5Z,15E-dieenihappo,
- (69) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-metyyli-16-(4-propyylifenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromba-5Z,15E-dieenihappo,
- (70) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-metyyli-16-(4-butyylifenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromba-5Z,15E-dieenihappo,
- (71) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-metyyli-16-(4-metoksifenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromba-5Z,15E-dieenihappo,
- (72) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-metyyli-16-(3-kloorifenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromba-5Z,15E-dieenihappo,
- (73) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-fenyyli-18,19,20-trinor-11a-karbatromba-5Z,16E-dieenihappo,
- (74) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-(4-metyylifenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromba-5Z,16E-dieenihappo,
- (75) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-(4-propyylifenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromba-5Z,16E-dieenihappo,
- (76) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-(4-butyylifenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromba-5Z,16E-dieenihappo,
- (77) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-(4-metoksifenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromba-5Z,16E-dieenihappo,
- (78) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-(3-kloorifenyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromba-5Z,16E-dieenihappo,
- (79) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-fenoksi-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,

- (80) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-(4-metyyli-fenoksi)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (81) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-(4-propyy-lifenoksi)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-
5 eenihappo,
- (82) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-(4-butyylimetano-13-atsa-14-okso-15-(4-metyyli-fenoksi)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 10 (83) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-(4-metoksifenoksi)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (84) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-(3-kloorifenoksi)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-
15 happo,
- (85) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-fenyylitio-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (86) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-(4-metyylimetano-13-atsa-14-okso-15-fenyylitio)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-
20 eenihappo,
- (87) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-(4-propyy-lifenyylitio)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (88) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-(4-butyylimetano-13-atsa-14-okso-15-fenyylitio)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-
25 eenihappo,
- (89) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-(4-metoksifenenyylitio)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- 30 (90) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-(3-kloorifenenyylitio)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (91) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-fenyylitio-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- 35 (92) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(4-metyylimetano-13-atsa-14-okso-16-fenyylitio)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-
happo,

- (93) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(4-propyy-
lifenyylitio)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eeni-
happo,
- (94) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(4-butyli-
5 fenyylitio)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eeni-
happo,
- (95) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(4-metoksi-
fenyylitio)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- 10 (96) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(3-kloori-
fenyylitio)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eeni-
happo,
- (97) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16,17,18,19,
20-pentanor-11a-karbatromb-6Z-eenihappo,
- 15 (98) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17,18,19,20-
tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (99) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-18,19,20-
trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (100) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-19,20-dinor-
20 11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (101) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-20-nor-11a-
karbatromb-5Z-eenihappo,
- (102) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-11a-karba-
tromb-5Z-eenihappo,
- 25 (103) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-20-metyyli-
11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (104) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-kloori-
16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (105) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-kloori-
30 17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (106) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-kloori-
18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (107) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-18-kloori-
19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 35 (108) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-19-kloori-
20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,

- (109) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-20-kloori-
11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (110) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-metyyli-
17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 5 (111) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-
18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (112) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-metyyli-
18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (113) 9 α ,11 α -dimetyylimetanoli-13-atsa-14-okso-17-metyyli-
10 19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (114) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-
19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (115) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-metyyli-
19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 15 (116) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-18-metyyli-
20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (117) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-metyyli-
20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (118) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-
20 20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (119) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-metyyli-
20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (120) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-19-metyyli-
11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 25 (121) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-18-metyyli-
11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (122) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-metyyli-
11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (123) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-
30 11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (124) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-metyyli-
11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (125) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,16-dime-
tyyli-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 35 (126) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,16-dime-
tyyli-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,

- (127) 9 α , 11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15, 17-dime-
tyyli-19, 20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (128) 9 α , 11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16, 17-dime-
tyyli-19, 20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 5 (129) 9 α , 11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15, 16-dime-
tyyli-20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (130) 9 α , 11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15, 17-dime-
tyyli-20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (131) 9 α , 11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15, 18-dime-
10 tyyli-20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (132) 9 α , 11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16, 17-dime-
tyyli-20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (133) 9 α , 11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16, 18-dime-
tyyli-20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 15 (134) 9 α , 11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17, 18-dime-
tyyli-20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (135) 9 α , 11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15, 16-dime-
tyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (136) 9 α , 11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15, 17-dime-
20 tyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (137) 9 α , 11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15, 18-dime-
tyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (138) 9 α , 11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15, 19-dime-
tyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 25 (139) 9 α , 11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16, 17-dime-
tyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (140) 9 α , 11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16, 18-dime-
tyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (141) 9 α , 11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16, 19-dime-
30 tyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (142) 9 α , 11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17, 18-dime-
tyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (143) 9 α , 11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17, 19-dime-
tyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 35 (144) 9 α , 11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-18, 19-dime-
tyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,

- (145) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dime-
 tyyli-18,19,20-trimor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (146) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dime-
 tyyli-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 5 (147) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16,16-dime-
 tyyli-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (148) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dime-
 tyyli-20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (149) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16,16-dime-
 10 tyyli-20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (150) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17,17-dime-
 tyyli-20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (151) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dime-
 tyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 15 (152) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16,16-dime-
 tyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (153) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17,17-dime-
 tyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (154) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-18,18-dime-
 20 tyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (155) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dime-
 tyyli-20-nor-11a-karbatromb-5Z-en-17-yynihappo,
 (156) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dime-
 tyyli-11a-karbatromb-5Z-en-17-yynihappo,
 25 (157) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16,16-dime-
 tyyli-11a-karbatromb-5Z-en-17-yynihappo,
 (158) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16,20,20-
 trimetyyli-11a-karbatromb-5Z,19-dieeenihappo,
 (159) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16,19-dime-
 30 tyyli-11a-karbatromb-5Z,18-dieeenihappo,
 (160) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16,18-dime-
 tyyli-20-nor-11a-karbatromb-5Z,17-dieeenihappo,
 (161) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-14-syklo-
 pentyyli-15,16,17,18,19,20-heksanor-11a-karbatromb-5Z-
 35 eenihappo,
 (162) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-14-(3-prop-

- yylisyklopentyyli)-15,16,17,18,19,20-heksanor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (163) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-14-(3-butyylisyklopentyyli)-15,16,17,18,19,20-heksanor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 5 (164) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-syklopentyyli-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (165) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-(3-propyyllisyklopentyyli)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 10 (166) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-(3-butyylisyklopentyyli)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 15 (167) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-syklopentyyli-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (168) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(3-propyyllisyklopentyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 20 (169) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(3-butyylisyklopentyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (170) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-syklopentyylitio-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-
 25 eenihappo,
 (171) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-(3-propyyllisyklopentyylitio)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (172) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-(3-butyylisyklopentyylitio)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-
 30 eenihappo,
 (173) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-syklopentyylitio-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 35 (174) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(3-propyyllisyklopentyylitio)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,

- (175) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(3-butyylisyklopentyylitio)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (176) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-syklopentyylitio-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (177) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-(3-propyy-lisyklopentyylitio)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (178) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-(3-butyylisyklopentyylitio)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (179) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-syklopentyylioksi-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (180) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-(3-propyy-lisyklopentyylioksi)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (181) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-(3-butyylisyklopentyylioksi)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (182) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-syklopentyylioksi-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (183) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(3-propyy-lisyklopentyylioksi)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (184) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(3-butyylisyklopentyylioksi)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (185) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-16-syklopentyyli-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (186) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-16-(3-propyy-lisyklopentyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-
karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (187) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-

- 16-(3-butyylisyklopentyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (188) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-metyyli-17-syklopentyyli-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-
 5 eenihappo,
 (189) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-metyyli-17-(3-propyylisyklopentyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (190) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-metyyli-
 10 17-(3-butyylisyklopentyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (191) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-17-syklopentyyli-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 15 (192) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-17-(3-propyylisyklopentyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (193) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-metyyli-17-(3-butyylisyklopentyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 20 (194) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-14-(1-hydroksisyklopentyyli)-15,16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (195) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-14-(1-hydroksi-3-propyylisyklopentyyli)-15,16,17,18,19,20-pentanor-
 25 11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (196) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-14-(1-hydroksi-3-butyylisyklopentyyli)-15,16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 30 (197) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-syklopentyyli-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (198) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-(3-propyylisyklopentyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-
 eenihappo,
 35 (199) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-(3-butyylisyklopentyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,

- (200) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-syklo-
pentyyli-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (201) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(3-propyy-
lisyklopentyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-
5 eenihappo,
- (202) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(3-buty-
lisyklopentyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (203) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dime-
10 tyyli-16-syklopentyyli-17,18,19,20-tetranor-11a-karba-
tromb-5Z-eenihappo,
- (204) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dime-
tyyli-16-(3-propyy-lisyklopentyyli)-17,18,19,20-tetranor-
11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 15 (205) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dime-
tyyli-16-(3-butyylisyklopentyyli)-17,18,19,20-tetranor-
11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (206) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16,16-dime-
tyyli-16-syklopentyyli-17,18,19,20-tetranor-11a-karba-
20 tromb-5Z-eenihappo,
- (207) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16,16-dime-
tyyli-16-(3-propyy-lisyklopentyyli)-17,18,19,20-tetranor-
11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (208) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16,16-dime-
25 tyyli-16-(3-butyylisyklopentyyli)-17,18,19,20-tetranor-
11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (209) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-syklo-
heksyyli-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (210) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(4-prop-
30 yylisykloheksyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-
5Z-eenihappo,
- (211) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(4-buty-
lisykloheksyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-
5Z-eenihappo,
- 35 (212) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-syklo-
heksyyli-18,19,20-trimor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,

- (213) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-(4-prop-
yylioksiheksyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (214) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-(4-buty-
5 lisykloheksyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-ee-
nihappo,
- (215) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-(2-naft-
yyli)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-ee-
nihappo,
- 10 (216) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(2-naft-
yyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-ee-
nihappo,
- (217) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-(2-naft-
yyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-ee-
nihappo,
- (218) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-(3-indo-
15 lyyli)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-ee-
nihappo,
- (219) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(3-indo-
lyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-ee-
nihappo,
- (220) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-(3-
20 indolyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-ee-
nihappo,
- (221) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-(2-
indanyyli)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (222) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(2-inda-
25 nyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-ee-
nihappo,
- (223) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17-(2-
indanyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-ee-
nihappo,
- (224) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-13,15-diatsa-14-
okso-20-nor-11a-karbatromb-5Z-ee-
nihappo,
- 30 (225) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13,15-diatsa-14-okso-19,20-
dinor-11a-karbatromb-5Z-ee-
nihappo,
- (226) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13,15-diatsa-14-okso-18,19,
20-trinor-11a-karbatromb-5Z-ee-
nihappo,
- (227) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
35 16-fenyli-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,

- (228) $9\alpha, 11\alpha$ -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
16-(4-metyylifenyyli)-17, 18, 19, 20-tetranor-11a-karba-
tromb-5Z-eenihappo,
- (229) $9\alpha, 11\alpha$ -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
5 16-(4-propyyllifenyyli)-17, 18, 19, 20-tetranor-11a-karba-
tromb-5Z-eenihappo,
- (230) $9\alpha, 11\alpha$ -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
16-(4-butyylifenyyli)-17, 18, 19, 20-tetranor-11a-karba-
tromb-5Z-eenihappo,
- 10 (231) $9\alpha, 11\alpha$ -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
16-(4-metoksifenyyli)-17, 18, 19, 20-tetranor-11a-karba-
tromb-5Z-eenihappo,
- (232) $9\alpha, 11\alpha$ -dimetyyliamino-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
16-(3-kloorifenyyli)-17, 18, 19, 20-tetranor-11a-karba-
15 tromb-5Z-eenihappo,
- (233) $9\alpha, 11\alpha$ -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
17-fenyyli-18, 19, 20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (234) $9\alpha, 11\alpha$ -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydrok-
si-17-(4-metyylifenyyli)-18, 19, 20-trinor-11a-karbatromb-
20 5Z-eenihappo,
- (235) $9\alpha, 11\alpha$ -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
17-(4-propyyllifenyyli)-18, 19, 20-trinor-11a-karbatromb-
5Z-eenihappo,
- (236) $9\alpha, 11\alpha$ -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
25 17-(4-butyylifenyyli)-18, 19, 20-trinor-11a-karbatromb-
5Z-eenihappo,
- (237) $9\alpha, 11\alpha$ -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
17-(4-metoksifenyyli)-18, 19, 20-trinor-11a-karbatromb-
5Z-eenihappo,
- 30 (238) $9\alpha, 11\alpha$ -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
17-(3-kloorifenyyli)-18, 19, 20-trinor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (239) $9\alpha, 11\alpha$ -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-amino-
16-fenyyli-17, 18, 19, 20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-
35 eenihappo,
- (240) $9\alpha, 11\alpha$ -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-amino-

- 16-(4-metyylifenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (241) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-amino-
 16-(4-propyylifenyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-
 5 eenihappo,
 (242) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-amino-
 16-(4-butyylifenyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-
 eenihappo,
 (243) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-amino-
 10 16-(3-metoksifenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-
 5Z-eenihappo,
 (244) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-amino-
 16-(3-kloorifenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-
 eenihappo,
 15 (245) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
 17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (246) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
 18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (247) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
 20 19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (248) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
 20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (249) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
 11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 25 (250) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
 20-metyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (251) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
 16-metyyli-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (252) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
 30 17-metyyli-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (253) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
 18-metyyli-20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (254) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
 19-metyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 35 (255) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
 20,20-dimetyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,

- (256) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
16-metyyli-19,20-dinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (257) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
16-metyyli-20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 5 (258) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
16-metyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (259) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
16,20-dimetyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (260) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
10 17-metyyli-20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (261) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
17-metyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (262) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
17,20-dimetyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 15 (263) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
18-metyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (264) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
18,20-dimetyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (265) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
20 19,20-dimetyyli-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (266) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
15-syklopentyyli-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-
5Z-eenihappo,
- (267) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
25 15-(3-propyyლისyklopentyyli)-16,17,18,19,20-pentanor-
11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (268) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
15-(3-butyylისyklopentyyli)-16,17,18,19,20-pentanor-
11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- 30 (269) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-kloori-
15-syklopentyyli-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-
5Z-eenihappo,
- (270) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-kloori-
15-(3-propyyლისyklopentyyli)-16,17,18,19,20-pentanor-
35 11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (271) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-kloori-

- 15-(3-butyylisyklopentyyli)-16,17,18,19,20-pentanol-
11a-karbatromb-5Z-eehihappo,
(272) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-fenyylitio-15-syklopentyyli-16,17,18,19,20-pentanol-11a-karbatromb-5Z-eehihappo,
5 (273) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-fenyylitio-15-(3-propyylisyklopentyyli)-16,17,18,19,20-pentanol-11a-karbatromb-5Z-eehihappo,
(274) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-13-okso-15-fenyylitio-15-(3-butyylisyklopentyyli)-16,17,18,19,20-pentanol-11a-karbatromb-5Z-eehihappo,
10 (275) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-16-syklopentyyli-17,18,19,20-tetranol-11a-karbatromb-5Z-eehihappo,
15 (276) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-16-(3-propyylisyklopentyyli)-17,18,19,20-tetranol-11a-karbatromb-5Z-eehihappo,
(277) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-16-(3-butyylisyklopentyyli)-17,18,19,20-tetranol-11a-karbatromb-5Z-eehihappo,
20 (278) 9 α ,11 α -dimetyyliamino-13-atsa-14-okso-15-kloori-16-syklopentyyli-17,18,19,20-tetranol-11a-karbatromb-5Z-eehihappo,
(279) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-kloori-16-(3-propyylisyklopentyyli)-17,18,19,20-tetranol-11a-karbatromb-5Z-eehihappo,
25 (280) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-kloori-16-(3-butyylisyklopentyyli)-17,18,19,20-tetranol-11a-karbatromb-5Z-eehihappo,
(281) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-fenyylitio-16-syklopentyyli-17,18,19,20-tetranol-11a-karbatromb-5Z-eehihappo,
30 (282) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-fenyylitio-16-(3-propyylisyklopentyyli)-17,18,19,20-tetranol-11a-karbatromb-5Z-eehihappo,
35 (283) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-fenyylitio-16-(3-butyylisyklopentyyli)-17,18,19,20-tetranol-11a-karbatromb-5Z-eehihappo,

- tio-16-(3-butyylisyklopentyyli)-17,18,19,20-tetranor-
11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
(284) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
17-syklopentyyli-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eeni-
5 happo,
(285) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
17-(3-propyylisyklopentyyli)-18,19,20-trinor-11a-karba-
tromb-5Z-eenihappo,
(286) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
10 17-(3-butyylisyklopentyyli)-18,19,20-trinor-11a-karba-
tromb-5Z-eenihappo,
(287) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-kloori-
17-syklopentyyli-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eeni-
happo,
15 (288) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-kloori-
17-(3-propyylisyklopentyyli)-18,19,20-trinor-11a-karba-
tromb-5Z-eenihappo,
(289) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-kloori-
17-(3-butyylisyklopentyyli)-18,19,20-trinor-11a-karba-
20 tromb-5Z-eenihappo,
(290) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-fenyyli-
tio-17-syklopentyyli-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
(291) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-fenyyli-
25 tio-17-(3-propyylisyklopentyyli)-18,19,20-trinor-11a-
karbatromb-5Z-eenihappo,
(292) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-fenyyli-
tio-17-(butyylisyklopentyyli)-18,19,20-trinor-11a-karba-
tromb-5Z-eenihappo,
30 (293) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
15-sykloheksyyli-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-
5Z-eenihappo,
(294) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
15-(4-propyylisykloheksyyli)-16,17,18,19,20-pentanor-
35 11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
(295) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-

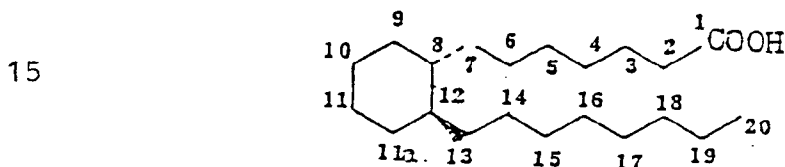
- 15-(4-butyylisykloheksyyli)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (296) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-kloori-15-sykloheksyyli-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-
 5 5Z-eenihappo,
 (297) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-kloori-15-(4-propyylisykloheksyyli)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (298) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-kloori-
 10 15-(4-butyylisykloheksyyli)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (299) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-fenyyli-tio-15-sykloheksyyli-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 15 (300) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-fenyyli-tio-15-(4-propyylisykloheksyyli)-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (301) 9 α ,11 α -dimetyyliamino-13-atsa-14-okso-15-fenyyli-tio-15-(4-butyylisykloheksyyli)-16,17,18,19,20-pentanor-
 20 11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (302) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-16-sykloheksyyli-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (303) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
 25 16-(4-propyylisykloheksyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (304) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-16-(4-butyylisykloheksyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 30 (305) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-kloori-16-sykloheksyyli-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
 (306) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-kloori-16-(4-propyylisykloheksyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-
 35 karbatromb-5Z-eenihappo,
 (307) 9 α ,11 α -dimetyyliamino-13-atsa-14-okso-15-kloori-16-

- (4-butyylisykloheksyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (308) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-fenyyli-
tio-16-sykloheksyyli-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-
5 5Z-eenihappo,
- (309) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-fenyyli-
tio-16-(4-propyylisykloheksyyli)-17,18,19,20-tetranor-
11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (310) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-fenyyli-
10 tio-16-(4-butyylisykloheksyyli)-17,18,19,20-tetranor-
11a-karbatromb-5Z-eenihappo,
- (311) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
17-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- 15 (312) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
17-(4-propyylisykloheksyyli)-18,19,20-trinor-11a-karba-
tromb-5Z-eenihappo,
- (313) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-hydroksi-
17-(4-butyylisykloheksyyli)-18,19,20-trinor-11a-karba-
20 tromb-5Z-eenihappo,
- (314) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-kloori-
17-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (315) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-kloori-
25 17-(4-propyylisykloheksyyli)-18,19,20-trinor-11a-karba-
tromb-5Z-eenihappo,
- (316) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15-kloori-
17-(4-butyylisykloheksyyli)-18,19,20-trinor-11a-karba-
tromb-5Z-eenihappo,
- 30 (317) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-fenyyli-
tio-17-sykloheksyyli-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-
eenihappo,
- (318) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-fenyyli-
tio-17-(4-propyylisykloheksyyli)-18,19,20-trinor-11a-
35 karbatromb-5Z-eenihappo ja
- (319) 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-fenyyli-

tio-17-(butyyliisykloheksyyli)-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-keenihappo sekä näiden esterit (erityisesti metyyliesteri) ja näiden syklodekstriiniklatraatit ja näiden myrkyttömät suolat.

5 Nomenklatuuri

Kaikkialla selityksessä ja patenttivaatimuksissa käsiteltävänä olevan keksinnön yhdisteitä kutsutaan TXA₂:n (kuvattu yllä) tai 11a-karbatrombaanin hapon (rakenne alla) analogeiksi. Yhdisteet, joissa on yksi tai
10 kaksi kaksoissidosta, kutsutaan 11a-karbatrombeenin hapoksi tai vastaavasti 11a-karbatrombadieenin hapoksi (vrt. Prostaglandins 16(6), 857 (1978)).



Selityksen ja patenttivaatimusten rakennekaavoissa pilkkuviiva (-----), paksu viiva (—) ja aaltoviiva (~~) osoittavat, että viivaan liittyvä ryhmä on vastaavasti tason takapuolella eli kyseessä on α -konfiguraatio, tason etupuolella eli kyseessä on β -konfiguraatio ja α - tai β -konfiguraationa tai näiden seoksena
25 yleisesti hyväksyttyjen nomenklaturisääntöjen mukaisesti.

Vertailuesimerkit ja esimerkit

Seuraavat vertailuesimerkit ja esimerkit valaisevat käsiteltävänä olevaa keksintöä sitä kuitenkaan rajoittamatta.

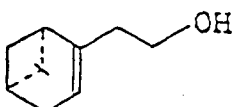
30 Vertailuesimerkeissä ja esimerkeissä "kp.", "sp.", "TLC", "NMR", "IR" ja "MS" tarkoittavat vastaavasti kiehumispistettä, sulamispistettä, ohutkerroskromatografiaa, ydinmagneettista resonanssispektiriä, infrapunaabsorptiospektiriä ja massaspektiriä.

35 Sulkeissa mainitut liuottimet ovat kehitys- tai eluointiliuottimia ja kromatografisissa erotuksissa käytettyjen liuottimien suhteet ovat tilavuuden mukaan.

Jollei muuta ilmoiteta, ajettiin infrapunaspektrit kapillaarifilminä ja ydinmagneettiset resonanssispektrit kloroformi-d(CDCl_3) liuoksena.

Vertailuesimerkki 1

5 (1R,5R)-10-hydroksimetyyli-2-pineenin synteesi



10

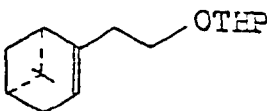
Seoksen, jossa oli 32 ml β -pineeniä ja 4 g paraformaldehydiä, annettiin reagoida pommiputkessa 18 tuntia 180°C :ssa. Reaktioliuos tislattiin ja saatiin 15,5 g otsikkoyhdistettä, jonka fysikaaliset arvot olivat:

15 Kp: $133^\circ\text{C}/30$ mm Hg, NMR: δ 5,6-5,1 (2H, m), 3,53 (2H, t), 1,27 (3H, s), 0,85 (3H, s).

Vertailuesimerkki 2

(1R,5R)-10-(tetrahydropyran-2-yylioksi)metyyli-2-pineenin synteesi

20



25 Liuokseen, jossa oli 15,5 g vertailuesimerkissä 1 valmistettua pineeniä 300 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin tiputtaen 9,4 ml 2,3-dihydropyraania. Kun oli lisätty katalyyttinen määrä p-tolueenisulfonihappoa, liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa. Reaktion pää-

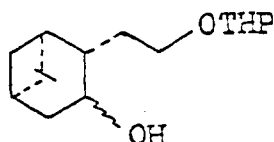
30 tyttyä liuokseen lisättiin trietyyliamiinia. Liuos konsentroidtiin vakuumissa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografoimalla silikageelillä (sykloheksaani:etyyliasetatti = 99:1) ja saatiin 20,8 g otsikkoyhdistettä, jonka fysikaaliset arvot olivat:

35 TLC: $R_f = 0,42$ (sykloheksaani:etyyliasetatti = 20:1).

Vertailuesimerkki 3

(1S,2S,3RS,5R)-10-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-
metyylipinan-3-olin synteesi

5

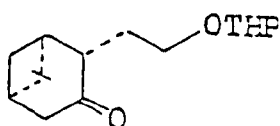


- 10 Liuokseen, jossa oli 20,8 g vertailuesimerkissä 2
valmistettua pineeniä 100 ml:ssa tetrahydrofuraania,
lisättiin hitaasti tiputtaen typpisuojaan ja 0°C:ssa
200 ml 1 M diboraanin tetrahydrofuraaniliuosta. Liuosta
sekoitettiin kaksi tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktio-
15 seokseen lisättiin 15 ml vettä ja 50 ml 3 N natrium-
hydroksidivesiliuosta ja sitten lisättiin hitaasti tiput-
taen 33 ml 30 %:ista vetyperoksidivesiliuosta. Seosta
sekoitettiin tunti 50°C:ssa. Seos uutettiin dietyyli-
eetterillä. Uute pestiin kyllästetyllä natriumkloridi-
20 vesiliuoksella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin
päällä ja konsentroitiin vakuuissa. Jäännös puhdistet-
tiin pylväskromatografoimalla silikageelillä (sykloheksaani:etyyliasetatti = 4:1) ja saatiin 20,2 g otsikko-
yhdistettä, jonka fysikaaliset arvot olivat:
25 TLC: $R_f = 0,31$ (sykloheksaani:etyyliasetatti = 2:1),
NMR: δ 4,4 (1H, m), 1,2 (3H, s), 0,9 (3H, s).

Vertailuesimerkki 4

(1S,2S,5R)-10-(tetrahydropyran-2-yylioksi)metyyli-
pinan-3-onin synteesi

30



- 35 Seosta, jossa oli 20,2 g vertailuesimerkissä 2
valmistettua pinaania, 300 ml dietyylieetteriä ja 100 ml

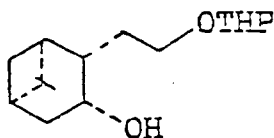
kromihapposeosta (valmistettu 3,8 g:sta kromitrioksidia, 12,8 g:sta mangaanisulfaattia, 4,2 ml:sta väkevää rikkihappoa ja 95 ml:sta vettä), sekoitettiin kolme tuntia 0°C:ssa. Reaktioliuos laimennettiin dietyylieetterillä.

- 5 Laimennettu liuos pestiin vedellä, kyllästetyllä natriumbikarbonaattivesiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella ja konsentroitiin vakuumissa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografoimalla silikaagelillä (sykloheksaani:etyyliasettaatti = 10:1) ja
10 saatiin 11,6 g otsikkoyhdistettä, jonka fysikaaliset arvot olivat:

TLC: $R_f = 0,30$ (sykloheksaani:etyyliasettaatti = 5:1),
NMR: δ 4,4 (1H, m), 1,3 (3H, s), 0,87 (3H, s).

Vertailuesimerkki 5

- 15 (1S,2S,3S,5R)-10-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-
metyylipinan-3-olin synteesi



20

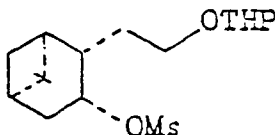
- Liuokseen, jossa oli 11,6 g vertailuesimerkissä 4 valmistettua pineeniä 200 ml:ssa metanolia, lisättiin typpikehässä ja 0°C:ssa 16,5 g natriumboorihydridiä ja
25 seosta sekoitettiin kaksi tuntia samassa lämpötilassa. Kun oli lisätty etikkahappoa, liuos konsentroitiin vakuumissa. Jäännös liuotettiin dietyylieetteriin, liuos pestiin vedellä, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, konsentroitiin vakuumissa ja saatiin 9,86 g otsikkoyhdistettä, jonka fysikaaliset arvot olivat:

30 TLC: $R_f = 0,38$ (bentseeni:etyyliasettaatti = 5:1),
NMR: δ 4,4 (1H, m), 1,15 (3H, s), 1,0 (3H, s).

Vertailuesimerkki 6

(1S,2S,3S,5R)-5-metyylisulfonyylioksi-10-(tetrahydropyran-2-yylioksi)metyylipinaanin synteesi

5



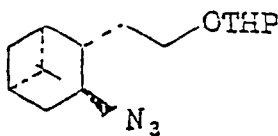
Seokseen, jossa oli 9,86 g vertailuesimerkissä 5 valmistettua pinanolia, 100 ml metyleenikloridia ja 7,5 ml trietyyliamiinia, lisättiin tiputtaen typpi-kehässä ja -20°C :ssa 3 ml metaanisulfonyylikloridia ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia samassa lämpötilassa. Reaktioseos laimennettiin dietyylieetterillä ja pestiin peräkkäin vedellä, kyllästetyllä ammoniumkloridivesiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella. Liuos kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, konsentroitiin sitten vakuuissa ja saatiin 12,7 g otsikkoyhdistettä, jonka fysikaaliset arvot olivat:

TLC: $R_f = 0,31$ (sykloheksaani:etyyliasetatti = 2:1).

Vertailuesimerkki 7

(1S,2S,3S,5R)-10-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-metyylipinan-3-yyliatsidin synteesi

25



Liuokseen, jossa oli 12,7 g vertailuesimerkissä 6 valmistettua pinaania 40 ml:ssa heksametyylifosfori-amidia, lisättiin typpikehässä 2,9 g natriumatsidia ja seosta sekoitettiin kaksi tuntia 50°C :ssa. Reaktioliuos laimennettiin dietyylieetterillä, pestiin vedellä, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroitiin sitten vakuuissa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografoimalla silikageelillä (sykloheksaani:

etyyliasetatti = 10:1) ja saatiin 4,03 g otsikko-yhdistettä, jonka fysikaaliset arvot olivat:

TLC: $R_f = 0,24$ (sykloheksaani:etyyliasetatti = 20:1),

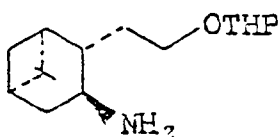
NMR: δ 4,4 (1H, m), 1,2 (3H, s), 0,93 (3H, s).

5

Vertailuesimerkki 8

N-[(1S,2S,3S,5R)-10-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-metyylipinan-3-yyli]amiinin synteesi

10



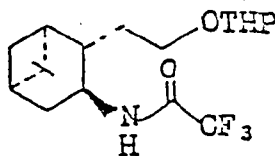
Liuokseen, jossa oli 4,03 g vertailuesimerkissä 7 valmistettua atsidia 150 ml:ssa dietyylieetteriä, lisättiin annoksittain typpikehässä 524 mg litiumalumiinihydridiä ja seosta kuumennettiin palautuslämpötilassa tunti. Kun liuokseen oli lisätty vettä, lisättiin 150 ml 3 N natriumhydroksidivesiliuosta. Seos uutettiin dietyylieetterillä. Uute kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, konsentroitiin sitten vakuumissa ja saatiin 3,73 g otsikkoyhdistettä, jonka fysikaaliset arvot olivat: TLC: $R_f = 0,21$ (dietyylieetteri).

20

Vertailuesimerkki 9

N-[(1S,2S,3S,5R)-10-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-metyylipinan-3-yyli]trifluoriasetamidin synteesi

25



30

Liuokseen, jossa oli 534 mg vertailuesimerkissä 8 valmistettua amiinia 20 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin hitaasti typpikehässä ja 0°C:ssa 1,5 ml pyridiiniä ja 0,33 ml trifluoriasetanhydridiä ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia. Reaktioliuos laimennettiin dietyylieetterillä, pestiin vedellä, kuivattiin vedettömän

35

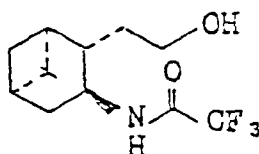
magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroidiin sitten
vakuuissa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografoi-
malla silikageelillä (sykloheksaani:etyyliasetatti =
9:1) ja saatiin 726 mg otsikkoyhdistettä, jonka fysikaa-
5 liset arvot olivat:

TLC: $R_f = 0,36$ (sykloheksaani:etyyliasetatti = 9:1),

NMR: δ 4,55-4,4 (1H, m), 1,24 (3H, s), 1,02 (3H, s).

Vertailuesimerkki 10

10 N-[(1S,2S,3S,5R)-10-hydroksimetyylinan-3-yyli]-
trifluoriasetamidin synteesi



15

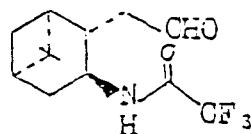
Seosta, jossa oli 726 mg vertailuesimerkissä 9
valmistettua asetamidia, 20 ml metanolia ja katalyytti-
nen määrä p-tolueenisulfonihappoa, sekoitettiin tunti
tyypikehässä ja huoneenlämpötilassa. Reaktioseokseen
20 lisättiin 0,2 ml trietyyliamiinia ja seos konsentroi-
ttiin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatogra-
foimalla silikageelillä (sykloheksaani:etyyliasetatti
= 4:1) ja saatiin 395 mg otsikkoyhdistettä, jonka fysi-
kaaliset arvot olivat:

25 TLC: $R_f = 0,36$ (sykloheksaani:etyyliasetatti = 1:1),

NMR: δ 4,55-4,1 (1H, m), 3,62 (2H, t) 1,25 (3H, s), 1,05
(3H, s).

Vertailuesimerkki 11

30 N-[(1S,2S,3S,5R)-10-formyylimetyylinan-3-
yyli]-trifluoriasetamidin synteesi



35

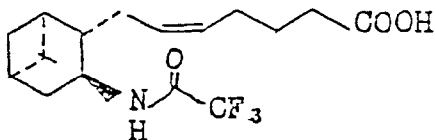
Seokseen, jossa oli 365 mg vertailuesimerkissä 10
valmistettua alkoholia 20 ml:ssa dimetyylisulfoksidia ja

1,8 ml:ssa trietyyliamiinia, lisättiin hitaasti tiputtaen
 tyypikehässä ja huoneenlämpötilassa liuos, jossa oli
 10,4 g vedetöntä rikkihappo-pyridiinikompleksia 20 ml:ssa
 dimetyylisulfoksidia. Kun oli sekoitettu 15 minuuttia
 5 samassa lämpötilassa, seos kaadettiin jääveteen. Seos
 uutettiin etyyliasetaatin ja dietyylieetterin seoksella
 1:1. Uute pestiin kyllästetyllä natriumkloridivesiliuok-
 sella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä
 ja konsentroitiin sitten vakuumissa. Jäännös puhdistet-
 10 tiin pylväskromatografoimalla silikageelillä (syklo-
 heksaani:etyyliasetaatti = 4:1) ja saatiin 355 mg otsik-
 koyhdistettä, jonka fysikaaliset arvot olivat:
 TLC: $R_f = 0,44$ (sykloheksaani:etyyliasetaatti = 2:1),
 NMR: δ 9,73 (1H, s), 4,5-4,1 (1H, m), 1,25 (3H, s),
 15 1,05 (3H, s).

Vertailuesimerkki 12

(5Z)-6-[(1S,2S,3S,5R)-3-trifluoriasetyyliamino-
 pinan-10-yyli]heks-5-eenihapon synteesi

20



Suspensiota, jossa oli 1,52 g natriumhydridiä
 25 (pitoisuus 63 %) 20 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, sekoi-
 tettiin tunti tyypikehässä ja 70°C:ssa. Liuos lisättiin
 tiputtaen liuokseen, jossa oli 2,22 g 4-karboksibutyyli-
 trifenyylifosfoniumbromidia 10 ml:ssa dimetyylisulfoksi-
 dia huoneenlämpötilassa. Kun oli sekoitettu 15 minuut-
 30 tia, reaktioseokseen lisättiin tiputtaen liuos, jossa
 oli 355 mg vertailuesimerkissä 11 valmistettua alde-
 hydiä 5 ml:ssa dimetyylisulfoksidia. Kun oli sekoitettu
 30 minuuttia huoneenlämpötilassa, reaktioseos kaadet-
 tiin jääveteen. Seos hapotettiin oksaalihapolla. Seos
 35 uutettiin etyyliasetaatin ja dietyylieetterin seoksella
 1:1. Uute kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä,

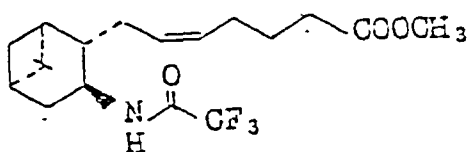
konsentroidiin vakuuissa ja saatiin 450 mg otsikko-yhdistettä, jonka fysikaaliset arvot olivat:

TLC = R_F = 0,42 (sykloheksaani:etyyliasetatti = 1:2).

Vertailuesimerkki 13

5 (5Z)-[(1S,2S,3S,5R)-3-trifluoriasetyyliamino-
pinan-10-yyli]heks-5-eenihapon metyyliesterin
synteesi

10



Liukseen, jossa oli 450 mg vertailuesimerkissä
12 valmistettua karboksyylihappoa metanolissa, lisättiin
15 niin paljon diatsometaanieteraattia, että liuos muuttui
vaaleankeltaiseksi. Seos konsentroidiin vakuuissa.
Jäännös puhdistettiin pylväskromatografoimalla silika-
geelillä (sykloheksaani:etyyliasetatti = 4:1) ja
saatiin 411 mg otsikkoyhdistettä, jonka fysikaaliset
20 arvot olivat:

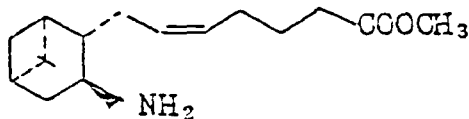
TLC: R_F = 0,49 (sykloheksaani:etyyliasetatti = 2:1),
NMR: δ 5,45-5,3 (2H, m), 4,5-4,1 (1H, m), 3,67 (3H, s),
1,24 (3H, s), 1,07 (3H, s), IR: ν 3300, 3080, 1740,
1720-1690 cm^{-1} .

25

Vertailuesimerkki 14

(5Z)-[(1S,2S,3S,5R)-3-aminopinan-10-yyli]heks-
5-eenihapon metyyliesterin synteesi

30



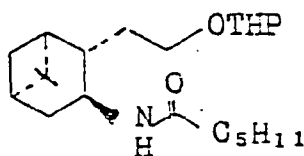
Seosta, jossa oli 373 mg vertailuesimerkissä 13
valmistettua amidia ja 2 ml 10 p/t-%:ista natriumhydrok-
35 sidivesiliuosta, sekoitettiin 18 tuntia huoneenlämpö-
tilassa ja kuumentettiin sitten palautuslämpötilassa

tunti. Reaktioseosta seisotettiin ja hapotettiin
 10 %:isella kloorivetyhapolla. Kun oli lisätty ylimäärä
 ammoniakkivesiliuosta, seos suodatettiin. Suodos kon-
 sentroitiin ja jäännös liuotettiin pieneen määrään
 5 metanolia. Liuokseen lisättiin niin paljon diatsometaa-
 nieteraattia, että liuos tuli vaaleankeltaiseksi. Seos
 konsentroitiin vakuuissa ja saatiin 180 mg otsikko-
 yhdistettä, jonka fysikaaliset arvot olivat:
 NMR: δ 5,6-5,2 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,3-3,0 (1H, m),
 10 1,2 (3H, s), 0,99 (3H, s), IR: ν 1740 cm^{-1} .

Vertailuesimerkki 15

N-[(1S,2S,3S,5R)-10-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-
 metyylipinan-3-yyli]heksanamidin synteesi

15

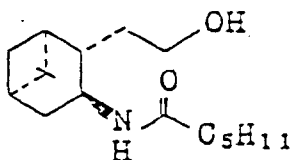


Seokseen, jossa oli 20 g vertailuesimerkissä 8
 20 valmistettua (1S,2S,3S,5R)-10-(tetrahydropyran-2-yyli-
 oksi)metyylipinan-3-yyliamiinia, 25 ml trietyyliamiinia
 ja 200 ml vedetöntä tetrahydrofuraania, lisättiin tiput-
 taen argonkehässä liuos, jossa oli 13 ml kaproyyli-
 kloridia 30 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania ja seosta
 25 sekoitettiin kaksi tuntia huoneenlämpötilassa. Dietyyli-
 eetterillä laimennettu liuos pestiin peräkkäin vedellä
 ja kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella, kuivat-
 tiin vedettömän natriumsulfaatin päällä, konsentroitiin
 vakuuissa ja saatiin 28 g otsikkoyhdistettä, jonka
 30 fysikaaliset arvot olivat:
 TLC: R_f = 0,27 (sykloheksaani:etyyliasetaatti = 2:1),
 NMR: δ 5,6-5,2 (1H, m), 4,6-4,4 (1H, m), 1,2 (3H, s),
 1,0 (3H, s), MS: m/e 365 (M^+), 281,264, ulkonäkö:
 keltainen öljy.

Vertailuesimerkki 16

N-[(1S,2S,3S,5R)-10-hydroksimetyylipinan-3-yyli]-
heksanamidin synteesi

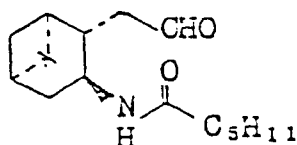
5



- 10 Seosta, jossa oli 28 g vertailuesimerkissä 15
valmistettua yhdistettä, 580 mg p-tolueenisulfonihappo-
monohydraattia ja 140 mg metanolia, sekoitettiin 1,5
tuntia 40°C:ssa. Seokseen lisättiin 1 ml trietyyliami-
nia. Seos pestiin peräkkäin vedellä ja kyllästetyllä
15 natriumkloridivesiliuoksella, kuivattiin vedettömän
natriumsulfaatin päällä ja konsentroitiin vakuumissa.
Jäännös puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen pentaanin
ja dietyylieetterin seoksesta ja saatiin 10,1 g otsikko-
yhdistettä, jonka fysikaaliset arvot olivat:
- 20 TLC: $R_f = 0,10$ (sykloheksaani:etyyliasetatti = 1:1),
NMR: δ 5,7-5,3 (1H, m), 4,4-4,1 (1H, m), 3,65 (2H, t),
1,2 (3H, s), 1,0 (3H, s), MS: m/e 281 (M^+), 263, 212,
ulkonäkö: vaaleankeltaisia kiteitä.

Vertailuesimerkki 17

- 25 N-[(1S,2S,3S,5R)-10-formyylipinan-3-yyli]-heksan-
amidin synteesi



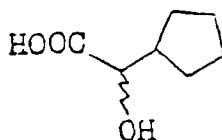
30

- Hapetusreagenssiin, joka valmistettiin liuoksesta,
jossa oli 3,7 ml oksalyylikloridia 85 ml:ssa metyleeni-
kloridia, ja liuoksesta, jossa oli 6 ml dimetyyli-
35 sulfoksidia 5 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin tiput-
taen argonkehässä ja -78°C:ssa liuos, jossa oli 10,1 g

vertailuesimerkissä 16 valmistettua yhdistettä 20 ml:ssa metyleenikloridia. Liuosta sekoitettiin 20 minuuttia. Reaktion päätyttyä liuokseen lisättiin tiputtaen 17,5 ml trietyyliamiinia ja liuosta seisotettiin 0°C:ssa.

- 5 Kun oli lisätty jäävettä, seosta sekoitettiin 20 minuuttia. Eristetty öljymäinen kerros pestiin peräkkäin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä, konsentroitiin sitten vakuumissa ja saatiin 10 g otsikko-
- 10 yhdistettä, jonka fysikaaliset arvot olivat:
 TLC: $R_f = 0,34$ (sykloheksaani:etyyliasetatti = 1:1),
 NMR: δ 9,7 (1H, s), 5,6-5,3 (1H, m), 4,5-4,1 (1H, m), 1,2 (3H, s), 1,0 (1H, s), MS: m/e 279 (M^+), 261, 210, ulkonäkö: väritön öljy.

- 15 Vertailuesimerkki 18
 2-hydroksisysklopentyylietikkahapon synteesi



20

- LDA(litiumdi-isopropyyliamidi)-liuokseen, joka valmistettiin liuoksesta, jossa oli 60 ml di-isopropyyliamiinia 500 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania,
- 25 ja 297 ml:sta 1,45 M butyyllilitiumin n-heksaaniliuosta, lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 25 g syklopentyylietikkahappoa 100 ml:ssa vedetöntä tolueenia. Liuosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa ja tunti 45°C:ssa. Liuosta sekoitettiin 16 tuntia samalla kun
- 30 sen läpi kuplitettiin fosforipentoksidilla kuivattua ilmaa. Reaktion päätyttyä dekantoimalla eristetty supernatantti laimennettiin vedellä. Laimennettu liuos pestiin dietyylieetterillä, pH säädettiin arvoon 2-6 N kloorivetyhapolla ja sitten uutettiin etyyliasetaatilla.
- 35 Uute pestiin kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella ja konsentroitiin sitten vakuumissa. Jäännös puhdistettiin

kiteyttämällä uudelleen ja saatiin 17,1 g otsikko-yhdistettä, jonka fysikaaliset arvot olivat:

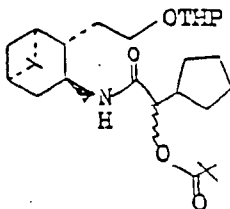
NMR (kloroformi-d + metanoli-d₄): δ 4,1 (1H, d), 2,5-2,0 (1H, m), 2,0-1,2 (8H, m), ulkonäkö: vaaleankeltaisia

5 kiteitä.

Vertailuesimerkki 19

N-[(1S,2S,3S,5R)-10-(tetrahydropyran-2-yylioksi)-
metyylipinan-3-yyli]-α-pivaloyylioksisyklopentan-
asetamidin synteesi

10



15

Seokseen, jossa oli 22,7 g vertailuesimerkissä
18 valmistettua yhdistettä, 90 ml trietyyliamiinia ja
600 ml vedetöntä tetrahydrofuraania, lisättiin argon-
kehässä ja 0°C:ssa 39 ml pivaloyylikloridia. Seosta
sekoitettiin 40 minuuttia huoneenlämpötilassa ja suoda-
tettiin. Suodos konsentroitiin vakuuissa. Jäännös haih-
dutettiin atseotrooppisesti tolueenin kera. Saatu öljy
liuotettiin 300 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania.
Liuokseen lisättiin tunnin aikana argonkehässä liuos,
jossa oli 30 g vertailuesimerkissä 8 valmistettua
25 (1S,2S,3S,5R)-10-(tetrahydropyran-2-yylioksi)metyyli-
pinan-3-yyliamiinia 100 ml:ssa vedetöntä tetrahydro-
furaania ja seosta sekoitettiin 1,5 tuntia huoneenlämpö-
tilassa.

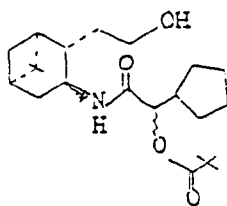
Reaktioliuos konsentroitiin vakuuissa. Jäännös
30 laimennettiin dietyylieetterillä ja liuos pestiin peräk-
kain laimealla kloorivetyhapolla, vedellä, 1 N natrium-
hydroksidivesiliuoksella, vedellä ja kyllästetyllä
natriumkloridivesiliuoksella, kuivattiin vedettömän
natriumsulfaatin päällä, konsentroitiin sitten vakuu-
35 missa ja saatiin 57 g otsikkoyhdistettä, jonka fysikaa-
liset arvot olivat:

TLC: $R_f = 0,42$ (sykloheksaani:etyyliasettaatti = 2:1),
 NMR: δ 6,0-5,7 (1H, m), 5,2-4,9 (1H, m), 4,6-4,4 (1H, m), 1,27 (9H, s), 1,2 (3H, s), 1,0 (3H, s), MS: m/e 477 (M^+), 393, 376, ulkonäkö: vaaleankeltainen öljy.

5 Vertailuesimerkki 20

N-[(1S,2S,3S,5R)-10-hydroksimetyyllipinan-3-yyli]- α -pivaloyylioksisyklopentanasetamidin synteesi

10



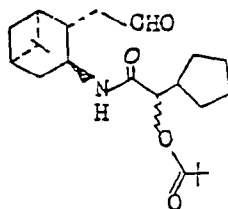
Käyttämällä samaa menetelmää kuin vertailuesi-
 15 merkissä 16 saatiin 57 g:sta vertailuesimerkissä 19
 valmistettua yhdistettä 41 g otsikkoyhdistettä, jonka
 fysikaaliset arvot olivat:

TLC: $R_f = 0,19$ ja $0,23$ (sykloheksaani:etyyliasettaatti =
 2:1),
 20 NMR: δ 6,1-5,7 (1H, m), 5,00 ja 4,81 (1H, kaksi d),
 4,4-4,1 (1H, m), 1,25 (9H, kaksi d), 1,2 (3H, s), 1,0
 (3H, s), MS: m/e 393 (M^+), 375, 324, ulkonäkö: keltai-
 nen vaha.

Vertailuesimerkki 21

25 N-[(1S,2S,3S,5R)-10-formyylipinan-3-yyli]- α -
 pivaloyylioksisyklopentanasetamidin synteesi

30



Käyttämällä samaa menetelmää kuin vertailuesi-
 merkissä 17 saatiin 41 g:sta vertailuesimerkissä 20
 35 valmistettua yhdistettä 41 g otsikkoyhdistettä, jonka
 fysikaaliset arvot olivat:

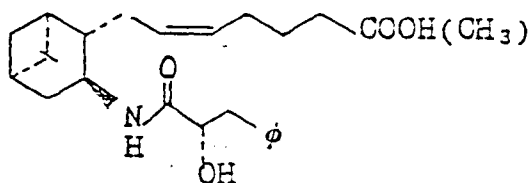
TLC: $R_f = 0,33$ (sykloheksaani:etyyliasetatti = 2:1),
 NMR: δ 9,8-9,6 (1H, m), 6,0-5,7 (1H, m), 5,1-4,9 (1H, m),
 1,27 (9H, s), 1,2 (3H, s), 1,0 (3H, s), ulkonäkö: kel-
 tainen öljy.

5

Esimerkki 1

9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15 α -hydrok-
 si-16-fenyyli-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-
 5Z-eenihapon ja sen metyyliesterin synteesi

10



15

Seokseen, jossa oli 77 mg (0,5 mmol) 2S-hydroksi-
 3-fenyylipropionihappoa, 0,2 ml (2 mmol) trietyyli-
 amiinia ja 2 ml vedetöntä tetrahydrofuraania, lisättiin
 tiputtaen huoneenlämpötilassa 144,ul (0,5 mmol) pivalo-
 ylylikloridia. Kun oli sekoitettu tunti huoneenlämpö-

20

tilassa, liuos suodatettiin. Suodos konsentroitiin.
 Jäännöksestä poistettiin vesi haihduttamalla atseotroop-

25

tiputtaen huoneenlämpötilassa liuos, jossa oli 60 mg
 (0,215 mmol) vertailuesimerkissä 14 valmistettua amiinia
 0,5 ml:ssa tetrahydrofuraania. Kun oli sekoitettu tunti,
 seos konsentroitiin vakuumissa. Jäännös puhdistettiin

30

pylväskromatografoimalla silikageelillä (heksaani-etyy-
 liasetatti) ja saatiin 56 mg otsikkoyhdistettä (metyy-
 liesteri).

Saatuun metyyliesteriin lisättiin 0,2 ml 2 N
 natriumhydroksidivesiliuosta ja 1 ml metanolia. Kun oli
 sekoitettu tunti 60°C:ssa, seos laimennettiin vedellä.

35

Laimennetun liuoksen pH säädettiin arvoon 2 2N kloori-
 vetyhapolla ja uutettiin sitten etyyliasetatilla.

Jäännös puhdistettiin pylväskromatografoimalla silika-geelillä (heksaani-etyyliasetatti) ja saatiin 35 mg otsikkoyhdistettä (happo), jonka fysikaaliset arvot olivat:

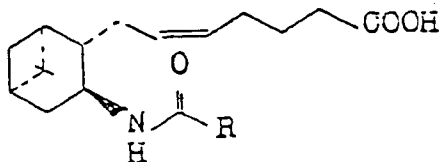
- 5 TLC: $R_f = 0,21$ (kloroformi:metanoli = 10:1),
 NMR: δ 7,3-7,2 (5H, m), 6,6-6,5 (1H, m), 5,5-5,2 (2H, m),
 4,5-4,1 (2H, m), 1,21 (3H, s), 1,05 (3H, s), IR: ν
 3400-3300, 2920, 1710, 1630, 1530, 1240, 695 cm^{-1} ,
 MS: m/e 413 (M^+), 344, ulkonäkö: väritön öljy.
- 10 Käyttämällä samaa menetelmää kuin yllä ja käyttämällä 0,5 millimoolia yleistä kaavaa

HOOC-R

(IV')

- 15 olevia happoja 2S-hydroksi-3-fenyylipropionihapon asemesta saatiin yleistä kaavaa

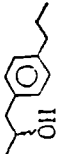
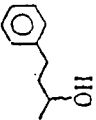
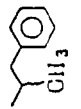
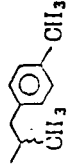
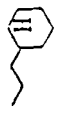
20



(III')

olevat yhdisteet, joiden fysikaaliset arvot ilmenevät alla olevasta taulukosta II:

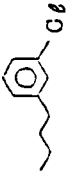
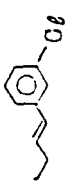
Taulukko II

Esim. n:o	Substituentti R yleisessä kaavassa (III')	TLC:n R _F -arvo (keh. liuos)	NMR (δ)	IR (ν _{cm} ⁻¹)	MS	Ulkonäkö
1 (a)		0,36 (sykloheksaani: etyyliasetatti = 1:2)	7,1(4H, s), 6,8-6,5(1H, m) 5,5-5,2(2H, m), 4,4-4,0(2H, m) 1,22(3H, q), 1,05(3H, s), 0,92(3H, t)	3300, 2900, 1700 1620, 1520, 1230	469 (M ⁺) 400	Väritön öljy
1 (b)		0,44 (sykloheksaani: etyyliasetatti = 1:2)	7,4-7,1(5H, m), 6,8-6,6(1H, m) 5,6-5,2(2H, m), 4,4-4,0(2H, m) 1,22(3H, s), 1,07(3H, s)	3300, 2920, 1700 1630, 1530, 1240 695	427 (M ⁺) 358	Väritön öljy
1 (c)		0,44 sykloheksaani: etyyliasetatti = 1:2)	6,8-6,6(1H, m), 5,6-5,2(2H, m) 4,4-4,1(2H, m), 1,23(3H, s) 1,07(3H, s), 1,0-0,8(3H, m)	3310, 2920, 1705 1625, 1525, 1240	393 (M ⁺) 324	Väritön öljy
1 (d)		0,31 (sykloheksaani: etyyliasetatti = 1:1)	7,3-7,1(5H, m), 5,4-5,0(3H, m) 4,2-4,0(1H, m), 1,21(3H, s) 1,18(3H, s), 1,0(3H, s)	3280, 2920, 1700 1620, 1530, 1240 730, 690	411 (M ⁺) 342	Väritön öljy
1 (e)		0,31 (sykloheksaani: etyyliasetatti = 1:1)	7,05(4H, s), 5,4-5,0(3H, m) 4,2-4,0(1H, m), 2,29(3H, s) 1,2-1,1(6H, m), 1,0(3H, s)	3300, 2920, 1700 1620, 1530, 1230 800	425 (M ⁺) 356	Väritön öljy
1 (f)		0,31 (sykloheksaani: etyyliasetatti = 1:1)	5,6-5,2(3H, m), 4,3-4,1(1H, m) 1,22(3H, s), 1,06(3H, s)	3280, 2920, 1700 1530, 1440, 1620 1230	403 (M ⁺) 334	Väritön öljy
1 (g)		0,31 (sykloheksaani: etyyliasetatti = 1:1)	5,6-5,2(3H, m), 4,3-4,1(1H, m) 1,22(3H, s), 1,05(3H, s)	3280, 2920, 1700 1620, 1540, 1240	389 (M ⁺) 320	Väritön öljy

Taulukko II (jatkoa)

Esim. n:o	Substituentti R yhteisessä kaa- vassa (III')	TLC:n R _f -arvo (keh. liuos)	NMR (δ)	IR (cm^{-1})	MS	Ulkonäkö
1 (h)		0,31 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:1)	7,4-7,2(2H, m), 7,1-6,9(3H, m), 6,6-6,4(1H, m), 5,4-5,2(2H, m), 4,5(2H, s), 4,5-4,2(1H, m), 1,22(3H, s), 1,07(3H, s)	3300, 2920, 1700 1640, 1230, 1060 750, 690	399 (M ⁺) 330 306	Väritön öljy
1 (i)		0,31 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:1)	7,4-7,1(5H, m), 6,9-6,7(1H, m), 5,4-5,0(2H, m), 4,3-4,0(1H, m), 3,75(2H, d), 1,18(3H, s), 1,01(3H, s)	3280, 2920, 1700 1630, 1230, 735 690	415 (M ⁺) 346 306	Vaalean- keltainen öljy
1 (j)		0,42 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:1)	5,5-5,2(3H, m), 4,3-4,1(1H, m), 1,22(3H, s), 1,05(3H, s), 1,0-0,8(4H, m)	3280, 2920, 1705 1620, 1535, 1230	417 (M ⁺) 348	Väritön öljy
1 (k)		0,23 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:1)	7,09(4H, s), 5,5-5,2(3H, m), 4,3-4,1(1H, m), 2,30(3H, s), 1,19(3H, s), 1,02(3H, s)	3280, 2920, 1705 1620, 1540, 1240 810	411 (M ⁺) 342	Väritön öljy
1 (l)		0,32 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:1)	5,6-5,2(3H, m), 4,3-4,1(1H, m), 1,21(3H, s), 1,05(3H, s)	3270, 2920, 1705 1620, 1540, 1235	417 (M ⁺) 348	Väritön öljy
1 (m)		0,23 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:1)	7,9-7,6(4H, m), 7,6-7,3(3H, m), 5,5-5,2(3H, m), 4,3-4,1(1H, m), 3,74(2H, s), 1,17(3H, s), 1,02(3H, s)	3270, 2910, 1700 1620, 1535, 750	433 (M ⁺) 364	Väritön vaha
1 (n)		0,29 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:2)	8,2-8,0(1H, m), 7,6(1H, d), 7,35(1H, d), 7,3-6,9(3H, m), 5,5-5,2(3H, m), 4,4-4,1(1H, m), 1,20(3H, s), 1,04(3H, s)	3300, 2920, 1705 1615, 1230, 750	450 (M ⁺)	Väritön vaha

Taulukko II (jatkoa)

Esim. n:o	Substituentti R yleisessä kaa- vassa (III')	TLC:n R _f -arvo (keh. liuos)	NMR (δ)	IR (μcm^{-1})	MS	Ulkonäkö
I (o)		0,17 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:1)	6,6-5,2 (3H, m), 4,3-4,1 (1H, m) 1,22 (3H, s), 1,05 (3H, s)	3200, 2900, 1700 1620, 1530, 1240	361 (n ⁺) 292	Väritön öljy
I (p)		0,22 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:1)	5,6-5,2 (3H, m), 5,2-5,0 (1H, m) 4,3-4,1 (1H, m), 1,67 (3H, s) 1,60 (3H, s), 1,22 (3H, s) 1,05 (3H, s), 0,94 (3H, d)	3280, 2920, 1705 1620, 1540, 1235	417 (n ⁺) 340	Väritön öljy
I (q)		0,25 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:1)	7,4-7,1 (5H, m), 5,5-5,2 (3H, m) 4,4-4,1 (1H, m), 2,68 (3H, s) 2,04 (3H, s), 1,21 (3H, s) 1,05 (3H, s), 1,04 (3H, s)	3280, 2900, 1700 1620, 1530, 1230 695	439 (n ⁺) 370	Väritön öljy
I (r)		0,16 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:1)	7,6-7,0 (4H, m), 5,5-5,2 (3H, m) 4,4-4,1 (1H, m), 1,22 (3H, s) 1,05 (3H, s)	3280, 2910, 1705 1620, 1540, 1240 780, 695	445 (n ⁺) 376	Väritön öljy
I (s)		0,15 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:1)	7,4-7,2 (4H, m), 6,48 (1H, d) 6,33 (1H, dd), 5,7-5,3 (3H, m) 4,4-4,1 (1H, m), 3,15 (2H, d) 1,21 (3H, s), 1,05 (3H, s)	3280, 2900, 1700 1610, 1530, 1230 775	443 (n ⁺) 374	Väritön öljy
I (t)		0,40 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:2)	7,1-6,8 (1H, m), 5,5-5,2 (2H, m) 4,4-4,1 (1H, m), 3,25 (2H, s) 1,22 (3H, s), 1,06 (3H, s)	3280, 2920, 1700 1630, 1530, 1230	407 (n ⁺) 330	Väritön öljy
I (u)		0,45 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:2)	5,6-5,2 (3H, m), 4,3-4,1 (1H, m) 1,22 (3H, s), 1,06 (3H, s)	3270, 2900, 1700 1620, 1530, 1225	403 (n ⁺) 334	Väritön öljy

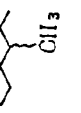
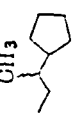
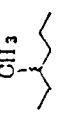
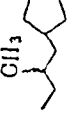
Taulukko II (jatkoa)

Esim. n:o	Substituentti R yleisessä kaa- vassa (III')	TLC:n R _F -arvo (keh. liuos)	NMR (δ)	IR (ν _{cm} ⁻¹)	MS	Ulkonäkö
1 (v)		0,45 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:2)	6,83(1H, dt), 5,75(1H, d) 5,6-5,2(3H, m), 4,4-4,2(1H, m) 1,22(3H, s), 1,06(3H, s)	3270, 2920, 1705 1660, 1610, 1535 1230	401 (M ⁺) 332	Väritön öljy
1 (w)		0,47 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:2)	7,4-7,1(5H, m), 5,6-5,2(3H, m) 4,4-4,1(1H, m), 1,21(3H, s) 1,05(3H, s), 0,94(3H, d)	3280, 2910, 1705 1620, 1540, 1235 735, 690	425 (M ⁺) 356	Väritön öljy
1 (x)		0,51 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:1)	7,6-7,2(5H, m), 6,0-5,7(1H, m) 5,5-5,2(2H, m), 4,3-4,1(1H, m) 3,6-3,4(1H, m), 1,2(3H, s) 1,04(3H, s)	3280, 2900, 1700 1620, 1535, 1235 745, 690	511 (M ⁺) 442 409	Väritön öljy
1 (y)		0,20 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:1)	6,0-5,8(1H, m), 5,5-5,2(2H, m) 4,4-4,1(1H, m), 1,22(3H, s) 1,05(3H, s)	3280, 2920, 1705 1630, 1540, 1230	421 (M ⁺) 352	Väritön öljy
1 (z)		0,20 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:1)	5,8-5,6(1H, m), 5,5-5,2(2H, m) 4,3-4,1(1H, m), 1,22(3H, s) 1,05(3H, s) 1,21(3H, s), 1,05(3H, s)	3280, 2920, 1705 1620, 1540, 1440 1235	435 (M ⁺) 367	Väritön öljy
1 (aa)		0,20 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:1)	7,4-7,1(5H, m), 5,7-5,2(3H, m) 4,3-4,1(1H, m), 3,23(2H, t) 1,21(3H, s), 1,05(3H, s)	3280, 2910, 1700 1620, 1540, 1230 730, 685	429 (M ⁺) 360	Väritön öljy
1 (bb)		0,13 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:1)	7,0-6,9(1H, m), 5,5-5,2(2H, m) 4,3-4,1(1H, m), 1,23(3H, s) 1,07(3H, s)	3400, 3300, 2900 1705, 1620, 1520 1190	377 (M ⁺) 359 308	Väritön vaha

Taulukko II (jatkoa)

Esim. n:o	Substituentti R yleisessä kaa- vassa (III')	TLC:n R _f -arvo (keh. liuos)	NMR (δ)	IR (ν/cm ⁻¹)	MS	Ulkonäkö
1 (cc)		0,23 (sykloheksaani: etyyliasetatti = 1:1)	7,3-7,1(4H, m), 5,7-5,2(3H, m) 4,4-4,2(1H, m), 1,22(3H, s) 1,06(3H, s)	3200, 2920, 1700 1620, 1535, 1230 730	423 (M ⁺) 354 307	Väritön vaha
1 (dd)		0,23 (sykloheksaani: etyyliasetatti = 1:1)	5,6-5,2(3H, m), 4,4-4,1(1H, m) 1,21(3H, s), 1,05(3H, s) 1,0-0,8(7H, m)	3280, 2910, 1705 1620, 1540, 1240	363 (M ⁺) 294	Väritön öljy
1 (ee)		0,19 (sykloheksaani: etyyliasetatti = 1:1)	5,6-5,2(3H, m), 4,4-4,1(1H, m) 1,22(3H, s), 1,06(3H, s) 0,97(6H, d)	3200, 2920, 1700 1620, 1530, 1360 1235	349 (M ⁺) 300	Väritön öljy
1 (ff)		0,22 (heksaani:etyyli- asetatti = 1:2)	6,8-6,6(1H, m), 5,6-5,2(2H, m) 4,4-4,0(2H, m), 1,22(3H, s) 1,06(3H, s), 0,9(3H, t)	3300, 2920, 1705 1630, 1530, 1240	379 (M ⁺) 310	Väritön öljy
1 (gg)		0,26 (heksaani:etyyli- asetatti = 1:2)	6,8-6,6(1H, m), 5,6-5,2(2H, m) 4,4-4,0(2H, m), 1,23(3H, s) 1,07(3H, s), 0,96(6H, d)	3300, 2900, 1700 1620, 1520, 1230 1140	379 (M ⁺) 310	Väritön öljy
1 (hh)		0,32 (heksaani:etyyli- asetatti = 1:2)	5,6-5,2(3H, m), 4,3-4,1(1H, m) 1,21(3H, s), 1,05(3H, s) 0,91(6H, d)	3270, 2900, 1700 1620, 1530, 1230	363 (M ⁺) 294	Väritön öljy
1 (ii)		0,21 (heksaani:etyyli- asetatti = 1:2)	5,6-5,2(3H, m), 4,4-4,2(1H, m) 3,55(2H, t), 1,21(3H, s), 1,05(3H, s)	3270, 2900, 1700 1620, 1530, 1230	303 (M ⁺) 347 314	Väritön öljy

Taulukko II (jatkoa)

Esim. n:o	Substituentti R yleisessä kaa- vassa (III')	TLC:n R _F -arvo (keh. liuos)	NMR (δ)	IR (cm ⁻¹)	MS	Ulkonäkö
1 (jj)	poolisempi 	0,37 (kloroformi:tetra- hydrofuraani:etikka- happo = 20:2:1)	6,6-6,4(1H, m), 5,5-5,2(2H, m), 4,4-4,2(1H, m), 3,99(1H, d), 1,22(3H, s), 1,06(3H, s), 1,02(3H, d), 0,89(3H, d)	3300, 2920, 1700 1620, 1520, 1230	365 (M ⁺) 296	Väritön öljy
1 (kk)	poolitto- mampi 	0,39 (kloroformi:tetra- hydrofuraani:etikka- happo = 20:2:1)	6,8-6,4(1H, m), 5,6-5,2(2H, m), 4,4-4,2(1H, m), 4,07(1H, d), 1,22(3H, s), 1,06(3H, s), 1,02(3H, d), 0,88(3H, d)	3300, 2900, 1700 1630, 1520, 1240	365 (M ⁺) 296	Väritön öljy
1 (ll)		0,17 (heksaani:etyyli- asettaatti = 1:2)	6,8-6,6(1H, m), 5,6-5,2(2H, m), 4,4-4,0(2H, m), 1,22(3H, s), 1,06(3H, s), 0,99(3H, t)	3300, 2900, 1700 1620, 1520, 1225	351 (M ⁺) 282	Väritön öljy
1 (mm)		0,43 (heksaani:etyyli- asettaatti = 1:2)	5,6-5,2(3H, m), 4,4-4,1(1H, m), 1,21(3H, s), 1,05(3H, s), 1,0-0,8(7H, m)	3280, 2910, 1705 1620, 1535, 1230	377 (M ⁺) 308	Väritön öljy
1 (nn)		0,47 (heksaani:etyyli- asettaatti = 1:2)	5,6-5,2(3H, m), 4,4-4,1(1H, m), 1,21(3H, s), 1,05(3H, s), 0,93(3H, d)	3280, 2930, 1710 1620, 1540, 1230	403 (M ⁺) 334	Väritön öljy
1 (oo)		0,23 (heksaani:etyyli- asettaatti = 1:2)	5,6-5,2(3H, m), 4,4-4,1(1H, m), 1,21(3H, s), 1,05(3H, s), 1,0-0,8(7H, m)	3280, 2920, 1705 1620, 1540, 1375 1240	377 (M ⁺) 308	Väritön öljy
1 (pp)		0,33 (heksaani:etyyli- asettaatti = 1:2)	5,6-5,2(3H, m), 4,4-4,1(1H, m), 1,22(3H, s), 1,05(3H, s), 0,94(3H, d)	3280, 2940, 1705 1620, 1540, 1240	417 (M ⁺) 348	Vaalean- keltainen öljy

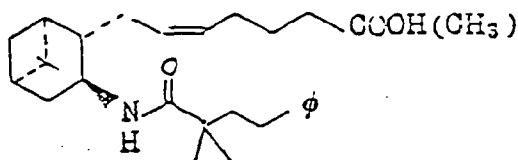
Taulukko II (jatkoa)

Esim. n:o	Substituentti R yleisessä kaa- vassa (III')	TLC:n R _f -arvo (keh. liuos)	NMR (δ)	IR (cm^{-1})	MS	Ulkonäkö
1 (qg)		0,31 (heksaani:etyyli- asettaatti = 1:2)	5,6-5,2(3H, m), 4,4-4,1(1H, m) 1,22(3H, s), 1,05(3H, s) 0,88(3H, d)	3270, 2930, 1705 1620, 1535, 1370 1230	417(M ⁺) 348	Väritön öljy
1 (rr)		0,26 (heksaani:etyyli- asettaatti = 1:2)	7,3-7,1(5H, m), 5,6-5,2(3H, m) 4,4-4,1(1H, m), 1,21(3H, s) 1,05(3H, s), 1,01(3H, d)	3280, 2920, 1705 1630, 1540, 1240 695	439(M ⁺) 370	Väritön öljy
1 (ss)		0,45 (heksaani:etyyli- asettaatti = 1:2)	5,6-5,2(3H, m), 4,4-4,1(1H, m) 1,20(3H, s), 1,04(3H, s) 0,87(6H, d)	3270, 2920, 1700 1620, 1535, 1375	377(M ⁺) 308	Väritön öljy
1 (tt)		0,50 (heksaani:etyyli- asettaatti = 1:2)	5,6-5,2(3H, m), 4,4-4,1(1H, m) 1,21(3H, s), 1,05(3H, s) 1,0-0,8(10H, m)	3280, 2940, 1705 1620, 1540, 1240	391(M ⁺) 322	Väritön öljy

Esimerkki 2

9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15,15-dimetyyli-17-fenyyli-18,19,20-trinor-11a-karba-tromb-5Z-eenihapon ja sen metyyliesterin synteesi

5



10

Seosta, jossa oli 194 mg (1 mmol) 2,2-dimetyyli-4-fenyylibutaanihappoa ja 0,3 ml (4 mmol) tionyylikloridia, kuumennettiin pystyjäähdyttären argonkehässä viisi tuntia ja konsentroitiin sitten. Liuoksesta poistettiin vesi haihduttamalla atseotrooppisesti tolueenin kera ja saatiin vastaava happokloridi. Seokseen, jossa oli 100 mg (0,36 mmol) vertailuesimerkissä 14 valmistettua amiinia, 0,2 ml (2 mmol) trietyyliamiinia ja 1 ml vedetöntä dietyylieetteriä, lisättiin tiputtaen argonkehässä ja huoneenlämpötilassa liuos, jossa oli yllä valmistettu happokloridi 0,5 ml:ssa vedetöntä dietyylieetteriä, ja seosta sekoitettiin 16 tuntia samassa lämpötilassa. Saostuneet kiteet poistettiin suodattamalla ja suodos pestiin peräkkäin 1 N natriumhydroksidivesiliuoksella, vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroitiin sitten vakuumissa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografoimalla silikageelillä (heksaani-etyyliasetatti) ja saatiin 117 mg otsikkoyhdistettä (metyyliesteri). Saatu metyyliesteri hydrolysoitiin kuten esimerkissä 1 on kuvattu ja saatiin 65 mg otsikkoyhdistettä, jonka fysikaaliset arvot olivat:

TLC: R_f = 0,16 (klooriheksaani:etyyliasetatti = 2:1),
 NMR: δ 7,3-7,1 (5H, m), 5,6-5,5 (1H, m), 5,4-5,2 (2H, m),
 4,3-4,1 (1H, m), 1,24 (6H, s), 1,22 (3H, s), 1,06 (3H, s),
 IR: $\sqrt{3340, 2920, 1705, 1620, 1520, 1230, 695 \text{ cm}^{-1}}$,
 MS: m/e 439 (M^+), 370, ulkonäkö: väritön öljy.

Käyttämällä samaa menetelmää kuin yllä ja käyttämällä 1 millimooli yleistä kaavaa

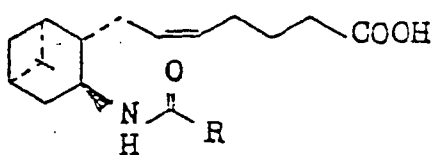


(IV')

5

olevia happoja 2,2-dimetyyli-4-fenyylibutaanihapon asemesta saatiin yleistä kaavaa

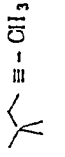
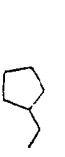
10



(III')

olevat yhdisteet, joiden fysikaaliset arvot ilmenevät
15 alla olevasta taulukosta III.

Taulukko III

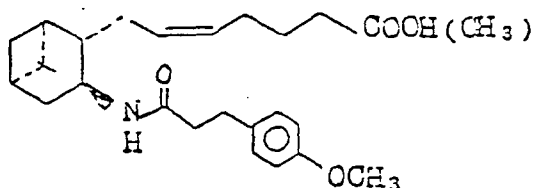
Esim. n:o	Substituentti R yleisessä kaa- vassa (III')	TLC:n R _f -arvo (keh. liuos)	NMR (δ)	IR (cm^{-1})	MS	Ulkonäkö
2 (a)		0,16 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 2:1)	7,3-7,1(5H, m), 5,6-5,1(3H, m) 4,3-4,0(1H, m), 1,21(3H, s) 1,15(6H, s), 1,04(3H, s)	3340, 2920, 1705 1620, 1520, 1230 750, 695	453 (M ⁺) 384	Väritön öljy
2 (b)		0,17 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 2:1)	7,3-7,1(5H, m), 5,6-5,5(1H, m) 5,4-5,2(2H, m), 4,3-4,1(1H, m) 1,21(3H, s), 1,15(6H, s) 1,04(3H, s)	3350, 2920, 1705 1620, 1520, 1240 695	467 (M ⁺) 398	Väritön öljy
2 (c)		0,25 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 2:1)	5,6-5,5(1H, m), 5,4-5,2(2H, m) 4,3-4,1(1H, m), 1,21(3H, s) 1,16(6H, s), 1,05(3H, s)	3350, 2920, 1710 1625, 1525, 1450 1240	473 (M ⁺) 404	Väritön öljy
2 (d)		0,33 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 2:1)	6,2-6,0(1H, m), 5,4-5,2(2H, m) 4,3-4,0(1H, m), 1,79(3H, t) 1,23(9H, m), 1,04(3H, s)	3340, 2920, 1700 1620, 1520, 1230	387 (M ⁺) 372 310	Keltai- nen öljy
2 (e)		0,41 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:1)	5,6-5,5(1H, m), 5,4-5,2(2H, m) 4,3-4,0(1H, m), 1,21(3H, s) 1,15(6H, s), 1,04(3H, s) 1,0-0,8(4H, m)	3340, 2900, 1705 1620, 1520, 1230	391 (M ⁺) 322	Keltai- nen öljy
2 (f)		0,28 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:1)	5,6-5,2(3H, m), 4,3-4,1(1H, m) 1,21(3H, s), 1,05(3H, s) 1,0-0,8(4H, m)	3280, 2920, 1705 1620, 1540, 1240	377 (M ⁺) 308	Väritön öljy
2 (g)		0,26 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:1)	5,6-5,2(3H, m), 4,4-4,1(1H, m) 1,22(3H, s), 1,05(3H, s)	3280, 2930, 1705 1630, 1540, 1240	375 (M ⁺) 306	Väritön öljy

Taulukko III (jatkoa)

Esim. n:o	Substituentti R yleisessä kaa- vassa (III')	TLC:n R _F -arvo (keh. liuos)	NMR (δ)	IR (cm^{-1})	MS	Ulkonäkö
2 (h)		0,28 (sykloheksaani: etyyliasetatti = 1:1)	6,5-6,3 (1H, m), 5,5-5,2 (2H, m) 4,36 (1H, dd), 4,3-4,1 (1H, m) 1,23 (3H, s), 1,06 (3H, s)	3270, 2900, 1700 1660-1620, 1540 1230	409 (M ⁺) 340	Väritön öljy
2 (i)		0,07 (sykloheksaani: etyyliasetatti = 1:1)	5,6-5,2 (2H, m), 4,4-4,1 (1H, m) 4,36 (1H, dd), 1,06 (3H, s) 0,96 (3H, t)	3270, 2900, 1700 1610, 1540, 1230	335 (M ⁺) 266	Väritön öljy
2 (j)		0,11 (sykloheksaani: etyyliasetatti = 1:1)	5,6-5,2 (3H, m), 4,4-4,1 (1H, m) 1,22 (3H, s), 1,05 (3H, s) 0,92 (3H, t)	3270, 2900, 1695 1610, 1530, 1225	349 (M ⁺) 280	Väritön öljy
2 (k)		0,38 (sykloheksaani: etyyliasetatti = 1:1)	6,6-6,3 (1H, m), 5,5-5,2 (2H, m) 4,4-4,1 (2H, m), 1,23 (3H, s) 1,06 (3H, s)	3270, 2920, 1700 1640, 1530, 1440 1230	421 (M ⁺) 354	Väritön öljy

Esimerkki 3

9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-16-(4-metoksifenyyli)-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihapon ja sen metyyliesterin synteesi



Liuokseen, jossa oli 108 mg (0,6 mmol) 3-(4-metoksifenyyli)propionihappoa 3 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia, lisättiin argonkehässä 154 mg (0,75 mmol) DCC:tä (disykloheksyylikarbodi-imidiä) ja seosta sekoitettiin tunti 0°C:ssa. Liuokseen lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 80 mg (0,28 mmol) vertailuesimerkissä 14 valmistettua amiinia 0,7 ml:ssa pyridiiniä, ja seosta sekoitettiin kaksi tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja suodos laimennettiin etyyliasetaatilla. Laimennettu liuos pestiin peräkkäin laimealla kloorivetyhapolla, vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja konsentroitiin sitten vakuumissa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografoimalla silikageelillä (heksaani-etyyliasetatti) ja saatiin 80 mg otsikkoyhdistettä (metyyliesteri).

Saatu metyyliesteri hydrolysoitiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla ja saatiin 38 mg otsikkoyhdistettä (happo), jonka fysikaaliset arvot olivat:

30 TLC: R_F = 0,25 (klooriheksaani:etyyliasetatti = 1:2),
 NMR δ 7,1 (2H, d), 6,8 (2H, d), 5,5-5,2 (3H, m), 4,3-4,9 (1H, m), 3,77 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,02 (3H, s),
 IR: ν 3290, 2920, 1710, 1610, 1510, 1240, 820 cm^{-1} ,
 ulkonäkö: väritön öljy.

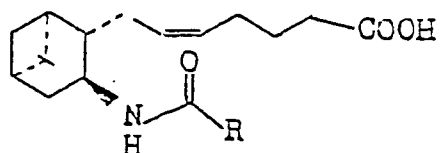
35 Käyttämällä samaa menetelmää kuin yllä ja käyttämällä 0,6 millimoolia yleistä kaavaa



(IV')

olevia happoja 3-(4-metoksifenyyli)propionihapon asemesta saatiin yleistä kaavaa

5



(III')

10

olevat yhdisteet, joiden fysikaaliset arvot ilmenevät alla olevasta taulukosta IV.

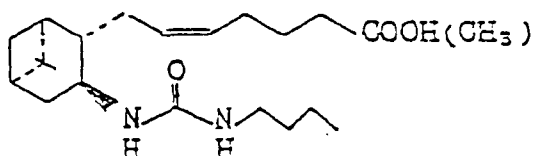
Taulukko IV

Esim. n:o	Substituentti R yleisessä kaa- vassa (III')	TLC:n R _f -arvo (keh. liuos)	NMR (δ)	IR (cm ⁻¹)	MS	Ulkonäkö
3 (a)		0,21 (kloroformi: metanoli = 10:1)	7,4-7,2 (5H, m), 6,6-6,3 (1H, m) 5,5-5,2 (2H, m), 4,4-4,1 (2H, m) 3,20 (1H, dd), 2,94 (1H, dd) 1,2 (3H, s), 1,04 (3H, s)	3300, 2920, 1700 1630, 1530, 1090 750, 690	413 (M ⁺) 395	Väritön öljy
3 (b)		0,29 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:2)	7,3-7,1 (5H, m), 5,5-5,2 (3H, m) 4,3-4,1 (1H, m), 2,95 (2H, t) 1,10 (3H, s), 1,02 (3H, s)	3290, 2920, 1710 1620, 1545, 1240 695	397 (M ⁺) 328	Väritön öljy
3 (c)		0,31 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:2)	7,3-7,1 (5H, m), 5,5-5,2 (3H, m) 4,3-4,1 (1H, m), 1,21 (3H, s) 1,05 (3H, s)	3290, 2920, 1705 1620, 1540, 1230 695	411 (M ⁺) 342	Väritön öljy
3 (d)		0,35 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:2)	7,25 (2H, s), 7,09 (2H, s) 5,4-5,2 (3H, m), 4,3-4,1 (1H, m) 1,18 (3H, s), 1,01 (3H, s) 0,90 (3H, t)	3290, 2920, 1705 1630, 1540	453 (M ⁺) 384	Väritön öljy
3 (e)		0,40 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:2)	7,4-7,2 (6H, m), 6,0-5,7 (1H, m) 5,5-5,2 (2H, m), 4,5-4,2 (1H, m) 2,10 (3H, d), 1,23 (3H, s) 1,08 (3H, s)	3290, 2920, 1705 1640, 1600, 1525 1230, 695	409 (M ⁺) 340	Väritön öljy
3 (f)		0,44 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:2)	7,3-7,1 (5H, m), 5,5-5,2 (3H, m) 4,3-4,1 (1H, m), 2,03 (2H, dd) 1,20 (3H, s), 1,19 (3H, s) 1,14 (3H, s), 1,05 (3H, s)	3350, 2910, 1710 1620, 1240, 745 705	425 (M ⁺) 356	Puoli- kitäinen
3 (g)		0,25 (sykloheksaani: etyyliasettaatti = 1:1)	7,4-7,1 (5H, m), 5,6-5,4 (1H, m) 5,4-5,2 (2H, m), 4,4-4,1 (1H, m) 1,21 (3H, s), 1,04 (3H, s)	3290, 2920, 1700 1620, 1540, 1235 745, 690	425 (M ⁺) 356	Väritön öljy

Esimerkki 4

9 α ,11 α -dimetyylimetano-13,15-diatsa-14-okso-20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihapon ja sen metyyliesterin valmistus

5



10 Liuokseen, jossa oli 60 μ l n-butyylimetoksiisyyli-isosyanaat-
tia 1 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia, lisättiin
tiputtaen argonkehässä ja 0°C:ssa liuos, jossa oli
100 mg vertailuesimerkissä 14 valmistettua amiinia
0,5 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia, ja seosta
15 sekoitettiin tunti. Reaktioliuos konsentroitiin vakuu-
missa, jäännös puhdistettiin pylväskromatografoimalla
silikageelillä (heksaani-etyyliasettaatti = 3:1) ja
saatiin 100 mg otsikkoyhdistettä (metyyliesteri).

Saatuun metyyliesteriin lisättiin seos, jossa
20 oli 0,5 ml 2 N natriumhydroksidivesiliuosta ja 1 ml
metanolia ja sitten seosta sekoitettiin tunti 50°C:ssa.
Liuos laimennettiin vedellä ja pH säädettiin arvoon 2
laimealla kloorivetyhapolla. Liuos uutettiin etyyli-
asettaatilla. Uute pestiin vedellä ja kyllästetyllä
25 natriumkloridivesiliuoksella, kuivattiin vedettömän
natriumsulfaatin päällä ja konsentroitiin sitten vakuu-
missa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografoimalla
silikageelillä (heksaani:etyyliasettaatti = 1:1) ja
saatiin 73 mg otsikkoyhdistettä, jonka fysikaaliset
30 arvot olivat:

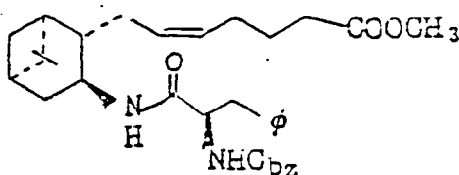
TLC: R_f = 0,20 (heksaani:etyyliasettaatti = 1:2),

NMR: δ 5,6-5,3 (2H, m), 3,9-3,7 (1H, m), 3,3-3,1 (2H, m),
1,22 (3H, s), 1,03 (3H, s), 0,93 (3H, t), IR: $\sqrt{\quad}$ 3400-
3300, 3000-2850, 1700, 1640-1540, 1225 cm^{-1} , MS: m/e

35 364 (M^+), 295, ulkonäkö: väritön öljy.

Esimerkki 5 (I)

9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15 β -
bentsyyli-oksikarbonyyliamino-16-fenyyli-
17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eeni-
happometyyliesterin synteesi



10

Liuokseen, jossa oli 600 mg 2-bentsyylioksi-
karbonyyliamino-3-fenyylipropionihappoa 10 ml:ssa vede-
töntä tetrahydrofuraania, lisättiin argonkehässä 370 μ l
trietyyliamiinia ja seosta sekoitettiin 0 $^{\circ}$ C:ssa.

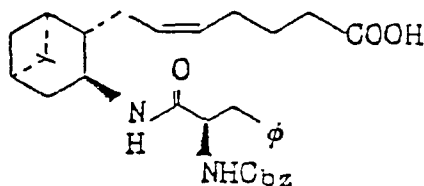
15 Sekoitettuun liuokseen lisättiin tiputtaen 268 μ l piva-
loyylikloridia ja seosta sekoitettiin tunti huoneen-
lämpötilassa. Reaktioliuokseen lisättiin tiputtaen
huoneenlämpötilassa liuos, jossa oli 400 mg vertailu-
esimerkissä 14 valmistettua amiinia 3 ml:ssa vedetöntä
20 tetrahydrofuraania ja seosta sekoitettiin 1,5 tuntia.
Reaktioliuos laimennettiin vedellä. Laimennettu liuos
uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin peräkkäin
laimealla kloorivetyhapolla, kyllästetyllä natriumbi-
karbonaattivesiliuoksella ja kyllästetyllä natrium-
25 kloridivesiliuoksella, kuivattiin vedettömän magnesium-
sulfaatin päällä ja konsentroitiin vakuuissa. Jäännös
puhdistettiin pylväskromatografoimalla silikageelillä
(heksaani:etyyliasetaatti = 4:1) ja saatiin 250 mg
otsikkoyhdistettä, jonka fysikaaliset arvot olivat:

30 TLC: R_f = 0,41 (sykloheksaani:etyyliasetaatti = 4:1),
NMR: δ 7,4-7,1 (10H, m), 5,6-5,4 (2H, m), 5,4-5,2 (2H,
m), 5,08 (2H, s), 4,4-4,0 (2H, m), 3,64 (3H, s), 3,3-
2,9 (2H, m), 1,17 (3H, s), 1,0 (3H, s). IR: ν 3300,
2920, 1730-1690, 1650, 1530, 1250, 750, 690 cm^{-1} ,

35 MS: m/e 560 (M^+), 529, 469, 453, 425, ulkonäkö: keltai-
nen öljy.

Esimerkki 5 (II)

9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15 β -
bentsyylioksikarbonyyliamino-16-fenyyli-17,18-
19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihapon
synteesi

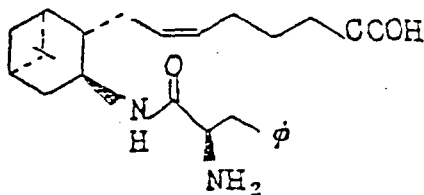


Seosta, jossa oli 245 mg esimerkissä 5 (I)
valmistettua amidia, 1,2 ml 2 N natriumhydroksidivesi-
liuosta ja 4 ml metanolia, sekoitettiin 16 tuntia huo-
neenlämpötilassa ja konsentroitiin sitten. Konsentraatti
laimennettiin vedellä, laimennetun liuoksen pH säädet-
tiin arvoon 3 oksaalihapon vesiliuoksella ja uutettiin
etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä ja kylläste-
tyllä natriumkloridivesiliuoksella, kuivattiin vedet-
tömän magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroitiin sit-
ten. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografoimalla
silikageelillä (heksaani:etyyliasetatti = 2:1) ja
saatiin 175 mg otsikkoyhdistettä, jonka fysikaaliset
arvot olivat:

TLC: R_F = 0,52 (kloroformi:metanoli = 10:1), ulkonäkö:
väritön vaha.

Esimerkki 5 (III)

9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15 β -
amino-16-fenyyli-17,18,19,20-tetranor-11a-
karbatromb-5Z-eenihapon synteesi



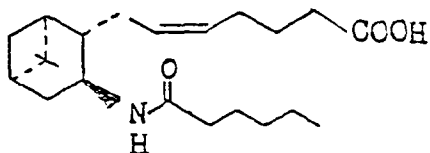
1,5 ml bromivetyhapon ja etikkahapon 3:7-seosta
lisättiin argonkehässä 165 mg:aan (0,30 mmol) esimerkissä

- 5 (II) valmistettua yhdistettä ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia 0°C:ssa. Seos laimennettiin jäävedellä. Etyyliasetaatilla laimennettu uute pestiin peräkkäin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella, 5 kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroitiin sitten vakuuissa. Saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografoimalla silikageelillä (kloroformi:metanoli = 98:2) ja saatiin 66 mg otsikko-yhdistettä, jonka fysikaaliset arvot olivat:
- 10 TLC: R_f 0,14 (kloroformi:metanoli = 10:1), NMR: δ 7,4-7,1 (5H, m), 6,4-6,2 (1H, m), 5,6-5,2 (2H, m), 4,4-4,1 (1H, m), 3,9-3,7 (1H, m), 3,2-2,8 (2H, m), 1,20 (3H, s), 1,03 (3H, s), IR (KBr-tablettitekniikka): ν 3300, 2920, 2700, 1660, 1530, 1390, 750, 690 cm^{-1} , MS: m/e 412 (M^+), 15 395, 321, ulkonäkö: väritön vaha.

Esimerkki 6

9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihapon synteesi

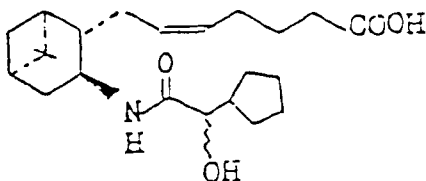
20



- 31,5 g 4-karboksibutyylitrifenyyli fosfonium- 25 bromidia ja 14,35 g kalium-tert-butoksidia lisättiin argonkehässä 320 ml:aan tolueenia ja seosta sekoitettiin 40 minuuttia 80°C:ssa. Liuokseen, joka oli jäähdytetty 20°C:seen, lisättiin kerralla liuos, jossa oli 10 g vertailuesimerkissä 17 valmistettua aldehydiä ja 30 seosta seisotettiin 30 minuuttia. Reaktion päätyttyä seokseen lisättiin 1 N natriumhydroksidivesiliuosta ja seosta sekoitettiin. Eristetty vesikerros pestiin dietyylieetterillä ja vesiliuoksen pH säädettiin arvoon 3 2 N kloorivetyhapolla. Liuos uutettiin etyyliasetaatilla. 35 Uute pestiin peräkkäin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella, kuivattiin vedettömän

10 Esimerkki 6 (a)

15



Seosta, jossa oli 92 g 4-karboksibutyylitri-
fenyyllifosfoniumbromidia, 42 g kalium-tert-butoksidia
ja 900 ml tolueenia, sekoitettiin 50 minuuttia
70-80°C:ssa ja argonkehässä. Liuokseen, joka oli jääh-
dytetty 20°C:seen, lisättiin kerralla liuos, jossa
oli 41 g vertailuesimerkissä 21 valmistettua aldehydiä
tolueenissa ja seosta seisotettiin 30 minuuttia. Reak-
tioseokseen lisättiin 1 litra 0,5 N natriumhydroksidi-
vesiliuosta ja seosta sekoitettiin kaksi tuntia
50-60°C:ssa. Eristetyn orgaanisen kerroksen pH säädet-
tiin arvoon 3 2 N kloorivetyhapolla ja uutettiin etyyli-
asetaatilla. Uute pestiin peräkkäin vedellä ja kylläs-
tetyllä natriumkloridivesiliuoksella, kuivattiin vedet-
tömän magnesiumsulfaatin päällä, konsentroitiin sitten
vakuumissa ja saatiin 38 g epäpuhdasta otsikkoyhdis-
tettä, jonka fysikaaliset arvot olivat:
TLC: $R_f = 0,39$ ja $0,43$ (kloroformi:tetrahydrofuraani:
etvyliäsetaatti = 20:2:1).

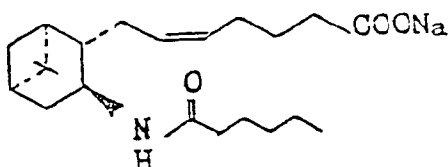
Esimerkki 7

- 9 α , 11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15 α/β -
 hydroksi-15-syklopentyyli-16, 17, 18, 19, 20-
 pentanor-11a-karbatromb-5Z-eenihapon poolisemman
 5 ja poolittomamman isomeerin erottaminen toisistaan
 Liuotettiin 38 g esimerkissä 6 (a) valmistettua
 yhdistettä etyyliasetaattiin ja tähän liuokseen lisät-
 tiin tiputtaen diatsometaanin eetteriliuosta siksi,
 kunnes kupliminen päättyi. Liuos konsentroitiin vakuu-
 10 missa. Jäännös erotettiin komponenteikseen pylväskroma-
 tografoimalla silikageelillä (heksaani-etyyyliasetaatti)
 ja saatiin 11,6 g poolittomamman isomeerin metyyli-
 esterä ja 14,0 g poolisemman isomeerin metyyliesterä.
 Kumpaakin käsiteltiin 2,5 tuntia 40°C:ssa seoksessa,
 15 jossa oli 2 N natriumhydroksidivesiliuosta ja metanolia.
 Kummankin liuoksen pH säädettiin arvoon 3 2 N kloorivety-
 hapolla ja uutettiin sitten etyyliasetaatilla. Kumpikin
 uute pestiin peräkkäin vedellä ja kyllästetyllä natrium-
 kloridivesiliuoksella, kuivattiin sitten vedettömän
 20 magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroitiin sitten
 vakuuissa. Kumpikin jäännös puhdistettiin pylväs-
 kromatografoimalla silikageelillä (metyleenikloridi-
 metanoli) ja saatiin molemmat otsikkoyhdisteet, joiden
 fysikaaliset arvot olivat:
- 25 (a) poolisempi isomeeri (15 β -hydroksiyhdiste)
 Saanto: 8,4 g, TLC: R_f = 0,39 (kloroformi:tetrahydro-
 furaani:etikkahappo = 20:2:1), NMR: δ 6,6-6,4 (1H, m),
 5,5-5,2 (2H, m), 4,4-4,1 (1H, m), 4,07 (1H, d), 1,22
 (3H, s), 1,06 (3H, s), IR: ν 3400-2900, 1700, 1620,
 30 1520, 1230 cm^{-1} , MS: m/e 391 (M^+), 373, 322, ulkonäkö:
 väritön öljy.
- (b) poolittomampi isomeeri (15 α -hydroksiyhdiste)
 Saanto: 5,5 g, TLC: R_f = 0,43 (kloroformi:tetrahydro-
 furaani:etikkahappo = 20:2:1). NMR: δ 6,8-6,5 (1H, m),
 35 5,6-5,2 (2H, m), 4,4-4,0 (2H, m), 4,16 (1H, d), 1,23
 (3H, s), 1,06 (3H, s), MS: m/e 391 (M^+), 373, 322,
 ulkonäkö: väritön öljy.

Esimerkki 8

9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-20-nor-
11a-karbatromb-5Z-eenihapon natriumsuolan
synteesi

5



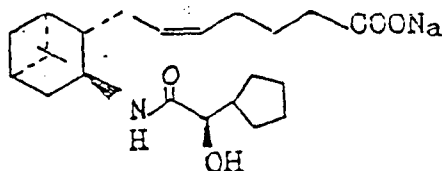
10 Liuotettiin kuumentaen 1,71 g esimerkissä 6
valmistettua yhdistettä 4,8 ml:aan 1 N natriumhydroksidi-
vesiliuosta. Liuos suodatettiin ja suodos konsentroitiin
vakuumissa. Jäännös haihdutettiin atseotrooppisesti
etanolin kera ja liuos konsentroitiin kuiviin. Saatu
15 kiintoaine suspendoitiin 50 ml:aan asetonia. Suspendoitu
kiintoaines otettiin talteen suodattamalla ja saatiin
1,60 g otsikkoyhdistettä, jonka fysikaaliset arvot
olivat:

Sp. 130-140°C, NMR: (metanoli-d₄ -liuos): δ 5,5-5,2
20 (2H, m), 4,3-4,1 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,08 (3H, s),
1,0-0,8 (3H, m).
IR (KBr-tablettitekniikka): ν 3280, 2910, 2855, 1630,
1550, 1410 cm⁻¹, ulkonäkö: valkoinen jauhe.

Esimerkki 8 (a)

25 9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15 β -
hydroksi-15-syklopentyyli-16,17,18,19,20-pentanor-
11a-karbatromb-5Z-eenihapon natriumsuolan syn-
teesi

30

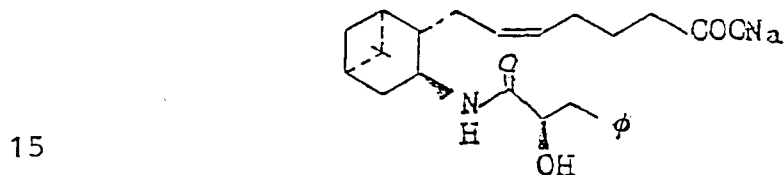


Käyttämällä esimerkissä 8 kuvattua menetelmää
35 ja käyttämällä 1,43 g esimerkissä 7 (a) valmistettua
poolisempaa yhdistettä saatiin 1,16 g otsikkoyhdistettä,

jonka fysikaaliset arvot ilmenevät alla. Erona oli, että suspendoitiin dietyylieetteriin asetonin asemesta. Sp. 110-120°C, NMR (metanoli-d₄ -liuos): δ 5,5-5,2 (2H, m), 4,4-4,2 (1H, m), 3,92 (1H, d), 1,24 (3H, s), 1,10 (3H, s), IR (KBr-tablettitekniikka): (3400-3300, 2930, 2855, 1640, 1560, 1400 cm⁻¹, ulkonäkö: valkoinen jauhe.

Esimerkki 8 (b)

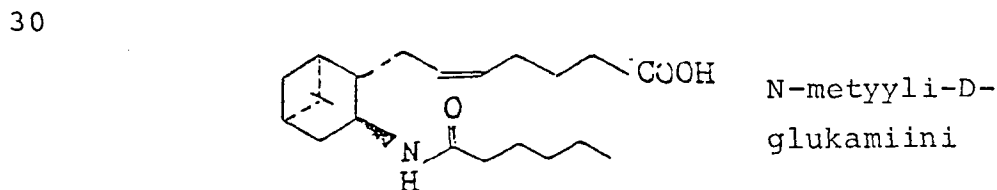
9α,11α-dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15β-hydroksi-16-fenylyli-17,18,19,20-tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihapon natriumsuolan synteesi



Käyttämällä esimerkissä 8 kuvattua menetelmää ja käyttämällä 520 mg esimerkissä 3 (a) valmistettua yhdistettä saatiin 525 mg otsikkoyhdistettä, jonka fysikaaliset arvot olivat: NMR (metanoli-d₄ -liuos): δ 7,3-7,1 (5H, m), 6,3-6,1 (1H, m), 5,4-5,2 (2H, m), 4,3-4,15 (1H, m), 4,15-4,0 (1H, m), 1,13 (3H, s), 0,94 (3H, s), IR: (3400, 2910, 1640, 1560, 1400, 1085, 695 cm⁻¹, ulkonäkö: valkoinen kiintoaine.

Esimerkki 9

9α,11α-dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-20-nor-11a-karbatromb-5Z-eenihapon N-metyyli-D-glukamiinisuolojen synteesi



35 Liuotettiin 145 mg esimerkissä 6 valmistettua yhdistettä ja 55 mg N-metyyli-G-glukamiinia 0,6 ml:aan

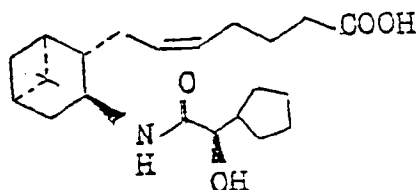
tislattua vettä. Perusteellisen sekoittamisen jälkeen liuos konsentroitiin ja kuivattiin vakuuissa ja saatiin 141 mg otsikkoyhdistettä, jonka fysikaaliset arvot olivat:

- 5 NMR (metanoli- d_4 -liuos): δ 5,5-5,2 (2H, m), 4,4-4,1 (1H, m), 4,1-3,9 (1H, m), 3,1 (2H, d), 2,66 (3H, s), 1,22 (3H, s), 1,08 (3H, s), 1,00-0,80 (3H, m), IR (KBr-tablettitekniikka): ν 3400-3250, 2910, 1630, 1540, 1390, 1070 cm^{-1} , ulkonäkö: väritön vaha.

10 Esimerkki 9 (a)

9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15 β -hydroksi-15-syklopentyyli-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-eenihapon N-metyyli-D-glukamiinisuolojen synteesi

15



N-metyyli-D-glukamiini

- 20 Käyttämällä esimerkissä 9 kuvattua menetelmää ja käyttämällä 142 mg esimerkissä 7 (a) valmistettua poolisempaa yhdistettä saatiin 133 mg otsikkoyhdistettä, jonka fysikaaliset arvot olivat:

- 25 NMR (metanoli- d_4 -liuos): δ 5,5-5,2 (2H, m), 4,4-4,1 (1H, m), 4,1-3,9 (1H, m), 3,91 (1H, d), 3,1 (2H, d), 2,66 (3H, s), 1,23 (3H, s), 1,09 (3H, s), IR (KBr-tablettitekniikka): ν 3350, 2920, 2855, 1630, 1550, 1490, 1070 cm^{-1} , ulkonäkö: väritön vaha.

Esimerkki 10

- 30 Tablettien valmistus

- Sekoitettiin seuraavat yhdisteet tavalliseen tapaan ja rakeistettiin kylmäkuivaamalla. Saatuihin rakeisiin lisättiin 100 mg magnesiumstearaattia (liukastusaine), seosta sekoitettiin ja siitä meistettiin tavalliseen tapaan 100 tablettia, joista jokainen sisälsi 100 mg tehoainetta.
- 35

9 α ,11 α -dimetyylimetano-13-		} Nämä sekoi- tettiin ennalta 200 ml:aan vettä
atsa-14-okso-15 β -hydroksi-15-		
syklopentyyli-16,17,18,19,20-		
pentanor-11a-karbatromb-5Z-eeni-		
5 happoa (josta seuraavassa käyte-		
tään lyhennettä yhdiste A)	10 g	
L-arginiinia (liuotusapuaine)	5,2 g	
Laktoosia	10 g	
Mikrokiteistä selluloosaa	4,7 g	

10

Esimerkki 11

Ruiskeen valmistus

Seuraavien yhdisteiden seokseen lisättiin niin paljon tislattua vettä, että muodostui 500 ml liuosta.

- 15 Liuos steriloidiin suodattamalla bakteerisuodattimen läpi ja 20 ml ampullit täytettiin tavalliseen tapaan 5 ml annoksilla liuosta. Ampulleissa olevat annokset kylmäkuivattiin ja saatiin 1000 ruiskeampullia, kussakin 50 mg tehoainetta.

Yhdistettä A	5 g
L-arginiinia (liuotusapuaine)	2,6 g
Mannitolia	50 g

5

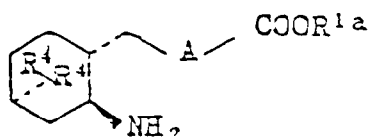


(jossa A on (I) yleistä kaavaa $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_m\text{-}$ oleva ryhmä, (II) yleistä kaavaa $\text{cis-CH=CH-(CH}_2)_m\text{-}$ oleva ryhmä, (III) yleistä kaavaa $\text{-CH}_2\text{O-(CH}_2)_m\text{-}$ oleva ryhmä, (IV) yleistä kaavaa $\text{-S-(CH}_2)_m\text{-}$ oleva ryhmä (joissa m on kokonaisluku 1-6) tai (V) yleistä kaavaa -CH=CH-  oleva ryhmä; R¹ on vetyatomi tai suora tai haarautunut, 1-12 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä; R² on sidos tai suora tai haarautunut, 1-10 hiiliatomia sisältävä alkyleeni- tai alkenyleeniryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä hydroksiryhmällä, aminoryhmällä, halogeeniatomilla tai fenyyilitioryhmällä; R³ on (I) fenyyli-, fenoksi- tai fenyyilitioryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä suoralla tai haarautuneella, 1-6 hiiliatomia sisältävällä alkyyli- tai alkoksiryhmällä, halogeeniatomilla tai hydroksiryhmällä, (II) suora tai haarautunut, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyliryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä halogeeniatomilla tai hydroksiryhmällä, (III) 4-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli-, sykloalkyylioksi- tai sykloalkyyilitioryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu vähintään yhdellä suoralla tai haarautuneella, 1-6 hiiliatomia sisältävällä alkyyliryhmällä, halogeeniatomilla tai hydroksiryhmällä, (IV) naftyyli-, indolyyli- tai indanyyliryhmä, tai (V) aminoryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu

vähintään yhdellä suoralla tai haarautuneella, 1-6 hiili-
 atomia sisältävällä alkyyliryhmällä; ja R^4 on vetyatomi
 tai metyyliryhmä, kuitenkin niin, että ryhmän R^2 hiili-
 atomi, joka liittyy ryhmään R^3 , ei saa olla substituoitu,
 5 kun R^3 on substituimaton tai substituoitu fenyylioksi-,
 fenyyliitio-, sykloalkyylioksi- tai sykloalkyyliitior ryhmä),
 t u n n e t t u siitä, että

a) annetaan amiinin, joka on yleistä kaavaa

10



(IV)

15 (jossa R^{1a} on suora tai haarautunut, 1-12 hiiliatomia
 sisältävä alkyyliryhmä ja muut symbolit merkitsevät
 kuten yllä), reagoida hapon kanssa, joka on yleistä kaavaa



20

(jossa R^{2a} on sidos tai suora tai haarautunut, 1-10 hiili-
 atomia sisältävä alkyleeni- tai alkenyleeniryhmä, joka
 on substituimaton tai substituoitu vähintään yhdellä
 hydroksiryhmällä, bentsyylioksikarbonyyliaminoryhmällä,
 25 halogeeniatomilla tai fenyyliitior ryhmällä ja muut symbolit
 merkitsevät kuten yllä), tai isotiosyanaatin kanssa, joka
 on yleistä kaavaa

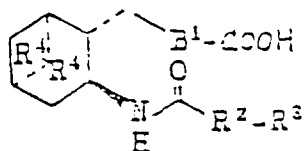


30

(jossa R^5 on vetyatomi tai suora tai haarautunut, 1-6
 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä), ja haluttaessa pois-
 tetaan suojaryhmä (-ryhmät) ja/tai saippuoidaan, tai

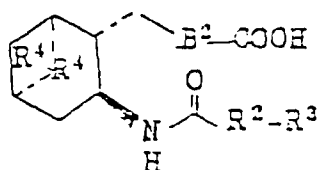
b) yhdisteen valmistamiseksi, joka on yleistä

35 kaavaa

(IIIa¹)

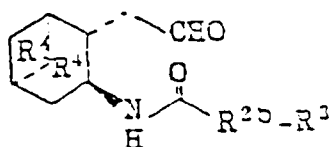
5

tai

(IIIa²)

10

(jossa B¹ on (I) yleistä kaavaa $\text{cis-CH=CH-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$ oleva ryhmä tai (II) yleistä kaavaa -CH=CH- oleva ryhmä (jolloin m on kokonaisluku 1-6); B² on yleistä kaavaa
 15 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$ oleva ryhmä ja muut symbolit ovat edellä määritellyt, annetaan aldehydin, joka on yleistä kaavaa

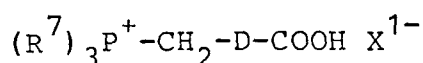


(XXXII)

20

(jossa R^{2b} on sidos tai suora tai haarautunut, 1-10 hiiliatomia sisältävä alkyleeni- tai alkenyleeniryhmä, joka on substituimaton tai substituoitu vähintään yhdellä
 25 hydroksiryhmällä, suojatulla aminoryhmällä, halogeeniatomilla tai fenyyli- tai fenyyliryhmällä, ja muut symbolit ovat edellä määritellyt), reagoida Wittig-reagenssin kanssa, joka on yleistä kaavaa

30



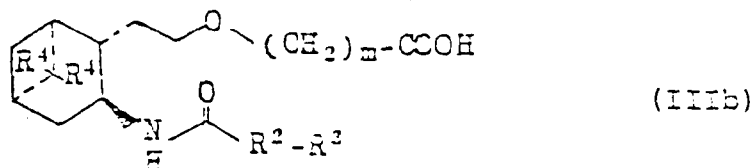
(XXI)

(jossa R⁷ on fenyyli- tai fenyyliryhmä, joka on substituimaton tai substituoitu vähintään yhdellä suoralla tai haarautuneella, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyyli- tai alkyyliryhmällä tai suoralla tai haarautuneella, 1-6 hiiliatomia sisältävällä alkyyli- tai alkyyliryhmällä; D on yleistä kaavaa
 35

$-(\text{CH}_2)_m-$ tai  oleva ryhmä; ja X^1 on halogeeniatomi), ja haluttaessa pelkistetään, tai

c) yhdisteen valmistamiseksi, joka on yleistä kaavaa

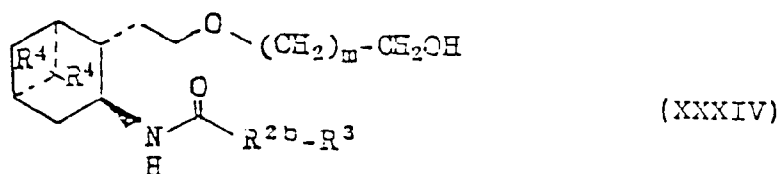
5



10

(jossa kaikki symbolit ovat edellä määritellyt) hapetetaan alkoholi, joka on yleistä kaavaa

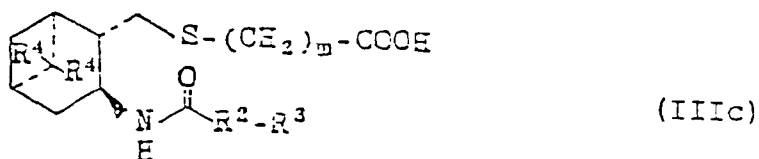
15



(jossa kaikki symbolit ovat edellä määritellyt), ja
20 haluttaessa poistetaan suojaryhmä (-ryhmät), tai

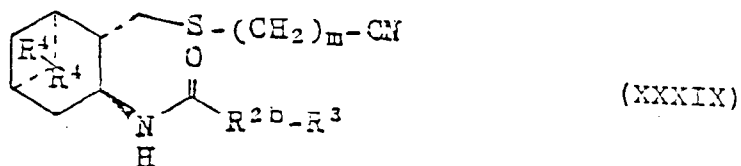
d) yhdisteen valmistamiseksi, joka on yleistä kaavaa

25



(jossa kaikki symbolit ovat edellä määritellyt) hydrolysoidaan yhdiste, joka on yleistä kaavaa

30



35

(jossa kaikki symbolit ovat edellä määritellyt).

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 9 α ,11 α -dime-
tyylimetano-13-atsa-14-okso-18-fenyyli-19,20-dinor-11a-
karbatromb-5Z-eenihappo tai sen myrkytön suola.

5 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 9 α ,11 α -dime-
tyylimetano-13-atsa-14-okso-16 $\alpha\beta$ -metyyli-17-fenyyli-
18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo tai sen
myrkytön suola.

10 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 9 α ,11 α -dimetyyli-
metano-13-atsa-14-okso-16-fenyyli-17,18,19,20-
tetranor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo tai sen myrkytön
suola.

15 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 9 α ,11 α -dime-
tyylimetano-13-atsa-14-okso-17-metyyli-19,20-dinor-11a-
karbatromb-5Z-eenihappo tai sen myrkytön suola.

20 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 9 α ,11 α -
dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-17 $\alpha\beta$ -metyyli-20-nor-
11a-karbatromb-5Z-eenihappo tai sen myrkytön suola.

25 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 9 α ,11 α -
dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15 $\alpha\beta$ -hydroksi-17-fenyyli-
18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo tai sen
myrkytön suola.

30 8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 9 α ,11 α -
dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15 $\alpha\beta$ -hydroksi-11a-
karbatromb-5Z-eenihappo tai sen myrkytön suola.

35 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 9 α ,11 α -
dimetyylimetano-13-atsa-14-okso-15 α - tai β -hydroksi-16-
metyyli-18,19,20-trinor-11a-karbatromb-5Z-eenihappo tai
sen myrkytön suola.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan $9\alpha,11\alpha$ -dime-
tyylimetano-13-atsa-14-okso-15 α - tai β -hydroksi-15-syklo-
pentyyli-16,17,18,19,20-pentanor-11a-karbatromb-5Z-eeni-
5 happo tai sen myrkytön suola.

