



C (45) Julkaisu on julkaistu
1980.07.01 (1980.07.01)

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 C 131/00, C 07 D 295/18

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning 834702
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 21.12.83
(24) Alkuperä - Giltighetsdag 21.12.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 01.07.84
(44) Nähtäväksipäivä ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.06.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet 31.12.82
Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 8237068
Toteennäytetty-Styrkt

(71) Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., No. 3, 4-chome, Doshomachi,
Higashi-ku, Osaka-shi, Japani-Japan(JP)

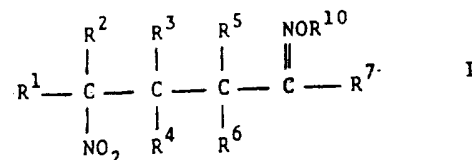
(72) Masanori Okamoto, Osaka-fu, Morita Iwami, Takarazuka-shi,
Shigehiro Takase, Nishinomiya-shi, Itsuo Uchida, Kyoto-shi,
Kazuyoshi Umehara, Ashiya-shi, Masanobu Kohsaka, Sakai-shi,
Hiroshi Imanaka, Osaka-fu, Japani-Japan(JP)

(74) Leitzinger Oy

(54) Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokasta nitroalifaattista yhdis-
tettä - Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefull nitro-
alifatisk förening

(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena ovat menetelmät, joiden avulla voidaan
valmistaa kaavan I mukainen yhdiste

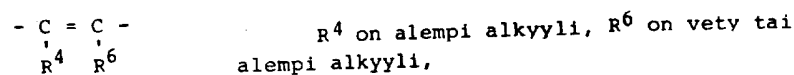


tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola. Tässä kaavassa

R¹ on vety, alempi alkyyli tai alempi alkoksi-fenyyli,

R² on vety tai alempi alkyyli,

R³ ja R⁵ ovat kumpikin vety tai ne muodostavat yhdessä
sidoksen, jolla saadaan ryhmä, jonka kaava on:



R⁷ on vety, hydroksi-iminometyyli, syano, formyylipiperat-
siinikarbonyyli, alkanoyyli, esteröity karboksi, alempi
alkyyli, jossa voi olla hydroksi tai alempi alkanoyylioksi,
tai ryhmä, jonka kaava on: $\text{CON} \begin{array}{c} R^8 \\ \diagup \\ R^9 \end{array}$ jossa R⁸ ja R⁹ tarkoittavat

kumpikin vetyä, alempaa alkyyliä, jossa voi olla yksi
tai useampi substituentti valittuna karboksista, esteröidystä
karboksista, hydroksista ja fenyylistä, tai R⁸ ja R⁹ muodos-
tavat yhdessä piperidiinirenkaan, ja R¹⁰ on vety tai alempi
alkyyli, jossa voi olla substituentti.

Tämän kaavan mukaisilla nitroalifaattisilla yhdisteillä
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla on
antitrombootinen ja antihypertensiivinen aktiivisuus.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser förfaranden för framställning av en förening med formeln I, eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.

I denna formel är

R^1 väte, lägre alkyl eller lägre alkoxyfenyl,

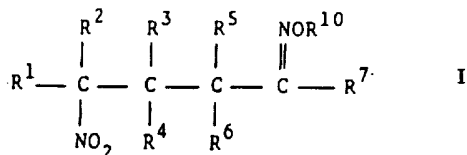
R^2 är väte eller lägre alkyl,

R^3 och R^5 är bägge väte eller bildar tillsammans en bindning, för att erhålla en grupp med formeln $-C=C-$, R^4 är lägre alkyl, R^6 är väte eller lägre alkyl,

R^7 är väte, hydroxiiminometyl, cyano, formylpiperazinkarbonyl, alkanoyl, förestrad karboxi, lägre alkyl, som kan innehålla hydroxi eller lägre alkanoyloxi, eller en grupp med formeln:

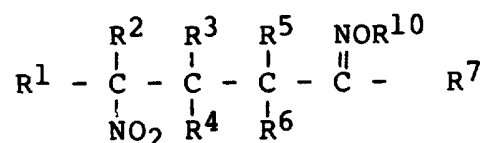
$CON \begin{matrix} R^8 \\ R^9 \end{matrix}$, där R^8 och R^9 bägge avser väte, lägre alkyl, som kan innehålla en eller flere substituenten valda från karboxi, förestrad karboxi, hydroxi och fenyl, eller R^8 och R^9 bildar tillsammans en piperidinring, och R^{10} är väte eller lägre alkyl, som kan ha en substituent.

Nitroalifatiska föreningar med denna formel och deras farmaceutiskt godtagbara salter besitter antitrombotisk och anti-hypertensiv aktivitet.

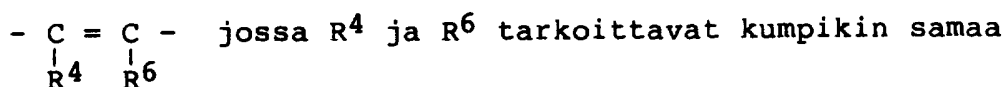


Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokasta nitroalifaattista yhdistettä - Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefull nitroalifatisk förening

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokasta nitroalifaattista yhdistettä, jonka kaava on:



tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, jossa kaavassa R^1 on vety, alempi alkyyli tai alkoksi-fenyyli, R^2 on vety tai alempi alkyyli, R^3 ja R^5 ovat kumpikin vety tai ne muodostavat yhdessä sidoksen, jolla saadaan ryhmä, jonka kaava on:

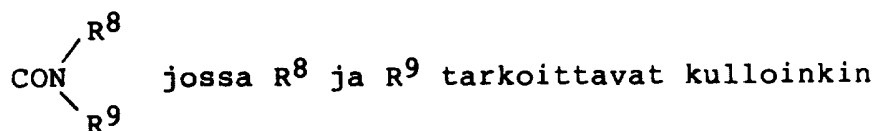


kuin jäljempänä

R^4 on alempi alkyyli,

R^6 on vety tai alempi alkyyli,

R^7 on vety, hydroksi-iminoalkyyli, syano, formyylipiperatsiini-karbonyyli, formyyli, alempi alkoksikarbonyyli, alempi alkyyli, jossa on hydroksi, tai alempi alkanoyylioksi, tai ryhmä, jonka kaava on



vetyä, alempaa alkyyliä, jossa voi olla yksi tai useampi substituentti valittuna karboksista, alempi alkoksikarbonyyli, hydroksista ja fenyylistä, tai R^8 ja R^9 muodostavat yhdessä piperidiinirenkaan, ja R^{10} on vety tai alempi alkyyli, jossa voi olla karboksi tai alempi alkoksikarbonyyli.

Seuraavassa on selvitetty tarkemmin edellä ja jäljempänä mainittuja eri määritelmiä ja annettu niistä suositeltuja esimerkkejä.

Nimitys "alempi" tarkoittaa ryhmää, jossa on 1 - 6 hiili-atomia, ellei muuta ole mainittu.

(1) Ryhmien R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^7 , R_a^7 , R^8 , R^9 , R_a^{10} , R_b^{10} ja R_c^{10} : alempi alkyyli:

Suosittelut esimerkkejä alemmasta alkyylistä ovat metyyli, etyyli, propyyli, butyyli, pentyyli, isopropyyli, isobutyyli, tert-butyyli ja vastaavat.

(2) Ryhmän R^1 alemman alkoksifenyylin alempi alkoksiosa:

Suosittelut esimerkkejä alemmasta alkoksi voivat olla metoksi, etoksi, propoksi, butoksi, tert-butoksi ja vastaavat.

(3) Ryhmien R^7 , R_a^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R_a^{10} ja R_b^{10} alempi alkoksikarbonyyli:

Suosittelut esimerkkejä ovat metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, isopropoksikarbonyyli, butoksikarbonyyli, tert-butoksikarbonyyli.

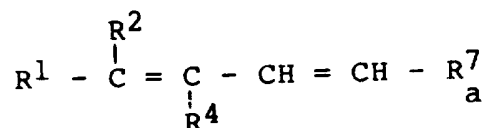
(4) Ryhmien R^7 ja R_a^7 alempi alkanoyylioksiosa:

Suositteluja esimerkkejä alemmasta alkanoyylioksista voivat olla asetoksi, propionyylioksi, butyryylioksi, tert-butyryylioksi ja vastaavat.

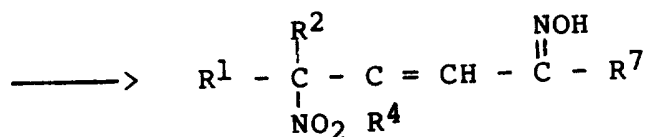
Yhdisteen (I) farmaseuttisesti hyväksyttävä suola voi olla suola epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen kanssa, kuten alkalimetallisuola (esimerkiksi natriumsuola, kaliumsuola jne.), maa-alkalimetallisuola (esimerkiksi kalsiumsuola jne.), ammoniumsuola, orgaaniset amiinisuolat, kuten etanoliamiini-suola, trietyyliamiinisuola, disykloheksyyliamiinisuola ja vastaavat.

Tämän keksinnön mukainen yhdiste (I) ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat voidaan valmistaa erilaisilla menetelmillä, joita on seuraavassa selitetty:

(I) Menetelmä 1:

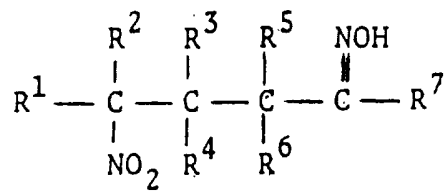


(II)

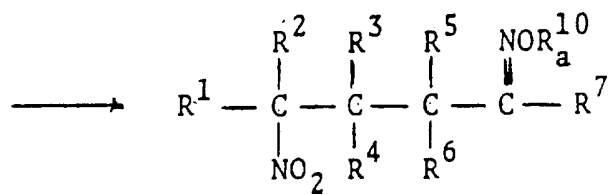


(Ia)

(2) Menetelmä 2:

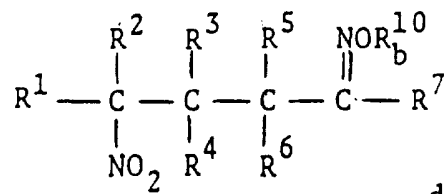


(I^b)

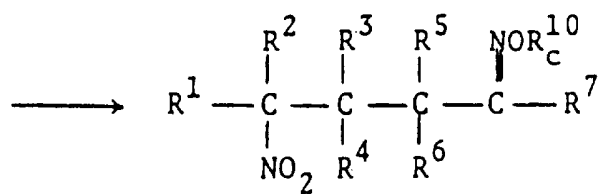


(I^c)

(3) Menetelmä 3:

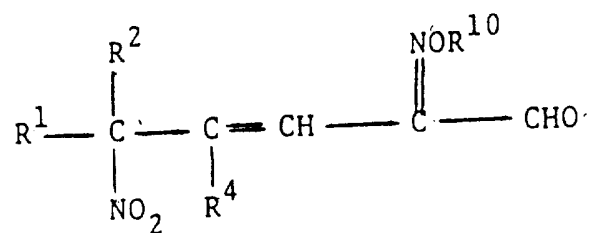


(I^d)

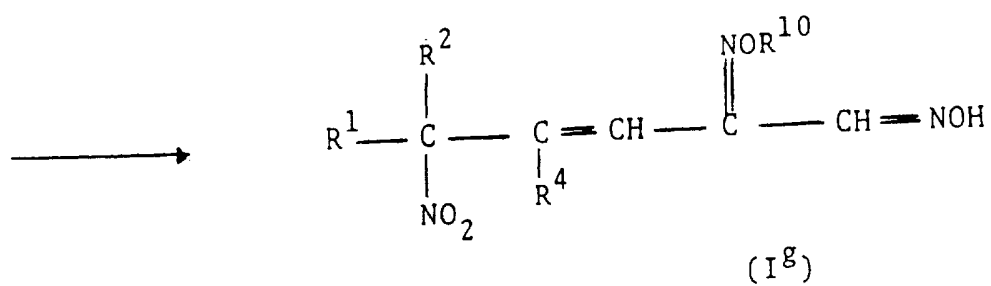


(I^e)

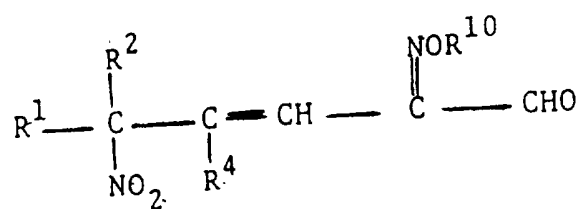
(4) Menetelmä 4:



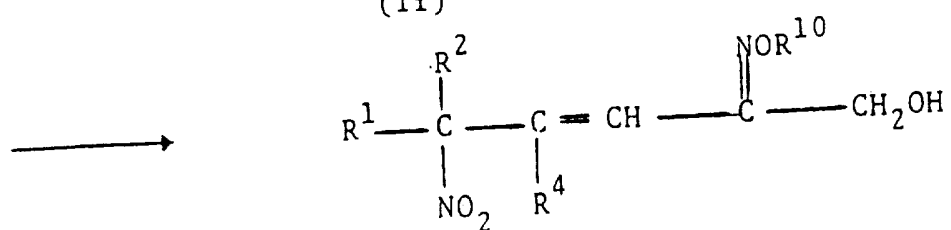
(If)



(5) Menetelmä 5:

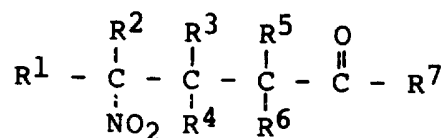


(If)

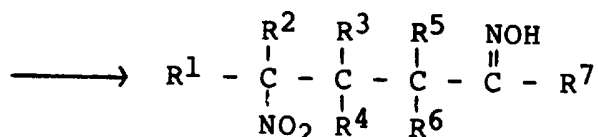


(Ih)

(6) Menetelmä 6:

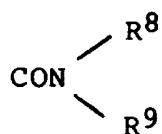


(III)



(Ii)

Edellisissä kaavoissa R_a^7 on syano, formyylipiperatsiini-karbonyyli, formyyl-, alempi alkoksikarbonyyli, alempi alkyyli, jossa on hydroksi, tai alempi alkanoyylioksi, tai ryhmä, jonka kaava on:



jossa R^8 ja R^9 tarkoittavat kukin

vetyä, alempaa alkyyliä, jossa voi olla yksi tai useampi substituentti valittuna karboksista, alempi alkoksikarbonyylista, hydroksista ja fenyylistä, tai R^8 ja R^9 muodostavat yhdessä piperidiinirenkaan, R_a^{10} on alempi alkyyli, jossa voi olla karboksi tai alempi alkoksikarbonyyli, R_b^{10} on alempi alkyyli, jossa on alempi alkoksikarbonyyli, R_c^{10} on alempi alkyyli, jossa

on karboksi ja R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 tarkoittavat kukin samaa kuin edellä.

(1) Menetelmä 1: Yhdiste (II) $\rightarrow$ Yhdiste (I^a)

Yhdiste (I^a) ja sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (II) tai sen suola reagoimaan dityypitrioksidin kanssa.

Suosittelut esimerkit yhdisteiden (II) ja (I^a) suoloista voivat olla samoja kuin mitä on annettu yhdisteiden (I) yhteydessä.

Tämä reaktio suoritetaan saattamalla yhdiste (II) tai sen suola reagoimaan suoraan dityypitrioksidin kanssa. Dityypitrioksidi valmistetaan tavallisesti typpihapokkeen tai sen suolan ja hapon avulla ja siten tämä reaktio suoritetaan tavallisesti saattamalla yhdiste (II) tai sen suola reagoimaan typpihapokkeen tai sen suolan kanssa hapon läsnäollessa eikä tätä trityypitrioksidia käytetä suoraan.

Suositteluja esimerkkejä typpihapokkeen suoloista voivat olla alkalimetallisuola, kuten natriumsuola, kaliumsuola ja vastaavat, maa-alkalimetallisuola, kuten kalsiumsuola ja vastaavat.

Suositteluja esimerkkejä hapoista voivat olla epäorgaaninen tai orgaaninen happo, kuten suolahappo, rikkihappo, muurahais-happo, etikkahappo ja vastaavat.

Tämä reaktio suoritetaan parhaiten liuottimessa, kuten vedessä, alkoholissa (esimerkiksi metanoli, etanoli, propanoli jne.), tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, dikloorimetaanissa tai niiden seoksessa.

Tämä reaktio suoritetaan parhaiten jonkin verran lievemmissä olosuhteissa, kuten jäähdyttäen, huoneen lämpötilassa tai

lämmittäen.

(2) Menetelmä 2: Yhdiste (I^b) $\rightarrow$ Yhdiste (I^c)

Yhdiste (I^c) ja sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (I^b) tai sen suola reagoimaan alkylointiaineen kanssa.

Suositteluja esimerkkejä näiden yhdisteiden (I^c) ja (I^b) suoloista voivat olla yhdisteen (I) yhteydessä mainitut suolat.

Suositteluja esimerkkejä alkylointiaineista voivat olla diatso(alempi)alkaani (esimerkiksi diatsometaani, diatsoetaani jne.), alkoksikarbonyyli-alkyylihalogenidi (esimerkiksi tert-butoksikarbonyylimetyylibromidi, metoksikarbonyylimetyyli-kloridi jne.), karboksi-alkyylihalogenidi (esimerkiksi karboksimeetylibromidi, karboksi-metyylikloridi jne.) ja vastaavat.

Tämä reaktio suoritetaan parhaiten liuottimessa, kuten alkoholissa (esimerkiksi metanoli, etanoli jne.), N,N-dimetyyli-formamidissa, vedessä tai niiden seoksessa.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen tai huoneen lämpötilassa.

(3) Menetelmä 3: Yhdiste (I^d) $\rightarrow$ Yhdiste (I^e)

Yhdiste (I^e) ja sen suola voidaan valmistaa poistamalla esteriryhmä yhdisteestä (I^d) tai sen suolasta.

Suositteluja esimerkkejä yhdisteiden (I^e) ja (I^d) suoloista voivat olla yhdisteen (I) yhteydessä annetut suolat.

De-esteröintireaktio suoritetaan tavanomaisella menetelmällä, kuten hydrolysoimalla, pelkistämällä tai vastaavasti. Näiden yksityiskohdat on selitetty seuraavassa:

1) Hydrolyysi:

Hydrolyysi suoritetaan parhaiten hapon tai emäksen läsnäollessa.

Sopiva happo voi olla epäorgaaninen happo (esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo jne.), orgaaninen happo (esimerkiksi muurahaishappo, etikkahappo, trifluorietikkahappo, propionihappo, bentseenisulfonihappo, p-tolueenisulfonihappo jne.) ja vastaavat.

Sopiva emäs voi olla epäorgaaninen emäs, kuten alkali- tai maa-alkalimetallihydroksidi tai vastaava karbonaatti tai bikarbonaatti (esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumbikarbonaatti, kalsiumhydroksidi jne.), ammoniumhydroksidi tai vastaava; orgaaninen emäs, kuten edellä mainitun metallin alkoksidi tai fenoksidi (esimerkiksi natriumetoksidi, natriummetoksidi jne.), amiini, kuten mono-, di- tai tri-alkyyliamiini (esimerkiksi metyyliamiini, etyyliamiini, N,N-dimetyyli-1,3-propanidiamiini, trimetyyliamiini, trietyyliamiini jne.) tai vastaava.

Hydrolyysi suoritetaan parhaiten jonkin verran lievemmissä olosuhteissa, kuten jäähdyttämällä tai lämmittämällä liuotuksessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, esimerkiksi vedessä, hydrofiilisessä liuotuksessa, kuten alkoholissa (esimerkiksi metanoli, etanoli, propanoli jne.), asetonissa, N,N-dimetyyli-formamidissa jne. Edellä mainittua nestemäistä happoa tai emästä voidaan käyttää myös liuottimena.

2) Pelkistäminen:

Pelkistäminen, mukaanlukien kemiallinen pelkistäminen ja katalyyttinen pelkistäminen, suoritetaan tavanomaiseen tapaan.

Pelkistimiä, joita voidaan käyttää kemiallisessa pelkistämisessä, ovat metalli (esimerkiksi tina, sinkki, rauta jne.),

tai tällaisten metallin ja/tai metalliyhdisteen (esimerkiksi kromikloridi, kromiasetaatti jne.) ja orgaanisen tai epäorgaanisen hapon (esimerkiksi muurahaishappo, etikkahappo, propionihappo, trifluorietikkahappo, p-tolueenisulfonihappo, suolahappo jne.) yhdistelmä.

Katalyyttejä, joita voidaan käyttää katalyyttisessä pelkistämisessä, ovat tavanomaiset katalyytit, kuten platinakatalyytit (esimerkiksi platinalevy, sienimäinen platina, platinamusta, kolloidaalinen platina, platinaoksidi jne.), palladiumkatalyytit (esimerkiksi sienimäinen palladium, palladiummusta, palladiumoksidi, palladium/hiili, kolloidaalinen palladium jne) tai vastaava.

Pelkistäminen suoritetaan tavallisesti liuottimessa, kuten vedessä, alkoholissa (esimerkiksi metanoli, etanoli jne.) tai vastaavassa.

Pelkistäminen suoritetaan parhaiten jonkin verran lievemmissä olosuhteissa, kuten jäähdyttäen, huoneen lämpötilassa tai lämmittäen.

(4) Menetelmä 4: Yhdiste (I^f) $\rightarrow$ Yhdiste (I^g)

Yhdiste (I^g) ja sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (I^f) tai sen suola reagoimaan hydroksyyliamiinin tai sen happoadditiosuolan kanssa.

Suosittelut esimerkit yhdisteiden (I^f) ja (I^g) suoloista ovat samat kuin mitä on annettu yhdisteen (I) yhteydessä.

Suositteluja esimerkkejä hydroksyyliamiinin happoadditiosuoloista voivat olla suolat orgaanisen tai epäorgaanisen hapon kanssa, kuten metaanisulfonaatti, p-tolueenisulfonaatti, hydrokloridi, sulfaatti, nitraatti, fosfaatti ja vastaava.

Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, kuten alkoholisa

(esimerkiksi metanolissa, etanolissa jne.), kloroformissa, tetrahydrofuraanissa, dikloorimetaanissa tai niiden seoksessa.

Tämä reaktio suoritetaan parhaiten jonkin verran lievemmissä olosuhteissa, kuten jäähdyttäen tai huoneen lämpötilassa.

(5) Menetelmä: Yhdiste (I^f) $\rightarrow$ Yhdiste (I^h)

Yhdiste (I^h) ja sen suola voidaan valmistaa pelkistämällä yhdiste (I^f) tai sen suola.

Suosittelut esimerkit yhdisteen (I^h) suoloista voivat olla samoja kuin mitä on annettu yhdisteen (I) yhteydessä.

Pelkistäminen suoritetaan tavanomaisella menetelmällä, kuten pelkistämällä katalyyttisesti ja pelkistämällä kemiallisesti.

Suosittelut esimerkit katalyyteistä, joita voidaan käyttää katalyyttisessä pelkistämisessä, voivat olla samoja, kuin mitä on annettu edellä mainitun menetelmän 3 katalyytin yhteydessä.

Suositteluja esimerkkejä pelkistimestä, jota voidaan käyttää kemiallisessa pelkistämisessä, voivat olla alkaliboorihydridi, kuten natriumboorihydridi, kaliumboorihydridi ja vastaavat sekä katalyytit, jotka on annettu esimerkkeinä edellä mainitun menetelmän 3 kemiallisen pelkistämisen yhteydessä.

Pelkistämisen reaktio-olosuhteet (so. reaktioliuotin, reaktio-
lämpötila jne.) voidaan valita käytetyn pelkistysmenetelmän mukaisesti. Yleensä on suositeltavaa käyttää liuotinta, kuten vettä, alkoholia (esimerkiksi metanoli, etanoli jne.) tai niiden seosta.

Reaktio suoritetaan parhaiten jonkin verran lievemmissä olosuhteissa, kuten jäähdyttäen tai huoneen lämpötilassa.

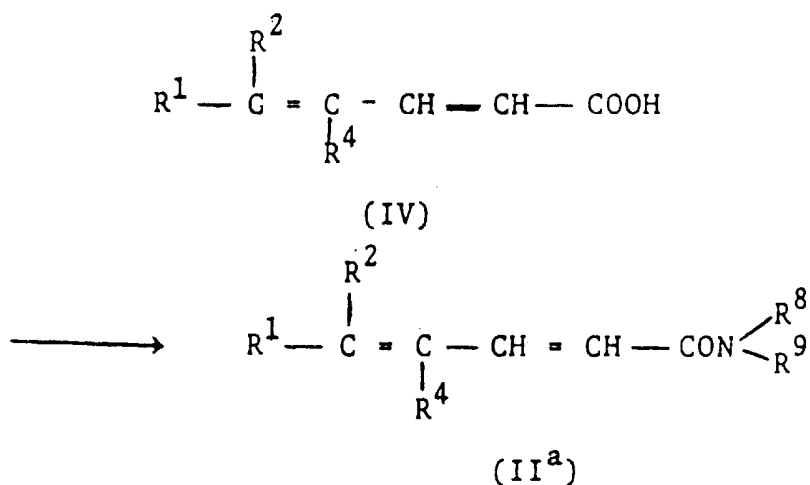
(6) Menetelmä 6: Yhdiste (III) → Yhdiste (Ii)

Yhdiste (Ii) ja sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (III) tai sen suola reagoimaan hydroskyyliamiinin tai sen suolan kanssa.

Suositteluja esimerkkejä yhdisteen (Ii) suoloista voivat olla samat suolat kuin mitä on annettu yhdisteen (I) yhteydessä.

Tämä reaktio suoritetaan oleellisesti samalla tavoin kuin edellä mainittu menetelmä 4.

Tässä keksinnössä käytetyt lähtöyhdisteet (II) ja (III) ovat uusia. Eräät niistä voidaan valmistaa jäljempänä esitetyllä menetelmällä ja jäljempänä kuvattujen valmistusesimerkkien mukaisesti. Muut yhdisteet voidaan valmistaa oleellisesti näiden menetelmien mukaisesti.



Näissä kaavoissa R^1 , R^2 , R^4 , R^8 ja R^9 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Yhdiste (II^{a}) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla

yhdiste (IV) tai sen suola reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on: $\text{HN} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}^8 \\ \searrow \text{R}^9 \end{array}$ (jossa R^8 ja R^9 tarkoittavat samaa kuin

edellä) tai sen suolan kanssa.

Suosittelut esimerkit yhdisteen (II^a) suolasta voivat olla samoja kuin mitä on annettu yhdisteen (I) yhteydessä.

Suosittelut esimerkit amiiniyhdisteen suoloista voivat olla samoja kuin mitä on annettu edellä mainitun menetelmän 4 hydroksyyliamiinin happoadditiosuolan yhteydessä.

Reaktio suoritetaan parhaiten siten, että ensimmäisessä vaiheessa aktivoidaan tavalliseen tapaan yhdisteen (IV) karboksiryhmä, esimerkiksi aktivoituna esterinä, happohalogenidina, happoanhydridinä, seka-anhydridinä jne., ja sen jälkeen saattamalla saatu yhdiste reagoimaan amiiniyhdisteen ($\text{HN} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}^8 \\ \searrow \text{R}^9 \end{array}$) tai sen suolan kanssa.

Siinä tapauksessa, että amiiniyhdiste käytetään suolana, tämä reaktio suoritetaan parhaiten emäksen läsnäollessa. Suositellut esimerkit tällaisesta emäksestä voivat olla samoja kuin mitä on annettu edellä mainitun menetelmän 3 emäksen yhteydessä.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, dikloorimetaanissa, dioksaanissa, vedessä tai niiden seoksessa.

Reaktio suoritetaan parhaiten jonkin verran lievemmissä olosuhteissa, kuten jäähdyttäen tai huoneen lämpötilassa.

Nitroalifaattisista yhdisteistä (I) ja lähtöyhdisteistä (II) ja (III) on huomattava, että kukin tällainen yhdiste käsittää yhden tai useamman stereoisomeerin, ja että kaikki tällaiset isomeerit sisältyvät tämän keksinnön piiriin.

Tämän keksinnön mukaisilla uusilla nitroalifaattisilla yhdisteillä (I) ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla on havaittu olevan sileitä lihaksia relaksoiva vaikutus (esimerkiksi kardiovaskulaarinen dilatoiva vaikutus jne.) ja hypotensiivinen vaikutus. Lisäksi ne pystyvät inhiboimaan verihiutaleiden aggregoitumista.

Uudet nitroalifaattiset yhdisteet (I) ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat siten hyödyllisiä vasodilaattorina, jota käytetään sydämen toimintavajavuuden, angina pectoriksen ja sydänlihaksen infarktin hoidossa. Lisäksi ne ovat hyödyllisiä antihypertensiivisenä aineena, jota käytetään hypertension hoidossa. Lisäksi niitä käytetään antitromboottisena aineena aivojen apopleksian, trombosin ja keuhkoembolian hoidossa.

Uusien nitroalifaattisten yhdisteiden (I) tällaisten farmaseuttisten aktiivisuuksien osoittamiseksi seuraavassa on esitetty farmakologisten kokeiden tulokset.

i) Verihiutaleiden aggregoitumista estävä aktiivisuus:

Tämän keksinnön mukaisten nitroalifaattisten yhdisteiden kaniinin verihiutaleiden aggregoitumista inhiboiva aktiivisuus mitattiin seuraavalla menetelmällä.

Verihiutaleiden aggregoituminen:

Japanilaisen White-uroskaniinin (paino 2,5 - 3,0 kg) korvan keskivaltimoista otettiin verta. Verin koaguloituminen estettiin lisäämällä 9 tilavuusosaa verta 1 tilavuusosa 3,8-prosenttista natriumsitraattia. Runsashiutaleinen plasma (PRP) valmistettiin sentrifugoimalla verta 10°C:ssa 10 minuuttia nopeudella 1300 kierr./min. PRP laimennettiin vähän verihiutaleita sisältävällä plasmalla, joka oli saatu sentrifugoimalla verta edelleen 10 minuuttia nopeudella 3000 kierr./min. Aggregointitutkimuksissa käytetyn PRP:n

verihiutaleiden määrät olivat $4,0 \times 10^5$ verihiutaletta/mm³. Aggregaatio suoritettiin verihiutaleita aggregoivilla aineilla kahden näytteen SIENCO aggregaatiomittarilla (DP-247 E) 37°C:ssa, kun PRP:n ja reagenssien kokonaistilavuus oli 0,3 mm sylinterimäisessä lasipipetissä ja kun koko ajan sekoitettiin magneettisauvalla. Verihiutaleiden aggregoituminen mitattiin turbidometrisesti mittaamalla aggregoitumisen aikana PRP:n valon läpäisykyky. Inhibiittoreiden aktiivisuudet ilmoitettiin IC₅₀-arvoina, so. konsentraatioina, jotka tarvitaan inhiboimaan verihiutaleiden aggregaatioreaktiot 50 %:lla. Kollageenia käytettiin niin paljon (2 - 20 µg/ml PRP), että indusoitunut reaktio oli 80 - 90 % maksimaalisesta reaktiosta. Käytetyn arakidonihapon loppukonsentraatio oli 5 µm. Samoin valittiin adenosini-di-fosfaatin (ADP) loppukonsentraatioksi 1 - 5 µm (tavallisesti), mikä indusoi noin 75 % maksimaalisesta aggregaatiosta. Trombiinin käytetty loppukonsentraatio oli 0,3 U/ml.

Tulokset on esitetty seuraavissa taulukoissa 1 ja 2.

Taulukko 1

Induserit	IC ₅₀ -arvo (µg/ml)
	Tutkittava yhdiste (esimerkki 1)
Kollageeni	0,07
Trombiini	0,15
ADP	0,15
Arakidonihappo	0,75

Taulukko 2

Tutkittava aine (Esimerkin numero)	IC ₅₀ (µg/ml) (Induseri : trombiini)
Esimerkki 2	0,15
Esimerkki 3	0,3
Esimerkki 4	0,3
Esimerkki 6	0,15
Esimerkki 7	0,75
Esimerkki 10	0,3
Esimerkki 11	0,15
Esimerkki 14	0,30
Esimerkki 15	0,75
Esimerkki 17	1,5
Esimerkki 18	3,0
Esimerkki 19	0,07
Esimerkki 20	0,15
Esimerkki 21	0,15
Esimerkki 22	0,75
Esimerkki 23	0,15
Esimerkki 24	1,5
Esimerkki 25	6,0
Esimerkki 28	6,0

ii) Vasodilatoiva aktiivisuus in vitro:

Nitro-alifaattisen yhdisteen (I) vasodilatoiva aktiivisuus mitattiin superfuusiotekniikalla. Menetelmä on seuraavainen:

Sprague-Dawly urosrotat, jotka olivat 8 - 10 viikon ikäisiä, tapettiin iskemällä päähän ja rinta-aorta poistettiin nopeasti. Rasvakerrosten poistamisen jälkeen aortasta tehtiin spiraalimaaisia nauhoja (leveys 2 mm ja pituus 50 mm) ja nämä ripustettiin 1 g lepojännitteen alaisena 30 ml elinhalteisiin, jotka sisälsivät lämmintä (37°C) hapetettua (95 % O₂:5 % CO₂) Tyrodi-liuosta, jolla oli

seuraava koostumus: NaCl 137 mM (8 g/litra), KCl 2,7 mM (0,2 g/litra), $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1,8 mM (0,264 g/litra), $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 1,02 mM (0,208 g/litra), NaHCO_3 11,9 mM (1 g/litra), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0,42 mM (0,066 g/litra) ja glukoosi 5,55 mM (1 g/litra).

Kudoksia tasapainoitettiin lähes 90 minuuttia ja sen jälkeen ne superfuusioitiin tyrodi-liuoksella (10 ml/min.) ja noradrenaliini-suolaliuoksella (0,6 $\mu\text{g/ml}$) (0,5 ml/min.), mikä lisää kudosten jännitystä noin 500 mg. Kudosten jännityksen muutokset mitattiin isometrisesti polygraafiin kytkettyjen voimansiirtomuuntimien avulla.

Vasodilatoiva aktiivisuus ilmoitetaan kunkin yhdisteen sinä annoksena, joka pienentää 50 % kudosten jännitystä (ED_{50}).

Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa 3.

Taulukko 3

Tutkittava yhdiste (Esimerkin numero)	Aortan relaksaatio ED ₅₀ (µg)
Esimerkki 1	0,05
Esimerkki 2	0,20
Esimerkki 3	0,10
Esimerkki 4	0,10
Esimerkki 6	2,0
Esimerkki 7	0,5
Esimerkki 10	5
Esimerkki 11	0,1
Esimerkki 12	0,05
Esimerkki 13	0,25
Esimerkki 14	0,05
Esimerkki 15	2,5
Esimerkki 17	0,25
Esimerkki 18	0,025
Esimerkki 19	0,01
Esimerkki 20	0,1
Esimerkki 21	0,05
Esimerkki 22	0,25
Esimerkki 23	0,025
Esimerkki 25	5
Esimerkki 26	5
Esimerkki 27	0,25
Esimerkki 28	0,5

iii) Hypotensiivinen aktiivisuus koe-eläimessä:

8 viikon vanha Sprague-Dowley-rotta anestetisoitiin uretaanilla (0,7 g/kg, i.p.). Verenpaine mitattiin reisivaltimosta käyttämällä Biophysigraph 180 systeemiin (valmistaja Sanei Sokuki Co., Ltd.) kytkettyä muunninta. Testiyhdisteen intravenöösiä injisointia varten kanyloitiin reisisuoni.

Testiyhdiste liuotettiin suolaliuokseen ja sitä injisoitiin 0,2 ml. Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa 4.

Taulukko 4

Tutkittava yhdiste (Esimerkin numero)	Hypotensiivinen vaikutus	
	Suurin lasku (mm Hg)	Kestoaika (min.)
Esimerkki 100 µg/kg	40	4
1 10 µg/kg	10	1,5

Tämän keksinnön mukaista farmaseuttista seosta voidaan käyttää farmaseuttisena valmisteena, esimerkiksi kiinteässä, puolikiinteässä tai nestemäisessä muodossa, joka sisältää tämän keksinnön mukaista aktiivista ainetta ulkoiseen, enteraaliseen tai parenteraaliseen applikointiin sopivan orgaanisen tai epäorgaanisen kantajan tai apuaineen kanssa. Aktiivinen ainesosa voidaan työstää esimerkiksi tavanomaisten toksittomien, farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien kanssa tableteiksi, pelleteiksi, kapseleiksi, lääkepuikoiksi, liuoksiksi, emulsioiksi, suspensioiksi ja mihin tahansa muuhun käyttöön sopivaksi muodoksi. Käyttökelpoisia kantajia ovat vesi, glukoosi, laktoosi, agasiakumi, gelatiini, mannitoli, tärkkelystahna, magnesiumtrisilikaatti, talkki, maissitärkkelys, gelatiini, kolloidaalinen silika, perunatärkkelys, urea ja muut valmisteiden valmistamiseen sopivat kantajat kiinteässä, puolikiinteässä tai nestemäisessä muodossa. Lisäksi voidaan käyttää apuaineita, stabilointiaineita, sakeutusaineita ja väriaineita ja parfyymejä.

Farmaseuttiset seokset voivat sisältää myös säilytysaineita tai bakteriostaattisia aineita, jotka säilyttävät aktiivisen ainesosan aktiivisuuden halutuissa valmisteissa. Aktiivista kohdeyhdistettä laitetaan farmaseuttiseen seokseen niin paljon, että se aiheuttaa halutun terapeuttisen vaikutuksen

taudin kulkuun tai tilaan.

Tämän seoksen ihmisille antamista varten on suositeltavaa käyttää intravenöösiä, intramuskulaarista tai oraalista antamistapaa. Vaikkakin tämän keksinnön mukaisen yhdisteen annostus tai terapeuttisesti tehokas määrä vaihtelee riippuen kunkin yksittäisen hoidettavan potilaan iästä ja tilasta, tautien hoidossa käytetty päivittäinen annos on yleensä noin 0,1 - 100 mg aktiivista ainesosaa/ihmisen tai eläimen painokilo. Keskimääräinen yksittäinen annettu annos on yleensä noin 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg ja 500 mg.

Seuraavat esimerkit on annettu tämän keksinnön havainnollistamiseksi.

Valmistusesimerkki 1

Trietyylifosfonoasetaatia (448 g) lisättiin tipottain natriumhydridiin (88 g, 60 %) vedettömässä bentseenissä (2 l) 0°C:ssa samalla sekoittaen kuivan typpikaasukehän alla. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin hitaasti 0°C:ssa (E)-2-etyyli-2-butenaalia (196 g). Saadun seoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa 30 minuuttia, laimennettiin vedellä (2 l) ja uutettiin sen jälkeen kahdella erällä etyyliasetaattia (1 l x 2). Yhdistetyt uutteen pestiin peräkkäin vedellä ja suolaliuoksella ja sen jälkeen kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Poistamalla liuotin saatiin öljyä, joka puhdistettiin tislamalla alipaineessa. Näin saatiin etyyli (E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienoaattia (290 g).

NMR: δ (CDCl₃) 7,2 (1H, d, J=16Hz), 6,07-5,67 (2H, m), 4,2 (2H, q, J=7Hz), 2,26 (2H, q, J=7Hz), 1,78 (3H, d, J=7Hz), 1,27 (3H, t, J=7Hz), 0,97 (3H, t, J=7Hz)

IR: ν CHCl_3 2960, 2930, 2870, 1690, 1620, 1470,
 ν_{max} 1450, 1390, 1370, 1310, 1275, 1265, 1250,
 1180, 1100, 1080, 1060, 1040, 980, 940, 870,
 820 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 2

Etyyli (E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienoaattia (134 g) liuotettiin metanoliin (200 ml) ja liuokseen lisättiin 1N vesipitoista natriumhydroksidia (880 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 20 tuntia typpikaasun alla. Metanolin poistamisen jälkeen jäljelle jäänyt vesiliuos pestiin eetterillä. Vesikerros tehtiin happameksi väkevällä suolahapolla ja uutettiin sen jälkeen kolme kertaa etyyliasetaatilla (500 ml x 3). Yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin valkoista jauhetta. Tämä kiteytettiin eetteristä, jolloin saatiin (E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienihappoa (108 g).

Sp.: 79-81°C

NMR: δ (CDCl_3) 11,2 (1H, leveä s), 7,33 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,00 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,80 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 2,29 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,83 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,0 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

IR: ν CHCl_3 2970, 2930, 2880, 2700, 2600, 1680,
 ν_{max} 1620, 1470, 1460, 1420, 1380, 1310, 1290,
 1270, 1200, 1130, 1080, 1060, 990, 960, 940,
 870, 820 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 3

(E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienihappoa (108 g) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (2 l) ja liuokseen lisättiin trietyyliamiinia (108 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia ja sen jälkeen tähän lisättiin tipottain ja sekoittaen -20°C:ssa etyyliklooriformaattia (74 ml). Saatua seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 60 minuuttia

ja sen jälkeen reaktioseokseen kuplitettiin -20°C :ssa kuivaa ammoniakkikaasua, kunnes seos oli kyllästetty ammoniakilla. Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 60 minuuttia ja sen jälkeen väkevöitiin. Saatu konsentraatti laimennettiin vedellä ja sen jälkeen uutettiin kaksi kertaa etyyliasetaatilla (500 ml x 2). Yhdistetyt uutteen pestiin peräkkäin vesipitoisella natriumkarbonaatilla ja suolaliuoksella, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin vaaleankeltaista öljyä (79 g). Öljy kiteytettiin eetteristä, jolloin saatiin (E,E)-4-etyyli-2,4-heksadieniamidia (34 g) värittöminä kiteinä.

Sp.: $57-58^{\circ}\text{C}$

NMR: ν (CDCl_3) 7,13 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
6,2-5,7 (4H, m), 2,27 (2H, q, $J=7\text{Hz}$),
1,78 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,0 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

IR: $\delta_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3550, 3500, 3430, 3350, 3200, 3020,
3000, 2950, 2900, 1670, 1620, 1590, 1460,
1400, 1380, 1310, 1280, 1240-1220, 1100, 1080,
1060, 990, 970, 860, 820 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 4

(E,E)-4-etyyli-2,4-heksadieenihappoa (5 g) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (300 ml) ja liuokseen lisättiin trietyyliamiinia (5 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia ja sen jälkeen siihen lisättiin tipottain ja samalla sekoittaen -20°C :ssa etyyliklooriformaattia (3,4 ml). Saatua seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 60 minuuttia. Reaktioseokseen lisättiin -20°C :ssa n-butyyliminiä (3,6 ml). Saatua seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Reaktioseos väkevöitiin ja konsentraatti laimennettiin vedellä ja sen jälkeen uutettiin kahdella erällä etyyliasetaattia (100 ml x 2). Yhdistetyt uutteen pestiin peräkkäin vesipitoisella natriumkarbonaattiliuoksella ja suolaliuoksella, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin. Saatu öljy (6,5 g)

pylväskromatografoitiin silikageelillä eluoimalla 2 % metanolia sisältävällä kloroformilla. Näin saatiin (E,E)-N-n-butylyli-etyyli-2,4-heksadieeniamidia (5,8 g).

NMR: δ (CDCl_3) 7,05 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,33 (1H, leveä s), 5,75 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,7 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 3,4-3,1 (2H, m), 2,22 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,77 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,7-1,2 (4H, m), 1,1-0,8 (6H, m)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3450, 3300, 2960, 2930, 2870, 1660, 1610, 1510, 1470, 1450, 1440, 1320, 1300, 1260, 1200, 980, 820 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 5

(E,E)-N-metyyli-4-etyyli-2,4-heksadieeniamidi (2 g) valmistettiin oleellisesti samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 4 (E,E)-4-etyyli-2,4-heksadieenihaposta (5 g) ja metyyliamiinista (40 % vedessä, 11 ml).

NMR: δ (CDCl_3) 7,13 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,0 (1H, m), 5,9 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 5,87 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 2,85 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 2,22 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,75 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0,95 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3440, 3270, 2950, 2900, 2850, 1640, 1600, 1520, 1410, 1320, 1260, 1050, 980, 820 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 6

1-formyyli-4-/(E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienoyyli/-piperatsiini (6,8 g) valmistettiin oleellisesti samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 4 (E,E)-4-etyyli-2,4-heksadieenihaposta (5 g) ja 1-piperatsiinikarbaldehydistä (7,4 ml).

NMR: δ (CDCl_3) 8,08 (1H, s), 7,23 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,17 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 5,92 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 3,7-3,3 (8H, m), 2,28 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,78 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,0 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

IR: ν CHCl_3 ν_{max} 2970, 2950, 2900, 2850, 1660, 1630,
1610, 1590, 1450, 1420, 1390, 1290, 1270,
1260, 1230, 1000 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 7

(E,E)-4-etyyli-2,4-heksadieenihapon (2,8 g) ja N-hydroksisukkinimidin (2,3 g) liuokseen dioksaanissa (20 ml) lisättiin disykloheksyylikarbodi-imidiä (4,32 g). Seosta sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa ja sen jälkeen suodatettiin. Suodos väkevöitiin kuiviin alipaineessa, jolloin saatiin jäännös, joka liuotettiin tetrahydrofuraaniin (100 ml). Liuokseen lisättiin glysiinin (4,5 g) ja trietyyliamiinin (8,34 ml) liuosta vedessä (60 ml). Saatua seosta sekoitettiin 5 tuntia ympäristön lämpötilassa, tehtiin happameksi 1N suolahapolla ja sen jälkeen uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja sen jälkeen väkevöitiin kuiviin alipaineessa, jolloin saatiin kiteinen jäännös. Jäännös hierrettiin kloroformin ja heksaanin seoksen kanssa, jolloin saatiin N-/(E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienoyyli/glysiiniä (1,72 g).
IR (Nujol): 3300, 1720, 1640, 1580 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 8

N-/(E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienoyyli/piperidiini (1,8 g) valmistettiin oleellisesti samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 7 (E,E)-4-etyyli-2,4-heksadieenihaposta (1,4 g) ja piperidiinistä (10 ml).
IR: ν CHCl_3 ν_{max} 3250, 1685, 1640, 1600 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 9

(E,E)-4-etyyli-2,4-heksadieenihapon (7 g) ja N-hydroksisukkinimidin (5,75 g) liuokseen dioksaanissa (100 ml) lisättiin disykloheksyylikarbodi-imidiä (10,8 g). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli ja sen jälkeen

suodatettiin. Suodos väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin jäännös, joka kiteytettiin uudelleen eetterin ja petrolieetterin seoksesta. Näin saatiin N-/(E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienoyylioksi/sukkinimidiä (10,73 g).

NMR: δ (CDCl₃) 7,45 (1H, d, J=16Hz), 6,1 (1H, q, J=7Hz), 5,9 (1H, d, J=16Hz), 2,8 (4H, s), 2,3 (2H, q, J=7Hz), 1,83 (3H, d, J=7Hz), 1,0 (3H, t, J=7Hz)

Valmistusesimerkki 10

N-/(E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienoyylioksi/sukkinimidin (1,19 g) liuokseen tetrahydrofuraanin (50 ml) ja dimetyyli-formamidin (30 ml) seoksessa lisättiin L-treoniinin (2,38 g) ja trietyyliamiinin (2,78 ml) liuos vedessä (50 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 6 tuntia ja sen jälkeen tehtiin happameksi 1N suolahapolla. Saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä ja sen jälkeen kuivatettiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois alipaineessa, jolloin saatiin N-/(E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienoyyli/-L-treoniinia (640 mg).

IR: ν $\begin{matrix} \text{CHCl}_3 \\ \text{max} \end{matrix}$ 3400, 3300, 2950, 2900, 1715, 1650, 1600, 1500 cm⁻¹

Valmistusesimerkki 11

(E,E)-N-bentsyyli-4-etyyli-2,4-heksadieeniamidi (1 g) valmistettiin oleellisesti samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 10 N-/(E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienoyylioksi/sukkinimidistä (1,19 g) ja bentsyyliamiinista (1 ml).

IR: ν $\begin{matrix} \text{CHCl}_3 \\ \text{max} \end{matrix}$ 3400, 1650, 1605, 1500 cm⁻¹

Valmistusesimerkki 12

Metyyli 2-/(E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienoyyliamino/asetaat (11,5 g) valmistettiin oleellisesti samalla tavoin kuin

valmistusesimerkissä 4 (E,E)-4-etyyli-2,4-heksadieenihaposta (10 g) ja glysiinimetyyliesteristä (12,8 g).

NMR: δ (CDCl₃) 7,2 (1H, d, J=16Hz), 6,33 (1H, leveä s), 5,9 (1H, q, J=7Hz), 5,87 (1H, d, J=16Hz), 4,15 (2H, d, J=6Hz), 3,77 (3H, s), 2,27 (2H, q, J=7Hz), 1,8 (3H, d, J=7Hz), 1,0 (3H, t, J=7Hz)

IR: ν _{max} CHCl₃ 3430, 3000, 1740, 1660, 1610, 1510, 1440, 1380 cm⁻¹

Valmistusesimerkki 13

Natriumhydridin (60 % öljyssä, 7,5 g) ja kuivan bentseenin (200 ml) seokseen lisättiin tipottain dietyylisyanometyyli-fosfonaattia (30 g) sekoittaen 0°C:ssa kuivan typpikaasukehän alla. Sekoitettiin 60 minuuttia huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen lisättiin 0°C:ssa sekoittaen (E)-2-etyyli-2-butenaalin (16,6 g) liuos kuivassa bentseenissä. Saadun seoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa 60 minuuttia ja laimennettiin vedellä ja uutettiin sen jälkeen etyyliasetaatilla. Uute pestiin peräkkäin vedellä ja suolaliuoksella ja sen jälkeen kuivatettiin magnesiumsulfaatilla. Poistamalla liuotin saatiin öljyä, joka puhdistettiin tislamalla alipaineessa, jolloin saatiin (E,E)-4-etyyli-2,4-heksadieeninitriiliä (8,4 g).

NMR: δ (CDCl₃) 6,97 (1H, d, J=16Hz), 5,93 (1H, q, J=7Hz), 5,27 (1H, d, J=16Hz), 2,27 (2H, q, J=7Hz), 1,83 (3H, d, J=7Hz), 1,0 (3H, t, J=7Hz)

IR: ν _{max} CHCl₃ 3000, 2250, 1630, 1605, 1480, 1460, 1400, 1380, 1230, 975 cm⁻¹

Valmistusesimerkki 14

Litiumalumiinihydridin (1,8 g) suspensioon kuivassa eetterissä (150 ml) lisättiin tipottain 0°C:ssa etyyli (E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienoaatin (10 g) liuos kuivassa eetterissä (10

ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia ja ylimääräinen litiumalumiinihydridi hajotettiin lisäämällä pieni määrä vettä, minkä jälkeen suodatettiin. Suodos laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin peräkkäin vedellä ja suolaliuoksella ja sen jälkeen kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Poistamalla liuotin alipaineessa saatiin öljyä. Öljy liuotettiin kloroformiin (200 ml) ja liuokseen lisättiin mangaanidioksidia (60 g). Saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin tyhjiössä, jolloin saatiin (E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienaalia (4,2 g).

NMR: δ (CDCl_3) 9,53 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7,03 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,3-5,9 (2H, m), 2,3 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,83 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,0 (3H, q, $J=7\text{Hz}$)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 2980, 2730, 1670, 1625, 1140, 970 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 15

Litiumalumiinihydridin (0,18 g) suspensioon kuivassa eetterissä 820 ml) lisättiin 0°C :ssa etyyli (E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienoaatin (1 g) liuos eetterissä (5 ml). Saatua seosta sekoitettiin 15 minuuttia huoneen lämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin pieni määrä vettä. Saatu seos suodatettiin ja suodos pestiin peräkkäin vedellä ja suolaliuoksella. Poistamalla liuotin saatiin öljyä.

Jäännökseen lisättiin pyridiiniä (1 ml) ja etikkahappoanhydridiä (0,5 ml) ja seoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa yön yli. Reaktioseos kaadettiin kylmään 1N suolahappoliuokseen (50 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin peräkkäin 5-prosenttisellä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin (E,E)-1-asetoksi-4-etyyli-2,4-heksadieeniä (0,48 g).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 2980, 1720, 1640, 1460, 1380,
1240 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 16

Nitroetaanin (56 ml) ja bentsyyli-*trimetyyliammonium*hydroksidin (40 % metanolissa, 7 ml) liuokseen dioksaanissa (80 ml) lisättiin sekoittaen 70°C:ssa metyyli (E)-2-pentenoaattia (20 g). Saatua seosta sekoitettiin 2 tuntia 70°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos tehtiin happameksi 1N suolahapolla, laimennettiin vedellä ja sen jälkeen uutettiin eetterillä. Uute pestiin peräkkäin vedellä ja suolaliuoksella, kuivatettiin magnesiumsulfaattilla ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin metyyli 3-etyyli-4-nitropentanoaattia (30 g).

NMR: δ (CDCl_3) 4,8 (1H, m), 3,75 (3H, s),
2,6-2,4 (3H, m), 1,8-1,3 (5H, m), 1,0 (3H, m)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 2960, 1730, 1545, 1460, 1440, 1390,
1200, 1180 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 17

Di-isobutyylialumiinihydridiä (25 % tolueenissa, 39 ml) lisättiin metyyli 3-etyyli-4-nitropentanoaatin (8,5 g) liuokseen kuivassa tolueenissa (300 ml) -70°C:ssa samalla sekoittaen typpikaasun alla. Saatua seosta sekoitettiin 1 tunti -70°C:ssa ja reaktioseokseen lisättiin 2N suolahappoa (40 ml). Seos laimennettiin etyyliasetaatilla ja suodatettiin. Suodos pestiin peräkkäin vedellä ja suolaliuoksella, kuivatettiin magnesiumsulfaattilla ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin.

Saatu öljy liuotettiin dikloorimetaaniin (100 ml) ja liuokseen lisättiin pyridiniumkloorikromaattia (14 g). Saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti ja laimennettiin 5 tilavuudella eetteriä. Seoksesta dekantoimalla saatu supernatantti johdettiin magnesiumsilikaattipylvään läpi.

Läpi kulkenut liuos haihdutettiin tyhjiössä kuiviin, jolloin saatiin 3-etyyli-4-nitropentanaalia (5 g).

NMR: δ (CDCl_3) 9,8 (1H, leveä s), 4,9-4,5 (1H, m),
2,8-2,3 (3H, m), 1,7-1,3 (5H, m), 0,95 (3H, m)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 2960, 2720, 1720, 1550, 1460, 1390,
1360 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 18

Natriumsyanidin (4,5 g) ja 3-etyyli-4-nitro-pentanaalin (7,5 g) suspensioon eetterissä (50 ml) lisättiin 0°C :ssa sekoittaen väkevää suolahappoa (7,5 ml). Saatua seosta sekoitettiin 0°C :ssa 1 tunti, laimennettiin eetterillä, pestiin peräkkäin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja sen jälkeen haihdutettiin tyhjiössä kuiviin, jolloin saatiin 4-etyyli-2-hydroksi-5-nitro-heksaaninitriiliä (8,1 g).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3600, 3400, 2960, 2250, 1550, 1460,
1390 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 19

4-etyyli-2-hydroksi-5-nitroheksaaninitriilin (1 g) liuokseen eetterissä (2 ml) lisättiin sekoittaen 0°C :ssa väkevän suolahapon (2,4 ml) ja väkevän rikkihapon (0,38 ml) seos. Saadun seoksen annettiin seistä yön yli huoneen lämpötilassa, laimennettiin kylmällä vedellä ja sen jälkeen uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin peräkkäin vedellä ja 5-prosenttisella vesipitoisella natriumbikarbonaatilla, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja sen jälkeen haihdutettiin tyhjiössä kuiviin, jolloin saatiin 4-etyyli-2-hydroksi-5-nitro-heksaaniamidia (0,46 g).

NMR: δ (CDCl_3) 6,8 (1H, leveä s), 6,3 (1H, leveä s), 4,75 (1H, m), 4,3-4,0 (2H, m),
2,4-2,1 (1H, m), 1,9-1,3 (7H, m), 0,95 (3H, m)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3550, 3500, 3400, 3000, 1680, 1550,
1400, 1100 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 20

N-/(E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienoyyli/-4-aminovoihappo (1 g) valmistettiin oleellisesti samalla tavoin kuin esiemrkissä 10 N-/(E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienoyylioksi/sukkinimidistä (1,19 g) ja 4-aminovoihaposta (2 g).

NMR: δ (CDCl_3) 7,2 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 6,3-5,7 (4H, m), 3,5 (2H, m), 2,7-2,0 (6H, m), 1,8 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,0 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3400, 2800-2400, 1700, 1650, 1600, 1520 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 21

Trietyylifosfonoasetaattia (11,52 g) lisättiin tipottain 0°C :ssa natriumhydridin (2,08 g, 60 %) suspensioon bentseenissä (80 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti ja siihen lisättiin hitaasti 0°C :ssa 2-etyyli-3-metyyli-2-butenaalia (4,8 g). Saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia ja annettiin sen jälkeen seistä samassa lämpötilassa yön yli. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin eetterillä. Uute pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja sen jälkeen väkevöitiin kuiviin alipaineessa, jolloin saatiin etyyli (E)-4-etyyli-5-metyyli-heksa-2,4-dienoaattia (7,6 g).

NMR: δ (CDCl_3) 7,8 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 5,8 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 4,25 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2,3 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,95 (3H, s), 1,88 (3H, s), 1,3 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,0 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 2950, 1700, 1620 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 22

(E)-4-etyyli-5-metyyli-heksa-2,4-dieenihiappo (2,5 g) valmistettiin oleellisesti samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 2 etyyli (E)-4-etyyli-5-metyyliheksa-2,4-dienoaatista (6 g).

NMR: δ (CDCl₃) 8,4 (1H, leveä s), 7,9 (1H, d, J=16Hz), 5,8 (1H, d, J=16Hz), 2,3 (2H, q, J=7Hz), 1,95 (3H, s), 1,85 (3H, s), 1,0 (3H, t, J=7Hz)
 IR: ν $\begin{matrix} \text{CHCl}_3 \\ \text{max} \end{matrix}$ 3000, 3200-2400, 1690, 1615 cm⁻¹

Valmistusesimerkki 23

(E)-4-etyyli-5-metyyliheksa-2,4-dieeniamidi (1,2 g) valmistettiin (E)-4-etyyli-5-metyyli-heksa-2,4-dieenihaposta (2,34 g) oleellisesti samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 4.

NMR: δ (CDCl₃) 7,7 (1H, d, J=16Hz), 5,8 (1H, d, J=16Hz), 5,7 (2H, leveä s), 2,3 (2H, q, J=7Hz), 1,9 (3H, s), 1,85 (3H, s), 1,0 (3H, t, J=7Hz)
 IR: ν $\begin{matrix} \text{CHCl}_3 \\ \text{max} \end{matrix}$ 3550, 3450, 3000, 1720, 1670, 1615, 1590 cm⁻¹

Valmistusesimerkki 24

Natriumhydridin (1,3 g, 60 %) suspensioon vedettömässä bentseenissä (150 ml) lisättiin tipottain trietyylifosfonoasetaattia (6,72 g) 0°C:ssa typpikaasun alla. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti ja reaktioseokseen lisättiin (E)-3-etyyli-3-penten-2-onia (3,36 g). Saatua seosta sekoitettiin 20 tuntia 60°C:ssa ja laimennettiin ja sen jälkeen uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös kromatografoitiin silikageelipylväässä ja eluoitiin heksaanin ja kloroformin (1:1) seoksella.

Kohdeyhdistettä sisältävät jakeet yhdistettiin ja liuotin haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin etyyli (E,E)-4-etyyli-3-metyyli-2,4-heksadienoaattia (3,3 g).

NMR: δ (CDCl_3) 5,88 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,73 (1H, s),
 4,27 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2,37 (2H, q, $J=7\text{Hz}$),
 2,30 (3H, s), 1,76 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,30 (3H,
 t, $J=7\text{Hz}$), 0,97 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 2960, 2930, 2870, 1690, 1620 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 25

(E,E)-4-etyyli-3-metyyli-2,4-heksadieenihappo (1,28 g) valmistettiin etyyli (E,E)-4-etyyli-3-metyyli-2,4-heksadienoaatista (1,82 g) oleellisesti samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 2.

NMR: δ (CDCl_3) 9,70-8,70 (1H, leveä s),
 5,95 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,90 (1H, s), 2,35
 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2,30 (3H, s), 1,78 (3H, d,
 $J=7\text{Hz}$), 1,06 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3100, 2830, 2700, 2600, 2400,
 1695, 1610 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 26

(E,E)-4-etyyli-3-metyyli-2,4-heksadieeniamidi (730 mg) valmistettiin (E,E)-4-etyyli-3-metyyli-2,4-heksadieenihaposta (1,23 g) ja 28-prosenttisesta vesipitoisesta ammoniakista (10 ml) oleellisesti samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 4.

NMR: δ (CDCl_3) 5,83 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,80 (1H, s),
 5,30-4,40 (2H, leveä s), 2,32 (2H, q, $J=7\text{Hz}$),
 2,24 (3H, s), 1,74 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0,96 (3H,
 t, $J=7\text{Hz}$)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3560, 3450, 3200, 3005, 2950,
 2900, 1670, 1610, 1590 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 27

(E,E)-4-metyyli-2,4-heksadieeniamidi (1,2 g) valmistettiin (E,E)-4-metyyli-2,4-heksadieenihaposta (2,5 g) ja 28-prosent-

tisesta vesipitoisesta ammoniakista (10 ml) oleellisesti samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 4.

NMR: δ (CDCl_3) 7,23 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 5,93 (3H, m), 5,80 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 1,73 (3H, s), 1,78 (3H, d, $J=6\text{Hz}$)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3550, 3430, 3000, 1670, 1620, 1590, 1380, 1340, 1070 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 28

(E)-4-metyyli-2,4-pentadieeniamidi (1,2 g) valmistettiin (E)-4-metyyli-2,4-pentadieenihaposta (2,3 g) ja 28-prosent-tisesta vesipitoisesta ammoniakista (10 ml) oleellisesti samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 4.

NMR: δ (CDCl_3) 7,28 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 5,90 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6,10 (2H, m), 5,30 (2H, s), 1,87 (3H, s)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3500, 3420, 3350, 3200, 3000, 1675, 1630, 1610, 1590, 1380, 1340, 1220 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 29

Etyyli 2-((E)-4-metoksibentsylideeni)butyraatti (20 g) valmistettiin etyyli 2-dietyylifosfonobutyraatista (25 g) ja p-metoksibentsaldehydistä (12 g) oleellisesti samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 1.

NMR: δ (CDCl_3) 7,57 (1H, s), 7,33 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6,88 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 4,27 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3,82 (3H, s), 2,58 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,33 (3H, s), 1,17 (3H, s)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 2960, 1695, 1605, 1240, 835 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 30

Litiumalumiinihydridin (3 g) suspensioon kuivassa eetterissä (300 ml) lisättiin 0°C :ssa sekoittaen etyyli 2-((E)-4-metoksibentsylideeni)butyraatin (19 g) liuos kuivassa eetterissä

(30 ml). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 3 tuntia ja ylimääräinen litiumalumiinihydridi hajotettiin määrällä etetterillä. Reaktioseos suodatettiin ja suodos pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 2-((E)-4-metoksibentsylideeni)-butan-1-olia (13 g).

NMR: δ (CDCl_3) 7,23 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6,87 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6,45 (1H, s), 4,23 (2H, s), 3,80 (3H, s), 2,37 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,80 (1H, s), 1,10 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3600, 3450, 2950, 1610, 1510, 1250, 830 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 31

2-((E)-4-metoksibentsylideni)butan-1-olin (13 g) ja mangaanidioksidin (130 g) seosta kloroformissa (600 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 20 tuntia. Mangaanidioksidi erotettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin, jolloin saatiin 2-((E)-4-metoksibentsylideeni)butan-1-aalia (9,4 g).

NMR: δ (CDCl_3) 9,50 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,50 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6,97 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 3,83 (3H, s), 2,60 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,13 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 2950, 1665, 1600, 1260, 1180, 830 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 32

Etyyli (E)-4-((E)-4-metoksibentsylideeni-2-heksenaatti (9 g) valmistettiin 2-(EE)-4-metoksibentsylideeni)-butan-1-aalista (9 g) ja trietyylifosfonoasetaatista (9,8 g) oleellisesti samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 21.

NMR δ (CDCl_3) 7,40 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,33 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6,90 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6,73 (1H, s), 5,97 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 4,27 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3,83 (3H, s), 2,55 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,20 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)
 IR: ν_{max} CHCl_3 2960, 1695, 1600, 1260, 1175, 1035, 850 cm^{-1}

Valmsitusesimerkki 33

(E)-4-((E)-4-metoksibentyslideni)-2-hekseenihappo (3,1 g) valmistettiin etyyli (E)-4-((E)-4-metoksibentsyli-deeni)-2-heksenaatista (3,7 g) ja 1N natriumhydroksidista (20 ml) oleellisesti samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 2.

NMR: δ (CDCl_3) 10,93 (1H, leveä s), 7,53 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,37 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6,93 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6,80 (1H, s), 6,00 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 3,85 (3H, s), 2,60 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,23 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)
 IR: ν_{max} CHCl_3 3400-2400, 1690, 1600, 1255, 1180, 860, 825 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 34

(E)-4-((E)-4-metoksibentsylideni)-2-hekseeniamidi (0,7 g) valmistettiin oleellisesti samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 4 (E)-4-((E)-metoksibentsylideni)-2-hekseenihaposta (1,25 g) ja 28-prosenttisesta vesipitoisesta ammoniakista (2 ml).

IR: ν_{max} CHCl_3 3530, 3500, 3400, 3000, 2950, 1665, 1600, 1585, 1255, 1180, 1030, 845 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 35

(E,E)-N,N-dietyyli-4-etyyli-2,4-heksadieeniamidi (1,7 g) valmistettiin (E,E)-4-etyyli-2,4-heksadieenihaposta (2 g)

ja dimetyyliamiinihydrokloridista (2,4 g) oleellisesti samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 4.

NMR: δ (CDCl_3) 7,2 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,2 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 5,87 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 3,03 (6H, s), 2,3 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,77 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,0 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3000, 1680, 1640, 1600, 1400 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 36

4-etyyli-2-hydroksi-5-nitroheksaaninitriilin (1,7 g) liuokseen t-butanolissa (6,8 ml) lisättiin 0°C :ssa sekoittaen väkevää rikkihappoa (0,8 ml). Sekoitettiin 1 tunti huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen seosta kuumennettiin 1 tunti 75°C :ssa. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin peräkkäin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja sen jälkeen haihdutettiin tyhjiössä kuiviin. Saatu öljy liuotettiin etikkahappoon (9 ml) ja liuokseen lisättiin kromitrioksidia (0,82 g). Saatua seosta kuumennettiin 1,5 tuntia 100°C :ssa samalla sekoittaen, väkevöitiin, laimennettiin vedellä ja sen jälkeen uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin peräkkäin vedellä ja suolaliuoksella ja sen jälkeen kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Poistamalla liuotin saatiin öljyä, joka puhdistettiin preparatiivisella ohutlevykromatografialla (liuotin:kloroformi), jolloin saatiin N-t-butyyl-4-etyyli-5-nitro-2-okso-heksaaniamidia (0,46 g).

NMR: δ (CDCl_3) 6,8 (1H, leveä s), 4,7 (1H, m), 3,0 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 2,7-2,5 (1H, m), 1,7-1,3 (14H, m), 0,9 (3H, m)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3400, 2960, 1715, 1680, 1550, 1520, 1460, 1390, 1370 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 37

4-etyyli-2-hydroksi-5-nitroheksaaniamidin (0,36 g) etikkahapossa (5 ml) lisättiin kromitrioksidia (0,23 g). Saatua

seosta kuumennettiin 40 minuuttia 100°C:ssa samalla sekoittaen. Jäähdyttämisen jälkeen seos haihdutettiin kuiviin. Saatua jäännös laimennettiin vedellä ja sen jälkeen uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin peräkkäin vedellä, vesipitoisella natriumbikarbonaatilla ja suolaliuoksella ja sen jälkeen kuivattiin magnesiumsulfaattilla. Liuotin poistettiin tislamalla, jolloin saatiin öljyä. Tämä öljy puhdistettiin preparatiivisella ohutlevykromatografialla /liuotin: metanoli-kloroformi (5:95)/, jolloin saatiin 4-etyyli-5-nitro-2-okso-heksaaniamidia (50 mg).

NMR: (CDCl₃) 6,8 (1H, leveä s), 5,9 (1H, leveä s), 4,7 (1H, m), 3,0 (2H, d, J=6Hz), 2,5 (1H, m), 1,7-1,2 (5H, m), 0,9 (3H, m)
 IR: CHCl₃ max 3550, 3420, 3000, 1710, 1555, 1400 cm⁻¹

Valmistusesimerkki 38

Natriumnitriittiä (0,6 g) lisättiin sekoittaen (E,E)-4-etyyli-2,4-heksadieenihiappoon (0,3 g) 20-prosenttisessa vesipitoisessa dioksaanissa (60 ml). Seos säädettiin pH-arvoon 3,0. Tämä toimenpide toistettiin vielä kaksi kertaa.

Saatua seos uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml x 2) ja yhdistetyt uutteen pestiin peräkkäin vedellä, 5-prosenttisellä vesipitoisella bikarbonaatilla ja suolaliuoksella ja sen jälkeen kuivattiin magnesiumsulfaattilla. Poistamalla liuotin saatiin 3-etyyli-4-nitro-2-pentenaalia (0,2 g).

IR: CHCl₃ max 2950, 2850, 1670, 1550, 1380 cm⁻¹

Esimerkki 1

Natriumnitriittiä (60 g) lisättiin sekoittaen (E,E)-4-etyyli-2,4-heksadieenihamidiin (31,4 g) 10-prosenttisessa vesipitoisessa metanolissa (1500 ml) ja seos säädettiin pH-arvoon 3,0. Sen jälkeen sekoitettiin 15 minuuttia huoneen lämpö-

tilassa. Saatuun reaktioseokseen lisättiin uudelleen natrium-nitriittiä (60 g). Saatu seos säädettiin pH-arvoon 3,0 HCl:llä ja sen jälkeen sekoitettiin 15 minuuttia huoneen lämpötilassa. Saatu reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla (500 ml x 3) ja yhdistetyt uutteen pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin. Saatu jauhe pestiin kuumalla kloroformilla ja sen jälkeen kiteytettiin metanolista, jolloin saatiin (E)-4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-hekseeniamidi (20 g) värittöminä prismoina.

sp.: 142°C (haj.)

NMR: δ (CD₃OD) 6,17 (1H, s), 4,32 (1H, q, J=7Hz),
2,15 (2H, q, J=7Hz), 1,72 (3H, d, J=7Hz),
1,0 (3H, t, J=7Hz)

IR (Nujol): 2500, 3300, 3070, 1660, 1600, 1560,
1390, 1310, 1290, 1200, 1170, 1130, 1100,
1080, 1010, 960, 900, 870, 850, 800 cm⁻¹

Esimerkki 2

Natriumnitriittiä (7 g) lisättiin (E,E)-N-n-butyli-4-etyyli-2,4-heksadieeniamidiin (3 g) 10-prosenttisessa vesipitoisessa metanolissa (300 ml). Saatu seos säädettiin HCl:llä pH-arvoon 3,0 ja sen jälkeen sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15 minuuttia. Saatuun reaktioseokseen lisättiin uudelleen natriumnitriittiä (7 g) ja seos säädettiin pH-arvoon 3. Sen jälkeen sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15 minuuttia. Tämä toimenpide toistettiin vielä kolme kertaa. Saatu reaktioseos uutettiin kaksi kertaa etyyliasetaatilla (200 ml x 2). Yhdistetyt uutteen pestiin peräkkäin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin öljyä. Öljy pylväskromatografoitiin silikageelillä eluoiden kloroformilla, joka sisälsi 2 % metanolia. näin saatiin N-n-butyli-4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-hekseeniamidia (1,3 g).

NMR: δ (CDCl₃) 6,8 (1H, leveä s), 6,1 (1H, s),
 5,15 (1H, q, J=7Hz), 3,5-3,2 (2H, m),
 2,12 (2H, q, J=7Hz) 1,7 (3H, d, J=7Hz),
 1,7-1,3 (4H, m), 1,1-0,9 (6H, m)
 IR: ν ^{CHCl₃}_{max} 3410, 3200, 2960, 2930, 2870,
 1660, 1550, 1530, 1460, 1380, 1360, 1000 cm⁻¹

Esimerkki 3

N-metyyli-4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-hekseeniamidi
 (0,79 g) valmistettiin (E,E)-N-metyyli-4-etyyli-2,4-
 heksadieeniamidista (1,5 g) ja natriumnitriitistä (12 g)
 oleellisesti samalla tavoin kuin esimerkissä 2.

NMR: δ (CDCl₃) 7,0 (1H, leveä s), 6,13 (1H, s),
 5,17 (1H, q, J=7Hz), 2,87 (3H, d, J=5Hz),
 2,12 (2H, q, J=7Hz), 1,68 (3H, d, J=7Hz),
 0,97 (3H, t, J=7Hz)
 IR: ν ^{CHCl₃}_{max} 3400, 3200, 2950, 2910, 2850, 1660,
 1540, 1450, 1410, 1380, 1340, 1030, 980 cm⁻¹

Esimerkki 4

1-formyyli-4-(4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-heksenoyy-
 li)piperatsiini (0,6 g) valmistettiin 1-formyyli-4-(E,E)-
 4-etyyli-2,4-heksadienoyyli/piperatsiinista (1,4 g) ja
 natriumnitriitistä (12 g) oleellisesti samalla tavoin kuin
 esimerkissä 1.

IR: ν ^{CHCl₃}_{max} 3250, 3000, 2950, 2900, 1660, 1550,
 1460, 1440, 1400, 1360, 1280, 1240, 1200,
 1180, 1000 cm⁻¹

Esimerkki 5

(E)-4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-hekseeniamidiin
 (37 mg) metanolissa (5 ml) lisättiin -20°C:ssa ylimäärä
 eetteripitoista diatsmetaania. Saadun seoksen annettiin
 seistä 1 tunti 0°C:ssa ja sen jälkeen lisättiin etikkahappoa,

kunnes liuoksen keltainen väri hävisi. Saatu reaktioseos haihdutettiin alipaineessa öljyksi, joka puhdistettiin preparatiivisella ohutlevykromatografialla. Kehittämisessä käytettiin 5 % metanolia sisältävää kloroformia. Näin saatiin (E)-4-etyyli-2-metoksi-imino-5-nitro-3-hekseeniamidia (21,5 mg).

NMR: δ (CDCl_3) 6,56 (1H, m), 6,08 (1H, s),
 5,5 (1H, m), 5,17 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,0 (3H, s),
 2,12 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,74 (3H, d, $J=7\text{Hz}$),
 1,02 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)
 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3540, 3400, 3000, 1690, 1550,
 1055 cm^{-1}

Esimerkki 6

N-(4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-heksenoyyli)-glysiini (300 mg) valmistettiin N-/(E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienoyyli/-glysiinistä (800 mg) ja natriumnitriitistä (3 g) oleellisesti samalla tavoin kuin esimerkissä 2.

NMR: δ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) 6,2 (1H, s), 5,25 (1H, q,
 $J=7\text{Hz}$), 4,0 (2H, s), 2,17 (2H, q, $J=7\text{Hz}$),
 1,75 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,0 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)
 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1720, 1670, 1550 cm^{-1}

Esimerkki 7

N-(4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-heksenoyyli)-piperidiini (276 mg) valmistettiin N-/(E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienoyyli/-piperidiinistä (500 mg) ja natriumnitriitistä (4 g) oleellisesti samalla tavoin kuin esimerkissä 2.

NMR: δ (CDCl_3) 6,13 (1H, s), 5,15 (1H, q,
 $J=7\text{Hz}$), 3,65 (4H, m), 2,27 (2H, q, $J=7\text{Hz}$),
 1,75 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,7 (6H, m), 1,05 (3H,
 t, $J=7\text{Hz}$)
 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1630, 1550, 1450 cm^{-1}

Esimerkki 8

t-butylibromiasetaattia (200 μ l) lisättiin (E)-4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-hekseeniamidin (215 mg) ja vedettömän kaliumkarbonaatin (140 mg) seokseen N,N-dimetyyliformamidissa (10 ml). Saatua seosta sekoitettiin yksi tunti huoneen lämpötilassa, kaadettiin jääveteen ja uutettiin sen jälkeen etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja sen jälkeen väkevöitiin kuiviin jäännökseksi (300 mg), joka puhdistettiin pylväskromatograafisesti silikaageelillä. Näin saatiin 2-t-butoksikarbonyylimetoksi-imino-4-etyyli-5-nitro-3-hekseeniamidia (200 mg).

NMR: δ (CDCl_3 - CD_3OD) 6,1 (1H, s), 5,4 (1H, m),
 4,6 (2H, s), 2,2 (2H, m), 1,7 (3H, d, $J=7\text{Hz}$),
 1,5 (9H, s), 1,05 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)
 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3500, 3400, 2950, 2900, 1735, 1680,
 1540, 1450, 1365, 1220, 1150, 1090, 1020,
 940, 920, 840 cm^{-1}

Esimerkki 9

2-t-butoksikarbonyylimetoksi-imino-4-etyyli-5-nitro-3-hekseeniamidi (80 mg) käsiteltiin trifluorietikkahapolla (1 ml) 2 tuntia ympäristön lämpötilassa. Ylimääräinen trifluorietikkahappo tislattiin pois alipaineessa. Jäännös puhdistettiin preparatiivisella ohutlevykromatografiolla eluoimalla bentseenin, dioksaanin ja etikkahapon seoksella (14:5:1), jolloin saatiin 2-karboksimetoksi-imino-4-etyyli-5-nitro-3-hekseeniamidia (32 mg).

NMR: δ (CD_3OD) 6,2 (1H, s), 5,4 (1H, t, $J=7\text{Hz}$),
 4,7 (2H, s), 2,2 (2H, q, $J=7\text{Hz}$),
 1,7 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,05 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

Esimerkki 10

N-(4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-heksenoyyli)-L-treoniini (180 mg) valmistettiin N-/(E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienoyyli/-

L-treoniinista (600 mg) ja natriumnitriitistä (4 g) oleellisesti samalla tavoin kuin esimerkissä 2.

NMR: δ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) 6,2 (1H, s), 5,3 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,8-4,0 (2H, m), 2,2 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,7 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,3 (3H, m), 1,0 (3H, d, $J=7\text{Hz}$)

Esimerkki 11

N-bentsyyli-4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-hekseeniamidi (340 mg) valmistettiin (E,E)-N-bentsyyli-4-etyyli-2,4-heksadieeniamidista (1 g) ja natriumnitriitistä (4 g) oleellisesti samalla tavoin kuin esimerkissä 2.

NMR: δ ($\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$) 7,3 (5H, s), 6,2 (1H, s), 5,2 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,5 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 2,18 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,8 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,0 (3H, d, $J=7\text{Hz}$)

Esimerkki 12

2-hydroksi-imino-4-metyyli-5-nitro-3-hekseeniamidi (180 mg) valmistettiin (E,E)-4-metyyli-2,4-heksadieeniamidista (200 mg) ja natriumnitriitistä (1500 mg) oleellisesti samalla tavoin kuin esimerkissä 2.

NMR: δ (CD_3OD) 6,22 (1H, s), 5,30 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,68 (3H, s), 1,68 (3H, d, $J=7\text{Hz}$)

IR (Nujol): 3450, 3250, 2950, 1680, 1620, 1600, 1550, 1460, 1380, 1370, 1000 cm^{-1}

Esimerkki 13

2-hydroksi-imino-4-metyyli-5-nitro-3-penteeniamidi (120 mg) valmistettiin (E)-4-metyyli-2,4-pentadieeniamidista (200 mg) ja natriumnitriitistä (1500 mg) oleellisesti samalla tavoin kuin esimerkissä 2.

NMR: δ (CD_3OD) 6,23 (1H, s), 5,15 (2H, s),
 1,07 (3H, s)
 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3500, 3300, 2950, 1680, 1555,
 1380 cm^{-1}

Esimerkki 14

4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-(4-metoksifenyyli)-5-nitro-3-penteeniamidi (210 mg) valmistettiin (E)-4-(E)-4-metoksibentsylideeni)-2-hekseeniamidista (500 mg) ja natriumnitriitistä (3 g) oleellisesti samalla tavoin kuin esimerkissä 2.

NMR: δ (CDCl_3) 7,40 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6,87 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6,86 (2H, m), 6,23 (1H, s),
 6,23 (1H, m), 5,90 (1H, s), 3,77 (3H, s),
 2,03 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 0,97 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)
 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3550, 3420, 3000, 1695, 1620,
 1560, 1365, 1260, 1040 cm^{-1}

Esimerkki 15

N-/4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-heksenoyyli/-4-aminovoihappo (100 mg) valmistettiin N-/(E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienoyyli/-4-aminovoihaposta (270 mg) ja natriumnitriitistä (2 g) oleellisesti samalla tavoin kuin esimerkissä 2.

NMR: δ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) 6,2 (1H, s), 5,2 (1H, m),
 3,5 (2H, m), 2,6-1,9 (6H, m), 1,75 (3H, d, $J=7\text{Hz}$),
 1,0 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

Esimerkki 16

4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-metyyli-5-nitro-3-hekseeniamidi (740 mg) valmistettiin (E)-4-etyyli-5-metyyli-2,4-heksadieniamidista (1 g) ja natriumnitriitistä (6 g) oleellisesti samalla tavoin kuin esimerkissä 2.

NMR: δ (CDCl_3 - CD_3OD) 6,2 (1H, s), 2,15 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,8 (6H, s), 0,95 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)
 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3450, 1650, 1590, 1540 cm^{-1}

Esimerkki 17

4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-hekseeninitriili (3,9 g) valmistettiin (E,E)-4-etyyli-2,4-heksadieeninitriilistä (3 g) ja natriumnitriitistä (12 g) oleellisesti samalla tavoin kuin esimerkissä 2.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3550, 3250, 3000, 2250, 1640, 1550, 1460, 1390, 1360, 1040 cm^{-1}

Esimerkki 18

4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-heksenaali (100 mg) valmistettiin (E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienaalista (0,3 g) ja natriumnitriitistä (1,8 g) oleellisesti samalla tavoin kuin esimerkissä 2.

NMR: δ (CDCl_3) 9,53 (1H, s), 6,03 (1H, s), 5,23 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 2,15 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,77 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,05 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)
 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3550, 3250, 3000, 1700, 1610, 1550, 1460, 1390, 1360, 1040 cm^{-1}

Esimerkki 19

Etyyli 4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-heksenoaatti (110 mg) valmistettiin etyyli (E,E)-4-etyyli-2,4-heksadienoaatista (0,3 g) ja natriumnitriitistä (1,8 g) oleellisesti samalla tavoin kuin esimerkissä 2.

NMR: δ (CDCl_3) 10,3 (1H, leveä s), 6,17 (1H, s), 5,23 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,3 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2,13 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,73 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,0 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)
 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3570, 3250, 3000, 1725, 1555, 1390, 1030 cm^{-1}

Esimerkki 20

Metyyli 2-/4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-heksenoyyli-amino/asetaatit (120 mg) valmistettiin metyyli 2-/4-etyyli-2,4-heksadienoyyliamino/asetaatista (0,3 g) ja natriumnitriitistä (1,8 g) oleellisesti samalla tavoin kuin esimerkissä 2.

NMR: δ (CDCl_3) 10,2 (1H, leveä s), 7,42 (1H, leveä s), 6,13 (1H, s), 5,2 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,12 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 3,73 (3H, s), 2,12 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,7 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0,97 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3570, 3400, 3000, 1740, 1680, 1555, 1440, 1390, 1230 cm^{-1}

Esimerkki 21

Hydroksyyliamiinihydrokloridia (69,5 mg) lisättiin 4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-heksenaalin (100 mg) liuokseen kloroformin (3 ml) ja metanolin (2 ml) seoksessa sekoittaen huoneen lämpötilassa. Saatua seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa yön yli ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös pestiin peräkkäin vedellä, vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella ja suolaliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin alipaineessa. Saatu jäännös puhdistettiin preparatiivisella ohutlevykromatografiolla /liuotin: metanoli-kloroformi (10:90)/, jolloin saatiin 4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-heksenaalialdehydioksiimia (65 mg).

NMR: δ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) 7,77 (1H, s), 6,08 (1H, s), 5,23 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 2,15 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,73 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,0 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3250, 2400, 1650, 1550, 960 cm^{-1}

Esimerkki 22

4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-heksenaalin (100 mg)

liuokseen kuivassa etanolissa (10 ml) lisättiin 0°C:ssa sekoittaen natriumboorihydridiä (15 mg). Saatua seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 10 minuuttia ja lisättiin 1N suolahappoa. Reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla ja uute pestiin peräkkäin vedellä, natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja sen jälkeen haihdutettiin tyhjiössä kuiviin. Saatu öljy puhdistettiin preparatiivisella ohutlevykromatografialla /liuotin: metanoli-kloroformi (10:90)/, jolloin saatiin 4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-heksen-1-olia (80 mg).

NMR: δ (CDCl₃-CD₃OD) 6,17 (1H, s), 5,23 (1H, q, J=7Hz), 4,23 (2H, s), 2,23 (2H, q, J=7Hz), 1,73 (3H, d, J=7Hz), 1,05 (3H, t, J=7Hz)
 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3600, 3300, 3000, 1555, 1460, 1390, 1360 cm⁻¹

Esimerkki 23

1-asetoksi-4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-hekseeni (60 mg) valmistettiin (E,E)-1-asetoksi-4-etyyli-2,4-heksadienenistä (0,3 g) ja natriumnitriitistä (1,8 g) oleellisesti samalla tavoin kuin esimerkissä 2.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3600, 3300, 3000, 1740, 1550, 1390, 1220 cm⁻¹

Esimerkki 24

Hydroksyyliamiinihydrokloridia (60 mg) lisättiin N-t-butyyl-4-etyyli-5-nitro-2-okso-heksaaniamidin (100 mg) liuokseen kloroformin (1,5 ml) ja metanolin (1 ml) seoksessa. Saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Reaktioseos haihdutettiin ja saatu jäännös laimennettiin etyyliasetaatilla. Saatu liuos pestiin peräkkäin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin. Saatu öljy puhdistettiin preparatiivisella ohutlevykromatografialla (liuotin: bentseeni-etyyliaasetatti (10:1)/,

jolloin saatiin N-t-butylyli-4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-heksaaniamidia (47 mg).

NMR: δ (CDCl_3) 9,1 (1H, leveä s), 6,7 (1H, leveä s), 4,55 (1H, m), 2,8-2,4 (3H, m), 1,7-1,2 (14H, m), 0,9 (3H, m)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3600, 3410, 3300, 3000, 1670, 1630, 1550, 1530, 1400, 1240, 1000 cm^{-1}

Esimerkki 25

4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-heksaaniamidi (15 mg) valmistettiin 4-etyyli-5-nitro-2-okso-heksaaniamidista (20 mg) ja hydroksyyliamiinihydrokloridista (14 mg) oleellisesti samalla tavoin kuin esimerkissä 24.

NMR: δ (CDCl_3) 9,0 (1H, leveä s), 6,7 (1H, leveä s), 5,6 (1H, leveä s), 4,55 (1H, m), 2,8-2,4 (3H, m), 1,7-1,2 (5H, m), 0,9 (3H, m)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3550, 3425, 3300, 3000, 1690, 1555, 1400, 1000 cm^{-1}

Esimerkki 26

4-etyyli-2-hydroksi-imino-3-metyyli-5-nitro-3-hekseeniamidi (170 mg) valmistettiin (E,E)-4-etyyli-3-metyyli-2,4-heksadieeniamidista (400 mg) ja natriumnitriitistä (1600 mg) oleellisesti samalla tavoin kuin esimerkissä 2.

NMR: δ (CD_3OD) 5,68 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 2,00 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,92 (3H, s), 1,66 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0,90 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3500, 3290, 3240, 3170, 1670, 1600, 1555 cm^{-1}

Esimerkki 27

N,N-dimetyyli-4-etyyli-2-hydroksi-imino-5-nitro-3-hekseeniamidi (203 mg) valmistettiin (E,E)-N,N-dimetyyli-2,4-heksadieeni-

amidista (0,3 g) ja natriumnitriitistä (1,8 g) oleellisesti samalla tavoin kuin esimerkissä 2.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3570, 3250, 3000, 1640, 1550,
1380 cm^{-1}

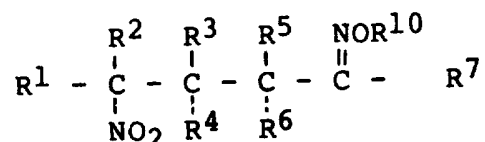
Esimerkki 28

Hydroksyyliamiinihydrokloridia (100 mg) lisättiin sekoittaen 3-etyyli-4-nitro-2-pentenaalin (100 mg) liuokseen kloroformin (3 ml) ja metanolin (2 ml) seoksessa. Saatua seosta sekoi-tettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja jäännös laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliase-taatilla (50 ml x 2). Yhdistetyt uutteen pestiin peräkkäin vedellä, 5-prosenttisella natriumbikarbonaatilla ja suolaliuok-sella ja sen jälkeen kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Poista-malla liuotin saatiin öljyä, joka puhdistettiin preparatiivi-sella ohutlevykromatografialla (5 % metanoli-kloroformi). Näin saatiin 3-etyyli-4-nitro-3-pentenaalioksiimia (80 mg).

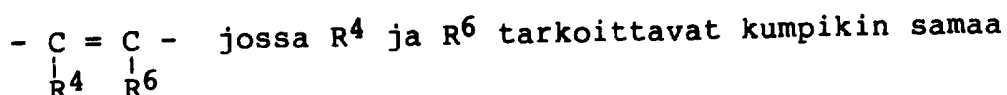
IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3550, 3250, 2950, 1550, 1380 cm^{-1}

Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokasta nitroalifaattista yhdistettä, jonka kaava on:



tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, jossa kaavassa R^1 on vety, alempi alkyyli tai alkoksi-fenyyli, R^2 on vety tai alempi alkyyli, R^3 ja R^5 ovat kumpikin vety tai ne muodostavat yhdessä sidoksen, jolla saadaan ryhmä, jonka kaava on:

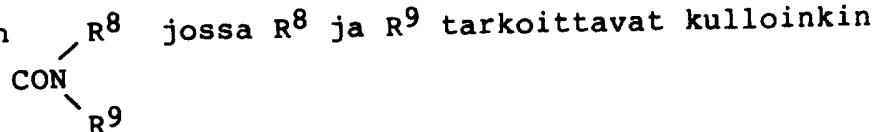


kuin jäljempänä

R^4 on alempi alkyyli,

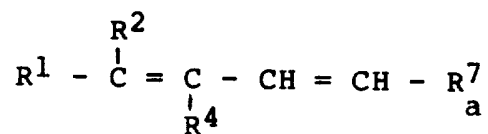
R^6 on vety tai alempi alkyyli,

R^7 on vety, hydroksi-iminoalkyyli, syano, formyylipiperatsiini-karbonyyli, formyyl, alempi alkoksikarbonyyli, alempi alkyyli, jossa on hydroksi, tai alempi alkanoyylioksi, tai ryhmä, jonka kaava on

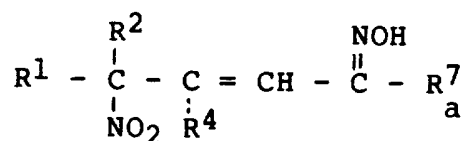


vetyä, alempaa alkyyliä, jossa voi olla yksi tai useampi substituentti valittuna karboksista, alempi alkoksikarbonyyli, hydroksista ja fenyylistä, tai R^8 ja R^9 muodostavat yhdessä piperidiinirenkaan, ja R^{10} on vety tai alempi alkyyli, jossa voi olla karboksi tai alempi alkoksikarbonyyli, tunnettu siitä, että

(1) yhdiste, jonka kaava on

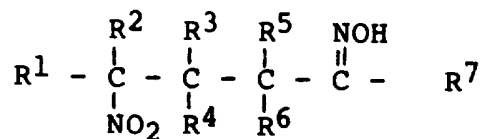


tai sen suola saatetaan reagoimaan dityypitrioksidin tai hapon läsnäollessa typpihapokkeen tai sen suolan kanssa niin, että saadaan yhdiste, jonka kaava on:

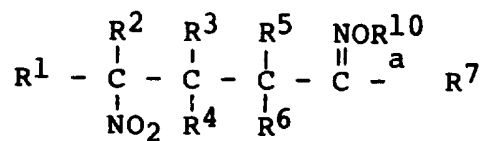


tai sen suola,

(2) yhdiste, jonka kaava on:

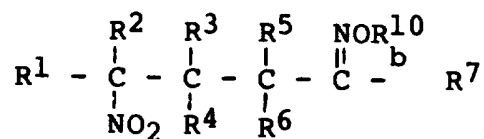


tai sen suola saatetaan reagoimaan alkylointiaineen kanssa niin, että saadaan yhdiste, jonka kaava on

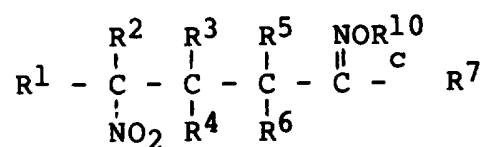


tai sen suola,

(3) de-esteröidään yhdiste, jonka kaava on

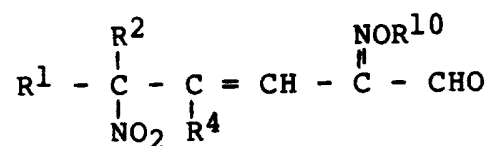


tai sen suola niin, että saadaan yhdiste, jonka kaava on

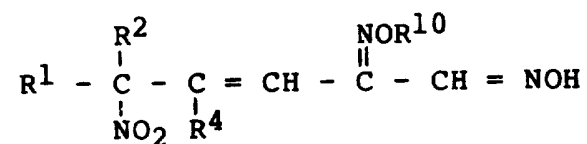


tai sen suola,

(4) yhdiste, jonka kaava on:

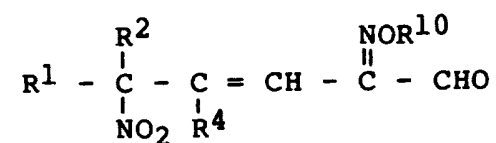


tai sen suola saatetaan reagoimaan hydroksyyliamiinin tai sen happoadditiosuolan kanssa niin, että saadaan yhdiste, jonka kaava on

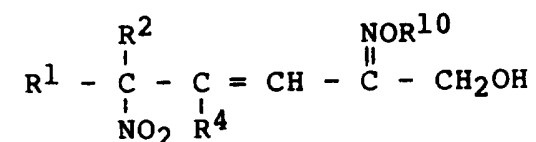


tai sen suola,

(5) pelkistetään yhdiste, jonka kaava on:

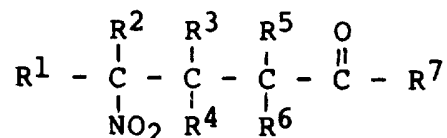


tai sen suola niin, että saadaan yhdiste, jonka kaava on

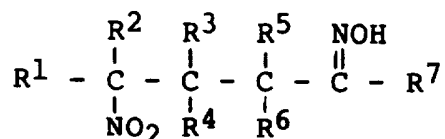


tai sen suola, ja

(6) yhdiste, jonka kaava on

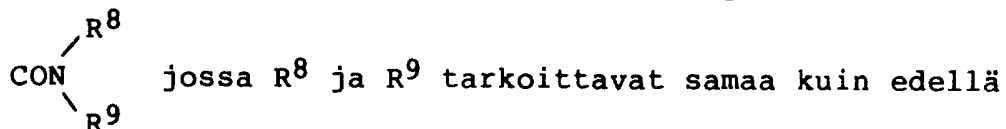


tai sen suola saatetaan reagoimaan hydroksyyliamiinin tai sen suolan kanssa niin, että saadaan yhdiste, jonka kaava on



tai sen suola;

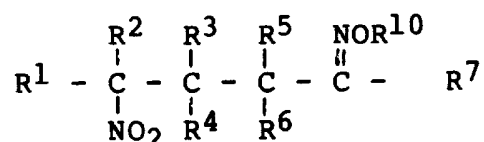
joissa kaavoissa $R^1 - R^{10}$ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja R_a^7 on syano, formyylipiperatsiinikarbonyyli, formyyl, alempi alkoksikarbonyyli, alempi alkyyli, jossa on hydroksi tai alempi alkanoyylioksi, tai ryhmä, jonka kaava on:



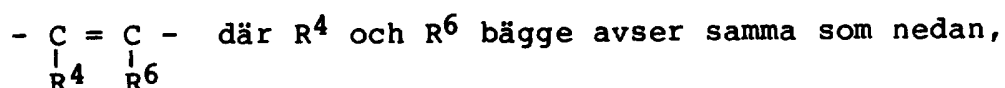
R_a^{10} on alempi alkyyli, jossa voi olla karboksi tai esteröity karboksi, R_b^{10} on alempi alkyyli, jossa on alempi alkoksikarbonyyli, R_c^{10} on alempi alkyyli, jossa on karboksi.

Patentkrav

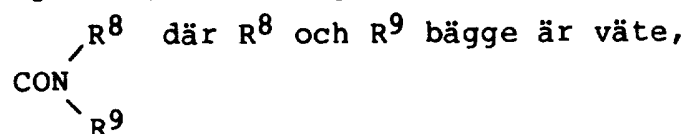
Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefull nitro-alifatisk förening med formeln:



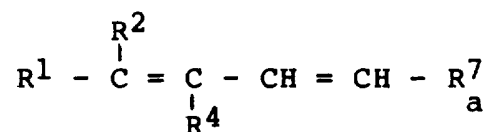
eller dess farmaceutiskt godtagbara salt, i vilken formel
 R^1 är väte, lägre alkyl eller lägre alkokifenyl,
 R^2 är väte eller lägre alkyl,
 R^3 och R^5 bägge är väte eller tillsammans bildar en bindning,
 varvid erhåll, en grupp med formeln:



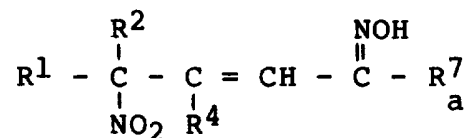
R^4 är lägre alkyl,
 R^6 är väte eller lägre alkyl,
 R^7 är väte, hydroxiiminoalkyl, cyano, formylpiperazinkarbonyl, formyl, lägre alkokikarbonyl, lägre alkyl som kan innehålla hydroxi, eller lägre alkanoyloxi, eller en grupp med formeln:



lägre alkyl som kan vara innehålla en eller flera substituenten valda från karboxi, lägre alkokikarbonyl, hydroxi och fenyl, eller R^8 och R^9 tillsammans bildar en piperidinring, och R^{10} är väte eller lägre alkyl som kan innehålla karboxi eller lägre alkokikarbonyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att
 (1) en förening med formeln

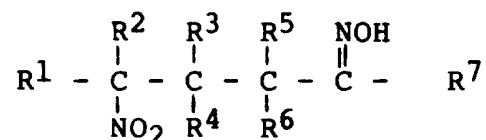


eller dess salt bringas att reagera med dikvävetrioxid för att erhålla en förening med formeln:

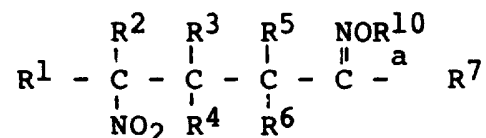


eller dess salt,

(2) en förening med formeln:

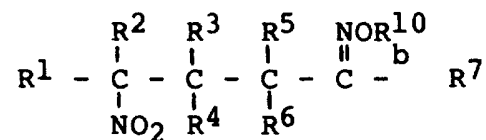


eller dess salt bringas att reagera med ett alkyleringsmedel för att erhålla en förening med formeln:

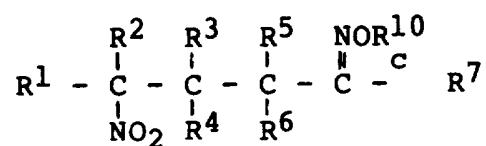


eller dess salt,

(3) deförestras en förening med formeln:

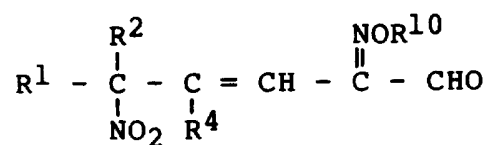


eller dess salt för att erhålla en förening med formeln:

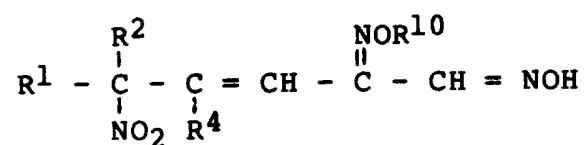


eller dess salt,

(4) en förening med formeln:

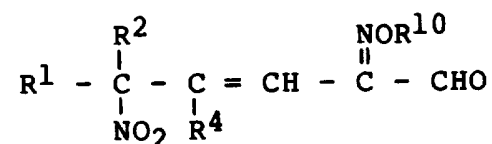


eller dess salt bringas att reagera med hydroxylamin eller dess syraadditionssalt för att erhålla en förening med formeln:

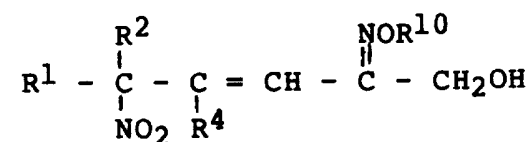


eller dess salt,

(5) reduceras en förening med formeln:

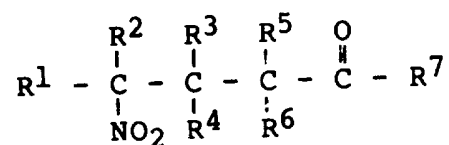


eller dess salt för att erhålla en förening med formeln:

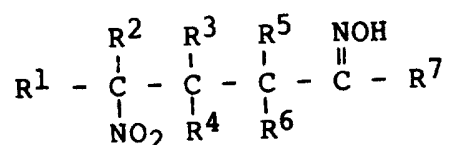


eller dess salt, och

(6) en förening med formeln:

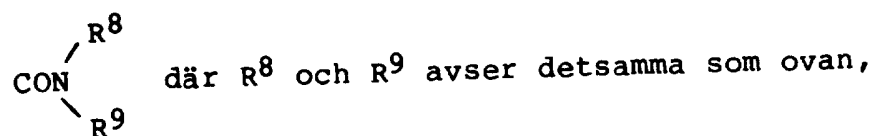


eller dess salt bringas att reagera med hydroxylamin eller dess salt för att erhålla en förening med formeln:



eller dess salt;

i vilka formler $R^1 - R^{10}$ avser det samma som ovan, och R_a^7 är cyano, formylpiperazinkarbonyl, formyl, lägre alkoxykarbonyl, lägre alkyl som innehåller hydroxi, eller lägre alkanoyloxi, eller en grupp med formeln:



R_a^{10} är lägre alkyl som kan innehålla karboxi eller lägre alkoxykarbonyl, R_b^{10} är lägre alkyl med lägre alkoxykarbonyl, R_c^{10} är lägre alkyl med karboxi.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer