

Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 84 01 24 (P. 245886)

Pierwszeństwo: 83 01 24 Stany Zjednoczone  
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 85 12 03

Opis patentowy opublikowano: 89 04 15

Int. Cl.<sup>4</sup> C07C 59/11  
C07C 59/54  
C07C 69/732

Twórca wynalazku \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Sandoz AG., Bazylea (Szwajcaria)

### Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 3,5-dwuhydroksywalerianowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 3,5-dwuhydroksywalerianowego, zwłaszcza naftalenowych i czterowodoronaftalenowych analogów tego kwasu oraz jego pochodnych, które można stosować jako środki farmaceutyczne, zwłaszcza środki hypolipoproteinemiczne i środki przeciw miażdżycowemu stwardnieniu naczyń.

Nowe związki można przedstawić za pomocą wzoru 1, w którym obydwa podstawniki  $R_0$  razem oznaczają ugrupowanie o wzorze 7 albo grupę  $-\text{CH}_2/4-$ , gdzie  $R_2$  oznacza wodór,  $R_3$  oznacza wodór,  $R_1$  oznacza wodór, rodnik  $C_{1-6}$ -alkilowy lub atom chloru,  $R_4$  oznacza atom fluoru,  $R_5$  oznacza wodór,  $R_{5a}$  oznacza wodór,  $X$  oznacza grupę  $-\text{CH}_2/n-$  lub grupę o wzorze 8, przy czym  $n$  oznacza 0, 1, 2 lub 3, a obydwa symbole  $q$  oznaczają 0, albo jeden z nich oznacza 0, a drugi oznacza 1,  $Z$  oznacza grupę o wzorze 2, w którym  $R_6$  oznacza wodór, przy czym ugrupowanie  $-\text{X}-\text{Z}$  i grupa fenyłowa zawierająca  $R_4$  występuje w położeniu orto w stosunku do siebie, w postaci wolnego kwasu albo w postaci soli.

Gdy w opisie występuje określenie „ester zdolny do hydrolizy w warunkach fizjologicznych i fizjologicznie dopuszczalnych”, oznacza to ester związku o wzorze 1, w którym grupa karboksylowa jest zestryfikowana i który jest zdolny do hydrolizy w warunkach fizjologicznych z utworzeniem alkoholu, którym sam również jest fizjolo-

2

gicznie dopuszczalny, to jest nietoksyczny w zadanym zakresie dawkowania.

Gdy we wzorze 1 symbol  $Z$  oznacza grupę o wzorze 2a, to dla wolnych kwasów  $R_7$  oznacza wodór, natomiast dla wyjściowych estrów  $R_7$  oznacza grupę  $C_{1-4}$ -alkilową lub benzyłową, korzystnie grupę  $C_{1-3}$ -alkilową,  $n$ -butylową, izobutylową,  $t$ -butylową lub benzyłową, a  $R_6$  ma znaczenie wyżej podane.

W przypadku soli  $R_7$  oznacza kation.

Gdy  $Z$  w wyjściowych związkach o wzorze 1 występuje w postaci laktonu, to tworzy  $\delta$ -lakton o wzorze 2b, w którym  $R_6$  ma znaczenie wyżej podane, przy czym określenie „lakton” w dalszym tekście odnosi się do  $\delta$ -laktonów.

Solami związków o wzorze 1 są zwłaszcza sole dopuszczalne farmaceutycznie. Takimi farmaceutycznie dopuszczalnymi solami są np. sole metali alkalicznych, takie jak sole sodowe i potasowe oraz sole amonowe.

Ugrupowania  $\text{X}-\text{Z}$ ,  $R_1$  i pierścień fenyłowy zawierający podstawnik  $R_4$  występują w pozycjach 1-4 z tym, że  $\text{X}-\text{Z}$  i grupa fenyłowa zawierająca podstawnik  $R_4$  są w położeniu orto względem siebie.

Odnośniki w dalszym tekście do wzorów 1, 2 i ich podgrup obejmują wszystkie postacie, jeśli nie zaznaczono inaczej.

Związki o wzorze 1 można podzielić na 2 grupy, a mianowicie związki o wzorze IA i IB, w

których to wzorach  $R_1$ — $R_{5a}$ , X i Z mają znaczenie wyżej podane.

Związki o wzorze IA można podzielić na dwie podgrupy, a mianowicie związki, w których Z oznacza grupę o wzorze 2 w postaci innej niż laktonowa (grupa IAa) i związki, w których Z oznacza grupę o wzorze 2b (grupa IAb). Odpowiednio, związki o wzorze IB można podzielić na dwie podgrupy, a mianowicie związki, w których Z oznacza grupę o wzorze 2 w postaci innej niż laktonowa (grupa IBa) i związki, w których Z oznacza grupę o wzorze 2b (grupa IBb). Związki należące do grup IAb i IBb są związkami wyjściowymi.

Każda z tych czterech podgrup może być dalej podzielona na trzy dalsze podgrupy, a mianowicie związki, w których grupa —X—Z jest w pozycji 1, a grupa fenylowa zawierająca podstawnik  $R_4$  jest w pozycji 2 (grupy IAa1, IAb1, IBa1 i IBb1), związki, w których grupa —X—Z jest w pozycji 2, a grupa fenylowa zawierająca  $R_4$  jest w pozycji 1 (grupy IAa2, IAb2, IBa2 i IBb2) oraz związki, w których grupa —X—Z jest w pozycji 2, a grupa fenylowa zawierająca  $R_4$  jest w pozycji 3 (grupy IAa3, IAb3, IBa3 i IBb3).

Jak będzie wiadomym dla fachowca, każdy związek o wzorze 1 oraz każda jego podgrupa ma co najmniej dwa centra asymetrii, to jest dwa atomy węgla związane z grupami hydroksylowymi w grupie o wzorze 2a. Prowadzi to np. w przypadku dwóch centrów, do czterech form stereoizomerycznych (enancjomerów) każdego związku (dwa racematy lub pary diastereoizomerów). W korzystnych związkach mających tylko dwa takie centra asymetrii te cztery stereoizomery oznaczają się jako enancjomery R,R; R,S; S,R i S,S, przy czym wszystkie stereoizomery są objęte wynalazkiem. W zależności od podstawników mogą występować dalsze asymetryczne atomy węgla, a uzyskane tak izomery i ich mieszaniny również wchodzi w zakres wynalazku. Korzystne są związki zawierające tylko dwa centra asymetrii (cztery wymienione wyżej stereoizomery).

Korzystnie  $R_1$  stanowi  $R'_1$ , przy czym  $R'_1$  oznacza wodór, rodnik  $C_{1-6}$ -alkilowy nie zawierający asymetrycznego atomu węgla albo atom choru, a zwłaszcza stanowi  $R''_1$ , przy czym  $R''_1$  oznacza wodór lub rodnik  $C_{1-6}$ -alkilowy, a w szczególności stanowi  $R'''_1$ , przy czym  $R'''_1$  oznacza wodór, rodnik  $C_{1-2}$ -alkilowy lub rodnik izopropylowy.

Korzystnie  $R_1$ ,  $R'_1$  itd., jeśli ma znaczenie inne niż wodór, występuje w pozycji 3 związków z grupy IAa2 i IBa2 oraz w pozycji 1 w związkach z grupy IAa3 i IBa3.  $R_4$  korzystnie występuje w pozycji meta lub para, zwłaszcza w pozycji para.

Związki o wzorze 1, w którym Z oznacza grupę o wzorze 2 lub 2a są najkorzystniejsze w postaci soli. Korzystnymi kationami tworzącymi sól są kationy wolne od centrów asymetrii, zwłaszcza np. sól, potas lub amon, najkorzystniej sól.

Symbol X stanowi korzystnie  $X'$ , przy czym  $X'$  oznacza  $-\sqrt{CH_2}_m-$  lub grupę o wzorze 9, przy czym m oznacza 1, 2 lub 3, zwłaszcza grupę o wzorze 9.

Symbol Z oznacza korzystnie grupę o wzorze 2a, w której  $R_6$  oznacza wodór,  $R_7$  oznacza wodór,

zwłaszcza grupę o wzorze 2a w postaci soli sodowej.

Symbol n stanowi korzystnie m, przy czym m oznacza 1, 2 lub 3, zwłaszcza 2 lub 3, korzystnie 2.

Odnosnie związków z grup IAa i IBa oraz ich podgrupy, korzystniejsze są izomery arytry niż izomery treo, przy czym wyrażenie erytry i treo odnoszą się do odpowiednich pozycji grup hydroksylowych w pozycji 3 i 5 (grup o wzorze 2 i 2a).

Korzystnymi stereoizomerami związków o wzorze 1 posiadających tylko dwa centra asymetrii, w których X oznacza bezpośrednie wiązanie, grupę o wzorze 9 lub grupę o wzorze 10, w której znak X oznacza wiązanie z grupą Z, a Z jest w postaci innej niż laktonowa, są izomery 3R, 5S, i 3R, 5R i racemat, w którym każdy z nich jest częścią składową, to jest racematy 3R, 5S — 3S, 5R (erytry) i 3R, 5R — 3S, 5S (treo), przy czym izomer 3R, 5S i racemat, w którym jest on częścią składową, są bardziej korzystne, a izomer 3R, 5S jest najkorzystniejszy.

Korzystnymi stereoizomerami związków o wzorze 1 posiadających tylko dwa centra asymetrii, w których X oznacza grupę  $-\sqrt{CH_2}_m-$ , albo grupę o wzorze 11, a Z występuje w postaci innej niż laktonowa, są izomery 3R, 5R i 3R, 5S i racemat, w którym każdy z nich jest częścią składową, to jest racematy 3R, 5R — 3S, 5S (erytry) i 3R, 5S — 3S, 5R (treo), przy czym izomer 3R, 5R i racemat, w którym jest on częścią składową, są bardziej korzystne, a izomer 3R, 5R jest najkorzystniejszy.

Preferencje omówione w powyższych ustępach odnoszą się również do związków o wzorze 1 posiadających więcej niż dwa centra asymetrii i przedstawiają korzystne konfiguracje tych pozycji.

Wszystkie preferencje podane wyżej odnoszą się nie tylko do związków o wzorze 1, lecz także do związków o wzorach IA i IB oraz do grup IAa, IAb, IBa, IBb, IAa1, IAa2, IAa3, IAb1, IAb2, IAb3, IAa1, IBa2, IBa3, IBb1, IBb2 i IBb3.

Korzystna grupa związków obejmuje te związki o wzorze 1, w których dwa rodniki  $R_0$  razem tworzą grupę o wzorze 7 lub o wzorze  $-\sqrt{CH_2CH_2CH_2CH_2}-$ , w którym  $R_2$  oznacza atom wodoru,  $R_3$  oznacza atom wodoru,  $R_1$  oznacza atom wodoru, grupę  $C_{1-3}$  alkilową, atom chloru,  $R_4$  oznacza atom fluoru,  $R_5$  oznacza atom wodoru, X oznacza grupę  $-\sqrt{CH_2}_n-$ , grupę o wzorze 9, grupę o wzorze 12 lub grupę o wzorze 13, w którym n ma wartość 0, 1, 2 lub 3 i Z oznacza grupę o wzorze 14, w którym  $R_6$  oznacza atom wodoru, a  $R''_7$  oznacza atom wodoru lub M, który oznacza farmaceutycznie dopuszczalny kation, z tym ograniczeniem, że grupa —X—Z i grupa fenylowa zawierająca podstawnik  $R_4$  są względem siebie w pozycji orto.

Według wynalazku związki o wzorze 1 można wytwarzać w niżej opisany sposób, przy czym grupa BR oznacza podstawową strukturę pierścieniową o wzorze 15, w której  $R_0$ ,  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_{5a}$  i  $R_5$  mają znaczenie wyżej podane. Tak więc ugrupowanie BR X—Z oznacza związek o wzorze 1.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza

się drogą hydrolizy związków o wzorze 1 w postaci estru lub laktonu.

Wyjściowe związki o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że a) w przypadku gdy  $R_1$ , oznacza wodór, redukuje się związki o wzorze 3, w którym  $R_{14}$  oznacza rodnik tworzący zdolny do hydrolizy w warunkach fizjologicznych i fizjologicznie dopuszczalny ester, a X ma znaczenie wyżej podane, albo b) w przypadku, gdy X oznacza grupę o wzorze 9, odszczepia się grupy ochronne od związku o wzorze 5, w którym Pro oznacza grupę ochronną i gdy obecna jest wolna grupa karboksylowa, wyodrębnia się otrzymany związek w postaci wolnego kwasu lub w postaci soli.

$R_{14}$  oznacza korzystnie rodnik  $C_{1-3}$ -alkilowy, n-butyłowy, izobutyłowy, t-butyłowy lub benzyłowy, zwłaszcza rodnik  $C_{1-3}$ -alkilowy, szczególnie korzystnie rodnik  $C_{1-2}$ -alkilowy, a  $R_{15}$  korzystnie oznacza rodnik  $C_{1-2}$ -alkilowy, zwłaszcza metylo-

wy. Jeśli nie podano inaczej, reakcje prowadzi się w sposób konwencjonalny, właściwy dla danego typu reakcji. Stosunki molowe i czas trwania reakcji są na ogół konwencjonalne i nie krytyczne, przy czym dobiera się je zgodnie ze znanymi regułami w zależności od stosowanych warunków procesu.

Rozpuszczalniki, same lub w mieszaninie, dobiera się w zasadzie tak, aby były obojętne i ciekłe w czasie reakcji.

W celu zapewnienia obojętnej atmosfery stosuje się dwutlenek węgla (w niektórych reakcjach), a częściej azot lub gaz szlachetny, korzystnie azot. Większość reakcji, włącznie z tymi, w których nie wspomina się o stosowaniu obojętnej atmosfery, prowadzi się korzystnie w takich właśnie warunkach.

Redukcję zgodnie z wariantem a) prowadzi się korzystnie stosując łagodny środek redukujący, taki jak borowodorek sodu albo kompleks t-butyloaminy i borowodoru w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak niższy alkanol, zwłaszcza etanol, korzystnie w temperaturze  $-10^\circ$  do  $30^\circ\text{C}$ , w obojętnej atmosferze.

Stosowanie optycznie czystego materiału wyjściowego prowadzi się do uzyskania dwóch izomerów optycznych (diastereoizomerów) otrzymanego produktu końcowego. Jednakże gdy pożądana jest stereospecyficzność, korzystnie stosuje się stereoselektywną redukcję w celu zmaksymalizowania produkcji mieszaniny stereoizomerów erytro/racemat/, gdzie korzystny stereoizomer (jak wyżej podano) jest częścią składową. Stereoselektywną redukcję prowadzi się w trzech etapach. Na przykład w pierwszym etapie ketoester o wzorze  $\text{CH}_3\text{COOH}_2\text{COOR}_{14}$  traktuje się trój-/pierwszorzędownym lub drugorzędowym  $C_{2-4}$ -alkilo/borowodorem, korzystnie trój-n-butyloborowodorem i powietrzem, tworząc kompleks. Temperatura reakcji wynosi korzystnie  $0-50^\circ\text{C}$ , zwłaszcza  $20-30^\circ\text{C}$ . Pierwszy etap prowadzi się w bezwodnym obojętnym rozpuszczalniku, korzystnie w rozpuszczalniku eterowym, takim jak czterowodorofuran, eter dwuetyłowy, 1,2-dwumetoksyetan lub 1,2-dwuetoksyetan, korzystnie czterowodorofuran. W drugim eta-

pie, na przykład, kompleks redukuje się za pomocą borowodoru sodu, korzystnie w tym samym rozpuszczalniku co w pierwszym etapie, w temperaturze  $-80^\circ$  do  $-40^\circ\text{C}$ , korzystnie  $-80^\circ$  do  $-70^\circ\text{C}$ . W trzecim etapie produkt z drugiego etapu traktuje się np. wolnym np. 36% roztworem  $\text{H}_2\text{O}_2$ , wodnym roztworem buforu, korzystnie buforu fosforanowego, w celu utrzymania wartości  $\text{pH} = 7,0-7,2$  oraz niższym alkanolem, korzystnie metanolem. Nadtlenek wodoru stosuje się w dużym nadmiarze molowym, np. 50-70 moli na mol związku o wzorze 3. Reagenty dodaje się powoli do mieszaniny z etapu drugiego, np. w temperaturze  $-80^\circ$  do  $-40^\circ\text{C}$ , zwłaszcza  $-80^\circ$  do  $-70^\circ\text{C}$  i następnie ogrzewa do temperatury  $20-30^\circ$ .

Hydrolizę zgodnie ze sposobem według wynalazku prowadzi się w sposób konwencjonalny dla takich reakcji, np. stosując wodorotlenek nieorganiczny, taki jak NaOH lub KOH, po czym ewentualnie zakwasza się w celu uzyskania wolnego kwasu. Jako rozpuszczalniki stosuje się mieszaniny wody i rozpuszczalników mieszających się z wodą, takich jak niższe alkanole, np. metanol lub etanol, a reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze od  $0^\circ$  do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną, zwłaszcza nie wyższy niż  $80^\circ\text{C}$ , korzystnie  $20-30^\circ\text{C}$ . Jeśli pożądana jest wyodrębnienie związku w postaci soli odpowiadającej kationowi stosowanego wodorotlenku, wówczas wprowadza się nieco mniej niż ilość równoważną tego ostatniego. W wariantcie b)  $R_{12}$  korzystnie ma to samo znaczenie, co  $R_{15}$ , np. rodnik  $C_{1-3}$ -alkilowy, zwłaszcza  $C_{1-2}$ -alkilowy, szczególnie metylo-

Jako przykłady grup ochronnych w wariantcie c) wymienia się grupę dwufenylo-t-butylosylilową, trój-izopropyllosylilową lub dwumetylo-t-butylosylilową,  $C_{1-6}$ -n-alkilową, benzyłową, trójfenylometylo-tylową, czterowodorofuran-2-ylową, czterowodoropiran-2-ylową, 4-metoksy-czterowodoropiran-4-ylową,  $C_{1-6}$ -n-alkanoiloksyłową. Szczególnie korzystne są trójpodstawione grupy sylilowe, zwłaszcza grupa dwufenylo-t-butylosylilowa.

Odszczepianie grup ochronnych prowadzi się w sposób konwencjonalny, np. przez rozkład w łagodnych warunkach, stosując np. do usuwania grup zawierających sylil, takich jak grupa dwufenylo-t-butylosylilowa, reagent fluorkowy, np. fluorek cztero-n-butylo-amonowy w bezwodnym obojętnym środowisku organicznym, korzystnie w zawierającym czterowodorofuran lodowatym kwasie octowym w temperaturze  $20-60^\circ\text{C}$ , zwłaszcza  $20-30^\circ\text{C}$ . Korzystnie stosuje się 1-5 moli fluorku na mol grupy sylilowej i 1-1,8 moli lodowatego kwasu octowego na mol fluorku.

Substancje wyjściowe można wytwarzać np. w sposób przedstawiony na schematach 1-4. W schematach tych numerację wzorów przedstawiono liczbami rzymskimi. Schemat 1 wyjaśnia sposób wytwarzania związków o wzorze 3 i 4. Schematy 2 i 3 ilustrują wytwarzanie związków o wzorze IV — związek wyjściowy. Schemat 4 uzyskuje reakcje, za pomocą których można syntetyzować dwa izomery związku o wzorze LV. W schematach 1-4 stosuje się skróty i oznaczenia o następujących znaczeniach: R, Ro,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,

R<sub>5a</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>6a</sub>, R<sub>12</sub>, X, BR mają znaczenie wyżej podane;

M<sub>2</sub> = kation, zwłaszcza Na lub K

R<sub>13</sub> = C<sub>1-6</sub>-alkil, zwłaszcza C<sub>1-2</sub>-alkil

Y = chlor lub brom

Ac = acetyl

Ø = fenyl

t = t-butyl

Lac = wzór 16

[on = OCH<sub>3</sub> (LVI), OH (LVII) lub = O (LVIII)]

Xa = wzór 9, wzór 12, wzór 13

\* = te podstawniki występują w pozycji orto względem siebie.

Jeśli nie zaznaczono inaczej, to reakcje prowadzi się w sposób konwencjonalny. Stosunki molarne i czas trwania reakcji są w zasadzie konwencjonalne i nie krytyczne. Dobiera się je na podstawie znanych reguł w zależności od stosowanych reagentów i warunków reakcji.

Rozpuszczalniki same lub w mieszaninie pomiędzy sobą dobiera się tak, aby były obojętne i ciepłe w warunkach reakcji.

W celu zapewnienia obojętnej atmosfery stosuje się dwutlenek węgla (w niektórych reakcjach), a najczęściej azot lub gaz szlachetny, korzystnie azot. Większość reakcji, włącznie z tymi, w których nie wspomina się o stosowaniu obojętnej atmosfery, prowadzi się korzystnie w takich warunkach.

Następująca tablica podaje przykłady typowych warunków reakcji. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

W tablicy tej zastosowano następujące skróty:

THF = czterowodorofuran

DMF = dwumetyloformamid

LDA = dwuizopropylloamidek litu

15 DEA = dwuetyloacetymid

BuLi = n-butylolit

TsOH = kwas p-holuenosulfonowy

NCS = N-chlorosukcynimid

NBS = N-bromosukcynimid

20 DIBAH = dwuizobutyloglinowodorek

DMSO = sulfotlenek dwumetylowy.

Liczby rzymskie odpowiadają numerom wzorów.

| Reakcje | Typ/etapy                          | Specjalne warunki/<br>reagenty  | Temperatury  | Atmosfera | Rozpuszczalniki   |
|---------|------------------------------------|---|--|-----------|---|
| 1       | 2                                  | 3   | 4  | 5         | 6   |
| A       | 1. V+mocna zasada<br>2. dodać IV   | 1. Mocna zasada np. n-butylolit, diizopropylloamidek litu (LDA) i NaH (tylko do wytwarzania mono-anionu). Korzystny LDA (wytwarzany in situ, patrz przykłady) | 1. -50° do 10°<br>zwłaszcza<br>-5° do 5°<br>2. -80° do -20°<br>zwłaszcza<br>-50° do -20°<br>korzystnie<br>-40° do -30° | obojętne  | Bezwodne np. THF, eter dietylowy, 1,2-dimetoksy etan, 1,2-dietoksy etan korzystnie THF  |
| F       | 1. XI+mocna zasada<br>2. dodać IV  | 1. Mocna zasada np. LDA<br>2. Stosunek molowy XI do IV zwłaszcza 3:1  | -80° do -40°   | obojętne  | jak A   |
| G       | Estryfikacja                       | zasada np. pirydyna, trietyloamina  | 20° do 50°   |           | nadmiar pirydyny  |
| H       | 1. XVI+mocna zasada<br>2. dodać XV | 1. Mocna zasada np. LDA<br>2. Stosunek molowy XVI do XV zwłaszcza 3:1   | 1. -80° do 0°<br>2. -80° do -40°<br>zwłaszcza<br>-80° do -70°  | obojętne  | jak A<br>korzystnie THF   |
| M       | Chlorowcowanie                     | XXIV lub XXV korzystnie w nadmiarze   | 50° do refluxu,<br>korzystnie <150°  |           | Bezwodny węglowodór np. benzen, toluen, ksylen lub ich mieszaniny   |
| N       | Amidowanie                         | XXVII korzystnie w nadmiarze  | 20° do 50°<br>zwłaszcza<br>20° do 30°  |           | Bezwodny np. chlorowcowęglowodór zwłaszcza CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>  |
| O       | Cyklizacja                         | XXIV korzystnie SOCl <sub>2</sub> w nadmiarze   | 0° do 75°<br>zwłaszcza<br>20° do 30°   |           | czysty lub zazwyczaj jak A lub CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CHCl <sub>3</sub> lub CCl <sub>4</sub> zwłaszcza CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> |

|        | 1   | 2  | 3  | 4        | 5 | 6   |
|--------|---|--|--|----------|---|---|
| P      | Uwalnianie  | jak wodorotlenek np. NaOH, KOH korzystnie w nadmiarze. Może być bezpośrednio z surowego chlorowcowodorku z O   | 0° do 40°<br>zwłaszcza<br>20° do 30°   |          |   | H <sub>2</sub> O lub H <sub>2</sub> O + np. CH <sub>3</sub> OH lub C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH   |
| Q      | reakcja Grignarda   |  | 10° do refluxu<br>zwłaszcza <75°<br>korzystnie<br>20° do 50°   | obojętna |   | jak A korzystnie THF  |
| R      | N-metylowanie   | CH <sub>3</sub> I korzystnie w dużym nadmiarze   | 20° do refluxu<br>zwłaszcza <100°<br>korzystnie<br>55° do 90°  |          |   | Bezwodny polarny np. THF, 1,2-dimetoksyetan, 1,2-dietoksyetan, DMA, DEA korzystnie nitrometan   |
| S      | Rozszczepienie pierścienia<br>1. łagodny środek redukujący<br>2. H <sup>+</sup>       | 1) NaBH <sub>4</sub> (1—1,1 mola)<br>LiBH <sub>4</sub> (1,8—2,1 mola)<br>2) rozc. wodny roztw. kwasu np. 2N HCl<br>korzystnie w dużym nadmiarze                | 1. —40° do 10°C<br>zwłaszcza<br>0° do 10°<br>(NaBH <sub>4</sub> )<br>—40° do —20°<br>(LiBH <sub>4</sub> )<br>2. 0° do 100°<br>zwłaszcza<br>20° do 100° |          |   | 1. Bezwodny alkohol np. abs. C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH ewentualnie eter np. THF<br>2. np. jak 1.   |
| T      | Reakcja Wittiga   | XXXIVA korzystnie wytworzony z bromku 3-metoksypropen-2-ylotri-fenylofosfoniowego np. nBuLi  | 2. —80° do —30°<br>zwłaszcza<br>—60° do 40°<br>z ogrzewaniem do<br>20° do 30°  | obojętna |   | jak A korzystnie THF  |
| U      | Rozszczepienie eteru<br>H <sup>+</sup>  | rozc. kwas np. 1N HCl w nadmiarze do surowego roztworu z T   | refluks  |          |   | jak T   |
| V<br>X | Uwodornianie  | nadmiar H <sub>2</sub> pod ciśnieniem + Pd (korzystnie 5%) + FeCl <sub>2</sub> · 4H <sub>2</sub> O.<br>Zakończenie po pobraniu 1 mola H <sub>2</sub>           | 20° do 30°C<br>zwłaszcza 25°   |          |   | 1. alkohol np. CH <sub>3</sub> OH   |
| W      | 1. cis-1-Li-2-etoksyetylen*<br>2. pTsOH<br>* wytworzony np. jak opisano w przykładach | 1. Korzystna izolacja przed 2)<br>2. pTsOH w ilości katalitycznej  | 1. —80° do —40°<br>zwłaszcza<br>—80° do —70°<br>2. 20° do 40°<br>zwłaszcza<br>20°—30°  | obojętna |   | bezwodny THF<br>2. H <sub>2</sub> O + THF   |
| Y      | 1. trans-2-metoksyklopropylolit<br>2. Chlorek metanosulfonilu<br>3. Hydroliza         | 1.<br>2. trzeciorzędowa amina np. N/C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> / <sub>3</sub><br>3. np. wodoroszczawian amonu + kwas szczewiowy (korzystnie 2 mole każdego) | 1. —80° do 25°<br>(zwłaszcza początek w —78° i ogrzewać do 25°)<br>2. —60° do —20°<br>zwłaszcza<br>—40°<br>3. —50° do —30°<br>zwłaszcza<br>—40°        | obojętna |   | 1. Bezwodny np. THF, 1,2-dimetoksyetan, 1,2-dietoksyetan lub korzystnie dietyloeter<br>2. Bezwodny np. chlorowcowęglowodór np. CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>3. np. nadmiar acetonu lub wody |

| 1  | 2   | 3   | 4  | 5        | 6  |
|----|---|---|--|----------|--|
| Z  | Uwodornianie                                | nadmiar H <sub>2</sub> pod ciśnieniem + Pd/C (korzystnie 4 <sup>o</sup> /o)<br>Zakończenie jak V  | 20°—30°  |          | Bezwodny alkohol np. etanol  |
| AA | 2-Li-2-trimetylo-sililo-1,3-ditan *         | * Wytworzony z 2-trimetylo-sililo-1,3-ditanu i n-BuLi/n-heksanu   | —10° do 30°  | obojętna | jak A<br>zwłaszcza THF   |
| BB |   | bezwodny CF <sub>3</sub> COOH + C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> / <sub>3</sub> SiH  | 0° do 50°<br>zwłaszcza 20° do 30°  |          | jak N  |
| CC |   | N-chlorosukcynimid (NBS) lub korzystnie N-bromosukcynimid (NCS) w nadmiarze   | 0° do 50°<br>zwłaszcza 20° do 30°  |          | H <sub>2</sub> O + acetonitryl   |
| JJ | Uwodornianie                                | nadmiar pod ciśnieniem + PtO <sub>2</sub> aż do pobrania 3 moli   | 20° do 30°   |          | lodowaty CH <sub>3</sub> COOH  |
| KK | Redukcja                                    | a) NaBH <sub>4</sub> (typ XXXIV) korzystnie 2—4 moli;<br>b) LiAlH <sub>4</sub> ; DIBAH (typu alkoksykarbonylu) przynajmniej 2 ekwiwalenty     | a) 0° do 30°<br>zwłaszcza 20° do 30°<br>b) —80° do refluksu korzystnie <70° zwłaszcza —80° do 25°              | obojętna | a) n. alkohol np. CH <sub>3</sub> OH, C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH<br>b) jak A korzystnie THF                          |
| LL | Chlorowcowanie                              | trihalogenek fosforu, halogenek tionylu (halogenek = Y) np. PCl <sub>3</sub> lub PBr <sub>3</sub> lub SOCl <sub>2</sub> lub SOBr <sub>2</sub> | 20° do 35°   |          | dietyleter lub THF dla PY <sub>3</sub> lub chlorowcowęglowodór np. CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dla SOY <sub>2</sub> ) |
| MM | Uwodornianie                                | trójfenylofosfina + CY <sub>4</sub> (np. CCl <sub>4</sub> lub CBr <sub>4</sub> )  | —10° do refluksu, korzystnie <120°   |          | czysty, nadmiar CY <sub>4</sub> , dietyleter, THF, benzen, toluen  |
| NN |   | trifenylofosfina  | 60° do refluksu, korzystnie <150°  | obojętna | jak M  |
| OO | Reakcja Wittiga<br>1. mocna zasada<br>2. LV | 1. np. NaH, nBuLi (zwłaszcza nBuLi)   | 1. —10° do 5°<br>2. —60 do 80°<br>zwłaszcza —55° do 25°,<br>korzystnie —55° do —50°<br>wzrastająca do 20°—25°) | obojętna | np. THF, benzen, toluen  |
| PP | Hydroliza                                   | np. 10 <sup>o</sup> /o HCl w THF lub korzystnie CH <sub>3</sub> COOH, H <sub>2</sub> O, THF (np. 3 : 2 : 4)                                   | 10° do 100°<br>zwłaszcza 20° do 30° HCl;<br>60° do 65°<br>(CH <sub>3</sub> COOH)                               |          | np. THF + H <sub>2</sub> O   |
| QQ | Utlennianie                                 | a) warunki łagodne np. chlorochromian pirydyny korzystnie w nadmiarze, lub<br>b) utlenianie Swerna chlorek oksalilu, DMSO, trójetyloamina     | a) 10° do 80°<br>zwłaszcza 20° do 30°<br>b) —60° do —40°<br>zwłaszcza —50°                                     |          | Chlorowcowęglowodór np. CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>  |

|          | 1  | 2  | 3                                   | 4   | 5        | 6                                     |
|----------|--|--|-------------------------------------|---|----------|---------------------------------------|
| BA       |  |  | korzystnie wodorotlenkiem jest NaOH | 0°—30° (start 0° do 10° wzrastająca do 20°—30°)   |          | woda plus alkohol np. etanol          |
| BC       | Dwuetapowe karboksylowanie   | 1. mocna zasada np. n.BuLi<br>2. CO <sub>2</sub> korzystnie w nadmiarze  | np.                                 | 1. 0°—25° (start 0° do 5° wzrastająca do 20°—25°)<br>2. 10°—25° korzystnie 20°—25°                              |          | jak A<br>korzystnie dietyleter        |
| BD do BG | jak M do P   | jak M do P   |                                     | jak M do P  |          | jak M do P                            |
| BH       | Reakcja Grignarda  |  |                                     | 10° do 40° zwłaszcza 20° do 30° (niska temperatura zwiększa selektywne przesunięcie orto OCH <sub>3</sub> w Ro) | obojętna | jak Q                                 |
| BI       | Reakcja Grignarda korzystnie gdy R <sub>13</sub> jest pierwszorzędowe lub drugorzędowe | korzystnie 6—12 moli zwłaszcza 6 moli CXXIII na mol CXXII  |                                     | 60° do 90° korzystnie 70—80°  | obojętna | korzystnie bezwodny THF + toluen      |
| BJ       | Alkilowanie (korzystnie gdy R <sub>13</sub> jest trzeciorzędowe)                       | korzystnie duży nadmiar molowy CXXIIIA, zwłaszcza 4,4 mole (1,1 na początku, 2,2 po 3 godz. 1,1 po następnych 2 godz.) |                                     | —80° do —20° korzystnie —50° do —40°  | obojętna | jak A zwłaszcza THF                   |
| CA       | Dwuetapowe metylowanie   | 1. mocna zasada np. n-BuLi<br>2. CH <sub>3</sub> I   |                                     | 1. 0°—25° korzystnie 20°—25°<br>2. 0°—30° korzystnie 20°—25° (początek 0° wzrasta do 20°—25°)                   | obojętna | 1. jak A zwłaszcza dietyleter<br>2. „ |
| CB       | jak CA   | jak CA   |                                     | 1. —10° do 0° korzystnie —50°   | jak CA   | jak CA                                |
| DA—DC    | patrz  |  |                                     |   |          |                                       |
| DE       | przykłady  |  |                                     |   |          |                                       |

Objaśnienia do tablicy:

CI = dostępny w handlu związek trój-o-acetylo-D-glukal  
Jako korzystne warunki reakcji w procesach

AB — AI wymienia się:

AB: /1/ sól, metanol, 20°C, 15 minut;

/2/ octan rtęciowy, 25°C;

AC: chlorek sodu, borowodorek sodu, metanol + izopropanol, 20°C;

AD: chlorek trójfenylometylu, pirydyna, 35°C;

AE: /1/ wodorek sodu, czterowodorofuran, 20°C;

/2/ 1-/2',4',6'-trójizopropyllobenzenosulfonylo/-imidazol, —30°C wzrost do +20°C;

- AF: glinowodorek litu, eter metylo-t-butyłowy,  $-10^{\circ}\text{C}$ ;  
 AG: t-butyłodwufenylochlorosilan, imidazol, N,N-dwumetyloformamid,  $20^{\circ}\text{C}$ ;  
 AH: 70% wodny roztwór kwasu trójfluorooctowego, chlorek metylenu,  $-80^{\circ}\text{C}$  do  $-50^{\circ}\text{C}$ , zwłaszcza  $-55^{\circ}\text{C}$ , wzrost w ciągu 1 godziny do temperatury  $-10^{\circ}\text{C}$  do  $+10^{\circ}\text{C}$ . W tej temperaturze utrzymuje się przez 3–5 godzin. Epimeryzację można zminimalizować przez stosowanie niskich temperatur i/lub krótkich czasów trwania reakcji oraz zakończenie reakcji przed dobieganiem jej do końca.  
 AI: chlorochromian pirydyniowy albo zwłaszcza trójtlenek chromu /np. utlenianie Collinsa/ w nadmiarze molowym /np. 8 moli na mol związku CVIII/ /pirydyna, pirydyna, chlorek metylenu,  $20-25^{\circ}\text{C}$ ;  
 AJ: utlenianie jak AI  
 AK: redukcja jak a/ i S powyżej, zwłaszcza  $\text{NaBH}_4$ .

Otrzymane związki można wyodrębniać w znany sposób (np. wysokociśnieniowa chromatografia cienkowarstwowa albo kolumna chromatograficzna), albo bezpośrednio poddawać dalszym reakcjom.

Związki oznaczone liczbami rzymskimi V, XI, XIII, XIV, XVI, XX, XXII–XXV, XXVII, XXXI, XXXIVA, XLI, CI, CXV, CXXIII, CXXIII A i CXXVIII oraz reagenty nie oznaczone liczbami rzymskimi są znane, albo jeśli nie są znane, to można je otrzymać metodami analogicznymi do opisanych w literaturze sposobów wytwarzania podobnych znanych związków. Odnośnie związku LV, jeden izomer opisany jest przez Yang i innych w *Tetrahedron Letters* 23, 4305–4308 (1982), a synteza pozostałych izomerów ujawniona jest w schemacie 4. Z izomeru Yang'a i z izomeru według schematu 4 otrzymuje się laktony o konfiguracji 4R, 6S. Laktony o konfiguracji 4S, 6S można otrzymać z innych izomerów, których syntezę przedstawia schemat 4. Uzyskanie tych związków pośrednich umożliwia syntezę, optycznie czystych produktów końcowych. Związki pośrednie i końcowe można wyodrębniać i oczyszczać w sposób konwencjonalny, przy czym związki pośrednie można również bezpośrednio stosować w dalszych reakcjach.

Mieszankiny stereoisomerów (cis, trans i optyczne) można rozdzielać w sposób konwencjonalny na dowolnym etapie syntezy. Metodami takimi są przekrystalizowanie, chromatografia, tworzenie estrów z optycznie czystymi kwasami i alkoholami albo amidów i soli (patrz także Sommer i inni, *J.A.C.S.* 80, 3271 (1958)) z następną konwersją z retencją optycznej czystości. Na przykład diastereoizomeryczne pochodne  $\alpha$ -naftylofenylometylosylilowe typu laktonu można oddzielać w znany sposób.

Sole można wytwarzać w sposób konwencjonalny z wolnych kwasów, laktonów i estrów i na odwrót. Pomimo, że wynalazek obejmuje wszystkie sole, to sole dopuszczalne farmaceutycznie, zwłaszcza sole sodowe, potasowe i amonowe, a w szczególności sole sodowe, są korzystne.

Różnorodne postacie związków o wzorze 1 ze względu na zdolność do interkonwersji nadają się do stosowania jako produkty pośrednie w syntezach, oprócz ich zastosowania farmakologicznego.

Związki o wzorze 1 wykazują aktywność farmakologiczną, zwłaszcza jako inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) i jako inhibitory biosyntezy cholesterolu.

Test A: Mikrosomatyczna próba in vitro hamowania reduktazy HMG-CoA

200  $\mu\text{l}$  (1,08–1,50 mg/ml) mikrosomatycznej zawiesiny wątroby szczura świeżo otrzymanej ze szczurów płci męskiej Spargue-Dowley o wadze 150–25 g w buforze A z 10 mmol. ditiotretolu inkubowano z 10  $\mu\text{l}$  badanej substancji rozpuszczonej w dimetyloacetamidzie i poddano analizie na aktywność reduktazy HMG-CoA jak opisał Ackerman i inni w *J. Lipid Res.* 18, 408–413 (1977). W próbie tej mikrosomy są źródłem enzymu reduktazy HMG-CoA, który katalizuje redukcję HMG-CoA do mewalonianu. W próbie stosuje się ekstrakcję chloroformem do oddzielenia produktu  $^{14}\text{C}$ -mewalonolaktonu utworzonego przez reakcję reduktazy HMG-CoA z substratem  $^{14}\text{C}$ /HMG-CoA. Dodaje się  $^3\text{H}$ -mewalonolaktone jako wewnętrzny wzorzec. Hamowanie reduktazy HMG-CoA oblicza się ze spadku aktywności właściwej  $^{14}\text{C}$ ,  $^3\text{H}$ -mewalonian/ badanych grup w porównaniu z próbami kontrolnymi.

Test B: Biosynteza cholesterolu w hodowli komórek in vitro

Hodowlę komórek otrzymuje się w następujący sposób: Jednowarstwowa hodowla komórek nowotworu wątroby szczura Fu5AH (otrzymanej początkowo z G. Rothblatt; patrz Rothblatt, *Lipids* 9, 526–536 (1974) utrzymuje się zwykle w Eagle's Minimum Essential Medium (EMEM) uzupełnionym 10% płodową surowicą wołową (FBS) w 75  $\text{cm}^2$  kolbie do hodowli tkanki. W tych badaniach, gdy hodowle osiągną zlewanie się, są usuwane przez łagodne działanie enzymatyczne 0,25% trypsyną w równowagowym roztworze soli Hanks'a (bez wapnia i magnezu). Po odwirowaniu zawiesiny komórek i aspirowaniu enzymatycznego roztworu, granulki komórek ponownie zawieszają się w odpowiedniej objętości medium dla wysiania do 60 mm płytki do hodowli tkanki. Hodowle inkubowano w temperaturze  $37^{\circ}\text{C}$  w środowisku o wysokiej wilgotności i 5% dwutlenku węgla. Gdy hodowle zlewają się (po około 5 dniach) są gotowe do użycia. Medium hodowli aspiruje się z płytek i umieszcza w 3 ml EMEM uzupełnionego 5 mg/ml odtłuszczonego białka surowicy (DLSP) otrzymanego metodą Rothblata i innych opisaną w *In Vitro* 12, 554–557 (1976). Zastąpienie FBS przez DLSP wykazuje stymulację wprowadzania  $^{14}\text{C}$ -octanu do sterolu przez usunięcie egzogenego sterolu dostarczonego przez FBS, zmuszając tym samym komórki do syntezy sterolu. Wzmoczona aktywność reduktazy koenzymu A 3-hydroksy-3-metyloglutarylu (reduktaza HMG-CoA) jest mierzona w komórkach w odpowiedzi na brak egzogenego sterolu. Następnie po około 24 godzinnym inkubowaniu w temperaturze  $37^{\circ}\text{C}$  w medium uzupełnionym DLSP,



zapoczątkowuje się próbę przez dodanie 3  $\mu\text{Ci}$   $^{14}\text{C}$ /octanu i badanej substancji rozpuszczonej w dimetylosulfotlenku (DMSO) lub wodzie desylowanej. Sporządza się również próbki kontrolne zawierające rozpuszczalniki. Dla każdej grupy prowadzi się trzykrotne hodowle. Po 3 godzinach inkubowania w temperaturze 37°C hodowle bada się pod mikroskopem kontrastowym z odwróconą fazą. Oznacza się morfologiczne zmiany, które mogą występować w hodowlach. Media aspiruje się i warstwę komórek ostrożnie przemywa się 0,9% roztworem chlorku sodu (solanka). Następnie warstwę komórek zbiera się w 3 ml 0,9% solanki przez delikatne zeskrobanie kauczukową bagietką z gumką i przenosi do czystej rurki szklanej z teflonowym korkiem. Płytki splukuje się 3 ml 0,9% solanki i ponownie zeskrobuje i komórki łączy się z zebranymi poprzednio. Rurki wiruje się szybkością 1500 obrotów na minutę przez 10 minut w wirówce IECa PR-J i aspiruje się klarowną cieczą nad osadu.

Następnie komórki ekstrahuje się w ten sposób, że 1 ml 100% etanolu dodaje się do granulek komórek i poddaje je sonikacji przez 10 sekund z „LO” setting of 50 on a Bronwell Biosonik IV. Jedną setną  $\mu\text{l}$  stosuje się do oznaczania protein. Jeden ml 15% wodorotlenku potasu dodaje się i próbki zupełnie wiruje się. Zmydlanie prowadzi się przez ogrzewanie próbek traktowanych etanolem i KOH w temperaturze 60°C przez 60 minut w łaźni wodnej. Po rozcieńczeniu próbek 2 ml wody destylowanej, ekstrahuje się je trzykrotnie 7 ml eteru naftowego. Następnie ekstrakty eteru naftowego przemywa się trzy razy 2 ml wody destylowanej i suszy się w strumieniu azotu.

Otrzymane próbki poddaje się analizie metodą cienkowarstwowej chromatografii (TLC), w ten sposób, że pozostałości z ekstrakcji eterem naftowym umieszcza się w małej objętości heksanu i nakrapla na płytce z żelu krzemionkowego 60 TLC (E. Merck). Rozwinięcie płytek prowadzi się w 150 ml częściach objętościowych heksanu: 5 części objętościowych eteru etylowego: 5 części objętościowych kwasu octowego lodowatego stosując trójfazowy proces rozwijania. Wizualizację prowadzi się w komorze z parami jodu. Płytki dzieli się na pięć sekcji, tak, że każda sekcja zawiera cząsteczki o następujących zbliżonych wartościach Rf: sekcja 1 — 0—0,4, sekcja 2 — 0,4—0,55, sekcja 3 — 0,55—0,7, sekcja 4 — 0,7—0,9 i sekcja 5 — 0,9—1,0. Sekcja 2 zawiera sterole nie zmydlające się. Pięć sekcji płytek TLC zdrapuje się do fiolek scyntylacyjnych. Próby puste wytwarza się także ze zdrapanymi chromatografowanymi substancjami standardowymi nieznanymi. Dodaje się scyntylacyjną mieszaninę ACS<sup>R</sup> i oznacza radioaktywność w cieczowym spektrometrze scyntylacyjnym. Standardowy  $^{14}\text{C}$ /heksadekan stosuje się do oznaczenia sprawności zliczania. Całkowitą zawartość protein w próbce określa się przy użyciu Bio-Rad Protein Assay System.

Wyniki przedstawia się jako liczbę rozpadów na minutę na mg protein (d.p.m./mg protein) dla każdej czynnej sekcji TLC. Średnią d.p.m./mg pro-

tein  $\pm$  zwykły błąd standardowy porównuje się jako procentową zmianę (% $\Delta$ ) i statystyczną istotność z próbą kontrolną. Dane sekcji 2 TLC interpretuje się jako miarę hamowania aktywności reduktazy HMG-CoA.

Test C: Próby hamowania biosyntezy cholesterolu in vivo

Próby in vivo prowadzi się na szczurach płci męskiej Wistar Royal Hart o wadze 150 $\pm$ 20 g przetrzymywanych przez 7—10 dni w warunkach zmiennego cyklu świetlnego (12 godzin światła i 12 godzin ciemności). Szczury umieszcza się po dwa w klatkach i karmi sproszkowanym pożywieniem Purina Rat Chow i dowolną ilością wody. Trzy godziny przed dzienną maksymalną biosyntezą cholesterolu w półmroku, szczurom podaje się badane substancje rozpuszczone lub w postaci zawiesiny w 0,5% karboksymetylocelulozie w objętości 1 ml/100 g wagi ciała. Próbę kontrolną przeprowadza się z samym podłożem. Godzinę po otrzymaniu badanej substancji szczurom wstrzykuje się dootrzewnowo około 25  $\mu\text{Ci}$ /100 g wagi ciała 1—3 mCi/mola  $^{14}\text{C}$ /octanu sodu. Dwie godziny po zmroku otrzymuje się próbki krwi przy znieczuleniu heksobarbitolem i surowicę oddziela się przez odwirowanie.

Próbki surowicy zmydla się i zobojętnia i wytrącają się 3-hydroksysterolu z digitonina zasadniczo jak opisali Sperry i inni. J. Biol. Chem. 197, 97 (1950). Następnie  $^{14}\text{C}$ /digitonidki zlicza się w cieczowym spektrometrze scyntylacyjnym. Po korekcji sorawności zliczania wyniki oblicza się w nanokurach nCi. sterolu utworzonego przez 100 ml surowicy. Hamowanie syntezy sterolu oblicza się z redukcji sterolu w nCi utworzonego z badanych grup w porównaniu z próbą kontrolną.

Tak więc związki te są wskazane do stosowania jako środki hipolipoproteinemiczne i przeciwmiażdżycowe.

Odpowiednia dzienna dawka związków aktywnych stosowanych do leczenia hiperlipoproteinemii i miażdżycy wynosi od około 4 do 2000 mg, dośrodkowo 4—200, na przykład 10—100 mg związków bardziej aktywnych podawanych w podzielonych dawkach 1—1000 mg, dogodnie 2,5 do 50 mg dwa do czterech razy dziennie lub w postaci o opóźnionym działaniu.

Związki te można podawać w postaci wolnego kwasu, w postaci zdolnego do hydrolizy w warunkach fizjologicznych i fizjologicznie dopuszczalnego estru lub laktonu lub w postaci farmaceutycznie dopuszczalnej soli.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku stosowane są do leczenia hiperlipoproteinemii lub miażdżycy przez podawanie związku o wzorze 1 w postaci wolnego kwasu lub w postaci zdolnego do hydrolizy w warunkach fizjologicznych i fizjologicznie dopuszczalnego estru lub laktonu albo w postaci środków farmaceutycznych na przykład w postaci środków hipolipoproteinemicznych i przeciwmiażdżycowych.

Związki można podawać same lub w mieszaninie z farmaceutycznie dopuszczalnym rozcieńczalnikiem lub nośnikiem i ewentualnie innymi zarób-

kami. Związki mogą być podawane doustnie w postaci tabletek, eliksirów, kapsulek lub zawiesin lub pozajelitowo w postaci roztworów lub zawiesin do wstrzykiwania.

Korzystnymi kompozycjami farmaceutycznymi z punktu widzenia łatwego wytwarzania i podawania są stałe kompozycje zwłaszcza tabletki i kapsułki napełnione twarde lub ciekłe.

Wynalazek ilustrują przykłady wykonania, w których wszystkie temperatury są podane w °C.

Przykład I. Ester etylowy kwasy erytro-2'-3,5-dwuhydroksy-7-2'-[4"-fluorofenylo]naft-1'-ylo-6-hept-6-enowego (związek nr 1).

Etap 1: chlorek 2-metoksy-1-naftoilu (Reakcja M; związek XXVIa)

6,06 g kwasu 2-metoksy-1-naftoesowego, 7,62 ml chlorku oksalilu dodaje się do 50 ml bezwodnego toluenu i otrzymaną mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 2 godziny, po czym odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt.

Etap 2: N-1,1-dwumetylo-2-hydroksyetyloamid kwasu 2-metoksy-1-naftoesowego (Reakcja N, związek XXVIIIa)

50 ml chlorku metylenu (suszonego na sitach molekularnych) i 5,4 g 2-amino-2-metylo-1-propanolu dodaje się do surowego chlorku 2-metoksy-1-naftoilu z etapu 1, chłodząc w kąpeli lodowej. Całość miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, dodaje 50 ml chlorku metylenu i mieszaninę reakcyjną szybko chłodzi się wodą. Oddziela się fazę chlorku metylenu, przemywa dwukrotnie 10% wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem prawie do sucha. Dodaje się eteru dwuetylowego do pozostałości i wytrącony osad suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując bezbarwny produkt o temperaturze topnienia 160—163°C. Wydajność zwiększa się, jeżeli dodaje się roztwór chlorku 2-metoksy-1-naftoilu w chlorku metylenu do roztworu 2-amino-2-metylo-1-propanolu w chlorku metylenu mieszanym w temperaturze 0—5°C.

Etap 3. chlorowodorek 4,4-dwumetylo-2-2'-metoksynaft-1'-ylo-2-oksazoliny (reakcja O; związek XXIXa)

4,8 ml chlorku tionyłu dodaje się powoli do 6,0 g związku XXVIIIa, otrzymaną zawiesinę miesza się w atmosferze azotu w temperaturze pokojowej w ciągu 4 godzin, następnie dodaje się 10 ml chlorku metylenu suszonego na sitach molekularnych, po czym całość miesza się przez noc w atmosferze azotu. Dodaje się 50 ml eteru dwuetylowego, a wytrącony stały produkt przemywa się eterem dwuetylowym i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując bezbarwny produkt o temperaturze topnienia 168—171°C.

Etap 4: 4,4-dimetylo-2-2'-metoksynaft-1'-ylo-2-oksazolina (Reakcja P; związek XXXa)

75 ml 20% wodnego roztworu wodorotlenku sodu dodaje się do 13 g związku XXIXa, po czym ekstrahuje się mieszaninę reakcyjną czterokrotnie eterem dwuetylowym. Ekstrakty eterowe łączy się, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje

do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym pozostałość rozciera się z eterem dwuetylowym/eterem naftowym. Otrzymany stały produkt suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując bezbarwny produkt o temperaturze topnienia 98—101°C.

Etap 5: 4,4-dimetylo-2-[2'-[4"-fluorofenylo]naft-1'-ylo-2-oksazolina (Reakcja Q; związek XXXII a)

Odczynnik Grignarda, otrzymany z 4,2 g p-bromofluorobenzenu i 0,583 g opiółków magnezowych w 20 ml suchego czterowodorofuranu (destylowanego nad sodem), powoli dodaje się do roztworu 5,1 g związku XXXa w 30 ml suchego czterowodorofuranu mieszanego w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu. Całość miesza się przez noc w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu, po czym, lekko chłodząc, oziębia się szybko w 20 ml nasyconego roztworu chlorku amonu. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem dwuetylowym, ekstrakt suszy się nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się z eterem dwuetylowym/eterem naftowym, po czym osad suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując bezbarwny produkt o temperaturze topnienia 115—117°C.

Etap 6: jodek 2-2'-[4"-fluorofenylo]naft-1'-ylo-3,4,4-trójmetylo-2-oksazoliny (Reakcja R; związek XXXIIIa).

7 ml jodku metylu dodaje się do roztworu 4,34 g związku XXXIIa 30 ml nitrometanu, po czym mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 80—90°C przez noc w atmosferze azotu. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej i dodaje się 200 ml eteru dwuetylowego; otrzymany gumowaty osad zestala się przy staniu. Stały produkt przemywa się eterem dwuetylowym, suszy pod zmniejszonym ciśnieniem i rekrystalizuje z acetonitrylu eteru, otrzymując żółty produkt o temperaturze topnienia 220—222°C.

Etap 7: 2-4'-fluorofenylo-1-naftaldehid (Reakcja S; związek IVa).

0,936 g borowodoru sodu dodaje się porcjami w ciągu 2 minut do zawiesiny 11,36 g związku XXXIIIa w 120 ml absolutnego etanolu mieszanego w temperaturze około 0°C. Całość miesza się w temperaturze około 0°C w atmosferze azotu w ciągu 2 godzin i dodaje się 200 ml 2N kwasu chlorowodorowego, przy czym w czasie dodawania utrzymuje się chłodzenie. Całość miesza się w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu w ciągu 40 godzin, zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem i ekstrahuje trzykrotnie eterem dwuetylowym. Ekstrakty eterowe łączy się, przemywa dwukrotnie 3% wodnym roztworem tiosiarczanu sodu, następnie raz wodą, suszy się nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu, roztwór traktuje się węglem drzewnym, filtruje i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do małej objętości. Dodaje się małą ilość izopropanolu i roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem bez ogrzewania. Wytrącony bezbarwny stały produkt przemywa się zimnym izopropanolem, potem eterem naftowym i

suszy pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując produkt o temperaturze topnienia 78—80°C.

Etap 8: /E/-3-2'-[4"-fluorofenylo]naft-1'-ylo/-prop-2-enol (Reakcja W; związek IVb).

3,16 ml roztworu 1,3 M n-butylołitu w n-heksanie wkrapla się do roztworu 1,414 g cis-1-etoksy-2-trój-n-butylostanlioetyleny w 40 ml suchego czterowodorofuranu (destylowanego nad sodem) mieszanego w temperaturze 78°C w atmosferze azotu; miesza się 2 godziny w tych samych warunkach, po czym dodaje się roztwór 0,888 g związku IVa w 10 ml suchego czterowodorofuranu (destylowanego nad sodem). Całość miesza się w temperaturze 78°C w atmosferze azotu w ciągu 1,5 godziny i pozostawia do ogrzania do temperatury pokojowej. Dodaje się 5 ml nasyconego wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodu, a następnie 50 ml wody. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się dwukrotnie porcjami 50 ml eteru dwuetylowego, następnie łączy się ekstrakty eterowe, przemywa 2 razy po 50 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku sodu, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu, odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozdziela się pomiędzy acetonitryl i n-heksan. Warstwę acetonitrylową ekstrahuje się dwukrotnie n-heksanem i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując ciemnozielony gumowaty produkt. Dodaje się 30 ml 80% wodnego czterowodorofuranu i 5 mg jednowodzianu kwasu p-toluenosulfonowego, po czym całość miesza się 4 godziny w temperaturze pokojowej. Dodaje się wodę i 0,5 g stałego kwaśnego węglanu sodu, po czym mieszaninę ekstrahuje się octanem etylu. Ekstrakt octanowy suszy się nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując lepki, żółty stały produkt, który rozciera się z eterem dwuetylowym/eterem naftowym. Otrzymuje się bezbarwny produkt o temperaturze topnienia 119—122°C.

Etap 9: Ester etylowy kwasu /E/-7-2'-[4"-fluorofenylo]naft-1'-ylo/-5-hydroksy-3-oksohept-6-enowego (Reakcja A; związek VIa).

29,1 ml 1,7 M roztworu n-butylołitu w n-heksanie dodaje się powoli do roztworu 6,9 ml dwuizopropylaminy w 140 ml suchego czterowodorofuranu mieszanego w temperaturze 0°C w atmosferze azotu. Całość miesza się w temperaturze 0°C w atmosferze azotu 20 minut, dodaje się powoli 3,14 ml acetylooctanu etylu, po czym mieszaninę reakcyjną miesza się w tych samych warunkach 1 godzinę i chłodzi do temperatury od -40°C do -30°C. Powoli dodaje się roztwór 3,4 g związku IVb w 75 ml suchego czterowodorofuranu do mieszaniny reakcyjnej, mieszanej w temperaturze -40° do -30°C w atmosferze azotu. Całość miesza się dalsze 45 minut w tych samych warunkach, oziębia się szybko 150 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku amonu i pozostawia się do ogrzania do temperatury pokojowej przez noc. Dodaje się wody do mieszaniny, po czym całość ekstrahuje się octanem etylu. Ekstrakt octanowy przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnie-

niem. Gumowatą pozostałość rozciera się z małą ilością eteru dwuetylowego, po czym wytrącony bezbarwny osad przemywa się zimną mieszaniną 1:1 (objętościowo) eteru etylowego i eteru naftowego i suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując produkt o temperaturze topnienia 84—86°C. Produkt stanowi racemat i może być rozdzielony na składniki R i S.

Etap 10: Eter etylowy kwasu erytro-/E/-3,5-dwuhydroksy-7-2'-[4"-fluorofenylo]naft-1'-ylo/-hept-6-enowego (proces a)

6,52 ml 1M roztworu trój-n-butyloborowodoru w czterowodorofuranie dodaje się do roztworu 2,42 g związku VIa w 200 ml suchego czterowodorofuranu mieszanego w temperaturze pokojowej i wprowadza się przez bełkotkę 34 ml powietrze (w temperaturze 25°C i 760 mm Hg). Całość miesza się w temperaturze pokojowej 2 godziny i chłodzi do temperatury od -78° do -75°C, po czym dodaje się porcjami 0,248 g borowodoru sodu. Całość miesza się w temperaturze od -78° do -75°C w atmosferze azotu w ciągu 3 godzin, po czym dodaje się powoli roztwór 33,8 ml 30% wodnego roztworu nadtlenu wodoru, 67,6 ml wodnego buforu fosforanowego o pH = 7,2 (0,047M fosforan sodu/0,024M fosforan potasu/0,054 wodorotlenek sodu) i 67,6 ml metanolu; wyżej wymienioną temperaturę utrzymuje się podczas dodawania. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się do ogrzania do temperatury pokojowej przez noc, dodaje się wodę, po czym całość ekstrahuje się trzykrotnie chlorkiem metylenu. Ekstrakty w chlorku metylenu łączy się, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się metanol, ogrzewa się 30 sekund w temperaturze 40—45°C, po czym odparowuje się metanol pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej; procedurę tę powtarza się dwukrotnie. Pozostałość rozciera się z małą ilością eteru dwuetylowego, chłodząc. Wytrącony bezbarwny stały produkt przemywa się eterem dwuetylowym/eterem naftowym i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując produkt o temperaturze topnienia 114—116°C.

Produkt stanowi mieszaninę racemiczną, którą można rozdzielić na 2 optycznie czyste enancjomery, izomery 3R, 5S i 3S, 5R, z których pierwszy jest korzystniejszy. Zastosowanie redukcji niestereoselektywnej, kompleksu t-butyloaminy-borowodoru w absolutnym C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH w temperaturze 0°C w ciągu 1 godziny daje mieszaninę wszystkich czterech enancjomerów (związek nr 12 w tablicy 1).

Przykład II. Kwas erytro-/E/-3,5-dwuhydroksy-7-2'-[4"-fluorofenylo]naft-1'-ylo/-hept-6-enowego i jego sól sodowa (proces d; związki nr 2 i 3 w tablicy 1).

Mieszaninę 0,30 g związku nr 1, 10 ml etanolu i 0,88 ml 1N wodnego roztworu wodorotlenku sodu miesza się w temperaturze pokojowej 1,5 godziny, dodaje się wodę i mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem dwuetylowym. Fazę wodną zawierającą racemiczną sól sodową, albo odparowuje się do sucha (temperatura topnienia 210—220°C z roz-

kładem, związek nr 3) albo zakwasza się 2 N kwasem solnym otrzymując gumowaty osad, który ekstrahuje się octanem etylu. Ekstrakt octanowy suszy się nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy wolny kwas w postaci lepkiej, blado-żółtej piany o temperaturze topnienia 43—102°C (związek nr 2).

Produkty stanowią racemiczne mieszaniny, które można rozdzielić na optycznie czyste enancjomery, izomery 3R, 5S i 3S, 5R, z których pierwszy jest korzystniejszy.

Przykład III. Ester etylowy kwasu erythro-3,5-dwuhydroksy-7-<sup>2</sup>/<sub>4</sub>-fluorofenyl-5',6',7',8'-tetrahydro-naft-1'-yl-<sup>heptanowego</sup> (związek nr 5) Etap 1: Ester etylowy kwasu 7-<sup>2</sup>/<sub>4</sub>-fluorofenyl-5',6',7'-8'-tetrahydro-naft-1'-yl-5-hydroksy-3-oksoheptanowego (reakcja JJ, związek VIb)

Roztwór 406 g (1 mmol) związku VIa w 20 ml kwasu octowego lodowatego kontaktuje się z dużym nadmiarem wodoru przy ciśnieniu początkowym 50 psi w temperaturze pokojowej w obecności 40 mg dwutlenku platyny, aż do pobrania 3 mmoli wodoru (7,5 psi). Dwutlenek platyny usuwa się przez filtrację i przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. 397 mg pozostałości rozpuszcza się w małej ilości chlorku metylenu i nanosi na płytki żelu krzemionkowego do cienkowarstwowej chromatografii. Jako rozpuszczalnik w chromatografii stosuje się chlorek metylenu. Pasma zawierające produkt eluuje się octanem etylu. Octan etylu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt w postaci żółtej żywicy. Produkt jest racematem, który można rozdzielić na składniki R i S.

Etap 2: Ester etylowy kwasu erythro-3,5-dwuhydroksy-7-<sup>2</sup>/<sub>4</sub>-fluorofenyl-5',6',7',8'-tetrahydro-naft-1'-yl-<sup>heptanowego</sup> (proces a; związek nr 5)

Procedura przebiega analogicznie do opisanego w przykładzie I. W etapie 10 związkiem wyjściowym jest związek VIb. Produkt (związek nr 5) otrzymuje się w postaci żółtej żywicy. Produkt jest racematem, który można rozdzielić na dwa optycznie czynne, czyste enancjomery, izomery 3R, 5R i 3S, 5S, z których pierwszy jest korzystny.

Przykład IV. Ester etylowy kwasu erythro-7-4'-chloro-2'-<sup>4</sup>/<sub>4</sub>-fluorofenyl-naft-1'-yl-3,5-dwuhydroksy-hept-6-enowego (związek nr 6)

Etap 1: 4-chloro-2-naftol (reakcja DA; związek CXXIX)

Mieszaninę 90 g (0,42 mola) 1,4-dwuchloro-2-naftolu, 420 g dwuwodzianu chlorku cynawego i 1,5 litra kwasu octowego lodowatego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez około 80 godzin, przepuszczając powoli gazowy chlorowódor. Mieszaninę reakcyjną dodaje się do 5 litrów z lodem i uzyskaną mieszaninę miesza przez 1 godzinę. Produkt zbiera się przez filtrację, przemywa 4 litrami wody, przemywa 2 litrami eteru naftowego, suszy na powietrzu, a następnie w temperaturze 40°C pod zmniejszonym ciśnieniem przez 5 godzin. Produkt ma temperaturę topnienia 93—95°C.

Etap 2: 1-chloro-3-metoksynaftalen (reakcja DB; związek CXXX)

23,2 g (0,414 mola) mielonego wodorotlenku potasu dodaje się do mieszaniny 65,4 g (0,366 mola) 4-chloro-2-naftolu i 370 ml dimetyloformamidu mieszanej w temperaturze 0—5°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się w tej temperaturze przez 3 godziny, po czym przez 5 minut dodaje się 58,8 g (0,414 mola) jodku metylu i pozostawia się mieszaninę do ogrzania do temperatury 20—25°C i miesza się w tej temperaturze przez 16 godzin. Dodaje się 2 litry wody i mieszaninę ekstrahuje się eterem dwuetylowym. Eter dwuetylowy odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem aż do pojawienia się zmętnienia i dodaje się eter naftowy otrzymując stały produkt o temperaturze topnienia 35—39°C.

Etap 3: 4-chloro-2-metoksy-1-naftaldehid (reakcja DC; związek CXXXI)

50 g (0,326 mola) tlenochlorku fosforu powoli dodaje się do mieszaniny 24 g (0,125 mola) i 1-chloro-3-metoksynaftalenu i 30 g (0,411 mola) dwumetyloformamidu mieszanej w temperaturze 20—25°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 80°C przez 16 godzin, chłodzi w łaźni lodowej i alkalizuje przez wkraplanie 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodu przy energicznym mieszaniu. Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą, eterem naftowym i suszy na powietrzu otrzymując surowy produkt o temperaturze topnienia 145—160°C (z rozkładem) (skurcz przy 105—145°C).

Próbkę do analizy można otrzymać (a) przez rozpuszczenie surowego produktu w octanie etylu, (b) przez dodanie eteru naftowego, (c) przez dekantację roztworu z nad nierozpuszczalnej smoły, (d) przez powtarzanie czynności (b) i (c) aż do oddzielenia wszystkiej smoły i (e) przez dodanie dodatkowego eteru naftowego do otrzymania surowego produktu o temperaturze topnienia 154—157°C.

Etap 4: Kwas 4-chloro-2-metoksy-1-naftoesowy (reakcja DE; związek XXIIIa)

Do mieszaniny 37,2 g (0,169 mola) surowego aldehydu 4-chloro-2-metoksy-1-naftoesowego, 450 ml acetonu i 92 ml wody mieszanej w temperaturze 20—25°C dodaje się 18,6 g (0,175 mola) węglanu sodu. Przez 2,5 godziny dodaje się 27,9 g (0,187 mola) nadmanganianu potasu mieszając w temperaturze 40—45°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej przez 16 godzin, dodaje się 400 ml wody i filtruje przez Celit, zakwasza 2N kwasem solnym i ekstrahuje octanem etylu. Octanowy ekstrakt ekstrahuje się trzykrotnie 10% wodnym roztworem węglanu sodu i połączone wodne ekstrakty ostrożnie zakwasza się 2N kwasem solnym. Otrzymany produkt przemywa się wodą i eterem naftowym. Produkt ma temperaturę topnienia 199,5—202°C.

Etapy 5—14 przebiegają analogicznie jak etapy 1—10. opisane w przykładzie I z wytworzeniem wymienionych poniżej związków pośrednich.

Etap 5: chlorek 4-chloro-2-metoksy-1-naftoilu w postaci oleju (reakcja M; związek XXVb)

Etap 6: N-1,1-dwumetylo-2-hydroksyetylamid kwasu 4-chloro-2-metoksy-1-naftoesowego o tempe-

raturze topnienia 142—146°C (reakcja N; związek XXVIIIb)

Etap 7: i 8: 2-(4'-chloro-2'-metoksynaft-1'-ylo/-4,4-dwumetylo-2-oksazolina i jej chlorowoderek o temperaturze topnienia 91—94°C (XXXb) (reakcja O i P; związek XXXb i XXIXb)

Etap 9: 2-(4'-chloro-2'-4''-fluorofenylo/naft-1'-ylo/-4,4-dwumetylo-2-oksazolina o temperaturze topnienia 150—152°C (reakcja Q, związek XXXIIb). Odczynnik Grignarda, patrz przykład VIII etap 7.

Etap 10: Jodek 2-(4'-chloro-2'-4''-chloro-fenylo/naft-1'-ylo/-3,4,4-trójmetylo-2-oksazolinowy o temperaturze topnienia 224—226°C (reakcja R; związek XXXIIIb).

Etap 11: Aldehyd 4-chloro-2-(4'-fluorofenylo/-1-naftoesowy o temperaturze topnienia 137—139°C (reakcja S; związek IVc).

Etap 12:  $\beta$ -3-(4'-Chloro-2'-4''-fluorofenylo/naft-1'-ylo/-prop-2-enal o temperaturze topnienia 143—147°C (reakcja W; związek IVd)

Etap 13: Ester etylowy kwasu  $\beta$ -7-(4'-chloro-2-(4''-fluorofenylo/naft-1'-ylo/-5-hydroksy-3-oksohept-6-enowego o temperaturze topnienia 87—89°C (reakcja A; związek VIc).

Etap 14: Ester etylowy kwasu erytro- $\beta$ -7-(4'-chloro-2-(4''-fluorofenylo/naft-1'-ylo/-3,5-dwuhydroksyhept-6-enowego o temperaturze topnienia 121—124°C (proces a); związek nr 6)

Główny produkt (erytro) jest mieszaniną racemiczną, którą można rozdzielić na dwa optycznie czynne czyste enancjomery, izomery 3R, 5S i 3S, 5R, z których pierwszy jest korzystny. Produkt treo o mniejszym znaczeniu jest mieszaniną racemiczną, którą można rozdzielić na izomery 3R, 5R i 3S, 5S, z których pierwszy jest korzystny. Stosowanie redukcji nie-stereoselektywnej powinno dostarczyć wszystkie cztery stereoizomery w przybliżonej ilości.

Surowa mieszanina reakcyjna z etapu 14 również zawiera izomer treo.

Przykład V. Kwas erytro- $\beta$ -7-(4'-chloro-2-(4''-fluorofenylo/naft-1'-ylo/-3,5-dwuhydroksyhept-6-enowy i jego sól sodowa związki nr 7 i 8)

Proces przebiega analogicznie do opisanego w przykładzie II, a jako substrat stosuje się związek nr 6. Temperatura topnienia soli wynosi 201—204°C z rozkładem. Wolny kwas ma postać surowego oleju zawierającego niewielką ilość związku treo.

Główny produkt (erytro) jest mieszaniną racemiczną, którą można rozdzielić na dwa optycznie czynne czyste enancjomery, izomery 3R, 5S i 3S, 5R, z których pierwszy jest korzystny. Produkt treo o mniejszym znaczeniu jest również mieszaniną racemiczną, którą można rozdzielić na dwa enancjomery 3R, 5R i 3S, 5S, z których pierwszy jest korzystny.

Przykład VI.  $\beta$ -trans-6S-2'-2''-4''-fluorofenylo/naft-1'-ylo]etenilo/4H-hydroksy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-piran-2-on (związek nr 10)

Etap 1: 2-(4'-fluorofenylo/-1-naftalenometanol (reakcja KK, związek LIIa)

75 g (1,94 mola) proszkowanego borowodorku sodu dodaje się do mieszaniny 497 g (1,988 mola) aldehydu 2-(4'-fluorofenylo-1-naftoesowego i 6,6 li-

trów absolutnego etanolu mieszanej w temperaturze 20—25°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się w tej temperaturze przez 16 godzin, przepuszcza przez filtr próżniowy z 1 kg żelu krzemionkowego (EM-60) i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do otrzymania krystalicznej pozostałości. Stały produkt odsącza się, przemywa 100 ml zimnego (0°C) chlorku metylenu i wprowadza do 1 litra eteru etylowego. nierozpuszczalną pozostałość usuwa się przez odsączenie i przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 500 ml chlorku metylenu i roztwór chłodzi się do temperatury 0°C, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 91—93°C.

Etap 2: 1-Chlorometylo-2-(4'-fluorofenylo/naftalen (reakcja LL; związek LIIIa)

Roztwór 45 g (0,378 mola) chlorku tionylu w 500 ml chlorku metylenu dodaje się przez 20 minut do mieszaniny 237 g (0,94 mola) 2-(4'-fluorofenylo/-1-naftalenometanolu i 3 litrów chlorku metylenu mieszanej w temperaturze 20—25°C w atmosferze azotu i mieszaninę reakcyjną miesza się w tej temperaturze przez 16 godzin. Dodaje się dodatkowe 25 g (0,31 mola) chlorku tionylu, mieszaniną reakcyjną miesza się w temperaturze 20—25°C przez 2 godziny i chłodzi do temperatury 0°C. Ostrożnie dodaje się 1 litr 10% wodnego roztworu wodorowęglanu sodu, oddziela warstwę organiczną i fazę wodną ekstrahuje 500 ml chlorku metylenu. Dwie fazy organiczne łączy się, przemywa 1 litrem nasyconego wodnego roztworu chlorku sodu, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu, przesącza przez 1 kg żelu krzemionkowego (EM-60) i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując krystaliczny produkt o temperaturze topnienia 93—95°C.

Etap 3: chlorek  $\beta$ -2-[4'-fluorofenylo]-1-naftalenilo/metylo]trójfenylofosfoniowy (reakcja NN; związek LIVa)

Mieszaninę 218 g (0,81 mola) 1-chlorometylo-2-(4'-fluorofenylo/naftalenu, 214 g (0,81 mola) trójfenylofosfiny i 4 litry toluenu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu przez 16 godzin, chłodzi, zateża pod zmniejszonym ciśnieniem do około 1/3 początkowej objętości, przesącza przez 1 kg żelu krzemionkowego (EM-60) i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Do krystalicznej pozostałości dodaje się 500 ml bezwodnego eteru etylowego, mieszaninę chłodzi się do temperatury 0°C i wytrącony osad odsącza się, przemywa dwukrotnie całkowitą ilością 500 ml bezwodnego eteru etylowego i suszy pod próżnią w temperaturze 70°C przez 5 godzin, otrzymując produkt o temperaturze topnienia >250°C w postaci bezbarwnej stałej substancji.

Etap 4:  $\beta$ -4 $\beta$ R-1',1'-dwumetyloetylo-dwufenylo-syliloksy-6 $\alpha$ S-2'-2''-4''-fluorofenylo]naft-1'-ylo]etenilo-2-metoksy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-piran (reakcja OO; związek LVIa)

115,6 ml 1,65M n-butyloplitu/n-heksanu (0,191 mola) dodaje się przez 5 minut do mieszaniny 100 g (0,188 mola) związku LIVa w 1,5 litra suchego tetrahydrofuranu mieszanej w temperaturze —15°C w atmosferze azotu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze około 0°C przez 1 godzinę i chłodzi do temperatury —55°. Dodaje się roztwór

71,5 g (0,179 mola) związku LVA o wzorze 55a w 600 ml suchego tetrahydrofuranu przez 20 minut utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej podczas dodawania  $-55^{\circ}$  do  $-50^{\circ}$ , a następnie pozostawia się mieszaninę do powolnego ogrzania do temperatury  $20-25^{\circ}\text{C}$  przez 16 godzin utrzymuje się w atmosferze azotu. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury  $0^{\circ}\text{C}$ , przerywa 1 litrem nasyconego wodnego roztworu chlorku amonu i filtruje przez Celit. Oddziela się fazę organiczną i fazę wodną ekstrahuje się dwukrotnie 750 ml porcjami eteru etylowego. Łączy się trzy fazy organiczne, przemywa 1 litrem nasyconego, wodnego roztworu chlorku sodu, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując olej. Olej rozpuszcza się w 150 ml mieszaniny 2:1 obj. (obj. chlorku metylenu) n-heksanu i poddaje chromatografii na kolumnie wypełnionej 1 kg żelu krzemionkowego (EM-60), wykorzystując taki sam rozpuszczalnik jako eluent. Frakcje zawierające produkt (co określono metodą chromatografii cienkowarstwowej) łączy się i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując produkt w postaci gumowatej substancji  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +24,51^{\circ}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 0,01$ ).

Etap 5: /E/-4 $\beta$ R-1',1'-dwumetyloetylo-dwufenylo-syliloksy/6 $\alpha$ S-2'-2''-[4''-fluorofenylo]naft-1''-ylo/ /etenylo/-2-hydroksy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-piran (reakcja PP; związek LVIIa)

Mieszaninę 121 g (0,196 mola) związek LVIa i 2 litry mieszaniny 3:2:4 obj./obj. kwasu octowego/ /wody/terahydrofuranu ogrzewa się do temperatury  $65^{\circ}\text{C}$ , mieszając, mieszanie kontynuuje się w tej temperaturze przez 16 godzin i chłodzi do temperatury  $20-25^{\circ}\text{C}$  i dodaje 1,5 litra chlorku metylenu. Mieszając i chłodząc mieszaninę ostrożnie przemywa się nasyconym wodnym roztworem węgla sodu, aż do odczynu słabozasadowego. Fazę organiczną oddziela się, fazę wodną ekstrahuje się 1 litrem chlorku metylenu. Fazy organiczne łączy się, przemywa nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując jasnobrązowy olej. Olej rozpuszcza się w mieszaninie 1:1 obj./obj. eteru etylowego/eteru naftowego i poddaje chromatografii na kolumnie wypełnionej 1 kg żelu krzemionkowego (EM-60), wykorzystując ten sam rozpuszczalnik jako eluent. Frakcje zawierające produkt (określone przez chromatografię cienkowarstwową) łączy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując produkt w postaci gumowatej stałej substancji  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +5,00^{\circ}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 0,01$ ).

Etap 6: /E/-4 $\beta$ R-1',1'-dwumetyloetylo-dwufenylo-syliloksy/6 $\alpha$ S-2'-2''-[4''-fluorofenylo]naft-1''-ylo/ /etenylo/3,4,5,6-tetrahydro-2H-piran-2-on (reakcja QQ; związek LVIIIa)

Mieszaninę 89 g (0,147 mola) związku LVIIa 2 litry chlorku metylenu, 64 g (0,317 mola) chlorobromianu pirydyny i 60 g sit molekularnych 3A miesza się w temperaturze  $20-25^{\circ}\text{C}$  w atmosferze azotu przez 16 godzin i filtruje przez Celit i około 100 g obojętnego tlenku glinu. Celit i tlenek glinu przemywa się kilkakrotnie i łączy przesącz i prze-

mywki i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do otrzymania oleju. Olej rozpuszcza się w 100 ml chlorku metylenu i poddaje chromatografii na kolumnie wypełnionej 800 g żelu krzemionkowego (EM-60), wykorzystując chlorek metylenu jako eluent. Frakcje zawierające produkt, co określono metodą chromatografii cienkowarstwowej, łączy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując produkt w postaci oleju  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +12,32^{\circ}$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $c = 0,0215$ ).

Etap 7: /E/-Trans-6S-2'-2''-[4''-fluorofenylo]naft-1''-ylo/-etenylo/-4R-hydroksy-3,4,5,6-tetrahydro-piran-2H-on (proces c; związek nr 10)

26,3 ml (0,46 mola) kwasu octowego lodowatego dodaje się mieszając do mieszaniny 63 g (0,105 mola) związku LVIIIa w 2,3 litra suchego tetrahydrofuranu mieszanej w temperaturze  $20-25^{\circ}\text{C}$ . Dodaje się 425 ml 1M fluorku tetra-n-butyloamoniowego/ /tetrahydrofuranu (0,425 mola) i mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze  $20-25^{\circ}\text{C}$  przez 2 godziny. Dodaje się 157 g stałego wodorowęglanu sodu i mieszaninę reakcyjną miesza się przez 30 minut i filtruje przez 800 g żelu krzemionkowego (EM-60). Żel krzemionkowy przemywa się dwiema porcjami po 500 ml eteru etylowego i przemywki łączy się z przesączem. Połączone przemywki i przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje 200 ml eteru etylowego i chłodzi do temperatury  $0^{\circ}\text{C}$ . Woskowate kryształy odsąca się, przemywa dwiema porcjami po 100 ml eteru etylowego i rozpuszcza w 300 ml octanu etylu. Roztwór octanowy przemywa się dwiema porcjami po 500 ml nasyconego, wodnego roztworu wodorowęglanu sodu i jedną porcję nasyconego wodnego roztworu chlorku sodu, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do około 1/3 objętości początkowej. Dodaje się 100 ml eteru etylowego, mieszaninę chłodzi do temperatury  $0^{\circ}\text{C}$  i otrzymaną stałą substancję odsąca się i przemywa dwukrotnie eterem etylowym, otrzymując produkt o temperaturze topnienia  $184-186^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +44,31^{\circ}$ , ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 0,0058$ ).

Przykład VII. Sól sodowa kwasu erytro-/E/-3R,5S-dwuhydroksy-7-2'-4''-fluorofenylo/naft-1''-ylo/-hept-6-enowego (związek nr 11)

5,06 ml 1N wodnego roztworu wodorotlenku sodu (5,06 moli) dodaje się do roztworu 2,0 g (5,52 mmoli) związku nr 10 w 160 ml absolutnego etanolu i mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze  $20-25^{\circ}\text{C}$  przez 2 godziny. Dodaje się 50 g siarczanu sodu i mieszaninę miesza się przez 1 godzinę i filtruje. Sól przemywa się trzy razy porcjami po 100 ml eteru etylowego i przemywki łączy się z etanolowym przesączem. Połączone przemywki i przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i krystaliczną pozostałość rozpuszcza się w chloroformie. Chloroform odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, 300 ml ropy naftowej odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i 300 ml eteru naftowego dodaje się do pozostałości i mieszaninę miesza się przez około 60 godzin. Stały produkt odsąca się i przemywa dwukrotnie eterem naftowym. Produkt ma temperatu-

rę topnienia 215–220°C (z rozkładem),  $[\alpha]_D^{26} = +26,283^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $c = 0,0047$ ).

Przykład VIII. Ester etylowy kwasu erytro-*E*'-3,5-dwuhydroksy-7-*1'*-*4''*-fluorofenylo/-3'-*1''*-metyloetylo/naft-2'-ylo/hept-6-enowego (związek nr 13)

Etap 1: 1,3-dwumetoksynaftalen (reakcja BA; związek CXVIA)

Roztwór 32,1 g (0,801 mola) wodorotlenku sodu w 80,3 ml wody i 96 g (0,763 mola) siarczanu dwumetylu dodaje się równocześnie przez 30–45 minut do 50 g (0,312 mola) 1,3-dwuhydroksynaftalenu w 250 ml absolutnego etanolu mieszanego w temperaturze  $-5^\circ$  do  $-0^\circ\text{C}$ , przy czym pierwszy dodaje się nieznacznie szybciej niż ostatni. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się do stopniowego ogrzania do temperatury 20–25°C, mieszając przez 16 godzin. Większość etanolu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje się wodę i mieszaninę ekstrahuje się trzy razy eterem metyleno-*t*-butylo-*wym*. Ekstrakty łączy się, przemywa 2N wodnym roztworem węgla sodu, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem do otrzymania oleju. Olej poddaje się wysokociśnieniowej ciekłej chromatografii w kolumnie wypełnionej żelalem krzemionkowym (urządzenie Waters Prep-500) stosując jako eluent mieszaninę 5% octanu etylu-*n*-heksan. Frakcje zawierające produkt łączy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując produkt w postaci żółtego oleju.

Etap 2: Kwas 1,3-dwumetoksy-2-naftoesowy (reakcja BC; związek CXVIIa)

62 ml 1,55M *n*-butylolitu/*n*-heksanu (96 mmoli) dodaje się powoli do 15,04 g (80 mmoli) 1,3-dwumetoksynaftalenu w 250 ml bezwodnego eteru etylowego mieszanego w temperaturze  $0^\circ\text{C}$  w atmosferze azotu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się do ogrzania do temperatury 20–25°C i miesza się w tej temperaturze przez 20 godzin, utrzymując ją w atmosferze azotu. Nadmiar bezwodnego dwutlenku węgla barbotuje się przez 30 minut. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 20–25°C przez 4 godziny, hartuje wodą i ekstrahuje octanem etylu. Alkaliczną fazę wodną zakwasza się 2N kwasem solnym do pH 1–2 i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt octanowy suszy się nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje do sucha. Pozostałość suszy się w wysokiej próżni otrzymując produkt o temperaturze topnienia 119–123°C.

Etap 3: chlorek 1,3-dwumetoksy-2-naftoilu (reakcja BD; związek CXVIIIa)

Proces jest analogiczny do opisanego w przykładzie I, etap 1.

Etap 4: *N*-1,1-dwumetylo-2-hydroksyetyloamid kwasu 1,3-dwumetoksy-2-naftoesowego (reakcja BE; związek CXIXa)

Proces jest analogiczny do opisanego w przykładzie I, etap 2.

Etapy 5 i 6: 2-*1'*,3'-dwumetoksynaft-2'-ylo/-4,4-dwumetylo-2-oksazolina i jej chlorowoderek (reakcje BF i BG, związki CXXIa + chlorowoderek)

Proces jest analogiczny do opisanego w przykładzie I, etapy 3 i 4.

Etap 7: 4,4-dwumetylo-2-*1'*-*4''*-fluorofenylo/-3'-

-metoksynaft-2'-ylo/-2-oksazolina (reakcja BH; związek CXXIIa)

Odczynnik Grignarda wytwarza się przez wkraplanie 7,7 g (0,044 mola) *p*-bromofluorobenzenu do mieszaniny 1,1 g (0,045 mola) wiórków magnezowych, jednego kryształu jodu i 40 ml suchego tetrahydrofuranu mieszanego w temperaturze  $65^\circ\text{C}$  w atmosferze azotu, przy czym dodawanie prowadzi się z szybkością dostateczną do utrzymania mieszaniny we wrzeniu bez stosowania zewnętrznego ogrzewania. Po zakończeniu dodawania (30–45 minut) mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu przez 1,5 godziny i chłodzi do otrzymania roztworu odczynnika Grignarda.

18 ml 1M roztworu odczynnika Grignarda powoli dodaje się do 4,25 g (14,9 mmoli) związku CXXIIa w 80 ml suchego tetrahydrofuranu (destylowanego z sodu) mieszanego w temperaturze 20–25°C w atmosferze azotu i mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 20–25°C w atmosferze azotu przez 16 godzin, hartuje lodem i nasyconym wodnym roztworem chlorku amonu. Mieszaninę ekstrahuje się octanem etylu i ekstrakty octanowe suszy się nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje do małej objętości pod zmniejszonym ciśnieniem, aby otrzymać produkt. Produkt zbiera się przez filtrację, przemywa niewielką ilością eteru etylowego, eteru naftowego i suszy pod wysoką próżnią. Otrzymany produkt ma temperaturę topnienia 169–171°C.

Etap 8: 4,4-dwumetylo-2-*1'*-*4''*-fluorofenylo/-3'-*1''*-metyloetylo/naft-2'-10/-2-oksazolina (reakcja BI; związek CXXIVa)

13,25 ml 2M chlorku izopropylomagnezowego/eteru etylowego (26,5 mmoli) powoli dodaje się do 1,54 g (4,41 mmoli) związku CXXIIa w 90 ml suchego tetrahydrofuranu (destylowanego z sodu) i 22 ml suchego toluenu (wysuszonego nad sitami molekularnymi), mieszanego w temperaturze 20–25°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się w tej temperaturze przez 30 minut i w temperaturze 70–80°C przez 18 godzin, po czym dodaje się dodatkowo 13,25 ml 2M chlorku izopropylomagnezowego/eteru etylowego (26,5 mmoli) i mieszaninę miesza się w temperaturze 70–80°C przez dodatkowe 20 godzin, utrzymując ją w atmosferze azotu. Mieszaninę reakcyjną hartuje się lodem i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt octanowy suszy się nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i roztwór suszy się nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną żywicę rozpuszcza się w około 10 ml chlorku metylenu, dodaje się małą ilość węgla drzewnego i roztwór sączy się przez kolumnę wypełnioną żelalem krzemionkowym wykorzystując chlorek metylenu jako eluent. Frakcje zawierające produkt oznaczone metodą chromatografii cienkowarstwowej łączy się i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując produkt w postaci bursztynowozielonej żywicy.

Etap 9: jodek 2-*1'*-*4''*-fluorofenylo/-3'-*1''*-mety-



lo/naft-2'-ylo/-3,4,4-trójmetylo-2-oksazoliniowy (reakcja R; związek XXXIIIc)

Proces przebiega analogicznie jak opisano w przykładzie I, etap 6. Otrzymany produkt ma temperaturę topnienia 233—243°C (z rozkładem).

Etap 10: Aldehyd 1- $\frac{1}{4}$ -fluorofenylo/-3'- $\frac{1}{1}$ -m tyloetylo/-2-naftoesowym (reakcja S, związek IVE)

205 g (9,37 mmoli) borowodoru litu dodaje się do 2,35 g (4,67 mmoli) związku XXXIIIc mieszanego w 105 ml suchego tetrahydrofuranu (destylowanego z chad sodu) i 42 ml absolutnego etanolu (wysuszonego nad sitami molekularnymi) w temperaturze -30°C w atmosferze azotu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze -40° do -30°C w atmosferze azotu przez 2 godziny, pozostawia do ogrzania do temperatury 0—5°C i powoli dodaje się 62 ml 2n kwasu solnego. Mieszaninę miesza się w temperaturze 70—80°C przez 2 godziny, chłodzi do 20—25°C, hartuje wodą i całkowicie ekstrahuje eterem etylowym. Ekstrakt eterowy przemywa się nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się na proszek z eterem, a następnie z eterem naftowym. Nierozpuszczalne stałe substancje usuwa się przez filtrację, a przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt o temperaturze topnienia 80—90°C w postaci jasnopomarańczowo-żółtej substancji.

Etap 11: /E/-3- $\frac{1}{1}$ - $\frac{1}{4}$ "-fluorofenylo/-3'- $\frac{1}{1}$ "-metyloetylo/naft-2'-ylo/prop-2-enal (reakcja W; związek IVF)

Proces przebiega analogicznie do opisanego w przykładzie I, etap 8. Produktem jest związek o temperaturze topnienia 102—105°C.

Etap 12: ester etylowy kwasu /E/-7- $\frac{1}{1}$ - $\frac{1}{4}$ "-fluorofenylo/-3'- $\frac{1}{1}$ "-metyloetylo/naft-1-ylo/-5-hydroksy-3-oksohept-6-enowego (reakcja A; związek VID)

Proces przebiega analogicznie do opisanego w przykładzie I, etap 9. Produktem jest związek o temperaturze topnienia 73—76°C.

Etap 13: ester etylowy kwasu /E/-3,5-dwuhydroksy-7- $\frac{1}{1}$ - $\frac{1}{4}$ "-fluorofenylo/-3'- $\frac{1}{1}$ "-metyloetylo/naft-2'-ylo/hept-6-enowego (proces a; związek nr 13)

Proces przebiega analogicznie do opisanego w przykładzie I etap 10. Produktem jest żółta gumowata pianka.

Główny produkt (erytro) jest mieszaniną racemiczną, którą można rozdzielić na dwa optycznie czynne czyste enancjomery, izomery 3R, 5S i 3S, 5R, z których pierwszy jest korzystny. Mniej ważny produkt treo (około 8%) jest mieszaniną racemiczną, którą można rozdzielić na izomery 3R, 5R i 3S, 5S, z których pierwszy jest korzystny. Stosowanie nie-stereoselektywnej redukcji pozwala na otrzymanie wszystkich czterech izomerów w prawie równych ilościach.

Przykład IX. Kwas erytro-/E/-3,5-dwuhydroksy-7- $\frac{1}{1}$ - $\frac{1}{4}$ "-fluorofenylo/-3'- $\frac{1}{1}$ "-metyloetylo/naft-2'-ylo/hept-6-enowy i jego sól sodowa (związek nr 14 /kwas/ i 15 /sól/)

Proces przebiega analogicznie do opisanego w przykładzie II (bez wyodrębniania soli sodowej stanowiącej produkt pośredni).

Główny produkt (erytro) jest mieszaniną racemiczną, którą można rozdzielić na dwa optycznie czynne czyste enancjomery, izomer 3R, 5S i 3S, 5R, z których pierwszy jest korzystny. Mniej ważny produkt (treo) również stanowi mieszaninę racemiczną, którą można rozdzielać na dwa enancjomery 3R, 5R i 3S, 5S, z których pierwszy jest korzystny.

Przykład X. Sól sodowa kwasu erytro-/E/-3,5-dwuhydroksy-7- $\frac{1}{1}$ - $\frac{1}{4}$ "-fluorofenylo/-3'- $\frac{1}{1}$ "-metyloetylo/-naft-2-ylo/hept-6-enowego (związek nr 15)

0,19 ml 1N wodnego roztworu wodorotlenku sodu dodaje się do 80 mg (0,2 mmola) związku nr 16 w 5 ml absolutnego etanolu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 20—25°C przez 1 godzinę i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie, otrzymany roztwór suszy nad siarczanem sodu i odparowuje do sucha. Pozostałość suszy się w wysokiej próżni do otrzymania produktu w postaci jasnożółtej pianki.

Główny produkt erytro stanowi mieszaninę racemiczną, którą można rozdzielać na dwa enancjomery 3R, 5S i 3S, 5R, a których pierwszy jest korzystny. Obok produktu głównego obecna jest niewielka ilość mieszaniny racemicznej treo, którą również można rozdzielić na enancjomery 3R, 5R i 3S, 5S, z których pierwszy jest korzystny.

Przykład XI. Ester etylowy kwasu erytro-/E/3,5-dwuhydroksy-7- $\frac{1}{1}$ - $\frac{1}{4}$ "-fluorofenylo/-3'-metylo-naft-2'-ylo/-hept-6-enowego (związek nr 17)

Etap 1/2: Kwas 1-metoksy-2-naftoesowy (związek nr XXIIb)

Kwas 1-Hydroksy-2-naftoesowy poddaje się dwumetylowaniu zasadniczo jak opisano w przykładzie IV, etap 2 i otrzymany ester metylowy kwasu 1-metoksy-2-naftoesowego hydrolizuje się w sposób opisany w przykładzie II. Otrzymany produkt ma temperaturę topnienia 126—128°C.

Etapy 3 do 7: 4,4-dwumetylo-2- $\frac{1}{1}$ - $\frac{1}{4}$ "-fluorofenylo/naft-2'-ylo/-2-oksazolina (reakcja M—Q; związek XXXIIc)

Proces przebiega analogicznie do opisanego w przykładzie I, etapy 1 do 5. Produkt otrzymany w etapie 4 ma temperaturę topnienia 95—97°C, produkt otrzymany w etapie 6 ma temperaturę topnienia 75—78°C, a produkt otrzymany w etapie 7, który stanowi związek XXXIIc ma temperaturę topnienia 96—98°C.

Etap 8: 4,4-dwumetylo-2- $\frac{1}{1}$ - $\frac{1}{4}$ "-fluorofenylo/-3'-metylo-naft-2'-ylo/-2-oksazolina (reakcja CA; związek XXXIIId)

16,16 ml 1,7M n-butylolitu/n-heksanu (27,5 mmoli) wkrapla się do 7,9 g (24,8 mmoli) związku XXXIIc w 185 ml bezwodnego eteru etylowego mieszanego w temperaturze 0°C w atmosferze azotu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 0°C przez 30 minut, dodaje się 3,9 g (27,5 mmoli) jodku metylu i mieszaninę pozostawia się do ogrzania do temperatury 20—25°C i miesza się w tej temperaturze przez 20 godzin, utrzymując ją w atmosferze azotu. Dodaje się nasycony wodny roztwór chlorku sodu i eter etylowy. Fazę eterową oddziela się, suszy nad bezwodnym siarczanem so-



du i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, aż do pojawienia się zmętnienia i dodaje się eter naftowy. Osad przemywa się eterem naftowym i suszy w wysokiej próżni otrzymując produkt o temperaturze topnienia 125—129°C.

Etapy 9 do 13: Ester etylowa kwasu erytro-/E/-3,5-dwuhydroksy-7-1'-/4"-fluorofenylo/-3'-metylo-naft-2'-ylo/hept-6-enowego (związek nr 17)

Proces przebiega analogicznie jak opisano w przykładzie I, etap 6, w przykładzie VIII, etap 10 i w przykładzie I etapy 8 do 10. Powstają następujące produkty:

- w etapie 10 produkt o temperaturze topnienia 115—118°C, wyodrębniony z pierwszej reakcji;
- w etapie 10 produkt o temperaturze topnienia 104—107°C z drugiej reakcji;
- w etapie 11 produkt o temperaturze topnienia 143—147°C;
- w etapie 12 produkt o temperaturze topnienia 89—92°C;
- w etapie 13 produkt stanowiący związek nr 17 o temperaturze topnienia 121—124°C.

Produkt stanowiący erytro mieszaninę racemiczną można rozdzielić na dwa optycznie czynne enancjomery, izomery 3R, 5S i 3S, 5R, z których pierwszy jest korzystny. Produkt zawiera niewielką ilość (mniej niż około 5%) odpowiedniego związku treo, który jest mieszaniną racemiczną, którą można rozdzielić na izomery 3R, 5R i 3S, 5S, z których pierwszy jest korzystny. Stosowanie niestereoselektywnej redukcji pozwala otrzymać wszystkie cztery izomery w prawie równej ilości.

Przykład XII. Sól sodowa kwasu erytro-/E/-3,5-dwuhydroksy-7-1'-/4"-fluorofenylo/-3'-metylo-naft-2'-ylo-6-enowego (związek nr 18)

Proces przebiega analogicznie do opisanego w przykładzie II z wyodrębnieniem soli sodowej o temperaturze topnienia 222—226°C (z rozkładem).

Składnik erytro produktu, który stanowi mieszaninę racemiczną, można rozdzielić na dwa optycznie czynne czyste enancjomery, izomery 3R, 5S i 3S, 5R, z których pierwszy jest korzystny. Produkt zawiera niewielką ilość (mniej niż około 5%) odpowiedniego związku treo, który również stanowi mieszaninę racemiczną, którą można rozdzielić na enancjomery 3R, 5R i 3S, 5S, z których pierwszy jest korzystny.

Przykład XIII. Ester etylowy kwasu erytro-/E/-3,5-dwuhydroksy-7-3'-etylo-1'-/4"-fluorofenylo/naft-2'-ylo/-hept-6-enowego (związek nr 19)

Etap 1: 2-3'-etylo-1'-/4"-fluorofenylo/naft-2'-ylo/-4,4-dwumetylo-2-oksazolina (reakcja CB; związek XXXIIe)

Proces przebiega analogicznie do opisanego w przykładzie XI, etap 8 z tym, że wychodzi się ze związku XXXIIId. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 106—109°C.

Etapy 2 do 6: Ester etylowy kwasu erytro-/E/-3,5-dwuhydroksy-7-3'-etylo-1'-/4"-fluorofenylo/naft-2'-ylo/hept-6-enowego (związek nr 19)

Proces przebiega analogicznie do opisanego w przykładzie I, etapy 1 do 5. Produkt otrzymany w etapie 4 ma temperaturę topnienia 95—97°C, produkt otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 200°C

(z rozkładem). W etapie 5 otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 92—98°C, a w etapie 6 otrzymuje się produkt stanowiący związek nr 19 o temperaturze topnienia 101—106°C.

Główny składnik produktu, mieszaninę racemiczną erytro, można rozdzielić na dwa optycznie czynne czyste enancjomery izomery 3R, 5S i 3S, 5R, z których pierwszy jest korzystny. Stosowanie niestereoselektywnej redukcji dostarcza wszystkich czterech izomerów w zbliżonych ilościach.

Przykład XIV. Kwas erytro-/E/-3,5-dwuhydroksy-7-3'-etylo-1'-/4"-fluorofenylo/naft-2'-ylo/hept-6-enowy i jego sól sodowa (związek nr 20 i 21)

Proces przebiega analogicznie do opisanego w przykładzie II bez wyodrębniania pośredniej soli sodowej. Izomery rozdziela się sposobem opisanym w przykładzie XII.

Przykład XV. Sól sodowa kwasu erytro-/E/-3,5-dwuhydroksy-7-3'-etylo-1'-/4"-fluorofenylo/naft-2'-ylo/hept-6-enowego (związek nr 21)

Proces przebiega analogicznie do opisanego w przykładzie X. Wychodzi się ze związku nr 22.

Główny składnik produktu stanowi mieszaninę racemiczną erytro, którą można rozdzielić na dwa enancjomery 3R, 5S i 3S, 5R, z których pierwszy jest korzystny. Produkt zawiera niewielką ilość odpowiedniej mieszaniny racemicznej treo, którą można rozdzielić na enancjomery 3R, 5R i 3S, 5S, z których pierwszy jest korzystny.

W wyżej opisany sposób można też wytworzyć związki zebrane w tablicach 1—4, przy czym tablica 1 przedstawia związki z grup IAa1 — IAa3, tablica 2 przedstawia związki z grup IAb3, tablica 3 przedstawia związki z grup IBa1 — IBa3, a tablica 4 przedstawia związki z grup IBb1 — IBb3.

W tablicach 1 i 3, E oznacza erytro-racemat (dwa stereoizomery, jeśli nie podano inaczej).

W tablicach 2 i 4, cis i trans odnoszą się do względnej pozycji grupy R<sub>6</sub> w pozycji 4 i atomu wodoru w pozycji 6 pierścienia laktonowego (racematu), jeśli nie podano inaczej.

Główny składnik każdego ze związków 23—25, 49, 50, jest mieszaniną racemiczną erytro, którą można rozdzielić na dwa enancjomery, izomery 3R,5R i 3S,5S. Składnik o mniejszym znaczeniu (zwykle w ilości około 1—15%) każdego ze związków jest odpowiednią mieszaniną racemiczną treo, którą można oddzielić i rozdzielić z wytworzeniem izomerów 3R,5S i 3S,5R. Jednakże jeżeli będzie się stosować proces niestereoselektywny w procesie do redukcji grupy 3-okso do grupy 3-hydroksy, powstanie mieszanina nadająca się do rozdzielania zawierająca zbliżone ilości czterech stereoizomerów. Korzystne są izomery 3R,5R i 3R,5S i mieszaniny racemiczne zawierające te składniki, a mianowicie mieszaniny racemiczne 3R,5R—3S,5S i 3R,5S—3S,5R, korzystnie z izomerem 3R,5R i mieszanina racemiczna 3R,5R—3S,5S.

Głównym składnikiem każdego ze związków 47, 48, 51—53, 68—69, 93—97 jest mieszanina racemiczna erytro, którą można rozdzielić na dwa optycznie czynne czyste enancjomery, a mianowicie izomery 3R,5S i 3S,5R. Składnikiem o mniejszym znaczeniu jest odpowiednia mieszanina racemiczna

Tablica 1

| Związek nr | R <sub>1</sub>                   | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub><br>R <sub>5a</sub> | Pozycja grupy fe-nylowej z podstawni-kiem R <sub>4</sub> | -X-                                 | Pozycja grupy -X-Z | R <sub>6</sub> | R <sub>7</sub>                | Izomer        | t. top.            |
|------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------|--|-------------------------------------|--------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|
| 1          | 2                                | 3              | 4              | 5              | 6                                 | 7  | 8                                   | 9                  | 10             | 11                            | 12            | 13                 |
| 1          | H                                | H              | H              | 4-F            | H                                 | 2  | /E/CH=CH                            | 1                  | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | E             | 114—116°           |
| 12         | H                                | H              | H              | 4-F            | H                                 | 2  | "                                   | 1                  | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 4 enancjomery | żywica             |
| 2          | H                                | H              | H              | 4-F            | H                                 | 2  | "                                   | 1                  | H              | H                             | H             | 43—102°            |
| 3          | H                                | H              | H              | 4-F            | H                                 | 2  | "                                   | 1                  | H              | Na                            | E             | 210—220° /rozktad/ |
| 6          | 4-Cl                             | H              | H              | 4-F            | H                                 | 2  | "                                   | 1                  | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | E             | 121—124°           |
| 7          | 4-Cl                             | H              | H              | 4-F            | H                                 | 2  | "                                   | 1                  | H              | H                             | E             | olej               |
| 8          | 4-Cl                             | H              | H              | 4-F            | H                                 | 2  | "                                   | 1                  | H              | Na                            | E             | 201—204° /rozktad/ |
| 11         | H                                | H              | H              | 4-F            | H                                 | 2  | "                                   | 1                  | H              | Na                            | E/3R, 5S/     | 215—220° /rozktad/ |
| 13         | 3-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H              | H              | 4-F            | H                                 | 1  | "                                   | 2                  | H              | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | E             | pianka gum.        |
| 14         | 3-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H              | H              | 4-F            | H                                 | 1  | /E/CH=CH                            | 2                  | H              | H                             | E             | NMR na str. 72     |
| 15         | 3-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H              | H              | 4-F            | H                                 | 1  | "                                   | 2                  | H              | Na                            | E             | NMR na str. 72     |
| 17         | 3-CH <sub>3</sub>                | H              | H              | 4-F            | H                                 | 1  | "                                   | 2                  | H              | Na                            | E             | 121—124°           |
| 18         | 3-CH <sub>3</sub>                | H              | H              | 4-F            | H                                 | 1  | "                                   | 2                  | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | E             | 222—226° /rozktad/ |
| 19         | 3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H              | H              | 4-F            | H                                 | 1  | "                                   | 2                  | H              | Na                            | E             | 101—106°           |
| 20         | 3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H              | H              | 4-F            | H                                 | 1  | "                                   | 2                  | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | E             | olej               |
| 21         | 3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H              | H              | 4-F            | H                                 | 1  | "                                   | 2                  | H              | H                             | E             | >230° /rozktad/    |
| 23         | H                                | H              | H              | 4-F            | H                                 | 2  | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | 1                  | H              | Na                            | E             | żywica             |
| 24         | H                                | H              | H              | 4-F            | H                                 | 2  | "                                   | 1                  | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | E             | 180—190°           |
| 25         | H                                | H              | H              | 4-F            | H                                 | 2  | "                                   | 1                  | H              | Na                            | E             | stała pianka       |
| 47         | H                                | H              | H              | 4-F            | H                                 | 1  | /E/CH=CH                            | 2                  | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | E             | olej               |
| 48         | H                                | H              | H              | 4-F            | H                                 | 1  | "                                   | 2                  | H              | Na                            | F             | >220°              |
| 49         | H                                | H              | H              | 4-F            | H                                 | 1  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -  | 2                  | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | F             | olej               |
| 50         | H                                | H              | H              | 4-F            | H                                 | 1  | "                                   | 2                  | H              | Na                            | F             | >190° /rozktad/    |
| 51         | H                                | H              | H              | 4-F            | H                                 | 3  | /E/CH=CH                            | 2                  | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | E             | żywica             |
| 52         | H                                | H              | H              | 4-F            | H                                 | 3  | "                                   | 2                  | H              | H                             | E             | stała pianka       |
| 53         | H                                | H              | H              | 4-F            | H                                 | 3  | "                                   | 2                  | H              | Na                            | E             | 225—230° /rozktad/ |

Tablica 2

| Związek nr | R <sub>1</sub>                   | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub><br>R <sub>5a</sub> | Pozycja grupy fenylowej z podstawnikiem R <sub>4</sub> | -X- | Pozycja grupy -X-Z                 | R <sub>6</sub> | Izomer | temp. top. |                                  |
|------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------|--|-----|------------------------------------|----------------|--------|------------|----------------------------------|
| 1          | 2                                | 3              | 4              | 5              | 6                                 | 7  | 8   | 9                                  | 10             | 11     | 12         |                                  |
| 4          | H                                |                | H              | H              | 4-F                               | H  | 2   | /E/CH=CH                           | 1              | H      | trans      | 152—154°<br>nie wykrywalny       |
| 9          | 4-Cl                             |                | H              | H              | 4-F                               | H  | 2   | „                                  | 1              | H      | trans      | cis 153—156°                     |
| 10         | H                                |                | H              | H              | 4-F                               | H  | 2   | „                                  | 1              | H      | trans      | 131—134°<br>184—186°             |
| 16         | 3-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |                | H              | H              | 4-F                               | H  | 1   | „                                  | 2              | H      | trans      | 118—122°<br>pianka               |
| 22         | 3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  |                | H              | H              | 4-F                               | H  | 1   | „                                  | 2              | H      | trans      | 118—122°                         |
| 54         | H                                |                | H              | H              | 4-F                               | H  | 2   | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 1              | H      | trans      | stała pianka                     |
| 62         | H                                |                | H              | H              | 4-F                               | H  | 2   | /E/CH=CH                           | 1              | H      | cis        | 143—146°                         |
| 63         | H                                |                | H              | H              | 4-F                               | H  | 2   | „                                  | 1              | H      | mieszanina | 134—137°<br>53% cis<br>47% trans |
| 64         | H                                |                | H              | H              | 4-F                               | H  | 1   | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 2              | H      | trans      | olej                             |
| 65         | H                                |                | H              | H              | 4-F                               | H  | 3   | /E/CH=CH                           | 2              | H      | trans      | stała pianka                     |

Tablica 3

| Związek nr | R <sub>1</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub><br>R <sub>5a</sub> | Pozycja grupy fenylowej u R <sub>4</sub> | -X-      | Pozycja grupy -X-Z | R <sub>6</sub> | R <sub>7</sub>                | Izomer | t. top.               |
|------------|----------------|----------------|-----------------------------------|--|----------|--------------------|----------------|-------------------------------|--------|-----------------------|
| 5          | H              | 4-F            | H                                 | 2  | /E/CH=CH | 1                  | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | E      | guma                  |
| 68         | H              | 4-F            | H                                 | 2  | „        | 1                  | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | E      | guma                  |
| 69         | H              | 4-F            | H                                 | 2  | „        | 1                  | H              | Na                            | E      | 220—225°<br>/rozkład/ |
| 95         | H              | 4-F            | H                                 | 3  | „        | 2                  | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | E      | guma                  |
| 96         | H              | 4-F            | H                                 | 3  | „        | 2                  | H              | H                             | E      | stała pianka          |
| 97         | H              | 4-F            | H                                 | 3  | „        | 2                  | H              | Na                            | E      | 215—230°<br>/rozkład/ |

Tablica 4

| Związek nr | R <sub>1</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub><br>R <sub>5a</sub> | Pozycja grupy fenylowej z R <sub>4</sub> | -X-                                | Pozycja grupy -X-Z | R <sub>6</sub> | Izomer | temp. top.   |
|------------|----------------|----------------|-----------------------------------|--|------------------------------------|--------------------|----------------|--------|--------------|
| 98         | H              | 4-F            | H                                 | 2  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 1                  | H              | trans  | 188—191°     |
| 109        | H              | 4-F            | H                                 | 3  | /E/CH=CH                           | 2                  | H              | trans  | stała pianka |
| 110        | H              | 4-F            | H                                 | 2  | „                                  | 1                  | H              | trans  | 168—172°     |

treo, którą można oddzielić i rozdzielić z wytworzeniem izomerów 3R,5R i 3S,5S. Jednakże jeżeli proces niestereoselektywny będzie wykorzystany w procesie /a/ do redukcji grupy 3-okso do grupy 3-hydroksy, powstanie nadająca się do rozdzielania mieszanina zawierająca zbliżone ilości czterech stereoisomerów. Korzystne są izomery 3R,5R i 3R,5S

i mieszaniny racemiczne zawierające te izomery, a mianowicie 3R,5R—3S,5S i 3R,5S—3S,5R a zwłaszcza izomer 3R,5S i mieszanina racemiczna 3R,5S—3S,5R.

Głównym składnikiem każdego ze związków 54, 64 i 98 jest mieszanina racemiczna trans, którą można rozdzielić na dwa optycznie czynne enancjo-

metry, a mianowicie izomery 4R,6R i 4S,6S. Składnikiem o mniejszym znaczeniu /zwykle występującym w ilości 1–15%/ dla każdego przykładu jest odpowiednia mieszanina racemiczna cis, którą można oddzielić i rozdzielić z wytworzeniem izomerów 4R,6S i 4S,6R. Stosowanie w procesie /e/ mieszaniny zawierającej zbliżoną ilość czterech stereoizomerycznych kwasów karboksylowych prowadzi do otrzymania mieszaniny zawierającej zbliżone ilości czterech stereoizomerycznych laktonów. Korzystne są izomery 4R,6S i 4R,6R i mieszanina racemiczna zawierająca te składniki, a zwłaszcza izomer 4R,6R i mieszanina racemiczna 4R,6R—4S,6S.

Głównym składnikiem każdego ze związków 65, 109 i 110 jest mieszanina racemiczna trans, którą można rozdzielić na dwa optycznie czynne enancjomery, a mianowicie izomery 4R,6S i 4S,6R. Składnikiem o mniejszym znaczeniu /zwykle około 1–15%/ dla każdego przykładu jest odpowiednia mieszanina racemiczna cis, którą można oddzielić i rozdzielić otrzymując izomery 4R,6R i 4S,6S. Stosowanie w procesie /e/ mieszaniny zawierającej zbliżone ilości czterech stereoizomerycznych kwasów karboksylowych prowadzi do otrzymania mieszaniny zawierającej zbliżone ilości czterech stereoizomerycznych laktonów, jak w związku 63. Korzystne są izomery 4R,6R i 4R,6S i zawierająca je mieszanina, a zwłaszcza izomer 4R,6S i mieszanina racemiczna 4R,6S—4S,6R.

Głównym składnikiem związku 62 jest mieszanina racemiczna cis, którą można rozdzielić na dwa optycznie czynne czyste enancjomery, a mianowicie izomery 4R,6R i 4S,6S. Składnik o mniejszym znaczeniu /zwykle w ilości około 1–15%/ dla każdego przykładu jest odpowiednia mieszanina racemiczna trans, którą można oddzielić i rozdzielić otrzymując izomery 4R,6S i 4S,6R. Korzystnymi izomerami są te, które podano w poprzednim paragrafie.

Każdy ze związków w przykładach, w którym R<sub>7</sub> oznacza kation można przekształcić w odpowiadający mu wolny kwas i w odpowiedni związek, w którym R<sub>7</sub> oznacza grupę inną niż M za pomocą konwencjonalnych środków.

W przykładach określenie „ciśnienie zmniejszone” oznacza ciśnienie uzyskane za pomocą pompki wodnej. Ponadto, gdy nie jest wymieniony żaden rozpuszczalnik w połączeniu z roztworem, rozpuszczalnikami jest woda. Wszystkie mieszaniny rozpuszczalników są objętościowe.

Następujące dane otrzymano dla opisanych w przykładach związków. Jeśli nie podano inaczej wyniki widma NMR mierzone przy 200 MHz. Przesunięcia są w ppm względem tetrametylosilanu. Stosowane skróty:

s = singlet  
d = dublet  
dd = dublet dubletu  
t = triplet  
q = kwartet  
m = multiplet  
br = szerokie

bm = szeroki multiplet  
bs = szeroki singlet

## Związek

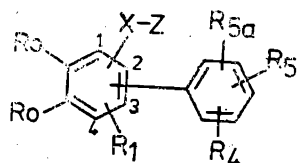
2. CDCl<sub>3</sub>: /90 mHz/; 1,59 /m, 2H/, 2,53 /d, 2H, J = 2,5 Hz/, 4,24 /m, 1H/, 4,52 /m, 1H/, 5,62 /m, 1H/, 6,83 /m, 1H/, 7,23 /m, 7H/, 7,79 /m, 2H/, 8,13 /m, 1H/.
5. CDCl<sub>3</sub>: 1,23 /t, 3H, J = 1,5 Hz/, 1,42 /m, 6H/, 1,8 /m, 2H/, 2,4 /m, 2H/, 2,8 /m, 4H/, 3,12 /m, 2H/, 3,78 /m, 2H/, 4,16 /q, 2H, J = 1,5 Hz/, 7,15 /m, 4H/, 7,52 /m, 1H/, 7,82 /m, 1H/.
10. CDCl<sub>3</sub>: 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 i 3 Hz/, 7,07 /t, 2H, J = 1,5 Hz/, 7,4 /m, 5H/, 7,82 /m, 2H/, 8,17 /m, 1H/.
15. CDCl<sub>3</sub>: 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/.
20. CDCl<sub>3</sub>: 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/.
25. D<sub>2</sub>O: 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/.
30. CDCl<sub>3</sub>: 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 = 1 Hz/, 6,64 /d, 1H, J = 2,5 Hz/, 7,25 /m, 7H/, 7,78 /m, 2H/.
35. CD<sub>3</sub>SOC<sub>2</sub>D<sub>3</sub>: 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/.
40. CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD: 1,25 /m, 2H/, 1,35 /t, 3H, J = 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/.
45. CDCl<sub>3</sub>: 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, 2H, J = 1,5 Hz/, 7,25 /m, 5H/, 7,56 /t, 2H, J = 1,5 Hz/, 7,75 /d, 1H, J = 5 Hz/, 7,90 /d, 1H, J = 1,5 Hz/, 8,17 /m, 1H/.
50. CDCl<sub>3</sub>: 1,45 /m, 2H/, 1,80 /m, 2H/, 2,45 /m, 2H/, 3,10 /m, 2H/, 3,95 /bm, 2H/, 7,6 /bm, 10H/.
55. CDCl<sub>3</sub>: 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 i 2 Hz/, 6,47 /d, 1H, J = 3,5 Hz/, 7,25 /m, 4H/, 7,4 /m, 3H/, 7,8 /m, 3H/.
60. CDCl<sub>3</sub>: 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 = 5 Hz/, 4,2 /m, 1H/, 7,3 /m, 8H/, 7,83 /m, 2H/.
65. CDCl<sub>3</sub>: 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 i 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.  $\text{CDCl}_3$ : 1,73 /m, 2H/, 2,55 /d, 2H/,  $J = 1,5\text{Hz}/$ , 4,3 /m, 1H/, 4,5 /m, 1H/, 6,2 /dd, 1H/,  $J = 3$  i  $1,5\text{Hz}/$ , 6,6 /d, 1H/,  $J = 3\text{Hz}/$ , 7,1 /m, 2H/, 7,4 /m, 4H/, 7,66 /s, 1H/; 7,78 /m, 2H/, 7,97 /s, 1H/.
54.  $\text{CDCl}_3$ : 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/,  $J = 1,5\text{Hz}/$ , 7,86 /m, 1H/, 8,11 /d, 1H/,  $J = 1,5\text{Hz}/$ .
64.  $\text{CDCl}_3$ : 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.  $\text{CDCl}_3$ : 2,0 /m, 2H/, 2,71 /m, 2H/, 4,41 /m, 1H/, 5,29 /m, 1H/, 6,23 /dd, 1H/,  $J = 3$  i  $1,5\text{Hz}/$ , 6,7 /d, 1H/,  $J = 3\text{Hz}/$ , 7,13 /m, 2H/, 7,41 /m, 4H/, 7,68 /s, 1H/, 7,79 /m, 2H/, 7,98 /s, 1H/.
68.  $\text{CDCl}_3$ : 1,3 /t, 3H/,  $J = 1,5\text{Hz}/$ , 1,75 /m, 6H/, 2,43 /m, 2H/, 2,78 /m, 4H/, 4,18 /m, 3H/, 4,37 /m, 1H/, 5,25 /dd, 1H/,  $J = 3$  i  $1,5\text{Hz}/$ , 6,5 /d, 1H/,  $J = 3\text{Hz}/$ , 7,02 /m, 3H/, 7,22 /m, 3H/.
95.  $\text{CDCl}_3$ : 1,24 /t, 3H/,  $J = 1,5\text{Hz}/$ , 1,76 /m, 6H/, 2,5 /m, 2H/, 2,8 /m, 4H/, 4,17 /m, 3H/, 4,14 /m, 1H/, 6,06 /dd, 1H/,  $J = 3$  i  $1,5\text{Hz}/$ , 6,5 /d, 1H/,  $J = 3\text{Hz}/$ , 7,1 /m, 6H/.
96.  $\text{CDCl}_3$ : 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/.

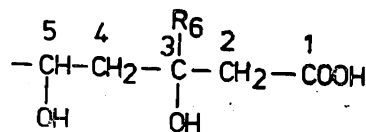
109.  $\text{CDCl}_3$ : 1,96 /m, 6H/, 2,73 m, 6H/, 4,4 /m, 1H/, 5,22 /m, 1H/, 6,1 /dd, 1H/,  $J = 3$  i  $1,5\text{Hz}/$ , 6,57 /d, 1H/,  $J = 3\text{Hz}/$ , 7,17 /m, 6H/.

## Zastrzeżenie patentowe

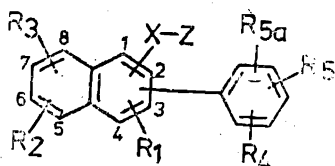
Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 3,5-dwuhydroksywalerianowego o wzorze 1, w którym obydwie grupy Ro tworzą razem rodnik o wzorze 7 albo grupę  $-\text{CH}_2/4$ , gdzie  $R_2$  oznacza wodór,  $R_3$  oznacza wodór,  $R_1$  oznacza wodór, grupę  $\text{C}_{1-6}$ -alkilową lub atom chloru,  $R_4$  oznacza atom fluoru,  $R_5$  oznacza wodór,  $R_{5a}$  oznacza wodór, X oznacza grupę  $-\text{CH}_2/n-$  lub grupę o wzorze 8, przy czym n oznacza 0, 1, 2 lub 3, a obydwa symbole q oznaczają 0 albo jeden z nich oznacza 0, a drugi oznacza 1, Z oznacza grupę o wzorze 2, w którym  $R_6$  oznacza wodór, przy czym ugrupowanie -X-Z oraz grupa fenyłowa zawierająca podstawnik  $R_4$  są w położeniu orto w stosunku do siebie, w postaci wolnego kwasu albo w postaci soli, **znamienny tym**, że hydrolizuje się związek o wzorze 1 w postaci estru lub laktonu, i otrzymane związki wyodrębnia się w postaci wolnego kwasu lub w postaci soli.



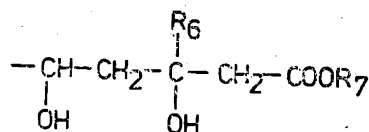
WZÓR 1



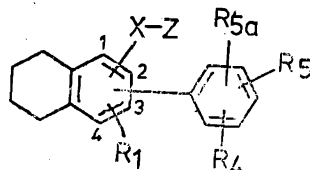
WZÓR 2



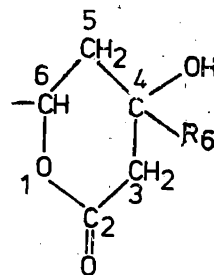
WZÓR 1A



WZÓR 2a



WZÓR 1B



WZÓR 2b





