

4426/89

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

52479--

50.059/BE

K I V O N A T

Eljárás kinolin-, illetve piridinvázas vegyü-
tek előállítására

E.R. Squibb and Sons, Inc., Princeton, New Jersey,

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1989. 08. 28.

Elsőbbségei: 1988. 08. 29. /237,349/,

1988. 11. 17. /272,610/

Amerikai Egyesült Államok

A találmány tárgya eljárás kinolin-, illetve piri-
dinvázas vegyületek előállítására.

A találmány szerint az /I/ általános képletű vegyü-
leteket állítják elő, a képletben

R^1 , R^2 , R^3 és R^4 egymástól függetlenül hidrogénatom, rövid-
szénláncu alkil-, aril-, szubsztituált aril- vagy
aralkil- vagy aralkoxicsoport és

n O vagy 1,

és a kinolin-, illetve piridin-szerkezet megfelelő

X összekötő résszel kapcsolódik a HMG-t megkötő Am oldal-
lánc-csoportoz; vagy

R^3 és R^4 együtt $-CH=CH_2$ - csoport vagy egy $-CH_2/p$ - vagy
egy /a/ általános képletű csoport.

A találmány tárgyát képezi továbbá a fenti vegyülete-
ket hatóanyagként tartalmazó, a koleszterin-bioszintézist
gátló gyógyszerkészítmények előállítása.

X jelölése (H_1 és H_2) megadott csoport

9-2

4426/89

A

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi Ügyvédi
és Szabadalmi Iroda
1001 Budapest, Deák tér 10.
Telefon: 152-3732, 151-4200

50.059/BF

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

52479--

NS205

CO7D 213/04
CO7D 213/89
CO7D 215/12
CO7D 215/60
CO7F 9/58
CO7F 9/60
AG1K 31/44
AG1K 31/47
AG1K 31/675

Eljárás kinolin-, illetve piridinvázis vegyületek előállítására

Eljárás kinolin-, illetve piridinvázis vegyületek előállítására

E. R. Squibb and Sons, Inc., Princeton, New Jersey,
Amerikai Egyesült Államok

Feltaláló: ROBL Jeffrey Adam, Holland, PA.,

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1989. 08.28.

Elsőbbségei: 1988. 08.29. /237, 349/,

1988. 11.17. /272,610/

Amerikai Egyesült Államok

A találmány tárgya eljárás hipokoleszterinémiás és
hipolipidémiás szerekként használható vegyületek és gyógy-
szerkészítmények előállítására.

Közelebbről a találmány tárgya a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim A reduktáz /HMG-CoA reduktáz/ enzim inhibitorainak előállítására vonatkozik, amelyek kinolin- vagy piridinmagot tartalmaznak és ezek egy összekötő résszel kapcsolódnak egy HMG-t megkötő oldallánc-csoporthoz. A találmány tárgyát képezik továbbá a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és az eljárás a vérérum koleszterinszintjének csökkentésére a fenti gyógyszerkészítmények alkalmazásával.

A találmány szerint tehát olyan kinolin- és piridintartalmu vegyületeket állítunk elő, amelyek a koleszterinbioszintézisnek hatásos inhibitorai, azon képességük alapján, hogy a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim A reduktáz /HMG-CoA reduktáz/ enzimre inhibitorhatással vannak.

A találmány tárgyát kémiai tekintetben a vegyületek legszélesebb körét képező /I/ általános képletű kinolin- és piridin-szerkezetek előállítása alkotja, amelyek képletében R^1 , R^2 , R^3 és R^4 azonos vagy különböző csoportok, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, rövidszénláncu alkil-, aril-, szubsztituált aril- vagy aralkil- vagy aralkoxicsopórt, és

n 0 vagy 1,

ezek a csoportok megfelelő összekötő résszel /X/ kapcsolódnak egy HMG-t megkötő oldallánc-csoporthoz /Am/.

Ezenkívül R^3 és R^4 együtt képezhet egy $-(CH_2)_p-$, $-(CH=CH)_2-$ vagy egy /a/ általános képletű csoportot, ezekben a csoportokban $p=3-5$, $q=0-3$ és $r=0-3$; kivéve ha $Am = A_2$,

akkor R^3 és R^4 jelentése nem lehet $-(CH=CH)_2-$.

A találmány tárgyát képezi továbbá hipolipidémiás vagy hipokoleszterinémiás szerekként használható gyógykoleszterinémiás szerekként használható gyógyszerkészítmények előállítás, amelyek a fent ismertetett vegyületek hipolipidémiás vagy hipokoleszterinémiás mennyiségét gyógyszerkészítéleg elfogadható hordozóval keverve tartalmazzák.

A találmány tárgyát képezi továbbá az eljárás a koleszterin-bioszintézis gátlására, az ilyen kezelést igénylő betegekben, a találmány szerint előállított gyógyszerkészítmények beadásával.

A találmány tárgyát képező vegyületek a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim A /HMG-CoA reduktáz/ enzim inhibitorai, s ezek az inhibitorok mint hipokoleszterinémiás és hipolipidémiás szerek használhatók. Az /I/ általános képletű vegyületek kinolin- vagy piridinmagot tartalmaznak, s ez megfelelő összekötő résszel /X/ kapcsolódik egy HMG-t megkötő oldallánc-csoporthoz /Am/. A képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 azonosak vagy különbözőek és jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkil-, aril-, szubsztituált aril- vagy aralkil- vagy aralkoxicsoporthoz és $n=0$ vagy 1. Ezenkívül R^3 és R^4 együtt lehet $-(CH=CH)_2-$ vagy egy $-(CH_2)_p-$ vagy egy /a/ általános képletű csoport, amely csoportokban $p=3-5$, $q=0-3$ és $r=0-3$, kivéve ha $Am=A_2$, ekkor R^3 és R^4 nem lehet $-(CH=CH)_2-$ csoport.

A kinolin- és piridinmagok valószínűleg úgy hatnak, mint az inhibitor hidrofób "horgonyai", a reduktáz enzim egy

hidrofób üregéhez kapcsolódva, ami az ilyen horgonnyal nem rendelkező vegyületekhez viszonyítva megnövekedett inhibitor-hatást eredményez.

A találmány szerinti eljárás előnyös kiviteli módjánál Am dihidroxi- vagy foszfinsavcsoporttal rendelkező, a HMG-t megkötni képes oldallánc.

Egy megfelelő, foszfinsavtartalmu, a HMG-t megkötni képes oldallánc az $/A_1/$ általános képletű csoport, amelyben R és R_2 egymástól függetlenül hidrogénatom, rövidszénláncu alkilcsoport, alkálifémsóion vagy alkáliföldfémsóion és R_1 hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport.

Egy megfelelő, dihidroxisavtartalmu oldallánc az $/A_2/$ általános képletű csoport - amelyben R_1 hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport, R_2 hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport -, szabad savformában vagy fiziológiásan elfogadható és hidrolizálható észter vagy γ -lakton formájában. R_2 lehet még alkálifémsóion vagy alkáliföldfémsóion. A megfelelő X összekötő rész $-(CH_2)_a-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$ vagy $-CH_2O-$ és a 1,2 vagy 3 szénatomot jelent. A $-CH_2O-$ csoport esetében ha $Am=A_1$, akkor az oxigénatom a foszforatomhoz vagy az aromás "horgonyhoz" és, ha $Am=A_2$, akkor az oxigénatom az aromás "horgonyhoz" kapcsolódik.

A "só" vagy "sók" kifejezés szervetlen vagy szerves bázisokkal képezett bázisos sókra vonatkozik. Ilyen sók az ammóniumsók, alkálifémsók, így litium-, nátrium- és káliumsók /ezek előnyösek/, alkáliföldfémsók, így kalcium- és magnéziumsók, szerves bázisokkal képezett sók, így az aminsók, például

a diciklohexil-aminsók, benzatin-, N-metil-D-glükamin-, hidrabaminsók és az aminosavakkal, így az argininnel, lizinnel és hasonlókkal képezett sók. Előnyösek a nem toxikus, gyógyszerészetileg elfogadható sók, bár más, sók is használhatók, például a termékek izolálásához és tisztításához.

A "rövidszénláncu alkil" vagy "alkil" kifejezés magában vagy mint egy másik csoport tagjaként alkalmazva, magába foglalja az egyenes és elágazó láncu szénhidrogéneket, amelyek 1-12 szénatomot tartalmaznak a normál láncban vagy ezek különböző, elágazó izomerjeiben, előnyösen 1-7 szénatomot. Ilyen csoportok a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil-, izobutil-, pentil-, hexil-, izohexil-, heptil-, 4,4-dimetil-pentil-, oktil-, 2,2,2-trimetil-pentil-, nonil-, decil-, undecil-, dodecilcsoport és hasonló, valamint halogén-szubsztituenst, így fluor-, klór-, bróm-, jód- vagy trifluor-metil- szubsztituenst, alkoxi-szubsztituenst, aril-szubsztituenst, alkil-aril-szubsztituenst, halogén-aril-szubsztituenst, cikloalkil-szubsztituenst, arilcsoporttal szubsztituált cikloalkil-szubsztituenst, alkil-cikloalkil-szubsztituenst, hidroxivagy alkil-amino-szubsztituenst, alkanoil-amino-szubsztituenst, aril-karbonil-amino-szubsztituenst, nitro-szubsztituenst, ciano-szubsztituenst, tiol-szubsztituenst vagy alkil-tio-szubsztituenst tartalmazó ilyen csoportok.

A "cikloalkil" kifejezés, magában vagy egy másik csoport részeként alkalmazva, 3-12 szénatomos, előnyösen 3-8 szénatomos telített ciklusos szénhidrogéncsoportokat jelent, ilyenek a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, ciklo-

heptil-, ciklooktil-, ciklodecil- és ciklododecil-csoportok, továbbá az ilyen csoportok szubsztituálva egy vagy két halogén-atommal, egy vagy két rövidszénláncu alkilcsoporttal, egy vagy két rövidszánláncu alkoxicssoporttal, egy vagy két hidroxicssoporttal, egy vagy két alkil-aminocsoporttal, egy vagy két alkanoil-aminocsoporttal, egy vagy két aril-karbonil-aminocsoporttal, egy vagy két aminocsoporttal, egy vagy két nitrocsoporttal, egy vagy két cianocsoporttal, egy vagy két tiolcsoporttal és/vagy egy vagy két alkil-tiocsoporttal.

Az "aril" vagy "Ar" kifejezés a leírásban monociklusos vagy biciklusos aromás csoportokat jelent, a gyűrűrészen 6-10 szénatommal, ilyenek a fenil-, naftil-, szubsztituált fenil- vagy szubsztituált naftilcsoportok, amelyekben a szubsztituensek a fenil- vagy naftilcsoporton egy, két vagy három rövidszénláncu alkilcsoport, halogén-, így klór-, bróm- vagy fluoratom, egy, két vagy három rövidszénláncu alkoxicssoport, egy, két vagy három hidroxicssoport, egy, két vagy három fenilcsoport, egy, két vagy három alkanoil-oxicssoport, egy, két vagy három benzoil-oxicssoport, egy, két vagy három halogén-alkilcsoport, egy, két vagy három halogén-fenilcsoport, egy, két vagy három alkilcsoport, egy, két vagy három cikloalkil-

alkilcsoport, egy, két vagy három adamantil-alkilcsoport, egy két vagy három alkil-aminocsoport, egy, két vagy három alkanoil-aminocsoport, egy, két vagy három aril-karbonil-aminocsoport, egy-két vagy három aminocsoport, egy, két vagy három nitrocsoport, egy, két vagy három cianocsoport, egy, két vagy három tiolcsoport és/vagy egy, két vagy három alkil-tiocsoport. Az

arilcsoport előnyösen három szubsztituenst tartalmaz.

Az "aralkil", "aril-alkil" vagy "aril-/rövidszénláncu/-alkil" kifejezés önmagában vagy mint egy másik csoport része, a fenti rövidszénláncu alkilcsoportokra vonatkozik, amelyek arilszubsztituenst tartalmaznak, ilyen például a benzilcsoport.

A "rövidszénláncu alkoxi", "alkoxi", "aril-oxi" vagy "aralkoxi" kifejezések, a leírásban önmagukban vagy más csoportok részeként olyan fenti rövidszénláncu alkil-, alkil-, aralkil- vagy arilcsoportokat jelentenek, amelyek oxigénatomhoz kapcsolódnak.

A "rövidszénláncu alkil-tio", "alkil-tio", "aril-tio" vagy "aralkil-tio" kifejezések a leírásban önmagukban vagy más csoportok részeként kénatommal kapcsolódó fenti rövidszénláncu alkil-, alkil-, aralkil- vagy arilcsoportokat jelentenek.

A "rövidszénláncu alkil-amino", "alkil-amino", "aril-amino", "aril-alkil-amino" kifejezések önmagukban vagy egy másik csoport részeként, nitrogénatomhoz kapcsolódó rövidszénláncu alkil-, alkil-, aril- vagy aril-alkilcsoportokat jelentenek.

Az "alkanoil" kifejezés a leírásban önmagában vagy egy másik csoport részeként, karbonilcsoporthoz kapcsolódó rövidszénláncu alkilcsoportra vonatkozik.

A "halogén" kifejezés a leírásban klór-, bróm-, fluór-, jód- vagy trifluor-metilcsoportra vonatkozik, melyek közül előnyös a klór- és fluorcsoport.

A találmány szerint a fenti vegyületeket általában a következőképpen állítjuk elő.

Az /A/ reakcióvázlat szerint szintetizáljuk az /5/ általános képletű aldehideket, amelyek a találmány szerinti vegyületek kiindulási anyagai, ha R^3 és R^4 együtt $-(CH=CH)_2-$ csoport. Az /1/ képletű antranilonitrilt megfelelő aprotikus oldószerben, így dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban egy $/R^1MgBr/$ általános képletű Grignard-reagens feleslegével reagáltatjuk, majd savas vagy lúgos feldolgozással előállítjuk a /2/ általános képletű oxo-anilint. A /2/ általános képletű vegyületet egy megfelelően szubsztituált β -oxo-észterrel savas körülmények között /például $H_2SO_4/HOAc/\Delta$, $H_2SO_4/EtOH/\Delta$ / Friedlander kondenzációnak alávetve egy /3/ általános képletű kinolint kapunk. A /3/ vegyület észtercsoportját iners oldószerben, így tetrahidrofuránban, dietil-éterben vagy toluolban redukálószerrel, így $LiAlH_4$ -del vagy DIBAL-H-el redukálva egy /4/ általános képletű alkoholt kapunk. A /4/ általános képletű vegyületet ezután oxidálószerrel, így Dess-Martin perjordinánnal vagy oxalil-kloriddal DMSO/trimetil-aminban /5/ általános képletű aldehiddé alakítjuk.

A /10/ általános képletű aldehidek előállítását, amelyek kiindulási vegyületei azoknak az /I/ általános képletű vegyületeknek, amelyek képletében R_3 és R_4 jelentése más mint $-(CH=CH)_2-$, a /B/ reakcióvázlat szemlélteti. Egy $R^3COCH_2R^4$ általános képletű ketont egy R^1CHO általános képletű aldehiddel kondenzálunk savas vagy lúgos körülmények között /kénsav/etanol vagy nátrium-etilát/etanol/, így egy /6/ általános képletű α, β -telitetlen ketont kapunk. Egy β -oxo-észter Michael addíciójával a /6/

vegyülethez bázisos körülmények között /nátrium-etilát/etanol, kálium-butilát/etanol vagy nátrium-hidrid/tetrahidrofurán/ egy /7/ általános képletű 1,5-diketont kapunk. Alternatív módon a /7/ általános képletű vegyület egy más úton is előállítható. Egy megfelelően szubsztituált β -oxo-észtert egy R^1CHO általános képletű aldehiddel Knoevenagel kondenzációnak vetünk alá /piperidin/ecetsav/benzol//melegítés/, így egy /11/ általános képletű vegyületet kapunk. A /11/ általános képletű vegyülethez egy keton-enolátot adva, amit úgy készítünk, hogy egy $R^3COCH_2R^4$ általános képletű vegyületet bázissal, így LDA-val, LiTMP-tal vagy $LiN(TMS)_2$ -al aprotikus oldószerben, így tetrahidrofuránban kezelünk, kapjuk a /7/ általános képletű 1,5-diketont. A /8/ általános képletű vegyületet úgy képezzük, hogy a /7/ általános képletű vegyületet $NH_2OH \cdot HCl$ -el vagy $NH_4OAc/Cu(OAc)_2$ -tal forró ecetsavban kezeljük. A /8/ vegyület észtercsoportját redukálószerrel, így litium-aluminium-hidriddel vagy DIBAL-H-nel iners oldószerben, így tetrahidrofuránban, dietil-éterben vagy toluolban redukálva /9/ általános képletű alkoholt kapunk. A /9/ általános képletű vegyületet oxidálószerekkel, így Dess-Martin perjodinánnal vagy oxalil-klorid /DMSO/trietil-aminnal /10/ általános képletű aldehiddé alakítjuk. /Rövidítések jelentése a példák után./

Azokat az /I/ általános képletű vegyületeket, amelyek képletében $Am=A_2$ és $X=-CH=CH-$, illetve $-CH_2-CH_2-$ /a /16/ és /18/ általános képletű vegyületek/ a /C/ reakcióvázlat szerint állítjuk elő.

Egy /12/ általános képletű aldehidet alacsony hőmérsékleten -78°C / megfelelő oldószerben, így tetrahydrofuranban, cisz-1-etoxi-2-litioetilénnel reagáltatunk, majd savas feldolgozással állítjuk elő a /13/ általános képletű enalt. Metil-acetacetát dianiont a /13/ vegyülettel megfelelő oldószerben, így tetrahydrofuranban vagy dietil-éterben kondenzálva, egy /14/ általános képletű vegyületet kapunk. A /15/ általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy a /14/ vegyületet sztereoselektíven redukáljuk trialkil-boránnal és egy redukálószerrel, így nátrium-bór-hidriddel oldószerben, így tetrahydrofuranban, amely metanolt és kismennyiségű katalizátort, így O_2 -t vagy pivalinsavat tartalmaz. A /15/ általános képletű vegyület elszappanosítható a /16/ általános képletű vegyületté, fémhidroxid vizes oldatát használva megfelelő oldószerben /igye metanolban vagy dioxánban/. Ugy is eljárhatunk, hogy a /15/ általános képletű vegyületet megfelelő katalizátor /Pd, Pt, Ru/ és oldószer /metanol, etil-acetát, etanol/ jelenlétében /17/ általános képletű vegyületté hidrogénezzük, majd ezt a vegyületet a fenti módon a /18/ általános képletű vegyületté elszappanosítjuk.

Az /I/ általános képletű foszfinsav-származékokat amelyek képletében $\text{Am}=\text{A}_1$ és $\text{X}=\text{-C}\equiv\text{C-}$, illetve $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ /a /24/ és /26/ általános képletű vegyületek/ a /D/ reakcióvázlat szerint állítjuk elő. Egy /12/ általános képletű aldehidet oldószerben, így metilén-dikloridban vagy acetonitrilben széntetrabromiddal és trifenil-foszfinnal reagáltatva egy /19/ általános képletű dibromidot kapunk. A /19/ általános képletű vegyületet alacsony hőmérsékleten -78°C /, megfelelő aprotikus

oldószerben, így tetrahydrofuranban alkil-litium-reagenssel, így n-butyl-litiummal /20/ általános képletű vegyületté alakítjuk. A /20/ általános képletű vegyületet közvetlenül is előállíthatjuk a /12/ általános képletű vegyületből, dimetildiazo-metil-foszfónátot és kálium-butylátot használva oldószerben, így tetrahydrofuranban -78°C és a visszafolyatás hőmérséklete közötti reakcióhőmérsékleten. A /20/ vegyületet fémvegyülettel RLi , tetrahydrofuran, -78°C /, majd a /21/ királis foszfónokloridáttal kezelve, kapjuk a /22/ vegyületet, amit megfelelő oldószerben, így tetrahydrofuranban deszililezve /tetrabutyl-ammonium-fluorid/ecetsav/ a /23/ vegyülethez jutunk. A /23/ vegyületet fémhidroxid vizes oldatát használva megfelelő oldószerben /így metanolban, dioxánban/ /24/ általános képletű vegyületté elszappanosíthatjuk. De úgy is eljárhatunk, hogy a /23/ vegyületet megfelelő katalizátor Pd , Pt , Ru / és oldószer /metanol, etil-acetát, etanol/ jelenlétében /25/ általános képletű vegyületté hidrogénezünk, majd a fenti módon a /26/ általános képletű vegyületté elszappanosítjuk.

Az E / reakcióvázlat azoknak az I / általános képletű vegyületeknek a szintézisát szemlélteti, amelyek képletében $\text{Am}=\text{A}_1$ és $\text{X}=-\text{CH}=\text{CH}-$ /ilyenek például a /31/ általános képletű vegyületek/. Egy /20/ általános képletű acetilént aza-biszobutiril-nitril /AIBN/ jelenlétében, magasabb, így 140°C hőmérsékleten, tiszta tributyl-ón-hidriddel kezelve /27/ általános képletű transz-vinil-sztannánt kapunk. A /27/ vegyületet /28/ általános képletű vegyületté alakítjuk, úgy, hogy megfelelő oldószerben, így dietil-éterben vagy kloroformban, jóddal kezeljük

A /28/ vegyületet -78°C -on aprotikus oldószerben, így tetrahidrofuránban, fémvegyülettel /terc-butil-litium vagy n-butil-litium/ kezeljük, így a megfelelő vinil-aniont kapjuk, amit -100°C -on a /21/ foszfonokloridáttal kapcsolva állítjuk elő a /29/ általános képletű vegyületet. A /29/ vegyületet megfelelő oldószerben, így tetrahidrofuránban, deszililezzük /tetrabutil-ammónium-fluorid/ecetsav/, így a /30/ általános képletű vegyületet kapjuk. A /30/ vegyület megfelelő oldószerben, így metanolban vagy dioxánban, fémhidroxid vizes oldatával /31/ általános képletű vegyületté elszappanosítható.

Azokat az /I/ általános képletű vegyületeket, amelyek képletében $\text{Am}=\text{A}_2$, $\text{X} = -\text{CH}=\text{CH}-$ és $n=1$ /vagyis a /35/ általános képletű vegyületeket/, az /F/ reakcióvázlat szerint állítjuk elő. Egy /15/ általános képletű vegyületet egy nagymolekulájú szilil-kloriddal /például: $\text{ClSi}(\text{terc-butil})\text{Ph}_2$, $\text{ClSi}(\text{terc-butil})\text{Me}_2$, ClSiPh_3 / megfelelő bázis /például trietil-amin, imidazol, pirdin/ és oldószer /metilén-diklorid, tetrahidrofurán/ jelenlétében bisz-szililezünk, így egy /32/ általános képletű vegyületet kapunk. A /32/ vegyületet oxidálószerrel /m-klór-peroxibenzoésav vagy ^{peroxi-}trifluor-ecetsav/ megfelelő oldószerben, így metilén-dikloridban vagy ecetsavban kezelve, /33/ általános képletű N-oxidot kapunk. A /33/ vegyületet deszililezve /tetrabutil-ammónium-fluorid/ecetsav/tetrahidrofuárn vagy hidrogén-fluorid/acetonitril/ a /34/ általános képletű vegyületet kapjuk, amit megfelelő oldószerben, például metanolban vagy dioxánban, fémhidroxid vizes oldatával /35/ általános képletű vegyületté elszappanosítunk.

Azokat az /I/ általános képletű vegyületeket, amelyek képletében $A_m=A_2$, $X=-CH_2CH_2-$ és $n=1$ /vagyis a /37/ általános képletű vegyületeket/ a /G/ reakcióvázlat szerint úgy állítjuk elő, hogy egy /17/ általános képletű vegyületet oxidálunk és elszappanosítunk.

Azokat az /I/ általános képletű vegyületeket, amelyek képletében $A_m=A_1$ és $n=1$ /vagyis a /40/ általános képletű vegyületeket/, a /H/ reakcióvázlat szerint szintetizáljuk. Egy /38/ általános képletű vegyületet oxidálószerrel /m-klór-peroxibenzoésav vagy ^{peroxi-}trifluor-ecetsav/ megfelelő oldószerben, így metilén-dikloridban vagy ecetsavban kezelve, /39/ általános képletű N-oxidot kapunk. A /39/ vegyületet megfelelő oldószerben, így metanolban vagy dioxánban, fémhidroxid vizes oldatával /40/ általános képletű vegyületté elszappanosítjuk.

Specifikus példaként megnevezzük a találmány szerint előállított alábbi vegyületeket.

1. példa

(3R^x, 5S^x, 6E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-monolitiumsó

2. példa

(3R^x, 5S^x, 6E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-monolitiumsó

3. példa

(3R^x, 5S^x, 6E)-7-[2-(4-Fluor-fenil)-4-1-metil-etil-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-monolitiumsó

4. p é l d a

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

5. p é l d a

(S)-4-[[[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

6. p é l d a

(S)-4-[[[2-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

7. p é l d a

(S,E)-4-[[[2-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

8. p é l d a

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

9. p é l d a

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

10. p é l d a

[3S,4(E)]-4-[[[2-[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

11. p é l d a

[3S, 4 (E)]-4-[[2-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

12. p é l d a

(S)-4-[[[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-1-oxid-dilitiumsó.

13. p é l d a

[3S, 4 (E)]-4-[[2-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-1-oxid-dilitiumsó

14. p é l d a

(S)-4-[[[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

15. p é l d a

[3S, 4 (E)]-4-[[2-[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó.

A találmány tárgyát képezi továbbá gyógyszerkészítmények előállítása, amelyek legalább egy találmány szerinti vegyületet gyógyszerészeti töltőanyaggal vagy hígítóval keverve tartalmaznak. A gyógyszerkészítmények a szükséges beadási módnak megfelelő, szokásos szilárd vagy folyékony töltőanyagok, hígítószeres és gyógyszerészeti adalékok alkalmazásával elkészíthetők. A vegyületek beadhatók orális uton, például

tabletták, kapszulák, granulátumok vagy porok alakjában vagy beadhatók parenterális uton, injektálható készítmények formájában. A kezeléshez az ilyen dózisformák dózisonként 1-2000 mg hatóanyagot tartalmaznak. A beadásra kerülő dózis függ az egységdózistól, a tünetektől és a beteg korától és testtömegétől.

A találmány szerint előállított vegyületek hasonló módon beadhatók emlős fajoknak, így embereknek, kutya-
knak, macskáknak és hasonlóknak, mint a koleszterin-bioszintézis gátlására javasolt ismert vegyületek, így a lovasztatin .
Igy a találmány szerint előállított vegyületek beadhatók körülbelül 4-2000 mg mennyiségben egy dózisban, 1-4-szer naponta vagy egyedi dózisok formájában 1-4-szer naponta, előnyösen 4-200 mg, elosztva 1-100 mg dózisokra, célszerűen 0,5-50 mg 2-4-szer naponta vagy késleltetett felszabadulási formában.

Azokat a vegyületeket, amelyek a HMG-CoA-t megkötő dihidroxisav-oldalláncot tartalmaznak, racém keverékek /35^x, 5R^x/ alakjában állítjuk elő, és később rezolváljuk az előnyös 3S, 5R izomer előállítására céljából.

A HMG-CoA-t megkötő, foszfortartalmu oldallánccal rendelkező vegyületeket is mint racém keverékeket állíthatjuk elő és azután rezolváljuk az előnyös S-izomer forma előállítására céljából. Ezeket a vegyületeket azonban közvetlenül S-izomerjeik formájában is előállíthatjuk a példákban ismertetett módon.

A találmány szerint előállított vegyületek a 3-hidroxi-3-metil-glutaril koenzim A /HMG-CoA/ reduktáz inhibitorai és

igy a koleszterin-bioszintézist gátolják, amint azt a következő kísérletek bizonyítják.

1. Patkánymáj HMG-CoA reduktáz

A patkánymáj HMG-CoA reduktáz aktivitását az Edwards által ismertetett eljárás [Edwards, P.A. és munkatársai: J. Lipid Res. 20,40 /1979/] módosított változatával mértük. Enzimforrásként patkánymáj-mikroszómákat használtunk, és az enzimaktivitást a ^{14}C -HMG-CoA szubsztrátum ^{14}C -mevalonsavvá való átalakulásának mérésével határoztuk meg.

a. A mikroszómák előállítása

2-4 darab, kolesztiraminnal táplált, lenyakazott Sprague-Dawley patkány máját kivesszük és foszfát-puffer A-ban /kálium-foszfát, 0,04 M, pH=7,2; KCl, 0,05 M; szacharóz, 0,1 M; EDTA, 0,03 M; aprotinin, 500 KI egység/ml/ homogenizáljuk. A homogenizátumot 4°C -on 15 percig centrifugáljuk /16.000xg/. A felüluszt eltávolítjuk és a fenti körülmények között újra centrifugáljuk. A második felüluszt 4°C -on 70 percig 100 000xg-vel centrifugáljuk. A kiülepedett mikroszómákat minimális térfogatu puffer A-ban /3-5 ml/máj/ újra szuszpendáljuk és üveg/üveg homogenizátorban homogenizáljuk. A homogenizátumhoz 10mM ditiotretitet adunk, a készítmény alikvot részét aceton/szárazjég keverékben gyorsan megfagyasztjuk és -80°C -on tároljuk. Az első mikroszómás készítmény specifikus aktivitása 0,68 nmól mevalonsav/protein meg/perc.

b. Enzimvizsgálat

A reduktázt 0,25 ml térfogatban vizsgáljuk, amely

az alábbi komponenseket a jelzett végső koncentrációkban tartalmazza:

0,04 M	kálium-foszfát, pH=7,0
0,05 M	KCl
0,10 M	szacharóz
0,03 M	EDTA /etilén-diamin-tetraecetsav/
0,01 M	ditiotreit
3,5 mM	NaCl
1%	dimetil-szulfoxid /DMSO/
50-200 μ g	mikroszómás protein
100 μ M	^{14} C-[DL]HMG-CoA /0,05 μ Ci, 30-60 mCi/mmól/
2,7 mM	NADPH /nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát/

A reakciókeverékeket 37°C-on inkubáljuk. A fent leirt körülmények között az enzimaktivitás lineárisan növekszik 300 μ g mikroszómás protein/reakciókeverék értékig és lineáris az inkubációs időt tekintve, 30 percig. A gyógyszerkísérletek-nél használatos standard inkubációs idő 20 perc, ami a HMG-CoA szubsztrátum 12-15%-os átalakulását eredményezi mevalon-savtermékké. A [DL-]HMG-CoA szubsztrátumot 100 μ M koncentráció-ban használjuk, ez kétszerese annak a koncentrációnak, ami az ismertett körülmények között az enzim telítéséhez szükséges. A nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfátot feleslegben alkal-mazzuk, a szint 2,7-szer nagyobb, mint az a koncentráció, ami a maximális enzimsebesség eléréséhez szükséges.

Az inhibitorok kiértékelésére a standard vizsgálatokat az alábbi eljárás szerint végezzük.

Mikroszomás enzimet inkubálunk nikotinamid-adenin-
-dinukleotid-foszfát jelenlétében 37°C -on 15 percig. Dimetil-
szulfoxid oldószert adunk az inkubált anyaghoz, kísérleti ve-
gyülettel vagy anélkül, és a keveréket 37°C -on további 15 per-
cig inkubáljuk. Az enzimvizsgálatot ^{14}C -HMG-CoA szubsztrátum
hozzáadásával megkezdjük. Az elegyet 37°C -on 20 percig inkubál-
juk, majd a reakciót 25 μl 33%-os kálium-hidroxid hozzáadásá-
val leállítjuk, ^3H -mevalonsavat /0,05 μCi / adunk hozzá, és a
reakciókeveréket szobahőmérsékleten 30 percig állni hagyjuk.
A mevalonsav laktonná alakítása céljából a reakciókeverék-
hez 50 μl 5 n sósavat adunk. A pH-érték megfelelő csökkenésé-
nek ellenőrzéséhez brómfenolkék indikátort adunk a keverékhez.
A laktonképződést 30 percig szobahőmérsékleten hagyjuk végbe-
menni. Ezután a reakciókeveréket 15 percig centrifugáljuk
/2800 ford./perc/. A felülusztót 2 g AG 1-X8 anioncserélő
gyantára /Biorad, formiát forma/ rétegezzük, ami 0,7 cm belső
átmérőjű üvegoszlopban foglal helyet, és 2,0 ml vízzel eluál-
juk. Az első 0,5 μl eluátumot eldobjuk, a következő 1,5 ml-t
felfogjuk és tríciumra és ^{14}C -re 10,0 ml Opti-fluor szcintillá-
ciós folyadékban számláljuk. Az eredményt a 20 perc alatt kép-
ződött mevalonsav nmól mennyiségével számítjuk ki és korrigál-
juk a trícium 100%-os kitermelésére. A gyógyszerhatást I_{50} -
-értékkel fejezzük ki /a gyógyszernek az a koncentrációja, ami
az enzimaktivitást 50%-ban gátolja/, ez a készítmény dózis/
reakció adataiból származik 95% megbízhatósági intervallummal.

A laktonformájú gyógyszerek átalakítását nátriumsóikká
ugy végezzük, hogy a laktont dimetil-szulfoxidban szolubilizál-
juk, tízszeres moláris feleslegben nátrium-hidroxidot adunk

hozzá, és a keveréket szobahőmérsékleten 15 percig állni hagyjuk. Ezután a keveréket 1 n sósavval részben semlegesítjük /pH=7,5-8,0/ és az enzim-reakciókeverékbe hígítjuk.

2. Koleszterinszintézis frissen izolált patkány-májsejtekben

A vegyületeket, amelyek aktivitást mutatnak mint a HMG-CoA reduktáz inhibitorai, kiértékeljük arra a képességükre, hogy gátolják-e a ^{14}C -acetát beépülését frissen izolált patkánymájsejt-szuszpenzió koleszterinjébe, az eredetileg Capuzzi és munkatársai által ismertetett eljárást [Capuzzi, D.M. és Margolis, S.: Lipids, 6, 602 /1971/] használva.

a. A patkánymájsejtek izolálása

180-220 g testtömegű Sprague-Dawley patkányokat 50 mg/kg nembutallal elaltatunk. A hasat felnyitjuk, és a portális véna első ágát szorosan elkötjük. Közvetlenül a hasi vena cava-ba 100-200 egység heparint injekciózunk. A portális véna disztális metszéséhez egyetlen záróvarratot teszünk, és a portális vénába a varrat és az első elágazó véna közé kanult helyezünk. A vena cava kettéválasztásával lehetővé tesszük a folyadék elvezetését, s ez után a májon 20 ml/perc sebességgel előmelegített, 37°C hőmérsékletű oxigénezett puffer A-t /HBSS (Hanks' balanced salts puffer), kalcium vagy magnézium nélkül, 0,5 mM EDTA-tartalommal/ áramoltatunk át. A májon még 200 ml előmelegített puffer B-t /HBSS, 0,05% bakteriális kollagenáz-tartalommal/ áramoltatunk át. A puffer B-vel végzett perfúzió után a májat kivágjuk és 60 ml Waymouth's tápoldatban dekapszuláljuk,

a szabad sejteket a tápoldatban diszpergálva. A májsejteket szobahőmérsékleten 3 percig kis sebességgel /50xg/ centrifugálva izoláljuk. A kiülededett májsejteket Waymouth's tápoldattal egyszer mossuk, számláljuk és a sejtek életképességét tripánkék kizárásos módszerrel vizsgáljuk. Ezek a májsejtekben dusított sejtszuszpénziók általában 70-90%-os életképességet mutatnak.

b. ^{14}C -acetát beépítése koleszterinbe

A májsejteket 5×10^6 sejt/2,0 ml arányban reszuszpéndáljuk inkubációs tápoldatban /0,02 M trisz-HCl, pH=7,4; 0,1 M KCl; 3,3 mM nátrium-citrát; 6,7 mM nikotinamid; 0,23 mM NADP; 1,7 mM glukóz-6-foszfát/.

A kísérleti vegyületeket a szokásos módon dimetilszulfoxidban vagy dimetilszulfoxid/víz 1:3 arányú keverékében feloldjuk és a fenti inkubációs tápoldathoz adjuk. Az inkubációs tápoldatban a végső DMSO-koncentráció $\leq 1,0\%$ és nincs szignifikáns hatása a koleszterinszintézisre.

Az inkubálást ^{14}C -acetát /58 mCi/mmól, 2, $\mu\text{Ci/ml}$ / bevitelével megkezdjük, a sejtszuszpénziót /2,0 ml/ 35 mm-es szövettenyésztő csészébe tesszük és 37°C -on 2,0 órán át inkubáljuk. Az inkubálás után a sejtszuszpénziót üveg centrifugacsővekbe átvisszük és szobahőmérsékleten 3 percig centrifugáljuk /50xg/. A sejtüledéket újra szuszpendáljuk, 1,0 ml vízben lizáljuk és jégfürdőbe tesszük.

A lipideket lényegileg a Bligh, E.G. és W.J. Dyer [Can J. Biochem. and Physiol. 37, 911 /1959/] által ismertett módon extraháljuk. Az alsó, szerves fázist elkülönítjük,

a nitrogénáramban szárítjuk és a maradékot 100 μ l kloroform/metanol /2:1/ keverékben újra szuszpendáljuk. Az egész mintát vékonyréteg-kovasav-gél-lemezekre /LK6D/ cseppentjük és hexán/etil-éter/ecetsav /75:25:1/ keverékkel kifejlesztjük. A lemezeket megvizsgáljuk és "BioScan automated scanning system"-et használva számláljuk. A koleszterincsucsban $R_f=0,28$ a jelzett anyagot meghatározzuk és kifejezzük mint az összes számlálást/csucs és mint a jelzett anyag százalékát az összes lipid-extraktumban. A koleszterincsucs a kontroll tenyészetekben általában 800-1000 cpm és 9-20% a jelzett anyag az összes lipid-extraktumban. Az eredmények egyeznek Capuzzi és munkatársai által kapott eredménnyel, ami 9% extrahált jelzett anyag a koleszterinben.

A gyógyszerhatást /a koleszterinszintézis százalékos gátlását/ úgy határozzuk meg, hogy összehasonlítjuk a kontroll és a gyógyszerrel kezelt tenyészetek százalékos jelzett anyag mennyiségeit. Hatás/reakció görbéket szerkesztünk a készítményekkel, végzett két vagy több kísérlet adataiból, és az eredményeket mint I_{10} - értékeket fejezzük ki 95%-os megbízhatósági intervallummal.

3. Koleszterinszintézis humán bőr-fibroblasztban

A vegyületek szelektivitása, ami kedvez a nagyobb inhibitorhatásnak májszövetben, hozzájárul a koleszterinszintézis gátlásához. Ezért azonkívül, hogy kiértékeljük a vegyületeket mint a koleszterinszintézis inhibitorait májsejtekben, megvizsgáljuk ezek inhibitorhatását a koleszterinszintézist, tenyésztett fibroblasztokban.

a. Humán bőr-fibroblaszt tenyészetek

Humán bőr-fibroblasztokat /7-27. passzázs/ 10% magzati borjuszérumot tartalmazó Eagles' tápoldatban /Eagles' minimal essential medium/ tenyésztünk. A törzstenyészeteket minden kísérletben tripszinnel kezeljük az egysejtréteg diszpergálása céljából, számláljuk és szövettenyésztő lemez 35 mm-es tartályaiba tesszük / 5×10^5 sejt/2,0 ml/. A tenyészeteket 18 órán át 37°C -on, 5% CO_2 és 95% nedvesített szoba-levegő keverékében inkubáljuk. A szérumtartalmu tápoldat eltávolításával indukáljuk a koleszterin-bioszintetikus enzimeket, az egysejtrétegeket mossuk, 1,0% zsírsavmentes marhaszérumalbumint tartalmazó 1,0 ml fenti Eagles' tápoldatot adunk hozzá és a tenyészeteket még 24 órán át inkubáljuk.

b. ^{14}C -acetát beépítése koleszterinbe

Az indukált fibroblaszt-tenyészeteket EMEM₁₀₀ tápoldattal /Earle's minimal essential medium/ mossuk. A kísérleti vegyületeket dimetil-szulfoxidban vagy dimetil-szulfoxid és az előző fejezet szerinti Eagles' tápoldat 1:3 arányu keverékében feloldjuk /a végső DMSO-koncentráció a sejtenyészetekben $\leq 1,0\%$ /, az oldatokat a tenyészetekhez adjuk, és a tenyészeteket 37°C -on 5% CO_2 és 95% nedvesített szoba-levegő keverékében 30 percig előinkubáljuk. A gyógyszerekkel végzett előinkubálás után [$1\text{-}^{14}\text{C}$]Na-acetátot /2,0 $\mu\text{Ci/ml}$, 58 mCi/mmól/ adunk a tenyészetekhez és ezeket 4 órán át újra inkubáljuk. Az inkubálás után a tápoldatot eltávolítjuk, és az egysejtrétegeket /200 μg sejtprotein/tenyészet/ 1,0 ml

vizbe kaparjuk. A lizált sejtszuszpenciókban lévő lipideket kloroform/metanol keverékkel extraháljuk, amint azt a máj-sejt-szuszpencióknál leírtuk. A szerves fázist nitrogénáramban szárítjuk, a maradékot 100 μ kloroform/metanol /2:1/ keverékben újra szuszpendáljuk, az egész mintát vékonyréteg kovasavgél-lemezekre /LK6D/ cseppentjük és a májsejteknel leírt módon analizáljuk.

A koleszterinszintézis gátlását úgy határozzuk meg, hogy összehasonlítjuk a jelzett anyag százalékos mennyiségét a kontroll és a gyógyszerrel kezelt tenyészetek koleszterincsucsáiban. Az eredményeket I_{50} -értékekkel fejezzük ki, ezeket az értékeket két vagy több kísérletben a készítmények dózis/hatás görbéiből számítjuk ki. Az I_{50} -értékre a 95%-os megbízhatósági intervallumot ugyancsak a készítmény dózis/hatás görbéiből számítjuk ki.

A találmány szerinti eljárás előnyös kiviteli módjait a példák szemléltetik.

1. p é l d a

(3R^x, 5S^x, 6E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-monolitiumsó

A. (E)-3-(4-Fluor-fenil)-1-fenil-2-propen-1-on

7,02g /58,4 mmól/ acetofenon, 7,24g /58,4 mmól/ p-fluor-benzaldehid és 10 ml tömény kénsav keverékét 116 ml jégecetben szobahőmérsékleten 2 napig keverjük. Az oldatot 250 ml vízbe öntjük és 200 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal

semlegesítjük. A vizes fázist dietil-éterrel egyszer extraháljuk, az etil-éteres fázist egymás után vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal /kétszer/ és sóoldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldatot megszűrjük és az oldószert eltávolítjuk, így sárga szilárd terméket kapunk, amit forró hexánból átkristályosítunk. Így 7,94g /60%/ (E)-3-(4-fluor-fenil)-1-fenil-2-propen-1-ont kapunk halványsárga tűk alakjában. Az olvadáspont $86-88^{\circ}\text{C}$. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f=0,36$ /20% etil-acetát hexánban/.

B. β - (4-Fluor-fenil) - α - (2-metil-1-oxo-propil) -
- δ -oxo-benzol-pentánsav-etil-észter

4,59 g /20,3 mmól/ (E)-3-(4-fluor-fenil)-1-fenil-2-propen-1-on és 3,86 g /24,4 mmól/ etil-izobutiril-acetát keverékéhez 100 ml vízmentes etanolban etanolos nátrium-etilát-oldatot adunk. A nátrium-etilát-oldatot úgy készítjük, hogy 50 mg /2,2 mmól/ fémnátriumot 10 ml etanolban feloldunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten három órán át keverjük, majd még 1,0 g /6,3 mmól/ etil-izobutiril-acetátot adunk hozzá, és az elegyet még 2 órán át keverjük. A keveréket etil-étert és telített ammónium-klorid-oldatot tartalmazó választótölcsérbe öntjük. Rázás után a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist etil-acetáttal egyszer extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd megszűrjük és az oldószert eltávolítjuk. Így szilárd/folyékony keveréket

kapunk. A maradékot forró hexán/etil-acetát keverékből kristályosítjuk, így szintelen tük alakjában kapjuk a β -(4-fluor-fenil)- α -(2-metil-1-oxo-propil)- δ -oxo-benzol-pentánsav-etil-észtert. A kitermelés 5,91 g, ~95%-ban az egyik diasztereomer. Az anyalugot bepároljuk, és a terméket forró hexánból átkristályosítjuk. Így az újabb kitermeléssel összesen 7,21 g /92%/ β -(4-fluor-fenil)- α -(2-metil-1-oxo-propil)- δ -oxo-benzol-pentánsav-etil-észtert kapunk, ami a diasztereomerek 7:3:1 arányu keveréke. Az első kitermelés olvadáspontja 119,2-120,8°C. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f=0,22$ és 0,18 /20% etil-acetát hexánban/.

C. 4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridin-karbonsav-etil-észter

7,92 g /20,6 mmól/ β -(4-fluor-fenil)- α -(2-metil-1-oxo-propil)- δ -oxo-benzol-pentánsav-etil-észter és 4,32 g /62,2 mmól/ hidroxilamin-hidroklorid keverékét 100 ml jégcetben 2,5 órán át visszafolyatással forraljuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre lehütjük és 140 ml tömény ammónium-hidroxid 400 ml vízzel készített, jéghideg oldatába öntjük. Az így kapott keveréket dietil-éterrel kétszer extraháljuk, az egyesített éteres fázisokat sóoldattal mossuk, vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így gumi-szerű narancsvörös olajat kapunk. Az olajat flash-kromatografáljuk /Merck SiO_2 , 7% etil-acetát hexánban/, így 4,88 g /65%/ 4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridin-karbonsav-etil-észtert kapunk csaknem szintelen gumi alakjában.

Vékonyréteg kromatogram: $R_f=0,47$ /20% etil-acetát hexánban/.

D. 4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-
-piridin-metanol

775 mg /20,4 mmól/ litium-aluminium-hidrid 70 ml száraz dietil-éterrel készített szuszpenzióját 0°C-on 5 ml dietil-éterben oldott 4,80 g /13,2 mmól/ 4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridin-karbonsav-etil-észterrel kezeljük. 2,5 óra múlva a reakciót leállítjuk, az elegyet vízzel hígítjuk, és a vizes fázist kétszer dietil-éterrel és egyszer etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az így kapott szilárd anyagot forró etil-acetátban feloldjuk és az oldatot közvetlenül kromatografáljuk /flashkromatográfia, Merck SiO_2 , 20% etil-acetát hexánban/. Így kapjuk a nyers 4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridin-metanolt. A terméket forró hexán/etil-acetát keverékből átkristályosítva 3,30 g 4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridin-metanolt kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Az anyagot bepárolva és a maradékot átkristályosítva még 230 mg terméket kapunk. Az összes kitermelés 3,53 g /84%/. Az olvadáspont 167,2-167,8 °C. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f=0,26$ /20% etil-acetát hexánban/.

E. 4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-
-piridin-karboxaldehid

1,54 g /3,63 mmól/ Dess-Martin perjodinán 17 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített oldatát 267 mg /3,60 mmól/

terc-butanollal kezeljük és 15 percig szobahőmérsékleten keverjük. 895 mg /2,78 mmól/ 4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridin-metanol 12 ml metilén-dikloriddal készített oldatát a fenti elegyhez adjuk, és a reakcióelegyet még 30 percig keverjük, majd a reakciót 70 ml di-etil-éter és 35 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával leállítjuk. A kétfázisu keveréket 10 percig keverjük, majd a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist 1 n nátrium-hidroxid-oldattal, vízzel és sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A szilárd maradékot flashkromatografáljuk /Merck SiO₂, 10% etil-acetát hexánban/, így 782 mg /88%/ tiszta 4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridin-karboxaldehidet kapunk fehér szilárd anyag alakjában. A szilárd anyagot minimális mennyiségű forró hexánból átkristályosítva analitikailag tiszta anyagot kapunk. Az olvadáspont 105-107°C. Vékonyréteg-kromatogram: R_f=0,50 /20% etil-acetát hexánban/.

F. (E)-3-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-2-propenal

961 mg /2,66 mmól/ cisz-1-etoxi-2-(tri-n-butyl-sztannil)-etilén 7,5 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatához -78 °C-on 1,52 ml /2,43 mmól/ n-butyl-litiumot /1,6 M hexánban/ adunk. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd 708 mg /2,22 mmól/ 4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridin-karboxaldehid 3,5 ml tetrahydrofuránnal készített oldatával kezeljük. Egy órával az oldat hozzáadása után a reakciókeveréket jégfürdőbe meritjük, 5 percig keverjük, majd

a reakciót 8 ml viz és 8 ml 10%-os sósav hozzáadásával leállítjuk. Az oldatot 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 10 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal meglugosítjuk és dietil-éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres fázisokat vízzel és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így sárga olajat kapunk. Az olajat flashkromatográfiával tisztítjuk /Merck SiO_2 , 10% etil-acetát hexánban/, így 665 mg /87% (E)-3-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-2-propenalt kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Ezt az anyagot forró hexánból átkristályosítva 580 mg analitikailag tiszta terméket kapunk. Az olvadáspont $113,8-114,4^\circ\text{C}$. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,35$ /20% etil-acetát hexánban/.

G. (E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-5-hidroxi-3-oxo-6-hepténsav-metil-észter

272 mg /2,34 mmól/ metil-aceto-acetátot csepegtetünk 0°C -on NaH /60%-os ásványolajos szuszpenzió, 93,7 mg, 23,4 mmól/ és 5,5 ml vízmentes tetrahidrofurán szuszpenziójába. Tizenöt perc múlva az oldatot 1,6 M hexános n-butyl-lítium-oldattal /1,11 ml, 1,78 mmól/ kezeljük és még 15 percig keverjük. A reakcióelegyhez adunk ezután 560 mg /1,62 mmól/ (E)-3-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-2-propenalt 3,0 ml tetrahidrofuránban, így narancsszinű oldatot kapunk. 25 perc múlva az oldatot 30 ml dietil-éter, 4,5 ml 1 n sósav és 16 ml viz kétfázisu keverékébe öntjük.

A vizes fázist telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük és a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist dietil-éterrel újra extraháljuk, az egyesített dietil-éteres fázisokat sóoldattal újra mossuk és vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldatot szűrjük, az oldószert eltávolítjuk, így olajat kapunk, amit flashkromatografálunk /Merck SiO₂, 30% etil-acetát hexánban/, így 387 mg /52%/ (E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-5-hidroxi-3-oxo-6-hepténsav-metilészter kapunk halványsárga olaj alakjában. Vékonyréteg-kromatogram: R_f=0,31 /40% etil-acetát hexánban/.

H. (3R, 5S, 6E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-metil-észter

357 mg /0,77 mmól/ (E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-5-hidroxi-3-oxo-6-hepténsav-metil-észter 12 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát trietil-boránnal /1,0 M tetrahidrofuránban, 1,62 ml, 1,62 mmól/ kezeljük. Az oldaton 25 ml levegőt buborékoltatunk át, és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Az oldatot -78°C-ra lehütjük, 29,4 mg /0,78 mmól/ nátrium-bór-hidriddel kezeljük és 1,90 ml vizmentes metanolt csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet -78°C-on 1,5 órán át keverjük, majd a reakciót 11 ml vízben oldott 3,5 ml 30%-os hidrogén-peroxid hozzáadásával leállítjuk. A reakciókeveréket 15 percig -78°C-on tartjuk, majd szobahőmérsékletre melegítjük és 30 percig keverjük.

Az oldatot 50%-os telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és dietil-éterrel háromszor extraháljuk. A dietil-éteres extraktumokat egyesítjük, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldatot megsűrjűk és az oldószert eltávolítjuk, így sárga olajat kapunk, amit flash-kromatografálunk /Merck SiO_2 , 40% etil-acetát hexánban./

Igy 320 mg /89%/ (3R, 5S, 6E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidrox-6-hepténsav-metil-észtert kapunk mint szintelen olajos habot. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f=0,17$ /40% etil-acetát hexánban/.

I. (3R^x, 5S^x, 6E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidrox-6-hepténsav-monolitiumsó

290 mg (0,625 mmól) (3R, 5S, 6E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-piridinil]-3,5-dihidrox-6-hepténsav-metil-észter 4,0 ml dioxánnal és 4,0 ml vízzel készített oldatát szobahőmérsékleten 0,75 ml 1 n litium-hidroxiddal kezeljük. 20 perc múlva az oldószert elpárologtatjuk, és a maradékot 25x90 mm-es HP-20 oszlopon kromatografáljuk, az elulálást egymás után 150 ml vízzel, 25%-os vizes acetonitrillel /100 ml/ és 50%-os vizes acetonitrillel /200 ml/ végezve.

A szükséges frakciókat összeöntjük és bepároljuk. A maradékot vízzel felvesszük és liofilizáljuk. Igy 265 mg /91%/ (3R^x, 5S^x, 6E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidrox-6-hepténsav-monolitiumsót kapunk mint fehér szilárd anyagot. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f=0,50$

/metilén-diklorid/ecetsav/metanol 8:1:1/.

2. _ _ _ p _ é _ l _ d _ a

(3R^x, 5S^x, 6E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxil-6-hepténsav-monolitiumsó

A. α -Acetil- β -4-fluor-fenil - δ -oxo-benzol-pentánsav-etil-észter

Az 1. példa szerint előállított 4,62 g /20,4 mmól/ (E)-3-(4-fluor-fenil)-1-fenil-2-propen-1-on és 5,32 g /40,9 mmól/ etil-acetoacetát keverékéhez 100 ml vízmentes etanolban nátrium-etilát etanolos oldatát adjuk. /A nátrium-etilát-oldatot úgy készítjük, hogy 65 mg /2,8 mmól/ fémnátriumot 10 ml etanolban feloldunk/. Négy órás keverés után csapadék képződik. Hat óra múlva a reakciókeveréket 100 ml vízben oldott 170 mg ecetsavval hígítjuk, 5 percig keverjük, majd szűrjük. A szilárd anyagot vízzel mossuk és éjszakán át vákuumban szárítjuk. Így 6,12 g α -acetyl- β -4-fluor-fenil - δ -oxo-benzol-pentánsav-etil-észtert kapunk, körülbelül 60-65%-os tisztaságban. Ezt az anyagot közvetlenül használjuk fel a következő reakcióhoz. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f=0,15$ /20% etil-acetát hexánban/.

B. 4-(4-Fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridin-karbonsav-etil-észter

6,12 g α -acetyl- β -(4-fluor-fenil)- δ -oxo-benzol-pentánsav-etil-észter és 3,61 g /52 mmól/ hidroxilamin-hidroklorid keverékét 83 ml jégcetben 1 órán át

visszafolyatással forraljuk. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre lehütjük és 115 ml tömény ammónium-hidroxid 300 ml vízzel készített, jéghideg oldalába öntjük. Az így kapott keveréket dietil-éterrel kétszer extraháljuk, az egyesített dietil-éteres fázisokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így sötét színű ragacsos maradékot kapunk. Ezt a maradékot flashkromatografáljuk /Merck SiO_2 , 8% etil-acetát hexánban/, így kapjuk a 4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridin-karbonsav-etil-észtert, amit újra kromatografálunk /8% etil-acetát hexánban, így 1,652 g /24%/ 4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridin-karbonsav-etil-észtert kapunk az /E/-3-(4-fluor-fenil)-1-fenil-2-propen-1-onból> 90% tisztaságban. Vékonnyréteg-kromatogram: R_f : 0,35 /20% etil-acetát hexánban/.

C. 4-(4-Fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridin-
-metanol

305 mg /8,04 mmól/ litium-alumínium-hidrid 30 ml vízmentes dietil-éterrel készített szuszpenzióját 0°C -on 4 ml dietil-éterben oldott 1,587 g /4,73 mmól/ 4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridin-karbonsav-etil-észterrel kezeljük. 50 perc múlva a reakciót leállítjuk, az elegyet vízzel hígítjuk, és az oldat pH-értékét 10%-os sósavval semlegesre beállítjuk. A reakcióelegyhez etil-cetátot adunk, így a szuszpendált terméket a dietil-éteres fázisba oldjuk, és a keveréket etil-acetáttal még háromszor extraháljuk. Az egyesített

szerves fázisokat vízzel és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így sárga szilárd anyagot kapunk. Ezt a terméket forró hexán/aceton keverékből átkristályosítva 916 mg 4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridin-metanolt kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Az anyalugot bepároljuk és a maradékot forró hexán/etil-acetát keverékből átkristályosítjuk, így még 283 mg 4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridin-metanolt kapunk. Az összes kitermelés 1,199 mg, a termék olvadáspontja 181-183°C. Vékonyréteg-kromatogram: R_f : 0,29 /40% etil-acetát hexánban/.

D. 4-(4-Fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridin-
-karboxaldehyd

1,04 g /2,45 mmól/ Dess-Martin perjodinán 12 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített oldatát 182 mg /2,46 mmól/ terc-butanollal kezeljük és 15 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután hozzáadjuk 555 mg /1,89 mmól/ 4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridin-metanol 10 ml metilén-diklorid és 2 ml acetonitril keverékével készített szuszpenzióját és még 25 percig keverjük. A reakciókeveréket 50 ml dietil-éterrel higitjuk, 25 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldatba öntjük és 5 percig keverjük. A fázisokat szétválasztjuk, a szerves fázist egymás után 1 n nátrium-hidroxiddal, vízzel és sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldatot megsűrjük és az oldószert eltávolítjuk, így szilárd anyagot kapunk. Ezt a szilárd anyagot forró

hexán/etil-acetát keverékben feloldjuk, az így kapott oldatot 0°C -ra lehütjük, szűrjük és bepároljuk. A maradékot flashkromatografáljuk /Merck SiO_2 , 20% etil-acetát hexánban/. Így 458 mg /83%/ 4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridin-karboxaldehidet kapunk fehér szilárd anyag alakjában. A terméket forró hexánból átkristályosítva analitikailag tiszta anyagot kapunk. Az olvadáspont $119,5\text{--}120,5^{\circ}\text{C}$. Vékonyréteg-kromatogram: R_f : 0,37 /20% etil-acetát hexánban/.

E. /E/-3-[4-(4-Fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridinil]-2-propenal

1,06 g /2,94 mmól/ cisz-1-etoxi-2-(tri-n-butil-sztannil)-etilén 7,5 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához -78°C -on 1,52 ml n-butil-litium-oldatot /1,6 M hexánban, 2,43 mmól/ adunk. A reakcióelegyet 1 1/4 órán át keverjük, majd -100°C -ra lehütjük /folyékony nitrogén/metanol/ és 3,0 ml tetrahidrofuránban oldott 707 mg /2,43 mmól/ 4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridin-karboxaldehiddel kezeljük. 45 perc múlva a reakciókeverék hőmérsékletét -78°C -ra emeljük és még 50 percig keverjük. Az oldatot ezután 5 percig jégfürdőben keverjük és a reakciót 8 ml víz és 8 ml 10%-os sósav hozzáadásával leállítjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük, a keveréket 10 ml 10%-os nátrium-hidroxiddal meglugosítjuk és dietil-éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres fázisokat vízzel és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot hideg dietil-éterrel mossuk, a dietil-éteres mosó-

folyadékokat bepároljuk, és a maradékot hideg hexánnal eldörzsöljük. Így további szilárd anyagot kapunk, amit a fenti termékkel egyesítünk. 586 mg /76%/ (E)-3-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridinil]-2-propenált kapunk, ezt hexán/etil-acetát forró keverékéből átkristályosítva analitikailag tiszta termékhez jutunk, amelynek olvadáspontja 160,5-163°C. Vékonyréteg-kromatogram: R_f : 0,17 /20% etil-acetát hexánban/.

F. (E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridinil]-5-hidroxi-3-oxo-6-hepténsav-metil-észter

324 mg /2,79 mmól/ metil-acetoacetátot csepegtetünk nátrium-hidrid /60%-os ásványolajban, 111,7 mg, 2,79 mmól/ 7 ml vizmentes tetrahydrofuránnal készített szuszpenziójához 0°C-on. 15 perc múlva n-butil-lítiumot /1,5 M hexánban, 1,46 ml, 2,19 mmól/ adunk a reakciókeverékhez és még 15 percig keverjük. Ezután 7 ml tetrahydrofuránban oldott 633 mg /1,99 mmól/ (E)-3-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridinil]-2-propenalt adunk a reakciókeverékhez, így ragyogó vörös színű oldatot kapunk. 20 perc múlva az oldatot 40 ml dietil-éter, 5,5 ml 1 n sósav és 20 ml víz két-fázisú keverékébe öntjük. A vizes fázist telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglugosítjuk, és a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist dietil-éterrel újra extraháljuk, 1 n sósavval semlegesítjük és még egyszer extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres fázisokat sóoldattal mossuk, vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk,

igy olajat kapunk. Ezt az olajat flashkromatografáljuk /Merck SiO_2 , etil-acetát/hexán 1:1/. Így 251 mg /29%/ (E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridinil]-5-hidroxi-3-oxo-6-hepténsav-metil-észtert kapunk sárga olaj alakjában. Vékonyréteg-kromatogram: R_f : 0,16 /40% etil-acetát hexánban/.

G. (3R^x, 5S^x, 6E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-metil-észter

235 mg /0,54 mmól/ (E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridinil]-5-hidroxi-3-oxo-6-hepténsav-metil-észter
8 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát trietil-boránnal /1,0 M tetrahidrofuránban, 1,13 ml, 1,13 mmól/ kezeljük. Az oldaton 20 ml levegőt buborékoltatunk át, és az elegyet szobahőmérsékleten 25 percig keverjük. Az oldatot ezután -78°C-ra lehütjük, 20,7 mg /0,55 mmól/ nátrium-bór-hidriddel kezeljük és 1,25 ml vízmentes metanolt csepegtetünk hozzá. Az elegyet -78°C-on 1,5 órán át keverjük, a reakciót 8 ml vízben oldott 3,5 ml 30%-os hidrogén-peroxid hozzáadásával leállítjuk, szobahőmérsékletre melegítjük és 30 percig keverjük. Az oldatot ezután 50%-os telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres extraktumokat vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az így kapott olajat flashkromatográfiával tisztítjuk /Merck SiO_2 , 70% etil-acetát /30% hexán/. Így szintelen olajos

hab alakjában 188 mg /80%/ (3R^x, 5S^x, 6E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-metil-észtert kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: R_f: 0,17 /60% etil-acetát/40% hexán/.

H. (3R^x, 5S^x, 6E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-monolitiumsó

186 mg /0,47 mmól/ (3R^x, 5S^x, 6E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-metil-észter 3,0 ml dioxánnal és 3,0 ml vízzel készített oldatát szobahőmérsékleten 0,51 ml 1 n litium-hidroxiddal kezeljük. 25 perc múlva az oldószert lepároljuk, és a maradékot 25x90 mm-es HP-20 oszlopon kromatografáljuk, az elválást egymás után 150 ml vízzel, 100 ml 25%-os acetonitrillel és 200 ml 50%-os acetonitrillel végezve. A szükséges frakciókat összeöntjük és bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük és liofilizáljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 174 mg /93%/ (3R^x, 5S^x, 6E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-monolitiumsót kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: R_f=0,29 /metilén-diklorid/ecetsav/metanol, 8:1:1/.

3. p é l d a

(3R^x, 5S^x, 6E)-7-[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-monolitiumsó

A. 3-Hidroxi-4-metil-1-fenil-1-pentanon

11,433 g /95 mmól/ acetofenont csepegtetünk 5 perc

alatt litium-bisz(trimetil-szilil)-amid /1,0 M tetrahidrofuránban, 100 ml, 100 mmól/ 50 ml tetrahidrofuránnal készített, -78°C -on tartott oldatába. 30 perc múlva az elegyhez 6,87 g /95 mmól/ izobutíraldehidet csepegtetünk és még 1 órán át keverjük. A reakciót 100 ml telített ammónium-klorid hozzáadásával leállítjuk, a reakciókeveréket szobahőmérsékletre melegítjük, vízzel hígítjuk és dietil-éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres extraktumokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így olajat kapunk. Az olajat desztilláljuk / $P=1,5$ mm/ és a $120-124^{\circ}\text{C}$ -on forró frakciót flashkromatografáljuk /Merck SiO_2 , 15% etil-acetát hexánban/, így az előállítani kívánt 3-hidroxi-4-metil-1-fenil-1-pentanont szintelen folyadék alakjában kapjuk. A kitermelés 9,13 g /50%/. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f=0,20$ /20% etil-acetát hexánban/.

B. (E)-4-Metil-1-fenil-2-penten-1-on

8,400 g /43,7 mmól/ 3-hidroxi-4-metil-1-fenil-1-pentanon és 820 mg /4,3 mmól/ p-toluolszulfonsav keverékét 210 ml benzolban Dean-Stark készülékben 10 percig visszafolyatással forraljuk. Az oldatot lehütjük, dietil-éterrel hígítjuk, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, megsűrjük és az oldószert eltávolítjuk. Sárga olajat kapunk, amit desztillálunk / $P=2,0$ mm, $97-100^{\circ}\text{C}$ /, így 6,94 g (E)-metil-1-fenil-2-penten-1-ont kapunk mint szintelen folyadékot. Az ^1H -MMR analízis azt mutatja, hogy a desztillátumban 78% az előállítani kívánt termék és 22% a

β, δ -telitetlen izomer. Ezt a terméket közvetlenül felhasználjuk a következő reakcióhoz. Vékonyréteg-kromatogram:

$R_f=0,35$ /10% etil-acetát hexánban/.

C. α -(4-Fluor-benzoil)- β -(1-metil-etil)- δ -oxo-benzol-pentánsav-etil-észter

6,32 g nyers, 4,93 g tiszta /28,3 mmól/ (E)-4-metil-1-fenil-2-penten-on- és 5,95 g /28,3 mmól/ etil-4-fluor-benzoil-acetát keverékét 120 ml etanolban szobahőmérsékleten 3,3 mmól nátrium-etilát 10 ml etanollal készített oldatával kezeljük. A reakcióelegyet 3,5 órán át keverjük, majd az oldatot 73 mg nátrium-metiláttal kezeljük és az elegyet még 3 órán át keverjük. A reakciót 80 ml telített ammónium-klorid hozzáadásával leállítjuk, az elegyet vízzel hígítjuk és di-etil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres extraktumokat sóoldattal mossuk, vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így sárga maradékot kapunk. Ezt a maradékot flsahkromatográfiával tisztítjuk /Merck SiO_2 , 50x260 mm-es oszlop, 3% acetón hexánban/, így az α -(4-fluor-benzoil)- β -(1-metil-etil)- δ -oxo-benzol-pentánsav-etil-észter diasztereomer keverékét kapjuk, viszkozus olaj alakjában. A kitermelés 6,99 g /64%/. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f=0,04$ /5% acetón hexánban/.

D. 2-/4-Fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-6-fenil-3-piridin-karbonsav-etil-észter

6,967 g /18,12 mmól/ α -/4-fluor-benzoil/- β -/1-metil-etil/- δ -oxo-benzol-pentánsav-etil-észter és 3,778 g

/54,4 mmól/ hidroxilamin-hidroklorid keverékét 82 ml jégecetben argonatmoszférában 2 órán át visszafolyatással forraljuk. A lehűtött oldatot 120 ml tömény ammónium-hidroxid és 200 ml víz jéghideg keverékéhez adjuk. Az így kapott keveréket dietil-éterrel kétszer extraháljuk, az egyesített dietil-éteres extraktumokat sóoldattal mossuk, vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így narancsvörös olajat kapunk. Ezt az olajat flashkromatográfiával tisztítjuk /Merck SiO₂, 3% etil-acetát hexánban/, így szintelen viszkózus olaj alakjában 3,482 g /53%/ 2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-6-fenil-3-piridin-karbonsav-etil-észtert kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: R_f=0,39 /10% etil-acetát hexánban/.

E. 2-/4-Fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-6-fenil-3-piridin-metanol

1,457 g /38,4 mmól/ litium-aluminium-hidrid vizmentes tetrahydrofuránnal készített szuszpenziójához 0°C-on 7 ml tetrahydrofuránban oldott 3,37 g /9,27 mmól/ 2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-6-fenil-3-piridin-karbonsav-etil-észtert adunk. 4,5 óra múlva a lombikba még 0,88 g litium-aluminium-hidridet teszünk, és az elegyet még 2 órán át keverjük. A keverékhez vizet adunk, és vízzel és etil-acetáttal hígítjuk. A fázisokat összerázzuk és szétválasztjuk, és a vizes fázist etil-acetáttal és dietil-éterrel újra extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és sóoldattal mossuk, vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így fehér szilárd anyagot kapunk. Ezt a szilárd anyagot forró etil-

-acetát/hexán keverékből átkristályosítjuk, így fehér kristályok alakjában kapjuk a 2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-6-fenil-3-piridin-metanolt. Az anyalugot bepároljuk, és a maradékot forró etil-acetát/hexán keverékből ismét átkristályosítjuk. Így összesen 2,684 g /90%/ előállítani kívánt terméket kapunk. Az olvadáspont $172,5-173,5^{\circ}\text{C}$. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f=0,17$ /20% etil-acetát hexánban/.

F. 2-/4-Fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-6-fenil-3-piridin-karboxaldehid

1,005 g /2,37 mmól/ Dess-Martin perjodinánhoz 15 ml vizmentes acetonitrilben keverés közben 175 mg /2,35 mmól/ terc-butanolt adunk. 15 perc múlva 582 mg /1,81 mmól/ 2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-6-fenil-3-piridin-metanol 9 ml acetonitrillel és 3 ml metilén-dikloriddal készített oldatát adjuk a fenti elegyhez és még 40 percig keverjük. A keveréket dietil-éterrel higitjuk és a reakciót 25 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldattal leállítjuk. A reakcióelegyet 25 percig gyorsan keverjük, majd a kétfázisu keveréket szétválasztjuk és a vizes fázist dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat egymás után 1 n nátrium-hidroxiddal, vízzel és sóoldattal mossuk, majd vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így szilárd maradékot kapunk. Ezt a maradékot kromatografáljuk /Merck SiO_2 , 30% hexán metilén-dikloridban/, így fehér szilárd anyag alakjában 532 mg /92%/ 2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-6-fenil-3-piridin-karboxaldehidet kapunk. A terméket minimális mennyiségű forró hexánból átkristályosítva analitikai mintát kapunk,

amelynek olvadáspontja 115,5-117,0°C. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,43$ /20% etil-acetát hexánban/.

G. (E)-3-[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-2-propenal

333 mg /0,92 mmól/ cisz-1-etoxi-2-(tri-n-butil-sztannil)-etilén 4 ml vizmentes tetrahydrofuránnal készített oldatához -78 °C-on n-butil-litiumot /1,6 M hexánban, 554 µl, 0,83 mmól/ adunk. A reakcióelegyet -78 °C-on 1 órán át keverjük, majd -100 °C-ra lehűtjük /folyékony nitrogén/metanol/ és az oldatot 2 ml tetrahydrofuránban oldott 221 mg /0,69 mmól/ 2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-6-fenil-3-piridin-karboxaldehiddel kezeljük. Ezt követően 1 óra múlva az oldat hőmérsékletét -78 °C-ra emeljük, és még 1 órán át keverjük. A vékonyréteg-kromatográfiás analízis azt mutatja, hogy a reakció nem ment tökéletesen végbe, így még adunk a reakciókeverékhez vinil-anion-reagenst /előállítva 317 mg vinil-ón-reagensből, 370 µl 1,6 M n-butil-litiumból és 4 ml tetrahydrofuránból/ "via canula" -78 °C-on és az elegyet még 45 percig keverjük. A reakcióelegyet felmelegítjük 0 °C-ra, 15 percig keverjük, majd a reakciót 6 ml víz és 6 ml 10%-os sósav hozzáadásával leállítjuk. Az oldatot még 1 órán át erélyesen keverjük, majd 12 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal meglugositjuk és dietil-éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat vízzel és sóoldattal mossuk, vizmentes nátrium-szulfáton száritjuk, szűrjük és bepároljuk, így sárga olajat kapunk. Az olajat flashkromatográfiával tisztítjuk /Merck SiO₂, 40% hexán metilén-diklorid, majd tiszta metilén-diklorid/, így 141 mg

/59%/ (E)-3-[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-2-propenalt kapunk halványsárga hab alakjában.

Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,24$ /20% etil-acetát hexánban/.

H. (E)-7-[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-5-hidroxi-3-oxo-6-hepténsav-metil-észter

160 mg /1,38 mmól/ metil-acetoacetátot csepegtetünk 0°C-on nátrium-hidrid /60%-os, ásványolajban, 55,1 mg, 1,38 mmól/ 3,5 ml vizmentes tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához. 15 perc múlva n-butil-litiumot /1,5 M hexánban, 830 µl, 1,25 mmól/ adunk az elegyhez és 15 percig keverjük. A ragyogó sárga oldatot lehütjük -78°C-ra és 2 ml tetrahidrofuránban oldott 317 mg /0,92 mmól/ (E)-3-[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-2-propenallal kezeljük. A reakcióelegyet még 20 percig keverjük, majd 0°C-ra felmelegítjük és még 20 percig keverjük. A sárga-narancsszinű oldatot ezután 3 ml 1 n sósav, 15 ml víz és 30 ml dietil-éter kétfázisu keverékéhez adjuk. A vizes fázist telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kissé meglugosítjuk és a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist telített ammónium-klorid-oldattal higitjuk és mégegyszer extraháljuk dietil-éterrel. Az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mossuk, vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert eltávolítjuk. Így olajat kapunk, amit flashkromatografálunk /Merck SiO₂, 35% etil-acetát hexánban/, így olajos szilárd anyag alakjában 187 mg /44%/ (E)-7-[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-5-hidroxi-3-oxo-6-heptén-

sav-metil-észtert kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,21$ /40% etil-acetát hexánban/.

I. $(3R^x, 5S^x, 6E)$ -7-[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-metil-észter

182 mg /0,39 mmól/ (E) -7-[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-5-hidroxi-3-oxo-6-hepténsav-metil-észter 5,5 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát trietil-boránnal /1,0 n tetrahidrofuránban, 830 μ l, 0,83 mmól/ kezeljük. Az oldaton 20 ml levegőt buborékoltatunk át és szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Az oldatot -78°C -ra lehűtjük és 15,0 mg /0,40 mmól/ nátrium-bór-hidriddel kezeljük, majd 0,9 ml vizmentes metanolt csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet -78°C -on 1,75 órán át keverjük, majd a reakciót 6 ml vízben oldott 2,8 ml 30%-os hidrogén-peroxid hozzáadásával leállítjuk. A reakcióelegyet 15 percig -78°C -on tartjuk, majd szobahőmérsékletre melegítjük és 45 percig keverjük. Az oldatot 50%-os telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatba öntjük és dietil-éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és sóoldattal mossuk, vizmentes nátrium-szulfáton száritjuk, szűrjük és bepároljuk. Az így kapott olajat flash-kromatográfiával /Merck SiO_2 , 50% etil-acetát hexánban/ tisztítjuk, így 157 mg /86%/ $(3R^x, 5S^x, 6E)$ -7-[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-metil-észtert kapunk szintelen olajos hab formájában. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,27$ /60% etil-acetát/40% hexán/.

J. (3R^x, 5S^x, 6E)-7-[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-monolitiumsó

152 mg /0,33 mmól/ (3R^x, 5S^x, 6E)-7-[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6 hepténsav-metil-észter 3 ml dioxánnal és 3 ml vízzel készített oldatát szobahőmérsékleten 360^oC 1 n litium-hidroxiddal kezeljük. 30 perc múlva az oldószert lepároljuk, és a maradékot HP-20 oszlopon kromatografáljuk, az eluálást egymás után 150 ml vízzel, 100 ml 25%-os vizes acetonitrillel és 200 ml 50%-os vizes acetonitrillel végezve. A szükséges frakciókat összeöntjük és bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük és liofilizáljuk. Így 147 mg /94%/ (3R^x, 5S^x, 6E)-7-[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-monolitiumsót kapunk fehér, szilárd termék alakjában. Vékonyréteg-kromatogram: R_F=0,22 /metilén-diklorid/ecetsav/metanol 20:1:1/.

4. p é l d a

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

A. 3-/2,2-dibróm-etenil/-4-/4-fluor-fenil/-2-/1-metil-etil/-6-fenil-piridin

8 ml metilén-dikloridban oldott 2,204 g /6,65 mmól/ széntetrabromidot 12 perc alatt 1,415 g /4,43 mmól/ 4-/4-fluor-fenil/-2-/1-metil-etil/-6-fenil-3-piridin-karboxaldehid /előállítva az 1. példa szerint/ és 3,488 g /13,3 mmól/ trifenil-

-foszfin 25 ml metilén-dikloriddal készített, -12°C hőmérsékletű oldatához adunk. Az adagolás befejezése után a hűtőfürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet 20 percig keverjük. A reakciót ezután telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal leállítjuk és metilén-dikloriddal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így sárga olajat kapunk. Ezt az olajat flashkromatografáljuk /Merck SiO_2 , 40% metilén-diklorid hexánban/, így szintelen hab alakjában 2,152 g /100%/ 3-/2,2-dibróm-etenil/-4-/4-fluor-fenil/-2-/1-metil-etil/-6-fenil-piridint kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,53$ /20% etil-acetát hexánban/.

B 3-etinil-4-/4-fluor-fenil/-2-/1-metil-etil/-6-fenil-piridin

2,105 g /4,43 mmól/ 3-/2,2-dibróm-etenil/-4-/4-fluor-fenil/-2-/1-metil-etil/-6-fenil-piridin 23 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát -78°C -ra lehűtjük és 4 perc alatt n-butillitiummal /1,5 M hexánban, 5,95 ml, 8,93 mmól/ kezeljük. Az elegyet -78°C -on 1,25 órán át keverjük, a sötét biborszínű oldathoz telített ammónium-kloridot adva a reakciót leállítjuk, az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, vízzel higitjuk és dietil-éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres extraktumokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így sárga, szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot minimális mennyiségű forró

hexánból átkristályosítjuk, így fehér tűk alakjában analitikailag tiszta 3-etinil-4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-piridint kapunk. Az anyalugot bepároljuk, a maradékot forró hexánból újra átkristályosítjuk, így még kapunk fenti terméket. Az összes kitermelés 1,199 g /86%/. Vékonyréteg kromatogram: $R_F = 0,31$ /20% metilén-diklorid hexánban/.

C. (S)-3-[[(1,1-dimetil-etil) -difenil-szilil]-oxi]-4-[[[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]metoxi-foszfinil]butánsav-metil-észter

4,501 g /7,123 mmól/ (S)-4-(hidroxi-metoxi-foszfinil)-3-[[(1,1-dimetil-etil) -difenil-szilil]-oxi]-butánsav-metil-észter-diciklohexilamin /1:1/ sőt megosztunk etil-acetát és 5%-os kálium-hidrogén-szulfát között. Az etil-acetátos fázist háromszor mossuk 5%-os kálium-hidrogén-szulfáttal, majd sóoldattal, vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így szintelen olajat kapunk /foszfinsav-monometil-észter/. Az olajat 15 ml vizmentes metilén-dikloridban feloldjuk és 2,70 ml /2,07 g, 14,25 mmól/ N,N-dietil-trimetil-szilil-aminnal kezeljük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 20 ml benzollal azeotrop desztilláljuk. A maradékot 15 ml vizmentes metilén-dikloridban feloldjuk, az oldatot -12°C -ra lehütjük és 2 cseppe dimetil-formamiddal és 1,018 g /700 μl , 8,02 mmól/ oxalil-kloriddal kezeljük. 15 perc múlva az oldatot

szobahőmérsékletre melegítjük és még 45 percig keverjük. Az oldószert lepároljuk, a sárga maradékot /foszfinil-kloridát/ 20 ml benzollal azeotrop desztilláljuk, és a maradékot vákuumban /olajszivattyúval/ 30 percig szárítjuk.

Közben 1,321 g /4,19 mmól/ acetilén /3/ 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát -78°C -on n-butil-litiummal /1,5 M hexánban, 2,8 ml, 4,2 mmól/ kezeljük, és az így kapott sötétzöld elegyet 30 percig keverjük. Az acetilénes anionoldatot "via canula" 20 perc alatt a foszfinil-kloridát 9 ml tetrahidrofuránnal készített, -78°C hőmérsékletű oldatához csepegtetjük. Az így kapott sárgásbarna elegyet -78°C -on 40 percig keverjük, majd a reakciót 50%-os telített ammónium-klorid-oldattal leállítjuk. Az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük, vízzel hígítjuk és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük. A vizes fázist dietil-éterrel háromszor extraháljuk, az egyesített dietil-éteres fázisokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot flashkromatografáljuk /Merck SiO_2 , 30% etil-acetát hexánban/, így szintelen hab alakjában 2,316 g /74%/ (S)-3-
-[[[(1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-4-[[[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észtert kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,30$ /40% etil-acetát hexánban/.

D. (S)-4-[[[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter

800 mg /1,07 mmól/ (S)-3-[[[(1,1-dimetil-etil)-difenil-

-szilil]-oxi]-4-[[[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észter, tetra-n-butil-ammónium-fluorid /1,0 M tetrahidrofuránban, 3,21 ml, 3,21 mmól/ és 325 mg /5,41 mmól/ ecetsav keverékét 12 ml tetrahidrofuránban szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük. Az oldatot 0°C-ra lehütjük, vízzel higitjuk és etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos fázisokat telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk. A szerves fázist ezután kétszer 5%-os kálium-hidrogén-szulfát-oldattal, majd vízzel és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert eltávolítjuk. Így sárga olajat kapunk, ezt 10 ml dietil-éterben feloldjuk és 20 percig feleslegben vett diazometánnal kezeljük. A diazometán feleslegét ecetsav hozzáadásával elbontjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot flashkromatografáljuk /Merck SiO₂, 50x70 mm-es oszlop, 650 ml 35% acetont tartalmazó hexán, majd aceton/hexán 1:1/, így szintelen hab alakjában 463 mg /85%/ (S)-4-[[[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észtert kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: R_f = 0,38 /aceton/hexán 1:1/.

E. (S)-4-[[[4-(4-Flur-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

446 mg /0,875 mmól/ (S)-4-[[[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter 7 ml dioxánnal készített oldatát

2,63 ml 1 n litium-hidroxiddal /2,63 mmól/ kezeljük szobahőmérsékleten, és a reakcióelegyet argonatmoszférában 1 órán át 55°C-on tartjuk. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot HP-20 oszlopon kromatografáljuk, az eluálást egymás után 200 ml vízzel, 100 ml 25%-os vizes metanollal, 200 ml 50%-os vizes metanollal és 100 ml 50%-os vizes acetonitrillel végezzük. A szükséges frakciókat összeöntjük és bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük és liofilizáljuk. Így 416 mg /94%/ (S)-4-
-[[[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-
-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsót kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f=0,46$ /izopropanol/ammónium-hidroxid/víz, 7:2:1/.

5. p é l d a

(S)-4-[[[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-
-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

A. 1-/2-amino-fenil/-2-metil-1-propanon

8,507 g /72 mmól/ antranilonitril 20 ml vízmentes dietil-éterrel készített oldatát 0°C-on 15 perc alatt 30 ml vízmentes dietil-éterben izopropil-magnézium-kloridhoz /2,0 M dietil-éterben, 100 ml, 200 mmól/ adjuk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük és 4,5 órán át keverjük. Ezután az oldatot 0°C-ra lehütjük, a reakciót 150 ml 10%-os sósav hozzáadásával leállítjuk és az elegyet 25 percig keverjük. A vizes fázist 25 g szilárd nátrium-hidroxid hozzáadásával meglugositjuk és dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres extraktumokat

sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így sárga olajat kapunk, ezt az olajat falsh-kromatografáljuk /Merck SiO_2 , 15% etil-acetát hexánban/, így 10,916 g /93%/ 1-/2-amino-fenil/-2-metil-1-propanont kapunk aranysárga olaj alakjában. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,32$ /20% etil-acetát hexánban/.

B. 2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-3-kinolin-karbonsav-etil-észter

5,526 g /33,9 mmól/ 1-/2-amino-fenil/-2-metil-1-propanon, 7,12 g /33,9 mmól/ etil-p-fluor-benzoil-acetát és 0,34 ml tömény kénsav keverékét 34 ml jégecetben 22 órán át visszafolyatással forraljuk. A reakciókeveréket ezután szobahőmérsékletre lehütjük és 48 ml tömény ammónium-hidroxid 120 ml vízzel készült jéghideg oldatába öntjük. Az így kapott keveréket dietil-éterrel kétszer extraháljuk, az egyesített dietil-éteres fázisokat vízzel és sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így opálos, barna színű olajat kapunk. Az olajat flashkromatografáljuk /Merck SiO_2 , 10% etil-cetát hexánban/, így szennyezett 2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-3-kinolin-karbonsav-etil-észtert kapunk olaj alakjában. Az illó szennyező anyagok legnagyobb részét 85°C fürdőhőmérsékleten, olajszivattyúval létesített vákuumban ledesztilláljuk. Így 5,096 g sárga olajat kapunk, ami 77 súly% 2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-3-kinolin-karbonsav-etil-észtert jelent /34% tényleges kitermelés/. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,36$ /20% etil-acetát hexánban/.

C. 2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-3-kinolin-
-metanol

5,00 g nyers, 3,85 g tiszta /114 mmól/ 2-/4-fluor-
-fenil/-4-/1-metil-etil/-3-kinolin-karbonsav-etil-észter
5 ml vízmentes dietil-éterrel készített oldatát 0°C-on 1,41 g
/37,1 mmól/ litium-aluminium-hidrid 70 ml dietil-éterrel ké-
szített szuszpenziójához adjuk. 6,5 óra múlva a reakciót le-
állítjuk, az elegyet vízzel hígítjuk és a vizes fázist dietil-
éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres
extraktumokat sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szul-
fáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így félig szilárd
sárga maradékot kapunk, ezt a maradékot forró hexán/etil-acetát
keverékből kristályosítjuk, így fehér tűk alakjában kapjuk a
2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-3-kinolin-metanolt. Az
anyalugot bepároljuk, a maradékot 50 ml metilén-dikloridban
oldjuk és 700 mg N-klór-szukcinamiddal kezeljük. 15 perc mul-
va az oldatot koncentrálnak, dietil-éterrel hígítjuk és elő-
ször telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd ná-
trium-szulfid telített nátrium-karbonátos oldatával mossuk.
Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot flashkromatogra-
fáljuk /Merck SiO₂, 30% etil-acetát hexánban/. Így még kapunk
2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-3-kinolin metanolt szennye-
zett, narancsszínű, félig szilárd termék alakjában. Ezt az
anyagot hexán/etil-acetát forró keverékéből átkristályosítjuk,
így az előállítani kívánt terméket fehér tűk alakjában kapjuk.
Az egyesített szilárd anyagokat még egyszer átkristályosítjuk,
így analitikailag tiszta 2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-
-3-kinolin-metanolt kapunk. A kitermelés 1,17 g /35%/.

Olvadáspont: 208-210°C. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f=0,42$
/40% etil-acetát hexánban/.

D. 2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-3-kinolin-
-karboxaldehyd

1,002 g /2,36 mmól/ Dess-Martin perjodinánt 11 ml vizmentes metilén-dikloridban feloldunk, 175 mg /2,36 mmól/ terc-butanollal kezeljük, és az így kapott keveréket szobahőmérsékleten 15 percig keverjük. Ezután a reakciókeverékhez adjuk 505 mg /1,71 mmól/ 2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-3-kinolin-metanol 8 ml metilén-dikloriddal készített szuszpenzióját. 1,5 óra múlva az oldatot dietil-éterrel és 25 ml 1 n nátrium-hidroxiddal hígítjuk, és még 10 percig keverjük. A vizes fázist elkülönítjük és dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres fázisokat telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, majd vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így olajat kapunk, amit flashkromatográfiával /Merck SiO_2 , 20% etil-cetát hexánban/ tisztítunk. 430 mg /86%/ 2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-3-kinolin-karboxaldehydet kapunk szintelen olaj alakjában, amely a hűtőben megszilárdul. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f=0,40$ /20% etil-acetát hexánban/.

E. 3-/2,2-dibróm-etenil/-2-/4-fluor-fenil/-4-/1-
-metil-etil/-kinolin

2,958 g /8,92 mmól/ széntetrabromid 10 ml metilén-dikloriddal készített oldatát 15 perc alatt 1,744 g /5,95 mmól/ 2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-3-kinolin-karboxaldehyd

/a 2. példa szerint előállítva/ és 4,680 g /17,84 mmól/ tri-fenil-foszfín 34 ml metilén-dikloriddal készített, -10°C -os oldatához adjuk. Az adagolás befejezése után a reakciót telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadásával leállítjuk, és az elegyet metilén-dikloriddal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így sárga-narancs színű olajat kapunk. Az olajat flashkromatografáljuk /Merck SiO_2 , 30% metilén-diklorid hexánban, majd metilén-diklorid/hexán 1:1 keverék, majd tiszta metilén-diklorid/, így 2,572 g /96%/ 3-/2,2-dibróm-etenil/-2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-kinolint kapunk mint szintelen habot. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f=0,37$ /20% etil-acetát hexánban/.

F. 3-etenil-2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-
-kinolin

2,563 g /5,71 mmól/ 3-/2,2-dibróm-etenil/-2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-kinolin 30 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát -78°C -ra lehütjük és 5 percig n-butyl-litiummal /1,5 M hexánban, 8,0 ml, 12 mmól/ kezeljük. A reakcióelegyet -78°C -on 1 órán át keverjük, a barna oldathoz telített ammónium-klorid-oldatot adva a reakciót leállítjuk, az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, vízzel hígítjuk és dietil-éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így sárga szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot forró hexánból átkristályosítjuk,

igy csaknem fehér kristályok alakjában 1,205 g /73%/ analitikailag tiszta 3-etinil-2-/4-fluor-fenil/-4-/1-metil-etil/-kinolint kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,44$ /20% metilén-diklorid hexánban/.

G. (S)-3-[[[(1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-4-[[[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észter

4,501 g /7,123 mmól/ 4,390 g /6,95 mmól/ (S)-4-(hidroximetoxi-foszfinil)-3-[[[(1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-butánsav-metil-észter-diciklohexilamin /1:1/-sót megosztunk etil-acetát és 5%-os kálium-hidrogén-szulfát-oldat között. Az etil-acetátos fázist háromszor mossuk 5%-os kálium-hidrogén-szulfát-oldattal, majd sóoldattal, vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így szintelen olajat kapunk /foszfinsav-monometil-észter/. Ezt az olajat 12 ml vizmentes metilén-dikloridban feloldjuk és 2,07 g /2,70 ml, 14,25 mmól/ N,N-dietyl-trimetil-szilil-aminnal kezeljük. Az elegyet szobahőmérsékleten 1,75 órán át keverjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 20 ml benzollal azeotrop desztilláljuk. A maradékot 12 ml vizmentes metilén-dikloridban feloldjuk, -10°C -ra lehütjük és 2 csepp dimetil-formamiddal és 670 μl oxalil-kloriddal kezeljük. 15 perc múlva az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük és még 50 percig keverjük. Ezután az oldószert lepároljuk, a sárga maradékot /foszfinil-kloridát/ 20 ml benzollal azeotrop desztilláljuk és olajszivattyúval létesített vákuumban 30 percig szárítjuk.

Közben 1,180 g /4,08 mmól/ 3-etinil-2-/4-fluor-fenil/-

-4-/1-metil-etil/-kinolin 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát -78°C -on n-butyl-litiummal /1,5 M hexánban, 2,75 ml, 4,13 mmól/ kezeljük, és az így kapott barna elegyet 30 percig keverjük. Az acetilénés anionoldatot "via canula" 15 perc alatt a foszfinil-kloridát 9 ml tetrahidrofuránnal készített, -78°C -os oldatához csepegtetjük. Az így kapott sárgásbarna elegyet -78°C -on 45 percig keverjük, majd a reakciót 50%-os telített ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítjuk. Az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük, vízzel hígítjuk, és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük. A vizes fázist dietil-éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített éteres fázisokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az opálos barna maradékot flashkromatografáljuk /Merck SiO_2 , 40% etil-acetát hexánban, majd etil-acetát/hexán 1:1/. Így szintelen hab alakjában 1,898 g /64%/ (S)-3-[[[1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-4-[[[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észtert kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,14$ /40% etil-acetát hexánban/.

H. (S)-4-[[[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter

729 mg /0,997 mmól/ (S)-3-[[[1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-4-[[[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észter, tetra-n-butyl-ammónium-fluorid /1,0 M tetrahidrofuránban, 3,0 ml, 3,0 mmól/ és 304 mg /5,06 mmól/ecetsav keverékét 12 ml

tetrahidrofuranban szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük. Az oldatot 0°C-ra lehütjük, a reakciót 5%-os kálium-hidrogén-szulfáttal leállítjuk, és az elegyet etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos fázisokat kétszer mossuk 5%-os kálium-hidrogén-szulfáttal és egyszer sóoldattal. Az egyesített vizes fázisokat etil-acetáttal háromszor extraháljuk, és ezeket az extraktumokat az eredeti etil-acetátos extraktumokkal összeöntjük. Az extraktumot vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert eltávolítjuk. Így sárga olajat kapunk, ezt az olajat dietil-éter és etil-acetát keverékében feloldjuk és 30 percig feleslegben vett diazometánnal kezeljük. A feleslegben lévő diazometánt ecetsav hozzáadásával elbontjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot flashkromatografáljuk /Merck SiO₂, 40% aceton hexánban/. Így fehér, olajos hab alakjában 349 mg /72% / (S)-4-[[[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észtert kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: R_f = 0,38 /aceton/hexán 1:1/.

I. (S)-4-[[[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

333 mg /0,689 mmól (S)-4-[[[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter 5,5 ml dioxánnal készített oldatát szobahőmérsékleten 2,08 ml 1 n litium-hidroxid-oldattal /2,08 mmól/ kezeljük és ezután a keveréket 1 órán át 55°C-on argonatmoszférában tartjuk. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot HP-20 oszlopon

kromatografáljuk, az eluálást egymás után 200 ml vízzel, 100 ml 25%-os vizes metanollal és 250 ml 50%-os vizes metanollal végezzük. A szükséges frakciókat összeöntjük és bepároljuk. A maradékot vízzel felvesszük és liofilizáljuk. Így fehér szilárd anyag alakjában 314 mg /92%/ (S)-4-[[[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsót kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: $R_F=0,46$ /izopropanol/ammónium-hidroxid/víz, 7:2:1/.

6. p é l d a

(S)-4-[[[2-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

A. [3S,4(Z)]-3-[[[1,1-dimetil-etil]-difenil-szilil]-oxi]-4-[[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil]-3-piridinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észter és

(S)-3-[[[1,1-dimetil-etil]-difenil-szilil]-oxi]-4-[[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil]-3-piridinil]-etil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észter

1,016 g /1,36 mmól/ (S)-3- [[[1,1-dimetil-etil]-difenil-szilil]-oxi]-4-[[[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil]-3-piridinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észtert /előállítva a 4. példa szerint/ 20 ml metanolban feloldunk,

és az oldatot argonnal átöblítjük. Ezután az oldathoz adunk 316 mg 5%-os Pt/C katalizátort, és a keveréket Parr készülékben 16 órán át körülbelül 2,7 bar nyomáson hidrogénezzük. A katalizátort celitrétegen kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot flashkromatografáljuk /Merck SiO₂, 20% aceton hexánban/. Így 795 mg /78%/ [3S,4(Z)]-3-[[[1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észtert kapunk szintelen hab alakjában. Ezenkívül még 95 mg /9%/ (S)-3-[[[1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észtert kapunk szintelen olaj alakjában.

781 mg /1,04 mmól/ [3S,4(Z)]-3-[[[1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észtert metanolban feloldunk, az oldathoz 386 mg 5%-os Pt/C katalizátort adunk és Parr készülékben körülbelül 2,7 bar nyomáson 4 napig hidrogénezzük. A reakcióelegyet megszűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot flashkromatografáljuk /Merck SiO₂, 20% aceton hexánban/, így 144 mg /18%/ előállítani kívánt telített (S)-3-[[[1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észtert és 546 mg nem reagált [3S,4(Z)]-3-[[[1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észtert kapunk.

A [3S,4(Z)-3-[[[(1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észter vékonyréteg-kromatogramja: $R_f = 0,16$ /20% acetón hexánban/.

Az (S)-3-[[[(1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észter vékonyréteg-kromatogramja: $R_f = 0,09$ /20% acetón-hexánban/.

B. (S)-4[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter

278 mg /0,37 mmól/ (S)-3-[[[(1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észter, 1,0 M tetrahidrofurános tetra-n-butyl-ammonium-fluorid /1,1 ml, 1,1 mmól/ és 111 mg /1,85 mmól ecetsav keveréket 4 ml tetrahidrofuránban szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. A reakciót hideg víz hozzáadásával leállítjuk, és az elegyet etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos fázisokat telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük és az oldószert elpárologtatjuk. Így olajat kapunk, ezt flashkromatografáljuk /Merck SiO_2 , 50% acetón-hexánban, majd 70% acetón hexánban/. Így 168 mg /88%/ (S)-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-

-6-fenil-3-piridinil]-etil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észtert kapunk szintelen hab-alakjában.

Vékonyréteg kromatogram: $R_f = 0,18$ /aceton/hexán 1:1/.

C. (S)-4-[[2-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

177 mg /0,345 mmól (S)-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter 3,5 ml dioxánnal készített oldatát 1 n litium-hidroxid-oldattal /1,05 ml, 1,05 mmól/ kezeljük szobahőmérsékleten, majd a keveréket 1,3 órán át argonatmoszférában 57°C-on tartjuk. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot HP-20 oszlopon kromatografáljuk, az eluálást egymás után 300 ml vízzel, 100 ml 25%-os vizes metanollal és 250 ml 50%-os vizes metanollal végezve. A szükséges frakciókat összeöntjük és bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük és liofilizáljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 156 mg /85%/ (S)-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsót kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,40$ /izopropanol/ammónium-hidroxid/viz, 7:2:1/.

7. p é l d a

(S,E)-4-[[2-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

A. (E)-4-(4-Fluorfenil)-3-(2-jód-etenil)-2-(1-metil-
-etil)-6-fenil-piridin

1,500 g /4,76 mmól/ 3-etenil-4-(4-fluor-fenil)-2-
-(1-metil-etil)-6-fenil-piridin /előállítva a 4. példa szerint/
és 14 mg α, α' -aza-izobutiril-nitril /AIBN/ keverékét 1,90 ml
tri-n-butyl-sztannil-hidridben gyorsan 120°C-ra melegítjük.
4 perc melegítés után a keveréket még 0,4 ml tri-n-butyl-
-sztannil-hidriddel kezeljük és az elegy hőmérsékletét 130°C-
ra növeljük. A melegítés megkezdése után 0,5, 1,5 és 2,5
órával körülbelül 14 mg α, α' -aza-izobutiril-nitrilt adunk
a reakciókeverékhez. 4 óra múlva a keveréket szobahőmérsék-
letre lehütjük, 40 ml dietil-éterrel hígítjuk és 1,92 g
/7,56 mmól/ szilárd jóddal kezeljük. A sötét színű reakció-
elegyet 1,5 órán át keverjük, majd a reakciót telített
nátrium-hidrogén-karbonáttal készített 10%-os nátrium-szul-
fát hozzáadásával leállítjuk. A fázisokat összerázzuk és szét-
választjuk. Az éteres fázist sóoldattal mossuk, vizmentes
nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így sárga olajat
kapunk, ezt flashkromatografáljuk /Merck SiO₂, 1% etil-
-acetát hexánban, majd 1,5% etil-acetát hexánban/, így szilárd
termék alakjában kapjuk az (E)-4-(4-fluor-fenil)-3-
-(2-jód-etenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-piridint. Ezt a szilárd
terméket forró hexánból átkristályosítjuk, így 1,438 g
(E)-4-(4-fluor-fenil)-3-(2-jód-etenil)-2-(1-metil-etil)-6-
-fenil-piridint kapunk. Az anyalugból még 0,19 g anyagot
kapunk, így az összes kitermelés 1,628 g /77%/. Olvadáspont =
=111,0-112,3°C. Vékonyréteg-kromatogram: R_F=0,28 /2% etil-
-acetát hexánban/.

B (S,E)-3-[[(1,1-Dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-
-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-
-fenil-3-piridinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-bután-
sav-metil-észter

4,501 g /7,123 mmól/ 2,000 g /3,17 mmól/ (S)-4-
-(hidroxi-metoxi-foszfinil)-3-[[(1,1-dimetil-etil)-difenil-
-szilil]-oxi]-butánsav-metil-észter-diciklohexilamin /1:1/
sót /amelynek előállítása a 7. példa végén található/ meg-
osztunk etil-acetát és 5%-os kálium-hidrogén-szulfát-oldat
között. Az etil-acetátos fázist 5%-os kálium-hidrogén-szul-
fát-oldattal háromszor, majd sóoldattal mossuk, vizmentes
nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így
szintelen olajat kapunk /foszfinsav-monometil-észter/. Ezt
az olajat 7 ml vizmentes metilén-dikloridban feloldjuk és
0,92 g /1,20 ml, 6,33 mmól/ N,N-dietyl-trimetil-szilil-amin-
nal kezeljük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán
át keverjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a ma-
radékot 10 ml benzollal azeotrop desztilláljuk. A maradékot
7 ml vizmentes metilén-dikloridban feloldjuk, 10°C-ra le-
hűtjük és 1 csepp dimetil-formamiddal és 320 µl oxalil-
-kloriddal kezeljük. 15 perc után az oldatot szobahőmérsék-
letre melegítjük és még 50 percig keverjük. Az oldószert
lepároljuk, és a sárga maradékot /foszfinil-kloridát/ 20 ml
benzollal azeotrop desztilláljuk, és a maradékot olajszi-
vattyuval létesített vákuumban 30 percig szárítjuk.

Közben 827 mg /1,86 mmól/ (E)-4-(4-fluor-fenil)-3-

-(2-jód-etenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-piridin 2 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 2 perc alatt 2,20 ml /3,74 mmól/ 1,7 M pentános terc-butil-litium 7 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához adjuk. Az így kapott sötétvörös színű oldatot 25 percig keverjük, majd -100°C -ra lehűtjük. A vinil-anion-oldatot 30 mp alatt a fenti foszfinil-kloridát 9 ml¹ tetrahidrofuránnal készített, -100°C -os oldatához Az elegyet -100°C -on 5 percig adjuk, és -78°C -on 30 percig keverjük, majd a reakciót 50%-os telített ammónium-klorid hozzáadásával leállítjuk. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre melegítjük, vízzel hígítjuk és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük. A vizes fázist dietil-éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres fázisokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradék sárga olajat flashkromatografáljuk /Merck SiO_2 , 15% acetone hexánban, majd 20% acetone hexánban/. Így csaknem fehér hab alakjában 826 mg /59%/ (S,E)-3-[[[1,1-dimetil-etil]-difenil-szilil]-oxi]-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észtert kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,28$ /20% acetone hexánban/.

C. (S,E)-4-[[2-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter

826 mg /1,10 mmól/ (S,E)-3-[[[1,1-dimetil-etil]-difenil-szilil]-oxi]-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-

-észter 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 336 mg /320 μ l, 5,6 mmól/ ecetsavval és 3,3 ml 1,0 M tetrahidrofurános tetra-n-butil-ammónium-fluorid-oldattal /3,3 mmól/ kezeljük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 22 órán át keverjük, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumot sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így olajat kapunk, amit flashkromatografálunk /Merck SiO_2 , 30% aceton hexánban, majd 50% aceton hexánban/. Fehér olajos hab alakjában 497 mg /88%/(S,E)-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észtert kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,40$ /aceton/hexán 1:1/.

D. (S,E)-4-[[2-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-hidroxifoszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

474 mg /0,93 mmól/ (S,E)-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-metoxifoszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észtert 5 ml dioxánban feloldunk, és az oldatot 3,0 ml /3,0 mmól/ 1 n litium-hidroxid-oldattal kezeljük szobahőmérsékleten, majd a reakciókeveréket 1,5 órán át argonatmoszférában 55°C-on tartjuk. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot HP-20 oszlopos kromatografáljuk, az eluálást 200 ml vízzel, 100 ml 25%-os vizes metanollal, majd 200 ml 50%-os vizes metanollal végezve.

A szükséges frakciókat összeöntjük és bepároljuk. A maradékot vízzel felvesszük és liofilizáljuk. Így fehér szilárd termék alakjában 431 mg /89%/ (S,E)-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsót kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,48$ /izopropanol/ammónium-hidroxid/víz, 7:2:1/.

(S)-4-(Hidroxi-metoxi-foszfinil)-3-[[1,1-dimetil-etil]-difenil-szilil]-oxi]-butánsav-metil-észter-diciklo-hexil-amin /1:1/ só

/1/ (S)-4-Bróm-3-hidroxi-butánsav-metil-észter

/1//a/ $[R-(R^x, R^x)]$ -2,3,4-trihidroxi-butánsav-kalciumsó-hidrát

[Referencia: Carbohydrate Research 72, 301-304 /1979/].

50 g kalcium-karbonátot adunk 625 ml vízben oldott 44,0 g /250 mmól/ D-izoaszkorbinsavhoz, az így kapott szuszpenziót jégfürdőben 0°C-ra lehütjük és részletekben 100 ml 30%-os hidrogén-peroxiddal kezeljük. A reakcióelegyet 30-40 °C hőmérsékletű olajfürdőben 30 percig keverjük, majd 10 g "Darco"-t adunk hozzá, és a fekete színű szuszpenziót gőzfürdőn melegítjük, amíg az oxigénfejlődés megszűnik. A szuszpenziót celitrétegen átszűrjük, a szűrletet 40°C fürdőhőmérsékleten vákuumban bepároljuk, a maradékot 50 ml vízzel felvesszük, gőzfürdőn felmelegítjük és metanolt adunk hozzá, amíg az oldat zavaros lesz. A ragacsos szilárd csapadékot



kiszűrjük és levegőn szárítjuk. Így porszerű fehér szilárd anyag alakjában az előállítani kívánt kalciumsót kapjuk.

A kitermelés 30,836 g /75,2%/. Vékonyréteg-kromatogram:

$R_f = 0,19$ /izopropilalkohol/ammónium-hidroxid/víz, 7:2:1, PMA/.

/1/ /b/ $[S-(R^*, S^*)]$ -2,4-Dibróm-3-hidroxi-bután-
sav-metil-észter

[Referencia: Bock, K. és munkatársai: Acta Scandinavica

/B/ 37, 341-344 /1983/].

30 g /1/ /a/ rész szerinti kalciumsót 210 ml, 30-32% hidrogén-bromidot tartalmazó ecetsavban feloldunk, és az oldatot szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. A barna színű oldathoz 990 ml metanolt adunk és éjszakán át keverjük. A keveréket bepárolva narancsszínű olajat kapunk, amit 75 ml metanollal felveszünk, 2,0 órán át visszafolyatással melegítjük és bepároljuk. A maradékot megosztjuk 100 ml etil-acetát és víz között, a szerves fázist vízzel kétszer és sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így 22,83 g /90,5%/ nyers dibromidot kapunk mint világos narancsszínű olajat. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,69$ /etil-acetát/hexán 1:1; ultraibolya fény + PMA/.

/1/ /c/ (S)-4-Bróm-3-hidroxi-butánsav-metil-észter

A referencia ugyanaz mint az /1/ /b/ eljárásnál.

20,80 g /75,4 mmól/ fenti dibromid és 21,0 g vízmentes

nátrium-acetát 370 ml etil-acetáttal és 37 ml jégecettel készített, argonnal átöblített oldatához 1,30 g 5%-os palládium/szén katalizátort adunk, és a fekete szuszpenziót 1 bar nyomásu hidrogénben keverjük, amíg hidrogénfelvétel van. 2,0 óra múlva a hidrogénfelvétel befejeződik, a keveréket celitrétegen megsűrjük, a szűrletet telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vizmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, így kapjuk a nyers dibrom-észtert barna olaj alakjában. A nyers olajat egy másik gyártás /36,77 g dibromidból kiindulva/ termékével egyesítjük és vákuumban desztilláljuk. Így 25,77 g /61,3%/ előállítani kívánt bróm-észtert kapunk mint tiszta olajat, amelynek forráspontja $79-80^{\circ}\text{C}$ /1,33 mbar/. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,44$ /etil-acetát/hexán 1:1, PMA/.

Elemi összetétel a $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_3\text{Br}$ képletre:

számított: C 30,48, H 4,60, Br 40,56%

talált: C 29,76, H 4,50, Br 39,86%.

/2/ (S)-4-Bróm-3-[[[(1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-butánsav-metil-észter

4,0 g /20,4 mmól/ /1/ /c/ rész szerinti brómhidrin, 6,94 g /5,0 ekv./ imidazol és 12 mg /0,005 ekv./ 4-dimetil-amino-piridin 40 ml vizmentes dimetil-formamiddal készített oldatát 5,84 ml /1,1 ekv./ terc-butil-difenil-szilil-kloriddal kezeljük, és a homogén elegyet éjszakán át argonatmoszférában, szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a keveréket

megosztjuk 5%-os kálium-hidrogén-szulfát-oldat és etil-acetát között, a szerves fázist vízzel és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így 9,32 g /100%/ nyers szilil-étert kapunk tiszta, viszkózus olaj alakjában. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,75$ /hexán/etil-acetát 3:1, ultraibolya fény és PMA/.

/3/ (S)-4-Jod-3-[[(1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-
-oxi]-butánsav-metil-észter

A /2/ rész szerinti 9,32 g /201 mmól/ nyers bromid 60 ml, 4 A° molekulaszitán szárított, metil-etil-ketonnal készített oldatát 15,06 g / 100,5 mmól, 5,0 ekv./ nátrium-jodiddal kezeljük, és a sárga szuszpenziót argonatmoszférában 5,0 órán át visszafolyatással forraljuk. Ezután a keveréket lehütjük, etil-acetáttal hígítjuk, szűrjük, a szűrletet hígított nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal mossuk, amíg színtelen lesz, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 10,17 g sárga olajat kapunk. A nyers olajat 600 g kovasavgélen flashkromatográfiával tisztítjuk, az eluálást hexán/metilén-diklorid 3:1 arányu keverékével végezve. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Így a két műveletből összesen 7,691 g /74,2%/ cím szerinti jodidot kapunk mint tiszta, színtelen, viszkózus olajat. Vékonyréteg kromatogram: $R_f = 0,75$ /hexán/etil-acetát 3:1; ultraibolya fény és PMA/.
/Megjegyzés: a termék jodid egy helyen ad foltot a kiindulási bromiddal./

/4/ (S)-4-Diizopropil-oxi-foszfinil)-3-[[(1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-butánsav-metil-észter

A /3/ rész szerinti 21,70 g /45,1 mmól/ jodidot nagyvákuumban 30 percig keverjük, majd egy részletben 93,92 g /113,37 ml, 0,451 mól/ frissen desztillált triizopropil-foszfitet adunk hozzá, és a reakcióelegyet 16,5 órán át 155°C hőmérsékletű olajfürdőben, argonatmoszférában keverjük. Ezután a reakciókeveréket szobahőmérsékletre lehűtjük, a feleslegben lévő triizopropil-foszfitet és az illékony reakciótermékeket rövid hűtővel 13,3 mbar nyomáson ledesztilláljuk, majd 8 órán át 100°C-on 0,66 mbar nyomáson golyós hűtővel desztilláljuk. A terméket tovább tisztítjuk flash-kromatográfiával /95 mm átmérőjű oszlop, 15 cm Merck kova-savgél, hexán/acetón/toluol 6:3:1 eluens, 5 cm/perc áramlási sebesség, 50 ml-es frakciók/. Így 17,68 g /33,96 mmól/ /75%/ cím szerinti izopropil-foszfónátot kapunk mint tiszta, viszkózus olajat. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,32$ /hexán/acetón/toluol, 6:3:1/.

¹HMMR spektrum /270 MHz, CDCl₃/:

7,70-7,65 /m, 4H/

7,45-7,35 /m, 6H/

4,57-4,44 /m, 3H/

3,59 /s, 3H/

2,94 és 2,88 /2xd, 1H J=3,7 Hz/

2,65 és 2,60 /2xd, 1H J=7,4 Hz/

2,24-1,87 /sorozat m, 2H/

1,19 és 1,12 /2xd, 12H J=6,3 Hz/

1,01 /s, 9H/

/5/ (S)-4-(Hidroxi-metoxi-foszfinil)-3-[[1-di-
-metil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-butánsav-
-metil-észter-diciklohexil-amin /1:1/ só

A /4/ rész szerinti 10,66 /30,5 mmól/ izopropil-foszfónátot argonatmoszférában, szobahőmérsékleten, 80 ml vízmentes metilén-dikloridban keverjük. Ehhez az oldathoz 5 perc alatt 8,44 g /8,71 ml, 32,8 mmól/ bisz(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidot csepegtetünk, majd 10 perc alatt hozzá-csepegtetünk 7,84 g /6,75 ml, 51,3 mmól/ trimetil-szilil-bromidot. A reakciókeveréket 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a reakciót 200 ml 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát hozzáadásával leállítjuk és az elegyet 15 percig erélyesen keverjük. A vizes fázist etil-acetáttal háromszor extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, sóoldattal egyszer mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 50 ml toluollal azeotrop kétszer desztilláljuk. A képződött csapadékot toluolban szuszpendáljuk és megsűrjük. A szűrletet bepároljuk, és az azeotrop desztillálást és a szűrést megismételjük. Az így kapott szűrletet vákuumban bepároljuk és 5 órán át nagyvákuumban szivatra tartjuk. A képződött viszkózus tiszta olaját argonatmoszférában, szobahőmérsékleten 50 ml vízmentes piridinben keverjük. Ezt az oldatot egy részletben hozzáadott 4,65 g /22,6 mmól/ diciklohexil-karbodiimiddel kezeljük, majd 1,31 g /1,67 ml, 41,0 mmól/ metanolt adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük, majd celitrétegen, zsugorított üvegszűrővel ellátott

tölcséren megszűrjük. A celitet etil-acetáttal mossuk, és az egyesített szűrleteket vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban újra feloldjuk és 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát-oldattal kétszer és sóoldattal egyszer mossuk. A szerves extraktumot vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, a szűrletet koncentrálnak, toluollal azeotrop kétszer desztilláljuk, toluolban szuszpendáljuk és megszűrjük. Az így kapott szűrletet újra koncentrálnak, azeotrop desztilláljuk, szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradékot 6 órára nagyvákuumba tesszük. Így 10,2 g / >100% kitermelés/ foszfonát-monoésztert kapunk mint tiszta vizskózus olajat. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,50$ /kavasavgél, n-propanol/ammónium-hidroxid/viz, 7:2:1/. 1,21 g foszfonát-monoésztert nagyvákuumban szivatra tartunk 4 órán át. Így 1,16 g /2,57 mmól/ anyagot kapunk, amit 10 ml vízmentes etil-éterben feloldunk és 0,481 g /0,528 ml, 2,65 mmól/ diciklohexil-amint csepegtetünk hozzá. Az így kapott homogén oldatot szobahőmérsékleten 7 órán át állni hagyjuk, így jelentékeny kristályképződés mutatkozik. A reakciókeveréket 16 órán át -20°C -on tartjuk, majd szobahőmérsékletre felmelegítjük és megszűrjük. A kristályokat hideg, vízmentes etil-éterrel mossuk és foszfor-pentoxid felett 18 órán át nagyvákuumban tartjuk, majd ugyancsak nagyvákuumban 45°C -on 4 órán át. Így 1,25 g /1,98 mmól/ /77% kitermelés/ cím szerinti diciklohexil-aminsót kapunk mint fehér porszerű szilárd anyagot. A termék olvadáspontja $155-156^{\circ}\text{C}$.

Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,57$ /kovasavgél, 20% metanol metilén-dikloridban/.

^1H MMR-spektrum /270 MHz, CDCl_3 /:

7,71-7,65 /m, 4H/

7,40-7,32 /m, 6H/

4,02 /m, 1H/

3,52 /s, 3H/

3,28 és 3,22 /m, 1H/

3,11 /d, 3H $J=11$ Hz/

2,77-2,64 /m, 2H/

2,62-2,56 /m, 1H/

1,92-1,08 /sorozat m, 22H/

1,00 /s, 9H/

Tömegspektrum: /FAB/ 632 / $\text{M}+\text{H}^+$ /

IR spektrum /KBr/: 3466-3457 /széles/,

3046,3016, 2997, 2937, 2858, 2836, 2798, 2721,

2704,2633, 2533, 2447, 1736, 1449, 1435, 1426,

1379,1243, 1231, 1191, 1107, 1074, 1061, 1051,

820 cm^{-1} .

Elemi összetétel a $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{PSi}$. $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}$ képletre:

számított: C 64,63, H 8,61, N 2,22%,

talált: C 64,51, H 8,49, N 2,18%.

8. p é l d a

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-
-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

A. 2-Amino-fenil-4-fluor-fenil-metanon

Visszafolyató hűtővel és adagoló tölcserrel felszerelt

száras, 500 ml-es háromnyaku lombikban 2,80 g /0,115 mól/ magnéziumforgácsot és 35 ml dietil-étert előkészítünk. Az adagoló tölcsérbe 20 ml dietil-éterben oldott 18,5 g /0,106 mól/ 1-bróm-4-fluor-benzolt teszünk, és ennek az oldatnak körülbelül 15%-át a magnézium/etil-éter keverékhez adjuk. Amikor az exoterm reakció megindul /ultrahangkezelés szükséges/, az aril-bromid-oldatot olyan sebességgel adagoljuk, hogy gyenge visszafolyatást tartsunk fenn. Az adagolás befejezése után az elegyet még 30 percig visszafolyatással melegítjük, majd 0°C-ra lehütjük. A reakcióelegyhez 20 ml dietil-éterben oldott 5,00 g /0,042 mól/ 2-amino-benzonitrilt csepegtetünk 10 perc alatt, ekkor sűrű sárga szuszpenzió képződik. Az így kapott keveréket szobahőmérsékletre melegítjük és éjszakán át keverjük. Ezután az oldatot 0°C-ra lehütjük és a reakciót 50 ml 10%-os sósav elővigyázatos hozzáadásával leállítjuk. Az oldatot 5 percig keverjük, 70 ml 10%-os nátrium-hidroxiddal meglugositjuk, és a vizes fázist dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres fázisokat összeöntjük, sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így narancsszínű olajat kapunk. Ezt az olajat flashkromatografáljuk /Merck SiO₂, 25% etil-acetát hexánban/, így körülbelül 1 g 2-amino-fenil-4-fluor-fenil-metanont kapunk és a megfelelő, szennyezett imint /kb. 5,8g, R_f=0,28, 30% etil-acetát hexánban/. Az imint 100 ml 10%-os sósavval és 750 mg kovasavgéllal keverjük 45 percig. A keveréket 14 g szemcsés nátrium-hidroxiddal meglugositjuk,

és a vízes fázist dietil-éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres fázisokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így szilárd anyagot kapunk, ezt az anyagot összekeverjük a fenti szennyezett 2-amino-fenil-4-fluor-fenil-metanonnal és etanol/víz forró keverékéből átkristályosítjuk. Így 3,28 g /36%/ analitikailag tiszta 2-amino-fenil-4-fluor-fenil-metanont kapunk sárga kristályok alakjában. Olvadáspont: 125,2-127,4°C. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f=0,41$ /30% etil-acetát hexánban/.

B. 4-(Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolin-karbonsav-etil-észter

3,051 g /14 mmól/ 2-amino-fenil-4-fluor-fenil-metanon, 2,24 g /14 mmól/ etil-izobutiril-acetát és 0,14 ml tömény kénsav keverékét 14 ml jégcetben 4 órán át visszafolyatással forraljuk. Ezután a reakciókeveréket szobahőmérsékletre lehűtjük és 21 ml tömény ammónium-hidroxid 60 ml vízzel készített, jéghideg oldatába öntjük. Az így kapott keveréket dietil-éterrel kétszer extraháljuk, és az egyesített dietil-éteres extraktumokat vízzel és sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így narancsszinű olajat kapunk. Ezt az olajat flashkromatografáljuk /Merck SiO_2 , 10% etil-acetát hexánban/, így halványsárga olaj alakjában 3,212 g /68%/ 4-(fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolin-karbonsav-etil-észtert

kapunk, amely vákuumban tartva, éjszakán át lassan megszilárdul. Olvadáspont: $65,4-69,0^{\circ}\text{C}$. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,46$ /20% etil-acetát hexánban/.

C. 4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolin-
-metanol

689 mg /18,0 mmól/ litium-aluminium-hidrid 22 ml dietil-éterrel készített szuszpenziójához 0°C -on 5 ml dietil-éterben oldott 3,018 g /8,94 mmól/ 4-(fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolin-karbonsav-etil-észtert adunk. 2,5 óra múlva a reakciót leállítjuk, az elegyet vízzel hígítjuk és a vizes fázist dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres extraktumokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az így kapott olajat 30% etil-acetátot tartalmazó hexánnal eldörzsöljük, így fehér szilárd anyagot kapunk. Ezt a szilárd anyagot kiszűrjük, a szűrletet koncentráljuk és a maradékot hexánnal eldörzsöljük, így további szilárd anyagot kapunk. Az egyesített szilárd anyagokat hexán/etil-acetát forró keverékéből átkristályosítjuk, így 1,516 g analitikailag tiszta 4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolin-metanolt kapunk fehér kristályok alakjában. Az anyalugot bepároljuk, és a maradékot hexán/etil-acetát forró keverékéből átkristályosítjuk. Összesen 2,039 g /77%/ 4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolin-metanolt kapunk. Olvadáspont: $132,5-134^{\circ}\text{C}$. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,22$ /20% etil-acetát hexánban/.

D. 4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolin-
-karboxaldehid

1,018 g /2,40 mmól/ Dess-Martin perjodinánt 12 ml vizmentes metilén-dikloridban feloldunk, az oldatot 178 mg /2,40 mmól/ terc-butanollal kezeljük és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 15 percig keverjük. Ezután hozzáadjuk 539 mg /1,82 mmól/ 4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolin-metanol 8 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. 25 perc múlva az oldatot 40 ml dietil-éterrel és 25 ml 1 n nátrium-hidroxiddal hígítjuk és még 5 percig keverjük. A fázisokat szétválasztjuk és a vizes fázist dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így sárga szilárd anyagot kapunk. Ezt az anyagot flash-kromatografáljuk /Merck SiO₂, 40% etil-acetát hexánban/, így fehér szilárd anyag alakjában 491 mg /92%/ 4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolin-karboxaldehidet kapunk. A terméket forró hexánból átkristályosítva, analitikailag tiszta anyagot kapunk. Olvadáspont: 120,4-122,2°C. Vékonyréteg-kromatogram: R_f = 0,47 /20% etil-acetát hexánban/.

E. 3-(2,2-Dibróm-etenil)-4-(4-fluor-fenil)-2-
-(1-metil-etil)-kinolin

12,620 g /38,0 mmól/ széntetrabromid 20 ml metilén-dikloriddal készített oldatát 10 perc alatt 7,394 g /25,2 mmól/ 4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolin-karboxaldehid és 19,86 g /75,7 mmól/ trifenil-foszfin 140 ml

metilén-dikloriddal készített, -10°C hőmérsékletű oldatához adagoljuk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 20 percig keverjük, majd a reakciót telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadásával leállítjuk és metilén-dikloriddal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mossuk, vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és 50 ml-re koncentrálnuk. A maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, és a kivált trifenil-foszfín-oxidot kiszűrjük. A szűrletet bepároljuk, és a maradékot flashkromatografáljuk /Merck SiO_2 , 10% etil-acetát hexánban/, így halványsárga habos olaj alakjában 11,556 g /102%/ 3-(2,2-dibróm-etenil)-4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-kinolint kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,50$ /20% etil-acetát hexánban/.

F. 3-Etinil-4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-
-kinolin

25,2 mmól 3-(2,2-dibróm-etenil)-4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-kinolin 140 ml vizmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát -78°C -ra lehütjük és 1 perc alatt 1,6 M hexános n-butyl-lítium-oldattal /33 ml, 52,8 mmól/ kezeljük. Ezután a reakcióelegyet -78°C -on 1 órán át keverjük, a sötétbarna oldathoz telített ammónium-klorid-oldatot adva a reakciót leállítjuk, az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük és dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat sóoldattal mossuk, vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így sárga olajat kapunk,

ezt az olajat forró hexánban főzzük, majd -15°C -ra lehütjük. Így sárga kristályok alakjában 5,198 g 3-etinil-4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-kinolint kapunk. Az anyalugot bepároljuk és a maradékot kromatografáljuk /flash, Merck SiO_2 , 4% etil-acetát hexánban/. Így további terméket kapunk, amit forró hexánból átkristályosítunk. Összesen 6,793 g /93%/ 3-etinil-4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-kinolint kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,49$ /10% etil-acetát hexánban/.

G. (S)-3-[[[(1,1-Dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-4-[[[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észter

4,501 g /7,123 mmól/ 4,458 g /7,05 mmól/ (S)-4-(hidroxi-metoxi-foszfinil)-3-[[[(1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-butánsav-metil-észter-diciklohexilamin /1:1/ sőt /amelynek előállítását a 7. példa végén ismertettük/ megosztunk etil-acetát és 5%-os kálium-hidrogén-szulfát-oldat között, az elegyet szűrjük és bepároljuk, így szintelen olajat kapunk /foszfinsav-monometil-észter/. Ezt az olajat 15 ml vizmentes metilén-dikloridban feloldjuk és 2,07 g /2,70 ml, 14,25 mmól/ N,N-dietyl-trimetil-szilil-aminnal kezeljük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 15 ml vizmentes benzollal azeotrop desztilláljuk. A maradékot 15 ml vizmentes metilén-dikloridban feloldjuk, az oldatot -10°C -ra lehütjük és 2 csepp dimetil-formamiddal és 677 μl oxalil-kloriddal kezeljük.

15 perc múlva az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük és még 50 percig keverjük. Az oldószert lepároljuk és a sárga maradékot /foszfinil-kloridát/ 15 ml benzollal azeotrop desztilláljuk és olajszivattyúval létesített vákuumban 30 percig szárítjuk.

Közben 1,200 g /4,15 mmól/ 3-etinil-4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-kinolin 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát -78°C -on 2,85 ml /4,56 mmól/ 1,6 M hexános n-butillitium-oldattal kezeljük, és az így kapott tiszta, barna színű oldatot 30 percig keverjük. Az acetilénés anion-oldatot 1 perc alatt a foszfinil-kloridát 12 ml tetrahidrofuránnal készített, -78°C hőmérsékletű oldatához csepegtetjük "via canula". Az így kapott sárgás-barna elegyet -78°C -on 30 percig keverjük, majd a reakciót 50%-os telített ammónium-klorid hozzáadásával leállítjuk. Ezután az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük, vízzel hígítjuk és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük. A vizes fázist dietil-éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot flash-kromatografáljuk /Merck SiO_2 , 40% etil-acetát hexánban, majd etil-acetát/hexán 1:1/. Így szintelen hab alakjában 1,800 g /60% / (S)-3-[[[1,1-dimetil-etil]-difenil-szilil]-oxi]-4-[[[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észtert kapunk. Vékonyréteg kromatogram: $R_f = 0,24$ /40% etil-acetát hexánban/.

H. (S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter

1,041 g /1,44 mmól/ (S)-3-[[[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észter, 5,7 ml /5,7 mmól/ 1,0 M tetrahidrofurános tetra-n-butil-ammónium-fluorid és 525 mg /8,73 mmól/ ecetsav keverékét 14 ml tetrahidrofuránban szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Az oldatot megosztjuk 5%-os kálium-hidrogén-szulfát-oldat és etil-acetát között. A fázisokat összerázzuk és szétválasztjuk. Az etil-acetátos fázist újra mossuk 5%-os kálium-hidrogén-szulfát-oldattal. Az összekevert vizes mosófolyadékokat etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos fázisokat sóoldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük és az oldószert eltávolítjuk. Így olajat kapunk, ezt az olajat dietil-éter/metanol 1:1 arányu hideg keverékében feloldjuk és 30 percig feleslegben vett diazometánnal kezeljük. A feleslegben lévő diazometánt ecetsav hozzáadásával elbontjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot flashkromatografáljuk /Merck SiO₂, 40% aceton hexánban/, így olaj alakjában 612 mg /91%/ (S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észtert kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: R_f = 0,38 /aceton/hexán 1:1/.

I. (S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

285 mg /0,59 mmól/ (S)-4-[[[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter 40 ml dioxánnal készített oldatát 2,05 ml /2,05 mmól/ 1 n litium-hidroxid-oldattal kezeljük szobahőmérsékleten, majd a reakciókeveréket argonatmoszférában 55°C-on tartjuk 1,5 órán át. Az oldószert lepároljuk és a maradékot HP-20 oszlopon kromatografáljuk, az eluálást egymás után 200 ml vízzel, 100 ml 25%-os vizes metanollal és 200 ml 50%-os vizes metanollal végezve. A szükséges frakciókat összeöntjük és bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük és liofilizáljuk. Így fehér szilárd anyag alakjában 243 mg /84%/ (S)-4-[[[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsót kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,41$ /izopropanol/ammónium-hidroxid/viz, 7:2:1/.

9. p é l d a

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-N-oxid-dilitiumsó

A. (S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter-1-oxid

332 mg /0,67 mmól/ (S)-4-[[[4-(4-fluor-fenil)-2-

- (1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter /amelyet a 8. példa szerint állítunk elő/ és 585 mg 80-85%-os m-klór-peroxibenzoésav 18 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített oldatát szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük. A reakcióelegyhez még 277 mg m-klór-peroxibenzoésavat adunk, és az elegyet még 2 órán át keverjük. A keveréket dietil-éterrel hígítjuk és 2,05 g nátrium-szulfidot tartalmazó 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így narancs-barna színű maradékot kapunk, ezt flashkromatografáljuk /Merck SiO_2 , 40% hexán acetonban, majd 30% hexán acetonban/. Így viszkozus sárga olaj alakjában 226 mg /68%/ (S)-4-[[[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter-1-oxidot kapunk. Vékonyréteg kromatogram: $R_f = 0,18$ /aceton/hexán 1:1/.

B. (S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxifoszfinil]-3-hidroxi-butánsav-N-oxid-dilitiumsó

220 mg /0,44 mmól/ (S)-4-[[[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-metoxifoszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter-1-oxid 3,0 ml dioxánnal készített oldatát szobahőmérsékleten 1,9 ml /1,9 mmól/ 1 n litium-hidroxiddal kezeljük, ezt követően a reakcióelegyet 1 órán át argonatmoszférában 55°C -on tartjuk. Az oldószert

lepároljuk és a maradékot HP-20 oszlopon kromatografáljuk, az eluálást egymás után 200 ml vízzel, 100 ml 25%-os vizes metanollal és 200 ml 50%-os vizes metanollal végezve. A szükséges frakciókat összeöntjük és bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük és liofilizáljuk. Így 196 mg /85%/ (S)-4-[[[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-N-oxid-dilitiumsót kapunk tömör sárga szilárd anyag alakjában. Vékonyréteg kromatogram: $R_f=0,43$ /izopropanol/ammónium-hidroxid/viz, 7:2:1/.

10. példa

[3S,4(E)]-4-[[2-[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

A. (E)-2-(4-Fluor-fenil)-3-(2-jód-etenil)-4-(1-metil-etil)-kinolin

1,000 g /3,64 mmól/ 3-etenil-2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-kinolin /amelynek előállítását az 5. példában ismertettük/ és 13 mg α, α' -aza-izobutiril-nitril keverékét 1,40 ml tri-n-butyl-sztannil-hidridben gyorsan 110°C-ra melegítjük. 5 perc melegítés után a keveréket még 0,4 ml tri-n-butyl-sztannil-hidriddel kezeljük és a hőmérsékletét 130°C-ra emeljük. Minden félóránál körülbelül 10 mg α, α' -aza-izobutiril-nitrilt adunk a reakciókeverékhez. 4,5 óra múlva a reakciókeveréket szobahőmérsékletre lehütjük, 25 ml

dietyl-éterrel higitjuk és 3,08 g /12,2 mmól/ szilárd jóddal kezeljük. A sötét színű reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd a reakciót 10% nátrium-szulfidot tartalmazó telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal leállítjuk. A fázisokat összerázzuk és szétválasztjuk. Az éteres fázist sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így sárga olajat kapunk, amit hideg hexánnal eldörzsölünk, így csapadék képződik. A szilárd anyagot forró hexánból átkristályosítva 1,438 g (E)-2-(4-fluor-fenil)-3-(2-jód-etenil)-4-(1-metil-etil)-kinolint kapunk halványsárga kristályok alakjában. A kitermelés 917 mg /64%/. Olvadáspont: 145-147°C. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,15$ /6% etil-acetát hexánban/.

B. (S,E)-3-[[[(1,1-Dimetil-etil)-difenil-szilil]-4-
-[[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-
-kinolinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-
-metil-észter

4,501 g /7.123 mmól/ 1,548 g /2,45 mmól/ (S)-4-hidroxi-
-metoxi-foszfinil)-3-[[[(1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-
-oxi]-butánsav-metil-észter-diciklohexilamin /1:1/ söt
/amelynek előállítását a 7. példa végén ismertettük/ meg-
osztunk etil-acetát és 5%-os kálium-hidrogén-szulfát-oldat
között. Az etil-acetátos fázist 5%-os kálium-hidrogén-
-szulfát-oldattal háromszor, majd sóoldattal mossuk, víz-
mentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk.
Így szintelen olajat kapunk /foszfinsav-monometil-észter/.

Az olajat 10 ml vízmentes metilén-dikloridban feloldjuk és 713 g /930 μ l, 4,91 mmól/ N,N-dietil-trimetil-szilil-aminnal kezeljük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot 10 ml benzollal azeotrop desztilláljuk. A maradékot 10 ml vízmentes metilén-dikloridban feloldjuk, -10°C -ra lehütjük és 2 csepp dimetil-formamiddal és 235 μ l oxalil-kloriddal kezeljük. 15 perc múlva az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük és még 50 percig keverjük. Az oldószert lepároljuk, a sárga maradékot /foszfinil-kloridát/ 20 ml benzollal azeotrop desztilláljuk és a maradékot olajszivattyúval létesített vákuumban 30 percig szárítjuk.

Közben 600 mg /1,44 mmól/ (E)-2-(4-fluor-fenil)-3-(2-jód-etenil)-4-(1-metil-etil)-kinolin 2 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 2 perc alatt 1,78 ml /3,03 mmól/ 1,7 M pentános terc-butil-lítium 7 ml tetrahidrofuránnal készített -78°C -os oldatához adjuk. Az így kapott szürkés-barna oldatot 20 percig keverjük, majd -100°C -ra lehütjük. A vinil-anion-oldatot 30 mp alatt a foszfinil-kloridát 10 ml tetrahidrofuránnal készített, -100°C -os oldatához adjuk. Az így kapott narancsszínű keveréket -100°C -on 10 percig és -78°C -on 20 percig keverjük, majd a reakciót 50%-os telített ammónium-kloriddal leállítjuk. Az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük, vízzel hígítjuk és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük. A vizes fázist dietil-éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres fázisokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott sárga olajat

kromatografáljuk /flash, Merck SiO₂, 20% aceton hexánban, majd 30% aceton hexánban/. Így fehér hab alakjában 561 mg /54%/ (S,E)-3-[[[(1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-4-[[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észtert kapunk. Vékonyréteg kromatogram: R_f = 0,31 /aceton/hexán 1:2/.

C. (S,E)-4-[[2-[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter

542 mg /0,749 mmól/ (S,E)-3-[[[(1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-4-[[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észter 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 226 mg /215 µl, 3,76 mmól/ ecetsavval és 2,25 ml 1,0 M tetrahidrofurános tetra-n-butil-ammónium-fluorid-oldattal /2,25 mmól/ kezeljük. Az oldatot szobahőmérsékleten 22 órán át keverjük, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumot sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és bepároljuk. Így olajat kapunk, amit flashkromatografálunk /Merck SiO₂, aceton/hexán 1:1, majd 20% hexán acetonban/. Fehér hab alakjában 265 mg /73%/ (S,E)-4-[[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észtert kapunk. Vékonyréteg kromatogram: R_f = 0,28 /aceton/hexán 1:1/.

D. $[3S,4(E)]-4-[[2-[2-(4\text{-Fluor-fenil})-4-(1\text{-metil-etil})-3\text{-kinolinil}]-\text{etenil}]-\text{hidro-foszfinil}]-3\text{-hidroxi-butánsav-dilitiumsó}$

255 mg /0,525 mmól/ (S,E)-4- $[2-[2-(4\text{-fluor-fenil})-4-(1\text{-metil-etil})-3\text{-kinolinil}]-\text{etenil}]-\text{metoxi-foszfinil}]-3\text{-hidroxi-butánsav-metil-észter}$ 3 ml dioxánnal készített oldatát szobahőmérsékleten 1,90 ml /1,90 mmól/ 1 n litium-hidroxid-oldattal kezeljük, majd a reakciókeveréket argon-atmoszférában 55°C-on tartjuk 1,25 órán át. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot HP-20 oszlopon kromatografáljuk, az eluálást egymás után 200 ml vízzel, 100 ml 25%-os vizes metanollal és 200 ml 50%-os vizes metanollal végezve. A szükséges frakciókat összeöntjük és bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük és liofilizáljuk. Így fehér szilárd anyag alakjában 232 mg /89%/ $[3S,4(E)]-4-[[2-[2-(4\text{-fluor-fenil})-4-(1\text{-metil-etil})-3\text{-kinolinil}]-\text{etenil}]-\text{hidroxi-foszfinil}]-3\text{-hidroxi-butánsav-dilitiumsót}$ kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,40$ /izopropanol/ammónium-hidroxid/víz 7:2:1/.

11. p é l d a

$[3S,4(E)]-4-[[2-[4-(4\text{-Fluor-fenil})-2-(1\text{-metil-etil})-3\text{-kinolinil}]-\text{etenil}]-\text{hidroxi-foszfinil}]-3\text{-hidroxi-butánsav-dilitiumsó}$

A. (E)-4-(4-Fluor-fenil)-3-(2-jód-etenil)-2-(1-metil-etil)-kinolin

1,500 g /5,18 mmól/ 3-etenil-4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-kinolin /amelynek előállítását a 8. példában

ismertettük/ és 15 mg α , α' -aza-izobutiril-nitril keverékét 2,1 ml tri-n-butyl-sztannil-hidridben gyorsan 120°C-ra melegítjük. Három perc melegítés után a keveréket még 0,6 ml tri-n-butyl-sztannil-hidriddel kezeljük, és a reakciókeverék hőmérsékletét 130°C-ra emeljük. A melegítés megkezdése után 0,5, 1 és 2 órával a reakciókeverékhez körülbelül 15 mg α , α' -aza-izobutiril-nitrilt adunk. 2,5 óra múlva a reakciókeveréket szobahőmérsékletre lehütjük, 30 ml dietil-éterrel hígítjuk és 3,86 g /15,2 mmól/ szilárd jóddal kezeljük. A sötét színű reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd a reakciót 10% nátrium-szulfidot tartalmazó telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal leállítjuk. A fázisokat összeválasszuk és szétválasztjuk. Az éteres fázist sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, így folyékony/szilárd maradékot kapunk. A maradékot flashkromatografáljuk /Merck SiO₂, 4% etil-acetát hexánban/. Így kissé szennyezett (E)-4-(4-fluor-fenil)-3-(2-jód-etenil)-2-(1-metil-etil)-kinolint kapunk szilárd termék alakjában. Ezt a szilárd terméket forró hexánból átkristályosítva 1,725 g /80%/ (E)-4-(4-fluor-fenil)-3-(2-jód-etenil)-2-(1-metil-etil)-kinolint kapunk halványsárga kristályok alakjában. Olvadáspont: 129,4-131°C. Vékonyréteg-kromatogram: R_f = 0,22 /4% etil-acetát hexánban/.

B. (S,E)-3-[[[(1,1-Dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metilészter

4,501 g /7,123 mmól/ 3,86 g /6,11 mmól/ (S)-4-(hidroxi-metoxi-foszfinil)-3-[[(1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-butánsav-metil-észter-diciklohexilamin /1:1/ sőt /amelynek előállítását a 7. példa végén ismertettük/ megosztjuk etil-acetát és 5%-os kálium-hidrogén-szulfát-oldat között. Az etil-acetátos fázist háromszor mossuk 5%-os kálium-hidrogén-szulfátoldattal, majd sóoldattal, vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így szintelen olajat kapunk /foszfinsav-monometil-észter/, ezt az olajat 15 ml vizmentes metilén-dikloridban feloldjuk, és az oldatot 1,78 g /2,32 ml, 12,2 mmól/N,N-dietil-trimetil-szilil-aminnal kezeljük. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 20 ml vizmentes benzollal azeotrop desztilláljuk. A maradékot 15 ml vizmentes metilén-dikloridban feloldjuk, az oldatot -10°C-ra lehütjük és 2 csepp dimetil-formamiddal és 858 mg /590 µl, 6,76 mmól/ oxalil-kloriddal kezeljük. 15 perc múlva az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük és még 50 percig keverjük. Az oldószert lepároljuk, a sárga maradékot /foszfinil-kloridát/ 20 ml benzollal azeotrop desztilláljuk, és a maradékot olajszivattyúval létesített vákuumban 30 percig szárítjuk.

Közben 1,500 mg /3,59 mmól/ (E)-4-(4-fluor-fenil)-3-(2-jód-etenil)-2-(1-metil-etil)-kinolin 3 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 3 perc alatt 4,40 ml /7,48 mmól/ 1,7 M pentános terc-butyl-litium 10 ml tetrahidrofuránnal készített, -78°C-os oldatához adjuk. Az így kapott sötétzöld oldatot 20 percig keverjük, majd -100°C-ra lehütjük.

A vinil-anion-oldatot 1 perc alatt a foszfinil-kloridát 15 ml tetrahidrofuránnal készített, -100°C -os oldatához adjuk. Az így kapott elegyet -100°C -on 10 percig és -78°C -on 20 percig keverjük, majd a reakciót 50%-os telített ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítjuk. Az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük, vízzel hígítjuk és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük. A vizes fázist dietil-éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres fázisokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az így kapott sárga olajat flashkromatografáljuk /Merck SiO_2 , 40% etil-acetát hexánban, majd etil-acetát/hexán 1:1/. Csaknem fehér hab alakjában 1,615 g /62%/ (S,E)-3-[[[(1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észtert kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,28$ /etil-acetát/hexán 1:1/.

C. (S,E)-4-[[2-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-
-etil)-3-kinolinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-
-3-hidroxi-butánsav-metil-észter

1,136 g /1,57 mmól/ (S,E)-3-[[[(1,1-dimetil-etil)-
-difenil-szilil]-oxi]-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-
-etil)-3-kinolinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-
-észter 14 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 472 mg
/450 μl , 7,9 mmól/ ecetsavval és 5,40 ml /5,40 mmól/ 1,0 M
tetrahidrofurános tetra-n-butil-ammónium-fluoriddal kezeljük.

Az oldatot szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumot só-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így olajat kapunk, amit flashkromatografálunk /Merck SiO₂, aceton/hexán 1:1/. Szintelen olaj alakjában 709 mg /93% (S,E)-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észtert kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: R_f = 0,32 /aceton/hexán 1:1/.

D. [3S,4(E)]-4-[[2-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

240 mg /0,496 mmól/ (S,E)-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter 3 ml dioxánnal készített oldatát szobahőmérsékleten 1,70 ml /1,70 mmól/ 1 n litium-hidroxid-oldattal kezeljük, majd a keveréket argonatmoszférában 1,5 órán át 55°C-on tartjuk. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot HP-20 oszlopon kromatografáljuk, az eluálást egymás után 200 ml vízzel, 100 ml 25%-os vizes metanollal és 200 ml 50%-os vizes metanollal végezve. A szükséges frakciókat összeöntjük és bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük és liofilizáljuk. Így fehér szilárd anyag alakjában 210 mg /86% [3S,4(E)]-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsót kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: R_f = 0,36

/izopropanol/ammónium-hidroxid/viz 7:2:1/.

12. p é l d a

(S)-4-[[[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinililil]-
-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-1-oxid-
-dilitiumsó

A. (S)-4-[[[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-
-3-kinolinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-3-
-hidroxi-butánsav-metil-észter-1-oxid

486 mg /1,00 mmól/ (S)-4-[[[2-(4-fluor-fenil)-4-
-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-3-
-hidroxi-butánsav-metil-észter /amelynek előállítását az
5. példában ismertettük/ és 846 mg 80-85%-os m-klór-per-
oxibenzoésav 20 ml vizmentes metilén-dikloriddal készített
oldatát szobahőmérsékleten 15 órán át keverjük. A keveréket
dietil-éterrel higitjuk és 4,0 g nátrium-szulfátot tartal-
mazó 70 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mos-
suk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, vizmentes nátrium-
-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így sárga ola-
jat kapunk, amit flashkromatografálunk /Merck SiO₂, 30%
hexán acetonban/. 404 mg /81%/ (S)-4-[[[2-(4-fluor-fenil)-4-
-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-3-
-hidroxi-butánsav-metil-észter-1-oxidot kapunk halványsárga
olajos hab alakjában. Vékonyréteg-kromatogram: R_f= 0,15
/aceton/hexán 1:1/.

B. (S)-4-[[[2-(4-Fluoro-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-1-oxid-dilitiumsó

395 mg /0,79 mmól/ (S)-4-[[[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter-1-oxid 5,0 ml dioxánnal készített oldatát szobahőmérsékleten 3,0 ml /3,0 mmól/ 1 n litium-hidroxid-oldattal kezeljük, és a keveréket argon-atmoszférában 1,25 órán át 55°C-on tartjuk. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot HP-20 oszlopon kromatografáljuk, az eluálást egymás után 200 ml vízzel, 100 ml 25%-os vizes metanollal és 200 ml 50%-os vizes metanollal végezve. A szükséges frakciókat összeöntjük és bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük és liofilizáljuk. Tömör sárga szilárd anyag alakjában 333 mg /81%/ (S)-4-[[[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-1-oxid-dilitiumsót kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f=0,33$ /izopropanol/ammónium-hidroxid/víz 7:2:1/.

13. p é l d a

[3S, 4(E)]-4-[[2-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-1-oxid-dilitiumsó

A. (S,E)-4-[[2-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter-1-oxid

4,38 mg /0,906 mmól/ (S,E)-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-

-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter /amelynek előállítását a 11. példában ismertettük/ és 755 mg 80-85%-os m-klór-peroxibenzoésav 16 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített oldatát szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyhez még 285 mg m-klór-peroxibenzoésavat adunk és az elegyet még 2,5 órán át keverjük. A keveréket etil-acetáttal hígítjuk és 5,0 g nátrium-szulfidot tartalmazó 75 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. Ezután a szerves fázist sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így narancs-barna színű maradékot kapunk. Ezt a maradékot flash-kromatografáljuk /Merck SiO₂, 30% hexán acetonban, majd 100%-os aceton/. Sárga ragacsos anyag alakjában 298 mg /66%/ (S,E)-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter-1-oxidot kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: $R_F=0,12$ /aceton/hexán 1:1/.

B. [3S, 4(E)]-4-[[2-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-1-oxid-dilitiumsó

282 mg /0,56 mmól/ (S,E)-4-[[2-[4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter-1-oxid 4,0 ml dioxánnal készített oldatát szobahőmérsékleten 1,8 ml /1,8 mmól/ 1 n litium-hidroxid-oldattal kezeljük, majd a reakciókeveréket argonatmoszférában 1,5 órán át 55°C-on tartjuk.

Az oldószeret lepároljuk, és a maradékot HP-20 oszlopon kromatografáljuk, az eluálást egymás után 200 ml vízzel, 100 ml 25%-os vizes metanollal és 200 ml 50%-os vizes metanollal végezve. A szükséges frakciókat összeöntjük és bepároljuk. A maradékot vízzel felvesszük és lifolizáljuk. Így 260 mg /88%/ $[3S,4(E)]-4-[[2-[4-(4\text{-fluor-fenil})-2-(1\text{-metil-etil})-3\text{-kinolinil}]-\text{etenil}]-\text{hidroxi-foszfinil}]-3\text{-hidroxi-butánsav-1-oxid-dilitiumsót}$ kapunk tömör, halvány-sárga szilárd anyag alakjában. Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,37$ /izopropanol/ammónium-hidroxid/víz 7:2:1/.

14. p é l d a

(S)-4-[[[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

A. 3-(2,2-Dibróm-etenil)-2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-piridin

2,866 g /8,64 mmól/ széntetrabromid 8 ml metilén-dikloriddal készített oldatát 10 perc alatt 1,840 g /5,76 mmól/ 2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridin-karboxaldehid /amelynek előállítását a 3. példában írtuk le/ és 4,590 g /17,5 mmól/ trifenil-foszfin 30 ml metilén-dikloriddal készített, -10°C hőmérsékletű oldatához adjuk. Az adagolás befejezése után a hűtőfürdőt eltávolítjuk és az elegyet 20 percig keverjük. A reakciót telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadásával leállítjuk, és a

reakciókeveréket metilén-dikloriddal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és koncentrálnak. A koncentrátumot flash-kromatografáljuk /Merck SiO₂, metilén-diklorid/hexán 1:1/, így 2,701 g /99%/ 3-(2,2-dibróm-etenil)-2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-piridint kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Olvadáspont: 124-126°C. Vékonyréteg-kromatogram: R_f=0,28 /metilén-diklorid/hexán 1:1/.

B. 3-Etinil-2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-piridin

2,677 g /5,63 mmól/ 3-(2,2-dibróm-etenil)-2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-piridint 25 ml vizmentes tetrahidrofuranban oldva -78°C-ra lehütünk és 1 perc alatt 7,75 ml /12,4 mmól/ 1,6 M hexános n-butil-litiummal kezeljük. Az elegyet 1 órán át -78°C-on keverjük, a sötétzöld oldathoz telített ammónium-klorid-oldatot adva a reakciót leállítjuk, az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, vízzel hígítjuk és dietil-éterrel egyszer extraháljuk. A dietil-éteres extraktumot sóoldattal mossuk, vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így sárga szilárd anyagot kapunk. Ezt a szilárd anyagot minimális mennyiségű forró hexánból átkristályosítjuk, így 1,572 g /89%/ analitikailag tiszta 3-etinil-2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-piridint kapunk sárga kristályok alakjában. Olvadáspont: 121-123,5°C.

Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,33$ /5% etil-acetát hexánban/.

C. (S)-3-[[1,1-Dimetil-etil)-difenil-szilil]-
-oxi]-4-[[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-
-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-
-butánsav-metil-észter

4,501 g /7,123 mmól/ 2,018 g /3,19 mmól/ (S)-4-
-(hidroxil-metoxi-foszfinil)-3-[[1,1-dimetil-etil)-difenil-
-szilil]-oxi]-butánsav-metil-észter-diciklohexilamin /1:1/
sót /amelynek előállítását a 7. példa végén ismertettük/
megosztunk etil-acetát és 5%-os kálium-hidrogén-szulfát kö-
zött. Az etil-acetátos fázist háromszor mossuk kálium-hid-
rogén-szulfáttal, majd sóoldattal, vízmentes nátrium-szul-
fáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így szintelen olajat
kapunk /foszfinsav-monometil-észter/. Az olajat feloldjuk
10 ml vízmentes metilén-dikloridban, és az oldatot 0,94 g
/1,22 ml, 6,44 mmól/ N,N-dietil-trimetil-szilil-aminnal ke-
zeljük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át ke-
verjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot
10 ml vízmentes benzollal azeotrop desztilláljuk. A mara-
dékot 10 ml vízmentes metilén-dikloridban újra feloldjuk,
az oldatot -12°C -ra lehütjük és 2 csepp dimetil-formamid-
dal és 447 mg /307 μl , 3,52 mmól/ oxalil-kloriddal kezel-
jük. 15 perc múlva az oldatot szobahőmérsékleten melegít-
jük és még 45 percig keverjük. Az oldószert lepároljuk,
és a sárga maradékot /foszfinil-kloridát/ 20 ml benzollal
azeotrop desztilláljuk. A maradékot olajszivattyúval léte-
sített vákuumban 30 percig szárítjuk.

Közben, 599 mg /1,9 mmól/ 3-etinil-2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-piridint 8 ml tetrahydrofuranban -78°C-on 1,30 ml /2,08 mmól/ 1,6 M hexános n-butyl-lítiummal kezelünk, és az így kapott tiszta, zöld színű elegyet 30 percig keverjük. Az acetylénes anion-oldatot "via canula" 2 perc alatt a foszfinil-kloridát 12 ml tetrahydrofuranal készített -78°C-os oldatához csepegtetjük. Az így kapott sárgásbarna keveréket -78°C-on 35 percig keverjük, majd a reakciót 50%-os telített ammónium-klorid-oldattal leállítjuk. Az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük, vízzel hígítjuk és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük. A vizes fázist dietil-éterrel egyszer extraháljuk. Az éteres extraktumot sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A visszamaradó olajat flashkromatografáljuk /Merck SiO₂, etil-acetát/hexán 1:1/, így sárgásfehér hab alakjában 773 mg /55% (S)-3-[[[(1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-4-[[[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észter] kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: R_f = 0,18 /40% etil-acetát hexánban/.

D. (S)-4-[[[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter

750 mg /1,00 mmól/ (S)-3-[[[(1,1-dimetil-etil)-difenil-szilil]-oxi]-4-[[[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észter, 1,0 M tetrahydrofuranos tetra-n-butyl-ammonium-

-fluorid /3,50 mmól/ és 330 mg /5,50 mmól/ ecetsav keverékét 12 ml tetrahidrofuránban szobahőmérsékleten 15 órán át keverjük. Az oldatot megosztjuk 5%-os kálium-hidrogén-szulfát és etil-acetát között. A fázisokat összerázzuk és szétválasztjuk és az etil-acetátos fázist 5%-os kálium-hidrogén-szulfát-oldattal újra mossuk. Az egyesített vizes mosófolyadékokat etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos fázisokat sóoldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk. Így sárga olajat kapunk, ezt az olajat dietil-éterben feloldjuk és 20 percig feleslegben vett diazometánnal kezeljük. A feleslegben lévő diazometánt ecetsav hozzáadásával elbontjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot flashkromatografáljuk /Merck SiO₂, 40% aceton hexánban, majd aceton/hexán 1:1/. Így szintelen olaj alakjában 446 mg /88%/ (S)-4-[[[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észtert kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: R_f = 0,34 /aceton/hexán 1:1/.

E. (S)-4-[[[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

436 mg /0,86 mmól/ (S)-4-[[[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-metoxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-metil-észter 5 ml dioxánnal készített

oldatát szobahőmérsékleten 2,6 ml /2,6 mmól/ 1 n litium-
-hidroxiddal kezeljük, majd a keveréket argonatmoszférában
55°C-on tartjuk 1,5 órán át. Az oldószert lepároljuk, és
a maradékot HP-20 oszlopon kromatografáljuk, az eluálást
egymás után 200 ml vízzel, 100 ml 25%-os vizes metanollal
és 250 ml 50%-os vizes metanollal végezve. A szükséges
frakciókat összeöntjük és bepároljuk. A maradékot vízzel
felvesszük és liofilizáljuk. Így fehér, szilárd termék alak-
jában 369 mg /84%/ (S)-4-[[[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-
-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-
-hidroxi-butánsav-dilitiumsót kapunk. Vékonyréteg-kromatog-
ram: $R_f = 0,57$ /izopropanol/ammónium-hidroxid/víz 7:2:1/.

15. p é l d a

[3S,4(E)]-4-[[2-[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-
-3-piridinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-
-dilitiumsó

A. (E)-2-(4-Fluor-fenil)-3-(2-jód-etenil)-4-(1-
-metil-etil)-6-fenil-piridin

700 mg /2,22 mmól/ 3-etinil-2-(4-fluor-fenil)-4-(1-
-metil-etil)-6-fenil-piridin /amelynek előállítását a 14.
példában ismertettük/ és 11 mg α, α' -aza-izobutiril-nitril
keverékét 1,40 ml tri-n-butyl-sztannil-hidridben gyorsan
120°C-ra melegítjük. 5 perc melegítés után a reakciókeverék
hőmérsékletét 140°C-ra emeljük és ezután minden 0,5 órában

körülbelül 12 mg α , α' -aza-izobutiril-nitrilt adunk hozzá. 2,5 óra múlva a keveréket szobahőmérsékletre lehütjük, 20 ml dietil-éterrel higitjuk és 2,00 g /7,9 mmól/ szilárd jóddal kezeljük. A sötét színű reakciókeveréket 1 órán át keverjük, majd a reakciót 4 g nátrium-szulfidot tartalmazó 60 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal leállítjuk. A fázisokat összerázzuk és szétválasztjuk. Az éteres fázist sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így sárga olajat kapunk, ezt az olajat kétszer kromatografáljuk /Merck SiO₂, 5% etil-acetát hexánban /először/ majd 3% etil-acetát hexánban /másodszor/. Így 671 mg (E)-2-(4-fluor-fenil)-3-(2-jód-etenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-piridint kapunk mint habot, amely megszilárdul. A szilárd terméket forróhexánból átkristályosítva 482 mg (E)-2-(4-fluor-fenil)-3-(2-jód-etenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-piridint kapunk. Még 100 mg anyagot kapunk az anyagból, így az összes kitermelés 582 mg /59%/. Olvadáspont: 110-111°C. Vékonyréteg-kromatogram: R_f = 0,39 /10% etil-acetát hexánban/.

B. (S,E)-3-[[1,1-Dimetil-etil]-difenil-szilil]-
-oxi]-4-[[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-
-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-
-butánsav-metil-észter

4,501 g /7,123 mmól/ 1,211 g /1,92 mmól/ (S)-4-
-(hidroximetoxi-foszfinil)-3-[[1,1-dimetil-etil]-difenil-
-szilil]-oxi]-butánsav-metil-észter-diciklohexilamin /1:1/

sót /amelynek előállítását a 7. példa végén ismertettük/
megosztunk etil-acetát és 5%-os kálium-hidrogén-szulfát-
-oldat között. Az etil-acetátos fázist 5%-os kálium-hidro-
gén-szulfát-oldattal háromszor, majd sóoldattal mossuk, viz-
mentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk.
Igy szintelen olajat kapunk /foszfinsav-monometil-észter/.
Ezt az olajat 10 ml vízmentes metilén-dikloridban feloldjuk
és 558 mg /727 μ l, 3,84 mmól/ N,N-dietil-trimetil-szilil-
-aminna1 kezeljük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1
órán át keverjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a
maradékot 10 ml benzollal azeotrop desztilláljuk. A maradékot
10 ml vízmentes metilén-dikloridban feloldjuk, -10°C-ra le-
hűtjük és 2 csepp dimetil-formamiddal és 268 mg /184 μ l,
2,11 mmól/ oxalil-kloriddal kezeljük. 15 perc múlva az olda-
tot szobahőmérsékletre melegítjük és még 50 percig keverjük.
Az oldószert lepároljuk, a sárga maradékot /foszfinil-klo-
ridát/ 10 ml benzollal azeotrop desztilláljuk és a maradé-
kot olajszivattyúval létesített vákuumban 30 percig szárít-
juk.

Közben 502 mg /1,13 mmól/ (E)-2-(4-fluor-fenil)-3-
-(2-jód-etenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-piridin 2 ml tetra-
hidrofuránnal készített oldatát 2 perc alatt 1,46 ml
/2,48 mmól/ 1,7 M pentános terc-butil-litium 6 ml tetra-
hidrofuránnal készített -78°C-os oldatához adjuk. Az elegyet
20 percig keverjük, majd -100°C-ra lehűtjük. A vinil-anion-
-oldatot 1 perc alatt a foszfinil-kloridát 10 ml tetrahydro-
furánnal készített, -100°C hőmérsékletű oldatához adjuk.

Vékonyréteg-kromatogram: $R_f = 0,29$ /aceton/hexán 1:2/.

-butánsav-metil-észter

241 mg /0,321 mmól/ (S,E)-3-[[[1,1-dimetil-etil]-
-difenil-szilil]-oxi]-4-[[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-
-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-bután-
sav-metil-észter 7 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát
96 mg /92 µl, 1,61 mmól/ ecetsavval és 963 µl/0,963 mmól/
1 M tetrahidrofurános tetra-n-butil-ammónium-fluoriddal
kezeljük. Az oldatot 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük,
majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük és
etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumot

sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így olajat kapunk, amit flash-kromatografálunk /Merck SiO₂, aceton/hexán 1:1, majd 100%-os aceton/. Szintelen olaj alakjában 124 mg /76%/ (S,E)-4-[²⁷[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észtert kapunk. Vékonyréteg-kromatogram: R_f = 0,29 /aceton/hexán 1:1/.

D. [3S,4(E)]-4-[2-[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-hidroxifoszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó

120 mg /0,234 mmól/ (S,E)-4-[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-metoxi-foszfinil]-butánsav-metil-észter 2 ml dioxánnal készített oldatát szobahőmérsékleten 0,9 ml /0,9 mmól/ 1 n litium-hidroxiddal kezeljük, és a reakciókeveréket 1,5 órán át argonatmoszférában 55°C-on tartjuk. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot HP-20 oszlopon kromatografáljuk, az eluálást egymás után 150 ml vízzel, 75 ml 25%-os vizes metanollal és 200 ml 50%-os vizes metanollal végezve. A szükséges frakciókat összeöntjük, bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük és liofilizáljuk. Fehér szilárd termék alakjában 108 mg /86%/ [3S,4(E)]-4-[2-[2-(4-fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-hidroxifoszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsót kapunk. Vékonyréteg kromatogram: R_f = 0,52 /izopropanol/ammónium-hidroxid/víz 7:2:1/.

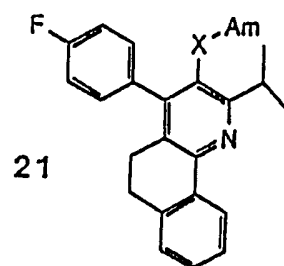
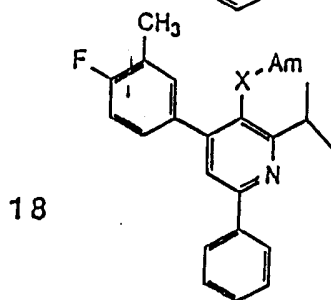
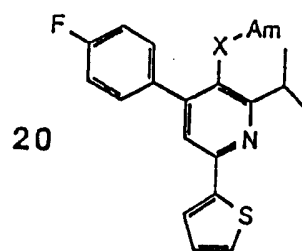
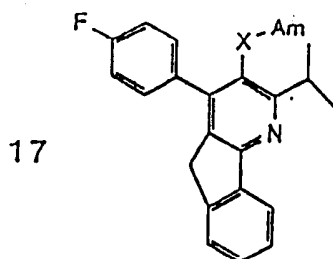
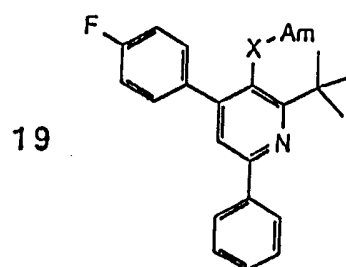
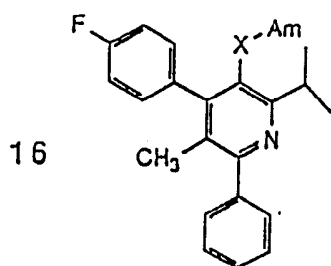
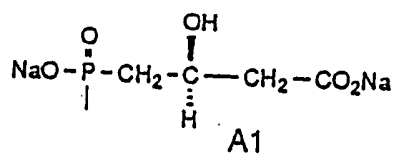
16-21. p é l d a

A fentiekben ismertetett és a példákban leírt eljárások szerint állítjuk elő az alábbi /I/ általános képletű vegyületeket is.

A 16-21. példa szerinti vegyületek képletében

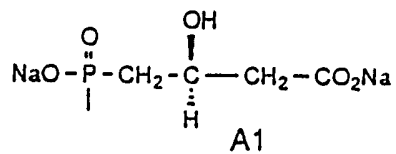
Am = A₁ és X = -C≡C-

Példa száma

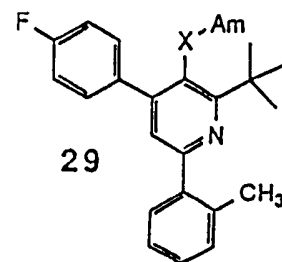
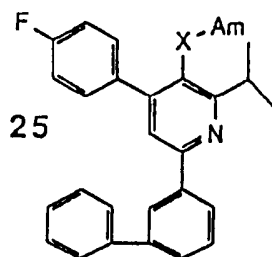
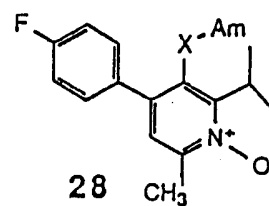
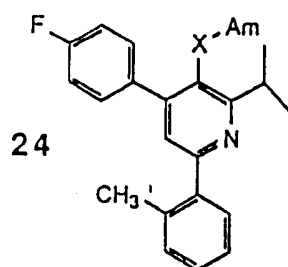
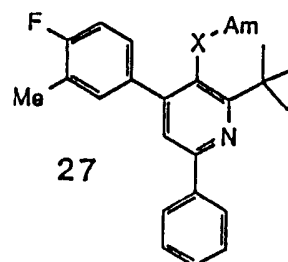
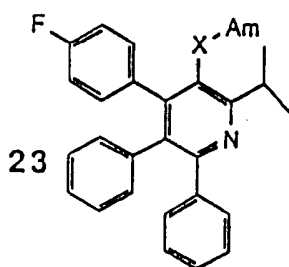
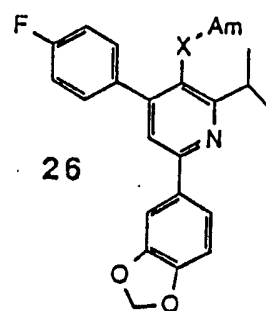
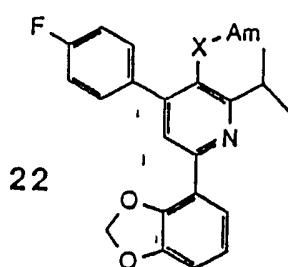


A 22-29. példa szerinti vegyületek képletében

Am = A₁ és X = -C≡C-

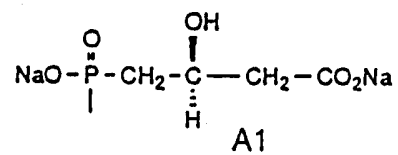


Példa száma

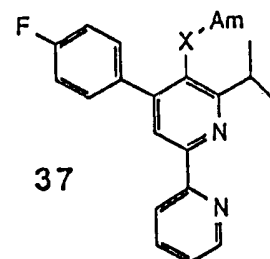
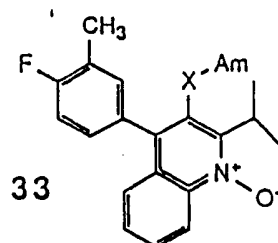
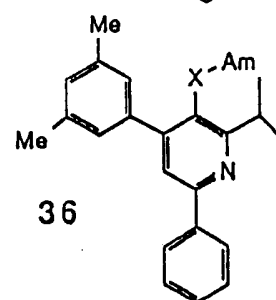
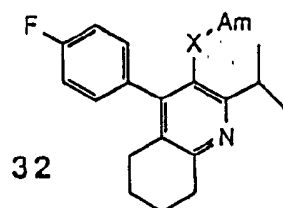
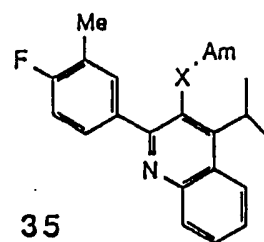
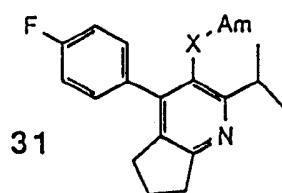
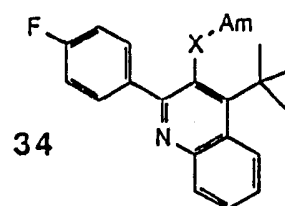
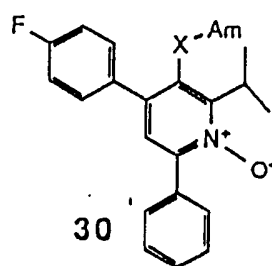


A 30-37. példa szerinti vegyületek képletében

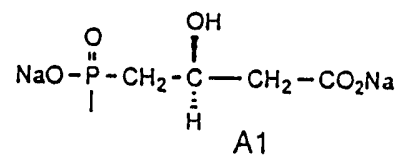
Am = A₁ és X = -C≡C-



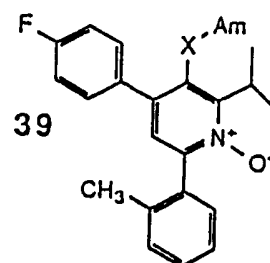
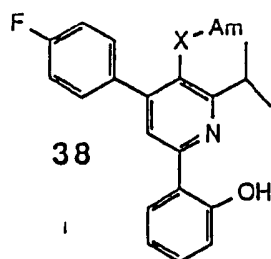
Példa száma



A 38. és 39. példa szerinti vegyületek képletében $Am = A_1$ és $X = -C \equiv C-$

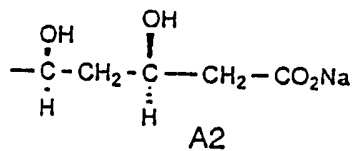


Példa száma

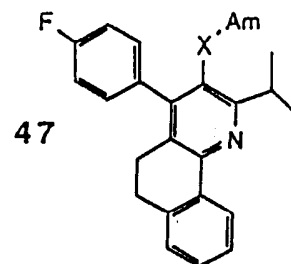
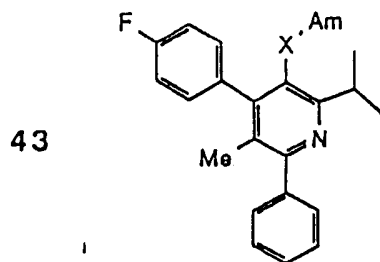
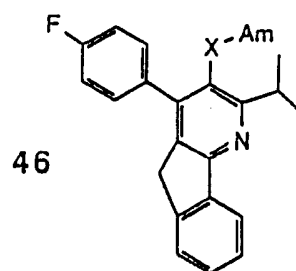
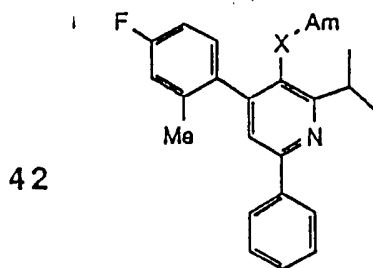
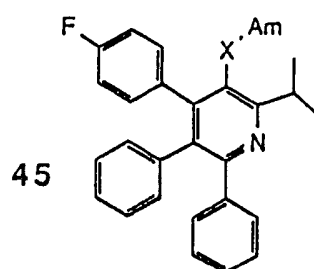
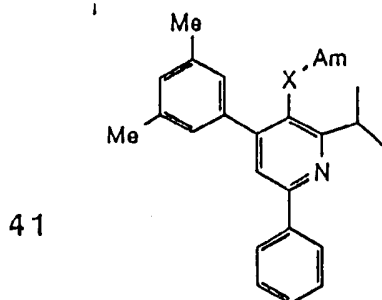
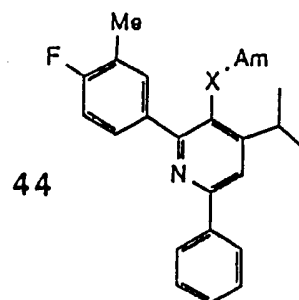
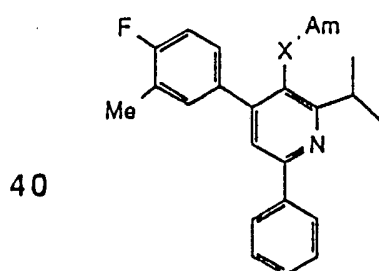


A 40-47. példa szerinti vegyületek képletében

Am = A₂ és X = -CH=CH- /E/

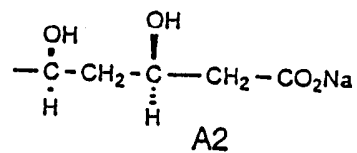


Példa száma

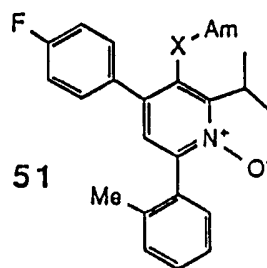
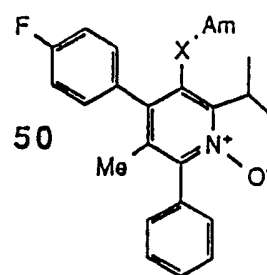
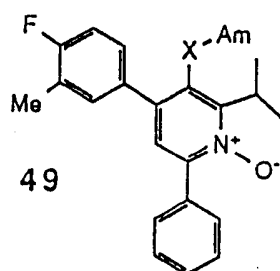
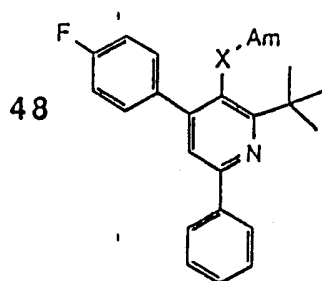


A 48-51. példa szerinti vegyületek képletében

Am = A₂ és X = -CH=CH- /E/



Példa száma



A fenti vegyületek IUPAC szerinti elnevezése
a következő:

16. (S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-5-metil-2-(1-metil-
-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-
-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;
17. (S)-4-[[[4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-5H-indeno-
-[1,2-b]-piridin-3-il]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-
-butánsav-dinátriumsó;
18. (S)-4-[[[4-(4-Fluor-3-metil-fenil)-2-(1-metil-etil)-
-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil-3-hidroxi-
-butánsav-dinátriumsó;
19. (S)-4-[[[2-(1,1-Dimetil-etil)-4-(4-fluor-fenil)-
-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-
-butánsav-dinátriumsó;
20. (S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-
-(2-tienil)-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-
-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;
21. (S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-5,6-dihidro-2-(1-metil-
-etil)-benzo[h]-kinolin-3-il]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-
hidroxi-butánsav-dinátriumsó;
22. (S)-4-[[[6-(1,3-Benzodioxol-4-il)-4-(4-fluor-fenil)-
-2-(1-metil-etil)-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-
-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;
23. (S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-5,6-di-
fenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-
-butánsav-dinátriumsó;

24. (S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-(2-metil-fenil)-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriúmsó;
25. (S)-4-[[[6-[[1,1'-Bifenil]-3-il]-4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriúmsó;
26. (S)-4-[[[6-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriúmsó;
27. (S)-4-[[[2-(1,1-Dimetil-etil)-1-(4-fluor-3-metil-fenil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriúmsó;
28. (S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-6-metil-2-(1-metil-etil)-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-1-oxid-dinátriúmsó;
29. (S)-4-[[[2-(1,1-Dimetil-etil)-4-(4-fluor-fenil)-6-(2-metil-fenil)-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriúmsó;
30. (S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-1-oxid-dinátriúmsó;
31. (S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-6,7-dihidro-2-(1-metil-etil)-5H-1-piridin-3-il]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriúmsó;
32. (S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriúmsó;

33. (S)-4-[[[4-(4-Fluor-3-metil-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-bután-sav-1-oxid-dinátriumsó;
34. (S)-4-[[[4-(1,1-Dimetil-etil)-2-(4-fluor-fenil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-bután-sav-dinátriumsó;
35. (S)-4-[[[2-(4-Fluor-3-metil-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-bután-sav-nátriumsó;
36. (S)-4-[[[4-(3,5-Dimetil-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;
37. (S)-4-[[[4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-(2-piridinil)-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;
38. (S)-4-[[[4-Fluor-fenil)-6-(2-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;
39. (S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-(2-metil-fenil)-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-1-oxid-dinátriumsó;
40. (3R, ~~5~~S, 6E)-7-[4-(4-Fluor-3-metil-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-mono-nátriumsó;
41. (3R, 5S, 6E)-7-[4-(3,5-Dimetil-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-mononátriumsó;

42. (3R,5S,6E)-7-[4-(4-Fluor-2-metil-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-heptán-sav-mononátriumsó
43. (3R,5S,6E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-5-metil-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-mono-nátriumsó;
44. (3R,5S,6E)-7-[2-(4-Fluor-metil-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-mono-nátriumsó;
45. (3R,5S,6E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-5,6-difenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-mono-nátriumsó;
46. (3R,5S,6E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-5H-indeno[1,2-b]-piridin-3-il]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-mono-nátriumsó;
47. (3R,5S,6E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-5,6-dihidro-2-(1-metil-etil)-benzo[h]-kinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-6-heptén-sav-mononátriumsó;
48. (3R,5S,6E)-7-[2-(1,1-Dimetil-etil)-4-(4-fluor-fenil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-mononátriumsó;
49. (3R,5S,6E)-7-[4-Fluor-3-metil-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-1-oxid-mono-nátriumsó;
50. (3R,5S,6E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-5-metil-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-1-oxid-mononátriumsó;

51. (3R,5S,6E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-(2-metil-fenil)-3-piridinil-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-1-oxid-mononátriumsó.

A szövegben előforduló rövidítések jelentése a következő:

DIBAL-H	diizobutil-aluminium-hidrid
LDA	litium-diizopropil-amid
LiTMP	litium-tetrametil-piperidin
LiN/TMS/ ₂	litium-bisz/trimetil-szilil/-amid
DMSO	dimetil-szulfoxid
AIBN	α, α' -aza-izobutiril-nitril
ClSi/t-butyl/Ph ₂	terc-butyl-difenil-szilil-klorid
ClSi/t-butyl/Me ₂	terc-butyl-dimetil-szilil-klorid
ClSiPh ₃	trifenil-szilil-klorid

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az /I/ általános képletű piridin vagy kinolinszerkezetet tartalmazó vegyületek és sóik előállítására - a képletben

R^1 , R^2 , R^3 és R^4 azonos vagy különböző csoportok, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, rövidszénláncu alkil-, aril-, szubsztituált aril- vagy aralkil- vagy aralkoxicsoport, és

n O vagy 1,

és ezek a szerkezetek megfelelő összekötő résszel /X/ kapcsolódnak a HMG-t megkötő oldallánc-csoporthoz /Am/; vagy

R^3 és R^4 együtt $-\text{CH}=\text{CH}/_2-$ csoport vagy egy $-\text{CH}_2/_p-$ vagy /a/ általános képletű csoport /a képletekben $p=3-5$, $q=0-3$ és $r=0-3$ /, kivéve ha $A_m=A_2$ /3. igénypont/, ekkor R^3 és R^4 jelentése más, mint $-\text{CH}=\text{CH}/_2-$;

azzal jellemezve, hogy

a/ azoknak az /I/ általános képletű vegyületeknek az előállítására, amelyek képletében $A_m = A_2$ és $X = -\text{CH}=\text{CH}-$ vagy $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

egy /12/ általános képletű aldehidet - a képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 a tárgyi kör szerinti jelentésük - cisz-1-etoxi-2-litioetilénnel reagáltatunk, majd savval kezelve egy /13/ általános képletű enalt képezünk, ezt metil-

-acetoacetát-dianionnal kondenzálva egy /14/ általános képletű vegyületet állítunk elő, ezt a vegyületet katalizátor jelenlétében trialkil-boránnal és egy redukálószerrel sztereoszelektíven redukálva /15/ általános képletű vegyületet képezünk, a /15/ vegyületet /16/ általános képletű vegyületté elszappanosítjuk vagy katalizátor jelenlétében előbb egy /17/ általános képletű vegyületté hidrogénezzük és ezt egy /18/ általános képletű vegyületté elszappanosítjuk;

b/ azoknak az /I/ általános képletű foszfinsav-származékoknak előállítására, amelyek képletében $A_m = A_1$ és $X = -C\equiv C-$, illetve $-CH_2CH_2-$,

egy /12/ általános képletű aldehidet - a képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 a tárgyi kör szerinti jelentésűek - széntetrabromiddal¹ és trifenil-foszfinnal reagáltatva egy /19/ általános képletű dibromidot állítunk elő és ezt a vegyületet alkil-lítium-reagenssel /20/ általános képletű vegyületté alakítjuk vagy a /20/ általános képletű vegyületet dimetil-diazo-metil-foszfonát és kálium-butilát alkalmazásával közvetlenül a /12/ általános képletű aldehiddől képezzük, azután a /20/ vegyületet fémvegyülettel, majd a /21/ képletű királis foszfonokloridáttal kezeljük és az így kapott /22/ általános képletű vegyületet deszililezve állítunk elő egy /23/ általános képletű vegyületet, ezt /24/ általános képletű vegyületté elszappanosítjuk vagy katalizátor jelenlétében hidrogénezzük, és az így kapott /25/ általános képletű vegyületet /26/ általános képletű vegyületté elszappanosítjuk;

- c/ azoknak az /I/ általános képletű vegyületeknek az előállítására, amelyek képletében $A_m = A_1$ és $X = -CH=CH-$, egy /20/ általános képletű acetilént - a képletben R^1, R^2, R^3 és R^4 a tárgyi kör szerinti jelentésűek - α, α' -aza-izobutiril-nitril jelenlétében tributil-ón-hidriddel kezelünk, így egy /27/ általános képletű transz-vinil-sztannánt kapunk, amit jóddal kezelve /28/ általános képletű vegyületté alakítunk, utóbbit fémvegyülettel kezelve a megfelelő vinil-aniont kapjuk, amit a /21/ képletű foszfonokloridáttal /29/ általános képletű vegyületté alakítunk, a /29/ vegyületet deszililezzük, így egy /30/ általános képletű vegyülethez jutunk és ezt /31/ általános képletű vegyületté elszappanosítjuk.
- d/ azoknak az /I/ általános képletű vegyületeknek az előállítására, amelyek képletében $A_m = A_2$, $X = -CH=CH-$ és $n=1$, egy /15/ általános képletű vegyületet - a képletben R^1, R^2, R^3 és R^4 a tárgyi kör szerinti jelentésűek - bisz-szililezünk, az így kapott /32/ általános képletű vegyületet oxidálószerrel kezelve /33/ általános képletű N-oxidot állítunk elő, amit deszililezve egy /34/ általános képletű vegyületet, majd ezt elszappanosítva egy /35/ általános képletű vegyületet képezünk.
- e/ azoknak az /I/ általános képletű vegyületeknek az előállítására, amelyek képletében $A_m = A_2$, $X = -CH_2CH_2-$ és $n=1$,

egy /17/ általános képletű vegyületet - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , és R^4 a tárgyi kör szerinti jelentésűek - oxidálunk és elszappanosítunk; vagy

f/ azoknak az /I/ általános képletű vegyületeknek az előállítására, amelyek képletében $A_m = A_1$ és $n=1$,

egy /38/ általános képletű vegyületet - a képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 a tárgyi kör szerinti jelentésűek - oxidálószerrel kezelve egy /39/ általános képletű N-oxidot állítunk elő és ezt /40/ általános képletű vegyületté elszappanosítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületeket állítunk elő, amelyek képletében az A_m oldallánc dihidroxi-savcsoport vagy ennek sója.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületeket állítunk elő, amelyek képletében A_m egy /A₂/ általános képletű dihidroxi-savcsoport - a képletben R_1 hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport és R_2 hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport - szabad savformában vagy fiziológiásan elfogadható és hidrolizálható észter vagy δ -lakton vagy alkálifémsóion vagy alkáliföldfémsóion formájában.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületeket állítunk elő, amelyek képletében az A_m oldallánc foszfinsavcsoport vagy ennek sója.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületeket állítunk elő, amelyek képletében Am egy $/A_1/$ általános képletű foszfinsavcsoport, ebben a képletben R és R_2 egymástól függetlenül hidrogénatom, rövidszénláncu alkilcsoport, alkálifémion vagy alkáliföldfémion és R_1 hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport.

6. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületeket állítunk elő, amelyek képletében az X összekötő rész $-/CH_2/a-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$ vagy $-CH_2O-$ /amelynél az oxigénatom az aromás részhez kapcsolódik/ és a 1-3 szénatomot jelent.

7. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületeket állítunk elő, amelyek képletében az X összekötő rész $-/CH_2/a-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$ vagy $-CH_2O-$ /amelynél az oxigénatom a foszforatomhoz vagy az aromás részhez kapcsolódik/ és a 1-3 szénatomot jelent.

8. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületeket állítunk elő, amelyek képletében X jelentése transz- $CH=CH-$.

9. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületeket állítunk elő, amelyek képletében X jelentése cisz- $CH=CH-$.

10. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületeket állítunk elő, amelyek képletében X jelentése transz- $CH=CH-$.

11. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületeket állítunk elő, amelyek képletében X jelentése cis-CH=CH- .

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a következő vegyületeket állítjuk elő:

$(3R^x, 5S^x, 6E)$ -7-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-monolitium-só;

$(3R^x, 5S^x, 6E)$ -7-[4-(4-Fluor-fenil)-2-metil-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-monolitiumsó;

$(3R^x, 5S^x, 6E)$ -7-[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-monolitiumsó;

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó;

(S)-4-[[[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó;

(S)-4-[[2-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó;

(S,E)-4-[[2-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó;

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó;

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-N-oxid-dilitiumsó;

[3S, 4(E)]-4-[[2-[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó;

[3S, 4(E)]-4-[[2-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó;

(S)-4-[[[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-l-oxid-dilitiumsó;

[3S, 4(E)]-4-[[2-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-l-oxid-dilitiumsó;

(S)-4-[[[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó;

[3S, 4(E)]-4-[[2-[2-(4-Fluor-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etenil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dilitiumsó;

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-5-metil-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;

(S)-4-[[[4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-5H-inden-4,2-b]-piridin-3-il]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-3-metil-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;

(S)-4-[[[2-(1,1-Dimetil-etil)-4-(4-fluor-fenil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-(2-tienil)-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-5,6-dihidro-2-(1-metil-etil)-benzo[h]-kinolin-3-il]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;

(S)-4-[[[6-(1,3-Benzodioxol-4-il)-4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-5,6-difenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxifoszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metiletil)-6-(2-metil-fenil)-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;

(S)-4-[[[6-[[1,1'-Bifenil]-3-il]-4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;

(S)-4-[[[6-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-(4-fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;

(S)-4-[[[2-(1,1-Dimetil-etil)-1-(4-fluor-3-metil-fenil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-6-metil-2-(1-metil-etil)-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-1-oxid-dinátriumsó;

(S)-4-[[[2-(1,1-Dimetil-etil)-4-(4-fluor-fenil)-6-(2-metil-fenil)-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-1-oxid-dinátriumsó;

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-6,7-dihidro-2-(1-metil-etil)-5H-1-piridin-3-il]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-3-metil-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-1-oxid-dinátriumsó;

(S)-4-[[[4-(1,1-Dimetil-etil)-2-(4-fluor-fenil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;

(S)-4-[[[2-(4-Fluor-3-metil-fenil)-4-(1-metil-etil)-3-kinolinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-nátriumsó;

(S)-4-[[[4-(3,5-Dimetil-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;

(S)-4-[[[4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-(2-piridinil)-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;

(S)-4-[[[4-Fluor-fenil)-6-(2-hidroxi-fenil)-2-(1-metil-etil)-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-dinátriumsó;

(S)-4-[[[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-(2-metil-fenil)-3-piridinil]-etinil]-hidroxi-foszfinil]-3-hidroxi-butánsav-1-oxid-dinátriumsó;

(3R,5S,6E)-7-[4-(4-Fluor-3-metil-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-mononátriumsó;

(3R,5S,6E)-7-[4-(3,5-Dimetil-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-mononátriumsó;

(3R,5S,6E)-7-[4-(4-Fluor-2-metil-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-mononátriumsó;

(3R,5S,6E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-5-metil-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-mononátriumsó;

(3R,5S,6E)-7-[2-(4-Fluor-metil-fenil)-4-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-mononátriumsó;

(3R,5S,6E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-5,6-difenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-mononátrium-só;

(3R,5S,6E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-5H-indeno[1,2-b]-piridin-3-il]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-mononátriumsó;

(3R,5S,6E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-5,6-dihidro-2-(1-metil-etil)-benzo[h]-kinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-mononátriumsó;

(3R,5S,6E)-7-[2-(1,1-Dimetil-etil)-4-(4-fluor-fenil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-mononátrium-só;

(3R,5S,6E)-7-[4-Fluor-3-metilfenil]-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-1-oxid-mononátriumsó;

(3R,5S,6E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-5-metil-2-(1-metil-etil)-6-fenil-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-1-oxid-mononátriumsó;

(3R,5S,6E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-2-(1-metil-etil)-6-(2-metil-fenil)-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-hepténsav-1-oxid-mononátriumsó.

13. Eljárás az /I/ általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó, hipokoleszterinémiás és hipo-lipidémiás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerint előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt gyógyszerkészítménnyé

feldolgozzuk.

14. Eljárás a koleszterin-bioszintézis gátlására, azzal jellemezve, hogy az ilyen kezelést igénylő betegnek egy 1. igénypont szerinti vegyület koleszterin-bioszintézist gátló hatásos mennyiségét beadjuk.

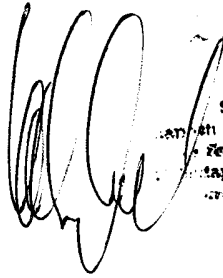
+ Kégy 272

3-7

A Squibb and Sons, Inc.

helyett

a meghatalmazott


S.G. & K.
Nemzeti Ügyvédi
Szabócska
Budapest, Deák u. 10.
T. 153-0739, 131/4900

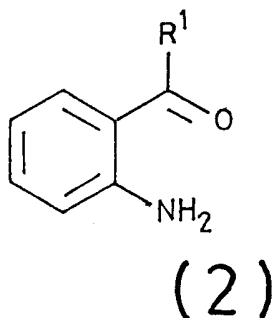
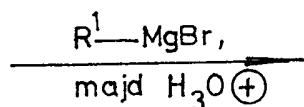
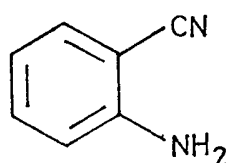
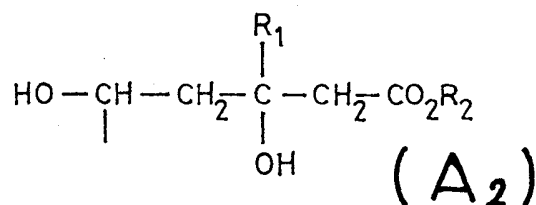
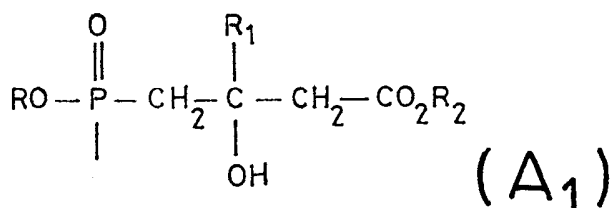
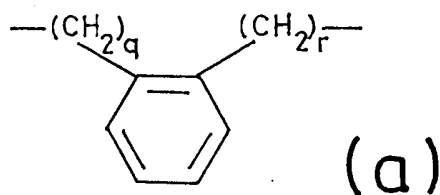
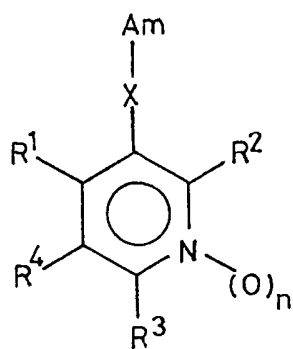
4426/89

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

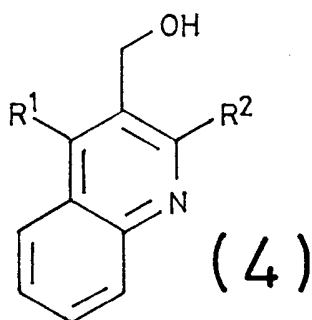
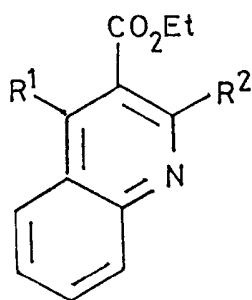
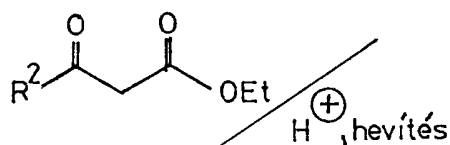
52479--

50.059 / BE

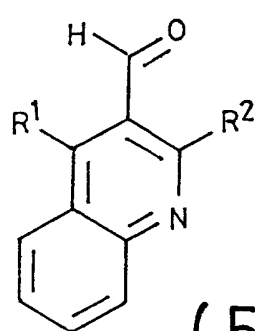
7 / 1



[A]



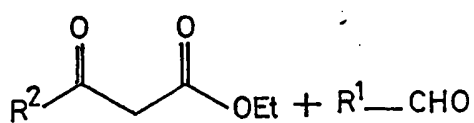
(3)



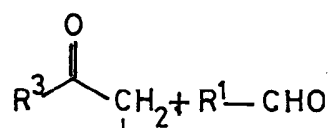
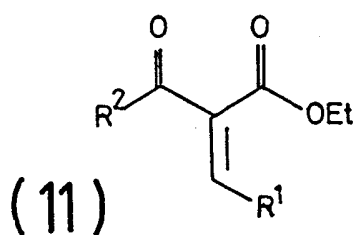
(5)

oxidálószer

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

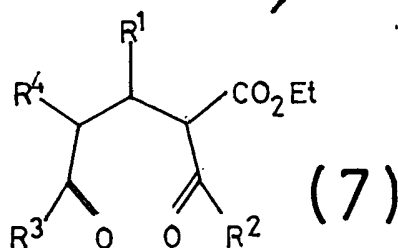
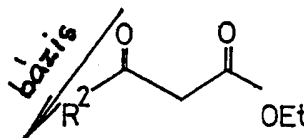
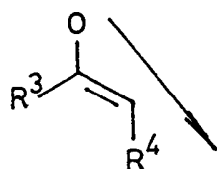
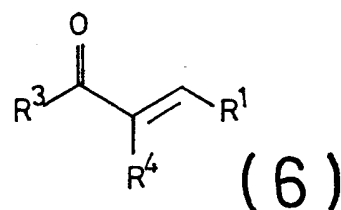


piperdin
HOAc
oldószer

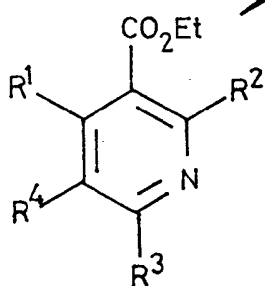


bázis
v.
sav

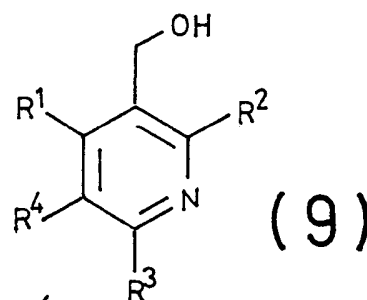
[B]



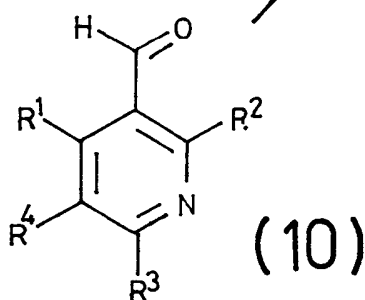
NH_2OH
v.
 NH_4OAc
 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$

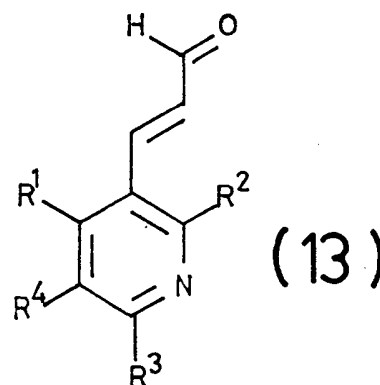
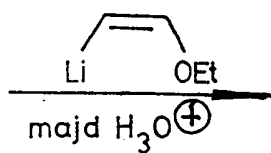
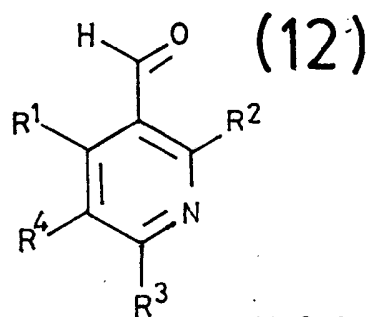


redukálószer

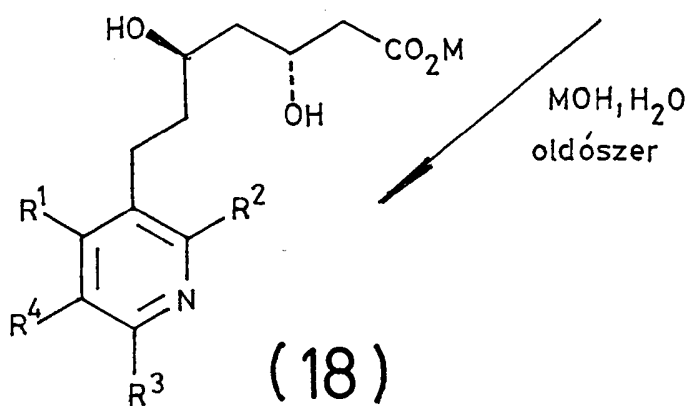
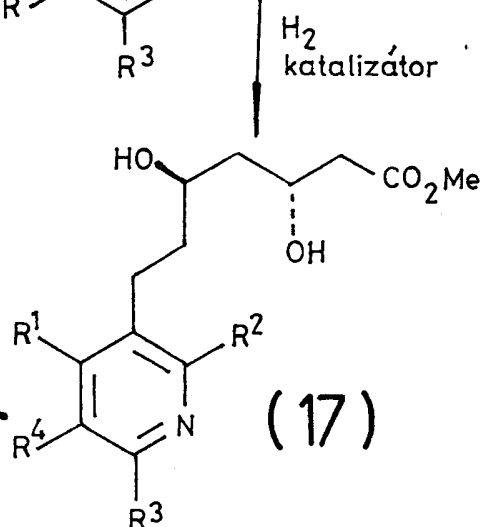
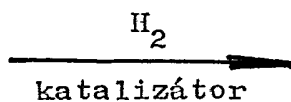
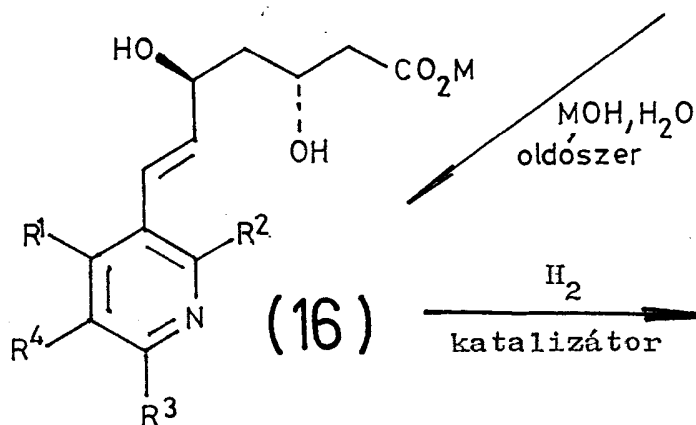
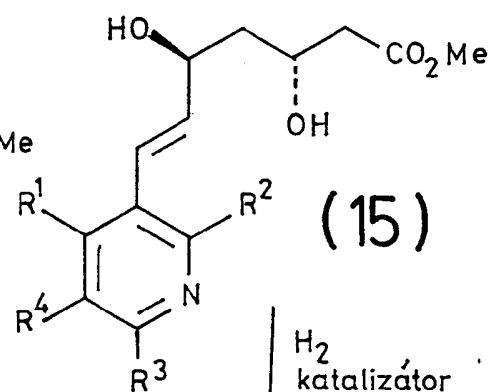
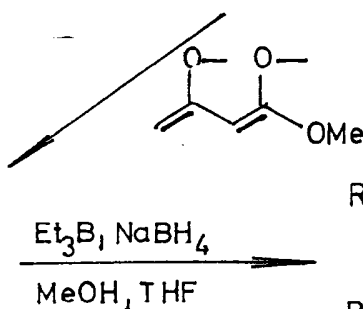
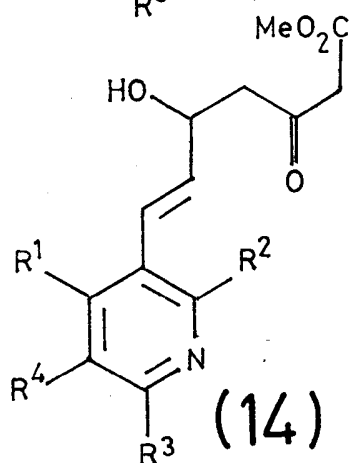


oxidálószer

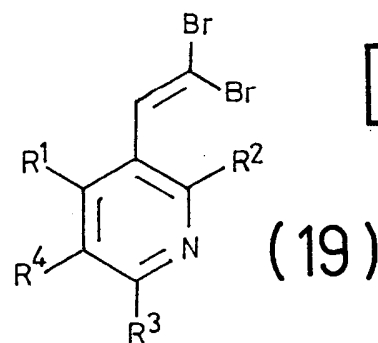
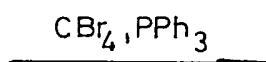
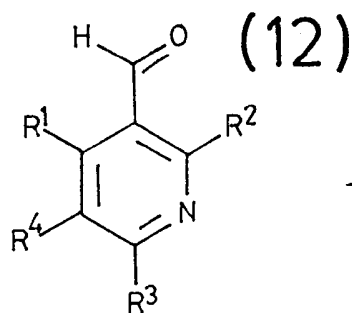




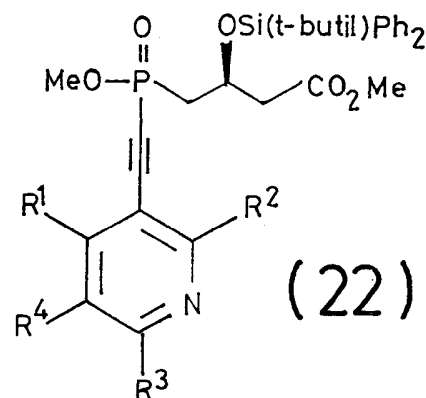
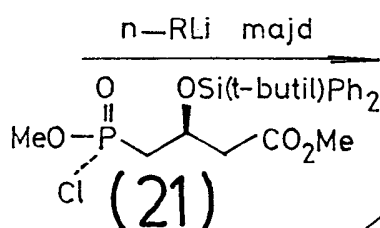
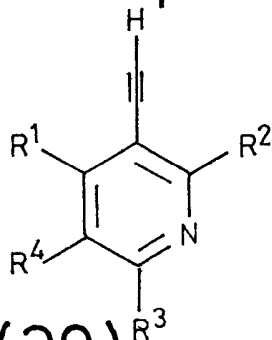
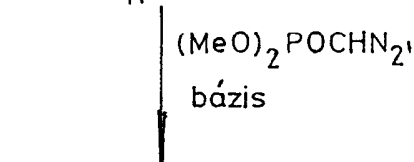
[c]



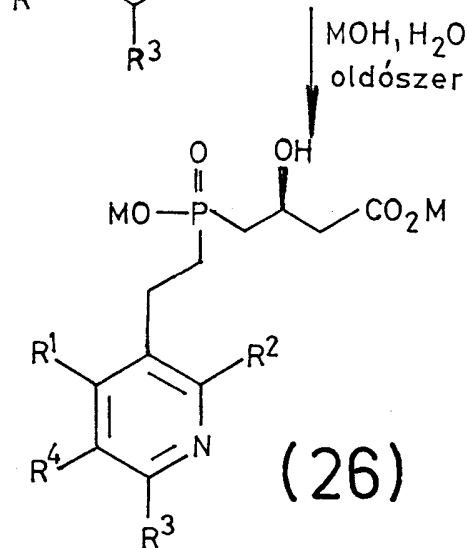
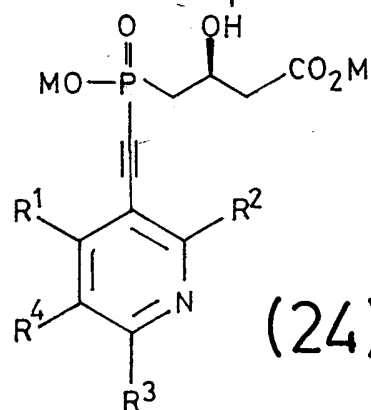
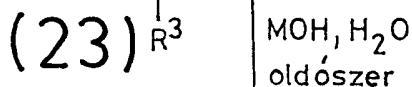
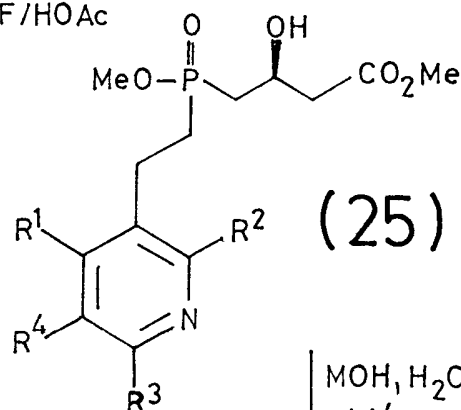
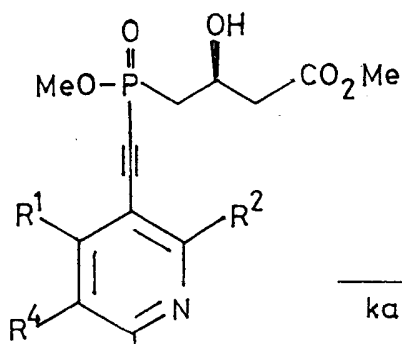
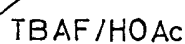
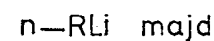
$\xrightarrow[\text{oldószer}]{\text{MOH, H}_2\text{O}}$

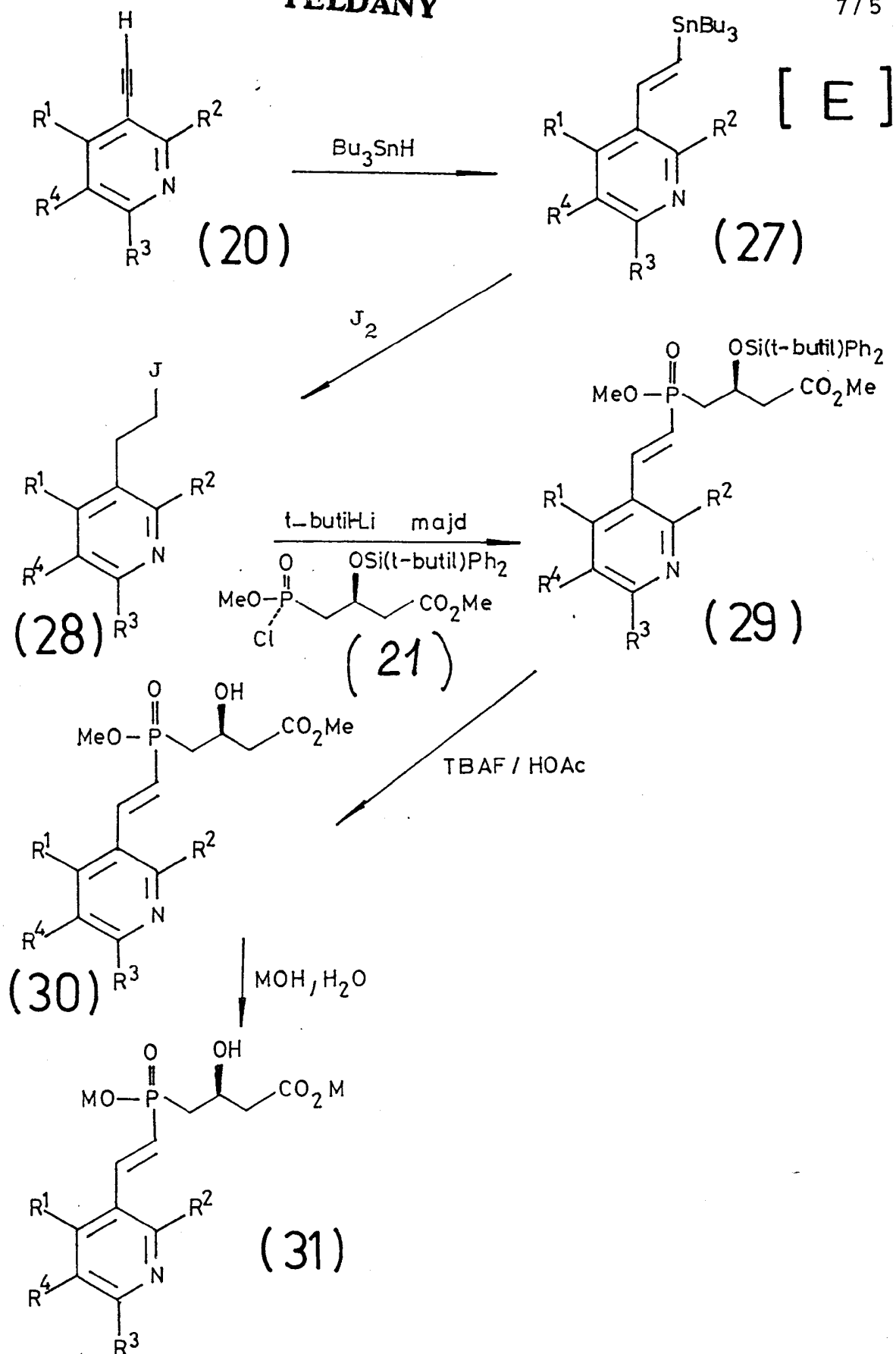


[D]



(20)





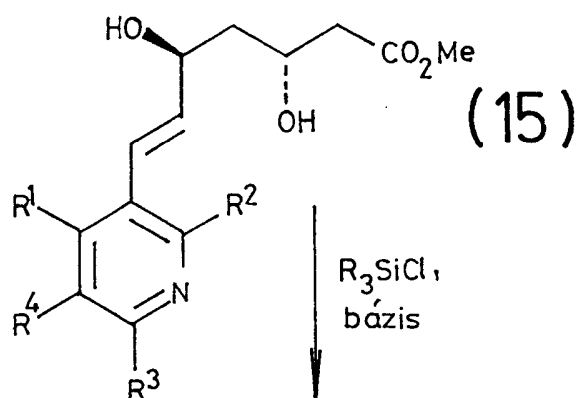
4426/89

9032

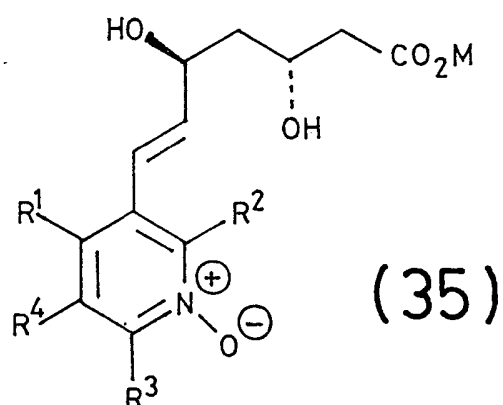
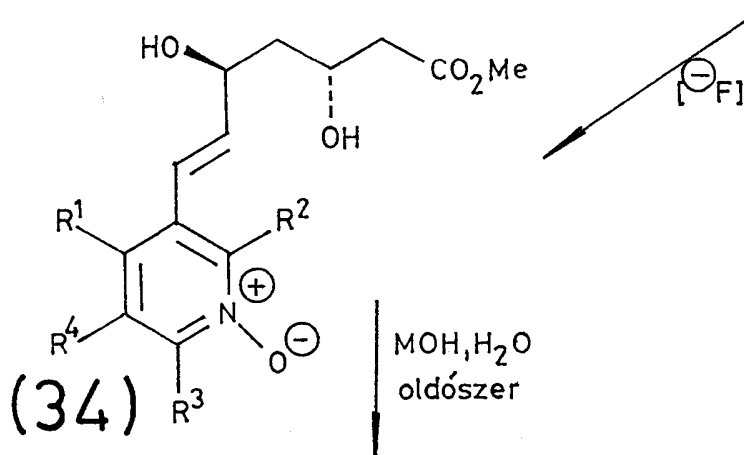
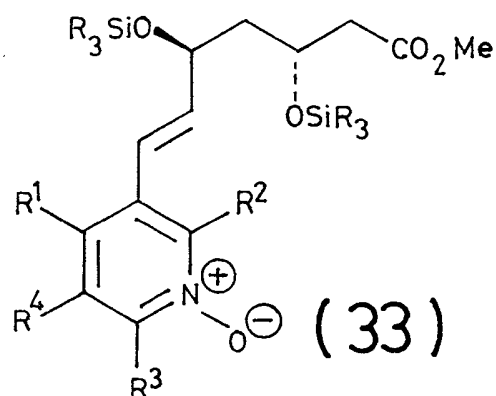
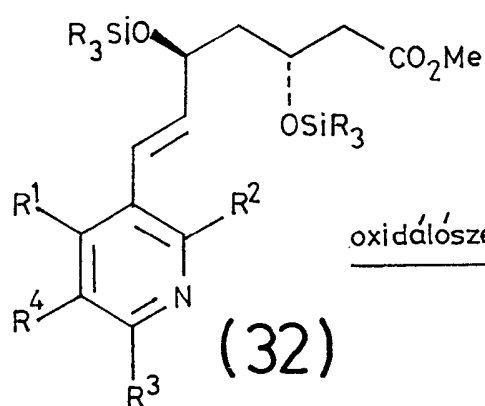
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

50.059 / BE

7 / 6



[F]



S.B.G. & K.
 Budapesti Nemzetközi Ügyvédi
 és Szakértői Iroda
 1067 Budapest, Dohánybázis u. 10.
 Telefon: 196-3733, 191-4280

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY