



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) NR. 155491

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 309/30, C 07 C 59/48

(83)

(21) Patentsøknad nr. 802431

(22) Inngivelsesdag 14.08.80

(24) Løpedag 14.08.80

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver MERCK & CO. INC.,
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ,
USA.

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreforingsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 18.02.81

(44) Utlegningsdag 29.12.86

(72) Oppfinner

ALVIN K. WILLARD, Lansdale, PA,
FREDERICK C. NOVELLO, Berwyn, PA,
WILLIAM F. HOFFMAN, Lansdale, PA,
EDWARD J. CRAGOE, JR., Lansdale, PA,
USA.

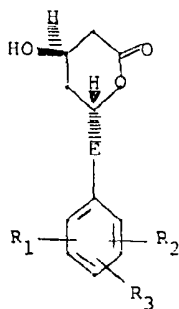
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 17.08.79, USA, nr. 67574.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE VED FREMSTILLING AV TERAPEUTISK
AKTIVE, SUBSTITUERTE 4-HYDROXYTETRAHYDROPYRAN-2-ONER.

(57) Sammendrag

Fremstilling av:



hvor

E er en direkte binding, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- eller -CH=CH-;

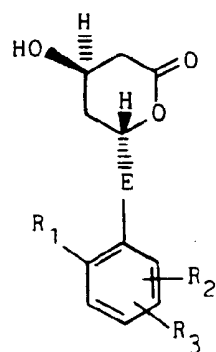
R₁, R₂ og R₃ er hver valgt fra H, halogen, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-halogenalkyl, fenyl, fenyl substituert med halogen, C₁₋₄-alkoxy, C₂₋₈-alkanoyloxy, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-halogenalkyl, eller OR₄ hvor R₄ er H, C₂₋₈-alkanoyl, benzoyl, fenyl, halogenfenyl, fenyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₉-alkyl, cinnamyl, C₁₋₄-halogenalkyl, allyl, cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, adamantyl-C₁₋₃-alkyl eller substituert fenyl-C₁₋₃-alkyl i hver av hvilke substituentene er valgt fra halogen, C₁₋₄-alkoxy, C₁₋₄-alkyl, eller C₁₋₄-halogenalkyl;

og de tilsvarende dihydroksysyrer i hvilke lactonringen er hydrolytisk åpnet, og de farmasøytisk godtagbare salter av de nevnte dihydroksysyrer, og de lavere alkyl- og fenyl-, dimethylamino- eller acetyl-amino-substituerte lavere alkylestere av de nevnte dihydroksysyrer; idet alle de nevnte forbindelser er 4-R-enantiomeren av trans-racematet hvis struktur er vist ovenfor.

Disse forbindelser er sterke inhibitorer av kolesterolsyntesen av enzymet hydroxymethyl-glutaryl-coenzym A-reduktase.

(56) Anførte publikasjoner BRD (DE) off.skrift nr. 2822848,
USA (US) patent nr. 3522245.
Liebig's Annalen der Chemie: (1979), p. 484-91.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av generell formel



hvor

E er $-\text{CH}=\text{CH}-$ eller $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

R_1 er fenyl substituert med halogen og/eller C_{1-4} -alkyl, eller OR_4 hvor R_4 er fenyl- C_{1-3} -alkyl, usubstituert eller substituert med halogen,

R_2 og R_3 er uavhengig hydrogen, halogen eller C_{1-4} -alkyl, og de tilsvarende dihydroxysyrer resulterende fra hydrolytisk åpning av lactonringen, og farmasøytisk akseptable salter av angitte syrer, eller de lavere alkyl-, fenyl-, dimethylamino- eller acetylamino-substituerte lavere alkylestere av angitte dihydroxysyrer, idet alle forbindelser er 4-R-enantiomerer av trans-racematet med den ovenfor angitte struktur.

En foretrukken gruppe av forbindelser av generell formel I er de hvor

E er $-\text{CH}=\text{CH}-$ eller $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

R_1 er halogenfenyl- C_{1-3} -alkoxy eller halogenfenyl,

R_2 er halogen i 2-stilling,

R_3 er halogen i 4-stilling,

eller de tilsvarende dihydroxysyrer resulterende fra den hydrolytiske åpning av lactonringen, og farmasøytisk akseptable salter av angitte syrer, eller lavere alkyl-, fenyl-, dimethylamino- eller acetylamino-substituerte lavere alkylestere av angitte dihydroxysyrer;

idet alle forbindelser er 4-R-enantiomeren av trans-racematet med den ovenfor angitte struktur og

E er $-\text{CH}=\text{CH}-$,

R₁ er fluorfenyl,

5 R₂ er halogen i 2-stilling,

R₃ er halogen i 4-stilling,

eller de tilsvarende dihydroxysyrer resulterende fra hydrolytisk åpning av lactonringen,

og farmasøytisk akseptable salter av angitte syrer, eller

10 laverø alkyl- og fenyl-, dimethylamino- eller acetylamino-substituerte lavere alkylestere av angitte dihydroxysyrer; idet alle forbindelser er 4-R-enantiomeren av trans-racematet med den ovenfor angitte struktur.

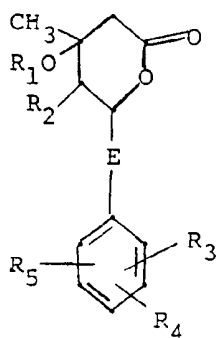
Forbindelsene hvor R₁ er halogenfenyl, særlig fluorfenyl og klorfenyl, er særlig foretrukne.

15 Betegnelsen 4 R med hensyn til disse forbindelser indikerer at den absolutte konfigurasjon i rommet ved 4-carbonet av pyranonringen antas å være Rectus (R) serien. Alle fremstilte forbindelser har vist seg å være høyre-dreie.

20 Det er kjent at visse mevalonatderivater inhiberer biosyntesen av kolesterol, jfr. F.M. Singer, et al., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 102, 270 (1959) og F.H. Hulcher, Arch. Biochem. Biophys. 146, 422 (1971). Men tross alt har 25 aktiviteten av disse kjente forbindelser ikke alltid vist seg å være tilfredsstillende, dvs. å ha praktisk anvendelse.

US patenter 4 049 495, 4 137 322 og 3 983 140 angår fremstillingen av et fermenteringsprodukt som er temmelig 30 aktivt til å inhibere kolesterol-biosyntese. Dette naturprodukt, nu kalt compactin, ble av Brown et al., (J. Chem. Soc. Perkin I, 1165 (1976)) angitt å ha en kompleks mevalonolactonstruktur. Den lave produksjonshastighet fra fermenteringsvæsker synes imidlertid å begrense forsyningen av dette naturprodukt.

35 Belgisk patent 867 421 angår en gruppe syntetiske forbindelser med den generiske formel:



II

hvor E er en direkte binding, en C₁₋₃-alkylenbro eller en
vinylenbro, og de forskjellige R'er representerer en rekke
substituenter.

Aktiviteten angitt i det belgiske patent, er mindre enn
1% av den for compactin.

Det har vist seg at enantiomerene av trans-forbindelsene
med formel I som har en 4 R-konfigurasjon i tetrahydropyran-
enheten, særlig de som har et 2,4,6-trisubstitusjonsmønster
på den aromatiske ring, er uventet sterke inhibitorer av
cholesterol-biosyntese, som nærmer seg eller overgår
størrelsesordenen for compactin.

Skjønt forbindelsene med formel I i hvilke A er methyl,
er 4 R-enantiomerer av trans-racemater av forbindelsene som
er angitt i det belgiske patent, viser patentet ingen
erkjennelse av stereokjemien av disse forbindelser, og slett
ikke det forhold at en uventet stor forbedring i aktiviteten
ville oppnåes ved separasjon av cis- og trans-racematene og
sistnevntes spaltning, særlig når den foretrukne 2,4,6-
trisubstitusjon forekommer i fenylringen. Det har imidlertid
vist seg at 4 R-enantiomerene av trans-racematene svarende
til formel I, spesielt inhiberer med høy styrke aktiviteten
av 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A reduktase, som er
kjent for å være det hastighetsbegrensende enzym i prosessen
for biosyntese av kolesterol.

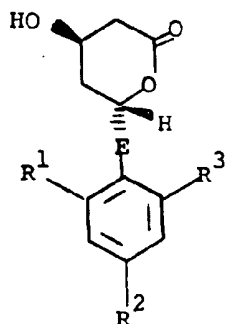
Den inhiberende aktivitet av disse forbindelser for biosyntesen av kolesterol har vært målt ved to metoder. Forsøksmetode A har vært utført in vitro ved metoden til H.J. Knauss, et al., J. Biol. Chem., 234, 2835 (1959), og aktiviteten ble uttrykt som den molare konsentrasjon $IC_{50}(M)$ nødvendig for å inhibere 50% av den enzymatiske aktivitet. Forsøksmetode B var metoden ifølge A. A. Kandutsch, et al., J. Biol. Chem., 248, 8403 (1973) for å måle mengden av ^{14}C -kolesterol-biosyntese fra eddiksyre- ^{14}C i mus L-celler. Aktiviteten er uttrykt for inhibering av 50% av biosyntesen av kolesterol.

Resultatene erholdt ved de to bestemmelser, som angitt i det nevnte belgiske patent, viser IC_{50} -verdier på 10^{-4} til 10^{-6} i begge prøver. Den minste 50% effektive dose angitt er ca. 4×10^{-6} , mens verdien for compactin, i de samme prøver, er ca. $0,8 \times 10^{-8}$. Det har vist seg at den inhiberende styrke øker sterkt ved slik isomeradskillelse, særlig når dette er kombinert med et optimalt valg av en 2,4,6-anordning av R_1 , R_2 og R_3 i fenylingen (dvs. valg av R_1 og R_2 2,4-diklor og R_3 som 6-fenoxy eller fenylalkoxy), særlig med et halogen (fortrinnsvis fluor) på 6-fenoxy- eller fenylalkoxygruppen. Således gir (+)-trans-enantiomeren av 6-[2-(2,4-diklor-6-fenylmethoxyfenyl)-ethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on (eksempel 5) (en foretrukken fremgangsmåteforbindelse) en IC_{50} på $6,8 \times 10^{-8}$ i prøven ifølge metode A. En enda sterkere og foretrukken forbindelse som fremstilles ifølge oppfinnelsen, (+)-trans-enantiomeren av (+)-(E)-(3R*,5S*)-7-(3,5-diklor-4'-fluor-[1,1'-bifenyl]-2-yl)-3,5-dihydroxy-6-heptensyre-ammoniums salt (eksempel 12), gir en IC_{50} på ca. $2,8 \times 10^{-9}$, en styrke større enn den for compactin, produktet beskrevet i de ovennevnte US patenter, når de to forbindelser prøves som natriumsaltene av deres tilsvarende hydroxysyreformer.

Den etterfølgende tabell angir den inhiberende styrke av enkelte forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen.

155491

5

Styrke av forbindelsene som HMG-CoA reduktale inhibitorer

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>E</u>	<u>Styrke i forhold til Compac- tin = 100</u>
L-641,061 Benzyloxy	Cl	Cl	-CH=CH-	14
L-641,336 Benzyloxy	Cl	Cl	-CH ₂ -CH ₂ -	18
L-641,831 4-fluorbenzyloxy	Cl	Cl	-CH=CH-	13
L-642,236 4-fluorbenzyloxy (+)- <u>trans</u>	Cl	Cl	-CH=CH-	77
L-642,176 2-fluorbenzyloxy	Cl	Cl	-CH ₂ -CH ₂ -	10
L-642,163 3-fluorbenzyloxy	Cl	Cl	-CH ₂ -CH ₂	8
L-642,177 2,4-difluorbenzyloxy	Cl	Cl	-CH=CH-	7.5
L-643,364 4- klorbenzyloxy	Cl	Cl	-CH=CH-	1.7
L-642,168 2,3,4,5,6-penta- fluor benzyloxy	Cl	Cl	-CH=CH-	2.3

Utprøvingene ble utført ved en modifikasjon av metoden beskrevet av Beg et al. 177 FEBS Letters, 80, 123-129, under anvendelse av enzymer fremstilt som beskrevet av Kleinsek et al., 1977, Proc. Nat. Acad. Sci., 74, 1431-1435.

155491

6

Fremgangsmåten ved fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er illustrert i prosesskjemaene.

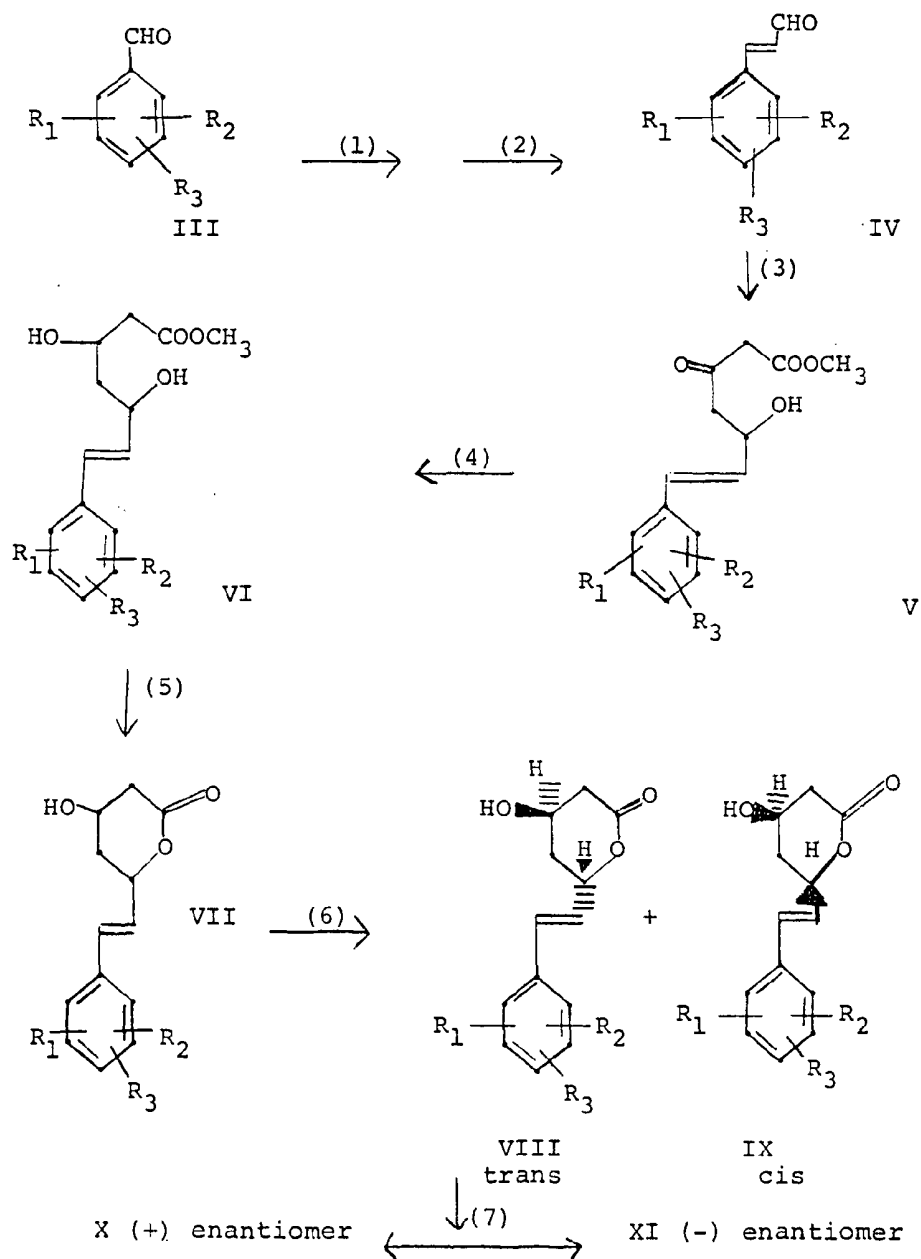
5 Prosesskjema I viser den generelle plan for fremstilling av forbindelser med en vinylenbro mellom lactonet og benzenringene. Et utgangsbenzaldehyd overføres til det tilsvarende cinnamaldehyd (dette danner brogruppen), og dette underkastes en aldolreaksjon for å bygge opp en hydroxy-ketoester fra den endestilte aldehydgruppe. Reduksjon av
10 hydroxy-ketoesteren gir dihydroxyesteren som ved lactonisering gir lactonet. Lactonet skilles så kromatografisk i sine cis- og trans-racemater, og sistnevnte racemat spaltes for å gi den ønskede 4 R trans-enantiomer.

15 Prosesskjema II viser en videre overføring av 4 R trans-lactonene til de tilsvarende dihydroxysyrer og deres salter og estere. Skjønt denne reaksjonsrekke er vist med forbindelser med broen $-CH=CH-$, kan den samme reaksjonsrekke anvendes for å få de tilsvarende syrer, salter og estere av en hvilken som helst av de andre bro-forbindelser.

20 Prosesskjema III viser den syntetiske vei for fremstilling av forbindelser med en ethylenbro ($-CH_2-CH_2-$) mellom ringene, idet disse fremstilles ved reduksjon av vinylen-broforbindelser fremstilt i prosesskjema I. Separasjon av cis- og trans-racemiske lactoner og påfølgende
25 spaltning av trans-racematet for å få 4 R-enantiomeren utføres som beskrevet i prosesskjema I.

30

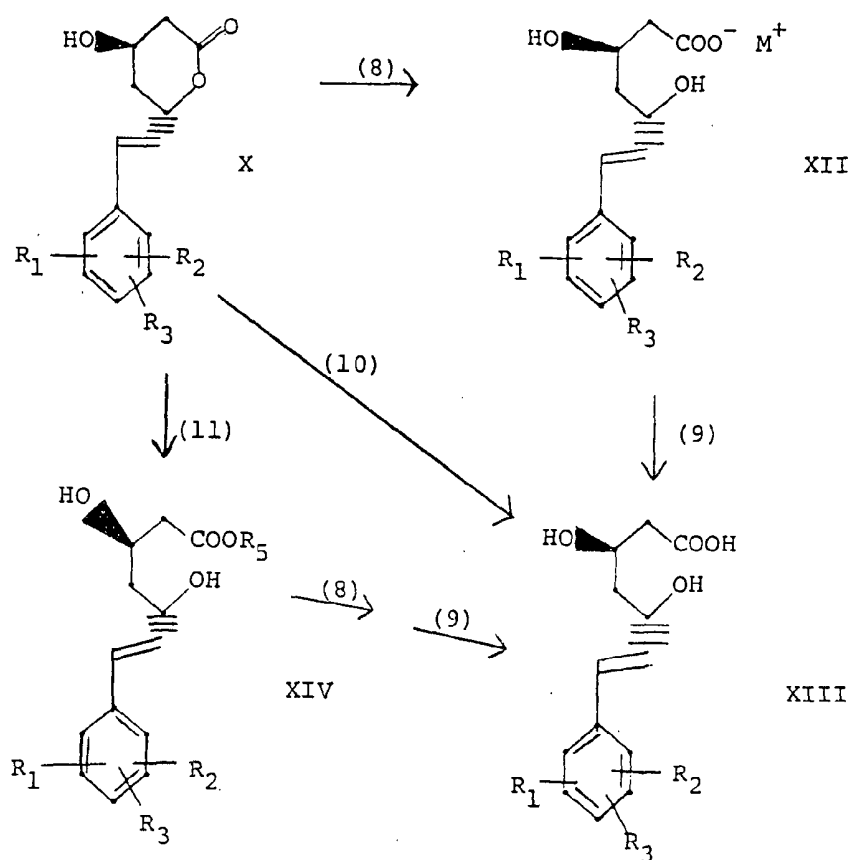
35

PROSESSKJEMA ISyntese av vinylen-broforbindelser

Definisjoner: R_1 , R_2 og R_3 er som angitt for formel I.

155491

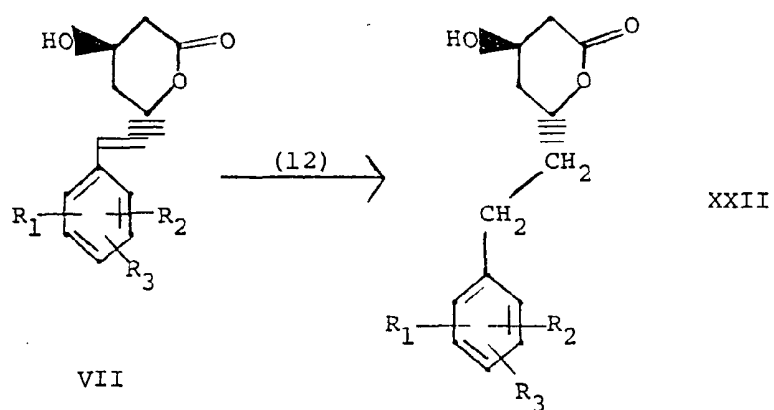
8

PROSESSKJEMA IIFremstilling av salter, estere, frie dihydroxysyrerDefinisjoner:

R₁, R₂ og R₃ er som angitt for formel I,

R₅ = C₁₋₅-lavere alkyl eller C₁₋₅-lavere alkyl substituert med en fenyl-, dimethylamino- eller acetamino-gruppe,

M⁺ = et farmasøytisk godtagbart kation.

PROSESSKJEMA IIIForbindelser med ethylen-brogrupper

Definisjoner: R_1 , R_2 og R_3 er som angitt for formel I.

Reaksjoner i prosesskjemaer I-III

1. Når R_1 , R_2 eller R_3 er HO- eller har en hydroxyl-substituent, forethres hydroxylgruppen under anvendelse av et reagens R_4X i et passende oppløsningsmiddel som DMF og lignende i nærvær av en passende base, fortrinnsvis et alkali-metallcarbonat som K_2CO_3 , for å få den tilsvarende ether R_4O - som kan føres gjennom resten av syntesen. Hvis det ønskes å fjerne R_4 ved et senere syntesetrinn, velges R_4 som en lett fjernbar gruppe som $CH_3OCH_2CH_2OCH_2-$ (den MEM-beskyttende gruppe). MEM-gruppen fjernes lett ved behandling med en Lewis-syrekatalysator som $ZnBr_2$ i et passende oppløsningsmiddel som methylenklorid og lignende. Når utgangsmaterialet mangler hydroxylgrupper, sløyfes trinn (1).
2. Aldolreaksjon. Denne kan utføres på flere måter:
 - a) Den klassiske aldolsyntese i hvilken acetaldehyd kondenseres med utgangs-benzaldehydet, det dannede β -hydroxy-aldehyd acetyleres med eddiksyreanhydrid, og eddiksyre fjernes termisk, hvorved man får det tilsvarende cinnamaldehyd.
 - b) Den direkte aldolkondensasjon i hvilken anionet av et passende N-substituert ethylidenylimin, slik som ethylidencyclohexylimin og lignende, kondenseres med utgangs-benzaldehydet ved eller under værelsetemperatur i et aprotisk oppløsningsmiddel, som THF og lignende, for å få et β -hydroxy- β -fenyl-propylidenylimin, som ved samtidig dehydratisering og imin-hydrolyse i et surt medium, som fortynnet vandig saltsyre, gir det tilsvarende cinnamaldehyd.
 - c) Anvendelsen av en nucleofil acetaldehydekivalent i hvilken cis-2-ethoxyvinylolithium, dannet fra cis-1-ethoxy-2-tri-n-butylstannylethylen, kondenseres med utgangs-benzaldehydet for å få en allylisk alkohol som derefter omordnes under passende sure betingelser, til det tilsvarende cinnamaldehyd.
3. Dianiontrinn. Omsetning med dianionet av acet-eddiksyreester i et passende aprotisk oppløsningsmiddel som THF, dioxan eller lignende.
4. Reduksjon med $NaBH_4$ i et passende oppløsningsmiddel som methanol, ethanol og lignende, ved eller under værelsetemperatur.

5. Lactonisering. Forsåpning med base (f.eks. NaOH) i vandig alkohol, fulgt av surgjøring og cyclodehydratisering ved oppvarming i toluen.

Merk: Trinn 3, 4 og 5 utføres vanligvis etter hverandre uten rensning av forbindelsene V og VI.

6. Separasjon av de cis- og trans-racemiske blandinger ved kromatografi på silicagel eller krystallisasjon.

7. Spaltning av trans-racematet i dets enantiomerer ved å behandle ($\pm$)-trans-lactonet med enten d-(+)- eller l-(-)- α -methylbenzylamin for å få de diastereomere dihydroxyamider som skilles ved kromatografi eller krystallisasjon. Hydrolyse av hvert rent diastereomert amid under basiske betingelser, som ethanolisk NaOH og lignende, gir den tilsvarende enantiomerisk rene dihydroxysyre som, ved lactonisering, f.eks. i under tilbaketilgang kokende toluen, gir den rene (+)-trans- eller (-)-trans-enantiomer. Stereokjemi avhenger av den absolutte stereokjemi av det diastereomere amid fra hvilket det er avledet.

8. Forsåpning med $M^{+}OH$ hvor M^{+} er et alkalimetallkation.

9. Forsiktig surgjøring.

10. Mild hydrolyse.

11. Nucleofil åpning av lactonringen med en alkohol, R_5OH , i nærvær av enten en basisk katalysator, særlig det tilsvarende alkoxyd, R_5O^{-} , eller en sur katalysator som en sur ionebytteharpike, f.eks. Amberlite® 120.

12. Hydrogenering i nærvær av en passende katalysator som rhodium eller palladium-på-carbon.

Et farmasøytisk preparat består av minst én av forbindelsene med formel I sammen med et farmasøytisk medium eller fortynningsmiddel. Det farmasøytiske preparat kan sammensettes på klassisk måte under anvendelse av faste eller flytende medier eller fortynningsmidler og farmasøytiske tilsetninger av en type avpasset etter den ønskede administrasjonsmåte. Forbindelsene kan administreres ad oral vei, f.eks. i form av tabletter, kapsler, granuler eller pulvere, eller de kan administreres ad parenteral vei i form av injiserbare preparater. Dosen som skal administreres, avhenger av enhets-

155491

12

dosen, symptomene, og alderen og legemsvekten av pasienten. En dose for voksne er fortrinnsvis mellom 200 og 2.000 mg pr. dag, som kan administreres i en enkelt dose eller i form av individuelle doser fra 1 til 4 ganger daglig.

5 En typisk kapsel for oral administrasjon inneholder 250 mg aktiv bestanddel, 75 mg lactose og 15 mg magnesiumstearat. Blandingen føres gjennom en 60 mesh sikt og pakkes i en nr. 1 gelatinkapsel.

10 Et typisk injiserbart preparat fremstilles ved aseptisk anbringelse av 250 mg steril aktiv bestanddel i en ampulle, aseptisk frysetørring og forsegling. For anvendelse blandes innholdet av ampullen med 2 ml fysiologisk saltlake, for å gi et injiserbart preparat.

15 Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan også ha nyttige antifungale aktiviteter. Eksempelvis kan de anvendes for å bekjempe stammer av *Penicillium* sp., *Aspergillus niger*, *Cladosporium* sp., *Cochliobolus miyabeorus* og *Hilminthosporium cynodnotis*. For disse anvendelser blandes de med passende
20 formuleringsmidler, pulvere, emulgeringsmidler eller oppløsningsmidler som vandig ethanol og sprayes eller støves på plantene som skal beskyttes.

25 Oppfinnelsen kan belyses av de følgende eksempler hvor forhold av oppløsningsmidler er i volum og prosenter, hvor annet ikke er angitt, eller i vekt.

30

35

Eksempel 1Fremstilling av (E)-6-[2-(2,4-diklor-6-fenylmethoxyfenyl)-ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on

Trinn A. Fremstilling av 2,4-diklor-6-fenylmethoxy-
 5 benzaldehyd

9,4 g (67,8 mmol) kaliumcarbonat ble tilsatt til en omrørt oppløsning av 10,8 g (56,5 mmol) 4,6-diklorsalicylaldehyd i 80 ml dimetylformamid. Den dannede blanding ble omrørt ved 60°C i 30 minutter og behandlet med 10,6 g
 10 (62,1 mmol) benzylbromid. Denne blanding ble omrørt i 1 time ved 60°C og derpå helt i 1.000 ml isvann, hvorved man fikk tittelforbindelsen (15,9 g, 100%) som smeltet ved 98-100°C etter omkrystallisasjon fra hexan. pmr (CDCl₃)
 δ 5,10 (2H, s), 7,33 (5H, s), 10,40 (H, s).

15 Analyse beregn. for C₁₄H₁₀Cl₂O₂
 Beregn.: C 59,81; H 3,58
 Funnet: C 59,98; H 3,58.

Trinn B. Fremstilling av (E)-2,4-diklor-6-fenylmethoxy-
 20 cinnamaldehyd

En omrørt suspensjon av 15,5 g (55,1 mmol) 2,4-diklor-6-fenylmethoxybenzaldehyd i 30 ml acetaldehyd ble avkjølt til 5°C og behandlet med 1,4 ml (6,24 mmol) 25%-ig metanolisk kaliumhydroxyd med en slik hastighet at den innvendige temperatur ble holdt ved 25-30°C. Den dannede oppløsning ble omrørt i 30 minutter i isbadet, behandlet med 30 ml eddiksyreanhydrid og derpå oppvarmet ved 100°C i 30 minutter. Etter avkjøling til 30°C ble oppløsningen behandlet med 84 ml vann og 7 ml 12N saltsyre. Den erholdte blanding ble kokt under
 25 tilbakeløp i 30 minutter og så avkjølt i et isbad, hvorved man fikk et gummiaktig fast stoff som ble omkrystallisert fra cyclohexan og ga tittelforbindelsen (5,6 g, 33%), smp. 109-112°C, pmr (CDCl₃) δ 5,10 (2H, s), 7,33 (5H, s), 9,68 (H, d).
 30 Analyse beregn. for C₁₆H₁₂Cl₂O₂
 35 Beregn.: C 62,56; H 3,94
 Funnet: C 62,66; H 3,98.

Alternativt trinn B. Fremstilling av (E)-2,4-diklor-6-fenylmethoxycinnamaldehyd

- 18,8 ml (30 mmol) 1,6M oppløsning av n-butyllithium i hexan ble tilsatt forsiktig til en omrørt oppløsning av 3,0 g (30 mmol) friskt destillert diisopropylamin i 200 ml vannfri tetrahydrofuran holdt ved 0°C under en nitrogenatmosfære. Den dannede oppløsning ble omrørt ved 0°C i 15 minutter og så behandlet med 3,75 g (30 mmol) ethylidencyclohexylamin. Opp-løsningen ble omrørt i 15 minutter ved 0°C, avkjølt til -78°C og behandlet med en oppløsning av 8,4 g (30 mmol) 2,4-diklor-6-fenylmethoxybenzaldehyd i 50 ml vannfri tetrahydrofuran. Den dannede røde oppløsning ble omrørt ved -78°C i 15 minutter og derpå ved 25°C i 60 minutter. Reaksjonsoppløsningen ble behandlet med 200 ml vann og ekstrahert med 3 x 200 ml ether. De organiske ekstrakter ble forenet, vasket med 3 x 100 ml saltlake, tørret over magnesiumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet i vakuum og etterlot hydroxylimin-mellomproduktet som en brun, viskøs olje (12,5 g):
- pmr (CDCl₃) δ 5,10 (2H, s), 5,50 (H, t), 7,37 (5H, s), 7,70 (H, s).

- En oppløsning av disse 12,5 g oljeaktig imin i 110 ml tetrahydrofuran ble behandlet med en oppløsning av 11 g (87,2 mmol) oxalsyre-dihydrat i 22 ml vann. Den dannede oppløsning ble kokt under tilbaketilbake i 30 minutter, avkjølt til 25°C og helt i 500 ml vann. Den dannede blanding ble ekstrahert med 3 x 200 ml ether. De organiske ekstrakter for forenet, vasket med 3 x 50 ml saltlake, tørret over magnesiumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet i vakuum, hvilket etterlot tittelforbindelsen som et lærbrunt, fast stoff. Tittelforbindelsen ble rensset ved omkrystallisasjon fra cyclohexan, hvorved man fikk 4,7 g (51%) gule nåler som smeltet ved 109-111°C: pmr (CDCl₃) δ 5,11 (2H, s), 7,33 (5H, s), 9,68 (H, d).

Alternativ til alternativt trinn B. Fremstilling av (E)-2,4-diklor-6-fenylmethoxycinnamaldehyd

- 24,1 ml (33 mmol) 1,37 M oppløsning av n-butyllithium i hexan ble tilsatt forsiktig til en omrørt oppløsning av 11,9 g (33 mol) cis-1-ethoxy-2-tri-n-butylstannylethylen i

- 75 ml vannfri tetrahydrofuran holdt ved -78°C under en nitrogenatmosfære. Den dannede oppløsning ble omrørt ved -78°C i 1 time og derpå behandlet med en oppløsning av 8,4 g (30 mmol) 2,4-diklor-6-fenylmethoxybenzaldehyd i 50 ml vannfri tetrahydrofuran. Den dannede brune oppløsning ble omrørt ved -78°C i 1 time og fikk så lov til å oppvarmes til 20°C . Reaksjonsoppløsningen ble tilsatt 25 ml vandig natriumbicarbonat, fortynnet med 100 ml vann og derpå ekstrahert med 2 x 200 ml ether. De organiske ekstrakter ble forenet, vasket med 2 x 100 ml saltlake, tørret over magnesiumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet i vakuum, hvilket etterlot det ønskede allylisk alkohol-mellomprodukt som en gul olje.
- Oljen ble kromatografert på en silicagelkolonne (400 g) for å bevirke allylisk omordning til det ønskede produkt.
- Eluering med 200 ml metylenklorid ga et forløp inneholdende tetrabutyltinn som ble kastet. Fortsatt eluering med 1.500 ml metylenklorid/methanol (98:2, vol:vol) ga tittelforbindelsen som et blekt, gult, fast stoff med smp. $109-111^{\circ}\text{C}$ (6,4 g, 70%).
- 20 Trinn C. Fremstilling av methyl-(E)-7-(2,4-diklor-6-fenylmethoxyfenyl)-5-hydroxy-3-oxo-6-heptenoat
- 9,56 g (82,3 mmol) methylacetoacetat ble tilsatt dråpevis til en omrørt suspensjon av 3,95 g (82,3 mmol) natriumhydrid (50%-ig oljesuspensjon) i vannfri tetrahydrofuran ved 0°C under en nitrogenatmosfære. Den dannede oppløsning ble omrørt i 15 minutter ved 0°C og derpå behandlet med 51,5 ml (82,3 mmol) 1,6M oppløsning av n-butyllithium i hexan i løpet av 5 minutter. Den dannede gule oppløsning ble omrørt i 15 minutter ved 0°C og derpå behandlet med en oppløsning av 25,3 g (82,3 mmol) (E)-2,4-diklor-6-fenylmethoxycinnamaldehyd i 150 ml vannfri tetrahydrofuran. Den dannede orangerfargede oppløsning ble omrørt i 15 minutter ved 0°C , og derpå ble reaksjonen stanset ved dråpevis tilsetning av 12N saltsyre (ca. 20 ml). Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 100 ml vann og ekstrahert med 3 x 300 ml ether. De organiske ekstrakter ble forenet, vasket med 3 x 100 ml saltlake, tørret over magnesiumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet i vakuum, hvilket ga tittelforbindelsen som en gul olje

155491

16

(34,8 g, 100%): pmr (CDCl_3) δ 2,75 (2H, d), 3,45 (2H, s), 3,72 (3H, s), 4,71 (H, m), 5,50 (2H, s), 7,37 (5H, s).

Trinn D. Fremstilling av methyl-(E)-7-(2,4-diklor-6-fenylmethoxyfenyl)-3,5-dihydroxy-6-heptenoat

1,55 g (41,1 mmol) natriumtetrahydridoborat ble tilsatt under omrøring til en avkjølt oppløsning (5°C) av 34,8 g (82,3 mmol) methyl-(E)-7-(2,4-diklor-6-fenylmethoxyfenyl)-5-hydroxy-3-oxo-6-heptenoat i 200 ml ethanol med en hastighet tilstrekkelig til å holde den innvendige temperatur på $15-20^\circ\text{C}$. Den dannede oppløsning ble omrørt under isbadavkjøling i 15 minutter og derpå surgjort med 6N saltsyre. Den dannede blanding ble fortynnet med 500 ml vann og ekstrahert med 3 x 250 ml ether. De organiske ekstrakter ble forenet, vasket med 4 x 100 ml saltlake, tørret over magnesiumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet i vakuum, hvilket ga tittel-forbindelsen som en gul olje (34,8 g, 99,5%): pmr (CDCl_3) δ 2,45 (2H, d), 3,65 (3H, s), 4,18 (H, m), 4,45 (H, m), 4,98 (2H, s), 7,28 (5H, s).

20

Trinn E. Fremstilling av (E)-7-(2,4-diklor-6-fenylmethoxyfenyl)-3,5-dihydroxy-6-heptensyre

En oppløsning av 34,8 g (81,8 mmol) methyl-(E)-7-(2,4-diklor-6-fenylmethoxyfenyl)-3,5-dihydroxy-6-heptenoat, 82 ml (82 mmol) 1N natriumhydroxyd og 200 ml ethanol ble omrørt ved 25°C i 15 minutter. Reaksjonsoppløsningen ble surgjort med 6N saltsyre, fortynnet med 400 ml vann og ekstrahert med 3 x 200 ml ether. De forenede organiske ekstrakter ble vasket med 3 x 100 ml saltlake, tørret over magnesiumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet i vakuum, hvilket ga tittel-forbindelsen som en orangerfarvet olje (33,3 g, 99%): pmr (CDCl_3) δ 2,47 (2H, d), 4,30 (2H, br m), 4,98 (2H, s), 7,30 (5H, s).

35 Trinn F. Fremstilling av (E)-6-[2-(2,4-diklor-6-fenylmethoxyfenyl)-ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on

En oppløsning av 33,3 g (81,3 mmol) (E)-7-(2,4-diklorfenylmethoxyfenyl)-3,5-dihydroxy-6-heptensyre i 300 ml toluen ble

- oppvarmet under tilbaketilgang i et Dean-Stark-apparat. Etter 2 timer ble Dean-Stark-apparatet erstattet med et soxhlet-apparat inneholdende 100 g 3A molekylsikker. Oppløsningen ble kokt under tilbaketilgang i ytterligere 4 timer, og derpå ble 5 toluenet fjernet under vakuum, hvilket ga 31,7 g av en gul olje som er en blanding av cis- og trans-isomerer av tittelforbindelsen. Oljen ble kromatografert på en 900 g silicagelkolonne. Eluering med 4000 ml metylenklorid-aceton (9:1, vol:vol) ga et forløp som ble kastet. Fortsatt eluering med 10 500 ml av det samme elueringsmiddel ga trans-isomeren av tittelforbindelsen som et blekt gult, fast stoff (5,8 g).

- Videre eluering av kolonnen med 3250 ml av det samme elueringsmiddel ga 8,8 g av et lærfarvet, fast stoff, som var en blanding av cis- og trans-isomerene av tittelforbindelsen. 15 Denne cis/trans-blanding ble kromatografert under anvendelse av et Waters Prep LC500. Separasjon av denne blanding ble utført ved å anvende to "prep PAK-500/silicagel" patroner i serie og eluere med metylenklorid-aceton (9:1, vol:vol). Under anvendelse av "shave recycle-teknikken" fikk man 4,7 g 20 av cis- og 3,3 g av trans-isomerene av tittelforbindelsen. Fraksjonene av trans-isomeren oppsamlet fra de to kromatografier, ble forenet og omkrystallisert fra n-butylklorid, hvorved man fikk 7,3 g av trans-isomeren av tittelforbindelsen (23%), smt. 130-131°C: pmr (CDCl₃) δ 2,64 (2H, m), 25 4,30 (H, m), 5,07 (2H, s), 5,30 (H, m), 7,42 (5H, s).

Analyse beregn. for C₂₀H₁₈Cl₂O₄:

Beregn.: C 61,08; H 4,61

Funnet: C 61,12; H 4,60.

- Cis-isomeren (4,3 g, 13%) av tittelforbindelsen smeltet 80 ved 130-131,5°C etter omkrystallisasjon fra n-butylklorid: pmr (CDCl₃) δ 4,30 (H, m), 4,83 (H, m), 5,12 (2H, s), 7,47 (5H, s).

Analyse beregn. for C₂₀H₁₈Cl₂O₄

Beregn.: C 61,08; H 4,61

- 35 Funnet: C 61,55; H 4,63

155491

18

. Eksempel 2

Ved å gå ut fra 4,6-diklorsalicylaldehyd, men ved å anvende ekvimolare mengder av det følgende alkylhalogenid eller tosylat istedenfor benzylbromid i trinn A av eksempel 1, og følge fremgangsmåten i trinn A - F, fåes en tilsvarende mengde av angjeldende sluttprodukt angitt nedenfor.

10

15

20

25

30

35

Alkylhalogenid eller tosylat	Sluttprodukt	Isomer	Smp. °C	Beregn.	Funnat
3,4-diklorbenzyl- klorid	(E)-6-{2-[2,4-diklor- 6-(3,4-diklorfenyl- methoxy)-fenyl]-ethenyl}- 3,4,5,6-tetrahydro-4- hydroxy-2H-pyran-2-on	trans	73-75	C 52,27 H 3,73	52,03 3,74
4-klorbenzyl- bromid	(E)-6-{2-[6-(4-klor- fenylmethoxy-2,4- diklorfenyl)-ethenyl]- 3,4,5,6-tetrahydro-4- hydroxy-2H-pyran-2-on	trans	111,5-113	C 56,16 H 4,01	56,08 3,98
1-brom-3- fenylpropan	(E)-6-{2-[2,4-diklor-6- (3-fenylpropoxy)-fenyl]- ethenyl}-3,4,5,6-tetra- hydro-4-hydroxy-2H- pyran-2-on	trans	93-94	C 62,71 H 5,26	62,66 5,25
4-fluorbenzyl- bromid	(E)-6-{2-[2,4-diklor- 6-(4-fluorfenyl- methoxy)-fenyl]-ethenyl}- 3,4,5,6-tetrahydro-4- hydroxy-2H-pyran-2-on	trans cis	124-126 131-133	C 58,41 H 4,17 C 58,41 H 4,17	58,26 4,20 58,29 4,06
2-fluorbenzyl- klorid	(E)-6-{2-[2,4-diklor- 6-(2-fluorfenylmethoxy)- fenyl]-ethenyl}-3,4,5,6- tetrahydro-4-hydroxy-2H- pyran-2-on	trans	140-141,5	C 58,41 H 4,17	58,43 4,20

155491

20

Alkylhalogenid eller tosylat	Sluttprodukt	Isomer	Smp. °C	Beregn.	Funnnet
2,4-difluorbenzyl- bromid	(E)-6-{2-[2,4-diklor-6-(2,4-difluorfenylmethoxy)-fenyl]-ethenyl}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on	trans	138-139	C 55,96 H 3,76	55,00 3,82
3-fluorbenzyl- bromid	(E)-6-{2-[2,4-diklor-6-(3-fluorfenylmethoxy)-fenyl]-ethenyl}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on	trans	91,5-92	C 58,41 H 4,17	58,48 4,22
2,3,4,5,6-penta- fluorbenzyl- klorid	(E)-6-{2-[2,4-diklor-6-(2,3,4,5,6-pentafluorfenylmethoxy)-fenyl]-ethenyl}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on. O,5 klorbutan	trans	72-75	C 49,90 H 3,33	49,87 3,35

Eksempel 3Fremstilling av trans-6-[2-(2,4-diklor-6-fenylmethoxyfenyl)-ethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on

En oppløsning av 1,1 g (28 mmol) trans-(E)-6-[2-(2,4-diklor-6-fenylmethoxyfenyl)-ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on i 50 ml tetrahydrofuran ble omrørt magnetisk og hydrogenert ved værelsetemperatur og atmosfæretrykk i nærvær av 110 mg 5%-ig rhodium-på-carbonkatalysator inntil 1,5 molarekvivalenter hydrogen var opptatt. Etter fjernelse av katalysatoren ved filtrering ble filtratet inn-

dampet i vakuum, hvilket ga tittelforbindelsen som en blek gul olje. Oljen ble kromatografert på en 200 g silicagelkolonne. Eluering med 560 ml aceton-metylenklorid (1:9, vol:vol) ga et forløp som ble kastet. Fortsatt eluering med 240 ml av det samme elueringsmiddel ga tittelforbindelsen som en farveløs olje som størknet når den ble triturert med ether. Tittelforbindelsen ble rensset ved omkrystallisasjon fra 20 ml ether-hexan (1:1, vol:vol), hvorved man fikk 0,67 g (61%) farveløse nåler som smeltet ved 99-101°C: pmr (CDCl₃)

δ 1,83 (4H, m), 2,60 (2H, m), 2,90 (2H, m), 4,30 (H, m), 4,62 (H, m), 5,05 (2H, s), 7,42 (5H, s).

Analyse beregn. for C₂₀H₂₀Cl₂O₄:
Beregn.: C 60,77; H 5,10
Funnet: C 60,96; H 4,85.

Eksempel 4

Ved å anvende en ekvimolar mengde av de følgende 2H-pyran-2-oner istedenfor trans-(E)-6-[2-(2,4-diklor-6-fenylmethoxyfenyl)-ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on i eksempel 3, og ved å følge fremgangsmåten i eksempel 3, fåes en tilsvarende mengde av følgende sluttprodukter.

155491

22

2H-pyran-2-on	Sluttprodukt	Smp. °C	Beregn.	Funnet
trans-(E)-6-{2-[2,4-diklor-6-(4-fluorfenylmethoxy)-fenyl]-ethy}-3,4,5,6-tetraethenyl}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy	trans-6-{2-[2,4-diklor-6-(4-fluorfenylmethoxy)-fenyl]-ethy}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on	151-152	C 58,12 H 4,63	58,13 4,68
trans-(E)-6-{2-[2,4-diklor-6-(2-fluorfenylmethoxy)-fenyl]-ethy}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy	trans-6-{2-[2,4-diklor-6-(2-fluorfenylmethoxy)-fenyl]-ethy}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on	98-100	C 58,12 H 4,63	58,24 4,63
trans-(E)-6-{2-[2,4-diklor-6-(3-fluorfenylmethoxy)-fenyl]-ethy}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy	trans-6-{2-[2,4-diklor-6-(3-fluorfenylmethoxy)-fenyl]-ethy}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on	106-115	C 58,12 H 4,63	58,20 4,72

Eksempel 5

Spaltning av de optiske isomerer av ($\pm$)-trans-6-[2-(2,4-diklor-6-fenylmethoxyfenyl)-ethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on

- 5 Trinn A. Fremstilling og separering av diastereomere amider
(diastereomerer A og B)

Ved å anvende en ekvimolar mengde av ($\pm$)-trans-6-[2-(2,4-diklor-6-fenylmethoxyfenyl)-ethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on istedenfor ($\pm$)-trans-(E)-6-[2-(2,4-diklorfenyl)-ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on og å erstatte d-(+)- α -methylbenzylamin med l-(-)-isomeren i trinn A i eksempel 5A og følge fremgangsmåten beskrevet i trinn A av eksempel 5A, fikk man en tilsvarende mengde av de diastereomere amider:

- 15 Diastereomer A: smp. 177-179°C; pmr (CDCl₃) δ 1,45 (3H, d),
2,22 (2H, d), 2,83 (2H, m), 3,74 (H, m),
4,13 (H, m), 5,04 (2H, s), 6,86 (H, d),
7,05 (H, d), 7,33 (5H, s), 7,82 (5H, s)
Analyse beregn. for C₂₈H₃₁Cl₂NO₄:
20 Beregn.: C 65,11; H 6,05; N 2,71
Funnet: C 65,28; H 6,34; N 2,95

- 25 Diastereomer B: smp. 130-132°C; pmr (CDCl₃) δ 1,45 (3H, d),
2,22 (2H, d), 2,83 (2H, m), 3,74 (H, m),
4,13 (H, m), 5,04 (2H, s), 6,86 (H, d),
7,05 (H, d), 7,33 (5H, s), 7,82 (5H, s).
Analyse beregn. for C₂₈H₃₁Cl₂NO₄:
Beregn.: C 65,11; H 6,05; N 2,71
30 Funnet: C 65,24; H 6,27; N 2,88

Trinn B. Fremstilling av (+)-trans-6-[2-(2,4-diklor-6-fenylmethoxyfenyl)-ethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on. 0,1 n-butylklorid-solvat

- 35 Ved å anvende en ekvimolar mengde av diastereomer A fra det foregående trinn istedenfor diastereomer A i trinn B i eksempel 13, og ved å følge fremgangsmåten beskrevet deri, fåes en tilsvarende mengde av tittelforbindelsen med smp. 108-112°C; pmr (CDCl₃) δ 1,91 (4H, m), 2,61 (2H, m), 2,93

155491

24

- . (2H, m), 4,30 (H, m), 4,70 (H, m), 5,06 (2H, s), 6,33 (H, d), 7,02 (H, d), 7,43 (5H, s).

Analyse beregn. for $C_{20}H_{20}Cl_2O_4 \cdot 0,1 C_4H_9Cl$

Beregn.: C 60,56; H 5,21

- 5 Funnet: C 60,93; H 5,73

$[\alpha]_D^{25} = +16,6^\circ$ (c, 0,1; kloroform)

Trinn C. Fremstilling av (-)-trans-6-[2-(2,4-diklor-6-fenyl-methoxyfenyl)-ethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-

- 10 2-on.0,1 n-butylklorid-solvat

Ved å anvende en ekvimolar mengde av diastereomer B fra trinn A ovenfor istedenfor diastereomer B i trinn C i eksempel 13 og ved å følge fremgangsmåten beskrevet deri, fikk man en tilsvarende mengde av tittelforbindelsen med smp.

- 15 104-111°C; pmr ($CDCl_3$) δ 1,91 (4H, m), 2,61 (2H, m), 2,93 (2H, m), 4,30 (H, m), 4,70 (H, m), 5,06 (2H, s), 6,33 (H, d), 7,02 (H, d), 7,43 (5H, s).

Analyse beregn. for $C_{20}H_{20}Cl_2O_4 \cdot 0,1 C_4H_9Cl$

Beregn.: C 60,56; H 5,21

- 20 Funnet: C 60,62; H 5,46

$[\alpha]_D^{25} = -17,7^\circ$ (c, 0,1; kloroform)

Eksempel 5A

- 25 Dette eksempel illustrerer bare detaljene ved den spaltningsmetode som anvendes for fremstilling av forbindelsene i eksempel 5. Forbindelsene i dette eksempel omfattes ikke av kravene.

- 30 Spaltnings av de optiske isomerer av (+)-trans-(E)-6-[2-(2,4-diklorfenyl)-ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on

Trinn A. Fremstilling og adskillelse av diastereomere amider (diastereomerer A og B)

- 35 En oppløsning av 2,87 g (10 mmol) (+)-trans-(E)-6-[2-(2,4-diklorfenyl)-ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on i 15 ml d-(+)- α -methylbenzylamin ble omrørt i 18 timer ved 25°C og derpå helt i 100 ml vann. Denne vandige blanding ble surgjort med 6N saltsyre og ekstrahert med 3 x 100 ml ether. Etherekstraktene ble forenet, vasket med

4 x 75 ml saltlake, tørret over magnesiumsulfat og filtrert. Inndampning av filtratet i vakuum ga mellomprodukt-diastereomere amider som en lærfarvet, viskøs olje (4,1 g).

3,1 g (7,6 mmol) av den lærfarvede, viskøse olje ble kromatografert på en 200 g silicagelkolonne. Eluering med 1200 ml aceton-metylenklorid (1:4, vol:vol) ga et forløp som ble kastet. Fortsatt eluering med 1000 ml av det samme elueringsmiddel ga de diastereomere amider som en viskøs olje (3,0 g).

De diastereomere amider ble skilt ved kromatografi på et "Waters Prep LC500". Adskillelsen ble utført under anvendelse av to "prep PAK-500" siliciumdioxyd-patroner i serie og eluering med aceton-metylenklorid (1:4, vol:vol). Under anvendelse av "shave-recycle" teknikk fikk man 1,36 g av diastereomer A og 1,20 g av diastereomer B.

OmkrySTALLISASJON av diastereomer A fra n-butylklorid ga farveløse druser (1,0 g) som smeltet ved 106-108°C: pmr (CDCl₃) δ 1,47 (3H, d), 2,33 (2H, d), 4,30 (H, m), 5,17 (H, q), 7,33 (8H, m).

Analyse beregn. for C₂₁H₂₃Cl₂NO₃:

Beregn.: C 61,77; H 5,68; N 3,43

Funnet: C 61,78; H 5,78; N 3,50.

OmkrySTALLISASJON av diastereomer B fra n-butylklorid-petrolether ga et blekt gult, fast stoff som smeltet ved 55-60°C: pmr (CDCl₃) δ 1,47 (3H, d), 2,33 (2H, d), 4,30 (H, m), 5,17 (H, q), 7,33 (8H, m).

Analyse beregn. for C₂₁H₂₃Cl₂NO₃:

Beregn.: C 61,77; H 5,68; N 3,43

Funnet: C 61,41; H 5,87; N 3,30.

Trinn B. Fremstilling av (+)-trans-(E)-6-[2-(2,4-diklorfenyl)-ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on

0,74 g (1,8 mmol) diastereomer A fra trinn A ble oppløst i 25 ml 95%-ig ethanol inneholdende 3,6 ml (3,6 mmol) 1N natriumhydroxyd, og oppløsningen ble kokt under tilbakesløp i 54 timer. Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum, og residuet

ble suspendert i 100 ml vann og surgjort med 6N saltsyre. Denne vandige blanding ble ekstrahert med 3 x 75 ml ether. Etherekstraktene ble forenet, vasket med 2 x 50 ml saltlake, tørret over magnesiumsulfat og filtrert. Filtratet ble inn-
5 dampet i vakuum, hvilket ga mellomproduktsyren som en gul olje (0,54 g).

En oppløsning av den gule olje i 150 ml toluen ble kokt under tilbakeløp gjennom et soxhlet-apparat inneholdende
10 molekylsikter (3Å) i 5 timer. Oppløsningen ble inndampet i vakuum, hvorved tittelforbindelsen ble etterlatt som et gult, fast stoff. Tittelforbindelsen ble renset ved omkrystallisasjon fra ether og derpå n-betylklorid, hvorved man fikk hvite nåler (0,11 g, 20%) som smeltet ved 114-115°C, pmr
15 (CDCl₃) δ 2,03 (2H, m), 2,73 (2H, m), 4,46 (H, m), 5,41 (H, m), 6,19 (H, dd), 7,01 (H, d), 7,14-7,50 (3H, m).
Analyse beregn. for C₁₃H₁₂Cl₂O₃:
Beregn.: C 54,37; H 4,21
Funnet: C 54,51; H 4,32.
20 [α]_D²⁵ = +5,9° (c 0,425; kloroform)

Trinn C. Fremstilling av (-)-trans-(E)-6-[2-(2,4-diklor-fenyl)-ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on

1,1 g (2,7 mol) diastereomer B fra trinn A ble oppløst
25 i 25 ml 95%-ig ethanol inneholdende 5,4 ml (5,4 mmol) 1N natriumhydroxyd, og oppløsningen ble kokt under tilbakeløp i 18 timer. Ethanolen ble fjernet i vakuum, og residuet ble suspendert i 100 ml vann og surgjort med 6N saltsyre. Denne
30 vandige blanding ble ekstrahert med 2 x 100 ml ether. Ether-ekstraktene ble forenet, vasket med 3 x 50 ml saltlake, tørret over magnesiumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet i vakuum, hvilket ga mellomproduktsyren som en gul olje (0,85 g).

En oppløsning av den gule olje i 150 ml toluen ble kokt
35 under tilbakeløp gjennom et soxhlet-apparat inneholdende molekylsikter (3Å) i 5 timer. Oppløsningen ble inndampet i vakuum, hvilket ga tittelforbindelsen som et gult, fast stoff.

Tittelforbindelsen ble omkrystallisert to ganger fra n-butyl-
klorid, hvorved man fikk hvite nåler (0,34 g, 44%) som smeltet
ved 114-115°C: pmr (CDCl₃) δ 2,03 (2H, m), 2,73 (2H, m),
4,46 (H, m), 5,41 (H, m), 6,19 (H, dd), 7,01 (H, d), 7,14-7,50
(3H, m).

Analyse beregn. for C₁₃H₁₂Cl₂O₃:

Beregn.: C 54,37; H 4,21

Funnet: C 54,31; H 4,26

[α]_D²⁵ = -6,6° (c 0,555; kloroform)

Eksempel 6

Fremstilling av (E)-trans-6-{2-[3,5-diklor-4'-fluor-2-(1,1'-
bifenyl)-yl]-ethenyl}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-
2-on

Trinn A. Fremstilling av 2,4-diklor-6-methoxybenzaldehyd

Ved å anvende en ekvimolar mengde metyljodid isteden-
for benzylbromid i trinn A av eksempel 1, fåes en tilsvarende
mengde av tittelforbindelsen som et hvitt pulver med smp.

110-111°C.

Trinn B. Fremstilling av N-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-2,4-
diklor-6-methoxybenzamid

En suspensjon av 3 g (15 mmol) 2,4-diklor-6-methoxy-
benzaldehyd og 3,6 g (20 mmol) N-bromsuccinimid i 30 ml

155491

28

carbontetraklorid ble belyst med en 150 W projektør under nitrogen med kraftig omrøring på et dampbad i 7 minutter. Den blakke blanding ble avkjølt til 0°C, fortynnet med 30 ml metylenklorid og behandlet dråpevis med en oppløsning av 5 3 ml (30 mmol) 2-amino-2-metylpropanol i 30 ml metylenklorid. Isbadet ble fjernet, og blandingen ble omrørt ved 20°C i 20 timer.

Reaksjonsblandingen ble filtrert, og de oppsamlede, faste stoffer ble vasket med ytterligere 50 ml metylenklorid. 10 De klare filtrater ble forenet og vasket med 100 ml vann, 100 ml 5%-ig saltsyre, 100 ml 5%-ig natriumhydroxyd, 100 ml vann og saltlake, derpå tørret over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et hvitt pulver (3,6 g, 82%), smp. 130-132°C. Krystal- 15 lisasjon fra hexan-toluen (10:8, vol:vol) ga en analyseprøve av tittelforbindelsen med smp. 131-132°C.

Analyse beregn. for $C_{12}H_{15}Cl_2NO_3$:

Beregn.: C 49,33; H 5,18; N 4,79

Funnet: C 49,51; H 5,27; N 4,62

20

Trinn C. Fremstilling av 2-(2,4-diklor-6-methoxyfenyl)-4,4-dimethyl-2-oxazolin

5,5 g (18,8 mmol) N-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-2,4-diklor-6-methoxybenzamid ble behandlet dråpevis med 5,5 ml 25 thionylklorid og omrørt magnetisk ved 20°C i 30 minutter. 100 ml tørr ether ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i ytterligere 1 time, og oxazolin-hydroklorid-bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering. Saltet ble nøytralisert med 20%-ig natriumhydroxyd for å få en alkalisk blanding som ble ekstra- 30 hert med ether. Etherekstraktet ble tørret over magnesiumsulfat og inndampet, hvorved man fikk en olje (3,6 g, 70%) som krystalliserte ved henstand og hadde smp. 47-50°C.

Analyse beregn. for $C_{12}H_{13}Cl_2NO_2$:

Beregn.: C 52,57; H 4,78; N 5,11

35 Funnet: C 52,60; H 4,98; N 4,99

Trinn D. Fremstilling av 2-(3,5-diklor-4'-fluor-2-[1,1'-
bifenyl]-yl)-4,4-dimethyl-2-oxazolin

Ved å anvende ekvimolare mengder av 2-(2,4-diklor-6-methoxyfenyl)-4,4-dimethyl-2-oxazolin og 4-fluorfenylmagnesiumbromid istedenfor 2-(2-methoxyfenyl)-4,4-dimethyl-2-oxazolin og 2-methoxyfenylmagnesiumbromid ble tittelforbindelsen fremstilt ved å følge fremgangsmåten i eksempel 17, trinn A (85%), smp. 93-95°C.

Analyse for $C_{17}H_{14}Cl_2FNO$:

10 Beregn.: C 60,37; H 4,17; N 4,14

Funnet: C 60,72; H 4,17; N 3,89

Trinn E. Fremstilling av 2-(3,5-diklor-4'-fluor-2-[1,1'-
bifenyl]-yl)-3,4,4-trimethyl-2-oxazoliumjodid

15 En oppløsning av 4,6 g (13,6 mmol) 2-(3,5-diklor-4'-fluor-2-[1,1'-bifenyl]-yl)-4,4-dimethyl-2-oxazolin og 7 ml metyljodid i 30 ml nitromethan ble omrørt på dampbad i 16 timer. Den avkjølte reaksjonsblanding ble fortynnet med 200 ml tørr ether, og etter avkjøling i et isbad ble det 20 krystallinske produkt oppsamlet, hvorved man fikk 6 g (92%) av tittelforbindelsen, smp. 214-216°C (spaltn.). Krystallasjon fra acetonitril-ether (1:3, vol:vol) ga en analyseprøve av tittelforbindelsen med smp. 218-219,5°C (spaltn.).

Analyse for $C_{18}H_{17}Cl_2FINO$:

25 Beregn.: C 45,03; H 3,57; N 2,92

Funnet: C 44,94; H 3,47; N 2,83

Trinn F. Fremstilling av 3,5-diklor-4'-fluor-1,1'-bifenyl-2-
carboxaldehyd

30 En kraftig omrørt suspensjon av 5,9 g (12,3 mmol) 2-(3,5-diklor-4'-fluor-2-[1,1'-bifenyl]-yl)-3,4,4-trimethyl-2-oxazoliumjodid i 50 ml ethanol ble behandlet porsjonsvis med 550 mg (18 mmol) natriumborhydrid. Etter omrøring i 2 timer ved værelsetemperatur ble den klare oppløsning fortynnet med 35 100 ml 3N saltsyre og omrørt på dampbad i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble så avkjølt, fortynnet med 200 ml vann og ekstrahert med 300 ml ether. Etherekstraktet ble vasket med 2 x 200 ml vann og saltlake, derpå tørret over magnesium-

- sulfat, filtrert og inndampet i vakuum, hvorved man fikk 2,72 g (82%) av tittelforbindelsen med smp. 66-68°C. Krystallisasjon fra petrolether ga en analyseprøve av tittelforbindelsen med smp. 73-74°C.
- 5 Analyse for $C_{13}H_7Cl_2FO$:
Beregn.: C 58,02; H 2,62
Funnet: C 58,15; H 2,52
- 10 Trinn G. Fremstilling av (E)-trans-6-[2-(3,5-diklor-4'-fluor-2-[1,1'-bifenyl]-yl)-ethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on
-
- Ved å anvende en ekvimolar mengde av 3,5-diklor-4'-fluor-1,1'-bifenyl-2-carboxaldehyd istedenfor 2,4-diklor-6-fenylmethoxybenzaldehyd i alternativet til det alternative
- 15 trinn B i eksempel 1, og derpå følge fremgangsmåtene i trinnene B - F, fikk man en tilsvarende mengde av tittelforbindelsen med smp. 121-122°C.
- Analyse for $C_{19}H_{15}Cl_2FO_3$:
Beregn.: C 59,86; H 3,97
- 20 Funnet: C 59,70; H 3,97
- cis-isomeren av tittelforbindelsen ble erholdt i sammenlignbart utbytte etter krystallisasjon fra n-butylklorid, smp. 107-108°C.
- 25 Eksempel 7
- Ved å gå ut fra 2-(2,4-diklor-6-methoxyfenyl)-4,4-dimethyl-2-oxazolin, men ved å anvende ekvimolare mengder av de følgende Grignard-reagenser istedenfor 4-fluorfenylmagnesiumbromid i trinn D av eksempel 6, og å følge fremgangsmåtene i trinn D - G, fikk man en tilsvarende mengde av de
- 30 tilsvarende sluttprodukter angitt nedenfor.

Grignard- reagens	Sluttprodukt	Smp. °C	Beregn.	Funnet
4-klorfenyl	(E)-trans-6-[2-(3,4',5-triklor-2-[1,1'-bifenyl]-yl)-ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on	116,5-118°	C 57,38 H 3,80	C 57,07 H 3,85

Eksempel 8Alternativ fremstilling av 3,5-diklor-4'-fluor-1,1'-bifenyl-2-carboxaldehyd

- Trinn A. Fremstilling av bis- μ -(acetato-O:O')-bis-(3,5-diklor-2-[(fenylimino)-methyl]-fenyl-C,N)-dipalladium

En blanding av 2,5 g (10 mmol) N-[(2,4-diklorfenyl)-methylen]-benzenamin og 2,24 g (10 mmol) palladium(II)-acetat i 50 ml eddiksyre ble oppvarmet under tilbakesløp i 1 time under omrøring. Den blakkede oppløsning ble filtrert, og filtratet ble fortynnet med 300 ml vann for å få tittelforbindelsen som et rødt, fast stoff (3,9 g, 94%). Krystallisasjon fra eddiksyre-vann (7:1, vol:vol) ga en analyseprøve av tittelforbindelsen med smp. 203-205°C: pmr (CDCl₃) δ 1,73 (3H, s), 6,50 (H, d, J=1,5Hz) 6,97 (2H, m), 7,12 (H, d, J=1,5Hz) 7,33 (3H, m), 8,03 (H, s).
 Analyse beregn. for C₃₀H₂₂Cl₂N₄O₄Pd₂:
 Beregn.: C 43,42; H 2,67; N 3,38
 Funnet: C 43,54; H 2,59; N 3,13

- Trinn B. Fremstilling av 3,5-diklor-4'-fluor-1,1'-bifenyl-2-carboxaldehyd

En oppløsning av 8,29 g (10 mmol) bis- μ -(acetato-O:O')-bis-[3,5-diklor-2-[(fenylimino)-methyl]-fenyl-C,N)-dipalladium og 21,0 g (80 mmol) trifenyfosfin i 150 ml benzen ble omrørt i 30 minutter ved værelsetemperatur under nitrogen. 4-fluorfenylmagnesiumbromid fremstilt fra 15,4 g (88 mmol) 4-bromfluorbenzen og 1,94 g (80 mmol) magnesium i 100 ml tørr ether under nitrogen ved værelsetemperatur ble tilsatt til ovenstående oppløsning i en porsjon. Den dannede blanding ble omrørt i 1 time ved værelsetemperatur. Etter tilsetning av 50 ml 6N saltsyre under omrøring i 1 time ble blandingen filtrert. Filtratet ble fortynnet med 300 ml ether og vasket med 2 x 100 ml saltlake. Det organiske skikt ble igjen filtrert for å fjerne mere gult, fast stoff, og filtratet ble vasket med 2 x 100 ml saltlake, tørret over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble kromatografert på en 1000 g silicakolonne. Eluering med 5500 ml ether-hexan (1:39, vol:vol) ga et forløp som ble kastet. Fortsatt eluer-

ing med 5700 ml ether-hexan (1:9, vol:vol) ga tittelforbind-
elsen som et gult, fast stoff (4,5 g, 84%), smp. 73-74°C:
pmr (CDCl₃) δ 7,03-7,40 (5H, m), 7,53 (H, d, J=1,5Hz), 10,13
(H, s).

5

Eksempel 9

Ved å gå ut fra bis-[μ -(acetato-O:O')-bis-[3,5-diklor-
2-[(fenylimino)-methyl]-fenyl-C,N]-dipalladium, men ved å
anvende like mengder av de følgende Grignard-reagenser
istedenfor 4-fluorfenylmagnesiumbromid i trinn B av eksempel
8 og ved å følge fremgangsmåten i trinn B, fikk man en
tilsvarende mengde av angjeldende sluttprodukt som er angitt
nedenfor.

15

20

25

30

35

155491

34

Grignard	Sluttprodukt	pmr (δ)
4-methylfenyl	3,5-diklor-4'-methyl-1,1'-bifenyl-2-carboxaldehyd	2,40 (3H, s), 7,13-7,40 (5H, m), 7,50 (H, d, J=1,5Hz), 10,06 (H, s)
3-fluorfenyl	3,5-diklor-3'-fluor-1,1'-bifenyl-2-carboxaldehyd	6,93-7,60 (6H, m), 10,16 (H, s)

Eksempel 10

Ved å anvende en ekvimolar mengde av de følgende aldehyder istedenfor 2,4-diklor-6-fenylmethoxybenzaldehyd i alternativet ifølge alternativ trinn B i eksempel 1, og derpå følge trinn C - F i eksempel 1, fikk man de tilsvarende pyran-2H-oner angitt nedenfor.

10

15

20

25

30

35

155491

36

Utgangsaldehyd	Sluttprodukt	Smp. °C	Analyse	
			Beregn.	Funnet
3,5-diklor-4'-methyl- 1,1'-bifenyl-2-carbox- aldehyd	(E)-trans-6-{2-(3,5- diklor-4'-methyl-2- [1,1'-bifenyl]-yl)- ethenyl}-3,4,5,6-tetra- hydro-4-hydroxy-2H-pyran- 2-on	119-119,5	C 63,67 H 4,81	63,69 4,88
3,5-diklor-3'-fluor- 1,1'-bifenyl-2-carbox- aldehyd	(E)-trans-6-{2-(3,5- diklor-3'-fluor-2- [1,1'-bifenyl]-yl)- ethenyl}-3,4,5,6-tetra- hydro-4-hydroxy-2H- pyran-2-on	130-132	C 59,86 H 3,97	59,75 3,94

Eksempel 11

Spaltning av de optiske isomerer av (+)-trans-6-{2-[2,4-diklor-6-(4-fluorfenylmethoxy)-fenyl]-ethyl}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on

- 5 Trinn A. Fremstilling og adskillelse av de diastereomere amider (diastereomerer A og B)

En oppløsning av 28,3 g (68 mmol) (+)-trans-6-{2-[2,4-diklor-6-(4-fluorfenylmethoxy)-fenyl]-ethyl}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on og 16,5 g (136 mmol) 1-(-)- α -methylbenzylamin i 350 ml tetrahydrofuran ble kokt under tilbakesløp i 20 timer. Tetrahydrofuranet ble fjernet under vakuum, og residuet ble omrørt i 500 ml ether, og bunnfallet ble oppsamlet for å få diastereomer A som to ganger ble omrørt i 15 minutter i 500 ml under tilbakesløp kokende ether for å få et farveløst, fast stoff (13,0 g, 36%) som smeltet ved 185-188°C.

Trinn B. Fremstilling av (+)-trans-6-{2-[2,4-diklor-6-(4-fluorfenylmethoxy)-fenyl]-ethyl}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on

Ved å anvende en ekvimolar mengde av diastereomer A fra trinn A ovenfor istedenfor diastereomer A i trinn B i eksempel 5A og ved å følge fremgangsmåtene beskrevet deri, fikk man en tilsvarende mengde av tittelforbindelsen som ble omkrystallisert fra n-butylklorid-petrolether (4:3, vol:vol), smp. 133-135°C; pmr (CDCl₃) δ 1,53-2,20 (5H, m); 2,66 (2H, m), 2,93 (2H, m), 4,36 (H, m), 4,73 (H, m), 5,04 (2H, s), 6,85 (H, d), 7,03-7,53 (5H, m).

Analyse beregn. for C₂₀H₁₉Cl₂FO₄:

Beregn.: C 58,12; H 4,63

Funnet: C 58,25; H 4,71

[α]_D²⁵ = +17,8° (c, 1,0; kloroform)

Eksempel 12

Fremstilling av (+)-(E)-(3R*, 5S*)-7-(3,5-diklor-4'-fluor-[1,1'-bifenyl]-2-yl)-3,5-dihydroxy-6-heptensyre-ammoniumsalt

Trinn A. Fremstilling og adskillelse av diastereomere amider

- 5 Ved å anvende en ekvimolar mengde av (±)-trans-(E)-6-{2-[3,5-diklor-4'-fluor-(1,1'-bifenyl)-2-yl]-ethenyl}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on istedenfor (±)-trans-{2-[2,4-diklor-6-(4-fluorfenylmethoxy)-fenyl]-ethyl}-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on i trinn A i eksempel 11
- 10 og ved å følge den der beskrevne fremgangsmåte fikk man en tilsvarende mengde av diastereomer A som farveløse krystaller som smeltet ved 128,5-129°C.

Trinn B. Fremstilling av (+)-(E)-(3R*, 5S*)-7-{3,5-diklor-4'-fluor-[1,1'-bifenyl]-2-yl}-3,5-dihydroxy-6-heptensyre-ammoniumsalt

- 6,2 g (12,3 mmol) diastereomer A fra trinn A ble oppløst i 600 ml 95%-ig ethanol inneholdende 60 ml (60 mmol) 1N natriumhydroxyd, og oppløsningen ble kokt under tilbakeløp
- 20 i 16 timer. Oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum, og residuet ble suspendert i 200 ml isvann og 500 ml ether og derpå surgjort med 50 ml 3N saltsyre. Etherskiktet ble vasket etter hverandre med 200 ml iskold 1N saltsyre, 2 x 200 ml saltlake, tørret over magnesiumsulfat og filtrert.
- 25 Vannfri ammoniakk ble boblet gjennom den kolde etheriske oppløsning i 2 minutter. Kraftig omrøring ble så fortsatt ved 20°C i 1 time, og derpå ble blandingen langsomt avkjølt til ca. 5°C. Filtrering ga tittelforbindelsen som bittesmå farveløse nåler (4,3 g, 84%), smp. 105-108°C (spaltn.),
- 30 pmr (d_6 -DMSO) δ 1,15 (H, m), 1,41 (H, m), 1,99 (H, dd), 2,14 (H, dd), 3,66 (H, m), 4,11 (H, dd), 5,52 (H, dd) 6,38 (H, d), 7,23-7,42 (5H, m), 7,69 (H, d).

Analyse for $C_{19}H_{20}Cl_2FNO_4$:

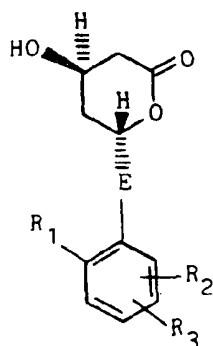
Beregn.: C 54,82; H 4,84; N 3,36

35 Funnet: C 55,13; H 4,98; N 3,07

$[\alpha]_D^{27} = +10,75^\circ$ (C, 1,6; vann)

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av generell formel



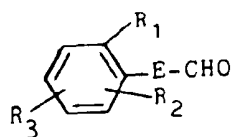
hvor

E er $-\text{CH}=\text{CH}-$ eller $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

R_1 er fenyl substituert med halogen og/eller C_{1-4} -alkyl, eller OR_4 hvori R_4 er fenyl- C_{1-3} -alkyl, usubstituert eller substituert med halogen,

R_2 og R_3 er uavhengig hydrogen, halogen eller C_{1-4} -alkyl, og de tilsvarende dihydroxysyrer resulterende fra hydrolytisk åpning av lactonringen, og farmasøytisk akseptable salter av angitte syrer, eller de lavere alkyl-, fenyl-,

dimethylamino- eller acetylamino-substituerte lavere alkyl-estere av angitte dihydroxysyrer, idet alle forbindelser er 4-R-enantiomerer av trans-racematet med den ovenfor angitte struktur, k a r a k t e r i s e r t v e d a t dianionet av acetoeddiksyreester aldolkondenseres med et aldehyd av formel



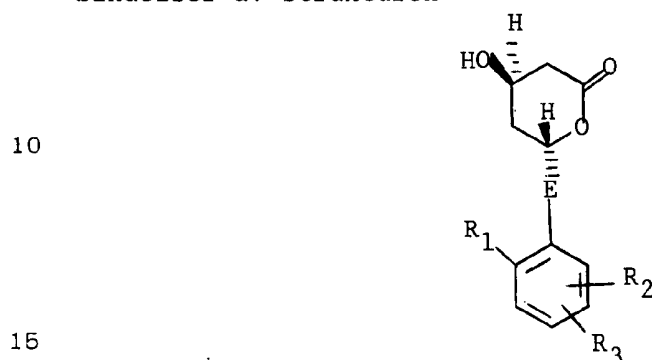
hvor R_1 , R_2 , R_3 og E er som ovenfor angitt, etterfulgt av reduksjon av 3-ketogruppen til en hydroxylgruppe, forsåpning av esteren, lactonisering av carboxylgruppen med 6-

155491

40

- hydroxyl, og, om ønsket, redusering av en dobbelt-binding i brogruppen E, og separering av cis- og trans-racematene og separering derfra av 4(R)-transenantiomerene.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av forbindelser av strukturen



hvor

E er $-\text{CH}=\text{CH}-$ eller $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

R_1 er halogenfenyl- C_{1-3} -alkoxy eller halogenfenyl,

R_2 er halogen i 2-stilling,

20 R_3 er halogen i 4-stilling,

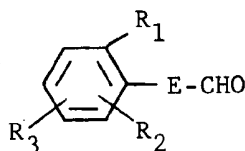
eller de tilsvarende dihydroxysyrer resulterende fra den hydrolytiske åpning av lactonringen,

og farmasøytisk akseptable salter av angitte syrer, eller

lavere alkyl-, fenyl-, dimethylamino- eller acetylamino-

25 substituerte lavere alkylestere av angitte dihydroxysyrer; idet alle forbindelser er 4-R-enantiomeren av trans-racematet med den ovenfor angitte struktur,

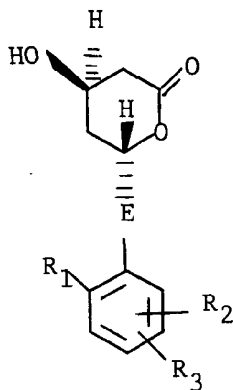
30 k a r a k t e r i s e r t v e d a t dianionet av acetoeddiksyrester aldolkondenseres med et aldehyd av strukturen



- 35 hvori R_1 , R_2 , R_3 og E har de ovenfor angitte betydninger, etterfulgt av reduksjon av 3-ketogruppen til hydroxyl, forsåpning av esteren, lactonisering av carboxylgruppen med

6-hydroxyl, og, om ønsket, redusering av en dobbeltbinding i brogruppen E, og separering av cis- og trans-racematene og separering av 4(R)-transenantiomerene derfra.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av forbindelser av strukturen



hvor

E er $-\text{CH}=\text{CH}-$,

R_1 er fluorfenyl,

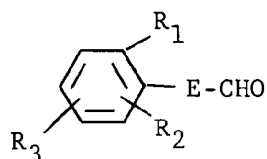
R_2 er halogen i 2-stilling,

R_3 er halogen i 4-stilling,

eller de tilsvarende dihydroxysyrer resulterende fra hydrolytisk åpning av lactonringen,

og farmasøytisk akseptable salter av angitte syrer, eller lavere alkyl- og fenyl-, dimethylamino- eller acetylamino-substituerte lavere alkylestere av angitte dihydroxysyrer; idet alle forbindelser er 4-R-enantiomerer av trans-racematet med den ovenfor angitte struktur,

karakterisert ved at dianionet av acetoeddiksyreester aldolkondenseres med et aldehyd av strukturen



hvor R_1 , R_2 , R_3 og E har de ovenfor angitte betydninger, etterfulgt av reduksjon av 3-ketogruppen til en hydroxyl-

155491

42

- gruppe, forsåpning av esteren, lactonisering av carboxylgruppen med 6-hydroxy, og separering av cis- og trans-racematene og separering av 4(R)-transenantiomere derfra.

5

10

15

20

25

30

35