

3608/95

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



71411

*Eljárás piridin-derivátok, mint konptotekín-analízis
szintézisének közfitermékének előállítására*

NORTH CAROLINA STATE UNIVERSITY, Raleigh, NC, US

A nemzetközi bejelentés napja: 1993. 04. 23.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/ US93/03839

Elsőbbsége: 1992. 06. 18. (900 650) US

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/25556

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (XIV) általános képletű vegyületek *alkilcsoport*
- ahol *a* *alkilcsoport*

R⁶ jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;

R⁷ jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;

R jelentése alkilcsoport;

Y jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom; és

R⁸ jelentése egy (XVIII) általános képletű csoport, amelyben

n értéke 1, 2 vagy 3;

R¹¹ jelentése 1 - 4 szénatomos alkilcsoport;

R¹² jelentése R¹¹ jelentésével megegyezik, vagy

R¹¹ és R¹² együttesen egy ciklopentán- vagy ciklohexán-
-gyűrűt képeznek; és

R¹³ jelentése

a) C₃-C₇ szekunder-alkil-csoporttal vagy C₄-C₇ terci-
er-alkil-csoporttal egy-ötszörösen helyettesített
fenilcsoport, vagy

b) adott esetben C₃-C₇ szekunder-alkil-csoporttal
vagy C₄-C₇ terciar-alkil-csoporttal egy-ötszörösen
helyettesített naftil-, antril- vagy fenantrilcsoport ,

~~második sztereokémiai elrendeződést a 7-helyzetű királis szén-
atom körül - sztereospecifikusan addíciós reakcióba viszik.~~

Fenti együttes a komplexum-analízis
a gyűjtéshez legbiztosabb módszer

Jell. abs.: (xiv), (xviii)



2638/94

2638/94

A

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

patent application (bowl) *multiple of the same*
**Eljárás kamptotecin és kamptotecin analógok előállítására
és az eljárásban alkalmazott intermedierek**

NORTH CAROLINA STATE UNIVERSITY,

Raleigh, North Carolina, Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

COMINS, Daniel L., Cary, North Carolina,

BAEVSKY, Matthew F., Cary, North Carolina,

A nemzetközi bejelentés napja: 1993. 04. 23.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/ US93/03839

Elsőbbsége: 1992. 06. 18. (900 650) US

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/25556

Aktaszám: 80749-6237-SZŐ/KmO

A találmány kamptotecin és kamptotecin analógok párhuzamos szintézis-stratégián alapuló, új intermedierekből történő, magas hozamú előállítására vonatkozik.

A kamptotecin egy a természetben előforduló, a *Camptotheca acuminata*-ban (Nyssaceae) található leukémia- és tumor-ellenes hatású vegyület. Több hasonló tulajdonságú kamptotecin analóg is ismert, például a 4 984 456 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban és a 0 325 247 számú európai találmányi bejelentésben írnak le ilyen vegyületeket.

Számos kamptotecin-szintézis ismeretes. Néhányat két összefoglaló publikációban [Natural Products Chemistry, 2. kötet, 358-361 (szerkesztők: Nakanishi K., Goto T., Ito S., Natori S és Nozoe S); Camptothecin, Alkaloids Vol. XXI, 101-137 (szerzők: Cai J. és Hutchinson C., Academic Press 1983)] tárgyalnak. A kamptotecin bioszintézisét is leírták [Natural Products Chemistry, Vol. 3, 573-574 (szerkesztők: Nakanishi K. és munkatársai)], és nemrégiben egy szintézisutat is publikáltak (lásd: 4 894 456 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, valamint az abban közölt hivatkozások).

Az eddig ismert kamptotecin szintézisek közös hátránya, hogy nagyjából lineáris szintézisnek felelnek meg. Az ilyen típusú szintézisek esetében a végtermék alacsony hozammal nyerhető a totál szintézis egyes lépéseiben bekövetkező fokozatos termékvesztés miatt. A párhuzamos szintézis-stratégia (amelyben két különálló szintézisút termékeiből képezik a végterméket) esetében viszont a hozamok magasabbak; azonban kevés ilyen típusú szintézis ismert a kamptotecinre. A találmány

tárgya párhuzamos szintézis-elven alapuló eljárás kamptotecin és kamptotecin analógok előállítására.

A találmány tárgya eljárás (XIV), (XV) és (XVII) általános képletű vegyületek - ahol

R^6 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport,

R^7 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport,

R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport,

Y jelentése hidrogénatom,

R^8 jelentése egy (XVIII) általános képletű csoport, amelyben n értéke 1, 2 vagy 3;

R^{11} jelentése 1 - 4 szénatomos alkilcsoport;

R^{12} jelentése R^{11} jelentésével megegyezik, vagy

R^{11} és R^{12} együttesen egy ciklopentán- vagy ciklohexán-gyűrűt képeznek; és

R^{13} jelentése

a) C_3 - C_7 szekunder-alkil-csoporttal vagy C_4 - C_7 terci-er-alkil-csoporttal egy-ötszörösen helyettesített fenilcsoport, vagy

b) adott esetben C_3 - C_7 szekunder-alkil-csoporttal vagy C_4 - C_7 terci-er-alkil-csoporttal egy-ötszörösen helyettesített naftil-, antril- vagy fenantrilcsoport;

R^{10} jelentése C_6 - C_{10} alkil- vagy arilcsoport vagy alkil-aril-csoport; és

Y jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom;

előállítására.

E fenti vegyületek a (III) általános képletű vegyületek - ahol R és Y jelentése a fenti - előállítására, míg a (III) általános képletű vegyületek az (I) általános képletű vegyületek - ahol

R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;

R^1 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcsoport, kis szénatomszámú alkoxics csoport vagy halogénatom;

R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, amino-, hidroxilcsoport, kis szénatomszámú alkilcsoport, kis szénatomszámú alkoxics csoport, kis szénatomszámú alkil-tio-csoport, di(kis szénatomszámú alkil)-amino-csoport, ci-áncsoport, metiléndioxi-csoport, formil-, nitrocsoport, halogénatom, trifluor-metil-csoport, amino-metil-csoport, azido-, amidocsoport, hidrazinocsoport, vagy a húsz standard aminosav bármelyike, amely az amino-nitrogéne keresztül az A-gyűrűhöz kapcsolódik;

előállítására használhatók.

Az (I) képletben a számozást Le Men-Taylor konvenciója szerint, a gyűrűk betű-jelzését a szokásos módon végeztük (lásd Cai J. és Hutchinson C. fenti publikációjának 102. oldala).

Az egyik kiviteli mód szerint, amelyet a D reakcióvázlaton mutatunk be, R^8 egy optikailag tiszta csoportot jelent; így diasztereoizomériai szempontból dúsított (XIV) általános képletű vegyületet, valamint optikai tisztaság szempontjából dúsított (XV), (III) és (I) általános képletű vegyületeket nyerhetünk.

Egy másik kiviteli mód szerint, amelyet az E reakcióvázlaton illusztrálunk, optikailag tiszta R^8 csoport alkalmazásával diasztereoizomériai szempontból tiszta (XVII) képletű vegyületek kaphatók, amelyek diasztereoizomériai szempontból tiszta (XV) vegyületeket, és optikailag tiszta (III) és (I) képletű vegyületeket eredményezhetnek.

A leírásban "kis szénatomszámú alkil" egyenes vagy elágazó 1-8 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoportot, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butil-, terc-butil-,

hexil- és oktilcsoportot jelent. A kis szénatomszámú alkoxicsoport, kis szénatomszámú alkil-tio-csoport és a di(kis szénatomszámú alkil)-amino-csoport meghatározásában a "kis szénatomszámú alkil" jelentése azonos a fentivel. Így például kis szénatomszámú alkoxicsoport jelentése metoxi-, etoxi-, propoxicsoport, szek-butoxi-csoport és izohexoxicsoport; kis szénatomszámú alkil-tio-csoport jelentése metil-tio-csoport, etil-tio-csoport, terc-butil-tio-csoport és hexil-tio-csoport; di(kis szénatomszámú alkil)-amino-csoport jelentése dimetil-amino-csoport, dietil-amino-csoport, diizopropil-amino-csoport, di(n-butil)-amino-csoport és dipentil-amino-csoport.

Halogénatom vagy haloatom jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom lehet.

Az A gyűrű szubsztituensei együttesen bifunkcionális szubsztituens, például metiléndioxi-csoportot is jelenthet; a metiléndioxi szubsztituens az A-gyűrű bármely két szomszédos pozíciójához, például a 9,10-, 10,11- vagy 11,12-pozícióhoz kapcsolódhat.

Standard aminosav szubsztituens a hús, természetben előforduló fehérjékben megtalálható aminosavak bármelyike lehet; ezek a szakember számára jól ismertek. Egy ilyen szubsztituens egy -NHCH(R)COOH képletű csoportot, ahol R jelentheti a hús standard aminosav bármelyikének oldalláncát, képez. Az aminosavak konfigurációja bármelyik konfiguráció lehet, előnyösen konfigurációjuk (L).

Az (I) általános képletű vegyületek az A reakcióvázlaton bemutatottak szerint állíthatók elő; ennek megfelelően egy (III) általános képletű piridon-származékot egy (II) általános képletű klór-metil-kinolinnal reagáltatunk, majd a kapott (IV) általános

képletű vegyületet ciklizálva, (I) általános képletű vegyülethez jutunk.

Az A reakcióvázlaton Y jelentése hidrogénatom; R, R¹, R², R³, R⁴ és R⁵ jelentése az (I) általános képletre fent megadottal azonos; X jelentése halogénatom, előnyösen bróm- vagy jód-atom; és W jelentése halogénatom, előnyösen klóratom.

Az A reakcióvázlaton kiindulási anyagokként szereplő (II) és (III) általános képletű vegyületeket a (B) és (C), (D) vagy (E) reakcióvázlatok szerint állítjuk elő. Így egy (III) általános képletű piridon-származékot egy (II) általános képletű halo-metil-kinolinnal egy alkalmas oldószerben, mint például poláris protikus oldószerben, például izopropil-alkoholban, etanolban, metanolban, aprotikus oldószerben, például 1,2-dimetoxi-etánban, tetrahidrofuránban, toluolban, acetonitrilben vagy dimetil-formamidban; vagy vizes oldatban fázis transzfer katalizátor jelenlétében reagáltatunk. A reakciót előnyösen enyhén bázisos körülmények között hajtjuk végre, ily módon a piridongyűrű oxigénatomján történő reakciót minimalizálva. A reakciót végrehajthatjuk egy lépésben, vagy célszerűen két lépésben, amikor is az első lépésben a piridonból egy alkálifém-só (például kálium-terc-butoxid) hozzáadásával egy aniont képezünk szobahőmérsékleten, majd a reakcióelegyhez hozzáadjuk a halo-metil-kinolint, végül az oldatot mintegy 60 °C és mintegy 100 °C közötti hőmérsékleten 4 - 24 órán át melegítjük.

A (IV) általános képletű vegyületeket intramolekuláris Heck-reakcióval ciklizálhatjuk (I) képletű vegyületekké. A reakciót egy palládium-katalizátor (például palládium-acetát) jelenlétében bázisos körülmények között egy poláris aprotikus oldószerben, így például acetonitrilben vagy dimetil-formamidban

végezzük. Előnyösen egy fázis-transzfer katalizátort, például egy tetraalkil-ammónium-halogenid-sót is alkalmazunk. A reakciót inert atmoszférában kell végrehajtani, így például argont alkalmazunk. A reakcióelegyet mintegy 50 °C és mintegy 100 °C közötti hőmérsékleten mintegy 1 - 24 órán át melegítjük. A reakciókörülmények a Heck-reakcióval kapcsolatos szakirodalomból ismertek [lásd például Grigg R. és munkatársai, Tetrahedron 46, 4003-4008 (1990)].

A (II) általános képletű vegyületeket a B reakcióvázlaton bemutatottak szerint állíthatjuk elő, ahol a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése azonos a (I) általános képletben megadottakkal, továbbá X jelentése bróm- vagy jódatom, előnyösen jódatom.

A B reakcióvázlaton szereplő (V) általános képletű kiindulási vegyületeket ismert módszerekkel, így egy kinolinszármazék klórozásával állíthatjuk elő [lásd például Progress in Heterocyclic Chemistry 2, 180 (H. Suschitzky és E. Scriven szerkesztők), (1990)]. Egy másik megoldás szerint az (V) általános képletű vegyületek helyettesített acetanilidből is előállíthatók [lásd O. Meth-Coyn és munkatársai, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1981, 1520].

A (VI) képletű karboxaldehid-származékok az (V) képletű karboxaldehydekek halogénatomjának jód- vagy brómatomra (előnyösen jódatomra) történő csere reakciójával állíthatók elő. A halogéncsere-reakciót végrehajthatjuk acetonitrilben katalitikus mennyiségben vett erős sav, például hidrogén-klorid, jelenlétében, a reakcióelegy mintegy 70 °C és mintegy 90 °C közötti hőmérsékleten történő és legalább 4 órán át tartó melegítésével.

Ezt követően a (VI) képletű karboxaldehid-származékokból (VII) képletű hidroximetilkinolin-származékokat képezünk. A reakciót valamilyen enyhe redukálószerrel végezzük, a kinolingyűrű redukciójának elkerülése érdekében, mintegy 0 °C és mintegy 25 °C közötti hőmérsékleten egy alkohol-típusú oldószerben. A (VII) általános képletű vegyületek egy másik előállítási módszerét a szakirodalom ismerteti (N. Narasimham és munkatársai, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1985, 1368-1369).

A (II) általános képletű vegyületek (VII) képletű hidroximetilkinolin-származékokból szokásos módszerekkel állíthatók elő, egy olyan oldószerben, amelyben a reaktánsok feloldódnak, így például oldószerként dimetilformamid alkalmazható. A reakciót előnyösen alacsony hőmérsékleten végezzük, így módon magasabb hozamot érhetünk el.

A (III) általános képletű vegyületek előnyösen a C reakcióvázlaton bemutatottak szerint állíthatók elő, ahol R jelentése azonos a (I) általános képletben megadottal; R⁶ és R⁷ jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, előnyösen metilcsoport; R⁸ jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, előnyösen etilcsoport; Y jelentése klór- vagy hidrogénatom; és Z jelentése halogénatom, előnyösen bróm- vagy jódatom.

A C reakcióvázlaton szereplő (VIII) általános képletű kiindulási vegyületeket ismert módszerekkel állíthatjuk elő. Így például a 2-metoxi-3-piridinkarboxaldehid szintézisét a szakirodalomban leírják [D. Comins és M. Killpack, J. Org. Chem. 55, 69-73 (1990)].

A (IX) általános képletű 4-halo-3-piridinkarboxaldehid-származékok a (VIII) általános képletű karboxaldehidek halogénezésével nyerhetők. A 4-helyzet halogénezését az alábbiak

szerint végezhetjük. A (VIII) általános képletű karboxaldehid-származékot egy lítiált-diaminnal, így például lítiált-N,N,N'-trimetil-etiléndiaminnal dimetoxi-etánban vagy tetrahidrofuránban reagáltatjuk, ily módon az aldehid csoportot megvédve, és a rákövetkező C-4 lítiálási reakciót irányítva; ezt követően a piridin-gyűrű C-4 pozíciójában történő lítiálását egy alkalmas lítiáló reagenssel, így például n-butil-lítium reagenssel végezzük (lásd D. Comins és M. Killpack fent idézett publikációja). Az így kapott, C-4 helyzetben lítiált piridin intermedier halogénezését előnyösen úgy végezzük, hogy az intermediert jódvagy bróm poláris vagy nem-poláris szerves oldószerrel készített oldatához, előnyösen -70 °C vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten hozzáadjuk.

A (X) általános képletű alkoxi-metil-piridin-származékokat a (IX) képletű vegyületek alkoholos-savas közegben egy trialkil-szilán jelenlétében végzett redukciójával nyerjük. Savként a reakcióban erős savat, például kénsavat vagy trifluor-ecetsavat, szükséges alkalmazni. A reakcióelegyhez továbbá egy megfelelő alkohol (például metanol, etanol, terc-butanol) legalább két moláris ekvivalensnyi mennyiségét is hozzá kell adni az aldehid éterre történő átalakításához. Aldehydelek szilán-típusú redukciójának körülményeit és változatait a szakirodalom ismerteti [lásd például M. Doyle és munkatársai, J. Am. Chem. Soc. 94:10, 3659-3661 (1972)].

A (X) általános képletű vegyületeket a C-4 helyzetben egy lítiáló ágenssel, például n-butil-lítiummal lítiáljuk, majd egy (XI) általános képletű vegyülettel, például egy alkil-(α -keto-butirát) reagenssel [így például metil-(α -keto-butirát), etil-(α -keto-butirát) vagy terc-butil-(α -keto-butirát) reagenssel] kezeljük.

Így a (XII) általános képletű vegyületekhez jutunk, lényegében a szakirodalomban leírt módszer szerint [J. Org. Chem. 38, 3268-3271 (1973)]. A reakciót végezhetjük tetrahidrofurán vagy éter oldószerben, mintegy -50 °C vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten, oly módon, hogy az alkil-(α -keto-butirát) reagenst egy részletben hozzáadjuk a reakcióelegyhez.

A (XII) képletű vegyületek ciklizálásával állítjuk elő a (III) képletű vegyületeket. A ciklizálást végezhetjük úgy, hogy egy (XII) képletű vegyületet bróm- vagy jód-trimetil-szilánnal, előnyösen jód-trimetil-szilánnal, semleges vagy poláris aprotikus oldószerben, például acetonitrilben reagáltatunk, majd egy erős sav oldatával az éter-kötéseket hasítjuk és a (III) képletű vegyületeket képezzük (az éter-kötések elhasítása után a gyűrűzárás spontán végbemegy). A bróm- vagy jód-trimetil-szilán reagenst előnyösen in situ állítjuk elő, ismert módszerek szerint, így például klór-trimetil-szilánból egy halogén-sóval vagy elemi halogénnel [lásd A. Schmidt, Aldrichimica Acta 14, 31-38 (1981)].

Azok a (III) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Y jelentése halogénatom, bármely alkalmas módszerrel hidrogénezhetők, így előnyösen katalitikus hidrogénezéssel egy palládium katalizátor jelenlétében, hidrogénatmoszférában nyomás alatt (például legalább 3 atmoszféra nyomást alkalmazunk).

A C reakcióvázlaton bemutatott módszer alternatív változatai szerint Y helyén hidrogénatomot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek Comins D. I., Ph. D. Thesis, University of New Hampshire, Durham, NH, 25-29. (1977)], valamint Lyle és munkatársai [J. Org. Chem. 38, 3268-3271 (1973)] módszerével is előállíthatók.

A C reakcióvázlat szerinti szintézis alternatív változatát mutatjuk be a D reakcióvázlaton, amelyen R, R⁶, R⁷, Y és Z jelentése azonos a (III) általános képletre megadottakkal. R⁸ jelenthet bármely olyan királis molekularészt, amely geometriai konfigurációja révén, a (XIII) képletű vegyületnek (X) képletű vegyülettel végbemenő nukleofil szubsztitúcióját úgy irányítja, hogy a reakció a (XIV) képletű tercier alkohol egyik sztereokémiai orientációjának preferált képződéséhez vezet, a másik sztereokémiai orientációval szemben. Az R⁸ csoport a (XIV) képletű vegyület kedvezményezett orientációját azáltal kényszeríti ki, hogy a nem-preferált diasztereomer képződését sztérikusan meggátolja. Az eljárásban alkalmas királis vegyületek például az alábbiak: adott esetben C₁-C₄ alkilcsoporttal egy-ötszörösen helyettesített aril és alkil-aril vegyületek, továbbá bármely vegyület, amelyet a 07/855 721 számú amerikai egyesült államokbeli találmányi bejelentésben ismertetnek, így a 4-fenil-metil-2-oxazolidin, 3-(1-naftil)-4,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán, transz-2,5-bisz(metoxi-metoxi-metil)-pirrolidin, 2,10-kámforszulfamid, N,N-dicikohexil-10-kámforszulfamid, prolin-benzil-észter, pantolakton és 4-benzil-Z-oxazolidinon vegyületek. Előnyös királis segédanyagok a (XVIII) általános képletű vegyületek, ahol n értéke 1, 2 vagy 3, R¹¹ jelentése C₁-C₄ alkilcsoport, R¹² jelentése R¹¹ jelentésével megegyező C₁-C₄ alkilcsoport, vagy R¹¹ és R¹² együttesen ciklopentánt vagy ciklohexánt képeznek, és R¹³ jelentése adott esetben C₃-C₇ szekunder-alkil-csoporttal vagy C₄-C₇ tercier-alkil-csoporttal egy-ötszörösen helyettesített fenil-, naftil-, antril- vagy fenantrilcsoport. Az alkil szubsztituens helyzete az arilcsoporton nem kritikus, például a fenilcsoport az 1-6, a naftil

az 1-8, míg az antril- és fenantrilcsoport az 1-10 helyzetekben egy-ötszörösen lehet helyettesítve C_1 - C_4 alkilcsoportokkal. A (XVIII) képletben szereplő oxigénatom kapcsolja a királis segédcsoporthoz a (XIII) képlet szerinti karbonil-szénatomhoz; így az oxigénatomot azért foglaltuk be a (XVIII) képletbe, hogy ezáltal a ciklusos alkilcsoport karbonilcsoportéhoz képest elfoglalt kedvezményezett kötési pozícióját jelezzük. Különösen előnyös királis segédanyagok azok, amelyekben R^{11} és R^{12} jelentése egyaránt metil- vagy etilcsoport és R^{13} jelentése fenilcsoport.

Számos esetben kívánatos lehet, hogy a (XIV) képletű vegyület sztereokémiai elrendeződése a (XIVa) képlet szerinti legyen. Ilyenkor R^8 optikailag tiszta királis segédcsoporthoz kell, hogy legyen, amely a (XIV) képletű vegyület diasztereomerjei közül csupán annak a képződését teszi lehetővé, amely ennek az elrendeződésnek felel meg. Az "optikailag tiszta" vegyület ehelyütt azt jelenti, hogy az egyik enantiomer legalább 99 %-ban van jelen. A (XIVa) képletű vegyület diasztereomerjeinek előállítására előnyös királis segédcsoporthoz a (XVIIIa) képletű csoportok, ahol R , R^{11} , R^{12} és R^{13} jelentése megegyezik a (VIII) képletre megadottakkal. Éppúgy miként a fentiekben, a (XVIIIa) képletbe az oxigénatomot is belefoglaltuk, bemutatva ily módon a ciklusos alkilcsoportéhoz való kapcsolódást és az abban lévő szubsztituensek sztereokémiai elrendeződését.

A D reakcióvázlat szerinti szintézist, a C reakcióvázlat szerintivel megegyezően, a (X) képletű vegyületek előállításán keresztül végezzük. Ez esetben egy (X) képletű vegyületet egy A^+B^- általános képletű bázissal, ahol A jelentése egy szervetlen kation és B^- jelentése szerves anion, dehalogénezünk, majd a

kapott intermediert egy (XIII) általános képletű α -keto-észterrel reagáltatva nyerjük a (XIV) általános képletű vegyületeket.

A^+B^- általános képletű bázisként egy szervetlen kation és egy szerves anion bármely olyan kombinációját alkalmazhatjuk, amely a (X) képletű vegyület Z csoportját eltávolítva, abból egy karbanion reaktív intermediert képez. Szervetlen kationként például nátrium-, kálium-, előnyösen lítium-kationt alkalmazhatunk. Szerves anionként bármely olyan anion alkalmazható, amely a (X) képletű vegyület Z szubsztituensének eltávolításához elegendően erős bázicitással bír, ugyanakkor a (X) képletű vegyület Y szubsztituensének eltávolításához bázicitása nem elég erős. Szerves anionokra példaként az alábbiakat nevezzük meg: propil-, n-butil-, terc-butil-, fenil- és n-pentil-anion, előnyösen n-butil-anion.

A (X) képletű vegyület Z szubsztituensének eltávolítását halogének aromás vegyületekből történő eltávolításának szokásos körülményei között végezhetjük. E reakciót előnyösen valamely inert atmoszférában, például argon- vagy nitrogénatmoszférában, aprotikus oldószerben, például dietil-éterben, dimetoxi-etánban vagy toluolban, előnyösen tetrahidrofuránban és előnyösen alacsony hőmérsékleten, különösen előnyösen 0 °C alatti hőmérsékleten végezzük.

Az A^+B^- bázissal képzett intermediér és a (XIV) képletű α -keto-észter kölcsönhatását egy aromás karbanion α -karbonil-csoportra történő nukleofil támadására szokásosan alkalmazott körülményei között hajtjuk végre. A reakciót előnyösen aprotikus oldószerben, például a fent megnevezettekben, előnyösen tetrahidrofuránban, alacsony hőmérsékleten, előnyösen 0 °C alatt végezzük.

Különösen előnyösen úgy járunk el, hogy a reaktív intermediert képző lépést és az egyesülési lépést azonos lombikban (reaktorban), azaz in situ végezzük.

A D reakcióvázlat lépéseit követve, a (XV) képletű vegyületet a (XIV) képletű vegyületből egy bázissal végzett elszappanosítással, majd azt követően, a kapott intermedier vizes savval végzett protonálásával nyerjük.

Az elszappanosítási lépést bármely olyan reakciókörülmények között hajthatjuk végre, amelyeket észterek karbonsavakat eredményező elszappanosítására alkalmazni szoktak. Az elszappanosításhoz alkalmazott bázis előnyösen egy szervetlen bázis, mint például nátrium- vagy kálium-hidroxid, és egy viszonylag poláris szerves oldószer, például etanol keveréke. A protonálási lépést bármely olyan vizes savval, például sósavval vagy kénsavval végezhetjük, amely a (XIV) képletű vegyület észter-kötésének elszappanosításával képződő karboxilát-aniont protonálni képes.

Előnyösen úgy járunk el, hogy az elszappanosítási lépés után, de még a protonálás előtt a királis segédanyagot (R^8) jó hozammal visszanyerjük ismételt felhasználásra. Ezt bármilyen, az e típusú vegyületek visszanyerésére általában alkalmas ismert módszerrel végezhetjük. Előnyösen az elszappanosítás után kapott bázikus oldatot egy apoláris, aprotikus oldószerrel, például dimetil-éterrel vagy dietil-éterrel mossuk, ily módon extrahálva az R^8 királis segédanyagot az oldatból.

A D reakcióvázlat utolsó lépésében a (XV) képletű vegyületből a (III) képletű vegyület képződik. Ez az alábbi lépéseket foglalja magában. Először egy (XV) képletű vegyületet egy halogénezett trialkil-szilánnal, egy alkil- vagy aril-amin jelenlét-

ében kezelünk, majd a kapott intermediert az R^6 és R^7 éter-csoportok vizes savas hidrolízisével ciklizáljuk; az éterkötés elhasadásakor a gyűrűzárás spontán végbemegy. Halogén-trialkil-szilánként előnyösen jód-trimetil-szilánt használunk. Aminként például szekunder- és tercier-aminokat, előnyösen az 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én vegyületet alkalmazzuk. Az éterhasítást a szokásos módon, például a C reakcióvázlaton a (III) képletű vegyületek (XII) képletű vegyületekből történő előállításánál leírt módon végezhetjük. A reakciót előnyösen aprotikus oldószerben, például acetonitrilben, tetrahidrofuránban vagy dietil-éterben végezzük. Előnyösen úgy járunk el, hogy az első lépést és a ciklizációs második lépést azonos reakcióedényben, azaz in situ végezzük.

A (XV) általános képletű vegyületek a (X) képletű vegyületekből az E reakcióvázlat szerint is nyerhetők. Az E reakcióvázlaton R , R^6 , R^7 és R^8 jelentése azonos a D reakcióvázlatban megadottakkal. R^{10} minden olyan aril-, alkil- vagy alkil-aril-csoportot jelenthet, amely a (XVII) képletű vegyület átkristályosodását és elkülönítését a nem-kívánt minor diasztereomertől előidézi. R^{10} jelentése előnyösen bifenil-, antril-, fenantril- és fenilcsoport, amelyek C_1 - C_4 alkilcsoporttal egy-ötszörösen helyettesítve lehetnek. Az alkil szubsztituensek helyzete az arilcsoporton nem kritikus; például a fenilcsoport az 1-6, naftilcsoport az 1-8, az antril- és fenantrilcsoport az 1-10 helyzetekben lehet egy-ötszörösen helyettesítve C_1 - C_4 alkilcsoporttal. Különösen előnyösen R^{10} jelentése bifenilcsoport. Az X csoport jelentése klór-, bróm- vagy jód-atom.

Az E reakcióvázlat szerinti lépések az alábbiak. Az első intermediert a (X) képletű vegyületből egy A^+B^- képletű bázissal képezzük, majd ezt egy (XIII) képletű, a királis segédcsoporthoz tartalmazó α -keto-észterrel reagáltatjuk. A kapott második intermediérből, amely a (XIV) képletű alkoxidnak felel meg, egy (XVI) képletű vegyülettel végzett acilezéssel a (XVII) képletű vegyületet állítjuk elő.

Ez a reakcióút csupán abban különbözik a D reakcióvázlat szerinti reakcióúttól, hogy egy további acilezési lépést foglal magában, amely során a 7-helyzetben lévő királis szénatomhoz kapcsolódó hidroxilcsoporton egy másik észtercsoport alakul ki. Az R^{10} szubsztituens alkalmazásának az a célja, hogy így egy olyan vegyületet kapjunk, amely oldatból könnyen elkülöníthető átkristályosítással. E lépés nélkül, a (XIV) képletű vegyület elkülönítése a reakcióban képződő minor diasztereomer mellékterméktől nehézségbe ütközhet; ez egyébként problémákat jelenthet, amennyiben - miként az gyakori királis segédanyagok szintetikus reakciókban való alkalmazásakor - diasztereoizomériai vagy enantiomériai szempontból tiszta anyagra van szükségünk. Az R^{10} észtercsoport (XIV) képletű vegyületbe való beépítésével nyert (XVII) képletű vegyület a szokásos átkristályosítási módszerekkel, például szerves oldószerből történő leválasztással, tisztítható, és így diasztereoizomériai szempontból tiszta (XVII) képletű vegyület nyerhető. A "diasztereoizomériai szempontból tiszta" vegyület itt azt jelenti, hogy a vegyület, a legalább két lehetséges diasztereomer egyikét, legalább 99 %-ban tartalmazza. A diasztereoizomériai szempontból tiszta (XVII) képletű vegyületből egy optikailag

tiszta (XV) képletű vegyület állítható elő, amelyből viszont egy optikailag tiszta (III) általános képletű vegyület nyerhető.

Az E reakcióvázlat értelmében ugyanúgy járunk el, mint ahogyan a D reakcióvázlat szerint a (XIV) képletű vegyület előállítását végeztük. Miután a (XIV) képletű vegyületet előállítottuk, az acilezési lépést tercier-alkoholok acil-halogenidekkel végzett acilezésére szokásosan alkalmazott módszerek bármelyikével végezhetjük. Előnyösen úgy járunk el, hogy R^{10} -et hozzáadjuk ahhoz a reakcióelegyhez, amelyben a (XIV) képletű vegyületet alkoxid-formában kaptuk; vagyis a reakciót in situ végezzük. Oldószerként aprotikus oldószert, például dietil-étert, dimetoxi-etánt vagy toluolt, előnyösen tetrahidrofuránt kell alkalmazni. A reakciót előnyösen inert atmoszférában, például argon- vagy nitrogénatmoszférában végezzük. A reakcióelegyből a terméket elkülönítjük, előnyösen átkristályosítással, a következő lépéshez. Abban az esetben, ha R^8 optikailag tiszta királis segédanyagot alkalmaztunk, úgy az átkristályosított (XVII) képletű vegyület csak egy diasztereomert tartalmaz, amelyben a királis 7-helyzetben lévő szénatomon a szubsztituensek sztereokémiai elrendeződése a királis segédcsoport irányításával alakul ki. A 7-helyzetű szénatom előnyös sztereokémiai orientációját képviseli a (XVIIa) képletű vegyület, amelyet egy optikailag tiszta (XIIIa) képletű vegyületből állíthatunk elő. Minden olyan további szintetikus lépés, amelyben a (XVIIa) képletű vegyület szerepel, a 7-helyzetű királis szénatomon azzal azonos sztereokémiai orientációjú termékhez vezet.

E lépés után az E reakcióvázlat párhuzamosan halad a D reakcióvázlattal. A (XVII) képletű vegyületet egy bázissal elszappanosítva, majd a kapott intermediert protonálva nyerjük a

(XV) képletű vegyületet. Miként a D reakcióvázlat elszappanosítási lépése esetében is, az E reakcióvázlat elszappanosítási lépését is bármilyen olyan bázissal végezhetjük, amely az R^8 és R^{10} észterkötéseket elhasítja és így a (XVII) képletű vegyülethez vezet. Előnyösen bázisként egy viszonylag poláris szerves oldószer, például etanol, és egy szervesetlen bázis vizes oldatának, például nátrium-hidroxid vizes oldatának, elegyét alkalmazzuk. Azt követően, hogy a bázis a (XVII) képletű vegyületben jelenlévő mindkét észterkötést elhasítja, ezáltal képezve a szóbanforgó vegyület karboxilát- és alkoxid formáját, a protonáló sav e funkciós csoportokat protonálja; így a (XV) képletű vegyület képződik. Miként a D reakcióvázlaton bemutatott eljárás esetében, a királis segédanyag ez esetben is visszanyerhető újrafelhasználáshoz olyan módon, hogy az elszappanosítás után az oldatot egy apoláris oldószerrel mossuk, vagy valamilyen más alkalmas módszert alkalmazunk.

Az E reakcióvázlat utolsó lépésében a (XV) képletű vegyület ciklizálásával kapjuk a (III) képletű vegyületet. A D reakcióvázlatra vonatkozó, fent ismertetett reakciókörülmények ez esetben is alkalmasak. Miként fentiekben arra utaltunk, optikailag tiszta termék nyerhető optikailag tiszta királis R^8 segédanyagnak az E reakcióvázlaton bemutatott módon történő alkalmazásával; egy előnyös sztereokémiai elrendeződést a (IIIa) képletű vegyület képvisel, amelyet a (XVIIIa) képletű vegyület diasztereoizomériai szempontból tiszta formájának elszappanosításával kapott optikailag tiszta (XVa) képletű vegyületből állíthatunk elő.

A találmány szerinti eljárással állíthatók elő az alábbi vegyületek: 9-metoxi-kamptotecin, 9-hidroxi-kamptotecin, 9-nitro-

kamptotecin, 9-amino-kamptotecin, 10-hidroxi-kamptotecin, 10-nitro-kamptotecin, 10-amino-kamptotecin, 10-klór-kamptotecin, 10-metil-kamptotecin, 11-metoxi-kamptotecin, 11-hidroxi-kamptotecin, 11-nitro-kamptotecin, 11-amino-kamptotecin, 11-formil-kamptotecin, 11-ciano-kamptotecin, 12-metoxi-kamptotecin, 12-hidroxi-kamptotecin, 12-nitro-kamptotecin, 10-11-dihidroxi-kamptotecin, 10,11-dimetoxi-kamptotecin, 7-metil-10-fluor-kamptotecin, 7-metil-10-klór-kamptotecin, 7-metil-9,12-dimetoxi-kamptotecin, 9,10,11-trimetoxi-kamptotecin, 10,11-metiléndioxi-kamptotecin és 9,10,11,12-tetrametil-kamptotecin.

Az (I) általános képletű vegyületek tumor- és leukémia-ellenes hatással rendelkeznek. Továbbá az R^1 helyén halogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek hasznos intermedierek, többek között, R^1 helyén kis szénatomszámú alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításában.

A területen jártas szakember megbecsülheti, hogy az (I) általános képletű vegyületek esetében további olyan változtatások végezhetők (lásd például a már fent idézett Cai J. és Hutchinson C. közleménye), amelyek a találmány szerinti új eljárás-változatokat hátrányosan nem befolyásolják és a találmány koncepciójától nem távolodnak el.

A találmányt az alábbi példákkal világítjuk meg közelebbről az oltalmi kör korlátozása nélkül.

A példákban az alábbi rövidítéseket alkalmazzuk: M jelentése moláris; mmól jelentése millimól; Bu jelentése butilcsoport; THF jelentése tetrahidrofurán; C jelentése Celsius; DMF jelentése dimetil-formamid; VRK (angol megfelelője TLC) jelentése

vékonyrétegkromatográfia; PRK jelentése preparatív rétegkromatográfia.

1. példa

6-Klór-2-metoxi-3-piridinkarboxaldehid

terc-Butil-lítium (pentánnal készített 1,7 M oldat, 48,5 ml, 83,0 mmól) 150 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához -78 °C hőmérsékleten 6-klór-2-metoxi-piridint (8,94 ml, 75,0 mmól) adagolunk 5 perc alatt. A reakcióelegyet további 1 órán át keverjük -78 °C hőmérsékleten, majd dimetil-formamidot (7,55 ml, 97 mmól) adunk hozzá, és az elegyet ezen a hőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. Ezt követően jégecet (8,6 ml, 150 mmól) adunk hozzá, majd az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni 30 perc alatt, végül a reakcióelegyet éterrel (200 ml) hígítjuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal (100 ml) és konyhasó-oldattal (100 ml) mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk.

Az oldószer lepárlása után a nyersterméket világossárga szilárd anyag formájában kapjuk, amelyet hexánból kristályosítunk át. Így 9,6 g (75 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában, olvadáspontja 80-81 °C (irodalmi olvadáspont: 62-64 °C; (lásd Daintier, R.S.; Suschitzky, H., Wakefield, B.J. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 5693).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,31 (s, 1H); 8,07 (d, 1H, J = 9 Hz); 7,03 (d, 1H, J = 9 Hz); 4,09 (s, 3H);

IR (nujol) 1685, 1580, 1565, 1270, 1140, 1090, 1005, 905, 820, 755 cm⁻¹.

2. példa

6-Klór-4-jód-2-metoxi-3-piridin-karboxaldehid

N,N,N'-Trimetil-etiléndiamin (2,46 ml, 19,23 mmól) 15 ml 1,2-dimetoxi-etánnal készített oldatához -23 °C hőmérsékleten n-butil-lítiumot (9,22 ml, 19,23 mmól) adunk, majd az oldatot -23 °C-on 20 percen át keverjük. Az oldatot ezután egy kettőshegyű tű segítségével 6-klór-2-metoxi-3-piridinkarboxaldehid (3,0 g, 17,5 mmól) 40 ml 1,2-dimetoxi-etánnal készített oldatához adjuk -23 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet 15 percen át keverjük, majd n-butil-lítiumot (12,6 ml, 26,2 mmól) adunk hozzá, és a sötétszínű elegyet további 2 órán át keverjük -23 °C hőmérsékleten. Az oldatot ezután egy kettőshegyű tű segítségével jód (8,04 g, 31,7 mmól) 40 ml 1,2-dimetoxi-etánnal készített oldatához adjuk -78 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet -78 °C-on 30 percen át keverjük, majd a hűtőfürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet 20 percen át melegedni hagyjuk, végül vízzel megbontjuk. Az elegyet éterrel (2 x 30 ml) extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat egymás után 30 ml 10 %-os vizes nátrium-tioszulfát oldattal, majd vízzel és sóoldattal mossuk, végül magnézium-szulfáton szárítjuk. Bepárlás után így 4,62 g (89 %) nyersterméket kapunk, amelyhez 50 ml hexánt adunk. Az elegyet elkeverjük, majd 5 °C hőmérsékleten éjszakán át állni hagyjuk. A csapadékot szűréssel elkülönítjük, és így 2,67 g cím szerinti terméket kapunk sárga szilárd anyagként, olvadáspontja 120-124 °C. A hexánnal kapott mosófolyadékok bepárlásával és a maradék radiális TRK-val végzett tisztításával (szilikagél, 5 % etil-acetát/hexán) további 1,41 g terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 120-124 °C; így a cím szerinti vegyület teljes hozama 78 %. Hexánból végzett átkristályosítással analitikai tiszt-

taságú termék nyerhető élénksárga szilárd anyag formájában, amelynek olvadáspontja 129-130 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,16 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 4,07 (s, 1H);

IR (nujol) 1690, 1350, 1260, 1095, 1010, 900, 840 cm⁻¹.

3. példa

2-Klór-4-jód-6-metoxi-5-(metoxi-metil)-piridin

6-Klór-4-jód-2-metoxi-3-piridinkarboxaldehid (1,07 g, 3,60 mmól), trietil-szilán (0,86 ml, 5,40 mmól) és metanol (0,43 ml, 10,6 mmól) elegyéhez 0 °C hőmérsékleten trifluor-ecetsavat (2,2 ml, 28,6 mmól) adunk, majd a kapott oldatot 25 °C hőmérsékleten 14 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet éterrel (30 ml) hígítjuk, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk hozzá olyan mennyiségben, amely a vizes fázis bázikussá tételéhez szükséges. A vizes fázist éterrel (10 ml) extraháljuk, majd az egyesített éteres fázisokat vízzel (10 ml) és sóoldattal (10 ml) mossuk, végül nátrium-szulfáton szárítjuk. Bepárlás után a kapott nyersterméket radiális PRK-val (szilikagél, 5 % etil-acetát/hexán) tisztítjuk. Ily módon a cím szerinti vegyületet szilárd fehér anyag formájában nyerjük (1,05 g, 93 %), amelynek olvadáspontja 69-72 °C. Hexánból végzett átkristályosítással analitikai tisztaságú mintát nyerünk, amelynek olvadáspontja 74-75 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,40 (s, 1H); 4,53 (s, 2H); 3,96 (s, 3H); 3,42 (s, 3H);

IR (nujol) 1550, 1300, 1115, 1090, 1020, 940, 995, 830, 720 cm⁻¹.

4. példa

Etil-[2-hidroxi-2-(6'-klór-2'-metoxi-3'-metoxi-metil-4'- -piridil)-butirát]

2-Klór-4-jód-6-metoxi-5-(metoxi-metil)-piridin (82,28 g, 7,30 mmól) 50 ml THF-fel készített oldatához -90 °C hőmérsékleten n-butil-lítiumot (3,46 ml, 8,03 mmól) adunk 5 perc alatt, majd a kapott oldatot -90 °C-on 30 percen át keverjük. Etil-(α -keto-butirát) (1,25 ml, 9,45 mmól) hozzáadása után a reakcióelegyet -90 °C-on keverjük 30 percen át, majd szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni 20 perc alatt, végül telített ammónium-klorid oldattal bontjuk meg. Az oldószer nagy részének csökkentett nyomáson való lepárlása után, a maradékot 40 ml éterben felvesszük, és az oldatot híg nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (15 ml), majd sóoldattal (15 ml) mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot radiális PRK-val (10 % aceton/hexán) tisztítjuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk (1,53 g, 66 %) halványsárga viszkózus olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,07 (s, 1H); 4,75 (d, 1H, J = 12 Hz); 4,47 (d, 1H, J = 12 Hz); 4,24 (q, 1H, J = 6 Hz), 4,17 (q, 1H, J = 6 Hz), 3,96 (s, 3H); 3,37 (s, 3H); 2,16 (m, 2H); 1,24 (t, 3H, J = 6 Hz);

IR (film): 3400, 1735, 1580, 1555, 1305, 1235, 1130, 1090, 1020, 905, 830, 730 cm⁻¹.

5. példa

9-Klór-7-oxo-pirido[5,4-c]-2-oxo-3-etil-3-hidroxi-3,6-dihidropirán

A 4. példa szerinti hidroxi-észter (1,53 g, 4,82 mmól), nátrium-jodid (2,89 g, 19,3 mmól) száraz acetonitrillel (35 ml) készített oldatához 25 °C hőmérsékleten klór-trimetil-szilánt (2,45 ml, 19,3 mmól) csepegtetünk. A kapott oldatot 4 órán át visszafolyatással forraljuk, majd az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékhoz 100 ml 5 n sósavat adunk. Az oldatot enyhe visszafolyatással 4 órán át forraljuk, majd 25 °C hőmérsékleten éjszakán át keverjük, végül 6 x 30 ml 5 % metanolt tartalmazó kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 40 ml nátrium-tioszulfátot tartalmazó félig telített nátrium-klorid oldattal, majd 40 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban lepároljuk, és a kapott maradékot radiális PRK-val (szilikagél, 5 % metanol/kloroform) tisztítjuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk (743 mg, 63 %) fehéres színű szilárd anyag formájában, amelynek olvadáspontja 205-207 °C. Kloroform/metanol elegyből végzett átkristályosítással analitikailag tiszta termék nyerhető fehér szilárd anyag formájában, amelynek olvadáspontja 207-208 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, DMSO-d₆) δ: 6,79 (s, 1H); 5,49 (d, 1H, J = 15 Hz); 5,13 (d, 1H, J = 15 Hz); 1,78 (q, 2H, J = 6 Hz), 0,93 (t, 3H, J = 9 Hz);

IR (nujol) 3450, 1740, 1640, 1600, 1560, 1320, 1225, 1140, 1035, 995, 940 cm⁻¹.

6. példa**7-Oxopirido[5,4-c]-2-oxo-3-etil-3-hidroxi-3,6-dihidropirán**

A fenti 5. példa szerinti klór-piridon-származék (400 mg, 1,64 mmól) és nátrium-acetát (400 mg, 4,86 mmól) 25 ml etanol-lal készített elegyét 10 % palládiumot tartalmazó csontszenes palládium-katalizátor jelenlétében (100 mg) 2,8 atmoszféra nyomáson 4 órán át hidrogénezzük. A reakcióelegyet Celite la-pon átszűrjük, majd a szilárd anyagot metanollal mossuk. A szűrletet bepároljuk, és a maradékot radiális PRK-val (szilikagél, 5 % metanol/kloroform) tisztítjuk. Így tiszta terméket kapunk (256 mg, 75 %), fehér szilárd anyag formájában, amely-nek olvadáspontja 230-232 °C (bomlik).

Kloroform/metanol oldószerelegyből végzett átkristályosí-tással analitikai tisztaságú minta nyerhető, amelynek olvadás-pontja 232 °C (bomlik).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CHCl}_3/\text{DMSO-d}_6$) δ : 7,30 (d, 1H, $J = 6$ Hz); 6,49 (d, 1H, $J = 6$ Hz); 5,42 (d, 1H, $J = 18$ Hz); 5,12 (d, 1H, $J = 18$ Hz); 1,79 (m, 2H); 0,91 (t, 3H, $J = 6$ Hz);

IR (nujol) 3300, 1750, 1640, 1620, 1555, 1065, 1030, 995, 805 cm^{-1} .

7. példa**2-Klór-3-kinolin-karboxaldehid**

0,46 ml (3,30 mmól) diizopropil-amin 8 ml THF-fel 0 °C hő-mérsékleten készített oldatához 1,53 ml (3,30 mmól) n-butil-lítiumot csepegtetünk. További 20 percen át az oldatot állni hagyjuk, majd -78 °C-ra hűtjük, és 2-klór-kinolint (491 mg, 3,0 mmól) adunk hozzá olaj formájában. A reakcióelegyet -78 °C

hőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd dimetil-formamidot (0,39 ml, 5,04 mmól) csepegtetünk hozzá, majd további 30 percen át ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezután -78 °C-on jég-ecettel (1 ml) a reakcióelegyet megbontjuk, majd szobahőmérsékletre melegítjük, és éterrel (30 ml) hígítjuk. A szerves fázist telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal (10 ml), majd sóoldattal (10 ml) mossuk, végül magnézium-szulfáton szárítjuk. Bepárlás után a cím szerinti vegyületet kapjuk (530 mg, 92 %) világossárga szilárd anyag formájában, amelynek olvadáspontja 145-149 °C. A terméket a következő lépésben e formában használjuk, további tisztítás nélkül. Etil-acetátból végzett átkristályosítással tiszta termék nyerhető világossárga tűs kristályok formájában, olvadáspontja 149-150 °C (irodalmi olvadáspont: 148-149 °C; lásd Meth-Cohn, O.; Narhe, B.; Tarnowski, B. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1981, 1520.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,57 (s, 1H); 8,77 (s, 1H); 8,08 (d, 1H, J = 9 Hz); 8,0 (d, 1H, J = 9 Hz); 7,90 (t, 1H, J = 9 Hz); 7,67 (t, 1H, J = 9 Hz);

IR (nujol) 1685, 1575, 1045, 760, 745 cm⁻¹.

8. példa

2-Klór-3-kinolin-karboxaldehid előállítása acetanilidből

A szakirodalomban (Meth-Cohn, O.; Narhe, B.; Tarnowski, B., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1981, 1520) ismertetett módszer szerint eljárva, foszfor-oxi-trikloridot (24,0 ml, 260 mmól) csepegtetünk jéghideg dimetil-formamidhoz (7,20 ml, 93,0 mmól), és a kapott mélyvörös színű oldatot 0 °C hőmérsékleten 30 percen át keverjük. Ezután felhígítatlan formában acetanilidet (5,0 g, 37,0 mmól) adunk hozzá, és a reakcióele-

gyet 0 °C hőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd 75 °C hőmérsékleten 16 órán át. A lehűtött reakcióelegyet ezután 250 ml jeges vízbe öntjük, és 0 - 5 °C hőmérsékleten 30 percen át keverjük. A terméket szűréssel elkülönítjük, vízzel mossuk, majd etil-acetátból átkristályosítjuk. Így 5,2 g (74 %) cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga szilárd anyag formájában, amelynek olvadáspontja 147-149 °C.

9. példa

2-Jód-3-kinolin-karboxaldehid

A 7. vagy 8. példa szerinti aldehid (5,0 g, 26,2 mmól), nátrium-jodid (10,0 g, 66,7 mmól) és koncentrált sósav (1 ml) 100 ml acetonitrillel készített elegyét 4,5 órán át visszafolyatással forraljuk. Az oldószer legnagyobb részének vákuumban történő eltávolítása után az elegyet vizes nátrium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk, és a kapott terméket szűréssel elkülönítjük, majd vízzel mossuk. A nyersterméket 95 %-os etanolból átkristályosítva 6,51 g (88 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehéres vattaszerű tűs kristályok formájában, amelynek olvadáspontja 156-157 °C (irodalmi olvadáspont: 150-152 °C, lásd Meth-Cohn, O., Narhe, B.; Tranowski, B; Hayes, R.; Keyzad, A.; Rhavati, S.; Robinson, A. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1981, 2509).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,29 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,12 (d, 1H, J = 9 Hz); 7,98 (d, 1H, J = 9 Hz); 7,88 (t, 1H, J = 9 Hz); 7,68 (t, 1H, J = 9 Hz);

IR (nujol) 1680, 1610, 1570, 1555, 1315, 1020, 1005, 750, 740 cm⁻¹.

10. példa**3-(Hidroxi-metil)-2-jód-kinolin**

2-Jód-3-kinolinkarboxaldehid (595 mg, 2,10 mmól) 40 ml metanollal készített oldatához keverés közben 0 °C hőmérsékleten nátrium-bór-hidridet (86 mg, 2,31 mmól) adunk, és a reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 30 percen át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet eredeti térfogatának mintegy felére betöményítjük, majd 30 ml vizet adunk hozzá, és éjszakán át 5 °C hőmérsékleten állni hagyjuk. A szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük, és a nyerterméket (570 mg, 95 %) metanolból átkristályosítjuk. Így a cím szerinti terméket (505 mg, 84 %) kapjuk szintelen tűk formájában, olvadáspontja 189-190 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,19 (s, 1H); 7,99 (d, 1H, J = 9 Hz); 7,87 (d, 1H, J = 9 Hz); 7,68 (m, 1H); 7,58 (t, 1H, J = 9 Hz); 5,45 (t, 1H, J = 6 Hz); 4,66 (d, 2H, J = 6 Hz);

IR: (nujol) 3350, 1580, 1320, 1125, 1060, 995, 755, 720 cm⁻¹.

11. példa**3-(Klór-metil)-2-jód-kinolin**

3-Hidroxi-metil-2-jód-kinolin, amelyet a 10. példa szerint állítunk elő (350 mg, 1,23 mmól) és trifenil-foszfín (483 mg, 1,84 mmól) 10 ml száraz dimetil-formamiddal készített oldatához keverés közben -23 °C hőmérsékleten N-klór-szukcinimidet (246 mg, 1,84 mmól) adunk, majd a reakcióelegyet 1 órán át -23 °C hőmérsékleten keverjük. Ezt követően 40 ml híg vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk hozzá, majd etil-acetáttal (20 ml), ezt követően éterrel (2 x 15 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat egymás után 20 ml híg nátrium-hidrogén-

karbonáttal, vízzel és sóoldattal mossuk, végül magnézium-szulfáton szárítjuk. Bepárlás és a maradék radiális PRK-val (szilikagél, 10 % etil-acetát/hexán) végzett tisztítás után 312 mg (84 % cím szerinti vegyületet kapunk fehér kristályos formában, amelynek olvadáspontja 138-140 °C. Hexánból végzett átkristályosítással analitikai minta nyerhető színtelen tűs kristályok formájában, amelynek olvadáspontja 139-140 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,17 (s, 1H); 8,07 (d, 1H, $J = 9$ Hz); 7,84 (d, 1H, $J = 9$ Hz); 7,75 (t, 1H, $J = 9$ Hz); 7,62 (t, 1H, $J = 9$ Hz); 4,80 (s, 1H);

IR: (nujol) 1585, 1555, 1260, 1010, 780, 755, 710 cm^{-1} .

12. példa

8-(21-Jód-3'-kinolil-metil)-7-oxopirido[5,4-c]-2-oxo-3-etil-3-hidroxi-3,6-dihidropirán

45 mg (0,40 mmól) kálium-terc-butoxid 4 ml száraz izopropil-alkohollal készített oldatához 25 °C hőmérsékleten 55 mg (0,26 mmól) 7-oxopirido[5,4-c]-2-oxo-3-etil-3-hidroxi-3,6-dihidropiránt adunk, amelyet a fenti 6. példa szerint állítunk elő, és a reakcióelegyet 25 °C hőmérsékleten 30 percen át keverjük. Ezt követően 3-klór-metil-2-jód-kinolin, amelyet a fenti 11. példa szerint állítunk elő, (104 mg, 0,35 mmól) 1 ml metanollal készített oldatát csepegtetjük a fehér szuszpenzióhoz, majd a kapott oldatot 75 °C hőmérsékleten melegítjük 24 órán át. A reakcióelegyet ezután telített ammónium-klorid oldattal megbontjuk, az oldószert vákuumban lepároljuk, és a kapott maradékot 20 ml diklór-metánban felvesszük, az oldatot sóoldattal (2 x 10 ml) mossuk. Bepárlás és a maradék radiális PRK-val (2 % metanol/kloroform) végzett tisztításával a terméket (99 mg,

80 %) fehér szilárd formában nyerjük, amelynek olvadáspontja 171 - 174 °C (bomlik). Etil-acetát/hexán oldószer elegyből végzett átkristályosítással analitikai tisztaságú minta nyerhető, olvadáspontja 174 °C (bomlik).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,05 (d, 1H, J = 9 Hz); 7,70-7,80 (m, 3H); 7,55-7,61 (m, 2H); 6,61 (d, 1H, J = 9 Hz); 5,63 (d, 1H, J = 15 Hz); 5,43 (d, 1H, J = 15 Hz); 5,27 (d, 1H, J = 9 Hz); 5,22 (d, 1H, J = 9 Hz);

IR: ν (nujol) 3350, 1750, 1650, 1590, 1565, 1160, 1140, 1000, 750 cm⁻¹.

13. példa

(±)-Kamptotecin

8-(2'-jód-3'-kinolil-metil)-7-oxopirido[5,4-c]-2-oxo-3-etil-hidroxi-3,6-dihidropirán, amelyet a 12. példa szerint állítunk elő (76 mg, 0,16 mmól), kálium-karbonát (44 mg, 0,32 mmól), tetrabutil-ammónium-bromid (52 mg, 0,16 mmól) és palládium(II)-acetát (3,6 mg, 0,016 mmól) 15 ml száraz acetonitrillel készített oldatát argon atmoszférában 90 °C hőmérsékleten 5 órán át melegítjük. A reakcióelegy VRK analízise alapján egy folt mutatható ki, amely igen jelentős UV aktivitással rendelkezik. A reakcióelegyet ekkor lehűtjük, bepároljuk, és a maradékot 30 ml 10 % metanolt tartalmazó kloroformban felvesszük. Az oldatot 2 x 10 ml telített vizes ammónium-klorid oldattal mossuk, és a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A sötét színű maradékot radiális VRK-val (szilikagél, 4 % metanol/kloroform) tisztítjuk, és így 17 mg narancs színű szilárd anyagot kapunk, amely NMR analízis alapján (±)-kamptotecin és tetrabutil-ammónium-bromid keveréke. A vizes mosóoldatokat

szűrjük, majd a kapott sárga színű szilárd anyagot radiális PRK-val (szilikagél, 4 % metanol/kloroform) tisztítjuk. Így (±)-kamptotecint (26 mg, 47 %) kapunk sárga szilárd anyag formájában, amelynek olvadáspontja 275-277 °C (irodalmi olvadáspont: 275-277 °C, lásd Volman, R.; Danishefsky, S.; Egger, J.; Solomon, D.M., J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 4074).

14. példa

(1R,4S,5R)-8-fenil-metil-(S)-2-(4-fenil-benzoil-oxi)-2-(6'-klór-2'-metoxi-3'-metoxi-metil-4'-piridil)-butirát előállítás

6-Klór-4-jód-3-metoxi-metil-2-metoxi-piridin (1,51 g, 4,81 mmól) 30 ml THF-fel készített oldatához erős keverés közben -78 °C hőmérsékleten argonatmoszférában n-butil-lítiumot (1,86 N oldat, 2,72 ml, 5,05 mmól) adunk, és az elegyet 1 percen át keverjük. Ezt követően (-)-8-fenil-metil-2-keto-butirát (1,60 g, 5,29 mmól) 3 ml THF-fel készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet -78 °C hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd 4-bifenil-karbonil-klorid (1,34 g, 7,22 mmól) 3 ml THF-fel készített oldatát adjuk hozzá. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd szobahőmérsékleten 36 órán át keverjük. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a kapott maradékot 125 ml diklór-metánban feloldjuk. Az oldatot 40 ml 10 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, vízzel, majd sóoldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd betöményítjük. A kapott maradékot 50 ml éterben feloldjuk, és egy rövid szilikagél ágyon átszűrjük. Bepárlás után halványsárga szilárd maradékot kapunk, amelyet 30 ml forró petroléterben (forráspontja: 37-55 °C) oldunk fel. A

termék szobahőmérsékleten éjszakán át kiválik. Ezután a szuszpenziót 0 °C-ra hűtjük és néhány órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk, végül a terméket szűréssel elkülönítjük, és kevés petroléterrel mossuk. Így 1,97 g (hozam: 60 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában, olvadáspontja 100-103 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,22 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,05-7,80 (m, 13H); 4,85 (m, 1H); 4,50 (s, 2H); 3,97 (s, 3H); 3,16 (s, 3H); 2,61 (m, 1H); 0,55-2,35 (m, 21H);

¹H-NMR: (1R,2S,5R)-8-fenil-metil-(R)-2-(4-fenil-benzoil-oxi)-2-(6'-klór-2'-metoxi-3'-metoxi-metil-4'-piridil)-butirát (minor diasztereomer) (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,22 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,05-7,80 (m, 13H); 4,85 (m, 1H); 4,62 (d, 1H, J = 9 Hz); 4,35 (d, 1H, J = 9 Hz); 3,90 (s, 3H); 2,98 (s, 3H); 2,62 (m, 1H); 0,6-2,10 (m, 21H).

15. példa

(S)-2-hidroxi-2-(6-klór-2'-metoxi-3'-metoxi-metil-4'-piridil)-vajsav előállítása (1R,4S,5R)-8-fenil-metil-(S)-2-(4-fenil-benzoil-oxi)-2-(6'-klór-2'-metoxi-3'-metoxi-metil-4'-piridil)-butirát elszappanosításával

(1R,4S,5R)-8-fenil-metil-(S)-2-(4-fenil-benzoil-oxi)-2-(6'-klór-2'-metoxi-3'-metoxi-metil-4'-piridil)-butirát (201 mg, 0,294 mmól) 6 ml 1:1 etanol/2 n nátrium-hidroxid eleggyel készített oldatát 85 - 90 °C hőmérsékleten 12 órán át melegítjük. Ezt követően az etanol legnagyobb részét vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 3 ml vízzel hígítjuk, majd az oldatot éterrel (3 x 4 ml) extraháljuk. Megemlítjük, hogy a királis segédanyag ((-)-8-fenil-mentol) kvantitatív hozammal visszanyerhető az éteres

extraktum lepárlásával. A vizes fázist pH = 1-re savanyítjuk 20 %-os sósavval, majd diklór-metánnal extraháljuk (3 x 5 ml). Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk (2 x 5 ml), majd só-oldattal (5 ml) és ezt követően vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Bepárlás után 142 mg nyersterméket kapunk, amely ¹H-NMR analízis alapján 1:1 összetételű elegye (S)-2-hidroxi-2-[6'-klór-2'-metoxi-3'-(metoxi-metil)-4'-piridil]-vajsavnak és 4-bifenil-karbonsavnak. E nyerstermékhez 20 ml hexánt adunk, majd az oldatot felforraljuk, és etil-acetátot csepegtetünk hozzá, amíg tiszta homogén oldatot nem nyerünk. Ezután az oldatot 25 °C-on éjszakán át állni hagyjuk, majd a kivált csapadékot szűrjük, a szűréssel elkülönített anyagot félretesszük és a szűrletet bepároljuk. Így szintelen, nem teljesen szilárd maradékot kapunk. Ezt az eljárást 5 ml hexánnal és 2-3 csepp etil-acetáttal megismételjük a 4-bifenil-karbonsav eltávolítására. A szűrlet bepárlásával így 45 mg (S)-2-hidroxi-2-[6'-klór-2'-metoxi-3'-(metoxi-metil)-4-piridil]-vajsavat (hozam: 76 %) kapunk szintelen viszkózus olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,13 (s, 1H); 4,81 (d, 1H, J = 13 Hz); 4,55 (d, 1H, J = 13 Hz); 3,96 (s, 3H); 3,39 (s, 3H); 2,19 (m, 2H); 1,01 (t, 3H, J = 7 Hz).

E termék optikailag tiszta vegyületet igénylő rákövetkező szintetikus lépésekben további tisztítás nélkül alkalmazható.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (XIV) általános képletű vegyületek - ahol

R^6 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;

R^7 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;

R jelentése alkilcsoport;

Y jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom; és

R^8 jelentése egy királis részből áll -

előállítására, azzal jellemezve, hogy

egy (X) általános képletű vegyületet - ahol Z jelentése bróm- vagy jódatom - egy A^+B^- képletű bázissal - ahol A^+ jelentése egy szervetlen kation és B^- jelentése egy szerves anion - reagáltatunk; és a kapott intermediert egy (VIII) általános képletű α -keto-észterrel - ahol R^8 abban a konfigurációban van jelen, amely a (XIV) képletű vegyületben az R - és hidroxilcsoportot a 7-helyzetben lévő királis szénatom körül egy első sztereokémiai elrendeződésbe kényszeríti, sztérikusan meggátolva egy ellentétes második sztereokémiai elrendeződést a 7-helyzetű királis szénatom körül - sztereospecifikusan addíciós reakcióba viszszük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R^8 helyén (XVIII) képletű csoportot - ahol n jelentése 1, 2 vagy 3, R^{11} jelentése C_1 - C_4 alkilcsoport és R^{12} jelentése azonos R^{11} jelentésével vagy R^{11} és R^{12} együttesen ciklopentánt vagy ciklohexánt képeznek, és R^{13} jelentése

a) C_3 - C_7 szekunder-alkil-csoporttal vagy C_4 - C_7 tercier-alkil-csoporttal egy-ötszörösen helyettesített fenilcsoport, vagy

b) adott esetben C_3 - C_7 szekunder-alkil-csoporttal vagy C_4 - C_7 tercier-alkil-csoporttal egy-ötszörösen helyettesített naftil-,

antril- vagy fenantrilcsoport - tartalmazó (VIII) képletű vegyületeket alkalmazunk.

3. Eljárás (XVII) általános képletű vegyületek - ahol

R^6 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;

R^7 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;

R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;

Y jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom;

R^8 egy királis részből áll; és

R^{10} jelentése C_6 - C_{10} alkil-, arilcsoport vagy alkil-aril-csoport - előállítására, azzal jellemezve, hogy

egy (X) általános képletű vegyületet - ahol Z jelentése bróm- vagy jódatom - egy A^+B^- képletű bázissal - ahol A^+ jelentése egy szervetlen kation, B^- jelentése egy szerves anion - reagáltatunk, és a kapott intermediert egy (VIII) általános képletű α -keto-észterrel - ahol R^8 abban a konfigurációban van jelen, amely a (XIV) képletű vegyületben az R - és hidroxilcsoportot a 7-helyzetben lévő királis szénatom körül egy első sztereokémiai elrendeződésbe kényszeríti, sztérikusan meggátolva egy ellentétes második sztereokémiai elrendeződést a 7-helyzetű királis szénatom körül - sztereospecifikusan addíciós reakcióba visszük, majd a kapott második intermediert

egy (XVI) általános képletű acil-halogeniddel - ahol X jelentése klór-, jó- vagy brómatom - acilezzük.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R^8 helyén (XVIII) képletű csoportot - ahol n jelentése 1, 2 vagy 3, R^{11} jelentése C_1 - C_4 alkilcsoport és R^{12} jelentése azonos R^{11} jelentésével vagy R^{11} és R^{12} együttesen ciklopentánt vagy ciklohexánt képeznek, és R^{13} jelentése

a) C_3 - C_7 szekunder-alkil-csoporttal vagy C_4 - C_7 tercier-alkil-csoporttal egy-ötszörösen helyettesített fenilcsoport, vagy

b) adott esetben C_3 - C_7 szekunder-alkil-csoporttal vagy C_4 - C_7 tercier-alkil-csoporttal egy-ötszörösen helyettesített naftil-, antril- vagy fenantrilcsoport - tartalmazó vegyületeket alkalmazunk.

5. Eljárás (XV) általános képletű vegyületek - ahol

R^6 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;

R^7 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;

R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;

Y jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom;

R^8 egy királis részből áll; és

R^{10} jelentése C_6 - C_{10} alkil-, arilcsoport vagy alkil-aril-csoport - előállítására, azzal jellemezve, hogy

egy (XIX) általános képletű vegyületet - ahol

R^8 jelentése egy (XVIII) képletű csoport, amelyben n jelentése 1, 2 vagy 3, R^{11} jelentése C_1 - C_4 alkilcsoport és R^{12} jelentése azonos R^{11} jelentésével vagy R^{11} és R^{12} együttesen ciklopentánt vagy ciklohexánt képeznek, és R^{13} jelentése

a) C_3 - C_7 szekunder-alkil-csoporttal vagy C_4 - C_7 tercier-alkil-csoporttal egy-ötszörösen helyettesített fenilcsoport, vagy

b) adott esetben C_3 - C_7 szekunder-alkil-csoporttal vagy C_4 - C_7 tercier-alkil-csoporttal egy-ötszörösen helyettesített naftil-, antril- vagy fenantrilcsoport;

R^{14} jelentése hidrogénatom, C_6 - C_{10} alkil-karbonil-csoport, aril-karbonil-csoport vagy alkil-aril-karbonil-csoport -

egy bázissal elszappanosítunk, majd a kapott intermediert vizes savval protonáljuk.

6. Eljárás (III) általános képletű vegyületek - ahol R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, és Y jelentése hidrogénatom, fluor-, vagy klóratom -, előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (XV) általános képletű vegyületet - ahol R^6 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, és R^7 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport - egy trialkil-szilánnal egy acil- vagy alkil-amin jelenlétében ciklizálunk, majd a kapott intermediert vizes savban hidrolizáljuk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (XV) képletű vegyületként egy a (XVa) képletnek megfelelő sztereokémiájú vegyületet alkalmazunk.

8. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R helyén etilcsoportot tartalmazó vegyületeket alkalmazunk.

9. (XIV) általános képletű vegyületek, ahol
 R^6 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;
 R^7 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;
R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;
 R^8 jelentése egy (XVIII) képletű csoport, ahol n jelentése 1, 2 vagy 3, R^{11} jelentése C_1 - C_4 alkilcsoport és R^{12} jelentése azonos R^{11} jelentésével vagy R^{11} és R^{12} együttesen ciklopentánt vagy ciklohexánt képeznek, és R^{13} jelentése

a) C_3 - C_7 szekunder-alkil-csoporttal vagy C_4 - C_7 terciér-alkil-csoporttal egy-ötszörösen helyettesített fenilcsoport, vagy

b) adott esetben C_3 - C_7 szekunder-alkil-csoporttal vagy C_4 - C_7 terciér-alkil-csoporttal egy-ötszörösen helyettesített naftil-, antril- vagy fenantrilcsoport; és

Y jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom.

10. (XVII) általános képletű vegyületek, ahol

R^6 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;

R^7 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;

R^{10} jelentése aril- vagy alkil-aryl-csoport;

R^8 jelentése egy (XVIII) képletű csoport, ahol n jelentése 1, 2 vagy 3, R^{11} jelentése C_1 - C_4 alkilcsoport és R^{12} jelentése azonos R^{11} jelentésével vagy R^{11} és R^{12} együttesen ciklopentánt vagy ciklohexánt képeznek, és R^{13} jelentése

a) C_3 - C_7 szekunder-alkil-csoporttal vagy C_4 - C_7 terciér-alkil-csoporttal egy-ötszörösen helyettesített fenilcsoport, vagy

b) adott esetben C_3 - C_7 szekunder-alkil-csoporttal vagy C_4 - C_7 terciér-alkil-csoporttal egy-ötszörösen helyettesített naftil-, antril- vagy fenantrilcsoport,

R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;

Y jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom.

11. (XV) általános képletű vegyületek, ahol

R^6 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;

R^7 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;

R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;

Y jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom.

12. Optikailag tiszta (III) általános képletű vegyületek, ahol

R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport; és

Y jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom.

13. Egy 12. igénypont szerinti optikailag tiszta vegyület, amely a (IIIa) képlet szerinti sztereokémiai elrendeződéssel rendelkezik.

14. Egy 12. vagy 13. igénypont szerinti vegyület, ahol Y jelentése hidrogénatom.

15. Egy 12. vagy 13. igénypont szerinti vegyület, ahol Y jelentése klóratom.

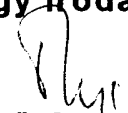
16. Egy 12-15. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol R jelentése 1 - 4 szénatomos alkilcsoport.

17. Egy 12-15. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol R jelentése metil-, etil-, propil- vagy butilcsoport.

18. Egy 12-15. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol R jelentése etilcsoport.

A meghatalmazott:

**Danubia Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft.**


Szemző Györgyné
szabadalmi ügyvivő

G. György



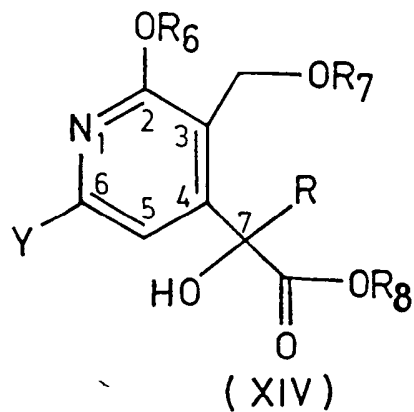
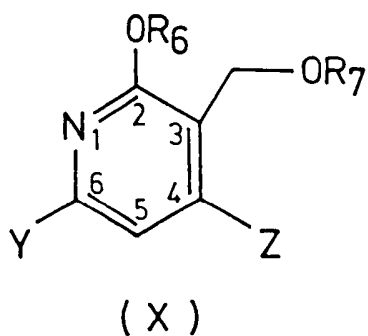
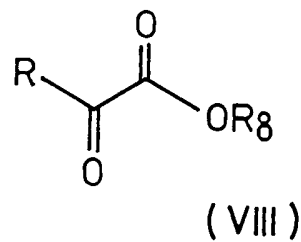
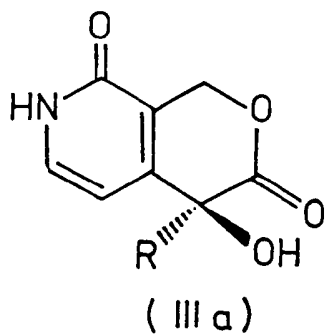
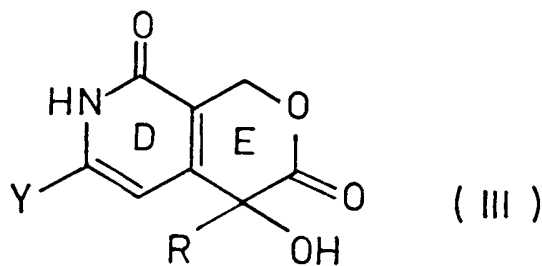
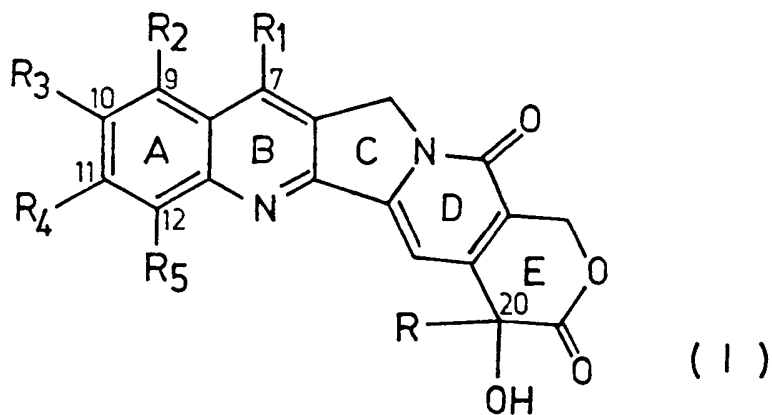
0608/84

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

25904

71411

6/1

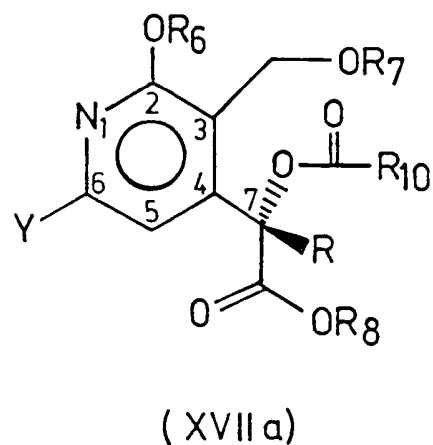
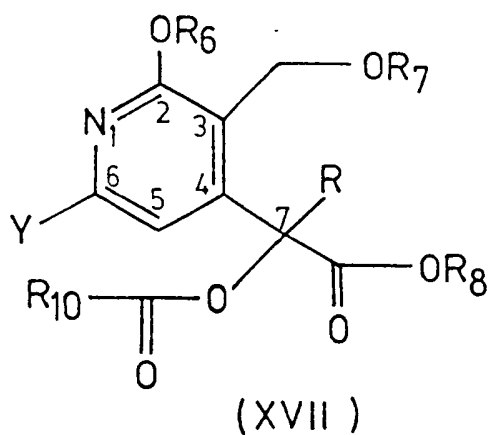
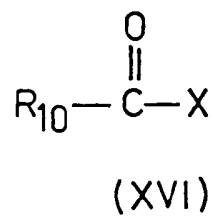
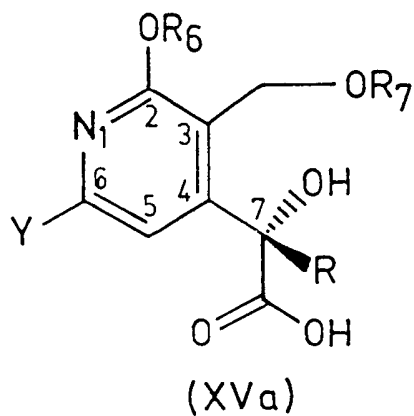
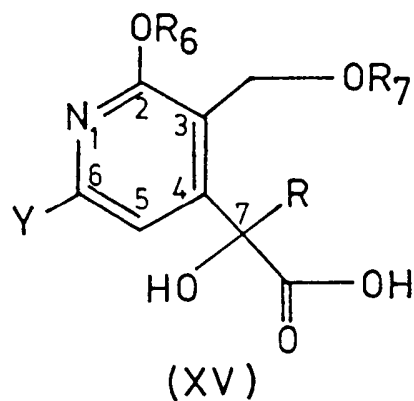
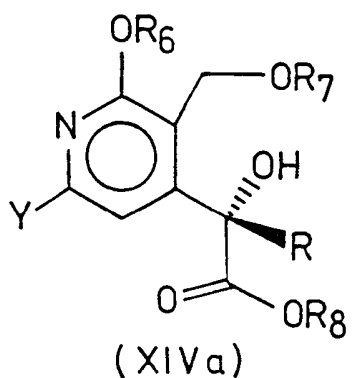


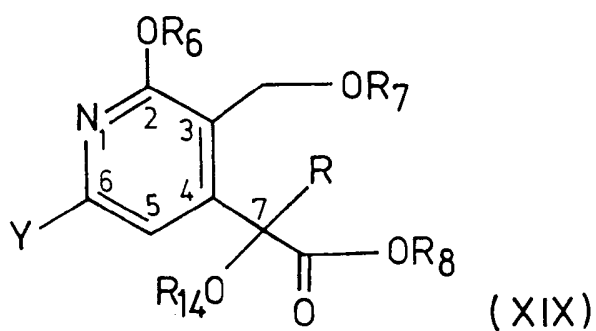
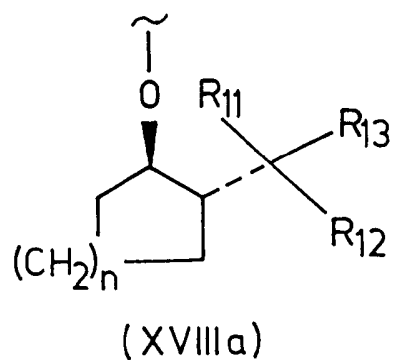
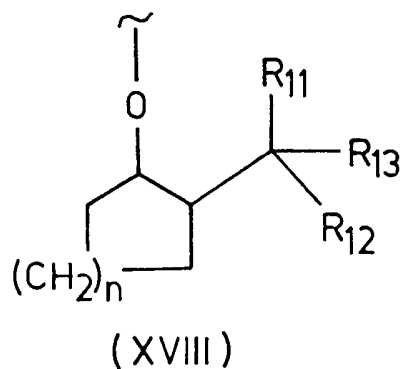
2028/94

25904

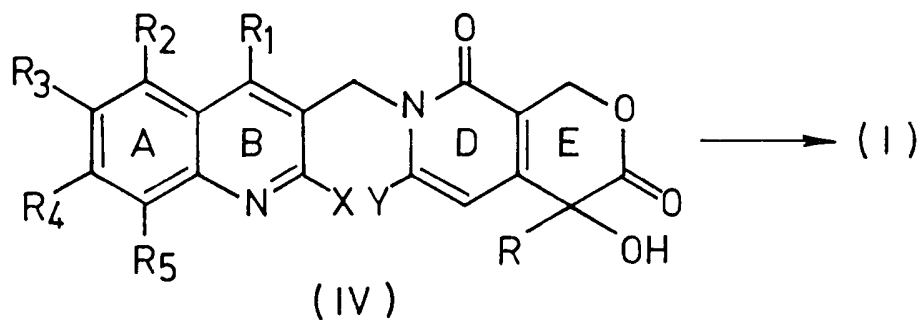
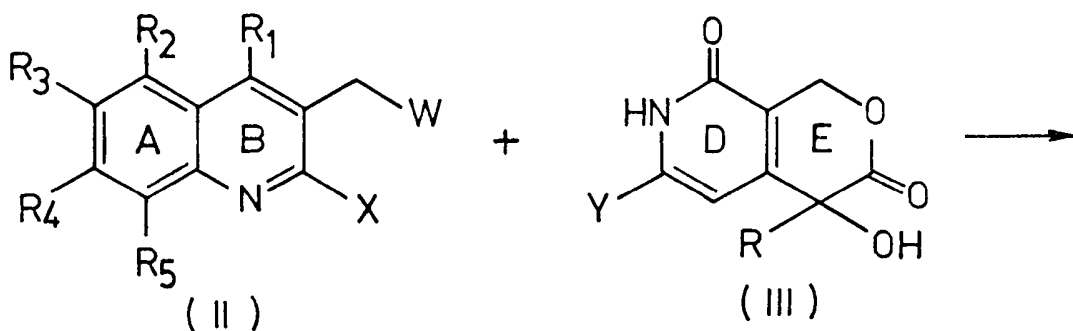
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

6/2

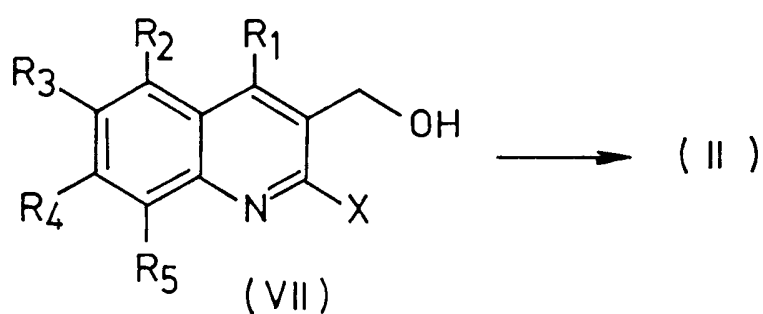
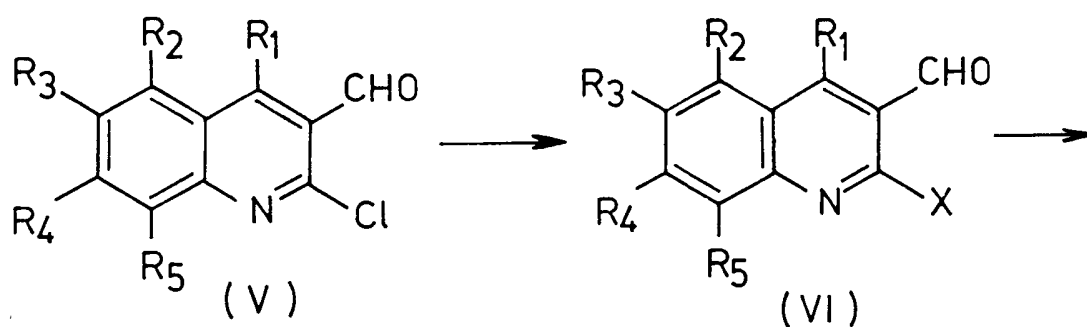




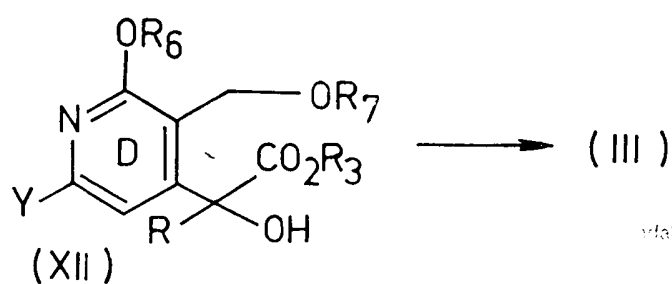
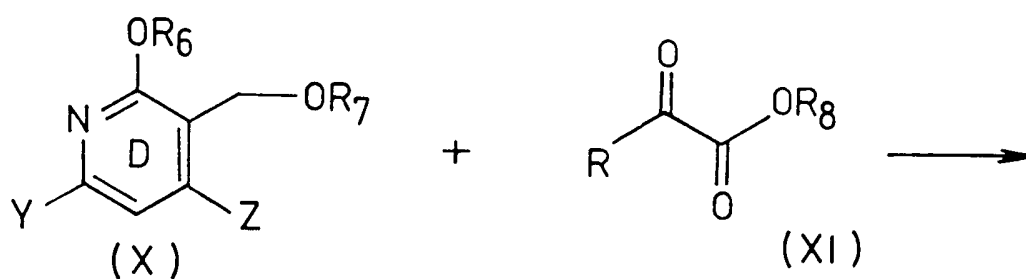
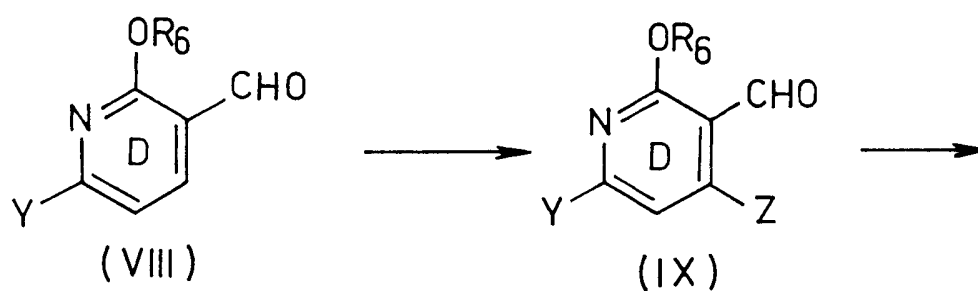
A) reakcióvázlat



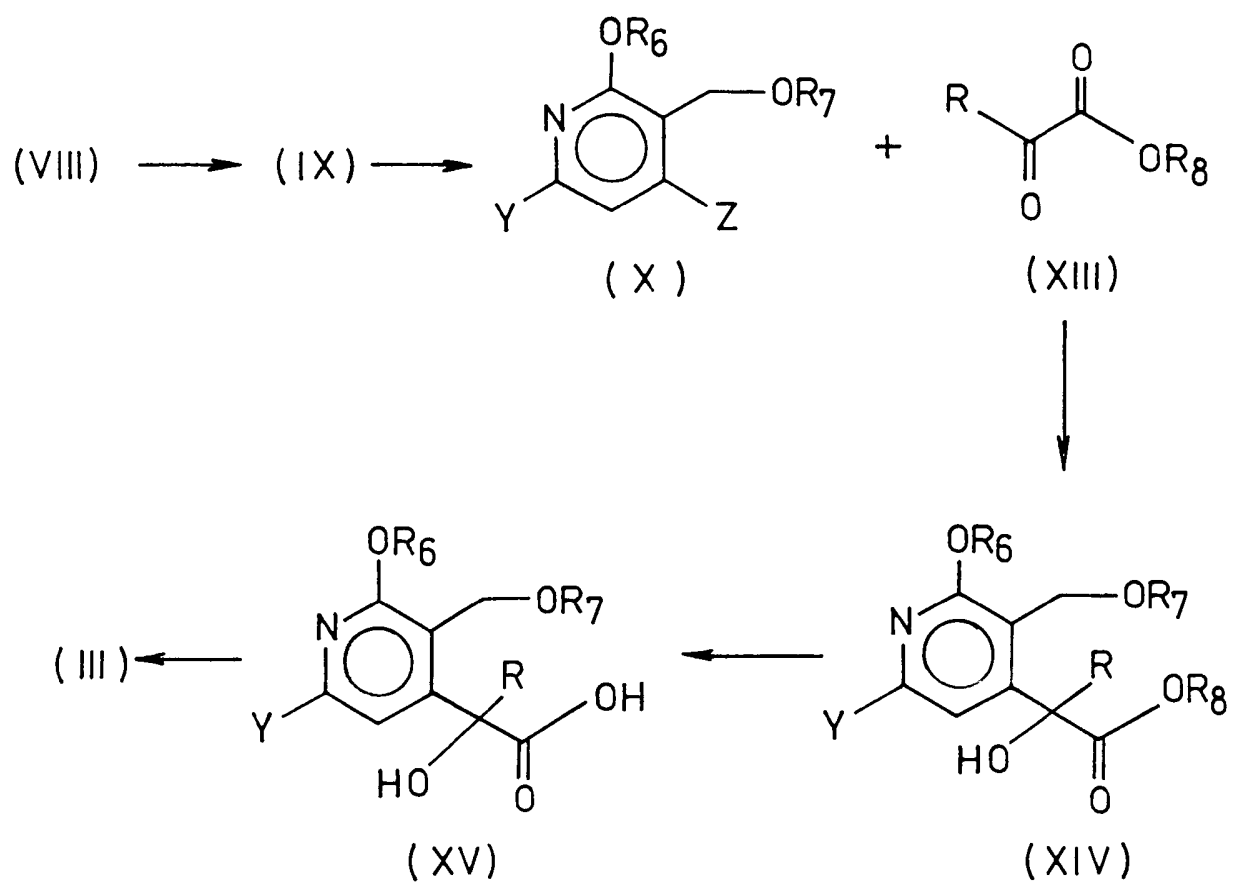
B) reakcióvázlat



C) reakcióvázlat



D) reakcióvázlat



E) reakcióvázlat

