

Sz

(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám

199769 B

(22) Bejelentés napja: 1984. 01. 24. (21) (660/84)

(86) PCT/EP80/00018
(87) WO84/02903

Bejelentés elsőbbsége: (33) US
(32) 1983. 01. 24.
(31) (460 600)

(41) (42) Közzététel napja: 1985. 12. 30.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990. 03. 28.

(51)

NSZO₅
CO7C 59/42
CO7C 69/732
CO7D 309/30
A61K 31/19
A61K 31/215
A61K 31/335

(72) Feltaláló(k):
ANDERSON Paul Leroy
Randolph, US

(73) Szabadalmas:
Sandoz AG., Bazel, CH

(54) **ELJÁRÁS MEVALONOLAKTON-ANALÓGOK ÉS SZÁRMAZÉKAIK, VALAMINT ILYEN VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű vegyületek és sóik előállítására – ahol

a két R₀ csoport együttesen egy -(CH₂)₄- vagy egy -CH=CH-CH=CH- csoportot jelent;

R₁ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport;

R₄ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil- vagy trifluor-metil-csoport;

R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport;

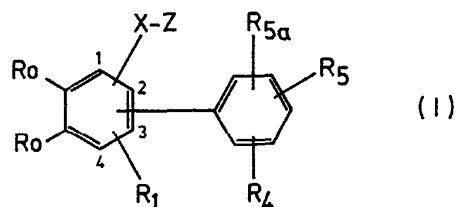
R_{5a} jelentése hidrogénatom vagy 1–2 szénatomos alkilcsoport;

X jelentése -(CH₂)_n- vagy (E)-CH=CH-csoport, ahol n értéke 1,2 vagy 3;

Z jelentése (IIa) vagy (IIb) képletű csoport, amelyben R₇ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy az

X-Z csoport és az R₄ szubsztituens hordozó fenilcsoport egymáshoz képest orto-helyzetet foglalnak el.

A találmány szerinti vegyületek a koleszterin bioszintézisét gátolják, s így magas vér-lipidszint (hiperlipoproteinémia) és ateroszklerózis kezelésére alkalmasak.



A leírás terjedelme: 40 oldal, 11 ábra

HU 199769 B

A találmány tárgya eljárás a mevalonolakton nafalin- és tetrahidronaftalin-analógjainak és azok származékainak, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményeknek az előállítására. E vegyületek újak, és elsősorban a vér lipidszintjének csökkentésére és atheroszklerózis elleni szerekként alkalmazhatók.

Közelebbről a találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására – ahol a két R₀ csoport együttesen egy -(CH₂)₄- vagy egy -CH=CH-CH=CH- csoportot jelent;

R₁ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport;

R₄ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil- vagy trifluor-metil-csoport;

R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport;

R_{5a} jelentése hidrogénatom vagy 1–2 szénatomos alkilcsoport;

X jelentése -(CH₂)_n- vagy (E)-CH=CH-csoport, ahol n értéke 1, 2 vagy 3;

Z jelentése (IIa) vagy (IIb) képletű csoport, amelyben R₇ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy az

X-Z csoport és az R₄ szubsztituens hordozó fenilcsoport egymáshoz képest orto-helyzetet foglalnak el – szabad sav vagy annak 1–4 szénatomos alkil-észtere, δ-laktonja vagy sója alakjában.

Sóforma esetén R₇ jelentése valamilyen kation.

Ha a Z csoport laktonformában van jelen, akkor ez egy (IIb) általános képletű δ-lakton. A továbbiakban „lakton” δ-laktont jelent.

A 4 255 444 sz. USA-beli szabadalmi leírás olyan 3,4,5,6- tetrahidro-2H-pirán-2-on-származékokat ismert, amelyek 6-os helyzetben egy Z-A csoporttal vannak helyettesítve, ahol A jelentése alkilén- vagy alkenilén-csoport, és Z aril- vagy aril-oxi-csoportot jelent. Azokat a megfelelő vegyületeket, amelyek a Z-A csoporthoz kapcsolódva 4-alkoxi-karbonil-1,3-dihidroxi-butil- csoportot tartalmaznak, a 4 248 889 számú USA-beli szabadalmi leírás biológiailag hatásos vegyületekként ismerteti, amelyek pirán-2-on-származékok szintézisében közbelső termékeként is használhatók. Amikor Z jelentése arilcsoport, csupán fenil-, naftil- és tetrahidronaftil-csoportokat ismertetnek; e csoportok szubsztituátlanok vagy halogénatommal vagy 1–3 szénatomos alkilcsoporttal lehetnek szubsztituálva. Egyik szabadalmi leírás sem tesz javaslatot a jelen bejelentésben ismertett típusú vegyületekre.

A találmány szerinti – például az (I) általános képletű vegyületek sói elsősorban azok gyógyászati szempontból alkalmas sói. Gyógyászati szempontból alkalmas ilyen sók például az alkálifémsók, így a nátrium- és káliumsók, valamint az ammóniumsók.

Az X-Z és az R₁ szubsztituens, valamint az R₄ szubsztituens viselő fenilcsoport az 1-es, 2-es, 3-as vagy 4-es helyzetek bármelyikében kapcsolódhatnak, azzal a megkötéssel, hogy az X-Z csoport és az R₄ szubsztituens viselő fenilcsoport egymáshoz képest orto-helyzetben kötődnek.

Amennyiben erre vonatkozó külön megjegyzést nem teszünk, akkor az (I) és (II) általános képletű vegyületek, illetve csoportok, valamint azok alcsoportjai az összes formákat jelentik.

Az (I) általános képletű vegyületek két csoportra,

mégpedig az (IA) és (IB) általános képletű vegyületek csoportjára oszthatók, ahol R₁, R₄, R₅, R_{5a}, X és Z jelentése a fentiekben meghatározott.

Az (IA) általános képletű vegyületek két alcsoportra oszlanak: az (IAa) általános képletű vegyületek csoportjában Z olyan (II) képletű csoportot jelent, amely nem lakton-alakú; az (IAb) általános képletű vegyületek csoportjában Z jelentése (IIb) képletű csoport. Ehhez hasonlóan az (IB) általános képletű vegyületek is két alcsoportra oszlanak: az (IBa) általános képletű vegyületek csoportjában Z olyan (II) képletű csoportot jelent, amely nem lakton-alakú; az (IBb) általános képletű vegyületek csoportjában Z jelentése (IIb) képletű csoport.

A fentebb említett négy alcsoport mindegyike további három altípusra osztható: az első altípusba tartoznak azok a vegyületek, ahol az X-Z csoport az 1-es és az R₄ szubsztituens hordozó fenilcsoport a 2-es helyzetben kötődik [(IAa1), (IAb1), (IBa1) és (IBb1) általános képletű vegyületek]; a második altípusba tartoznak azok a vegyületek, ahol az X-Z csoport a 2-es és az R₄ szubsztituens hordozó fenilcsoport az 1-es helyzetben kötődik [(IAa2), (IAb2), (IBa2) és (IBb2) általános képletű vegyületek]; végül a harmadik alcsoportba tartoznak azok a vegyületek, ahol az X-Z csoport a 2-es és az R₄ szubsztituens hordozó fenilcsoport a 36-os helyzetet foglalja el [(IAa3), (IAb3), (IBa3) és (IBb3) általános képletű vegyületek].

A szakember számára nyilvánvaló, hogy valamennyi (I) általános képletű vegyület (és ezek összes alcsoportja, illetve altípusa) legalább két aszimmetriacentrumot tartalmaz [ilyen aszimmetriacentrum például a (IIa) általános képletű csoportban az a két szénatom, amely a hidroxilcsoportokat hordozza, és a (IIb) képletű csoportban a hidroxilcsoportot hordozó, valamint a szabad vegyértékkel rendelkező szénatom]. Ennek következményeként a két aszimmetriacentrumot tartalmazó valamennyi vegyületnek négy sztereoizomer (enantiomer) alakja van (két racémát, azaz diasztereoizomer pár). A csupán két aszimmetriacentrumot tartalmazó előnyös vegyületek esetében e négy sztereoizomer jelölése: R, R; R, S; S, R; és S,S enantiomerek. Mind a négy sztereoizomer előállítása a találmány tárgyát képezi. A szubsztituensek természetétől függetlenül további aszimmetrikus szénatomok is jelen lehetnek, és az ebből eredő izomerek és keverékek szintén a találmány tárgyát képezik. Előnyösök azok a vegyületek, amelyek csupán két aszimmetriacentrumot (ami négy sztereoizomer lehetőségét jelenti) tartalmaznak.

R₁ előnyösen R₁' csoport, ahol R₁' jelentése hidrogén- vagy klóratom, vagy aszimmetriacentrumot nem tartalmazó, 1–5 szénatomos alkilcsoport; még előnyösebben R₁'' csoport, ahol R₁'' hidrogénatomot vagy 1–3 szénatomos alkilcsoportot jelent; és legelőnyösebben R₁''' csoport, ahol R₁''' hidrogénatomot, 1–2 szénatomos alkil- vagy izopropilcsoportot jelent.

Ha R₁ (illetve R₁', R₁'', R₁''') jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor az (IAa2), (IAb2), (IBa2) és (IBb2) általános képletű vegyületek csoportjában előnyösen 3-as helyzetben kapcsolódik.

Ha R₄ jelentése alkilcsoport, akkor ez előnyösen 1–3 szénatomos alkil- vagy n-, izo- vagy terciér-butil-csoport.

R₄ jelentése előnyösen R₄' , ahol R₄' jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom, vagy 1–3 szénatomos alkil- vagy trifluor-metil-csoport; még előnyösebben R₄'' csoport, ahol R₄'' jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom, vagy metilcsoport; legelőnyösebben R₄''' csoport, ahol R₄''' hidrogén- vagy fluoratomot, különösen hidrogénatomot vagy 4-es helyzetben kapcsolódó fluoratomot, elsősorban 4-es helyzetű fluoratomot jelent.

R₅ jelentése előnyösen R₅' csoport, ahol R₅' jelentése hidrogén vagy 1–2 szénatomos alkilcsoport; még előnyösebben R₅'' csoport, ahol R₅'' jelentése hidrogén vagy metilcsoport; R₅ legelőnyösebb jelentése hidrogénatom.

R_{5a} jelentése előnyösen R_{5a}' csoport, ahol R_{5a}' hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent; R_{5a} legelőnyösebb jelentése hidrogénatom.

Ha R₄ (illetve R₄' , R₄'' , R₄''') jelentése a hidrogénatomtól eltérő, és mind R₅ (illetve R₅' , R₅'' , R₅''') , mind R_{5a} (illetve R_{5a}') jelentése hidrogénatom, akkor R₄ (illetve R₄' , R₄'' , R₄''') előnyösen meta- vagy para-helyzetben, még előnyösebben para-helyzetben kapcsolódik. A legelőnyösebb monoszubsztituált fenilcsoport a 4-fluor-fenil-csoport.

Ha mind R₄ (illetve R₄' , R₄'' , R₄''') , mind R₅ (illetve R₅' , R₅'') jelentése hidrogénatomtól különböző, és R_{5a} (illetve R_{5a}') jelentése hidrogénatom, akkor előnyösen R₄ (illetve R₄' , R₄'' , R₄''') és R₅ (illetve R₅' , R₅'') közül legalább az egyik meta- vagy para-helyzetben (még előnyösebben mindkettő meta- vagy para-helyzetben) kapcsolódik; még előnyösebben R₄ (illetve R₄' , R₄'' , R₄''') és R₅ (illetve R₅' , R₅'') egymáshoz viszonyítva nem foglalnak el orto-helyzetet, ha egyikük sem jelent fluor- vagy klóratomot, vagy metil-csoportot.

Ha mind R₄ (illetve R₄' , R₄'' , R₄''') , mind R₅ (illetve R₅' , R₅'') , mind R_{5a} (illetve R_{5a}') jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor előnyösen ezek közül legalább kettő (még előnyösebben mind a három) meta- vagy para-helyzetben van, még előnyösebben ezek közül kettő csak akkor van orto-helyzetben, ha legalább egyikük metil-csoportot jelent.

R₇ jelentése előnyösen R₇' csoport, ahol R₇' 1–3 szénatomos alkilcsoportot jelent; még előnyösebben R₇'' csoport, ahol R₇'' jelentése 1–2 szénatomos alkilcsoport.

Azok az (I) általános vegyületek, ahol Z jelentése (IIa) vagy (IIb) általános képletű csoport, legelőnyösebben sóformában vannak jelen. Előnyös sóképzők azok a kationok, amelyek nem tartalmaznak aszimmetriacentrumot, különösen például a nátrium-, kálium- vagy ammóniumkation; legelőnyösebb a nátriumion.

$\text{H} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ csoport, ahol m értéke 1, 2 vagy 3, különösen

Z jelentése előnyösen olyan (IIa) általános képletű csoport, ahol R₇ jelentése R₇' csoport, Z jelentése még előnyösebben olyan (IIa) általános képletű csoport, ahol R₇ jelentése R₇'' csoport; Z jelentése legelőnyösebben olyan (IIa) általános képletű csoport, ahol R₇ jelentése R₇ csoport.

Ami az (IAa) és (IBa) általános képletű vegyületeket és valamennyi alcsoportjukat illeti, az *eritro*-izomerek előnyösebbek, mint a *treo*-izomerek; az

eritro- és *treo*- megjelölés itt a (II) képletű és (IIa) általános képletű csoport 3-as és 5-ös helyzetében lévő hidroxilcsoportok viszonylagos térállására vonatkozik.

5 Az egyébként azonos (I) általános képletű vegyületek közül a szabad sav-, só- és észterformában lévő vegyületek általában előnyösebbek, mint a laktonok.

10 A *transz*-laktonok általában előnyösebbek, mint a *cisz*-laktonok [itt a *cisz*- és *transz*- megjelölés a (IIb) képletű csoport 6-os helyzetében lévő hidrogénatom és a (II) képletű csoport 3-as helyzetében lévő hidrogénatom csoport viszonylagos térállására vonatkozik].

15 Azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek, amelyek csak két aszimmetriacentrumot tartalmaznak, ahol X



20 csoportot jelent és Z jelentése a laktonformától eltérő, az előnyös sztereoizomerjei a 3R,5S és 3R,5R izomerek, valamint azok a racémátok, amelyeknek valamelyik alkotórésze ezen izomerek egyike, azaz a 3R,5S-3S,5R (*eritro*) és a 3R,5R-3S,5S (*treo*) racémát; még előnyösebb a 3R,5S izomer és az a racémát, amelynek ez az izomer az egyik alkotórésze; legelőnyösebb a 3R,5S izomer.

25 Azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek, amelyek csak két aszimmetriacentrumot tartalmaznak – ahol X jelentése - (CH₂)_n- csoport, és Z jelentése a laktonformától eltérő – az előnyös sztereoizomerjei a 3R,5R és 3R,5S izomerek, valamint azok a racémátok, amelyeknek valamelyik alkotórésze ezen izomerek egyike, azaz a 3R,5R-3S,5S (*eritro*) és a 3R,5S-3S,5R (*treo*) racémát; még előnyösebb a 3R,5R izomer és az a racémát, amelynek egyik alkotórésze ez az izomer: legelőnyösebb a 3R,5R izomer.

30 Azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek, amelyek csak két aszimmetriacentrumot tartalmaznak, ahol X közvetlen vegyértékkötést vagy

40 $\text{H} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ csoportot

50 jelent és Z jelentése (IIb) képletű csoport, előnyös sztereoizomerjei a 4R,6S és 4R,6R izomerek, valamint azok a racémátok, amelyeknek valamelyik alkotórésze ezen izomerek egyike, azaz a 4R,6S-4S,6R (*transz*-lakton) és a 4R,6R-4S,6S (*cisz*-lakton) racémát; még előnyösebb a 4R,6S izomer és az a racémát, amelynek egyik alkotórésze ez az izomer: legelőnyösebb a 4R,6S izomer.

55 Azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek, amelyek csak két aszimmetriacentrumot tartalmaznak, ahol X jelentése - (CH₂)_n- csoport, és Z jelentése (IIb) képletű csoport, az előnyös sztereoizomerjei a 4R,6R és 4R,6S izomerek valamint azok a racémátok, amelyeknek valamelyik alkotórésze ezen izomerek egyike, azaz a 4R,6R-4S,6S (*transz*-lakton) és a 4R,6S-4S,6R (*cisz*-lakton) racémát; még előnyösebb a 4R,6R izomer és az a racémát, amelynek egyik alkotórésze ez az izomer: legelőnyösebb a 4R,6R izomer.

60 A fentiekben meghatározott előnyös jelentések azokra az (I) általános képletű vegyületekre is vonatkoznak, amelyek kettőnél több aszimmetriacentrumot tartalmaznak, és azokra vonatkozóan is meghatározzák a jelzett helyzetek előnyös konfigurációját.

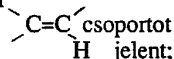
A fentiekben meghatározott előnyös jelentések nemcsak az (I) általános képletű vegyületekre, hanem az (IA) és (IB) általános képletű vegyületekre, valamint azok alcsoportjaiba tartozó (IAa), (IAb), (IBa), (IBb), (IAa1), (IAa2), (IAa3), (IAb1), (IAb2), (IAb3), (IBa1), (IBa2), (IBa3), (IBb1), (IBb2) és (IBb3) általános képletű vegyületekre, és ugyanígy az alábbiakban felsorolt alcsoportokra – így az (i)-(lxxiv) alcsoportokra – is érvényesek, ha erre vonatkozó külön megjegyzést nem teszünk. Ha valamelyik előnyös jelentés valamilyen változót tartalmaz, akkor ennek a változónak ez előnyös jelentései az adott előnyös változatra vonatkoznak, ha erre vonatkozó külön megjegyzést nem teszünk.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportjai az alábbiak:

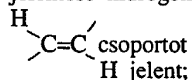
(i): az (IAa) képletű vegyületek közül azok, ahol R_1 jelentése R_1' , R_4 jelentése R_4' , R_5 jelentése R_5' , R_{5a} jelentése R_{5a}' , R_7 jelentése R_7' csoport;

(ii): az (i)-ben felsorolt vegyületek közül azok, ahol ha mind R_4' , mind R_5' jelentése hidrogénatomtól eltérő, és R_{5a}' hidrogénatomot jelent, akkor R_4' , R_5' , R_{5a}' közül legalább az egyik meta- vagy para-helyzetben van; és ha R_4' , R_5' és R_{5a}' jelentése hidrogénatomtól egyaránt eltérő, akkor ezek közül legalább kettő meta- vagy para-helyzetben van;

(iii)-(io): az (i)-ben és (ii)-ben felsorolt vegyületek közül azok, ahol R_1 jelentése R_1'' , R_4 jelentése R_4'' , R_5 jelentése R_5'' , R_{5a} jelentése hidrogénatom, R_7 jelentése R_7'' és X



(v): az (i)-ben felsorolt vegyületek közül azok, ahol R_1 jelentése R_1''' , R_4 jelentése R_4''' , R_5 és R_{5a} jelentése hidrogénatom, R_7 jelentése R_7''' és X

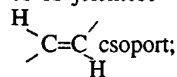


(vi)-(ix): az (i)-(iv)-ben felsorolt vegyületek közül azok, amelyek nátrium-, kálium- vagy ammóniumsó alakjában, különösen nátriumsó alakjában vannak jelen;

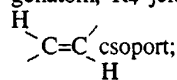
(x): az (IAb1) általános képletű vegyületek közül azok, ahol R_1 jelentése R_1' , R_4 jelentése R_4' , R_5 jelentése R_5' , R_{5a} jelentése R_5' ;

(xi): a (x)-ben felsorolt vegyületek közül azok, ahol ha R_4' és R_5' jelentése hidrogénatomtól eltérő, és R_{5a}' hidrogénatomot jelent, akkor R_4' és R_5' közül legalább az egyik meta- vagy para-helyzetben van; és ha R_4' , R_5' és R_{5a}' jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor ezek közül legalább kettő meta- vagy para-helyzetben van;

(xii)-(xiii): a (x)-ben és (xi)-ben felsorolt vegyületek közül azok, ahol R_1 jelentése R_1'' , R_4 jelentése R_4'' , R_5 jelentése R_5'' , R_{5a} jelentése hidrogénatom, és X jelentése

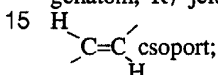


(xiv): a (x)-ben felsorolt vegyületek közül azok, ahol R_1 jelentése R_1''' , R_5 és R_{5a} jelentése hidrogénatom, R_4 jelentése R_4''' és X jelentése

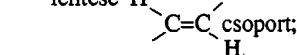


(xv): az (IBa1) általános képletű vegyületek közül azok, ahol R_1 jelentése R_1' , R_4 jelentése R_4' , R_5 jelentése R_5' , R_{5a} jelentése R_{5a}' és R_7 jelentése R_7' csoport;

(xvi): a (xv)-ben felsorolt vegyületek közül azok, ahol R_4' és R_5' jelentése hidrogénatomtól eltérő és R_{5a} jelentése hidrogénatom, R_4' és R_5' közül legalább az egyik meta- vagy para-helyzetben van, és R_4' , R_5' és R_{5a}' jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor ezek közül legalább kettő meta- vagy para-helyzetben van; (xvii)-(xviii): a (xv)-ben és (xvi)-ben felsorolt vegyületek közül azok, ahol R_1 jelentése R_1'' , R_4 jelentése R_4'' , R_5 jelentése R_5'' , R_{5a} jelentése hidrogénatom, R_7 jelentése R_7'' és X jelentése



(xix): a (xv)-ben felsorolt vegyületek közül azok, ahol R_1 jelentése R_1''' , R_4 jelentése R_4''' , R_5 és R_{5a} jelentése hidrogénatom, R_7 jelentése R_7'' és X jelentése

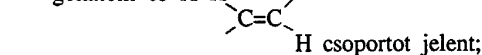


(xx)-(xxiii): a (xv)-(xviii)-ban felsorolt vegyületek közül azok, amelyek nátrium-, kálium- vagy ammóniumsó alakjában, különösen nátriumsó alakjában vannak jelen;

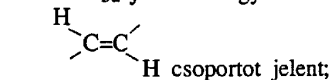
(xxiv): az (IBb1) általános képletű vegyületek közül azok, ahol R_1 jelentése R_1' , R_4 jelentése R_4' , R_5 jelentése R_5' és R_{5a} jelentése R_{5a}' csoport;

(xxv): a (xxiv)-ben felsorolt vegyületek közül azok, ahol R_4' és R_5' jelentése hidrogénatomtól eltérő és R_{5a}' jelentése hidrogénatom, R_4' és R_5' közül legalább az egyik meta- vagy para-helyzetben van, és ha R_4' , R_5' és R_{5a}' jelentése egyaránt hidrogénatomtól eltérő, akkor ezek közül legalább kettő meta- vagy para-helyzetben van;

(xxvi)-(xxvii): a (xxiv)-ben és (xxv)-ben felsorolt vegyületek közül azok, ahol R_1 jelentése R_1'' , R_4 jelentése R_4'' , R_5 jelentése R_5'' , R_{5a} jelentése hidrogénatom és X

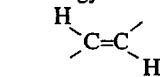


(xxviii): a (xxiv)-ben felsorolt vegyületek közül azok, ahol R_1 jelentése R_1''' , R_4 jelentése R_4''' , R_5 és R_{5a} jelentése egyaránt hidrogénatom és X



(xxix)-(xlvi): az (i)-(ix)-ban és (xv)-(xxiii)-ban felsorolt vegyületek közül azok, ahol a (IIa) általános képletű csoport 3- as és 5-ös helyzetében lévő hidroxilcsoportok *eritro*-térállásúak;

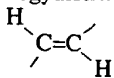
(xlvii)-(lxiv): a (xxix)-(xlvi)-ban felsorolt olyan vegyületek 3R,5S enantiomerjei, ahol X jelentése



csoport, valamint az ezen vegyület-csoportokhoz tartozó olyan vegyületek 3R,5R enantiomerjei, ahol X jelentése - $(\text{CH}_2)_n$ - csoport;

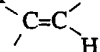
(lxv)-(lxxiv): (x)-(xiv)-ban és (xxiv)-(xxviii)-ben felsorolt vegyületek közül azok, ahol a laktongyűrűhöz kapcsolódó hidroxilcsoport az X csoporthoz képest *transz*-helyzetben van (azaz a *transz*-laktonok); és

(lxxv)-(lxxxiv): a (lxv)-(lxxiv)-ban felsorolt olyan vegyületek 4R,6S enantiomerjei, ahol X jelentése



csoport, valamint az ezen vegyületszámokhoz tartozó olyan vegyületek 4R,6S enantiomerjei, ahol X jelentése - (CH₂)_n csoport.

A (xxix)-(xlvi) képletű vegyületek magukban foglalják azoknak a vegyületeknek 3R,5S-3S,5R racemátját, valamint 3R,5S és 3S,5R enantiomerjeit, ahol X jelentése H



csoport (a 3S,5R enantiomer a legkevésbé előnyös), valamint azoknak a vegyületeknek a 3R,5R-3S,5S racemátját, továbbá 3R,5R és 3S,5S enantiomerjeit is, ahol X jelentése -(CH₂)_n csoport (ezek közül legkevésbé előnyös a 3S,5S enantiomer).

A (lxv)-(lxxiv) képletű vegyületek magukban foglalják azoknak a vegyületeknek a 4R,6S-4S,6R racemátját, valamint 4R,6S és 4S,6R enantiomerjeit, ahol X jelentése H



csoport (ezek közül legkevésbé előnyös a 4S,6R enantiomer), valamint azoknak a vegyületeknek a 4R,6R-4S,6S racemátját és 4R,6R és 4S,6S enantiomerjeit, ahol X jelentése - (CH₂)_n csoport (ezek közül legkevésbé előnyös a 4S,6S enantiomer).

Amennyiben az (IAa2), (IAb2), (IBa2), (IBb2), (IAa3), (IAb3) (IBa3) és (IBb3) általános képletű vegyületek csoportjáról van szó, az előnyös alcsoportok megfelelnek az (i)-(lxxxiv) csoportoknak. Nyilvánvaló, hogy az (IAa2) és (IAa3) általános képletű vegyületek előnyös csoportjai megfelelnek az (i)-(ix), (xxiv)-(xxxvii) és (xlvi)-(lv) csoportoknak; az (IAb2) és (IAb3) általános képletű vegyületek előnyös csoportjai megfelelnek a (x)-(xiv), (lxv)-(lxix) és (lxxv)-(lxxix) csoportoknak; az (IBa2) és (IBa3) általános képletű vegyületek előnyös csoportjai megfelelnek a (xv)-(xxiii), (xxxviii)-(xlvi) és (lvi)-(lxiv) csoportoknak; és a (xv)-(xxiii), (xxxviii)-(xlvi) és (lvi)-(lxiv) csoportoknak; és az (IBb2) és (IBb3) általános képletű vegyületek előnyös csoportjai megfelelnek a (xxiv)-(xxviii), (lxx)-(lxxiv) és (lxxx)-(lxxxiv) csoportoknak.

Az (I) általános képletű vegyületek egy különleges csoportját alkotják azok a vegyületek, ahol a két R₀ csoport együttesen egy -(CH₂)₄- csoportot jelent;

R₁ jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom, vagy 1-3 szénatomos alkil-csoport;

R₄ jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom, vagy 1-3 szénatomos alkil- vagy trifluor-metil-csoport;

R₅ jelentése hidrogén vagy 1-3 szénatomos alkil-csoport;

R_{5a} jelentése hidrogénatom;

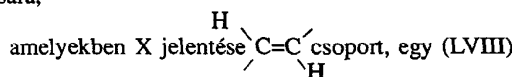
X és Z jelentése a fent megadott, valamint előnyösek a fenti vegyületek gyógyászati szempontból alkalmas kationokkal képzett sói.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítását az alábbiakban ismertetjük. Ezözetesen megjegyezzük, hogy BR- az (Ia) általános képletű alapszerkezet jelenti, amelyben R₀, R₁, R₄, R_{5a} és R₅ jelentése a fentiekben meghatározott.

[Így például BR-X-Z az (I) általános képlettel azonos.]

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy

- 5 a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R₇ 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent egy (VI) általános képletű vegyületet – ahol BR- (Ia) általános képletű csoportot jelent, és R₀, R₁, R₄, R₅, R_{5a}, R₇ és X jelentése a fentiekben meghatározott, – redukálunk, vagy
- 10 b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására,



- 15 általános képletű vegyületből – ahol BR- jelentése a fentiekben meghatározott, és Pro jelentése valamilyen védőcsoport, előnyösen difenil-t-butil-szililcsoport – a védőcsoportot önmagában ismert módon, enyhe körülmények között, szilil védőcsoport esetén célszerűen fluorid-tartalmú reagenssel eltávolítjuk, vagy kívánt esetben egy fiziológiai körülmények között hidrolízisre hajlamos észter vagy lakton alakjában levő (I) általános képletű vegyületet hidrolizálunk,
- 20 vagy kívánt esetben egy szabad sav alakjában levő (I) általános képletű vegyületet észterezünk, előnyösen laktonná alakítunk,
- 25 és ha szabad karboxilcsoport, van jelen, akkor az így kapott vegyületet szabad sav vagy valamilyen só alakjában elkülönítjük.

Az a) eljárás során R₇ előnyösen 1-3 szénatomos alkilcsoport, még előnyösebben 1-2 szénatomos alkilcsoportot jelent.

- 30 Könnyen belátható, hogy az (I) általános képletű vegyületek különböző alakjai egymásba átalakíthatók.
- 35 Ugyanígy az a) és b) eljárások szerint kapott vegyületek szabad savakká hidrolizálhatók, és a szabad savak valamilyen kívánt végtermék előállítására céljából észterre vagy laktonná alakíthatók.

- 40 A találmány tárgyát képezi tehát az (I) általános képletű vegyületek előállítására az az eljárás is, amely abban áll, hogy egy észter- vagy laktonformájú (I) általános képletű vegyületet hidrolizálunk, vagy egy szabad sav alakjában levő (I) általános képletű vegyületet észterre vagy laktonná alakítunk, és ha szabad karboxilcsoport van jelen, akkor az így kapott vegyületet szabad sav vagy annak valamilyen sója alakjában elkülönítjük.
- 45 Ha más megjegyzést nem teszünk, akkor a reakciókat az adott reakció típusra vonatkozó, általánosan ismert módszerekkel hajtjuk végre. A molarányok és a reakcióidők általában a szokásosak, nem kritikus jellegűek, és az alkalmazott reakciórésztvevők és reakciókörülmények figyelembevételével, a jól kialakult elvek szerint alkalmazzuk őket.

- 50 Az oldószereket – vagy ezek keverékeit – általában úgy választjuk meg, hogy a kérdéses reakciók során közömbösek és cseppfolyósak legyenek.
- 55 A közömbös gázatmoszférára példaként említjük a szén-dioxidot (egy-egy reakciók során); még célszerűbb nitrogén- vagy valamilyen nemesgáz alkalmazása, előnyös a nitrogéngáz használata. A legtöbb reakciót – azokat is, amelyek esetében közömbös gázatmoszféráról nem teszünk említést – célszerűen ilyen gázatmoszférában végezzük.

Az a) eljárás szerinti redukciót előnyösen valamilyen egyhe redukálószerrel, így például nátrium-(tetrahydro-borát)-tal vagy tercier-butyl-amin és borán komplexével közömbös szerves oldószerben, így valamilyen kis molekulatömegű alkanolban, például etanolban, célszerűen -10 °C és -30 °C közötti hőmérséklettartományban, közömbös gázatmoszférában hajtjuk végre.

Ha optikailag tiszta kiinduló anyagot használunk, akkor a végtermékek csak két optikai izomerjét (diasztereomerjét) kapjuk. Ha azonban sztereospecifikus kívánatos, akkor előnyös valamilyen sztereoszelektív redukció alkalmazása abból a célból, hogy az *eritro*-sztereoiszomerek olyan elegyének (racemátjának) hozamát tegyük maximálissá, amelynek (amint ezt a fentiekben kifejeztük) az egyik alkotórésze az előnyös sztereoiszomer. A sztereoszelektív redukciót előnyösen három lépésben hajtjuk végre. Az első lépésben például egy (VI) általános képletű ketoésztert valamilyen trisz (2,4 szénatomos primer vagy szerkunder alkil)-boránnal, előnyösen tri(n-butyl)-boránnal és levegővel kezelve komplexet képzünk. E reakciót célszerűen 0-50 °C, előnyösen 20-30 °C hőmérséklettartományban végezzük vízmentes, közömbös szerves oldószerben, előnyösen valamilyen éterben, így tetrahydrofuranban, dietil-éterben, 1,2-dimetoxi-etánban vagy 1,2-dietoxi-etánban; legelőnyösebb a tetrahydrofuran alkalmazása. A második lépésben a komplexet például nátrium- [tetrahydro-borát]-tal redukáljuk az első lépés során használt oldószerben, -80 °C és -40 °C közötti, előnyösen -80 °C és -70 °C közötti hőmérsékleten. A harmadik lépésben a második lépés során kapott terméket például 30 %-os vizes hidrogén-peroxid-oldattal, vizes pufferoldattal – előnyösen valamilyen foszfátpufferrel – kezeljük, hogy az elegy pH értéke 7,0 és 7,2 között legyen, és kis molekulatömegű alkanolt, például metanolt adunk hozzá. A hidrogén-peroxidot a (VI) általános képletű vegyületre vonatkoztatva igen nagy – például 50–70-szeres – mólfeleslegben alkalmazzuk. A reagenseket lassan adagoljuk a második lépés befejezése után kapott elegyhez például -80 °C és -40 °C közötti, előnyösen -80 °C és -70 °C közötti hőmérsékleten, s utána az elegyet 20–30 °C hőmérsékletre melegítjük.

A kívánt esetben lefolytatott hidrolízist a szokásos módon végezzük, például valamilyen szervetlen hidroxid – így nátrium- vagy kálium-hidroxid – segítségével, és kívánt esetben a hidrolízis után a reakciókeveréket a savforma (szabad sav) képzése végett megsavanyítjuk. A hidrolízishez alkalmas oldószerek a víz és a vízzel elegyedő oldószerek, például kis molekulatömegű alkanolok – így a metanol vagy etanol –, és a reakciót célszerűen 20 °C és a reakció forráspontja közötti, de 80 °C-ot meg nem haladó hőmérsékleten végezzük. A hidrolízis legelőnyösebben 20 °C és 30 °C közötti hőmérséklettartományban hajtható végre. Ha a célterméket a hidrolízishez alkalmazott hidroxidnak megfelelő kationnal alkotott sója alakjában kívánjuk elkülöníteni, akkor a hidroxidból az egyenértékű mennyiségnél valamivel kevesebbet alkalmazhatunk.

A kívánt esetben lefolytatott laktonizálás a szokásos módon végezhető például úgy, hogy a megfelelő savat vízmentes, közömbös szerves oldószerben, például valamilyen szénhidrogénben – így benzolban,

toluolban, xilolban vagy ezek keverékében – előnyösen 75 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten melegítjük, de célszerűen a hőmérsékletet nem növeljük 150 °C fölé.

5 A szakember számára nyilvánvaló, hogy egy racém *treo*-3,5-dihidroxi-karbonsav racém *cisz*-laktonná, és egy racém *eritro*-3,5-dihidroxi-karbonsav racém *transz*-laktonná, alakul. Ha *treo*-és *eritro*-3,5-dihidroxi-karbonsav keverékét használjuk, akkor a *cisz*- és *transz*-laktonok keveréke (tehát mind a négy lehetséges diasztereomer) keletkezik. Hasonlóképpen, ha egyetlen 3,5-dihidroxi-karbonsav enantiomert alkalmazunk, akkor abból egyetlen enantiomer laktonot kapunk. Így például egy 3R,5S-*eritro*-dihidroxi-karbonsav laktonizálása 4R,6S-laktonhoz vezet.

10 A kívánt esetben lefolytatott észterezést a szokásos módon végezzük úgy, hogy például valamilyen R7OH általános képletű vegyület – ahol R7 jelentése a fentiekben meghatározott – nagy feleslegét alkalmazzuk 20 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten, adott esetben valamilyen oldószer jelenlétében (különösen akkor, ha az R7OH általános képletű vegyület nem folyékony), valamilyen sav, például p-toluolszulfonsav katalitikus mennyiségének a jelenlétében. Amennyiben metil-észtereket kívánunk előállítani, akkor ezeket úgy is megkaphatjuk, ha diazometánt alkalmazzunk valamilyen vízmentes, közömbös, éter típusú oldószerben, így például tetrahydrofuranban, 1,2-dimetoxi-etánban vagy 1,2-dietoxi-etánban. Különösen előnyös a dietil-éter alkalmazása 0 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 20 °C és 30 °C közötti hőmérséklettartományban.

15 A b) eljárás alkalmazása során a Pro védőcsoport lehet például difenil-(tercier-butyl)-szilil-, triizopropil-szilil-, dimetil-(tercier-butyl)-szilil-, 1-6 szénatomos n-alkil-, benzil-, trifenil-metil-, tetrahydrofuran-2-il-, tetrahydropiran-2-il-, 4-metoxi-tetrahydropiran-4-il- vagy 1-6 szénatomos n-alkanoil-oxi-csoport. Különösen előnyös védőcsoportok a triszubsztituált szilil-csoportok, elsősorban a difenil-(tercier-butyl)-szilil-csoport.

20 A védőcsoport eltávolítását a szokásos módon végezzük enyhe körülmények között, például úgy, hogy egy szilil-egységet tartalmazó csoportot – amilyen a difenil-(tercier-butyl)-szilil-csoport – valamilyen a fluorid-tartalmú reagenssel, például tetrakis(n-butyl)-ammónium-fluoriddal vízmentes, közömbös szerves közegben, előnyösen ecetsavat tartalmazó tetrahydrofuranos oldatban 20–60 °C, különösen 20–30 °C hőmérséklettartományban hasítunk le. Egy mól szililcsoportra előnyösebb 1–5 mól fluoridot és minden egyes mól fluoridra 1,2-1,8 mól ecetsavat alkalmazunk.

25 A szükséges kiinduló anyagok például az I., II. és III. reakcióvázlatok szerint állíthatók elő. E reakcióvázlatokban a következő jelöléseket alkalmazzuk: R, R₀, R₃, R₄, R₅, R_{5a}, X, R₇ és BR⁻ jelentése a fentiekben meghatározott;

30 M₂ jelentése valamilyen kation, előnyösen nátrium- vagy káliumion;

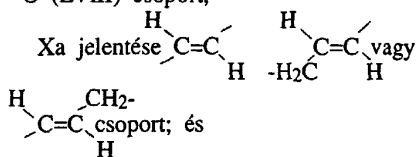
35 R₁₃ jelentése 1–6 szénatomos alkil-, előnyösen 1–2 szénatomos alkilcsoport;

40 Y jelentése klór- vagy brómatom;

45 Ac jelentése acetyl-csoport;

50 Ø jelentése fenilcsoport;

↓ jelentése tercier-butil-csoport
 lac jelentése (d) általános képletű csoport, ahol
 „on” jelentése -OCH₃ (LVI), -OH (LVII) vagy
 =O (LVIII) csoport,



a *-gal jelölt szubsztituensek egymáshoz képest
 orto-helyzetben vannak.

A (LV) általános képletű vegyület két izomerje a
 IV. reakcióvázlat szerinti reakcióssal szintetizálható.

Ha külön megjegyzést nem teszünk, akkor a reakcióvázlatban feltüntetett reakciók az adott reakció-
 típusra vonatkozó általános módszerekkel végezhető-
 tők. A mólarányok és reakcióidők általában a szoká-
 sásosak, nem kritikus jellegűek, és ezeket a reakció-
 órésztevők és a reakció körülményei szerint, jól
 kidolgozott elveknek megfelelően választjuk meg.

Az oldószereket – akár önmagukban, akár elegyeik
 formájában – általában úgy választjuk meg, hogy az
 adott reakció során közömbösök és cseppfolyósak
 legyenek.

Közömbös gázatmoszférára példaként megemlítjük
 a szén-dioxidot (egyes reakciókban); még általáno-

sabban nitrogén- vagy valamilyen nemesgázt, előnyö-
 sen nitrogéngázt alkalmazunk. A legtöbb reakciót –
 beleértve azokat is, ahol a közömbös gázatmoszférát
 külön nem említjük – célszerűen ilyen gázatmoszfé-
 rában végezzük.

A következő táblázatokban a reakcióvázlatokban
 feltüntetett reakciók típusos körülményeire vonatkozó
 példákat adunk meg. A fokok °C-okat jelentenek.

E táblázatokban a következő rövidítéseket alkal-
 mazzuk:

10 THF jelentése tetrahidrofurán;
 DMF jelentése dimetil-formamid;
 LDA jelentése lítium-diizopropil-amid;
 DEA jelentése dietil-acetamid;

15 BuLi jelentése n-butil-lítium;
 TsOH jelentése p-toluolszulfonsav;
 NCS jelentése N-klór-szukcinimid;
 NBS jelentése N-bróm-szukcinimid;
 DIBAH jelentése diizobutil-alumínium-hidrid; és

20 DMSO jelentése dimetil-szulfoxid.
 A csatolt I. reakcióvázlaton a JJ eljárás olyan (VI)
 általános képletű vegyületekhez vezet, ahol R₀+R₀=
 (CH₂)₄-csoport, és X jelentése etilencsoport (L típus).

A IV. reakcióvázlaton azt a reakciósort mutatjuk
 25 be, amelynek segítségével a (LV) általános képletű
 vegyület két izomerje előállítható.

I. reakcióvázlat

A reakció	A reakció típusa (lépései)	Különleges körülmények (reagensek)	Hőmérséklet	Gázatmoszféra	Oldószerek
A	1. (V) + erős bázis 2. (IV)-et hozzáadjuk	1. Erős bázis, például n-butil-lítium, lítium-diizopropil-amid (LDA) és nátrium-hidrid (az utóbbit csak monoanion képzése céljából használjuk). Előnyös a helyben előállított LDA használata	1. -50 °C-tól 10 °C-ig, különösen -5 °C-tól 5 °C-ig 2. -80 °C-tól -20 °C-ig, különösen -50 °C-tól -20 °C-ig, előnyösen -40 °C-tól -30 °C-ig	Közömbös gáz	Vízmentes THF, dietil-éter, 1,2-dimetoxi-etán, 1,2-dietoxi-etán, előnyösen THF

III. reakcióvázlat

A reakció	A reakció típusa (lépései)	Különleges körülmények (reagensek)	Hőmérséklet	Gázatmoszféra	Oldószerek
M	Halogénezés	(XXIV) vagy (XXV), előnyösen feleslegben	50 °C-tól a forráspontig, előnyösen 150 °C alatt		Vízmentes szénhidrogének, például benzol, toluol, xilol vagy ezek keverékei
N	Amidálás	(XXVII), előnyösen feleslegben	20 °C-tól 50 °C-ig, különösen		Vízmentes oldószerek, különösen

A reakció	A reakció típusa (lépései)	Különleges körülmények (reagensek)	Hőmérséklet	Gázatmoszféra	Oldószerek
			20 °C-tól 30 °C-ig		halogénezett szénhidrogének, például diklór-metán
O	Ciklizálás	(XXIV), előnyösen feleslegben vett tionil-klorid	0 °C-tól 75 °C-ig főként 20 °C-tól 30 °C-ig		Oldószer nélkül, szokásosabban mint A esetén, vagy diklór-metán, kloroform vagy szén-tetraklorid, főként diklór-metán
P	Felszabadítás	Valamilyen hidroxid, például nátrium- vagy kálium-hidroxid feleslegben; a reakció az O reakcióból származó nyers hidrogénhalogeniddel közvetlenül végezhető	0 °C-tól 40 °C-ig, főként 20 °C-tól 30 °C-ig		Víz, vagy víznek például metanolal vagy etanolal alkotott keveréke
Q	Grignard-reakció		10 °C-tól a forráspontig, főként 75 °C alatt, előnyösen 20 °C-tól 50 °C-ig	Közömbös gáz	Mint A esetén, előnyösen THF
R	N-Metilezés	Metil-jodid, előnyösen nagy feleslegben	20 °C-tól a forráspontig, különösen 100 °C alatt, előnyösen 55 °C-tól 90 °C-ig		Vízmentes, poláris oldószerek, például THF, 1,2-dimetoxi-etán, 1,2-dietoxi-etán, DMA, DEA, előnyösen nitro-metán
S	Gyűrűhasítás 1. Enyhe redukálószer 2. H ⁺	1. NaBH ₄ (1-1,1 mól) LiBH ₄ (1,8-2,1 mól) 2. Híg vizes sav, például 2 n sósav, előnyösen nagy feleslegben	1.-40 °C-tól 10 °C-ig, különösen 0 °C-tól 10 °C-ig (NaBH ₄); -40 °C-tól -20 °C-ig (LiBH ₄) 2. 0 °C-tól 100 °C-ig, különösen 20 °C-tól 100 °C-ig		1. Víztmentes alkanol, például absz. etanol, adott esetben éter, például THF 2. Például mint 1. esetben

II. reakcióvázlat

A reakció	A reakció típusa (lépései)	Különleges körülmények (reagensek)	Hőmérséklet	Gázatmoszféra	Oldószerek
T	Wittig-reakció	(XXXIVA), amelyet előnyösen 3-metoxi-2-propenil-trifenil-foszfónium-bromid és például n-butil-lítium kölcsönhatásával állítunk elő	2. -80 °C-tól -30 °C-ig, különösen -60 °C-tól -40 °C-ig, utána melegítés 20-30 °C-ra	Közömbös gáz	Mint A esetén, előnyösen THF
U	Éterhasítás H ⁺	Híg sav, például 1 n sósav, feleslegben adva a T-ből, származó nyers elegyhez	Forráspont		Mint T esetén

A reakció	A reakció típusa (lépései)	Különleges körülmények (reagensek)	Hőmérséklet	Gázatmoszféra	Oldószerek
V X	Hidrogénezés	Feleslegben vett hidrogén nyomás alatt, előnyösen 5 %-os csontszeszes palládium katalizátorral, FeCl ₂ ·4H ₂ O jelenlétében; a hidrogénezést 1 mól H ₂ felvétele után leállítjuk	20 °C-tól 30 °C-ig, különösen 25 °C		1. Alkanol, például metanol
W	1. <i>cis</i> -1-Lítium-2-etoxi-etilén (előállítását lásd a példákban) 2. p-Toluolszulfonsav	1. Előnyösen elkülönítést végzünk 2. előtt 2. Katalitikus mennyiségű p-toluolszulfonsav	1. -80 °C-tól -40 °C-ig, különösen -80 °C-tól -70 °C-ig 2. 20 °C-tól 40 °C-ig, különösen 20 °C-tól 30 °C-ig	Közömbös gáz	Vízmentes THF 2. Vízzel + THF
Y	1. <i>transz</i> -2-Metoxi-ciklopropil-lítium 2. Metánszulfonil-klorid 3. Hidrolízis	1. 2. Tercier-amin, például trietil-amin 3. Például ammónium-hidrogén-oxalát + oxálsav (előnyösen mindegyikből 2 mól)	1. -80 °C-tól 25 °C-ig, (különösen úgy, hogy -78 °C-on indulunk, és 25 °C-ra melegítjük) 2. -60 °C-tól -20 °C-ig, különösen -40 °C 3. -50 °C-tól -30 °C-ig, különösen -40 °C	Közömbös gáz	1. Vízzelmentes oldószer, például THF, 1,2-dimetoxi-etán, 1,2-dietoxi-etán, előnyösen dietil-éter 2. Vízzelmentes oldószer, például halogénezett szénhidrogén, így diklór-metán 3. Például folyós aceton és víz elegye
Z	Hidrogénezés	Feleslegben vett hidrogén nyomás alatt, előnyösen 5 %-os csontszeszes palládium katalizátorral A hidrogénezés befejezése mint V esetén	20 °C-tól 30 °C-ig		Vízzelmentes oldószer, például alkanol, így etanol
AA	2-Lítium-2-trimetil-szilil-1,3-ditián*	*Előállítása 2-trimetil-szilil-1,3-ditián és n-BuLi kölcsönhatásával n-hexánban	-10 °C-tól 30 °C-ig	Közömbös gáz	Mint A esetén, különösen THF
BB		Vízzelmentes trifluor-ecetsav + trietil-szilán	0 °C-tól 50 °C-ig, különösen 20 °C-tól 30 °C-ig		Mint N esetén
CC		NCS vagy előnyösen NBS, feleslegben	0 °C-tól 50 °C-ig, különösen 20 °C-tól 30 °C-ig		Vízzel + acetonitril

I. reakcióvázlat

JJ	Hidrogénezés	Feleslegben vett hidrogén nyomás alatt platina-dioxid katalizátorral, 3 mól H ₂ felvételéig	20 °C-tól 30 °C-ig		Jégecet
----	--------------	--	--------------------	--	---------

A reakció	A reakció típusa (lépései)	Különleges körülmények (reagensek)	Hőmérséklet	Gázatmoszféra	Oldószer
KK	Redukció	a) NaBH ₄ [a (XXXIV) típushoz] előnyösen 2–4 mól mennyiségben b) LiAlH ₄ ; DIBAL (az alkoxi-karbonil-típushoz) legalább 2 egyenérték mennyiségben)	a) 0 °C-tól 30 °C-ig, különösen 20 °C-tól 30 °C-ig b) -80 °C-tól a forráspontig, előnyösen 70 °C alatt, különösen -80 °C-tól 25 °C-ig	Közömbös gáz	a) Kis molekulású alkanol, például metanol, etanol b) Mint A esetén, előnyösen THF
LL	Halogénezés	Foszfor(III)-trihalogenid, tionil-halogenid (halogén=Y), például foszfor (III)-triklorid vagy -tribromid, vagy tionil-klorid vagy -bromid	20 °C-tól 35 °C-ig		Dietyl-éter vagy THF (PY ₃ esetén), vagy halogénezett szénhidrogén, így di-klor-metán (SOY ₂ esetén)
MM	Halogénezés	Trifenil-foszfin + CY ₄ (például CCl ₄ vagy CBr ₄)	-10 °C-tól a forráspontig, előnyösen 120 °C alatt		Oldószer nélkül, vagy feleslegben vett CY ₄ , dietyl-éter, THF, benzol, toluol
NN		Trifenil-foszfin	60 °C-tól a forráspontig, előnyösen 150 °C alatt	Közömbös gáz	Mint M esetén
OO	Wittig-reakció 1. erős bázis 2. (LV)	1. Például nátrium-hidrid vagy n-BuLi (előnyösen n-BuLi)	1. -10 °C-tól 5 °C-ig 2. -60 °C-tól 80 °C-ig, különösen -55 °C-tól 25 °C-ig (előnyösen -55 °C-tól -50 °C-ig, majd 20–25 °C-ra melegítjük)	Közömbös gáz	Például THF, benzol, toluol
PP	Hidrolízis	Például 10 %-os sósav THF-ban vagy előnyösen ecetsav, víz és THF 3:2:4 arányú elegyében	10 °C-tól 100 °C-ig, különösen 20 °C-tól 30 °C-ig (sósav esetén); 60 °C-tól 65 °C-ig (ecetsav esetén)		Például THF + víz
QQ	Oxidáció	a) Enyhe körülmények között, például előnyösen feleslegben vett piridinium-(klór-kromát)-tal, vagy b) Swern-féle oxidáció: oxálsav-diklorid, DMSO, trietyl-amin	a) 10 °C-tól 80 °C-ig, különösen 20 °C-tól 30 °C-ig b) -60 °C-tól -40 °C-ig, különösen -50 °C		Halogénezett szénhidrogén, például diklor-metán

III. reakcióvázlat

BA		Előnyösen nátrium-hidroxid	0 °C-tól 30 °C-ig (0–10 °C-on indulunk, utána 20–30 °C-ra melegítjük)		Víz + alkanol, például etanol
BC	Karboxilezés két lépésben	1. Erős bázis, például n-BuLi 2. Szén-dioxid, előnyösen feleslegben melegítjük)	1. 0 °C-tól 25 °C-ig (0–5 °C-on indulunk, utána 20–25 °C-ra		Mint A esetén, előnyösen dietyl-éter

A reakció	A reakció típusa (lépései)	Különleges körülmények (reagensek)	Hőmérséklet	Gázatmoszféra	Oldószerek
BD-től BG-ig	Mint M-től P-ig	Mint M-től P-ig	Mint M-től P-ig		Mint M-től P-ig
BH	Grignard-reakció		10 °C-tól 40 °C-ig, különösen 20 °C-tól 30 °C-ig (alacsony hőmérséklet maximummal teszi az R ₀ -hoz orto-helyzetben lévő metoxi-csoport szelektív kicserélődését)	Közömbös gáz	Mint Q esetén
BI	Grignard-reakció (előnyösen, ha R ₁₃ primer vagy szekunder	Előnyösen 6-12 mól, különösen 6 mól (CXXIII) képletű vegyületet veszünk 1 mól (CXXII)-re	60 °C-tól 90 °C-ig, előnyösen 70-80 °C-on	Közömbös gáz	Előnyösen vízmentes THF + toluol
BJ	Alkilezés (előnyösen, ha R ₁₃ terciér)	Előnyösen nagy mólfeleslegben vett (CXXIII), különösen 4,4 mól (induláshoz 1,1 mól 3 óra múlva 2,2 mól, további 2 óra múlva 1,1 mól)	-80 °C-tól -20 °C-ig, előnyösen -50 °C-tól -40 °C-ig	Közömbös gáz	Mint A esetén, különösen THF
CA	Metilezés két lépésben	1. Erős bázis, például n-BuLi 2. Metil-jodid	1. 0-25 °C, előnyösen 20 °C-tól 25 °C-ig 2. 0-30 °C, előnyösen 20 °C-tól 25 °C-ig (0 °C-on indulunk, utána 20-25 °C-ra melegítjük)	Közömbös gáz	1. Mint A esetén, különösen dietil-éter 2. Dietil-éter
CB	Mint CA esetén	Mint CA esetén	1. -10 °C-tól 0 °C-ig, előnyösen -50 °C 2. Mint CA esetén	Mint CA esetén	Mint CA esetén
DA-tól DC-ig DE	Lásd a példákat				

A IV. reakcióvázlatban a (CI) képletű kiindulási vegyület a kereskedelmi forgalomból beszerezhető tri(O-acetil)-D-glukál.

Az AB-AI reakciók során az előnyös reakciókörülmények a következők:

AB: (1) nátrium, metanol, 20 °C, 15 perc; (2) higany(II)-acetát, 25 °C.

AC: Nátrium-klorid, nátrium-[tetrahidrido-borát], metanol + izopropanol, 20 °C.

AD: (Trifenil-metil)-klorid, piridin, 35 °C.

AE: (1) Nátrium-hidrid, tetrahidrofuran, 20 °C; (2) 1-(2',4',6'-tziizopropil-benzol-szulfonil)-imidazol, -30 °C-on indulunk és -20 °C-ra hagyjuk melegedni.

AF: lítium-[tetrahidrido-aluminát], metil-(tercier-butil)-éter, -10 °C.

AG: (tercier-Butil)-difenil-klor-szilán, imidazol, N,N-dimetil-formamid, 20 °C.

AH: 70 %-os vizes trifluor-ecetsav, diklór-metán, -80 °C-tól -50 °C-ig, különösen úgy, hogy -55 °C-on indulunk, egy óra alatt -10 °C és +10 °C közötti

45 hőmérsékletre melegedni hagyjuk, és ezen a hőmérsékleten 3-5 órán át tartjuk: az epimerizáció úgy csökkenthető minimálisra, hogy alacsony hőmérsékleten és/vagy rövid időn át végezzük a reakciót, és teljes végbemenetele előtt befejezzük.

50 AI: Piridinium-(klór-kromát) vagy különösen krom(VI)-trioxid (például a Collins-féle oxidáció szerint) moláris feleslegben [például úgy, hogy 8 mól oxidálószer veszünk 1 mól (CVIII) képletű vegyületre piridinben]; piridin, diklór-metán, 20-25 °C.

55 AJ: Oxidáció mint AI esetén.

AK: Redukció (v. ö. a) mint fentebb S esetén, különösen nátrium-[tetrahidrido-borát].

60 Az így kapott vegyületek elkülönítését a szokásos módon (például nagynyomású folyadékkromatográfiával vagy oszlopkromatográfiával) végezhetjük, vagy közvetlenül vihetjük a következő reakcióba.

Az (V), (XX), (XXV), (XXVII), (XXXI), (XXXI-VA), (XLI), (CI), (CXV), (CXXIII) általános képletű és a (CXXVIII) képletű vegyületek és a római számokkal nem jelölt reagensek ismertek, vagy az iro-

dalomban a hasonló szerkezetű, ismert vegyületekre leírt módszerekhez hasonló eljárásokkal előállíthatók. Az (LV) általános képletű vegyület egyik izomerjét Yang és munkatársai közölték [Tetrahedron Letters 23, 4305 (1982)]: a másik izomer szintézisét a IV. reakcióvázlat mutatja. A Yang és munkatársai által ismertett izomer és a IV. reakcióvázlatban feltüntetett izomer 4R,6S konfigurációjú laktonokhoz vezet. A 4S,6S konfigurációjú laktonok a másik izomerből állíthatók elő, amelynek szintézise a IV. reakcióvázlatban bemutatott szintézishez hasonlóan történhet.

Ezen közbenső termékek lehetővé teszik az optikailag tiszta végtermékek szintézisét. (Ld. 8. pl. 4. lépés ill. I, reakcióvázlat)

Mind a közbenső, mind a végtermékek a szokásos módon elkülöníthetők és tisztíthatók; megfelelő esetekben a közbenső termékek a következő reakciókhoz közvetlenül felhasználhatók.

A sztereoizomerek (*cisz*, *transz* és optikai izomerek) keverékei a szokásos módon a szintézis bármelyik, alkalmas lépésében felbonthatók. E célra megfelelő módszerek például az átkristályosítás, kromatográfia, észterek képzése optikailag tiszta savakkal és alkoholokkal, vagy savamidok és sók előállítása [lásd még: Sommer és munkatársai, J. Am. Chem. Soc. 80, 3271 (1958)], amit követ a megfelelő komponenssé való visszalakítás az optikai tisztaság (egységesség) megtartása mellett. Így például az (I) általános képletű laktonok diasztereomer (-)-a-naftil-fenil-metil-szilil-származékai a szokásos eljárásokkal elkülöníthetők.

A sókat a szabad savakból, laktonokból és észterekből a szokásos módon állíthatjuk elő és viszont. Jóllehet a találmány az összes sókra vonatkozik, ezek közül a gyógyászati szempontból alkalmas sók, különösen a nátrium-, kálium- és ammóniumsók, főként a nátriumsók előnyösek

Az (I) általános képletű vegyületek különböző formái – egymásra való átalakíthatóságuk következtében – alább kifejtett alkalmazásukon kívül közbenső termékeként is felhasználhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek farmakológiai hatással rendelkeznek: gátolják a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) redukáz enzimet, s ennek következtében gátolják a koleszterin bioszintézisét. Ezt igazolható a következő három vizsgálattal.

„A” vizsgálat: a HMG-CoA redukáz enzim gátlásának „in vitro” mikroszómás mérése

150–225 g testtömegű hím Sprague-Dawley patkányokból frissen készített máj-mikroszóma-szuspenzió 200 µl alikvot részeit (1,08–1,50 mg/ml) A pufferdoban 10 mmól ditio-treittel együtt dimetil-acetamidban oldott 10 µl vizsgálandó anyaggal inkubálunk, és a HMG-CoA redukáz enzim aktivitását az Ackerman és munkatársai által leírt módszerrel [J. Lipid Res. 18, 408 (1977)] mérjük. E vizsgálatban a mikroszómák jelentik a HMG-CoA redukáz enzim forrását, amely a HMG-CoA mevalonáttá való redukcióját katalizálja. A vizsgálat során a ¹⁴C-HMG-CoA szubsztrátumból a HMG-CoA redukáz enzim hatására képződő ¹⁴C-mevalonolaktont kloroformmal extrahálva elkülönítjük. Belső standardként ³H-mevalonolaktont adunk az elegyhez. A HMG-CoA redukáz enzim gátlását a ¹⁴C/³H-mevalonát fajlagos aktivitásának csökkenéséből számítjuk ki a vizsgálati

csoportok és kontrollcsoportok értékeinek összehasonlításával.

„B” vizsgálat: az *in vitro* sejtenyésztésben végbemenő koleszterin-bioszintézis mérése

- 5 A sejtenyésztés a következő módon készíthető: patkány-hepatoma Fu5AH sejtörzs egyrétegű („monolayer”) tenyésztését [ezt eredetileg G. Rothblat-tól kaptuk; lásd G. Rothblat: Lipids 9, 526 (1974)] rutinszerű módon Eagle-féle esszenciális minimál-táptalajon tartjuk, amelyet 10 %-os szarvasmarha-magzatszérummal egészítünk ki (e műveletet 75 cm² felületű szövettenyésztő edényekben végezzük). Vizsgálataink céljára, ha a tenyésztetek egybeolvadnak, azokat enyhe, 0,25 % tripszint tartalmazó Hanks-féle egyensúlyozott sóoldattal (kálcium és magnézium nélkül) végzett enyhe enzimes kezelés útján eltávolítjuk. A sejtuszpenziót centrifugáljuk, az enzimet tartalmazó oldatot leszívjuk, és a centrifugált sejtalácst 60 mm átmérőjű, sejtenyésztő csészékben való oltásra megfelelő térfogatú közegben ismét szuszpendáljuk. A tenyészteteket 37 °C hőmérsékleten magas nedveségtartalmú, 5 % szén-dioxidot tartalmazó atmoszférában inkubáljuk. A sejtenyésztetek felhasználásra készek, amikor összefolynak (körülbelül 5 nap elmúltával). A táptalajt a csészékről leszívjuk, és 3 ml esszenciális minimál-táptalajjal helyettesítjük, amelyet 5 mg/ml lipidmentesített szérumfehérjével egészítünk ki [ennek előállítását Rothblat és munkatársai módszerével végezzük: In Vitro 12, 554 (1976)]. A szarvasmarha-magzatszérum lipidmentesített szérumfehérjével való helyettesítése – amint ezt kimutatták – elősegíti a ¹⁴C-acetátnak a szterinbe való beépülését, a szarvasmarha-magzatszérum exogén szterinjének eltávolítása következtében, s ezáltal a sejteket szterin szintézisre serkenti. A 3-hidroxi-3-metil-glutaril koenzim (...) A redukáz (MHG-CoA redukáz) enzim aktivitásának növekvése a sejtekben mérhető: ez az exogén szterin hiányára adott sejtválasz. 37 °C hőmérsékleten végzett, mintegy 24 órás inkubálás után (a lipidmentesített szérumfehérjével kiegészített közegben) megkezdjük a mérést 3 µCi ¹⁴C-acetát hozzáadásával. A vizsgálandó anyagot dimetil-szulfidban vagy desztillált vízben oldjuk. Minden esetben kontrollokat készítünk egyrészt az oldószerből, másrészt kompaktinnal való kezelés segítségével. Minden egyes csoportban három ismétlésben 60 mm átmérőjű szövettenyésztő csészékkel dolgozunk. 37 °C hőmérsékleten 3 órán át végzett inkubálás után a tenyészteteket mikroszkóposan vizsgáljuk fordított fázisú kontraszt-mikroszkóp alkalmazásával. A tenyésztetekben végbement minden morfológiai változást feljegyzünk. A közeget leszívjuk, és a sejtréteget 0,9 %-os fiziológias konyhasóoldattal kétszer enyhén átmoszuk. Ezután a sejtréteget lekaparva 3 ml 0,9 %-os konyhasóoldatban összegyűjtjük, és tefondugós, tiszta üvegcsőbe helyezzük. A csészéket 3 ml 0,9 %-os konyhasóoldattal ismételtelen ledörzsölve öblítjük, és az így kapott oldatot az előbbivel egyesítjük. A csöveket percenként 1500 fordulatszámmal 10 percig egy IEC PR-J típusú centrifugában centrifugáljuk, és a felülcsót elkülönítjük.

60 Ezt követően a sejteket a következőképpen extraháljuk: 1 ml 100 %-os etanol adunk a sejtalácshoz, majd 10 másodpercig Bronwell Biosonik IV „LO” 65 50 készülékkel ultrahangkezelést végzünk. Ezután

100 µl térfogatot kivesszünk fehérjemeghatározás céljára. Ehhez 1 ml 15 %-os káliúgot adunk, majd a mintákat örvénylő keverésnek vetjük alá. A szappanosítást úgy tökéletesítjük, hogy az etanollal és káliúggal kezelt mintákat vízfürdőben 60 °C hőmérsékleten 60 percig hevítjük. Ezután a mintákat 2 ml desztillált vízzel hígítjuk, és háromszor 7 ml petroléterrel extraháljuk. A petroléteres kivonatokat egyesítjük, háromszor 2 ml desztillált vízzel mossuk, és nitrogénárammal szárazra pároljuk.

Az így kapott mintákat vékonyréteg-kromatográfiával a következőképpen elemezzük. A petroléteres extrakció leparlási maradékát kis térfogatú hexánban felvesszük, és szilikagél-60 lemezre (E. Merck) csepeztjük. A kifejlesztést olyan oldószerkeleggyel végezzük, amely 150 térfogatrész hexánt, 50 térfogatrész dietilétert és 5 térfogatrész jégecetet tartalmaz. Három-fázisú kifejlesztő eljárást alkalmazunk. A detektálást jódgőzzel telített kamrában végezzük. A lemezeket öt részre osztjuk úgy, hogy egy-egy rész a következő, megközelítő R_f értékkel rendelkező anyagokat tartalmazza: 1. rész: 0-0,4; 2. rész: 0,4-0,55; 3. rész: 0,55-0,7; 4. rész: 0,7-0,9; 5. rész: 0,9-1,0. A 2. rész tartalmazza a nem szappanosítható (nem hidrolizáló) szterineket. A vékonyréteg-lemezek öt részét külön-külön szcintillációs mérőedényekbe kaparjuk. Ezzel egyidőben vakpróbákat készítenk kromatografált, nem jelzett standardok segítségével. Hozzáadjuk az ACS^R szcintillációs keveréket, és folyadék-szcintillációs spektrométerben meghatározzuk a minta radioaktivitását. A szcintillációs számlálás hatékonyságának megítélése céljából ¹⁴C-hexadékan standardokat alkalmazunk. A minták összes fehérjetartalmát Bio-Rad Fehérje Mérőrendszer (Bio-Rad Protein Assay System) alkalmazásával határozzuk meg.

Az eredményeket a minden egyes vékonyréteg-részen külön-külön megfigyelt bomlás/perc/fehérje-milligrammtömeg (d.p.m./mg- fehérje) értékekben fejezzük ki. Az átlagos d.p.m./mg-fehérje ± standard hiba értékeket összehasonlítjuk a százalékos változással (Δ%), valamint az oldószeres kontrollok átlagértékeinek segítségével megállapítjuk a statisztikai szignifikanciát. A 2. vékonyréteg-rész adatait tekintjük a HMG-CoA redukáz enzim-aktivitás gátlása mértékének.

„C” vizsgálat: az *in vivo* koleszterin-bioszintézis gátlásának mérése

Az *in vivo* vizsgálatokhoz 150 ± 20 g testtömegű, hím Wistar Royal Hart patkányokat alkalmazunk. Az állatokat a vizsgálat előtt 7-10 napon át módosított fényciklusban tartjuk (reggel 6 óra 30 perctől este 18 óra 30 percig sötétben tartózkodnak). Az állatokat ketrecenként párosával helyezzük el, poralakú „Purina” patkányeledelen tartjuk; vizet tetszés szerint fogyaszthatnak. A sötét ciklus közepén jelentkező, napi maximális koleszterin- szintézis időpontja előtt három órával a patkányoknak beadagoljuk a vizsgálandó anyagot, amelyet előzőleg feloldunk, vagy pedig 1 ml/100 testtömeg térfogatban, 0,5 %-os karboximetil-cellulóz oldatban szuszpendálunk. A kontroll állatoknak csak vívőanyagot adunk. A vizsgálandó anyag adagolása után egy órával a patkányoknak intraperitoneális úton körülbelül 25 µCi/100 testtömeg-g mennyiségben 1-3 mCi/mmól nátrium-(1-¹⁴C-acetát)-ot fecskendezünk be. A sötét ciklus felének

eltelte után két órával az állatoktól hexobarbitál-nátriummal előidézett narkózisban vérmintákat veszünk, és a szérumot centrifugálással elkülönítjük.

A szérummintákat elszappanosítjuk, majd közömbösítjük, és a 3b-hidroxi-szterineket digitoninnal lényegében Sperry és munkatársai leírása szerint [J. Biol. Chem. 187, 97 (1950)] lecsapjuk. Ezt követően a ¹⁴C-digotonidokat folyadék-szcintillációs módszerrel mérjük. A hatékonysági korrekciók elvégzése után az eredményeket a 100 ml szérumban jelen lévő szterin nanocurie-ben (nCi) kifejezett aktivitása alapján számítjuk ki. A szterin- szintézis gátlását egyrészt a vizsgálati, másrészt a kontroll csoportok által szintetizált szterinek nCi értékeinek összehasonlításával állapítjuk meg.

A fentiek alapján indokolt a találmány szerinti vegyületek vér- lipidszint-csökkentő és ateroszklerózis elleni szerekként való alkalmazása.

Magas vér-lipidszint (hiperlipoproteinémia) és ateroszklerózis kezelése céljából a javasolt célszerű napi adag körülbelül 4-2000 mg, előnyösen 4-2000 mg, például - a hatékonyabb vegyületek esetében - 10-100 mg találmány szerinti vegyület, amelyet célszerűen 0,5-1000 mg, például 1-50 mg adagokra elosztva naponta 2-4 alkalommal vagy késleltetett felszabadulást biztosító (retard) formában adagolunk.

Az (I) általános képletű vegyületek az ilyen indikációs területeken való felhasználás céljából javasolt, ismert vegyületekhez hasonlóan (amilyen például a kompaktin) adagolhatók. Egy adott vegyület esetében a célszerű napi dózis számos tényezőtől, így például a vegyület relatív katekonyságától függ. Meghatároztuk például, hogy a 11. számú, előnyösen alkalmazható vegyület IC₅₀ értéke az „A” vizsgálat szerinti 0,1 µmol; ugyanebben a vizsgálatban a kompaktin IC₅₀ értéke 0,5 µmol. Indokolt tehát, hogy a találmány szerinti vegyületeket hasonló vagy kisebb dózisosban adagoljuk, mint azt általában a kompaktin esetében javasolják. (A kompaktin ajánlott adagja napi 25-150 mg.)

A találmány szerinti vegyületek szabad sav formájában vagy fiziológiai körülmények között hidrolízisre hajlamos és fiziológiai szempontból elfogadható észterek vagy laktonjuk, vagy gyógyászati szempontból alkalmas sóik alakjában adagolhatók.

A találmány körébe tartozik a magas vér-lipidszint (hiperlipoproteinémia) és ateroszklerózis olyan kezelési módszere is, amelynek során egy (I) általános képletű vegyületet szabad sav vagy fiziológiai körülmények között hidrolízisre hajlamos, fiziológiai szempontból elfogadható észtere vagy laktonja, vagy gyógyászati szempontból alkalmas sója alakjában adagolunk; a találmány körébe tartozik továbbá e vegyületek gyógyszerként, például vér-lipidszint-csökkentő vagy ateroszklerózis elleni szerekként való alkalmazása.

A találmány szerinti vegyületek önmagukban vagy gyógyászati szempontból elfogadható hígító-, vívó- és adott esetben más segédanyagokkal keverve adagolhatók orálisan - például tabletták, elixírek, kapszulák vagy szuszpenziók alakjában - vagy parenterálisan, például befecskendezésre alkalmas oldatok vagy szuszpenziók formájában.

Az előnyös gyógyszerkészítmények mind az előállítás könnyedsége, mind az adagolás célszerűsége

szempontjából szilárd halmazállapotúak, elsősorban tabletták és szilárd vagy cseppfolyós anyaggal töltött kapszulák.

Az ilyen gyógyszerkészítmények szintén a találmány körébe tartoznak.

A találmány szerinti eljárást az alábbi kiviteli példákban részletesen ismertjük. A hőmérséklet-értékeket °C-okban adjuk meg.

1. példa

Etil *eritro*-(E)-3,5-dihidroxi-7-[2'-(4"-fluor-fenil)-1'-naftil]-6-heptenoát (1. számú vegyület) előállítás

1. lépés:

2-Metoxi-1-naftoesav-klorid előállítása [M reakció; (XXVIa) képletű vegyület]

6,06 g 2-metoxi-1-naftoesavat és 7,62 ml oxálsav-dikloridot 50 ml vízmentes toluolban oldunk, s utána a reakcióelegyet 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. A lepárlási maradék a nyers savklorid.

2.lépés:

2-Metoxi-1-naftoesav-[N-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)]-amid előállítása [N reakció; (XXVIIIa) képletű vegyület]

50 ml (molekulaszítán szárított) diklór-metán és 5,4 g 2-amino-2-metil-1-propanol elegyét jégűtés közben az 1. lépésben előállított nyers 2-metoxi-1-naftoesav-kloridhoz adagoljuk. Ezután a reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 50 ml diklór-metánt adunk hozzá, s a reakcióelegyet vízzel elbontjuk. A diklór-metános fázist elkülönítjük, 10 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kétszer átmoszuk, vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, és vákuumban csaknem szárazra pároljuk. A maradékhoz dietil-étert adunk, és a csapadékot vákuumban megszáritjuk. Így szintelen anyag formájában kapjuk a 2. lépés cím szerinti termékét, op.: 160–163 °C.

Ha a reakció léptékét megnöveljük, akkor a hozam javítható úgy, hogy a 2-metoxi-1-naftoesav-klorid diklór-metános oldatát adagoljuk a 2-amino-2-metil-1-propanol diklór-metános oldatához keverés közben 0–5 °C hőmérsékleten.

3. lépés:

2-(2'-Metoxi-1'-naftil)-4,4-dimetil-2-oxazolin hidroklorid előállítása [O reakció; (XXIXa) képletű vegyület]

6,0 g (XXVIIIa) képletű vegyülethez lassú ütemben 4,8 ml tionil-kloridot adagolunk, az így kapott szuszpenziót nitrogénatmoszférában szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, utána 10 ml molekulaszítán szárított diklór-metánt adunk hozzá, és a keverést éjszakán át nitrogénatmoszférában folytatjuk. Ezután 50 ml dietil-étert adunk a reakcióelegyhez, a csapadék formájában kivált szilárd terméket szűrjük, dietil-éterrel mossuk, és vákuumban megszáritjuk. Így szintelenül kapjuk a 3. lépés cím szerinti termékét, op.: 168–171 °C.

4. lépés:

2-(2'-Metoxi-1'-naftil)-4,4-dimetil-2-oxazolin előállítás [P reakció; (XXXa) képletű vegyület]

13 g (XXIXa) képletű vegyülethez 75 ml 20 %-os vizes nátronlúgoldatot adunk, és utána az elegyet dietil-éterrel négyszer extraháljuk. Az éteres kivonatokot egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot dietil-éter és petroléter elegyével alaposan átdolgozzuk, és az így kapott szilárd terméket vákuumban megszáritjuk. Így szintelenül kapjuk a 4. lépés cím szerinti termékét, op.: 98–101 °C.

5. lépés:

2-[2'-(4"-Fluor-fenil)-1'-naftalin]-4,4-dimetil-2-oxazolin előállítása [Q reakció; (XXXIIa) képletű vegyület]

4,2 g 4-bróm-fluor-benzolból és 0,583 g magnéziumforgácsból 20 ml száraz (nátriumról desztillált) tetrahydrofuránban készült Grignard-reagenst lassú ütemben szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában és keverés közben 5,1 g (XXXa) képletű vegyület 30 ml száraz tetrahydrofuránnal készült oldatához adagolunk. Az így kapott reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten nitrogénatmoszférában keverjük, majd enyhe hűtés közben 20 ml telített ammónium-klorid oldattal elbontjuk. A reakcióelegyet dietil-éterrel extraháljuk, az éteres kivonatot vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot dietil-éter és petroléter elegyével alaposan átdolgozzuk, s az így kapott csapadékot vákuumban megszáritjuk. Így szintelenül kapjuk az 5. lépés cím szerinti termékét, op.: 115–117 °C.

6. lépés:

2-[2'-(4"-Fluor-fenil)-1'-naftin]-3,4,4-trimetil-2-oxazolinium-jodid előállítása [R reakció; (XXXIIIa) képletű vegyület]

4,34 g (XXXIIa) képletű vegyület 30 ml nitrometánnal készült oldatához 7 ml metil-jodidot adunk, és a reakcióelegyet éjszakán át nitrogénatmoszférában 80–90 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és 200 ml dietil-étert adunk hozzá. A kezdetben gumyszerű csapadék állás közben megszilárdul. A szilárd terméket dietil-éterrel mossuk, vákuumban megszáritjuk és acetónitri-éter elegyből átkristályosítjuk. Így a 6. lépés cím szerinti, sárga színű terméket kapjuk, op.: 220–222 °C.

7. lépés:

2-(4'-Fluor-fenil)-1-naftaldehid előállítása [S reakció; (IVa) képletű vegyület]

11,36 g (XXXIIIa) képletű vegyület 120 ml absz. etanollal készített szuszpenzióhoz keverés közben 0 °C körüli hőmérsékleten 2 perc alatt 0,936 g nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot adagolunk. A reakcióelegyet nitrogénatmoszférában 0 °C körüli hőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd 200 ml 2 n sósavoldatot adunk hozzá, és közben folytatjuk a hűtést. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékleten nitrogénatmoszférában 40 órán át keverjük, utána vákuumban betöményítjük, és a maradékot dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az éteres kivonatokot egyesítjük, 3 %-os vizes nátrium-tioszulfát-oldattal kétszer mossuk, utána egy ízben vízzel mossuk, majd a szerves fázist vízmentes nátriumszulfáton megszáritjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot

diklór-metánban oldjuk, azt az oldatot csontszénnel derítjük, szűrjük, és vákuumban kis térfogatra betöményítjük. A maradékhoz kis mennyiségű izopropanolt adunk, és az így kapott oldatot vákuumban melegítés nélkül bepároljuk. A színtelen, szilárd csapadékot hideg izopropanollal, utána petroléterrel mosva és vákuumban megszártva jutunk a 7. lépés cím szerinti termékéhez, op.: 78–80 °C.

8. lépés:

(E)-3-[2'-(4"-Fluor-fenil)-1'-naftalin']-2-propenal előállítása [W reakció; (IVb) képletű vegyület]

1,414 g *cis*-1-etoxi-2-tri(n-butil)-sztannil-etilén 40 ml száraz (nátriumról desztillált) tetrahydrofuránnal készült oldatához nitrogénatmoszférában keverés közben -78 °C hőmérsékleten 3,16 ml 1,3 mólos n-hexános n-butil-lítium oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet 2 órán át ugyanilyen reakciókörülmények között keverjük, s utána 0,888 g (IVa) képletű vegyület 10 ml száraz (nátriumról desztillált) tetrahydrofuránnal készült oldatát adagoljuk hozzá. Az elegyet -78 °C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában másfél órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk, s utána 5 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot és 50 ml vizet adunk hozzá. Az elegyet kétszer egyenként 50 ml dietil-éterrel extraháljuk, az éteres kivonatokat egyesítjük, kétszer mossuk egyenként 50 ml telített, vizes nátrium-klorid oldattal, vízmentes nátrium-szulfáton megszártjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot acetonitril és n-hexán között megoszlatjuk. Az acetonitriles fázist még kétszer n-hexánnal extraháljuk, s utána vákuumban szárazra pároljuk. Az így kapott sötétzöld, gumiszerű termékhez 30 ml 80 %-os vizes tetrahydrofuránt és 5 mg p-toluolszulfonsav-monohidrátot adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük. Ekkor vizet és 0,5 g szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot teszünk hozzá, és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos kivonatot vízmentes nátrium-szulfáton megszártjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. Az így kapott sárga, tapadós szilárd anyagot dietil-éter és petroléter keverékével alaposan átdolgozva a 8. lépés színtelen cím szerinti termékéhez jutunk, op.: 119–122 °C.

9. lépés:

Etil (E)-3-oxo-5-hidroxi-7-[2'-(4"-fluor-fenil)-1'-naftin]-6-heptenoát előállítása [A reakció; (VIa) képletű vegyület]

6,9 ml diizopropil-amin és 140 ml száraz tetrahydrofurán elegyéhez 0 °C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában keverés közben, lassú ütemben 29,1 ml 1,7 mólos n-hexános n-butil-lítium oldatot adagolunk, utána a reakcióelegyet nitrogénatmoszférában 20 percen át 0 °C hőmérsékleten keverjük. Ekkor lassan hozzáadagolunk 3,14 ml acetecetsav-etil-észtert, és a reakcióelegyet azonos körülmények között 1 órán át keverjük, utána -40 °C és -30 °C közötti hőmérsékletre hűtjük. Ezután a reakcióelegyhez nitrogénatmoszférában -40 °C és -30 °C közötti hőmérsékleten keverés közben 75 ml száraz tetrahydrofuránban oldott 3,4 g (IVb) képletű vegyületet adagolunk, s utána 45 percen át azonos körülmények között keverjük, 150 ml telített vizes ammónium-klorid oldattal elbontjuk, és éjszakán át szobahőmérsékletre

melegedni hagyjuk. Ekkor az elegyhez vizet adunk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos kivonatot vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton megszártjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A gumiszerű maradékot kis mennyiségű dietil-éterrel alaposan átdolgozzuk, az így kapott színtelen, szilárd terméket dietil-éter és petroléter 1:1 térfogatarányú hideg elegyével mossuk, és vákuumban megszártjuk. Így a 9. lépés cím szerinti termékéhez jutunk, op.: 84–86 °C. Ez a racemát, amely az R és S komponensekre rezolválható.

10. lépés

Etil eritro-(E)-3,5-dihidroxi-7-[2'-(4"-fluor-fenil)-1'-naftin]-6-heptenoát előállítása [a] eljárás; 1. számú vegyület]

2,42 g (VIa) képletű vegyület 200 ml száraz tetrahydrofuránnal készült oldatához keverés közben szobahőmérsékleten 6,52 ml 1 mólos tetrahydrofurános tri(n-butil)-borán oldatot adunk, s utána (25 °C hőmérsékletre és 1013 mbar nyomásra vonatkoztatva) lassan 34 ml levegőt buborékoltatunk át az oldaton. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, utána -78 °C és -75 °C közötti hőmérsékletre hűtjük, és 0,248 g nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot adagolunk hozzá. Ezután nitrogénatmoszférában -78 °C és -75 °C közötti hőmérsékleten 3 órán át keverjük, s utána lassan 33,8 ml 30 %-os vizes hidrogén-peroxid oldatot, 67,6 ml 7,2 pH értékű vizes foszfát-pufferoldatot (összetétele literenként: nátrium-foszfát 0,047 mól, kálium-foszfát 0,024 mól és nátrium-hidroxid 0,054 mól koncentrációban) és 67,6 ml metanolt adagolunk hozzá, és közben azonos hőmérsékleten tartjuk. Ezután a reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk, vizet adunk hozzá, és háromszor diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános kivonatokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton megszártjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékhoz metanolt adunk, s utána 30 másodpercen át 40–45 °C hőmérsékleten melegítjük, majd a metanolt vákuumban szobahőmérsékleten lepároljuk, s ez utóbbi műveletet még kétszer megismételjük. A maradékot kis mennyiségű dietil-éterrel hűtés közben alaposan átdolgozzuk, az így kapott szilárd, színtelen terméket dietil-éter és petroléter elegyével mossuk, és vákuumban megszártjuk. Így az 1. példa cím szerinti termékéhez, azaz az 1. számú vegyülethez jutunk, op.: 114–116 °C. Kitermelés: 55 %.

E termék racém keverék, amely két optikailag tiszta enantiomerre rezolválható: ezek a 3R,5S és a 3S,5R izomerek, amelyek közül az előbbi az előnyösebb. Ha a redukciót nem-sztereoselektív módon végezzük, például tercier-butil-amin és borán komplexével absz. etanolban 0 °C hőmérsékleten 1 órán át redukálunk, akkor mind a négy enantiomer keverékéhez (a 12. számú vegyülethez) jutunk.

2. példa

eritro-(E)-3,5-Dihidroxi-7-[2'-(4"-fluor-fenil)-1'-naftin]-6-hepténsav és nátriumsójának az előállítására [2. és 3. számú vegyület]

0,30 g 1. példa cím szerinti vegyület, 10 ml etanol és 0,88 ml 1 n vizes nátronlúg elegyét szobahőmérsékleten másfél órán át keverjük, utána vizet adunk hozzá,

és dietil-éterrel extraháljuk. A vizes fázist – amely a racém nátriumsót tartalmazza – szárazra pároljuk, s ekkor a 3. számú vegyülethez jutunk, op.: 210–220 °C (bomlás közben). Eljárhatunk azonban úgy is, hogy a vizes fázist 2 n sósav oldattal megsavanyítjuk, és az így kapott, gumiszerű terméket etil-acetáttal extraháljuk, az etil-acetátos kivonatot vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. Így tapadós, halványsárga, habszerű termék formájában kapjuk a nyers, szabad savat (azaz a 2. számú vegyületet), op.: 43–102 °C. Kitermelés: 96,5 %. A 3. számú vegyületet 94 % kitermeléssel kapjuk.

Mindkét termék racém keverék, amely az optikailag tiszta enantiomerekre rezolválható: ezek a 3R, 5S és a 3S, 5R izomerek, amelyek közül az előbbi az előnyösebb.

3. példa

(E)-*transz*-6-{2'-[2''-(4'''-Fluor-fenil)-1''-naftil]-etil} 4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-2-on előállítás (4. számú vegyület)

0,223 g 2. számú vegyület 40 ml száraz toluollal készült oldatát 5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, és közben a képződő vizet egy Dean-Stark készülék segítségével folyamatosan eltávolítjuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, majd 10 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és utána vízzel extraháljuk. A toluolos oldatot vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot dietil-éterben oldjuk, és vákuumban, szobahőmérsékleten addig pároljuk, amíg a csapadékkiválás el nem kezdődik. Ekkor az oldatot lehűtjük, és a kivált halványsárga, szilárd terméket petroléterrel mossuk és vákuumban megszáritjuk. Így a cím szerinti termékhez (azaz a 4. számú vegyülethez) jutunk; op.: 152–154 °C.

E termék racém keverék, amely a szokásos módon két optikailag tiszta enantiomerre rezolválható: ezek a 4R,6S és 4S,6R izomerek, amelyek közül az előbbi az előnyösebb. A termék körülbelül 1 % megfelelő *cisz*-racemátot tartalmaz, amely a *transz*-racemáttól például oszlopkromatográfia segítségével különíthető el. A *cisz*-racemát a szokásos módon két optikailag tiszta enantiomerre rezolválható: ezek a 4R,6R és a 4S,6S izomerek. A *cisz*-racemát az 1. számú vegyület *treo*-izomerjének kis mennyiségéből származik, amely az 1. példa 10. lépése során képződik, s mivel nem különítjük el, a 2. példa szerinti, és a 3. példa 1. lépése szerinti eljárásokkal alakítjuk át. A *cisz*-laktontól teljesen mentes *transz*-laktontól olvadáspontja 150–153 °C.

4. példa

Etil *eritro*-3,5-dihidroxi-7-[2'-(4''-fluor-fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-1'-naftil]-heptanoát (5. számú vegyület) előállítása

1. lépés:

Etil 3-oxo-5-hidroxi-7-[2'-(4''-fluor-fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-1'-naftil]-heptanoát előállítása [JJ reakció;(VIb) képletű vegyület]

406 mg (1 mmól) (VIa) képletű vegyület 20 ml jégcettel készült oldatát 40 mg platina-dioxid jelenlétében 51 705 Pa nyomáson, szobahőmérsékleten 3 mmól hidrogén felvételéig hidrogénezzük. Ezután a platina katalizátort szűrővel eltávolítjuk, és a szűrletet

vákuumban szárazra pároljuk. A 397 mg tömegű maradékot kis mennyiségű diklór-metánban feloldjuk, és szilikagéllal készült lemezeken preparatív vékonyréteg-kromatográfiának vetjük alá. Oldószerként diklór-metánt alkalmazunk. A terméket tartalmazó csíkokat etil-acetáttal eluáljuk, az etil-acetátot vákuumban bepároljuk, és így sárga, gumiszerű termék formájában kapjuk az 1. lépés cím szerinti termékét. Kitermelés: 53 %.

10 A termék racém keverék, amely az R és S komponensekre rezolválható.

2. lépés:

15 Etil *eritro*-3,5-dihidroxi-7-[2'-(4''-fluor-fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-1'-naftil]-heptanoát előállítás (a) eljárás; 5. számú vegyület]

Az 1. példa 10. lépése szerint járunk el, kiinduló anyagként azonban a (VIb) képletű vegyületet alkalmazzuk. Így sárga, gumiszerű termék alakjában kapjuk a 4. példa cím szerinti termékét (azaz az 5. számú vegyületet). Kitermelés: 54,8 %.

E termék racém keverék, amely két optikailag tiszta enantiomerre: a 3R,5R és a 3S,5S izomerekre rezolválható, amelyek közül az előbbi az előnyösebb.

5. példa

Etil *eritro*-(E)-3,5-dihidroxi-7-[4'-klór-2'-(4''-fluor-fenil)-1'-naftil]-6-heptanoát (6. számú vegyület) előállítása

1. lépés:

4-Klór-2-naftol előállítása [DA reakció; (CXXIX) képletű vegyület]

35 90 g (0,42 mól) 1,4-diklór-2-naftol, 420 g ón(II)-klorid-dihidrát és 1,5 liter jégcettel készült oldatát körülbelül 80 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, s közben lassú ütemben sósavgázt buborékoltatunk át az oldaton. Ezután a reakcióelegyhez 9 liter jeges vizet adunk, 1 órán át keverjük, a kicsapódott terméket szűrjük, 4 liter vízzel, utána 2 liter petroléterrel mossuk, és előbb levegőn, majd 40 °C hőmérsékleten igen nagy vákuumban 5 órán át szárítjuk. Így az 1. lépés cím szerinti termékét kapjuk, op.: 93–95 °C.

2. lépés:

45 1-Klór-3-metoxi-naftalin előállítása [DB reakció; (CXXX) képletű vegyület]

65,4 g (0,366 mól) 4-klór-2-naftol és 370 ml dimetil-formamid keverékéhez 0–5 °C hőmérsékleten keverés közben 23,2 g (0,414 mól) porított kálium-hidroxidot adunk, utána a reakcióelegyet 0–5 °C hőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd 5 perc alatt 58,8 g (0,414 mól) metil-jodidot adagolunk hozzá, a reakcióelegyet 20–25 °C-ra melegedni hagyjuk, és utána ugyanezen a hőmérsékleten 16 órán át keverjük. Ekkor 2 liter vizet adunk hozzá, és dietil-éterrel extraháljuk. A dietil-étert vákuumban ledesztilláljuk addig, amíg a desztillációs maradék meg nem zavarosodik, s ekkor a maradékhoz petrolétert adunk. Így szilárd termék alakjában kapjuk a 2. lépés cím szerinti termékét, op.: 35–39 °C.

3. lépés:

65 2-Metoxi-4-klór-1-naftaldehid előállítása [DC reakció; (CXXXI) képletű vegyület]

24 g (0,125 mól) 1-klór-3-metoxi-naftalin és 30 g (0,411 mól) dimetil-formamid elegyéhez 20–25 °C hőmérsékleten keverés közben lassan 50 g (0,326 mól) foszforil-kloridot adagolunk. Ezután a reakcióelegyet 16 órán át 80 °C-on keverjük, utána jégfürdőben lehűtjük, és erélyes keverés közben 10 %-os vizes nátronlúgoldat becspegetésével meglúgosítjuk. A csapadékot szűrjük, előbb vízzel, utána petroléterrel mossuk, és levegőn megszártjuk. Így a 3. lépés cím szerinti nyers termékéhez jutunk, op.: 145–160 °C (bomlás közben) (105–145 °C-on zsugorodik).

Elemzés céljára alkalmas terméket úgy kaphatunk, hogy: a) a nyersterméket etil-acetátban oldjuk; b) ehhez az oldathoz petrolétert adunk; c) az oldatot az oldhatatlan kátrányos részről dekantáljuk; d) a b) és c) műveleteket addig ismételjük, amíg a termék kátránymentessé nem válik; e) ekkor további mennyiségű petrolétert adunk hozzá. Az így kapott tiszta termék olvadáspontja 154–157 °C.

4. lépés:

2-Metoxi-4-klór-1-naftoesav előállítása [DE reakció; (XXIIIa) képletű vegyület]

37,2 g (0,169 mól) nyers 2-metoxi-4-klór-1-naftaldehid, 450 ml acetone és 92 ml víz keverékéhez 20–25 °C hőmérsékleten keverés közben 18,6 g (0,175 mól) nátrium-karbonátot adunk. E reakcióelegyhez 2,5 óra alatt keverés közben 40–45 °C hőmérsékleten 27,9 g (0,177 mól) kálium-permanganátot adagolunk, s utána a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük. Ezután 400 ml vizet teszünk hozzá, az elegyet celiten átvezetve szűrjük, a szűrletet 2 n sósavoldattal megsavanyítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos kivonatokot egyesítjük, és három ízben kirázzuk 10 %-os vizes nátrium-karbonát oldattal. A vizes kivonatokot egyesítjük, 2 n sósavoldattal gondosan megsavanyítjuk, és az így kapott csapadékot előbb vízzel, utána petroléterrel mossuk. Így a 4. lépés cím szerinti termékéhez jutunk, op.: 199,5–202 °C.

5.–14. lépések:

E lépéseket az 1. példa 1.–10. lépéseivel hasonlóan hajtjuk végre. Az egyes lépésekben kapott közbenső termékek a következők:

5. lépés:

2-Metoxi-4-klór-1-naftoesav-klorid előállítása [M reakció; (XXVIb) képletű vegyület]

Olajszerű termék.

6. lépés:

2-Metoxi-4-klór-1-naftoesav-N-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amid előállítása [N reakció; (XXVIIIb) képletű vegyület]

Op.: 142–146 °C.

7. és 8. lépés:

2-(2'-Metoxi-4'-klór-1'-naftil)-4,4-dimetil-2-oxazolin és hidrokloridjának az előállítása [O és P reakció; (XXXb) és (XXIXb) képletű vegyületek]

A (XXXb) képletű vegyület olvadáspontja 91–94 °C.

9. lépés:

2-[4'-Klór-2'-(4"-fluor-fenil)-1'-naftil]-4,4-dimetil

-2-oxazolin előállítása [Q reakció; (XXXIIb) képletű vegyület]

Op.: 150–152 °C.

5 A Grignard-reagens előállítására vonatkozóan lásd a 10. példa 7. lépését.

10. lépés:

2-[4'-Klór-2'-(4"-fluor-fenil)-1'-naftil]-3,4,4-trimetil-2-oxazolinium-jodid előállítása [R reakció; (XXXIIIb) képletű vegyület]

Op.: 224–226 °C.

11. lépés:

15 2-(4'-Fluor-fenil)-4-klór-1-naftaldehid előállítása [S reakció; (IVc) képletű vegyület]

Op.: 137–139 °C.

12. lépés:

20 (E)-3-[4'-Klór-2'-(4"-fluor-fenil)-1'-naftil]-2-propenal előállítása [W reakció; (IVd) képletű vegyület]

Op.: 143–147 °C.

13. lépés:

25 Etil (E)-3-oxo-5-hidroxi-7-[4'-klór-2'-(4"-fluor-fenil)-1'-naftil]-6-heptenoát előállítása [A reakció; (VIc) képletű vegyület]

Op.: 87–89 °C.

14. lépés:

30 Etil *eritro*-3,5-dihidroxi-7-[4'-klór-2'-(4"-fluor-fenil)-1'-naftil]-6-heptenoát előállítása (a) eljárás; 6. számú vegyület]

Op.: 121–124 °C.

35 A fő termék (az *eritro*-termék) racém keverék, amely két optikailag tiszta enantiomerre rezolválható: ezek a 3R,5S és a 3S,5R izomerek, amelyek közül az előbbi az előnyösebb. A kis mennyiségű *treo*-termék szintén racém keverék, amely a 3R,5R és 3S,5S izomerekre rezolválható, ezek közül az előbbi az előnyösebb. Nem-sztereoselektív redukció alkalmazása megközelítően egyenlő mennyiségben eredményezi mind a négy sztereoiszomert.

A 14. lépés eredményeként kapott nyers reakcióelegy is tartalmaz *treo*-izomert.

45

6. példa

eritro-(E)-3,5-Dihidroxi-7-[4'-klór-2'-(4"-fluor-fenil)-1'-naftil]-6-hepténsav és nátriumsójának az előállítása (7. és 8. számú vegyület)

50 E vegyületet a 2. példában leírt eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő. Kiinduló anyagként a 6. számú vegyületet alkalmazzuk. A cím szerinti nátriumsó olvadáspontja 201–204 °C (bomlás közben). A szabad sav nyers termék formájában olajszerű, és kis mennyiségű *treo*-vegyületet tartalmaz.

55 A főtermék (az *eritro*-termék) racém keverék, amely két optikailag tiszta enantiomerre rezolválható: ezek a 3R,5S és a 3S,5R izomerek, amelyek közül az előbbi az előnyösebb. A kis mennyiségű *treo*-termék (az úgynevezett „minor” termék) is rezolválható racém keverék: a felbontással kapható enantiomerek a 3R,5R és a 3S,5S izomerek, amelyek közül az előbbi az előnyösebb.

65

7. példa

(E)-transz-4-Hidroxi-6-{2'-[4"-klór-2"-{4''-fluor-fenil)-1"-naftil]-etenil}-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-on előállítása (9. számú vegyület)

E vegyületet a 3. példában leírt eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő, kiinduló anyagként a 7. vegyületet alkalmazzuk. A cím szerinti vegyület olvadáspontja 131–134 °C.

8. példa

(E)-transz-6S-2'-{[2''-(4''-Fluor-fenil)-1"-naftil]-etenil}-4R-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-on (10. számú vegyület) előállítása.

1. lépés:

1-(Hidroxi-metil)-2-(4'-fluor-fenil)-naftalin előállítása [KK reakció; (LIIa) képletű vegyület]

497 g (1,988 mól) 2-(4'-fluor-fenil)-1-naftaldehid és 6,6 liter absz. etanol elegyéhez keverés közben 20–25 °C hőmérsékleten 75 g (1,94 mól) poralakú nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot adagolunk, utána a reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd leszivatással 1 kg (EM-60, 0,069–0,037 mm lyukbőségnek megfelelő finomságú) szilikagélen szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Az így kapott kristályos maradékot szűrőre gyűjtjük, 100 ml 0 °C hőmérsékletű diklór-metánnal mossuk, és utána 1 liter dietil-éterben felvesszük. Az oldatlan maradékot szűrővel eltávolítjuk, és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 500 ml diklór-metánban oldjuk, és az oldatot 0 °C-ra hűtjük. Így kiválik az 1. lépés cím szerinti terméke, op.: 91–93 °C.

2. lépés:

1-(Klór-metil)-2-(4'-fluor-fenil)-naftalin előállítása [LL reakció; (LIIIa) képletű vegyület]

237 g (0,94 mól) 1-(hidroxi-metil)-2-(4'-fluor-fenil)-naftalin 3 liter diklór-metánnal készült oldatához 20–25 °C hőmérsékleten keverés közben nitrogénatmoszférában 45 g (0,378 mól) tionil-klorid és 500 ml diklór-metán oldatát adagoljuk 20 perc alatt, s utána a reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten 16 órán át keverjük. Ekkor további 25 g (0,31 mól) tionil-kloridot adunk hozzá, 2 órán át 20–25 °C hőmérsékleten keverjük, majd 0 °C-ra hűtjük. Igen óvatosan 1 liter 10 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adagolunk hozzá, a szerves fázist elkülönítjük, és a vizes 500 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az így kapott két szerves fázist egyesítjük, 1 liter telített vizes konyhasóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, 1 kg (EM-60, 0,069–0,037 mm lyukbőségnek megfelelő finomságú) szilikagélen átszűrjük, és vákuumban betöményítjük. Így kristályos alakban kapjuk a 2. lépés cím szerinti termékét, op.: 93–95 °C.

3. lépés:

{[2-(4'-Fluor-fenil)-1-naftil]-metil}-trifenil-foszfónium-klorid előállítása [NN reakció; (LIVa) képletű vegyület]

218 g (0,81 mól) 1-(klór-metil)-2-(4'-fluor-fenil)-naftalin, 214 g (0,81 mól) trifenil-foszfín és 4 liter toluol keverékét nitrogénatmoszférában visszafolyatós hűtő alatt 16 órán át forraljuk, utána lehűtjük, vákuumban az eredeti térfogatának körülbelül harmad-

résére betöményítjük, 1 kg (EM-60, 0,069–0,037 mm lyukbőségnek megfelelő finomságú) szilikagélen átszűrjük, és vákuumban szárazra pároljuk. A kristályos maradékhoz 500 ml vízmentes dietil-étert adunk, e keveréket 0 °C-ra hűtjük, a csapadékot szűrőre gyűjtjük, kétszer, összesen 500 ml vízmentes dietil-éterrel mossuk, és vákuumban 70 °C hőmérsékleten 5 órán át szárítjuk. Így színtelen, szilárd formában kapjuk a 3. lépés cím szerinti termékét, op.: 250 °C fölött.

4. lépés:

(E)-4bR-[1',1'-(Dimetil-etil)-difenil-szilil-oxi]-6aS-{2'-[2''-(4''-fluor-fenil)-1"-naftil]-etenil}-2-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán előállítása [OO reakció; (LVia) képletű vegyület]

100 g (0,188 mól) (LIVa) képletű vegyület 1,5 liter száraz tetrahidrofuránnal készült oldatához keverés közben -15 °C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában 5 perc alatt 115,6 ml 1,65 mólos n-hexános n-butil-lítium oldatot (0,191 mól) adagolunk, s utána az elegyet körülbelül 0 °C hűtjük, és 71,5 g (0,179 mól) (LVa) képletű vegyület (olyan (LV) általános képletű vegyület, ahol $\text{O}=\text{OCH}_3$ csoport) 600 ml száraz tetrahidrofuránnal készült oldatát csepegtetjük hozzá körülbelül 20 perc alatt, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét -55 °C és -50 °C között tartjuk. Ezután a reakcióelegyet 16 óra alatt lassan felmelegedni hagyjuk 20–25 °C-ra, s közben folyamatosan nitrogén-atmoszférában keverjük. Ekkor a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük, 1 liter telített vizes ammónium-klorid oldattal elbontjuk, és celiten át megszűrjük. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist két ízben, egyenként 750 ml dietil-éterrel extraháljuk. A három szerves fázist egyesítjük, 1 liter telített vizes konyhasóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. Az olajszerű maradékot 150 ml 2:1 térfogatarányú, diklór-metánból és n-hexánból álló keverékben feloldjuk, és 1 kg (EM-60, 0,069–0,037 mm lyukbőségnek megfelelő finomságú) szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk. Eluáláshoz ugyanezt az oldószert használjuk. A terméket tartalmazó frakciókat – ennek megállapítását vékonyréteg-kromatográfiával végezzük – egyesítjük, és vákuumban szárazra pároljuk. Így gumiszerű, szilárd alakban kapjuk a 4. lépés cím szerinti termékét, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +24,51'$ (diklór-metán, $c=0,01$).

5. lépés:

(E)-4βR-[1',1'-(dimetil-etil)-difenil-szilil-oxi]-6αS-{2'-[2''-(4''-fluor-fenil)-1"-naftil]-etenil}-2-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran előállítása [PP reakció; (LVIIa) képletű vegyület]

2 liter térfogatú, ecetsavat, vizet és tetrahidrofuránt 3:2:4 térfogatarányban tartalmazó elegyben 121 g (0,196 mól) (LVIIa) képletű vegyületet oldunk. Az oldatot keverés közben 65 °C-ra melegítjük, e hőmérsékleten 16 órán át keverjük, utána 20–25 °C-ra hűtjük, és 1,5 liter diklór-metánt adunk hozzá. Az elegyet keverés és hűtés közben mindaddig mossuk telített vizes nátrium-karbonát oldattal, amíg enyhén bázissá nem válik. A szerves fázist elkülönítjük, és a vizes fázist 1 liter diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, telített vizes konyha-

sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton megszártjuk, és vákuumban bepároljuk. Az így kapott, enyhén barnás olajszerű terméket dietil-éter és petroléter 1:1 térfogatarányú elegyében oldjuk, és 1 kg (EM-60, 0,069-0,037 mm lyukbőségnek megfelelő finomságú) szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk. Eluáláshoz ugyanazt az oldószert használjuk. Azokat a frakciókat, amelyek csak a cím szerinti terméket, vagy a cím szerinti terméket csekély mennyiségű más termékkel együtt tartalmazzák – ennek megállapítását vékonyréteg-kromatográfiával végezzük – egyesítjük, és vákuumban bepároljuk. Így gumiszerű, szilárd alakban kapjuk az 5. lépés cím szerinti terméket, $[\alpha]_D^{26} = +5,00'$ (diklór-metán), $c=0,01$).

6. lépés:

(E)-4 β R-[1',1'-(Dimetil-etil)-difenil-szilil-oxi]-6 α S-[2'-[2''-4'''-fluor-fenil]-1''-naftil]-etenil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-on előállítás [QQ reakció; (LVI-IIa) képletű vegyület]

89 g (0,147 mól) (LVIIa) képletű vegyület, 2 liter diklór-metán, 64 g (0,317 mól) piridinium-(klór-kromát) és 60 g 3A molekulszita keverékét 16 órán át 20-25 °C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában keverjük, utána celiten és körülbelül 100 g neutrális alumínium-oxidon árszűrjük. A celitet és az alumínium-oxidot diklór-metánnal több ízben átmoszuk, a szűrletet a mosófolyadékkal egyesítjük, és vákuumban bepároljuk. Az így kapott olajszerű terméket 100 ml diklór-metánban oldjuk, és 800 g (EM-60, 0,069-0,037 mm lyukbőségnek megfelelő finomságú) szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk. Eluáláshoz ugyanazt az oldószert használjuk. Azokat a frakciókat, amelyek csak a cím szerinti terméket, vagy a cím szerinti terméket csekély mennyiségű más termékkel együtt tartalmazzák – ennek megállapítását vékonyréteg-kromatográfiával végezzük – egyesítjük, és vákuumban bepároljuk. Így olajszerű formában jutunk a 6. lépés cím szerinti termékéhez, $[\alpha]_D^{26} = +12,32'$ (metanol, $c=0,0215$).

7. lépés:

(E)-transz-6S-2'-[2''-(4'''-fluor-fenil)-1''-naftil]-etenil]-4R-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-on előállítás [(b) eljárás; 10. számú vegyület]

63 g (0,105 mól) (LVIIIa) képletű vegyület 2,3 liter száraz tetrahydrofuránnal készült oldatához keverés közben 20-25 °C hőmérsékleten 26,3 ml (0,46 mól) jégecetet adunk. Ezután az oldathoz 425 ml 1 mólós tetrahydrofurános tetra(n-butil)-ammónium-fluorid oldatot (0,425 mól) adagolunk, s utána a reakcióelegyet 20-25 °C hőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ekkor 157 g szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot adunk hozzá, a reakcióelegyet 30 percen át keverjük, s utána 800 g (EM-60, 0,069-0,037 mm lyukbőségnek megfelelő finomságú) szilikagélen megszűrjük. A szilikagélt kétszer, egyenként 500 ml dietil-éterrel mossuk, és a mosófolyadékot a szűrlettel egyesítjük. Az így kapott oldatot vákuumban szárazra pároljuk, a maradékhoz 200 ml dietil-étert adunk, és a keveréket 0 °C-ra hűtjük. A viaszszerű, kristályos anyagot kiszűrjük, két ízben, egyenként 100 ml dietil-éterrel mossuk, s utána 300 ml etil-acetátban oldjuk. Ezt az oldatot kétszer, egyenként 500 ml telített vizes

nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és utána telített vizes konyhasóoldattal egyszer mossuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton megszártjuk, és vákuumban eredeti térfogatának körülbelül harmad-részeire bepároljuk. A maradékhoz 100 ml dietil-étert adunk, a keveréket 0 °C-ra hűtjük, a kivált szilárd anyagot szűrjük, és dietil-éterrel kétszer mossuk. Így a 8. példa cím szerinti termékéhez (azaz a 10. számú vegyülethez) jutunk, op.: 184-186 °C, $[\alpha]_D^{26} = +44,31'$ (diklór-metán, $c=0,0058$). Kitermelés: 81,5 %.

9. példa

eritro-(E)-3R,5S-Dihidroxi-7-[2'-(4''-fluor-fenil)-1'-naftil]-6-hepténsav- nátriumsó előállítás (11. számú vegyület)

2,0 g (5,52 mól) 10. számú vegyület 160 ml absz. etanolos oldatához 5,06 ml 1 n vizes nátronlúg-oldatot (5,06 mmól) adunk, s utána a reakcióelegyet 20-25 °C hőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ekkor 50 g nátrium-szulfáton teszünk hozzá, további 1 órán át keverjük, és utána szűrjük. Az így kapott sötét három ízben, egyenként 100 ml dietil-éterrel mossuk, és a mosófolyadékot az etanolos szűrlettel egyesítjük. Ezt az oldatot vákuumban szárazra pároljuk, és a kristályos maradékot kloroformban oldjuk. A kloroformot vákuumban lepároljuk, a maradékhoz 300 ml petrolétert adunk, és az így kapott keveréket 60 órán át tovább keverjük. A kivált szilárd terméket szűrjük, és kétszer petroléterrel mossuk. Így a 9. példa cím szerinti termékéhez jutunk, op.: 215-220 °C (bomlás közben), $[a]_D^{28} = +26,283'$ (metanol, $c=0,0047$).

10. példa

Etil eritro-(E)-3,5-Dihidroxi-7-[1'-(4''-fluor-fenil)-3'-(1''-metil-etil)-2'-naftil]-6-hepteonát (13. számú vegyület) előállítás

1. lépés:

1,3-Dimetoxi-naftalin előállítás [BA reakció; (CXVIa) képletű vegyület]

50 g (0,312 mól) 1,3-dihidroxi-naftalin 250 ml absz. etanollal készült oldatához keverés közben -5 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten egyidejűleg 30-45 perc alatt adagoljuk egyrészt 32,1 g (0,801 mól) nátrium-hidroxid 80,3 ml vízzel készült oldatát, másrészt 96 g (0,763 mól) dimetil-szulfátot. A lúgoldatot kissé gyorsabban adagoljuk, mint a dimetil-szulfátot. Ezután a reakcióelegyet fokozatosan, keverés közben 16 órán át 20-25 °C hőmérsékletre melegedni hagyjuk, s utána az etanolt vákuumban lepároljuk. A maradékhoz vizet adunk, és a keveréket (tercier-butil)-metil-éterrel háromszor extraháljuk. A kivonatokat egyesítjük, 2 n vizes nátrium-karbonát oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton megszártjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. Az olajszerű maradékot Waters Prep-500 típusú, nagynyomású folyadék-kromatografáló berendezés segítségével szilikagélből készített oszlopon kromatografáljuk; az eluáláshoz 5 % etil-acetátot tartalmazó n-hexánt használunk. A cím szerinti terméket tartalmazó frakciókat összegyűjtjük, és vákuumban bepároljuk. Így sárga, olajszerű alakban kapjuk a cím szerinti terméket.

2. lépés:

1,3-Dimetoxi-2-naftoesav előállítás [BC reakció; (CXVIIa) képletű vegyület]

15,04 g (80 mmól) 1,3-dimetoxi-naftalin 250 ml vízmentes dietil-éterrel készült oldatához 0 °C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában keverés közben, lassan 62 ml 1,55 mólos n-hexános n-butil-lítium oldatot (96 mmól) adagolunk, utána a reakcióelegyet 20–25 °C-ra melegedni hagyjuk, s ezt követően 20 órán át nitrogénatmoszférában folytatjuk a keverést ugyanezen a hőmérsékleten. Ezután 30 percen át fölös mennyiségű vízmentes szén-dioxidot buborékoltatunk az elegybe. A reakcióelegyet 20–25 °C hőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd vízzel elbontjuk, és etil-acetáttal kimerítően extraháljuk. Az alkálikus vizes fázist 2 n sósavoldattal 1–2 pH értékig savanyítjuk, s utána etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos kivonatot vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, és szárazra pároljuk. A maradékot igen nagy vákuumban szárítva jutunk a 2. lépés cím szerinti termékéhez, op.: 119–123 °C.

3. lépés:

1,3-Dimetoxi-2-naftoesav-klorid előállítás [BD reakció; (CXVIIIa) képletű vegyület]

E vegyületet az 1. példa 1. lépésében leírt eljárásához hasonlóan állítjuk elő.

4. lépés:

1,3-Dimetoxi-2-naftoesav-N-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amid előállítás [BE reakció; (CXIXa) képletű vegyület]

E vegyületet az 1. példa 2. lépésében leírt eljárásához hasonlóan állítjuk elő.

5. és 6. lépés:

2-(1',3'-Dimetoxi-2'-naftil)-4,4-dimetil-2-oxazolin és hidrokloridjának az előállítás [BF és BG reakciók; (CXXIa) képletű vegyület és hidrokloridja]

E vegyületeket az 1. példa 3. lépésében, illetve 4. lépésében leírt eljárásához hasonlóan állítjuk elő.

7. lépés:

2-[1'-(4"-Fluor-fenil)-3'-metoxi-2'-naftil]-4,4-dimetil-2-oxazolin előállítás [BH reakció; (CXXIIa) képletű vegyület]

7,7 g (0,044 mól) 4-bróm-fluor-benzolt nitrogénatmoszférában cseppenként hozzáadagolunk 1,1 g (0,045 mól) magnéziumforgács, 40 ml száraz tetrahydrofurán és egy jódkristály keverékéhez 65 °C hőmérsékleten, keverés közben. Az adagolást olyan ütemben végezzük, hogy a reakcióelegy külső melegítése nélkül állandó forrásban legyen. Az adagolás befejezése után (körülbelül 30–45 perc) a reakcióelegyet nitrogénatmoszférában másfél órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, s utána lehűtjük. Így a Grignard-reagens oldatát kapjuk. E Grignard-reagens 1 mólos oldatából 18 ml-t keverés közben 20–25 °C hőmérsékleten, nitrogénatmoszférában lassan hozzáadagolunk 4,25 g (14,9 mmól) (CXXIIa) képletű vegyület 80 ml száraz (nátriumról desztillált) tetrahydrofuránnal készült oldatához, s utána a reakcióelegyet 20–25 °C-on nitrogénatmoszférában 16 órán át tovább keverjük, majd jéggel és telített vizes ammónium-klorid oldattal elbontjuk. Az elegyet etil-

acetáttal extraháljuk, a kivonatot vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, és vákuumban kis térfogatra bepároljuk. A maradékot szűrőre gyűjtjük, kis mennyiségű dietil-éterrel, utána kis mennyiségű petroléterrel mossuk, és igen nagy vákuumban megszáritjuk. Így a 7. lépés cím szerinti termékét kapjuk, op.: 169–171 °C.

8. lépés:

2-[1'-(4"-Fluor-fenil)-3'-(1"-metil-etil)-2'-naftil]-4,4-dimetil-2-oxazolin előállítás [BI reakció; (CXXI-Va) képletű vegyület]

1,54 g (4,41 mmól) (CXXIIa) képletű vegyület 90 ml száraz (nátriumról desztillált) tetrahydrofuránnal és 22 ml száraz (molekulaszítán szárított) toluóllal készült oldatához lassú ütemben, keverés közben 20–25 °C hőmérsékleten 13,25 ml 2 mólos dietil-éteres izopropil-magnézium-klorid oldatot (26,5 mmól) adagolunk, s utána a reakcióelegyet előbb 20–25 °C-on 30 percig, majd 70–80 °C-on 18 órán át keverjük. Ekkor ismét 13,25 ml 2 mólos dietil-éteres izopropil-magnézium-klorid oldatot (26,5 mmól) adunk hozzá, és a keverést 20 órán át 70–80 °C hőmérsékleten tovább folytatjuk. Az összes eddigi műveletekben fenntartjuk a nitrogén-atmoszférát. A reakcióelegyet ezután jéggel és telített vizes ammónium-klorid-oldattal elbontjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos kivonatot vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot diklór-metánban oldjuk, ezt az oldatot vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, s utána vákuumban szárazra pároljuk. Az így kapott gumiszzerű terméket körülbelül 10 ml diklór-metánban oldjuk, kis mennyiségű csontszén adunk hozzá, és az oldatot szilikagéllal töltött oszlopon átszűrjük. Eluáláshoz diklór-metánt használunk. A terméket tartalmazó frakciókat – ennek megállapítását vékonyréteg-kromatográfiával végezzük – egyesítjük, és vákuumban szárazra pároljuk. Így sárgászöld, gumiszzerű termék alakjában jutunk a 8. lépés cím szerinti termékéhez.

9. lépés:

2-[1'-(4"-Fluor-fenil)-3'-(1"-metil-etil)-2'-naftil]-3,4,4-trimetil-2-oxazolinium-jodid előállítás [R reakció; (XXXIIIc) képletű vegyület]

E vegyületet az 1. példa 6. lépésében leírt eljárásához hasonlóan állítjuk elő, op.: 233–243 °C (bomlás közben).

10. lépés:

1-(4-Fluor-fenil)-3-(1'-metil-etil)-2-naftaldehid előállítás [S reakció; (IVe) képletű vegyület]

2,35 g (4,67 mmól) (XXXIIIc) képletű vegyület 105 ml száraz (nátriumról desztillált) tetrahydrofuránnal és 42 ml absz. (molekulaszítán szárított) etanóllal készült oldatához keverés közben -30 °C hőmérsékleten nitrogén-atmoszférában 205 mg (9,37 mmól) lítium-[tetrahidrido-borát]-ot adunk, utána a reakcióelegyet nitrogén-atmoszférában -40 °C és -30 °C közötti hőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd 0–5 °C hőmérsékletre melegedni hagyjuk. Ekkor lassan hozzáadagolunk 62 ml 2 n sósavoldatot, utána 2 órán át 70–80 °C hőmérsékleten keverjük, majd 20–25 °C-ra hűtjük, vízzel elbontjuk, és dietil-éterrel kimerítően extraháljuk. Az éteres kivonatot telített vizes

konyhasóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton megszártjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot előbb dietil-éterrel, majd petroléterrel alaposan átdolgozzuk. Az oldatlan, szilárd anyagot kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. Így világos narancssárga színű, tapadós szilárd anyag formájában kapjuk a 10. lépés cím szerinti termékét, op.: 80–90 °C.

11. lépés:

(E)-3-[1'-(4"-Fluor-fenil)-3'-(1"-metil-etil)-2'-naftil]-2- propenal előállítás [W reakció; (IVf) képletű vegyület]

E vegyületet az 1. példa 8. lépésében leírt eljárásához hasonlóan állítjuk elő, op.: 102–105 °C.

12. lépés:

Etil (E)-3-oxo-5-hidroxi-7-[1'-(4"-fluor-fenil)-3'-(1"-metil- etil)-1'-naftil]-6-heptenoát előállítása [A reakció; (VI d) képletű vegyület]

E vegyületet az 1. példa 9. lépésében leírt eljárásához hasonlóan állítjuk elő, op.: 73–76 °C.

13. lépés:

Etil *eritro*-(E)-3,5-dihidroxi-7-[1'-(4"-fluor-fenil)-3'-(1"-metil- etil)-2'-naftil]-6-heptenoát előállítása [(a) eljárás; 13. számú vegyület]

E vegyületet az 1. példa 10. lépésében leírt eljárásához hasonlóan állítjuk elő. A termék sárga, gumi-szerű és habformájú.

A főtermék (az *eritro*-termék) racém keverék, amely két optikailag tiszta enantiomerre rezolválható: ezek a 3R,5S és a 3S,5R izomerek, amelyek közül az előbbi az előnyösebb. A kis mennyiségű („minor”) *treo*-termék, amelynek mennyisége körülbelül 8 %, szintén racém keverék, amely a 3R,5R és a 3S,5S izomerekre rezolválható, ezek közül az előbbi az előnyösebb. Nem- sztereoselektív redukció alkalmazása megközelítően egyenlő mennyiségben eredményezi mind a négy sztereoizomert.

11. példa

eritro-(E)-3,5-Dihidroxi-7-[1'-(4"-fluor-fenil)-3'-(1"-metil-etil)-2'-naftil]- 6-hepténsav és nátriumsójának az előállítása [14. számú vegyület (sav) és 15. számú vegyület (só)]

A 2. példában leírt módszerhez hasonlóan járunk el (a közbelső terméként kapott nátriumsó elkülönítése nélkül).

A főtermék (*eritro*-termék) racém keverék, amely két optikailag tiszta enantiomerre rezolválható: ezek a 3R,5S és a 3S,5R izomerek, amelyek közül az előbbi az előnyösebb. A kis mennyiségű („minor”) *treo*-termék szintén racém keverék, amely a 3R,5R és a 3S,5S izomerekre rezolválható, ezek közül az előbbi az előnyösebb.

12. példa

(E)-*transz*-4-Hidroxi-6-[[2'-(4"-fluor-fenil)-3'-(1"-metil-etil)-2'- naftil]-etenil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-on előállítása (16. számú vegyület)

A 3. példában leírt módszerhez hasonlóan járunk el.

A nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítjuk: szilikagél-lemezeket alkalmazunk,

oldószerként 2 % metanolt tartalmazó diklór-metánt, eluálószerként etil-acetátot használunk. Az etil-acetátos oldatot, vákuumban bepárolva halványsárga hab formájában kapjuk a cím szerinti terméket.

5 Az izomerek elválasztására vonatkozóan lásd a 3. példát.

13. példa

eritro-(E)-3,5-Dihidroxi-7-[1'-(4"-fluor-fenil)-3'-(1"-metil-etil)-2'-naftil]- 6-hepténsav-nátriumsó előállítás (15. számú vegyület)

80 mg (0,2 mmól) 16. számú vegyület 5 ml absz. etanollal készült oldatához 0,19 ml 1 n vizes nátronlúgoldatot adunk, az elegyet 1 órán át 20–25 °C

15 hőmérsékleten keverjük, s utána vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot kloroformban oldjuk, az oldatot vízmentes nátrium-szulfáton megszártjuk, vákuumban szárazra pároljuk, és a lepárlási maradékot igen nagy vákuumban megszártjuk. Így halványsárga hab alakjában kapjuk a cím szerinti terméket. Kitermelés: 100 %.

A főtermék (az *eritro*-termék) racém keverék, amely a 3R,5S és 3S,5R enantiomerekre rezolválható; ezek közül az előbbi az előnyösebb. Az *eritro*-termékben igen csekély mennyiségű *treo*-racemát van jelen, amely utóbbi a 3R,5R és a 3R,5S enantiomerekre rezolválható, ezek közül az előbbi az előnyösebb.

14. példa

Etil *eritro*-(E)-3,5-Dihidroxi-7-[1'-(4"-fluor-fenil)-3'-metil-2'- naftil]-6-heptenoát (17. számú vegyület) előállítás

35 1. és 2. lépés:

1-Metoxi-2-naftoesav [(XXIIIb) képletű vegyület] előállítás

Az 1-hidroxi-2-naftoesavat lényegében az 5. példa 2. lépésében leírt módon dimetilezzük, s az így kapott metil-1-metoxi-2- naftoátot lényegében a 2. példában leírt módon hidrolizáljuk. Így a 2. lépés cím szerinti termékéhez jutunk, op.: 126–128 °C.

45 3.–7. lépések:

2-[1'-(4"-Fluor-fenil)-2'-naftil]-4,4-dimetil-2- oxazolin előállítás [M-Q reakciók; (XXXIIc) képletű vegyület]

E lépéseket az 1. példa 1.–5. lépéséhez hasonlóan hajtjuk végre. Az egyes lépésekben kapott közbelső termékek a következők.

50 4. lépés:

A termék olvadáspontja 95–97 °C.

55 6. lépés:

A termék olvadáspontja 75–78 °C.

7. lépés:

60 A termék [azaz a (XXXIIc) képletű vegyület] olvadáspontja 96–98 °C.

8. lépés:

65 2-[1'-(4"-Fluor-fenil)-3'-metil-2'-naftil]-4,4-dimetil-2-oxazolin előállítás [CA reakció; (XXXII d) képletű vegyület]

7,9 g (24,8 mmól) (XXXIc) képletű vegyület 185 ml vízmentes dietil-éterrel készült oldatához keverés közben 0 °C hőmérsékleten nitrogén-atmoszférában 16,16 ml 1,7 mólos n-hexános n-butil-lítium oldatot (27,5 mmól) csepegtetünk. Ezután a reakcióelegyet 0 °C-on 30 percig keverjük, utána 3,9 g (27,5 mmól) metil-jodidot adunk hozzá, a reakcióelegyet 20–25 °C-ra melegezni hagyjuk, és ezen a hőmérsékleten 20 órán át keverjük, közben a nitrogénatmoszférát állandóan megtartjuk. Ekkor az elegyhez telített vizes konyhasó-oldatot és további mennyiségű dietil-étert adunk, az éteres fázist elkülönítjük, vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, és vákuumban addig pároljuk, amíg meg nem zavarosodik. Ekkor petrolétert adunk hozzá, a csapadékot szűrjük, petroléterrel mossuk, és igen nagy vákuumban megszáritjuk. Így a 8. lépés cím szerinti termékét kapjuk, op.: 125–129 °C.

9.–13. lépések:

Etil *eritro*-(E)-3,5-dihidroxi-7-[1'-(4"-fluor-fenil)-3'-metil-2'-naftil]-6-heptenoát (17. számú vegyület) előállítása

Előbb az 1. példa 6. lépése szerint, utána a 10. példa 10. lépése szerint, s ezt követően az 1. példa 8.–10. lépései szerint járunk el. Az egyes lépésekben kapott közbenső termékek a következők.

10. lépés:

Az első reakcióból elkülönített termék olvadáspontja 115–118 °C.

A második reakció termékének olvadáspontja 104–107 °C.

11. lépés:

A termék olvadáspontja 143–147 °C.

12. lépés:

A termék olvadáspontja 89–92 °C.

13. lépés:

A termék (azaz a 17. számú vegyület) olvadáspontja 121–124 °C.

A főtermék (az *eritro*-termék) racém keverék, amely két optikailag tiszta entantiomerre rezolválható: ezek a 3R,5S és a 3S,5R izomerek, amelyek közül az előbbi ez előnyösebb. Az *eritro*-termékben kis mennyiségű (5 %-nál kevesebb) *treo*-racemát van jelen, amely a 3R,5R és 3S,5S izomerekre rezolválható, ezek közül az előbbi az előnyösebb. Nem-sztereoselektív redukció alkalmazása megközelítően egyenlő mennyiségben eredményezi mind a négy sztereoizomert.

15. példa

eritro-(E)-3,5-Dihidroxi-7-[1'-(4"-fluor-fenil)-3'-metil-2'-naftil]-6-hepténsav- nátriumsó előállítása (18. számú vegyület)

A 2. példában leírt módszerhez hasonlóan járunk el; a nátriumsót elkülönítjük, op.: 222–226 °C (bomlás közben).

A kapott termék *eritro*-komponense, az *eritro*-racemát két optikailag tiszta enantiomerre rezolválható: ezek a 3R,5S és a 3S,5R izomerek, amelyek közül az előbbi az előnyösebb.

Az *eritro*-termék kis mennyiségű (5 %-nál keve-

sebb) *treo*-racemátot tartalmaz, amely a 3R,5R és 3S,5S izomerekre rezolválható; ezek közül az előbbi az előnyösebb.

5 16. példa

Etil *eritro*-(E)-3,5-dihidroxi-7-[3'-etil-1'-(4"-fluor-fenil)-2'-naftil]-6-heptenoát (19. számú vegyület) előállítása

10 1. lépés:

2-[3'-Etil-1'-4-fluor-fenil)-2'-naftil]-4,4-dimetil-2-oxazolin előállítása [CB reakció; (XXXIe) képletű vegyület]

15 E vegyületet a (XXXIb) képletű anyagból kiindulva a 14. példa 8. lépésében leírt eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő, op.: 106–109 °C.

2.–6. lépések:

20 Etil *eritro* (E)-3,5-dihidroxi-7-[3'-etil-1'-(4"-fluor-fenil)-2'-naftil]-6-heptenoát (19. számú vegyület) előállítása

25 Előbb az 1. példa 6. lépése szerint, utána a 10. példa 10. lépése szerint, ezt követően az 1. példa 8.–10. lépései szerint járunk el. Az egyes lépésekben kapott közbenső lépések a következők.

2. lépés:

A termék olvadáspontja 200 °C (bomlás közben).

30 5. lépés:

A termék olvadáspontja 92–98 °C.

6. lépés:

35 A termék (azaz a 19. számú vegyület) olvadáspontja 105–106 °C.

A főtermék (az *eritro*-termék) racém keveréke, amely két optikailag tiszta enantiomerre rezolválható: ezek a 3R,5S és a 3S,5R izomerek, amelyek közül az előbbi ez előnyösebb. Nem-sztereoselektív redukció alkalmazása megközelítően egyenlő mennyiségben eredményezi mind a négy sztereoizomert.

17. példa

45 *eritro*-(E)-3,5-Dihidroxi-7-[1'-(4"-fluor-fenil)-3'-etil-2'-naftil]-6-hepténsav és nátriumsójának az előállítása (20. és 21. számú vegyület)

50 A 2. példában leírt módszerhez hasonlóan járunk el, a közbenső terméként kapott nátriumsó elkülönítése nélkül. Az izomerek elválasztását a 16. példa szerint végezzük. Kitermelés: 95 %.

18. példa

55 (E)-*transz*-4-Hidroxi-6-{2'-[3"-etil-1'"(4"-fluor-fenil)-2"-naftil]-etenil}-3,4,5,6-tetrahidropiran-2-on előállítása (22. számú vegyület)

60 E vegyületet a 3. és 12. példában leírt eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő, op.: 118–122 °C. Az izomerek elkülönítésére vonatkozóan lásd a 3. példát (a *cisz*-racemát mennyisége körülbelül 9 %). Kitermelés: 63 %.

19. példa

65 *eritro*-(E)-3,5-Dihidroxi-7-[1'-4"-fluor-fenil)-3'-etil-2'-naftil]-6-hepténsav- nátriumsó előállítása (21. számú vegyület)

E vegyületet a 22. számú vegyületből kiindulva a 13. példában leírt eljáráshoz hasonlóan állítjuk elő. Kitermelés: 100 %.

A főtermék (az *eritro*-termék) racém keverék, amely a 3R,5S és a 3S,5R enantiomerekre rezolvál-

ható; ezek közül az előbbi az előnyösebb. Az *eritro*-termék kis mennyiségű *treo*-racemátot tartalmaz, amely a 3R,5R és a 3S,5S enantiomerekre rezolválható; ezek közül az előbbi az előnyösebb.

5

I. táblázat

A fentiekben részletesen leírt eljárások segítségével állítottuk elő az I. táblázatban ismertetett (IAa1)-(IAa3) vegyületcsoportokba tartozó vegyületeket

A vegyület sorsz.	R ₁	R ₄	Az R ₄ szubsztituens hordozó R ₅ R _{5a} fenilcsoport helyzete	Az X-Z csoport helyzete	R ₇	Izomer	Op. °C		
1.	H	4-F	H	2	-(E)CH=CH-	1	-C ₂ H ₅	E	114-116°
12.	H	4-F	H	2	-(E)CH=CH-	1	-C ₂ H ₅	4	gumiszerű
enantiomerek									
2.	H	4-F	H	2	-(E)CH=CH-	1	H	E	43-102°
3.	H	4-F	H	2	-(E)CH=CH-	1	Na	E	210-220°
(bomlás közben)									
6.	4-Cl	4-F	H	2	-(E)CH=CH-	1	-C ₂ H ₅	E	121-124°
7.	4-Cl	4-F	H	2	-(E)CH=CH-	1	H	E	olaj
8.	4-Cl	4-F	H	2	-(E)CH=CH-	1	Na	E	201-204°
(bomlás közben)									
11.	H	4-F	H	2	-(E)CH=CH-	1	Na	E (3R,5S)	215-220°
(bomlás közben)									
13.	3-iC ₃ H ₇	4-F	H	1	-(E)CH=CH-	2	-C ₂ H ₅	E	gumiszerű
14.	3-iC ₃ H ₇	4-F	H	1	-(E)CH=CH-	2	H	E	
15.	3-iC ₃ H ₇	4-F	H	1	-(E)CH=CH-	2	Na	E	fpa
17.	3-CH ₃	4-F	H	1	-(E)CH=CH-	2	-C ₂ H ₅	E	121-124°
18.	3-CH ₃	4-F	H	1	-(E)CH=CH-	2	Na	E	222-226°
(bomlás közben)									
19.	3-C ₂ H ₅	4-F	H	1	-(E)CH=CH-	2	-C ₂ H ₅	E	101-106°
20.	3-C ₂ H ₅	4-F	H	1	-(E)CH=CH-	2	H	E	olaj
21.	3-C ₂ H ₅	4-F	H	1	(E)-CH=CH-	2	Na	E	230°
(bomlás közben)									
23.	H	4-F	H	2	-CH ₂ CH ₂ -	1	-C ₂ H ₅	E	gumiszerű
24.	H	4-F	H	2	-CH ₂ CH ₂ -	1	Na	E	180-190°
25.	H	4-F	H	2	-CH ₂ CH ₂ -	1	H	E	szilárd, habszerű
26.	4-Cl	4-F	H	2	-(E)CH=CH-	1	K	E	
27.	4-CH ₃	4-F	H	2	-(E)CH=CH-	1	-C ₂ H ₅	E	
28.	4-CH ₃	4-F	H	2	-(E)CH=CH-	1	Na	E	
29.	4-CH ₃	4-F	H	2	-(E)CH=CH-	1	H	E	
30.	3-CH ₃	4-F	H	1	-(E)CH=CH-	2	K	E	
31.	3-CH ₃	4-F	H	1	-(E)CH=CH-	2	H	E	
32.	3-CH ₃	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -	2	-C ₂ H ₅	E	
33.	3-CH ₃	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -	2	Na	E	
34.	3-CH ₃	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -	2	H	E	
35.	1-CH ₃	4-F	H	3	-(E)CH=CH-	2	-C ₂ H ₅	E	
36.	1-CH ₃	4-F	H	3	-(E)CH=CH-	2	K	E	
37.	1-CH ₃	4-F	H	3	-(E)CH=CH-	2	H	E	
38.	1-CH ₃	4-F	H	3	-CH ₂ CH ₂ -	2	-CH ₃	E	
39.	1-CH ₃	4-F	H	3	-CH ₂ CH ₂ -	2	Na	E	
40.	1-CH ₃	4-F	H	3	-CH ₂ CH ₂ -	2	H	E	
41.	H	H	H	2	-(E)CH=CH-	1	-C ₂ H ₅	E	
42.	H	H	H	2	-(E)CH=CH-	1	K	E	
43.	H	H	H	2	-(E)CH=CH-	1	H	E	
47.	H	4-F	H	1	-(E)CH=CH-	2	-C ₂ H ₅	E	olajszerű

A vegyület sorsz.	R ₁	R ₄	R ₅ R _{5a}	Az R ₄ szubsztituens hordozó fenilcsoport helyzete	-X-	Az X-Z csoport helyzete	R ₇	Izomer	Op. °C
48.	H	4-F	H	1	-(E)CH=CH-	2	Na	E	>220 °C. (bomlás közben)
49.	H	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -	2	-C ₂ H ₅	E	olajszerű
50.	H	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -	2	Na	E	>190 °C (bomlás közben)
51.	H	4-F	H	3	-(E)CH=CH-	2	-C ₂ H ₅	E	gumiszerű
52.	H	4-F	H	3	-(E)CH=CH-	2	H	E	szilárd, habszerű
53.	H	4-F	H	3	-(E)CH=CH-	2	Na	E	225–230° (bomlás közben)

II. táblázat

A fentiekben részletesen leírt eljárások segítségével állítottuk elő a II. táblázatban ismertetett, (IAb1)-(IAb3) vegyületcsoportokba tartozó vegyületeket

A vegyület sorsz.	R ₁	R ₄	R ₅ R _{5a}	Az R ₄ szubsztituens hordozó fenilcsoport helyzete	-X-	Az X-Z csoport helyzete	Izomer	Op. °C
4.	H	4-F	H	2	-(E)CH=CH-	1	<i>transz</i>	152–154 (kimutatható mennyiségben nem tartalmaz <i>cisz</i> -izomert) 153–156 °C
9.	4-Cl	4-F	H	2	-(E)CH=CH-	1	<i>transz</i>	131–134°
10.	H	4-F	H	2	-(E)CH=CH-	1	<i>transz</i> (6S,4R)	184–186°
16.	3- <i>i</i> C ₃ H ₇	4-F	H	1	-(E)CH=CH-	2	<i>transz</i>	hab
22.	3-C ₂ H ₅	4-F	H	1	-(E)CH=CH-	2	<i>transz</i>	118–122°
54.	H	4-F	H	2	-CH ₂ CH ₂ -	1	<i>transz</i>	szilárd, habszerű
55.	4-CH ₃	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	<i>transz</i>	
56.	3-CH ₃	4-F	H	1	(E)CH=CH	2	<i>transz</i>	
57.	3-CH ₃	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -	2	<i>transz</i>	
58.	1-CH ₃	4-F	H	3	(E)CH=CH	2	<i>transz</i>	
59.	1-CH ₃	4-F	H	3	-CH ₂ CH ₂ -	2	<i>transz</i>	
60.	H	H	H	2	(E)CH=CH	1	<i>transz</i>	
62.	H	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	<i>cisz</i>	143–146°C
63.	H	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	keverék 53 % <i>cisz</i> 47 % <i>transz</i>	134–137°C
64.	H	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -	2	<i>transz</i>	olajszerű
65.	H	4-F	H	3	(E)CH=CH	2	<i>transz</i>	szilárd, habszerű

III. táblázat

A fentiekben részletesen leírt eljárások segítségével állítottuk elő a III. táblázatban ismertetett, (IBa1)-(IBa3) vegyületcsoportokba tartozó vegyületeket

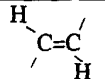
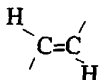
A vegyület sorsz.	R ₁	R ₄	R ₅ R _{5a}	Az R ₄ szubsztituens hordozó fenilcsoport helyzete	-X-	Az X-Z csoport helyzete	R ₇	Izomer	Op. °C
65.	H	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	C ₂ H ₅	E	gumiszerű
66.	H	4-F	H	2	-CH ₂ CH ₂ -	1	K	E	
67.	H	4-F	H	2	-CH ₂ CH ₂ -	1	H	E	
68.	H	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	C ₂ H ₅	E	gumiszerű

A vegyület sorsz.	R ₁	R ₄	R ₅ R _{5a}	Az R ₄ szubsztituenst hordozó fenilcsoport helyzete	-X-	Az X-Z csoport helyzete	R ₇	Izomer	Op. °C
69.	H	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	Na	E	220–225°C (bomlás közben)
70.	H	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	H	E	
71.	4-Cl	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	C ₂ H ₅	E	
72.	4-Cl	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	K	E	
73.	4-Cl	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	H	E	
74.	4-CH ₃	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	C ₂ H ₅	E	
75.	4-CH ₃	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	Na	E	
76.	4-CH ₃	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	H	E	
77.	3-CH ₃	4-F	H	1	(E)CH=CH	2	C ₂ H ₅	E	
78.	3-CH ₃	4-F	H	1	-(E)CH=CH-	2	K	E	
79.	3-CH ₃	4-F	H	1	-(E)CH=CH-	2	H	E	
80.	3-CH ₃	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -	2	-C ₂ H ₅	E	
81.	3-CH ₃	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -	2	Na	E	
82.	3-CH ₃	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -	2	H	E	
83.	1-CH ₃	4-F	H	3	-(E)CH=CH-	2	-C ₂ H ₅	E	
84.	1-CH ₃	4-F	H	3	-(E)CH=CH-	2	K	E	
85.	1-CH ₃	4-F	H	3	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	2	H	E	
86.	1-CH ₃	4-F	H	3	-CH ₂ CH ₂ -	2	-C ₂ H ₅	E	
87.	1-CH ₃	4-F	H	3	-CH ₂ CH ₂ -	2	Na	E	
88.	1-CH ₃	4-F	H	3	-CH ₂ CH ₂ -	2	H	E	
89.	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	1	-C ₂ H ₅	E	
90.	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	1	K	E	
91.	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	1	H	E	
95.	H	4-F	H	3	-(E)CH=CH-	2	-C ₂ H ₅	E	gumiszertű
96.	H	4-F	H	3	-(E)CH=CH-	2	H	E	szilárd, habszertű
97.	H	4-F	H	3	-(E)CH=CH-	2	Na	E	215–230°C (bomlás közben)

IV. táblázat

A fentiekben részletesen leírt eljárások segítségével állítottuk elő a IV. táblázatban ismertetett, (IBb1)-(IBb3) vegyületcsoportokba tartozó vegyületeket

A vegyület sorsz.	R ₁	R ₄	R ₅ R _{5a}	Az R ₄ szubsztituenst hordozó fenilcsoport helyzete	-X-	Az X-Z csoport helyzete	Izomer	Op. °C
98.	H	4-F	H	2	-CH ₂ CH ₂ -	1	<i>transz</i>	188–191°C
99.	H	4-F	H	2	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	1	<i>transz</i>	
100.	4-Cl	4-F	H	2	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	1	<i>transz</i>	
101.	4-CH ₃	4-F	H	2	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	1	<i>transz</i>	

A vegyület sorsz.	R ₁	R ₄	R ₅ R _{5a}	Az R ₄ szubsztituenst hordozó fenilcsoport helyzete	-X-	Az X-Z csoport helyzete	Izomer	Op. °C
102.	3-CH ₃	4-F	H	1		2	<i>transz</i>	
103.	3-CH ₃	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -	2	<i>transz</i>	
104.	1-CH ₃	4-F	H	3		2	<i>transz</i>	
105.	1-CH ₃	4-F	H	3	-CH ₂ CH ₂ -	2	<i>transz</i>	
106.	H	H	H	2	-(E)CH=CH-	1	<i>transz</i>	
107.	H	3-CH ₃	4-OCH ₃	2	-CH ₂ -	1	<i>transz</i>	
108.	H	4-F	H	2	-(E)CH=CH-	1	<i>cisz</i>	
109.	H	4-F	H	3	-(E)CH=CH-	2	<i>transz</i>	szilárd, habszerű
110.	H	4-F	H	2	-(E)CH=CH-	1	<i>transz</i>	168–172°C

Magyarázat az I. és III. táblázathoz: E=*eritro*-racemát (két sztereoizomer, ha erre vonatkozóan külön megjegyzést nem teszünk).

Magyarázat a II. és IV. táblázathoz: A *cisz*- és *transz*- megjelölés a laktongyűrű 4-es helyzetében lévő hidrogénatom és 6-os helyzetében lévő hidrogénatom egymáshoz viszonyított térállására vonatkozik (racemátok, ha külön megjegyzést nem teszünk).

A vegyület sorsz.	R ₁	R ₄	R ₅ R _{5a}	Az R ₄ szubsztituenst hordozó fenilcsoport helyzete	-X-	Az X-Z csoport helyzete	R ₇	Izomer	Op. °C
111.	3-CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	1	(E)-CH=CH	2	-C ₂ H ₅	E	olaj
112.	3-CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	1	(E)-CH=CH	2	Na	E	>230°
113.	3-CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	1	(E)-CH=CH	2		<i>transz</i>	53–56°
114.	3-CH ₃	H	H	1	(E)-CH=CH	2	-C ₂ H ₅	E	mézagyszerű

A 23–25., 32–34., 38–40., 44–46., 49., 50., 66., 67., 80–82., 86–88. és 92–94. számú vegyületek mindegyikének főkomponense az *eritro*-racemát, amely két enantiomerre, a 3R,5R és a 3S,5S izomerekre rezolválható. A kisebb mennyiségben jelen lévő („minor”) komponens (amelynek mennyisége általában körülbelül 1–15 %) minden egyes példában a megfelelő *treo*-racemát, amely elkülöníthető, és a 3R,5S és a 3S,5R izomerekre rezolválható. Ha azonban az a) eljárásban a 3-oxo-csoport 3-hidroxi-csoporttá való redukcióját nem-sztereoselektív módszerrel végezzük, akkor az így kapott keverék mind a négy sztereoizomert megközelítően egyenlő mennyiségben tartalmazza. Előnyösek a 3R,5R és a 3R,5S izomerek, valamint azok a racemátok, amelyeknek egyik alkotórésze e két enantiomer egyike, azaz a 3R,5R-3S,5S és a 3R, 5S-3S,5S racemátok, amelyek közül a 3R,5R izomer és a 3R,5R-3S,5S racemát az előnyösebb.

A 26–31., 35–37., 41–43., 47., 48., 51–53., 68–79., 83–85., 89–91. és 95–97. számú vegyületek mindegyikének főkomponense szintén az *eritro*-racemát, amely két optikailag tiszta enantiomerre rezolválható: ezek a 3R,5S és a 3S,5R izomerek. A kisebb mennyiségben jelen lévő („minor”) komponens

(amelynek mennyisége általában körülbelül 1–15 %) minden egyes példában a megfelelő *treo*-racemát, amely elkülöníthető, és a 3R,5R és a 3S, 5S izomerekre rezolválható. Ha azonban az a) eljárásban a 3-oxo-csoport 3-hidroxi-csoporttá való redukcióját nem-sztereoselektív módszerrel végezzük, akkor az így kapott keverék mind a négy sztereoizomert megközelítően egyenlő mennyiségben tartalmazza. Előnyösek a 3R,5R és a 3R,5S izomerek, valamint azok a racemátok, amelyeknek egyik alkotórésze e két enantiomer egyike, azaz a 3R,5R-3S,5S és a 3R,5S-3S,5R racemátok, amelyek közül a 3R,5S izomer és a 3R,5S-3S,5R racemát az előnyösebb.

Az 54., 57., 59., 61., 64., 98., 103., 105. és 107. számú vegyületek mindegyikének főkomponense a *transz*-racemát, amely két optikailag tiszta enantiomerre rezolválható: ezek a 4R,6R és a 4S,6S izomerek. A kisebb mennyiségben jelen lévő („minor”) komponens (amelynek mennyisége általában körülbelül 1–15 %) minden egyes példában a megfelelő *cisz*-racemát, amely elkülöníthető, és a 4R,6S és 4S,6R izomerekre rezolválható. Ha az e) eljárás során a négy sztereoizomer karbonsavat megközelítően azonos mennyiségben tartalmazó keveréket alkalmazunk, akkor a négy sztereoizomer laktont megközelítően azo-

nos mennyiségben tartalmazó keverékhez jutunk. Előnyösek a 4R, 6R és a 4R,6S izomerek, valamint azok a racémátok, amelyeknek egyik alkotórésze e két enantiomer egyike; ezek közül a 4R,6R izomer és a 4R,6R-4S,6S racémát az előnyösebb.

Az 5., 56., 58., 60., 65., 99–102., 104., 106., 109. és 110. számú vegyületek mindegyikének főkomponense a *transz*-racémát, amely két optikailag tiszta enantiomerre rezolválható: ezek a 4R, 6S és a 4S,6R izomerek. A kisebb mennyiségben jelen lévő („minor”) komponens (amelynek mennyisége általában körülbelül 1–15 %) minden egyes példában a megfelelő *cisz*-racémát, amely elkülöníthető, és a 4R,6R és a 4S,6S izomerekre rezolválható. Ha az e) eljárás során a négy sztereoizomer karbonsavat megközelítően azonos mennyiségben tartalmazó keveréket alkalmazunk, akkor a négy sztereoizomer laktont megközelítően azonos mennyiségben tartalmazó keverékhez jutunk, így például a 63. számú vegyület esetében. Előnyösek a 4R,6R és a 4R,6S izomerek, valamint azok a racémátok, amelyeknek egyik alkotórésze e két enantiomer egyike; ezek közül a 4R,6S izomer és a 4R,6S- 4S,6R racémát az előnyösebb.

A 62. és 108. számú vegyületek főkomponense a *cisz*-racémát, amely két optikailag tiszta enantiomerre rezolválható: ezek a 4R,6R és a 4S,6S izomerek. A kisebb mennyiségben jelen lévő („minor”) komponens (amelynek mennyisége általában 1–15 %) minden egyes példában a megfelelő *transz*-racémát, amely elkülöníthető, és a 4R,6S és a 4S,6R izomerekre rezolválható. Az előnyös izomerek ugyanazok, amelyeket a fentiekben megjelöltünk.

A példákban leírt összes olyan vegyület, ahol R₇ valamilyen kationt jelent, a szokásos módon átalakítható a megfelelő szabad savvá vagy olyan – egyébként azonos – vegyületekké, ahol R₇ egy másik M csoportot jelent.

A példákban a „vákuum” a vízszugár-szivattyúval létrehozható, csökkentett nyomást jelenti. Ha egy oldat esetében az oldószert külön nem említjük, akkor vízről van szó. Az oldószerkeverékek összetételét térfogatarányban adjuk meg.

Az alábbiakban megadjuk az előzőekben említett vegyületek mágneses magrezonancia-színképeinek adatait. Ha külön megjegyzést nem teszünk, akkor az adatok 200 MHz-on felvett NMR színképekre vonatkoznak. A kémiai eltolódások ppm-ben, tetrametil-szilánra mint belső standardra vonatkoztatva értendők.

Rövidítések

s=szingulett
d=dublett
dd=egy dublett dublettje
t=triplett
q=kvartett
m=multipllett
br=széles
bm=széles multipllett
bs=széles szingulett

A vegyület
sorszám

2. CDCl₃: (90 MHz); 1.59(m, 2H); 2.53(d, 2H, J=2.5 Hz); 4.24(m, 1H); 4.52(m, 1H); 5.62(m, 1H); 6.83(m, 1H); 7.23(m, 7H); 7.79(m, 2H); 8.13(m, 1H).

A vegyület
sorszám

5. CDCl₃: 1.23(t, 3H, J=1.5 Hz); 1.42(m, 6H); 1.8(m, 2H); 2.4(m, 2H); 2.8(m, 4H); 3.12(m, 2H); 3.78(m, 2H); 4.16 (q, 2H, J=1.5 Hz); 7.15(m, 4H); 7.52(m, 1H); 7.82(m, 1H).
12. CDCl₃: 1.28(t, 3H, J=1.5 Hz); 1.6(m, 2H); 2.43(m, 2H); 2.95(br, 2H); 4.2(q, 2H, J=1.5 Hz); 4.2(br, 1H); 4.51 (br, 1H); 5.65(m, 1H); 6.9(dd, 1H, J=3 and 3 Hz); 7.07(t, 2H, J=1.5 Hz); 7.41(m, 5H); 7.82(m, 2H); 8.17(m, 1H).
13. CDCl₃: 1.31(m, 1H); 2.41(m, 2H); 2.88(s, 1H); 3.32 (m, 1H); 3.61(s, 1H); 4.09(m, 1H); 4.19(q, 2H, J=1 Hz); 4.33 (m, 1H); 5.28(m, 1H); 6.54(d, 1H, J=2 Hz); 7.23(m, 7H); 7.77 (m, 2H).
14. CDCl₃: 1.3(m, 8H); 2.49(d, 2H); 3.3(m, 1H); 3.57 (bm, 1H); 4.12(bm, 2H); 4.36(m, 1H); 5.3(dd, 1H, J=1.5 Hz); 6.56(d, 1H, J=3 Hz); 7.25(m, 8H); 7.78(m, 2H).
15. D₂O: 0.9(m, 7H); 1.27(m, 1H); 2.03(m, 2H); 3.0(m, 1H); 3.43(m, 1H); 3.97(m, 1H); 4.9(m, 1H); 6.29(d, 1H, J=2 Hz); 6.72 (m, 7H); 7.26(m, 2H);
16. CDCl₃: 1.3(m, 6H); 1.45(bm, 2H); 1.82(bs, 1H); 2.61 (m, 2H); 3.3(m, 1H); 4.12(m, 1H); 5.1(m, 1H); 5.31(dd, 1H, J=1Hz); 6.64(d, 1H, J=2.5 Hz); 7.25(m, 7H); 7.78(m, 2H).
18. CD₃SOCD₃: 1.1(m, 2H); 1.85(m, 2H); 2.5(s, 3H); 3.5(m, 1H); 4.1(m, 1H); 5.4(q, 1H, J=1.25 Hz); 6.3(d, 1H, J=3.5 Hz); 7.3(m, 7H); 7.83(m, 2H).
21. CDCl₃+CD₃OD: 1.25(m, 2H); 1.35(t, 3H, J=1.5 Hz) 2.25(m, 2H); 2.89(q, 2H, J=1.5 Hz); 3.88(m, 1H); 4.27(m, 1H); 5.39(q, 1H, J=1.5 Hz); 6.52(d, 1H, J=3 Hz); 7.25(m, 5H); 7.72(m, 4H).
23. CDCl₃: 1.29(t, 3H, J=1.5 Hz); 1.80(m, 4H); 2.43(m, 2H); 3.13(m, 2H); 3.92(m, 2H); 4.20(q, 2, J=1.5 Hz); 7.25 (m, 5H); 7.56(t, 2H, J=1.5 Hz); 7.75(d, 1H, J=1.5 Hz); 7.90(d, 1H, J=1.5 Hz); 8.17(m, 1H).
25. CDCl₃: 1.45(m, 2H); 1.80(m, 2H); 2.45(m, 2H); 3.10 (m, 2H); 3.95(bm, 2H); 7.6(bm, 10H).
47. CDCl₃: 1.26(t, 3H, J=1.5 Hz); 1.75(m, 2H); 2.49(d, 2H, J=1.33 Hz); 3.13(d, 1H, J=0.5 Hz); 3.66(d, 1H, J=0.5 Hz); 4.17(q, 2H, J=1.5 Hz); 4.25(m, 1H); 4.45(m, 1H); 6.23(dd, 1H, J=1.5 and 2 Hz); 6.47(d, 1H, J=3.5 Hz); 7.25(m, 4H); 7.4 (m, 3H); 7.8(m, 3H).
49. CDCl₃: 1.23(t, 3H, J=1.5 Hz); 1.40(m, 2H); 1.65(m, 2H); 2.41(d, 2H, J=1.5 Hz); 2.60(m, 2H); 3.25(d, 1H, J=0.5 Hz); 3.70(d, 1H, J=0.5 Hz); 3.75(m, 1H); 4.15(q, 2H, J=1.5 Hz); 4.2(m, 1H); 7.3(m, 8H); 7.83(m, 2H).
51. CDCl₃: 1.27(t, 3H, J=1.5 Hz); 1.72(m, 2H); 2.5(d, 2H, J=1.5 Hz); 3.22(s, 1H); 3.69(s, 1H); 4.15(q, 2H, J=1.5 Hz); 4.27(m, 1H); 4.51(m, 1H); 6.22(dd, 1H, J=3 and 1.5 Hz); 6.61(d, 1H, J=3 Hz); 7.11(t, 2H, J=2 Hz); 7.38(m, 4H); 7.67 (s, 1H); 7.78(m, 2H); 7.97(s, 1H).
52. CDCl₃: 1.73(m, 2H); 2.55(d, 2H, J=1.5 Hz); 4.3(m, 1H); 4.5(m, 1H); 6.2(dd, 1H, J=3 and 1.5 Hz); 6.6(d, 1H, J=3 Hz); 7.1(m, 2H);

A vegyület
sorszám

- 7.4(m, 4H); 7.66(s, 1H); 7.78(m, 2H); 7.97 (s, 1H).
54. CDCl₃: 1.82 (m, 4H); 2.67(m, 2H); 3.05(m, 1H); 3.26(m, 1H); 4.32(m, 1H); 4.61(m, 1H); 7.10(m, 2H); 7.28(m, 3H); 7.51(m, 2H); 7.72 (d, 1H, J=1.5 Hz); 7.86(m, 1H); 8.11(d, 1H, J=1.5 Hz).
64. CDCl₃: 1.7(m, 2H); 1.7(m, 2H); 1.75(s, 1H); 2.7(m, 2H); 2.7(m, 2H); 4.35(m, 1H); 4.56(m, 1H); 7.3(m, 8H); 7.85 (d, 2H).
65. CDCl₃: 2.0(m, 2H); 2.71(m, 2H); 4.41(m, 1H); 5.29 (m, 1H); 6.23(dd, 1H, J=3 and 1.5 Hz); 6.7(d, 1H, J=3 Hz); 7.13 (m, 2H); 7.41(m, 4H); 7.68(s, 1H); 7.79(m, 2H); 7.98(s, 1H).
68. CDCl₃: 1.3(t, 3H, J=1.5 Hz); 1.75(m, 6H); 2.43(m, 2H); 2.78(m, 4H); 4.18(m, 3H); 4.37(m, 1H); 5.25(dd, 1H, J=3 and 1.5 Hz); 6.5(d, 1H, J=3 Hz); 7.02(m, 3H); 7.22(m, 3H).
95. CDCl₃: 1.24(t, 3H, J=1.5 Hz); 1.76(m, 6H); 2.5(m, 2H); 2.8(m, 4H); 4.17(m, 3H); 4.14(m, 1H); 6.06(dd, 1H, J=3 and 1.5 Hz); 6.5(d, 1H, J=3 Hz); 7.1(m, 6H).
96. CDCl₃: 1.83(m, 6H); 2.69(m, 6H); 4.26(m, 1H); 4.43 (m, 1H); 6.06(m, 1H); 6.52(m, 1H); 7.12(m, 6H).
109. CDCl₃: 1.96(m, 6H); 2.73(m, 6H); 4.4(m, 1H); 5.22 (m, 1H); 6.1(dd, 1H, J=3 and 1.5 Hz); 6.57(d, 1H, J=3 Hz); 7.17 (m, 6H).
111. CDCl₃: 1.30(t, 3H); 1.45(m, 2H); 2.35(s, 6H); 2.42 (m, 2H); 2.50(s, 3H); 3.65(bm, 1H); 4.10(bm, 1H); 4.15(m, 1H); 4.20(q, 2H); 4.35(m, 1H); 5.45(dd, 1H); 6.50(d, 1H); 6.85(d, 2H); 7.0(bs, 1H); 7.35(m, 3H); 7.75(m, 2H).
114. CDCl₃: 1.30(m, 5H); 2.39(m, 2H); 2.49(s, 3H); 2.67 (s, 1H); 3.56(s, 1H); 4.07(B, 1H); 4.18(m, 2H); 4.29(B, 1H); 5.36(dd, 1H); 6.48(d, 1H); 7.23(m, 4H); 7.38(m, 4H); 7.67(s, 1H); 7.76(t, 1H).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására – ahol a két R₀ csoport együttesen egy -(CH₂)₄- vagy egy -CH=CH-CH=CH- csoportot jelent;
R₁ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport;
R₄ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil- vagy trifluor-metil-csoport;
R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport;
R_{5a} jelentése hidrogénatom vagy 1–2 szénatomos alkilcsoport;

X jelentése -(CH₂)_n- vagy (E)-CH=CH- csoport, ahol n értéke 1, 2 vagy 3;

Z jelentése (IIa) vagy (IIb) képletű csoport, amelyben R₇ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy az

X-Z csoport és az R₄ szubsztituenst hordozó fenilcsoport egymáshoz képest orto-helyzetet foglalnak el –

azzal jellemezve, hogy

- 10 a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben Z jelentése olyan (IIa) általános képletű csoport, ahol R₇ 1–4 szénatomos alkilcsoport, egy (VI) általános képletű vegyületet – ahol BR⁻ (Ia) általános képletű csoportot jelent, amelyben R₀, R₁, R₄, R₅, R_{5a}, R₇ és X jelentése a fentiekben meghatározott – redukálunk,

15 b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására,

- 20 amelyekben X jelentése $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$ csoport, egy (LVIII)

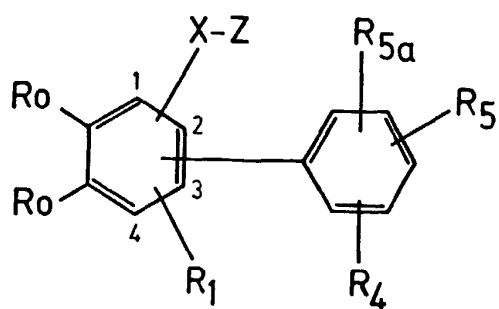
általános képletű vegyületből – ahol BR⁻ jelentése a fentiekben meghatározott, és Pro jelentése valamilyen védőcsoportot, előnyösebb difenil-t-butil-szilil-csoport – a védőcsoportot enyhe körülmények között, szilil védőcsoport esetén célszerűen fluorid-tartalmú reagenssel eltávolítjuk,

- 25 majd kívánt esetben a kapott észter vagy lakton alakjában levő (I) általános képletű vegyületet hidrolizáljuk, vagy kívánt esetben egy szabad sav alakjában levő (I) általános képletű vegyületet észterezünk vagy laktonná alakítunk, és ha szabad karboxilcsoport van jelen, akkor az így kapott vegyületet szabad sav vagy annak valamilyen sója alakjában elkülönítjük.

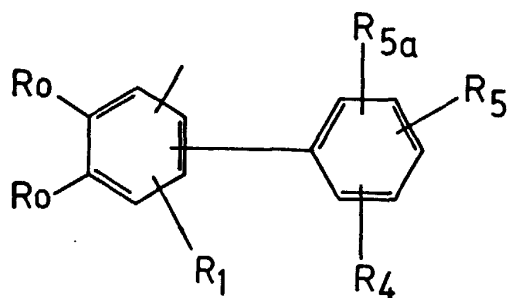
- 35 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy egy észter vagy lakton alakjában lévő (I) képletű vegyületet hidrolizálunk, vagy egy szabad sav alakjában lévő (I) képletű vegyületet észterezünk vagy laktonná alakítunk, és ha szabad karboxilcsoport van jelen, akkor az így kapott vegyületet szabad sav vagy annak valamilyen sója alakjában elkülönítjük.

- 40 3. Eljárás a koleszterin bioszintézisét gátló, magas vérlipidszint (hiperlipoproteinémia) és ateroszklerózis kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy annak fiziológiai körülmények között hidrolízisre hajlamos, fiziológiai szempontból elfogadható valamilyen észterét, d-laktonját vagy sóját a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő és segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

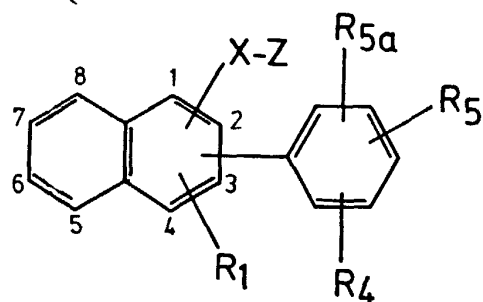
11/1



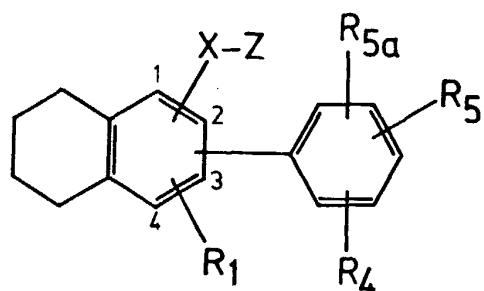
(I)



(Ia)

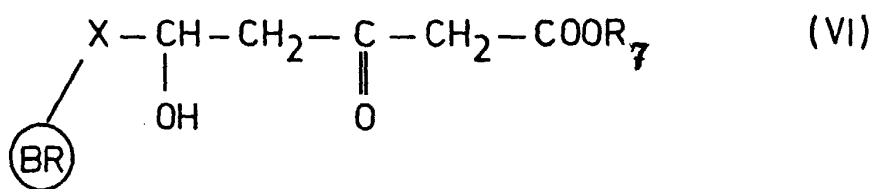
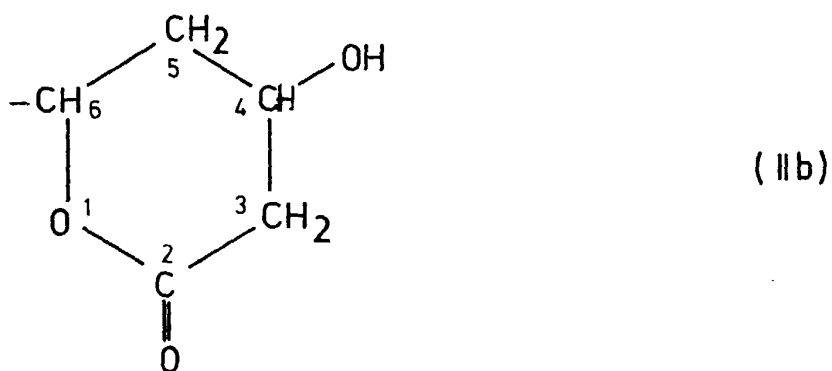
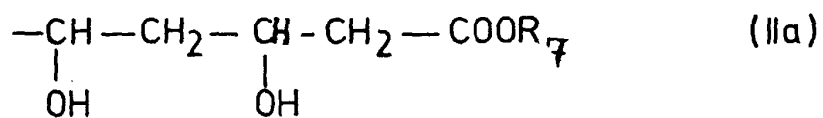
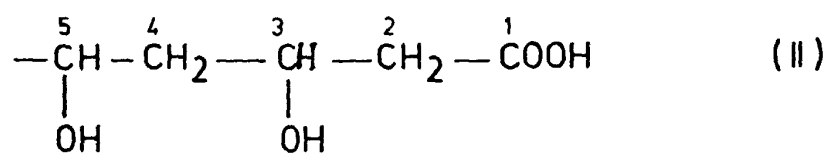


(IA)

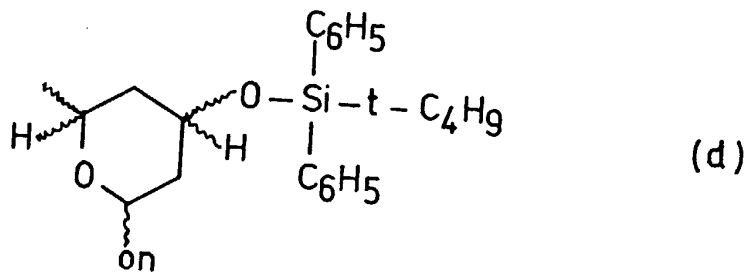
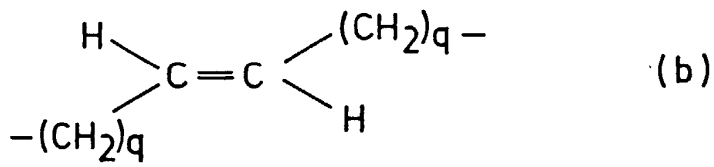
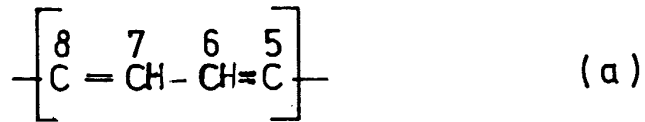
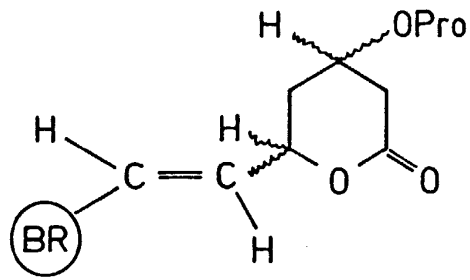


(IB)

11/2

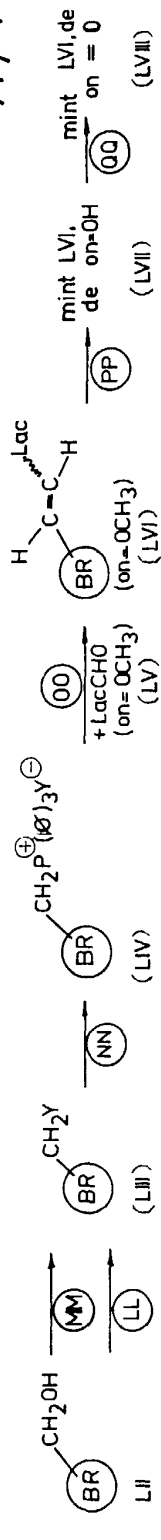


11/3

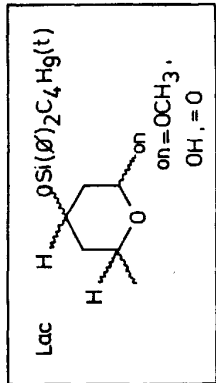
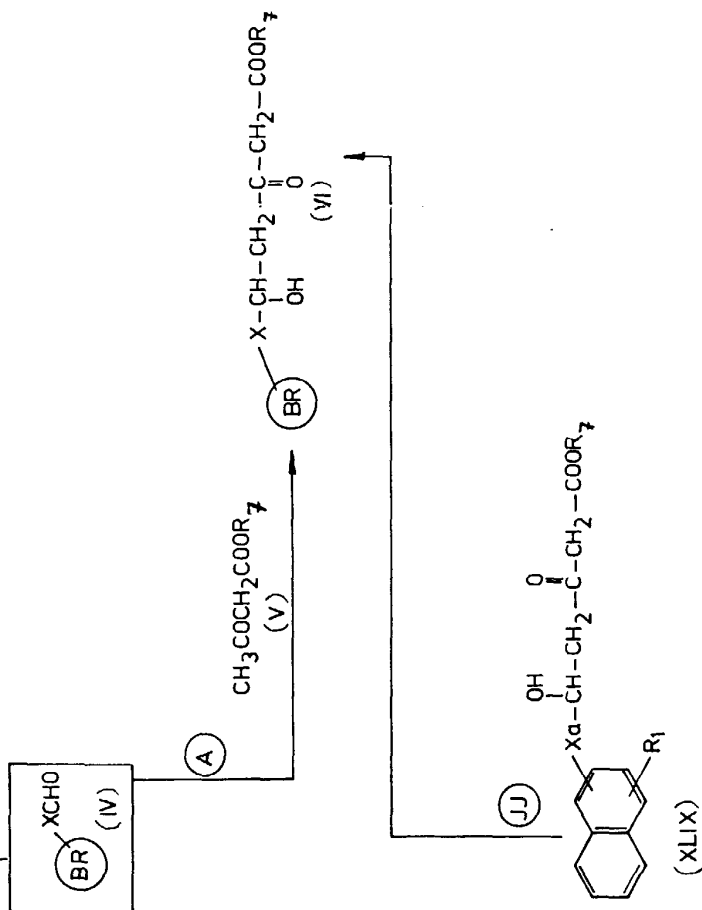


11/4-5

I. reakcióvázlat

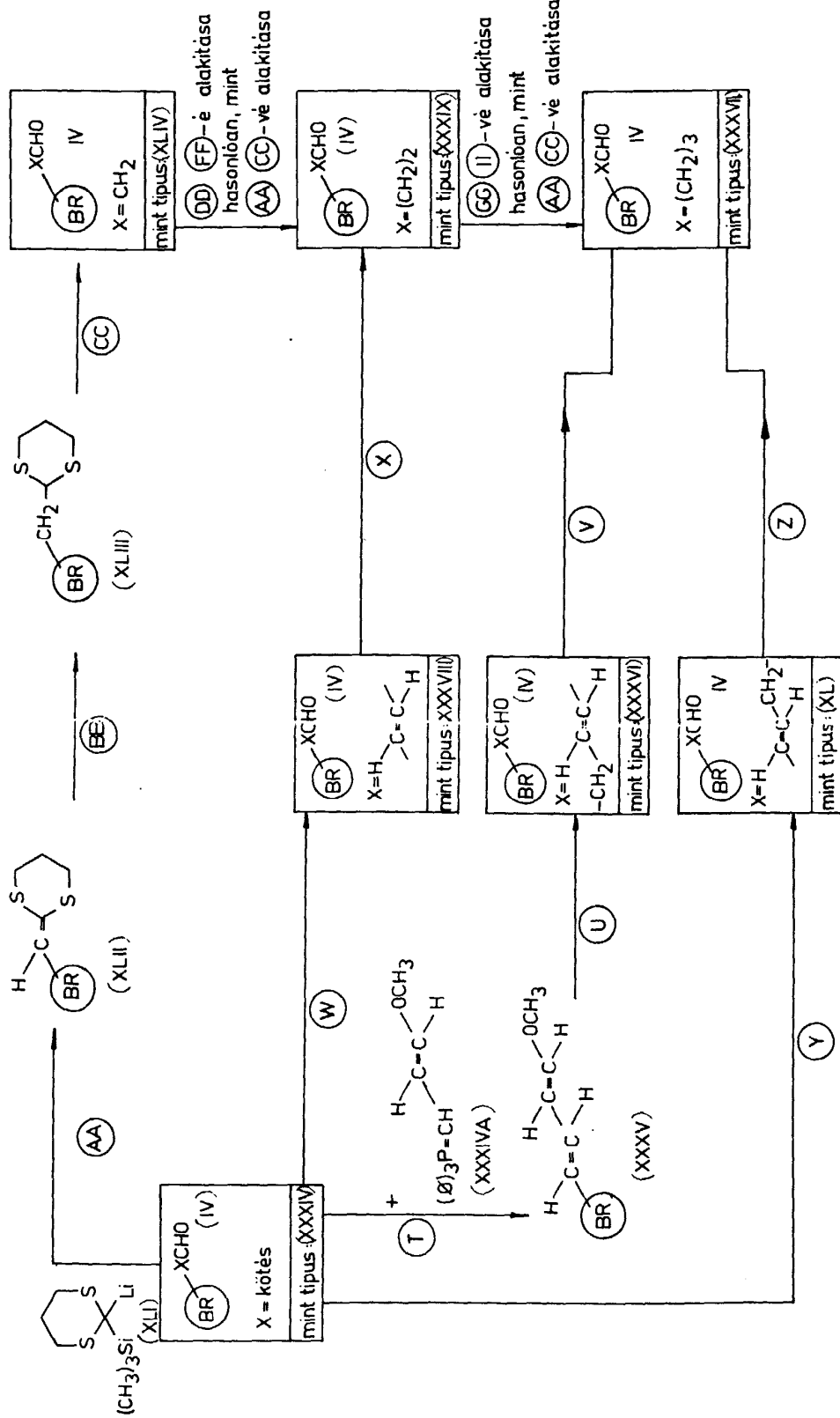


IV reakciója, mint
 XXXIV típus, vagy
 XCHO helyettesítve
 C_{1-3} alkOC=O-val



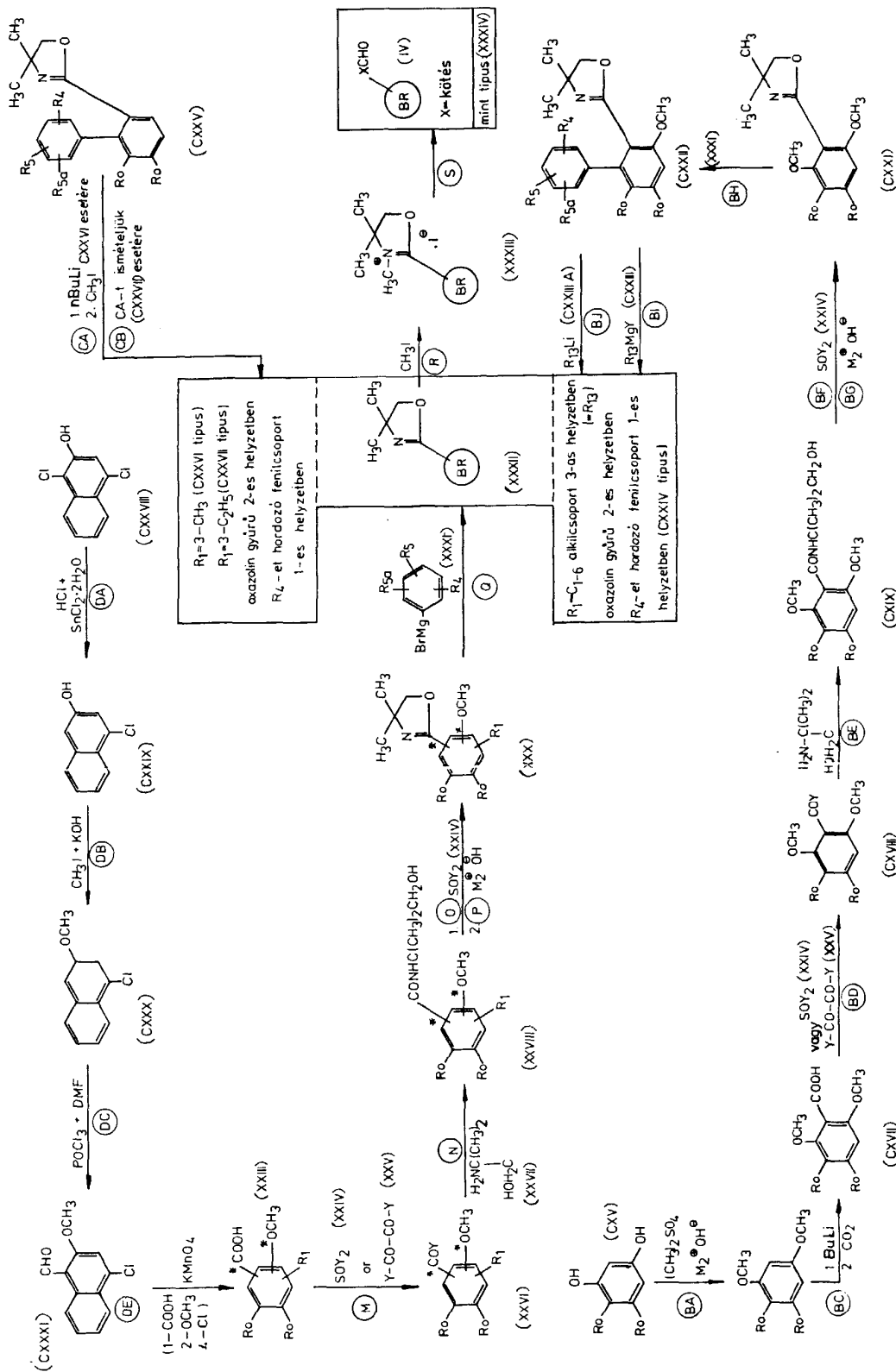
11/6-7

II. reakcióvázlat



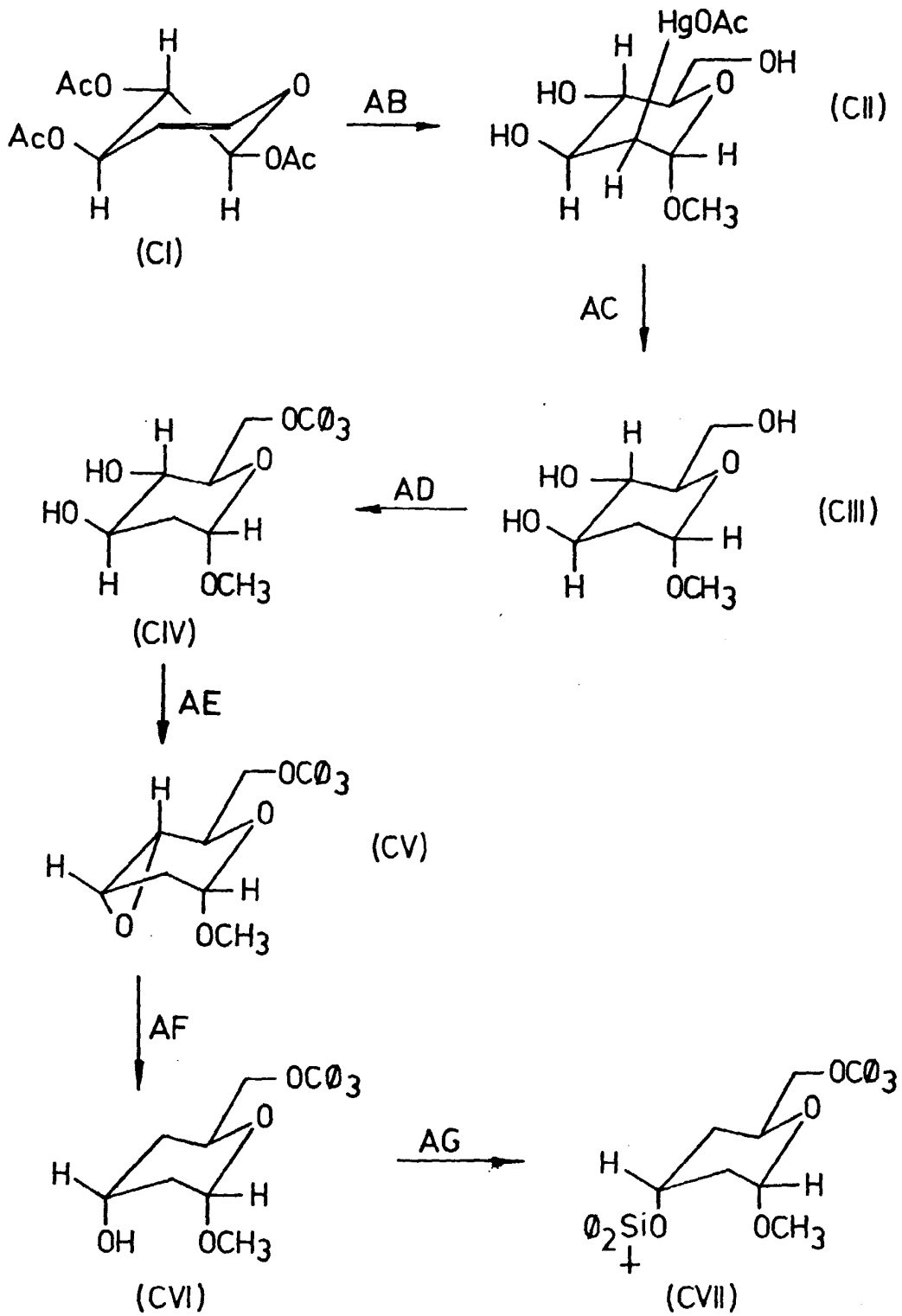
11/8-9

III. reakcióvázlat



IV. reakcióvázlat

11/10



11/11

IV. reakcióvázlat (folytatás)

