

(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám

199768 B

(22) Bejelentés napja: 1988. 07. 08. (21) (3596/88)

Bejelentés elsőbbsége: (33) 1987. 07. 10.
(32) DE
(31) P 37 22 807.2

(41) (42) Közzététel napja: 1989. 02. 28.

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

(51)

NSZO5
CO7D 59/11
CO7D 59/48
CO7D 69/66
CO7D 309/30
A61K 31/185
A61K 31/22
A61K 31/365

(72) Feltaláló(k):
Dr WESS, Günther Erlensee
Dr BARTMANN, Wilhelm Bad Soden/Taunus
Dr BECK, Gerhard Frankfurt/Main
Dr GRANZER, Erno DE Kelkheim/Taunus

(71) Szabadalmaz:
Hoechst AG DE Frankfurt/Main

(54) ELJÁRÁS 3,5-DIHIDROXI-KARBONSÁVAK ÉS SZÁRMAZÉKAIK ÉS ILYEN VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű 3,5-dihidroxikarbonsavak és származékok, valamint a megfelelő (II) általános képletű laktonok előállítására racém elegy vagy tiszta enantiomer formában – az (I) és (II) képletben

A-B jelentése $>CH-CH<$ vagy $>C=C<$ csoport,

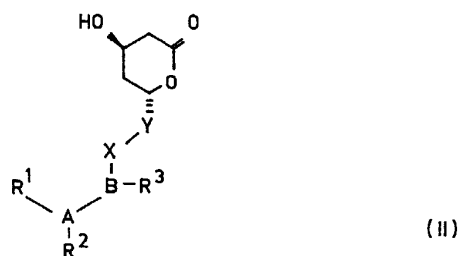
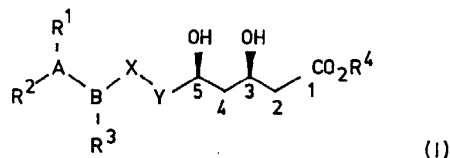
X-Y jelentése $-CH_2-CH_2-$ vagy $-HC=CH-$ csoport,

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül az aromás gyűrűn 1–3-szorosan halogénatommal, 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

R³ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport;

R⁴ jelentése az (I) képletben hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy fémkation.

A vegyületek gátolják a HMG-CsA-reduktáz enzimet.



A leírás terjedelme: 24 oldal, 4 ábra

HU 199768 B

A találmány tárgya eljárás új, 3,5-dihidroxi-karbonsavak és származékaik, valamint a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A-reduktáz enzim (HMG-CoA reduktáz) katalizálja a mevalonsav keletkezését 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA)-ból. Ennek a reakciónak központi szerepe van a koleszterinek bioszintézisének. A 3-hidroxi-3-metil-glutársav (HMG) és a mevalonsav különböző származékait, mint a koleszterin bioszintézisének gátlóit a következő irodalmi helyeken írták le: M.R. Boots és munkatársai, J. Pharm. Sci. 69, 306 (1980), F.M. Singer és munkatársai, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 102, 270, (1959), H. Feres, Tetrahedron Lett. 24, 3769 (1983). Maga a 3-hidroxi-3-metil-glutársav is jelentős koleszterincsökkentő hatást mutat patkány- és ember kísérletekben. (Z. Beg, Experientia 23, 380 (1967), ibid 24, 15 (1968), P.J. Lupien et al., Lancet 1978, 1, 283).

Azt találtuk, hogy (I) általános képletű dihidroxi-karbonsavak, valamint (II) általános képletű megfelelő laktonok a HMG-CoA-reduktáz enzimet gátolják.

A találmány tárgya tehát a (I) általános képletű 3,5-dihidroxi-karbonsavak és származékaik, valamint a (II) általános képletű megfelelő laktonok előállítására szolgáló eljárás.

A (I) és (II) általános képletben a szubsztituensek jelentése a következő:

A-B jelentése $>CH-CH<$ vagy $>C=C<$ csoport,

X-Y jelentése $-CH_2-CH_2-$ vagy $-HC=CH-$ csoport,

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül az aromás gyűrűn 1-3-szorosan halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

R^3 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport;

R^4 jelentése az (I) képletben hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fémkation.

A (I) és (II) általános képletekben a szubsztituensek előnyös jelentése a következő:

A-B jelentése $>C=C<$ csoport,

X-Y jelentése $-HC=CH-$ csoport,

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül a magban adott esetben 1-3-szorosan halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R^3 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 5-6 szénatomos cikloalkilcsoport,

R^4 jelentése az (I) képletben hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, nátrium- vagy káliumkation.

Előnyben részesítjük a (I) általános képletű vegyületeket.

A találmány felöleli a tiszta enantiomereket, valamint az (I) általános képletű vegyületek racémátjait és ezek keverékeit, tehát a következő abszolút konfigurációjú racémátokat:

3R/5S illetve 3S/5R, amikor X-Y jelentése $-CH=CH-$ csoport és

3R/5R illetve 3S/5S, amikor X-Y jelentése $-CH_2-CH_2-$ csoport,

valamint a tiszta enantiomereket:

3R/5S, amikor X-Y jelentése $-CH=CH-$ csoport és

3R/5R, amikor X-Y jelentése $-CH_2-CH_2-$ csoport.

A találmány tárgyát képezi továbbá azon (II)

általános képletű tiszta enantiomerek és racémátok előállítása, amelyek a fentebb megnevezett (I) általános képletű egyenesláncú dihidroxi-karbonsav sztereoizomerekből állíthatók elő. Egyébként ezek a következő abszolút konfigurációjú racémátok:

3R/5S, illetve 3S/5R, amikor X-Y jelentése $-CH=CH-$ csoport és

3R/5R, illetve 3S/5S, amikor X-Y jelentése $-CH_2-CH_2-$ csoport,

valamint a következő tiszta enantiomerek:

3R/5S, amikor X-Y jelentése $-CH=CH-$ csoport és

3R/5R, amikor X-Y jelentése $-CH_2-CH_2-$ csoport.

A találmány tárgya közelebbről: eljárás az (I) és (II) általános képletű vegyületek előállítására, oly módon, hogy egy (III) általános képletű aldehidet – a képletben

A-B, X-Y, R^1 , R^2 , és R^3 jelentése a fenti-,

a) egy $CH_3-C(O)-CH_2-COOR^4$ általános képletű acetészter dianionjával reagáltatjuk oldószer jelenlétében, $-78^\circ C$ és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, vagy

b) ecetsav egy akirális észterének Li-, Na-, K-, vagy Mg-enolátjával reagáltatjuk, oldószer jelenlétében, $-78^\circ C$ és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, majd a kapott (V) általános képletű racém vegyületet, ahol R^6 jelentése akirális savvédő csoport – kívánt esetben átészterezés után – egy CH_3COOR^4 általános képletű ecetsav-észter Li-, Na-, K- vagy Mg-enolátjával reagáltatjuk $-78^\circ C$ és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, vagy

c) optikailag aktív CH_3-COOR^6 általános képletű ecetsavészterek – ahol R^6 optikailag aktív savvédő-csoportot jelent – Li-, Na-, K- vagy Mg-enolátjával reagáltatjuk, oldószer jelenlétében, $-78^\circ C$ és $0^\circ C$ közötti hőmérsékleten, majd a kapott (V) általános képletű, optikailag aktív adduktot – kívánt esetben észterezés után – egy CH_3COOR^4 általános képletű ecetsav-észter Li-, Na-, K- vagy Mg-enolátjával reagáltatjuk,

majd a bármely fenti eljárással kapott (IV) általános képletű vegyületet, racém elegy vagy optikailag aktív formában, ahol A-B, X-Y, R^1 , R^2 , és R^3 jelentése a tárgyi körben megadott és R^4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, szobahőmérsékleten trialkil-boránnal reagáltatjuk, majd $-78^\circ C$ és $0^\circ C$ közötti hőmérsékleten fém-hibriddel, előnyösen nátrium-borhibriddel redukáljuk,

és a kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R^4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, kívánt esetben olyan (I) általános képletű vegyületté szaporosítjuk el, amelynek képletében R^4 jelentése fémkation,

majd abból kívánt esetben felszabadítjuk a szabad savat, vagyis olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, amelynek képletében R^4 jelentése hidrogénatom,

és kívánt esetben a kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol X-Y jelentése $-CH=CH-$ csoport, redukálással X-Y helyén $-CH_2-CH_2-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítjuk,

és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet egy (II) általános képletű laktonná alakítunk, ahol A-B, X-Y, R^1 , R^2 és R^3 jelentése a tárgyi körben megadott.

A (III) általános képletű vegyületeknek (IV) általános képletű vegyületekké történő alakítása az adottságok és követelmények szerint különbözőképpen kivitelezett eljárások szerint történhet. Így például

1. A (III) általános képletű aldehideket acetecetészterek dianionjaival reagáltatva tetrahidrofuranban vagy hasonló oldószerben -78°C hőmérséklet és szobahőmérséklet között a (IV) általános képletű racém vegyületekhez jutunk. Az acetecetészter dianionjait különféle bázisokkal, előnyösen nátrium-hibriddel és lítium-diizopropil-amiddal (LDA) előnyösen tetrahidrofuranban -40°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten készíthetjük. 2. Ha ecetsav akirális például etil- vagy propil-észterének enolátjait, amelyeket erős bázisokkal, előnyösen LDA-val tetrahidrofuranban állítunk elő, a (III) általános képletű aldehidekkel reagáltatjuk, tetrahidrofuranban vagy hasonló oldószerben -78°C és 0°C közötti hőmérsékleten, a (V) általános képletű racém vegyületeket kapjuk – a képletben R^6 jelentése akirális savvédő csoport, például etil- vagy propilcsoport. Ha a vegyületet további ecetsavészter-enoláttal, tetrahidrofuranban vagy hasonló oldószerben, -78°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten reagáltatjuk, a (IV) általános képletű racém vegyületekhez jutunk.

3. Ha a (III) általános képletű aldehideket optikailag aktív ecetsavészterek lítium-, nátrium-, kálium- vagy magnézium- enolátjaival reagáltatjuk, tetrahidrofuranban vagy hasonló oldószerben -78°C és 0°C közötti hőmérsékleten, akkor a (V) általános képletű vegyület optikailag aktív adduktjaihoz jutunk. Ebben az esetben R^6 jelentése megfelelő optikailag aktív savvédő csoport, amely meghatározza a 3-as szénatom sztereokémiáját. Előnyösen a (2) képletű csoportot használjuk, amely az M. Braun és R. Devant (Tetrahedron Let. 25, 5031 (1984) szerint a 3R konfigurációhoz vezet, és amelyet L-(+)- mandulasavból állítanak elő. Ezenkívül azonban más optikailag aktív aszimmetrikus szénatomot tartalmazó csoportok is megfelelnek. Az ily módon most már optikailag aktív (V) általános képletű vegyületeket akirális ecetsavészter-enolátokkal a 2. változat szerint vagy közvetlenül alakítjuk a most már optikailag aktív (IV) általános képletű vegyületekké, vagy először a primer adduktot a megfelelő alkilészterrel, előnyösen metilészterrel alakítjuk.

A (IV) általános képletű vegyületek (I) általános képletű vegyületekké történő átalakítását például egy, az irodalomból ismert eljárás analógiájára végezhetjük (K. Narasaka und H.C. Pai, Chemistry Lett. 1980 1415). A vegyületeket először trialkil- boránnal, előnyösen trietil-boránnal tetrahidrofuranban szobahőmérsékleten reagáltatjuk, majd -78°C és 0°C közötti hőmérsékleten nátrium-bórhibriddel, adott esetben metanol hozzáadása mellett redukáljuk. Ezen az úton a már korábban leírt sztereokémiai viszonyokat érjük el.

A (I) és (II) általános képletű racém vegyületekből a racémátok elválasztására szolgáló valamely ismert eljárással állíthatjuk elő a tiszta enantiomereket. A (I) általános képletű vegyületek sav- vagy sóformáit szintén ismert eljárásokkal állíthatjuk elő.

A leírt eljárás magában foglalja azoknak a végtermékeknek és közbenső termékeknek az előállítását is, amelyek képletében A-B jelentése $>\text{CH}-\text{CH}<$ és $>\text{C}=\text{C}<$, valamint X-Y jelentése $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ és $-\text{CH}=\text{CH}-$.

A vegyületekben adott esetben meglévő kettőskötés hidrogénezését akár a közbenső terméken, akár a végterméken a szokásos eljárásokkal végezhetjük.

Azokat a (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében A-B jelentése $>\text{CH}-\text{CH}<$ és X-Y jelentése $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, katalitikus hidrogénezéssel állíthatjuk elő olyan (I) általános képletű vegyületekből, amelyek képletében A-B jelentése $>\text{CH}-\text{CH}<$ és X-Y jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-$. A hidrogénezést oldószerben, így metanolban, etanolban, vagy ecetsavészterben, katalizátorral, így aktív szén hordozóra vitt palládiummal normál nyomáson vagy magasabb nyomáson végezhetjük.

A (II) általános képletű laktonokat szintén ismert eljárásokkal állíthatjuk elő például úgy, hogy a (I) általános képletű nyíltláncú dihidroxikarbonsavakból, amelyek képletében R^4 jelentése hidrogénatom, benzolban, hexánban vagy toluolban paratoluol-szulfonsav hozzáadása mellett, szobahőmérséklet és reflux hőmérséklet közötti hőmérsékleten vizet hasítunk le.

A (III) általános képletű aldehideket például a (VI) általános képletű nitrilekből állíthatjuk elő. Ha a (VI) általános képletű nitrileket, amelyek képletében A-B, X-Y, R^1 , R^2 és R^3 jelentése megegyezik a (I) általános képletnél megadott jelentésekkel, diizobutil-alumínium-hidriddel (DIBAH), tetrahidrofuranban -10°C és 50°C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk, hidrolízis után közvetlenül a (III) általános képletű aldehidekhez jutunk.

A (VI) általános képletű nitrileket úgy állítjuk elő, hogy a (VII) általános képletű aldehideket – a képletben

A-B, R^1 és R^3 jelentése megegyezik a korábban megadott jelentéssel –

35 ciano-metán-foszfónátokkal, előnyösen ciano-metán-foszfonsav-diizopropil-észterrel oldószerben, például tetrahidrofuranban, bázis, előnyösen nátrium-hidrid jelenlétében -20°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten reagáltatjuk. Elsősorban az E izomerek keletkeznek.

A (VII) általános képletű aldehideket a (VIII) általános képletű alkoholok oxidációjával nyerjük, a képletben

45 A-B, R^1 , R^2 és R^3 jelentése megegyezik a korábban megadott jelentéssel.

Az oxidációt előnyösen piridinium-klor-kromáttal (PCC) diklór-metánban szobahőmérsékleten végezzük.

50 A (VIII) általános képletű alkoholokat a (IX) általános képletű észterek redukálásával nyerjük – a képletben

A-B, R^1 és R^2 és R^3 jelentése megegyezik a korábban megadott jelentéssel.

55 R^7 megfelelő savvédő csoportot jelent, előnyösen 1–5 szénatomos alkilcsoportot.

A (VIII) általános képletű vegyületekhez vezető redukciót előnyösen diizobutil-alumínium-hidriddel végezzük diklór-metánban vagy lítium-alumínium-hidriddel éterben vagy tetrahidrofuranban -40°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten.

60 A (IX) általános képletű vegyületek előállításához a (X) általános képletű ketonokból indulunk ki – a képletben

65 R^1 és R^2 jelentése megegyezik a korábban adott jelentéssel.

A vegyületeket a megfelelő (XI) képletű karbon-savészter- enolátokkal – a képletben

R^3 jelentése a fenti és

R^7 jelentése védőcsoport, előnyösen 1–5 szénatomos alkilcsoport – reagáltatjuk.

Az enolátokat előnyösen lítium-diizopropil-amiddal készítjük tetrahidrofuranban -78°C hőmérsékleten. A reakció eredményeképpen a (XII) általános képletű addíciós termékhez jutunk – a képletben

R^1 , R^2 , R^3 és R^7 jelentése megegyezik a korábban megadott² jelentéssel.

A (IX) általános képletű telítetlen észtereket – a képletben

A-B jelentése $>\text{C}=\text{C}<$ csoport –

úgy kapjuk, hogy a vizet előnyösen para-toluolszulfonsavban toluolban magasabb hőmérsékleten (reflux hőmérsékleten) eltávolítjuk. A (XII) képletű vegyületek (IX) képletű vegyületekké történő átalakulásakor – a képletben

A-B jelentése $>\text{C}=\text{C}<$ csoport –

amennyiben $R^1\text{ÖR}^2$, diasztereomerek keletkeznek. Ezeket a (IX) általános képletű vegyületeket például gyors kromatográfiával vagy nagynyomású folyadékkromatográfiával választhatjuk el.

Bizonyos esetekben az elválasztást csak később, esetleg csak az eljárás végén végezzük el.

A (IX) általános képletű telített vegyületeket – amelyek képletében

A-B jelentése $>\text{CH}-\text{CH}<$ csoport –

például katalitikus hidrogénezéssel állíthatjuk elő a telítetlen vegyületekből, amelyek képletében

A-B jelentése $>\text{C}=\text{C}<$ csoport

előnyösen aktívszén hordozóra vitt palládium katalizátorral, oldószerben, például metanolban, etanolban vagy jégecetben, magasabb nyomáson.

A (XI) általános képletű kiindulási anyagként felhasznált karbonsav-észterek könnyen hozzáférhetők. A (X) általános képletű ketonok azonban csak részben

5 találhatók meg a kereskedelemben. Könnyen előállíthatjuk például, ha egy $R^1\text{-MgHal}$ Grignard reagenst egy $R^2\text{-CHO}$ aldehiddel (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 6/1a/2. kötet, 928.o. 1980) – R^1 és R^2 jelentése a fenti – a (XIII) általános képletű vegyületté alakítunk.

A (XIII) általános képletű alkoholokat ezután a (X) általános képletű ketonokká oxidáljuk, előnyösen piridinium-klór-kromáttal (PCC), diklór-metánban, szobahőmérsékleten. A (X) általános képletű vegyületek előállítására további eljárás a Friedel-Crafts acilezés (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 7/2a. kötet, 15. o. 1973).

A közbelső termékek tisztítását szükség esetén desztillációval, kristályosítással, gyors kromatográfiával vagy nagynyomású folyadékkromatográfiával végezzük.

A példákban leírt vegyületeken kívül a találmány szerinti eljárással a következő vegyületek állíthatók elő:

30

(I) általános képletű vegyületek

$R^4 = \text{Na}$

R^1	R^2	R^3	A-B	X-Y
4-fluor-fenil-csoport	4-fluor-fenil-csoport	metilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-fluor-fenil-csoport	4-fluor-fenil-csoport	etilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-fluor-fenil-csoport	4-fluor-fenil-csoport	t-butilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-fluor-3-metil-fenil-csoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	metilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-fluor-3-metil-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	etilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-fluor-3-metil-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	izobutilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-fluor-3-metil-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	t-butilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-fluor-2-metil-fenilcsoport	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	metilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-fluor-2-metil-fenilcsoport	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	etilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-fluor-2-metil-fenilcsoport	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	izobutilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-fluor-2-metil-fenilcsoport	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	t-butilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-fluor-3-metil-fenilcsoport	4-metoxi-fenilcsoport	metilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-fluor-3-metil-fenilcsoport	4-metoxi-fenilcsoport	etilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-fluor-3-metil-fenilcsoport	4-metoxi-fenilcsoport	izopropilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-fluor-3-metil-fenilcsoport	4-metoxi-fenilcsoport	izobutilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-fluor-3-metil-fenilcsoport	4-metoxi-fenilcsoport	t-butilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-metoxi-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	metilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-metoxi-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	etilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-metoxi-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	izopropilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-metoxi-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	izobutilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-metoxi-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	t-butilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-fluor-2-metil-fenilcsoport	4-metoxi-fenilcsoport	metilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-fluor-2-metil-fenilcsoport	4-metoxi-fenilcsoport	etilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-fluor-2-metil-fenilcsoport	4-metoxi-fenilcsoport	izopropilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-fluor-2-metil-fenilcsoport	4-metoxi-fenilcsoport	izobutilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-fluor-2-metil-fenilcsoport	4-metoxi-fenilcsoport	t-butilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-metoxi-fenilcsoport	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	metilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$
4-metoxi-fenilcsoport	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	etilcsoport	$>\text{C}=\text{C}<$	$-\text{HC}=\text{CH}-$

5

R ¹	R ²	R ³	A-B	X-Y
3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	metilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	etilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	izopropilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	izobutilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
4-fluor-fenilcsoport	3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	metilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
4-fluor-fenilcsoport	3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	etilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
4-fluor-fenilcsoport	3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	izopropilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
4-fluor-fenilcsoport	3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	izobutilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
4-fluor-2-metil-fenilcsoport	3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	metilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
4-fluor-2-metil-fenilcsoport	3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	etilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
4-fluor-2-metil-fenilcsoport	3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	izopropilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
4-fluor-2-metil-fenilcsoport	3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	izobutilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	metilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	etilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	izopropilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	izobutilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	metilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	etilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	izopropilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	izobutilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
4-fluor-3-metil-fenilcsoport	3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	metilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
4-fluor-3-metil-fenilcsoport	3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	etilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
4-fluor-3-metil-fenilcsoport	3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	izopropilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -
4-fluor-3-metil-fenilcsoport	3,4,5-trimetoxi-fenilcsoport	izobutilcsoport	>HC-CH<	-H ₂ C-CH ₂ -

A HMG-CoA-reduktáz enzim a természetben igen elterjedt. Ez katalizálja a mevalonsav képződését HMG-CoA-ból. Ez a reakció a koleszterin bioszintézis egyik legfontosabb lépése (I.R. Sabine, 3-hidroxi-3-metil-glutaril koenzim A reduktáz, CRC Press, 1983). A magas koleszterinszint számos betegséggel, például koronáriás szívbetegségekkel vagy az ateroszklerózissal összefüggésbe hozható. Ezért az ilyen betegségek megelőzésénél és kezelésénél gyakran terápiás cél a magas koleszterinszint csökkentése. Ehhez az egyik kiindulási pont az endogén koleszterinszintézis gátlása, illetve csökkentése. A HMG-CoA-reduktáz gátlói a koleszterin bioszintézis reakciósorozatának egyik első lépését blokkolják. Ezért alkalmasak olyan betegségek megelőzésére és kezelésére, amelyeket a magas koleszterinszint okoz. Az endogén szintézis csökkentése azt okozza, hogy megnő a koleszterin felvétel a plazmából a sejtekbe. Ha egyidejűleg epesav-megkötő anyagokat, például anion-cserélőket adagolunk, ez egy kiegészítő hatást eredményez. A magasabb epesav kiválasztás ugyanis megerősített új szintézishez, és ezáltal magasabb koleszterin lebontáshoz vezet (M.S. Brown, P.T. Kovanen, J.L. Goldstein, Science 212, 628 (1981); M.S. Brown, J.L. Goldstein, Spektrum der Wissenschaften 1985 (1), 96). A találmány szerint előállított vegyületek HMG-CoA-reduktáz gátló anyagok. Ezért alkalmasak a koleszterin bioszintézis gátlására, illetve csökkentésére, és ezáltal olyan betegségek megelőzésére és kezelésére, amelyeket a magas koleszterinszint okoz, elsősorban a koronáriás szívbetegség, az ateroszklerózis, a hiperkoleszterinemia, a hiperlipoproteinemia és hasonló betegségek megelőzésére és kezelésére.

A találmány tárgyát képezik tehát azok a gyógyászati készítmények is, amelyek hatóanyagként a (I) illetve a (II) általános képletű vegyületeket tartalmaznak. Ezeket a vegyületeket gyógyszerként első-

30 sorban a hiperkoleszterinémia kezelésére lehet felhasználni.

A (I) és (II) általános képletű vegyületeket különböző adagolási formákban adagolhatjuk, előnyösen azonban orálisan, tableta, kapszula vagy folyadék formában. A napi dózis a beteg testtömege és testalkata függvényében 3 és 2500 mg, előnyösen azonban 10 és 500 mg között változhat. A találmány szerint előállított vegyületeket gyógyászatiilag elfogadható szerves oldószerekben, így például egy vagy többértékű alkoholokban, például etanolban vagy glicerinnel, triacetinben, olajokban, például napraforgóolajban, csukamájolajban, éterekben, például dietilén- glikol-dimetil-éterben vagy akár poliéterekben, például polietilén-glikolban oldva vagy szuszpendálva, vagy adott esetben egyéb gyógyászatiilag elfogadható polimer hordozókkal, például polivinil-pirrolidonnal vagy más gyógyászatiilag elfogadható adalékanyagokkal, például keményítővel, ciklodextrinnel vagy poliszacharidokkal keverve alkalmazhatjuk. A találmány szerint előállított vegyületeket kombinálhatjuk továbbá olyan adalékanyagokkal, amelyek az epesavat megkötik, elsősorban nem-toxikus bázisos anioncserélő gyantákkal, amelyek az epesavat nem reszorbeáló formában a gasztrointesztinális traktusban megkötik. A dihidroxikarbonsavak sóit vizes oldat formájában is adagolhatjuk.

55 A (III), (IV), (VI), (VII), (VIII), (IX) és (XII) képletű vegyületek újak, és értékes közbelső termékek a (I) általános képletű vegyületek előállításánál.

A HMG-CoA-reduktáz-aktivitást a következő vizsgálatokkal határoztuk meg:

60 1) A HMG-CoA-reduktáz-aktivitás gátlása patkány májmikroszómából készített szolubilizált enzimpreparátumokon.

65 A HMG-CoA-reduktáz-aktivitást patkány májmikroszómából készített szolubilizált enzimpreparátumokon mértük, amelyeket az éjszaka- nappal-ritmusra

való átállás után kolesztraminnal (^R)Cuemid) indukáltunk. Szubsztrátumként (S,R)-¹⁴C-HMG-CoA szolgált, a NADPH koncentrációt az inkubálás alatt egy regeneráló rendszerrel tartottuk fenn. A ¹⁴C-mevalonátot a szubsztrátumtól és más anyagoktól (például a ¹⁴C-HMG-től) oszlopon történő eluálással választottuk el, úgy, hogy minden egyes mintának meghatároztuk az elúciós profilját. A ³H-mevalonát állandó együttvezetéséről lemondunk, mivel a meghatározásnál a gátlóhatás relatív értékéről van szó. Egy kísérletsorozaton belül mindenkor együtt kezeltük az enzimmentes kontrollmintát, az enzimentartalmú normálmintát (=100%) és a készítményt is tartalmazó mintát. Az egyes értékeket három párhuzamos meghatározás középértékéből képeztük. A készítmény nélküli és a készítményt tartalmazó minták középértékei közötti eltérés szignifikáns volt a t-tesztel ítéltük meg. Az ismertetett módszerrel a találmány szerint előállított vegyületekkel az alábbi HMG-CoA-reduktáz-gátló hatást állapítottuk meg: (IC₅₀-érték (M) azt a moláris vegyületkoncentrációt jelenti, amely 50 %-os gátláshoz szükséges).

Példaszám, amelyben a vegyületet előállítjuk	IC ₅₀ -érték (M)
11a	7,0 × 10 ⁻⁹
11c	2,0 × 10 ⁻⁸
11n	1,3 × 10 ⁻⁸

2) Koleszterin bioszintézis gátlás vizsgálata sejt-kultúrákban, ¹⁴C-jelzett prekursorok koleszterinbe való beépítésével.

A módszerek elve:

HEP G2 sejtekből álló monolayereket lipoproteinmentes táptalajon megfelelő koncentrációjú vizsgálandó anyagokkal 1 órán keresztül előinkubálunk; a ¹⁴C-jelzett prekursor, ¹⁴C-nátrium-acetát hozzáadása után az inkubálást további 3 órán át folytatjuk.

Ezután ³H-koleszterin belső standard előzetes hozzáadása mellett a sejtek egy részét lúgosan elszáponosítjuk. Az elszáponosított sejtekből a lipideket kloroform-metanol keverékkel extraháljuk. Ezt a lipidkeveréket hordozó-koleszterin hozzáadása után preparatív vékonyréteg-kromatográfiával elválasztjuk, jód-gőzzel történő előhívás után a koleszterin-sávokat elkülönítjük, és a ¹⁴C-prekursorból képződött ¹⁴C-koleszterin-mennyiséget szcintigráfias módszerrel meghatározzuk.

A sejtek alikvot részében sejtfehérje-meghatározást végzünk úgy, hogy az 1 mg sejtfehérjére vonatkoztatott, egységnyi idő alatt a ¹⁴C-prekursorból képződött ¹⁴C koleszterin-mennyiség számítható legyen.

Egy hozzáadott vizsgálandó minta gátló hatásának összehasonlításához az oldószerkontrollt használtuk úgy, hogy közvetlenül azt a koleszterin-bioszintézis gátlást lehet megadni, amelyet a vizsgálandó készítmény egy bizonyos mólkoncentrációja a közegben kivált.

A sejt-kultúrák alikvot részeiben morfológiaiilag (fénymikroszkóppal) határoztuk meg a sejt-kultúra inaktit voltát és a készítmény hatása miatti hiányzó sejt-károsodást. A következő táblázatban megadjuk a

mevinolinhoz viszonyított relatív hatáserőségeket (a mevinolint azonos módon teszteltük).

Példaszám, amelyben a vegyület szerepel	Mevinolinhoz viszonyított relatív hatáserősség (%)
11a	100
11c	50
11n	30

Az alábbiakban példákkal is bemutatjuk a találmányt.

1. Példa

Általános előírás a (XIII) általános képletű vegyületek előállítására

1 mól magnézium-forgácsot adunk 100 ml vízmentes éterhez, majd hozzáadunk 0,1 mól megfelelően helyettesített bróm-benzolt. Adott esetben a reakciót kevés jód, dibrom-étán hozzáadásával vagy melegítéssel indíthatjuk be. A reakció beindulása után cseppenként hozzáadjuk a maradék bróm-benzol 200 ml éterrel készített oldatát, oly módon, hogy az éter forrásban legyen. Az adagolás befejezése után további 1 órán keresztül refluxáltatjuk a reakcióelegyet. Ezután jégbe hűtjük, majd 0,9 mól megfelelően helyettesített R²-CHO aldehid 500 ml éterrel készített oldatát adjuk cseppenként a reakcióelegyhez. Ezután a hőmérsékletet hagyjuk szobahőmérsékletig felmelegedni, és további 1 órán keresztül kevertetjük az elegyet. Végül még két órán keresztül refluxáltatjuk. A reakcióelegyet ezután telített vizes ammónium-klorid oldatra öntjük. A vizes fázist kétszer éterrel extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat egy alkalommal telített vizes nátrium-hidrogén karbonát oldattal mossuk. Az oldatot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk. A (XIII) általános képletű vegyületet szilárd anyag vagy olaj formában nyerjük ki, és adott esetben átkristályosítással vagy gyorskromatográfiásan tisztítjuk. A legtöbb esetben azonban a tisztítás nem szükséges.

1. Táblázat (XIII) általános képletű vegyületek

Példa száma	Bróm-benzol	Aldehid	Termék
50	1a 1-bróm-4-fluor-2-metil-benzol	4-fluor-2-metil-benzaldehyd	(1a) képletű vegyület
	1b 1-bróm-4-fluor-3-metil-benzol	3,5-dimetil-2-metoxi-benzaldehyd	(1b) képletű vegyület
55	1c 1-bróm-4-fluor-3-metil-benzol	2,4,6-trimetil-benzaldehyd	(1c) képletű vegyület
	1d 1-bróm-4-fluor-3-metil-benzol	4-fluor-3-metil-benzaldehyd	(1d) képletű vegyület

2. Példa

Általános eljárás (X) általános képletű vegyületek előállítására

0,06 mól piridinium-klór-kromát (PCC) 200 ml

vízmentes metilén- kloriddal készített szuszpenziójához szobahőmérsékleten hozzáadjuk 0,05 mól (XIII) képletű alkohol 40 ml metilén- kloriddal készített oldatát. A reakcióelegyet 3–5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, és háromszoros térfogatú étert adunk hozzá. Szilikagélén szűrjük, majd az oldószert lepároljuk. Így a (X) képletű vegyületeket nyerjük ki, legtöbbször megfelelő tisztaságban. Adott esetben további tisztítást végezhetünk átkristályosítással, desztillációval vagy gyorskromatográfiával.

2. Táblázat
(X) általános képletű vegyületek

Példa száma	R ¹	R ²	Kindulási anyag
2a	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	(1a) képletű vegyület
2b	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	2-metoxi-3,5-dimetil-fenilcsoport	(1b) képletű vegyület
2c	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	2,4,6-trimetil-fenilcsoport	(1c) képletű vegyület
2d	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	(1d) képletű vegyület

3. Példa

A (XII) általános képletű vegyületek előállítása

a) 3-Hidroxi-3,3-di-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-propionsav- etilészter

5 50,7 ml (0,361 mól) diizopropil-amint 250 ml vízmentes tetrahidrofuranban (THF) nitrogén atmoszférába helyezünk. 0 °C hőmérsékleten cseppenként hozzáadjuk 195 ml (0,314 mól) n-BuLi (hexán)-t, és 36,2 ml (0,241 mól) izovaleriánsav-etilésztert. A reakcióelegyet 1 órán keresztül -70 °C hőmérsékleten tartjuk, majd ugyanezen a hőmérsékleten hozzáadjuk 50 g (0,229 mól) 4,4- difluor-benzofenon 200 ml tetrahidrofuranál készített oldatát. 1,5 óra további kevertetés után az elegyet 1 n vizes sósavra öntjük. Ezután háromszor éterrel extrahálunk, majd az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. Az oldatot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban lepároljuk. 74,9 g (0,215 mól, 94%) 3a vegyületet kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

Tömegspektrum: (DCI), C₂₀H₂₂F₂O₂: 333 (M+H⁺), 331

H-NMR (60 MHz, CDC₁₃): δ= 7,60–6,60 (m, 8H), 4,05 (q, 2H), 3,39 (d, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,20–0,80 (m, 9H)

A 3a. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő a 3. táblázatban feltüntetett vegyületeket is.

3. Táblázat

(XII) általános képletű vegyületek, R⁷ = C₂H₅-

Példaszám	R ¹	R ²	R ³	Móltömeg
3b.	fenilcsoport	fenilcsoport	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₂₁ H ₂₆ O ₃ , 326
3c.	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₂₁ H ₂₄ F ₂ O ₃ , 362,4
3d.	fenilcsoport	fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₃ H ₂₈ O ₃ , 352
3e.	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	-(CH ₂) ₃ CH ₃	C ₂₁ H ₂₄ F ₂ O ₃ , 362,4
3f.	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₃ H ₂₆ F ₂ O ₃ , 388,4
3g.	2-metoxi-3,5-dimetil-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₃₁ FO ₄ , 402,5
3h.	2,4,6-trimetil-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₃₁ FO ₃ , 386,5
3i.	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₂ H ₂₆ F ₂ O ₃ , 376,4
3j.	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₂ H ₂₆ F ₂ O ₃ , 376,4

4. Példa

(IX) általános képletű vegyületek előállítása, ahol a képletben -A-B- jelentése >C=C< csoport

a) 3,3-Di-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-akrilsav-etilészter

74,8 g (0,215 mól) 3a. példában előállított vegyületet 800 ml toluolban oldunk, és hozzáadjuk 7,5 g (0,04 mól) para-toluol- szulfonsavat, majd 2 órán

50 keresztül vízleválasztóval refluxhőmérsékleten melegítjük. Az oldatot ezután lehűtjük és kétszer mossuk telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd magnézium-szulfonáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban történő lepárlása után 70,8 g (0,214 mól, 99%) 4a. terméket kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

Tömegspektrum: C₂₀H₂₀F₂O₂: 330 (M⁺), 301

4. Táblázat

(IX) általános képletű vegyület, A-B jelentése C=C, R⁷ jelentése C₂H₅-

Példaszám	R ¹	R ²	R ³	Tömegspektrum
4b.	fenilcsoport	fenilcsoport	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₂₁ H ₂₄ O ₂ 308 (M ⁺), 265

Példaszám	R ¹	R ²	R ³	Tömegspektrum
4c.	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₂₁ H ₂₂ F ₂ O ₂ 344 (M ⁺), 301
4d.	fenilcsoport	fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₃ H ₂₆ O ₂ , 334 (M ⁺), 305
4e.	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	-(CH ₂) ₃ CH ₃	C ₂₀ H ₂₀ F ₂ O ₂ 330 (M ⁺), 299, 287
4f.	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₃ H ₂₄ F ₂ O ₂ 370 (M ⁺), 341
4g.	3,5-dimetil-2-metoxi-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-	fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂ C ₂₄ H ₂₉ FO ₃ , 384 (M ⁺), 353
4h.	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	3,5-dimetil-2-metoxi-fenilcsoport	fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂ C ₂₄ H ₂₉ FO ₃ 384 (M ⁺), 353
4i.	2,4,6-trimetil-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₂₉ FO ₂ 368 (M ⁺)
4j.	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	2,4,6-trimetil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₂₉ FO ₂ 368 (M ⁺)
4k.	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₂ H ₂₄ F ₂ O ₂ 358 (M ⁺), 329
4l.	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₂ H ₂₄ F ₂ O ₂ 358 (M ⁺), 329

4. Példa

(IX) általános képletű vegyület előállítás, ahol a képletben A-B jelentése >CH-CH<

a) 3,3-Di-(4-fluor-fenil)-2-ciklohexil-propionsav-etilészter

4,81 g (13 mmól) 4f. példában előállított vegyületet 120 ml etanolban 500 mg 10%-os palládium/szén katalizátorral 96 órán keresztül 150 bar nyomáson hidrogénezünk. A hidrogénfelvétel befejezése után a katalizátort leszűrjük, az oldószert lepároljuk, és a maradékot szilikagélén kromatografáljuk (eluálószer: ciklohexán-etil-acetát 19:1 arányú keveréke).

Kitermelés: 4,78 g (12,8 mmól, 98%)

R_f (ciklohexán/etil-acetát = 19:1) : 0,37

Tömegspektrum, C₂₃H₂₆F₂O₂ : 372 (M⁺), 289, 203

¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): =7,50–6,60 (m, 8H), 4,30

(d, 1H), 3,90 (q, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,40–0,60 (m, 13H)

5. Példa

(VIII) általános képletű vegyületek előállítása

a) 3,3-Di-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-propenol
3,2 g (9,7 mmól) 4a. példa szerint előállított vegyület 100 ml diklór-metánnal készített elegyéhez 0 °C hőmérsékleten argongáz atmoszférában 24,3 ml (29,1 mmól) diizobutil-alumínium-hidrid toluollal készített oldatát csepegtetjük. 1 órán keresztül 0 °C-on tarjuk az elegyet, majd 2 ml metanolt csepegtetünk hozzá, és végül hozzáadunk 20 ml 1 n vizes sósavat. Éterrel és 1 n sósavval hígítjuk, amíg a fázisok el nem válnak. A vizes fázist egyszer éterrel extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid oldattal egyszer mossuk. Ezután az oldatot magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószerek vákuumban történő lepárlása után 2,7 g (9,4 mmól, 97%) 5a. vegyületet kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

R_f (ciklohexán/etil-acetát = 2:1): 0,42

Tömegspektrum, C₁₈H₁₈F₂O: 288 (M⁺), 270, 257, 245 ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ=7,30–6,70 (m, 8H), 4,05 (s, 2H), 2,70 (sept. 1H), 1,30 (széles, 1H), 1,03 (d, 6H)

Az 5a. példához hasonló módon állítjuk elő az 5. táblázatban feltüntetett vegyületeket is.

5. Táblázat
(VIII) általános képletű vegyületek

Példaszám	R ¹	R ²	R ³	Tömegspektrum
A-B jelentése C=C				
5b.	fenilcsoport	fenilcsoport	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₁₉ H ₂₂ O, 266 (M ⁺), 209
5c.	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₁₉ H ₂₀ F ₂ O 302 (M ⁺)
5d.	fenilcsoport	fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₁ H ₂₄ O 292 (M ⁺), 274, 261, 209
5e.	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	-(CH ₂) ₃ CH ₃	C ₁₉ H ₂₀ F ₂ O 302 (M ⁺), 245

Példaszám	R ¹	R ² A-B jelentése C=C	R ³	Tömegspektrum
5f.	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₁ H ₂₂ F ₂ O, 328 (M ⁺), 310, 297, 245
5g.	3,5-dimetil-2-metoxi- -fenilcsoport	4-fluor-3-metil- -fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₂ H ₂₇ FO ₂ 342 (M ⁺)
5h.	4-fluor-3-metil- -fenilcsoport	3,5-dimetil-2-metoxi- -fenil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₂ H ₂₇ FO ₂ 342 (M ⁺)
5i.	2,4,6-trimetil- -fenilcsoport	4-fluor-3-metil- -fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₂ H ₂₇ FO 326 (M ⁺)
5j.	4-fluor-3-metil- -fenilcsoport	2,4,6-trimetil- -fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₂ H ₂₇ FO 326 (M ⁺)
5k.	4-fluor-3-metil- -fenilcsoport	4-fluor-3-metil- -fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₀ H ₂₂ F ₂ O 316 (M ⁺)
5l.	4-fluor-2-metil- -fenilcsoport	4-fluor-2-metil- -fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₀ H ₂₂ F ₂ O 316 (M ⁺)
5m.	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₁ H ₂₄ F ₂ O, 330 (M ⁺), 312, 294, 278, 203

6. Példa

A (VII) általános képletű vegyületek előállítására

a) 3,3-di-(4-fluor-fenil)-2-izopropil-propenal

3,03 g (14,1 mmól) piridinium-klór-kromát 100 ml diklór-metánnal készített szuszpenziójához szobahőmérsékleten hozzáadjuk 2,7 g (9,4 mmól) 5a. példa szerint előállított vegyület 40 ml diklór-metánnal készített elegyét. A reakcióelegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd háromszoros térfogatú éterrel reagáltatjuk, és szilikagélén szűrjük.

Az oldószerek vákuumban történő lepárlása után 2,53 g (8,8 mmól, 94%) 6a. vegyületet kapunk.

Op.: 69 °C

Rf (ciklohexán/etil-acetát = 3:1): 0,56

Tömegspektrum, C₁₈H₁₆F₂O: 286 (M⁺), 271, 257

H-NMR (60 MHz): = 9,40 (d,1H), 7,20–6,80 (m,8H), 2,80 (m,1H), 1,20 (d,6H).

A 6a. példával analóg módon állítjuk elő a 6. táblázatban feltüntetett vegyületeket is.

6. Táblázat
(VII) általános képletű vegyületek

Példaszám	R ¹	R ² A-B jelentése C=C	R ³	Tömegspektrum
6b.	fenilcsoport	fenilcsoport	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₁₉ H ₂₀ O, 264 (M ⁺)
6c.	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₁₉ H ₁₈ F ₂ O, 300 (M ⁺)
6d.	fenilcsoport	fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₁ H ₂₂ O, 290 (M ⁺)
6e.	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	-(CH ₂) ₃ CH ₃	C ₁₉ H ₁₈ F ₂ O, 300 (M ⁺), 269 257, 244
6f.	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₁ H ₂₀ F ₂ O 326 (M ⁺), 308, 295
6g.	3,5-dimetil-2-metoxi- -fenilcsoport	4-fluor-3-metil- -fenilcsoport	fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂ C ₂₂ H ₂₅ FO ₂ 340 (M ⁺)
6h.	4-fluor-3-metil- -fenilcsoport	3,5-dimetil-2-metoxi- -fenilcsoport	fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂ C ₂₂ H ₂₅ FO ₂ 340 (M ⁺)
6i.	2,4,6-trimetil- -fenilcsoport	4-fluor-3-metil- -fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₂ H ₂₅ FO 324 (M ⁺)
6j.	4-fluor-3-metil- -fenilcsoport	2,4,6-trimetil- -fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₂ H ₂₅ FO 324 (M ⁺)
6k.	4-fluor-3-metil- -fenilcsoport	4-fluor-3-metil- -fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₀ H ₂₀ F ₂ O 314 (M ⁺)
6l.	4-fluor-2-metil- -fenilcsoport	4-fluor-2-metil- -fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₀ H ₂₀ F ₂ O 314 (M ⁺)
6m.	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₁ H ₂₂ F ₂ O 328 (M ⁺), 245, 203

7. Példa

A (VI) általános képletű vegyületek előállítás

a) 4,4-di-(4-fluor-fenil)-3-izopropil-butadienil-cianid

590 mg (12,3 mmól) nátrium-hidridet argon atmoszférában felszabadítunk a paraffin olajból, és 30 ml tetrahydrofuránba helyezünk. 0 °C-on hozzáfecskendezünk 2,0 ml (10,3 mmól) ciano- metán-foszfonsav-diizopropil-észtert. A gázfejlődés befejeződése után (mintegy 30 perc) 2,52 g (8,8 mmól) 6a. példa szerint előállított vegyület 50 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát csepegtetjük a reakcióelegyhez, és azt 3 óra keresztül 10–15 °C hőmérsékleten keverjük. Az elegyet ezután telített NaCl oldatra öntjük, és háromszor éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat egyszer telített NaCl oldattal mossuk és

magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot pentánból kristályosítjuk. 1,27 g 7a. vegyületet kapunk. Az anyalúgot szilikagélén kromatografáljuk (ciklohexán: etil-acetát 19:1 arányú keverékével) és így további 1,09 g terméket kapunk.

Kitermelés: 2,36 g (7,6 mmól, 86%)

Op.: 108 °C.

R_f (ciklohexán/etil-acetát = 19:1)=0,23

10 Tömegspektrum: C₂₀H₁₇F₂N: 309,1 (M⁺)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ=7,20–6,80 (m,9H),

5,40

(d, = 16 Hz, 1H), 3,00 (szept.,1H), 1,08 (d,6H)

A 7a. példával analóg módon állítjuk elő a 7.

15 táblázatban feltüntetett példavegyületeket is.

7. Táblázat

(VI) általános képletű vegyületek
A képletben X-Y jelentése CH=CH

Példaszám	R ¹	R ² A-B jelentése C=C	R ³	Tömegspektrum
7 b	fenilcsoport	fenilcsoport	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₂₁ H ₂₁ N, 287 (M ⁺)
7 c	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N, 323 (M ⁺)
7 d	fenilcsoport	fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₃ H ₂₃ N, 313 (M ⁺), 270, 256
7 e	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	-(CH ₂) ₃ CH ₃	C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N, 323 (M ⁺), 280, 266
7 f	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₃ H ₂₁ F ₂ N, 349 (M ⁺)
7 g	3,5-dimetil-2-metoxi- -fenilcsoport	4-fluor-3-metil- -fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₂₆ FNO, 363 (M ⁺)
7 h	4-fluor-3-metil- -fenilcsoport	3,5-dimetil-2-metoxi- -fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₂₆ FNO, 363 (M ⁺)
7 i	2,4,6-trimetil- -fenilcsoport	4-fluor-3-metil- -fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₂₆ FN, 347 (M ⁺)
7 j	4-fluor-3-metil- -fenilcsoport	2,4,6-trimetil- -fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₂₆ FN, 347 (M ⁺)
7 k	4-fluor-3-metil- -fenilcsoport	4-fluor-3-metil- -fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₂ H ₂₁ F ₂ N 337 (M ⁺)
7 l	4-fluor-2-metil- -fenilcsoport	4-fluor-2-metil- -fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₂ H ₂₁ F ₂ N 337 (M ⁺)
7 m	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₃ H ₂₃ F ₂ N 351 (M ⁺)

8. Példa

A (III) általános képletű vegyületek előállítás

a) 5,5-di-(4-fluor-fenil)-4-izopropil-pentadienál

1,26 g (4,1 mmól) 7a. példa szerint előállított vegyület 30 ml tetrahydrofuránnal készített elegyéhez 55 0 °C hőmérsékleten hozzáfecskendezünk 6,85 ml (8,2 mmól) diizobutil-alumínium-hidrid toluolos oldatát. 4 óra múlva 10 °C hőmérsékleten óvatosan hidrolizáljuk 1 n sósavval, majd háromszor etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat egyszer telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószeret vákuumban lepároljuk, a maradékot gyorskromatográfiával szilikagélén (ciklohexán/etil- acetát = 9:1 arányú keveréke + 1% NEt₃) tisztítjuk. Így 980 mg (3,14 mmól, 77%) 65

8a. vegyületet kapunk.

Op.: 80–82 °C.

R_f (ciklohexán/etil-acetát = 5:1)=0,38

Tömegspektrum, C₂₀H₁₈F₂O : 312 (M⁺), 297, 269

H-NMR: δ=9,23 (d,J=7 Hz, 1H), 7,30–6,70 (m,9H),

6,24 (dd, J₁=16 Hz, J₂=7 Hz, 1H), 2,90

(szept, 1H), 1,08 (d, 6H).

A 8a. példával analóg módon állítjuk elő a 8. táblázatban feltüntetett vegyületeket is.

8. Táblázat
(III) általános képletű vegyületek
A képletben X-Y jelentése CH=CH

Példaszám	R ¹	R ² A-B jelentése C=C	R ³	Tömegspektrum
8 b	fenilcsoport	fenilcsoport	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₂₁ H ₂₂ O, 290 (M ⁺), 247, 233, 205
8 c	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₂₁ H ₂₀ F ₂ O, 326 (M ⁺), 283, 269
8 d	fenilcsoport	fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₃ H ₂₄ O, 316 (M ⁺)
8 e	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	-(CH ₂) ₃ CH ₃	C ₂₁ H ₂₀ F ₂ O, 326 (M ⁺), 283, 269
8 f	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₃ H ₂₂ F ₂ O, 352 (M ⁺), 349, 269
8 g	3,5-dimetil-2-metoxi-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₄ H ₂₇ FO ₂ , 366 (M ⁺)
8 h	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	3,5-dimetil-2-metoxi-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₂₇ FO ₂ , 366 (M ⁺)
8 i	2,4,6-trimetil-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₂₇ FO, 350 (M ⁺)
8 j	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	2,4,6-trimetil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₂₇ FO, 350 (M ⁺)
8 k	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₂ H ₂₂ F ₂ O, 340 (M ⁺)
8 l	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₂ H ₂₂ F ₂ O, 340 (M ⁺)
8 m	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₃ H ₂₄ F ₂ O, 354 (M ⁺)

9. Példa

A (IV) általános képletű vegyületek előállítása

a) 9,9-di-(4-fluor-fenil)-5-hidroxi-3-oxo-8-izopropil-6,8-nona- diénsav-etil-észter

240 mg (5 mmól) paraffinolajból felszabadított nátriumhidridet argon atmoszféra alatt 15 ml vízmentes tetrahidrofuranba helyezünk. 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 597 µl (4,7 mmól) acetecetsav-etilésztert és 15 percen keresztül 0 °C hőmérsékleten kevertetjük a reakcióelegyet. Végül 2,8 ml (4,6 mmól) n-Buli (hexán)-t fecskendezünk az elegyhez 0 °C hőmérsékleten. 15 perc múlva -70 °C-on 975 mg (3,1 mmól) 8a. példa szerint előállított vegyület 40 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük hozzá,

és 2,5 órán keresztül -70 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyet ezután 0 °C-ra hagyjuk felmelegedni, majd hideg 2 n sósavval hidrolizáljuk. Ezt követően háromszor extraháljuk éterrel, és a szerves fázisokat egyesítjük. Ezt az oldatot telített konyhasó oldattal mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószerek lepárlása után 1,41 g 9a. vegyületet kapunk.

R_f (ciklohexán/ecetsav = 2:1) : 0,22

Tömegspektrum, C₂₆H₂₈F₂O₄ : 442 (M⁺), 424

A 9a.- 9m. példákban előállított vegyületeket tisztítás és a jellemzők megadása nélkül használjuk fel a következő lépéshez.

A 9a. példával analóg módon állítjuk elő a 9. táblázatban feltüntetett vegyületeket is.

9. Táblázat
(XIV) általános képletű vegyületek

Példaszám	R ¹	R ² A-B jelentése C=C	R ³	Móltömeg
9 b	fenilcsoport	fenilcsoport	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₂₇ H ₃₂ O ₄ , 420
9 c	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₂₇ H ₃₀ F ₂ O ₄ , 456
9 d	fenilcsoport	fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₉ H ₃₄ O ₄ , 446
9 e	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	-(CH ₂) ₃ CH ₃	C ₂₇ H ₃₀ F ₂ O ₄ , 456
9 f	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₉ H ₃₂ F ₂ O ₄ , 482
9 g	3,5-dimetil-2-metoxi-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₃₀ H ₃₇ FO ₅ , 496
9 h	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	3,5-dimetil-2-metoxi-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₃₀ H ₃₇ FO ₅ , 496

Példaszám	R ¹	R ² A-B jelentése C=C	R ³	Móltömeg
9 i	2,4,6-trimetil-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₃₀ H ₃₇ FO ₄ , 480
9 j	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	2,4,6-trimetil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₃₀ H ₃₇ FO ₄ , 480
9 k	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₈ H ₃₂ F ₂ O ₄ , 470
9 l	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	C ₂₈ H ₃₂ F ₂ O ₄ , 470
9 m	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₉ H ₃₄ F ₂ O ₄ , 484

10. Példa

(I) általános képletű vegyületek előállítása

a) 9,9-di-(4-fluor-fenil)-3,5-dihidrox-8-izopropil-6,8-nona-diénsav-etil-észter

1,4 g (3,1 mmól) 9a. példa szerint előállított vegyület 20 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített elegyéhez argon atmoszférában hozzáadunk 5 ml (5 mmól) trietil-borán-oldatot (tetrahidrofuránban) és szobahőmérsékleten kevertetjük 10 percig. -70 °C hőmérsékleten 240 mg (6,2 mmól) szilárd nátrium-bórhidridet adunk az elegyhez. Végül lassan hozzáfecskendezünk 3 ml metanolt. 3 óra múlva -70 °C hőmérsékleten az elegyet óvatosan 5 ml 35 %-os hidrogénperoxid 100 ml vízzel készített hűtött oldatához öntjük. 5 perc múlva háromszor etil-acetáttal extrahálunk. Az egyesített szerves fázisokat kétszer

15 mossuk telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd egyszer telített konyhasó oldattal, végül magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószereket vákuumban lepároljuk, a maradékot gyorskromatografáljuk szilikagélén (ciklohexán/etil-acetát = 3:2 + 0,5% Et₃N), így 720 mg (1,62 mmól, 52% két lépcsőben) 10a. vegyületet kapunk.

R_f (ciklohexán/etil-acetát = 2:1):0,11

Tömegspektrum, C₂₆H₃₀F₂O₄ : 444 (M⁺) 426, 408

H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ=7,10–6,80 (m, 8H),

6,15

25 (d, J=16 Hz, 1H), 5,53 (dd, J₁=16 Hz, J₂=7,2 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,17 (q, 2H), 4,10 (m, 1H), 2,83 (szept., 1H), 2,43 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,28 (t, 3H), 1,09 (d, 6H).

10. Táblázat

(I) általános képletű vegyületek

A képletben X-Y jelentése CH=CH, R⁴ jelentése etilcsoport

Példa száma	R ¹	R ² A-B jelentése >C=C<	R ³	Jellemző analitikai adatok
10b	fenilcsoport	fenilcsoport	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Tömegspektrum, C ₂₇ H ₃₄ O ₄ : 422 (M ⁺), 404, 387 H-NMR (270 MHz, CDCl ₃), δ=7,35–7,05 (m, 10H), 6,40 (d, J ₁ =16 Hz, 1H), 5,75 (dd, J ₁ =16 Hz, J ₂ =8 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,15 (q, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,24 (d, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,24 (t, 3H), 0,73 (d, 6H).
10c	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Tömegspektrum, C ₂₇ H ₃₂ F ₂ O ₄ : 458 (M ⁺), 441, 423 H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): δ=7,15–6,92 (m, 8H), 6,48 (d, J ₁ =16 Hz, 1H), 5,79 (dd, J ₁ =16 Hz, J ₂ =7,6 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,19 (q, 2H), 3,64 és 3,07 (széles, mindig 1H), 2,49 (m, 2H), 2,27 (d, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,29 (t, 3H), 0,78 (d, 6H)
10d	fenilcsoport	fenilcsoport	ciklohexilcsoport	Tömegspektrum, C ₂₉ H ₃₆ O ₄ : 448 (M ⁺), 431, 413 H-NMR (270 MHz, CDCl ₃):

Példa száma	R ¹	R ² A-B jelentése	R ³ C=C	Jellemző analitikai adatok
10e	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	-(CH ₂) ₃ CH ₃	δ=7,35–7,00 (m, 10H), 6,17 (d, J₁=16 Hz, 1H), 5,46 (dd, J₁=16 Hz, J₂=7,2 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,18 (q, 2H), 4,06 (m, 1H), 2,55–2,31 (m, 3H), 1,75–1,40, 1,35–1,20 és 1,10 (mindig m, együtt 15H) Tömegspektrum, C₂₇H₃₂F₂O₄ : 458 (M⁺), 440, 422 H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ=7,10–6,90 (m, 8H), 6,31 (d, J₁=16 Hz, 1H), 5,80 (dd, J₁=16 Hz, J₂=6,4 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,18 (q, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,28 (t, 3H), 1,25 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).
10f	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	ciklohexilcsoport	Tömegspektrum, C₂₉H₃₂F₂O₄ : 484 (M⁺), 466 H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ=7,15–6,80 (m, 8H), 6,16 (d, J₁=16 Hz, 1H), 5,48 (dd, J₁=16 Hz, J₂=7,4 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,18 (q, 2H), 4,10 (m, 1H), 2,53–2,34 (m, 3H), 1,80–1,00 (m, 15H)
10g	3,5-dimetil-2-metoxi-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	Tömegspektrum, C₃₀H₃₉FO₅ : 498 (M⁺), 480 Vékonyrétegekromatográfia (diklór-metán/metanol=4:1) R_f=0,40
10h	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	3,5-dimetil-2-metoxi-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	Tömegspektrum, C₃₀H₃₉FO₅ : 498 (M⁺), 480 Vékonyrétegekromatográfia (diklór-metán/metanol=4:1) R_f=0,40
10i	2,4,6-trimetil-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	Tömegspektrum, C₃₀H₃₉FO₄ : 482 (M⁺), 464 Vékonyrétegekromatográfia (diklór-metán/metanol=5:1): R_f=0,32
10j	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	2,4,6-trimetil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	Tömegspektrum, C₃₀H₃₉FO₄ : 482 (M⁺), 464 Vékonyrétegekromatográfia (diklór-metán/metanol=5:1) R_f=0,32
10k	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	Tömegspektrum, C₂₈H₃₄F₂O₄ : 472 (M⁺), 454 Vékonyrétegekromatográfia (diklór-metán/metanol=4:1): R_f=0,39
10l	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	-CH(CH ₃) ₂	Tömegspektrum, C₂₈H₃₄F₂O₄ : 472 (M⁺), 454 Vékonyrétegekromatográfia (diklór-metán/metanol=4:1): R_f=0,39

Példa száma	R ¹	R ² A-B jelentése	R ³ C=C	Jellemző analitikai adatok
10m	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	ciklohexilcsoport	Tömegspektrum, C ₂₉ H ₃₆ F ₂ O ₄ : 486 (M ⁺), 468 Vékonyrétegekromatográfia (diklór-metán/metanol=4:1): R _f =0,42

10n. Példa

(I) általános képletű vegyület előállítás, amelynek képletében A-B jelentése $>C=C<$, X-Y jelentése $-CH_2-CH_2-$

n) 3,5-dihidrox-9,9-di(4-fluor-fenil)-8-izopropil-8-nonénsav- etil-észter

240 mg (0,55 mmól) 10a. példa szerint előállított vegyületet 10 ml etanolban 10 mg 10%-os aktívszénre vitt palládium katalizátorral szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson hidrogénezünk. 2 óra elteltével a hidrogénfelvétel befejeződik. Ekkor a katalizátort leszűrjük, és az oldatot besűrítjük. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk (ciklohexán/etil-acetát 2:1 arányú keverékével), és így 100 mg 10n. vegyületet kapunk.

MS (FAB), C₂₆H₃₂F₂O₄ : 469 (M 3 Na⁺), 447, 429

H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ =7,15–6,90 (8m, 8H), 4,20

–4,05 (m, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,76 (szept., 1H), 2,40 (m, 2H), 2,26–2,00 (m, 2H), 1,56–1,16 (m, 7H), 1,01 (dd, 6H)

11. Példa

(I) általános képletű vegyületek előállítása

a) 9,9-Di-(4-fluor-fenil)-3,5-dihidrox-8-izopropil-15 6,8-nona- diénsav nátriumsója

445 mg (1,0 mmól) 10a. példa szerint előállított vegyületet 20 ml etanolban oldunk, és 10 ml (1 mmól) 0,1 n nátronlúggal reagáltatjuk. 1 óra múlva az oldószert többszöri toluol hozzáadás mellett, vákuumban, szobahőmérsékleten lepároljuk. A szilárd maradékot többször mossuk n-pentánnal, és vákuumban szárítjuk.

R_f (CHCl₃/MeOH=7:5):0,45

H-NMR (270 MHz, D₂O): δ =7,0–6,7 (m, 9H),

25 6,04 (d, J₁=6 Hz, 1H), 5,38 (dd, J₁=16 Hz, J₂=8 Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,61 (szept., 1H), 2,16 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 0,90 (d, 2H)

30 A 11a. példával analóg módon állítjuk elő a 11. táblázatban feltüntetett vegyületeket.

11. Táblázat

(I) általános képletű vegyületek
A képletben X-Y jelentése CH=CH, R⁴ jelentése nátriumion

Példaszám	R ¹	R ² A-B jelentése	R ³ C=C	Móltömeg
11b	fenilcsoport	fenilcsoport	$-CH_2CH(CH_3)_2$	C ₂₅ H ₂₉ O ₄ Na, 416,5
11c	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	$-CH_2CH(CH_3)_2$	C ₂₅ H ₂₇ F ₂ O ₄ Na, 452,4
11d	fenilcsoport	fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₇ H ₃₁ O ₄ Na, 442,5
11e	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	$-(CH_2)_3CH_3$	C ₂₅ H ₂₇ F ₂ O ₄ Na, 452,4
11f	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₇ H ₂₉ F ₂ O ₄ Na, 478,5
11g	3,5-dimetil-2-metoxi-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	$-CH(CH_3)_2$	C ₂₈ H ₃₄ FO ₅ Na, 492,5
11h	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	3,5-dimetil-2-metoxi-fenilcsoport	$-CH(CH_3)_2$	C ₂₈ H ₃₄ FO ₅ Na, 492,5
11i	2,4,6-trimetil-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	$-CH(CH_3)_2$	C ₂₈ H ₃₄ FO ₄ Na, 476,5
11j	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	2,4,6-trimetil-fenilcsoport	$-CH(CH_3)_2$	C ₂₈ H ₃₄ FO ₄ Na, 476,5
11k	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	4-fluor-3-metil-fenilcsoport	$-CH(CH_3)_2$	C ₂₆ H ₂₉ F ₂ O ₄ Na, 466,5
11l	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	4-fluor-2-metil-fenilcsoport	$-CH(CH_3)_2$	C ₂₆ H ₂₉ F ₂ O ₄ Na, 466,5
11m	4-fluor-fenilcsoport	4-fluor-fenilcsoport	ciklohexilcsoport	C ₂₇ H ₃₁ F ₂ O ₄ Na, 480,5

11n. Példa

A 11a. példában leírt eljárással a 10n. példa szerint előállított vegyületből nyerjük a 3,5-dihidrox-9,9-di-(4-fluor-fenil)-8- izopropil-8-nonénsav nátriumsó.

(I) általános képletű vegyület, amelynek képletében A-B jelentése >C=C< , X-Y jelentése $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{R}^1=\text{R}^2=4$ - fluor-fenilcsoport, R^3 jelentése izopropil-csoport, R^4 jelentése nátriumion.

Összegképlet: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{O}_4\text{Na}$, 440,4.

Optikailag aktív vegyületek előállítása a 11a. példa szerint.

12. Példa

(3S), (1'S)-7,7-di-(4-fluor-fenil)-3-hidroxi-6-izopropil-4,6 - heptadiénsav-1',2',2'-trifenil-1',2'-etándiol-1'-észter

506 ml (3,6 mmól) diizopropil-aminból és 2,26 ml n-BuLi (hexán)-ból 5 ml tetrahydrofuranban 0 °C hőmérsékleten lítium-diizopropil-amid oldatot készítenk, és hozzáadunk -78 °C hőmérsékleten argon atmoszférában 340 g (1,02 mmól) (S)1-O- acetyl-1,2,2-trifenil-1,2-etándiol (Tetrahedron Lett. 25, 5031 (1984)). A reakcióelegyet ezután -20 °C-ig hagyjuk felmelegedni, hogy minden feloldódjon, majd ezután újra -78 °C-ra hűtjük. Az oldathoz ekkor 318 mg (1,02 mmól) 8a. vegyületet csepegtetünk kevés tetrahydrofuranban oldva. 2 órán át -78 °C-on tartjuk az elegyet, majd telített vizes ammónium-klorid oldatra öntjük, és étterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat ezután magnézium-sulfáton szárítjuk, és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk (ciklohexán/etil-acetát 3:1 arányú keveréke, + 1% NEt_3). A diasztereomerek további szétválasztását nagynyomású folyadék-kromatográfiával végezhetjük. Vékonyrétegkromatográfia (ciklohexán/etil-acetát 3:1 arányú keveréke): $\text{Rf}=0,13$.

13. Példa

(3S)-7,7-Di-(4-fluor-fenil)-3-hidroxi-6-izopropil-4,6-heptadiénsav-metil-észter.

77 mg (0,12 mmól) 12. példa szerint előállított hidrox-észter 3 ml metanolban oldunk, és hozzáadjuk 2,7 mg (0,12 mmól) nátrium 1,35 ml metanollal készített oldatát, majd szobahőmérsékleten kevertetjük az elegyet. A reakció befejezése után az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot szilikagélén kromatografáljuk (ciklohexán/etil-acetát=3:1 arányú keveréke + 1% NEt_3).

Tömegspektroszkópia, $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_3$: 386,369.

14. Példa

(5S)-9,9-Di-(4-fluor-fenil)-5-hidroxi-3-oxo-8-izopropil-6,8 - nona-diénsav-terc-butyl-észter

0,260 ml (1,86 mmól) diizopropil-aminból és 1,16 ml n-BuLi (hexán)-ból 3 ml tetrahydrofuranban lítium-diizopropil-amidot készítenk. Ehhez -78 °C hőmérsékleten, argon atmoszférában cseppenként hozzáadunk 250 ml (1,86 mmól) ecetsav-terc-butyl-észtert. 30 perc múlva -78 °C hőmérsékleten cseppenként hozzáadjuk 120 mg (0,310 mmól) 13. példa szerint előállított vegyület kevés tetrahydrofuranal készített oldatát, és 3 órán keresztül -30 °C és -40 °C közötti hőmérsékleten kevertetjük a reakcióelegyet. A reakcióelegyet ezután telített vizes ammónium-klorid

oldatra öntjük, és háromszor étterrel extraháljuk. Az oldatot magnézium-sulfáton szárítjuk, majd az oldószert lepároljuk. Így a cím szerinti vegyülethez jutunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

Vékonyrétegkromatográfia (ciklohexán/etil-acetát 3:1 arányú keverékében): többször előhívva.

15. Példa

(3R),(5S)-9,9-di-(4-fluor-fenil)-3,5-dihidroxi-8-izopropil -6,8- nona-diénsav-terc-butyl-észter

A 10a. példában leírtakkal analóg módon nyerjük a 15. példa szerinti vegyületet a 14. példában előállított vegyületből.

Vékonyrétegkromatográfia (ciklohexán/etil-acetát 2:1 arányú keveréke): $\text{Rf}=0,23$ (15),

$\text{Rf}=0,39$ (14).

Tömegspektroszkópia, $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{F}_2$: 472 (M^+), 455, 437.

16. Példa

(3R),(5S)-9,9-di-(4-fluor-fenil)-3,5-dihidroxi-8-izopropil -6,8- nona-diénsav nátriumsó

(optikailag aktív 11a vegyület)

A 11a. példával analóg módon nyerjük az optikailag aktív 11a. vegyületet a 15. példa szerint előállított vegyületből.

17. Példa

(II) általános képletű vegyületek előállítása

a) A sav előállítása

25,0 g (53,65 mól) 11k példában előállított nátriumsó 50 ml etanolban oldunk, és 2 n vizes sósav oldattal savanyítjuk. Az oldatot 3-szor extraháljuk etil-acetáttal. A vizes fázisokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, és magnézium-sulfáton szárítjuk. Az oldószert lepárlása után 21,0 g (47,30 mmól, 88 %-os) színtelen olaj marad vissza.

b) A lakton előállítása

21,0 g (47,3 mmól) a) lépésben előállított savat 250 ml tetrahydrofuranban oldunk, az oldatot 0 °C-ra hűtjük, és 7,6 ml (55,0 mmól) trietil-amminnal reagaltatjuk. Ezután cseppenként hozzáadunk - 0 °C hőmérsékleten - 4,9 ml (51,2 mmól) klór-hangyasav-etil-észtert. Az elegyet 15 percig 0 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd vízre öntjük, és kétszer etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, és MgSO_4 -on szárítjuk. Az oldószert lepároljuk, a maradékot oszlopkromatográfiás módszerrel, szilikagélén tisztítjuk. Eluálószerként dietil-éter/n-hexán 3:1 arányú keverékét használjuk. 17,1 g (40,14 mmól) laktonot kapunk.

Kitermelés: az elméleti 85%-a.

MS: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{O}_3$, 426 (M^+), 408 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$)

Analóg módon állítjuk elő a többi (II) általános képletű vegyületet is az (I) általános képletű vegyületekből.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- Eljárás (I) általános képletű vegyületek, valamint a megfelelő (II) általános képletű laktonok előállítására racém elegy vagy tiszta enantiomer formában
- az (I) és (II) képletben

A-B jelentése $>CH-CH<$ vagy $>C=C<$ csoport,
X-Y jelentése $-CH_2-CH_2-$ vagy $-HC=CH-$ csoport,

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül az aromás gyűrűn 1–3-szorosan halogénatommal, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

R³ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport,

R⁴ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy fémkation,

azzal jellemezve, hogy

egy (III) általános képletű aldehidet – a képletben A-B, X-Y, R¹, R², és R³ jelentése a tárgyi körben megadott –

a) egy $CH_3-C(O)-CH_2-COOR^4$ általános képletű acetecetészter dianionjával reagáltatjuk oldószer jelenlétében, -78 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, vagy

b) ecetsav egy akirális észterének Li-, Na-, K- vagy Mg-enolátjával reagáltatjuk, oldószer jelenlétében, -78 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, majd a kapott (V) általános képletű racém vegyületet, ahol R⁶ jelentése akirális savvédő csoport – kívánt esetben átészterezés után – egy CH_3COOR^4 általános képletű ecetsavészter Li-, Na-, K- vagy Mg-enolátjával reagáltatjuk -78 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, vagy

c) optikailag aktív CH_3-COOR^6 általános képletű ecetsavészterek – ahol R⁶ optikailag aktív savvédőcsoportot jelent – Li-, Na-, K- vagy Mg-enolátjával reagáltatjuk, oldószer jelenlétében, -78 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten, majd a kapott (V) általános képletű optikailag aktív adduktot – kívánt esetben átészterezés után – egy CH_3COOR^4 általános képletű ecetsavészter Li-, Na-, K- vagy Mg-enolátjával reagáltatjuk,

majd bármely fenti eljárással kapott (IV) általános képletű vegyületet, racém elegy vagy optikailag adott formában, ahol A-B, X-Y, R¹, R² és R³ jelentése a tárgyi körben megadott és R⁴ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, szobahőmérsékleten trialkil-boránnal reagáltatjuk, majd -78 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten fém-hidriddel, előnyösen nátrium-bór- hidriddel redukáljuk,

és a kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R⁴ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, kívánt esetben olyan (I) általános képletű vegyülettel szappanosítjuk el, amelynek képletében R⁴ jelentése fémkation,

majd abból kívánt esetben felszabadítjuk a szabad

savat, vagyis olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, amelynek képletében R⁴ jelentése hidrogénatom, és kívánt esetben a kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol X-Y jelentése $-CH=CH-$ csoport, redukálással X-Y helyén $-CH_2-CH_2-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyülettel alakítjuk,

és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet egy (II) általános képletű laktonná alakítunk, ahol A-B, X-Y, R¹, R² és R³ jelentése a tárgyi körben megadott.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) vagy (II) általános képletű vegyület előállítására, amelynek képletében

A-B jelentése $>C=C<$ csoport,

X-Y jelentése $-HC=CH-$ csoport,

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül a magban adott esetben 1–3-szorosan halogénatommal, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R³ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy 5–6 szénatomos cikloalkilcsoport,

R⁴ jelentése az (I) képletben hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, nátrium- vagy káliumkation –

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, – ahol a képletben A-B, X-Y, R¹, R², R³, R⁴ jelentése az 1. igénypontban megadott –, *azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.*

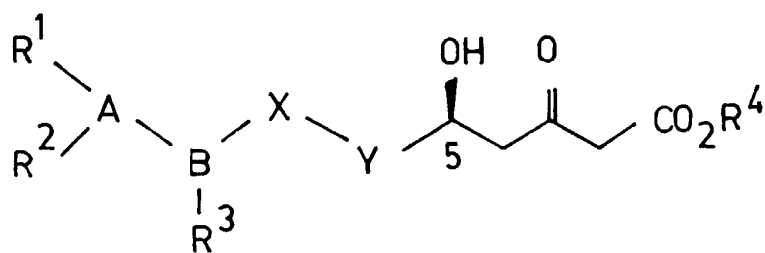
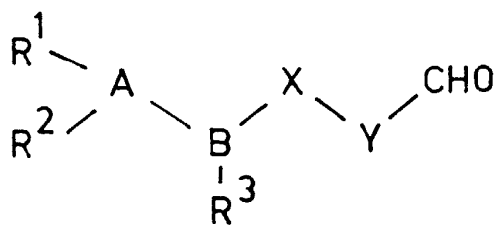
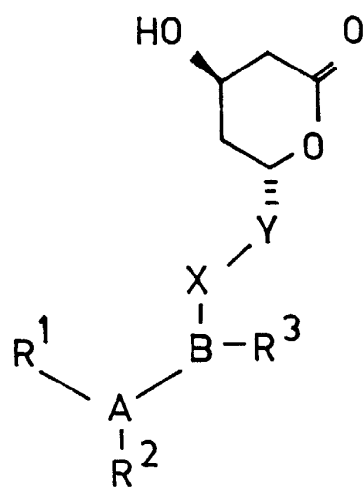
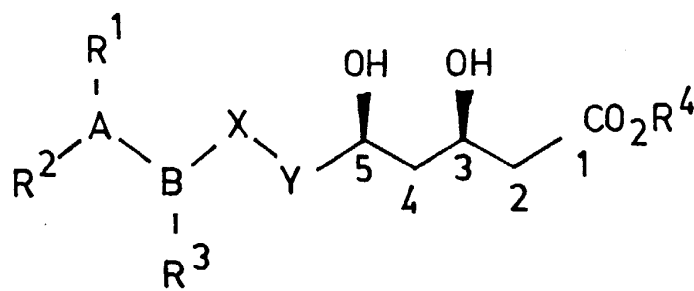
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy a (IV) általános képletű közbenső termékeket – a képletben*

A-B, X-Y, R¹, R² és R³ jelentése megegyezik az

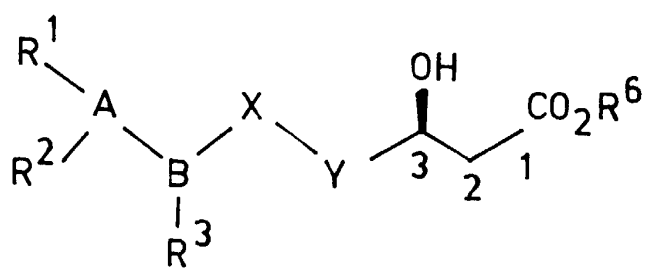
1. igénypontban az (I) és (II) általános képleteknél megadott jelentéssel és

R⁴ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport – izoláljuk.

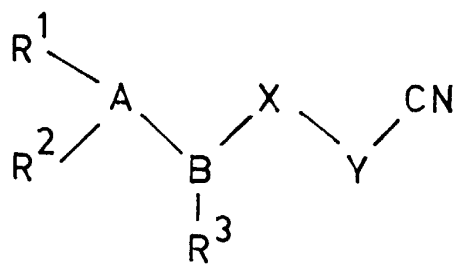
5. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve, hogy egy vagy több 1. igénypont szerint előállított (I) vagy (II) általános képletű vegyületet, a képletben A-B, X-Y, R¹, R², R³, R⁴ jelentése az 1. igénypontban megadott, egy vagy több gyógyászati célra alkalmas vivőanyaggal és/vagy egyéb gyógyszerészeti segédanyaggal összekeverünk, és a keveréket adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.*



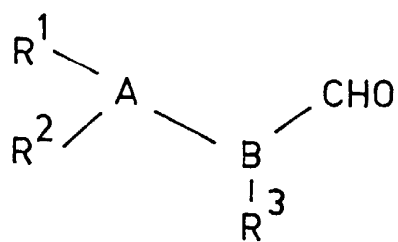
4/2



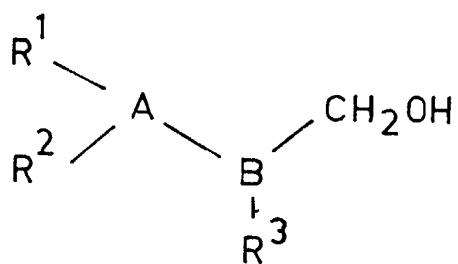
(V)



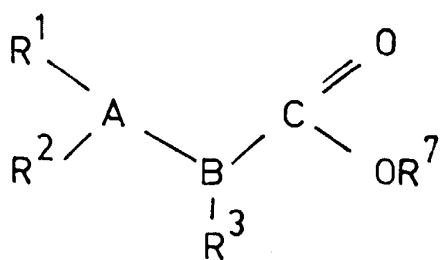
(VI)



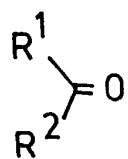
(VII)



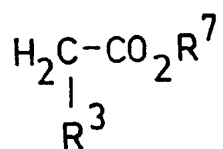
(VIII)



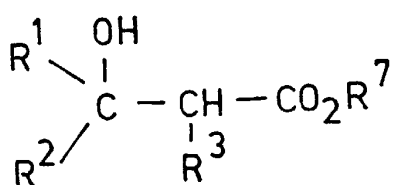
(IX)



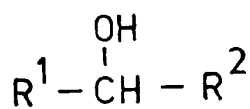
(X)



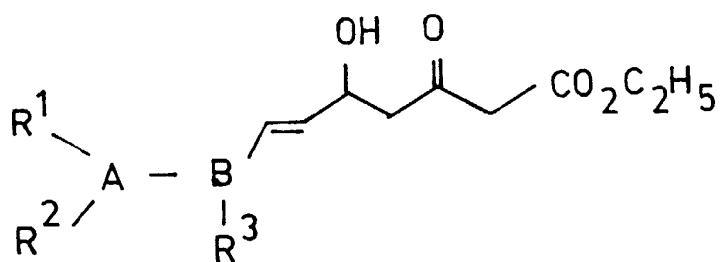
(XI)



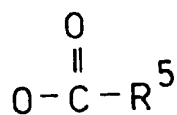
(XII)



(XIII)

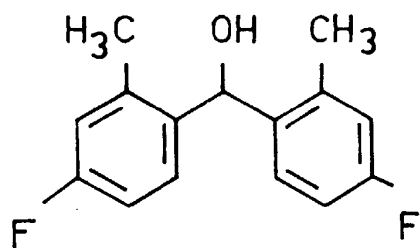


(XIV)

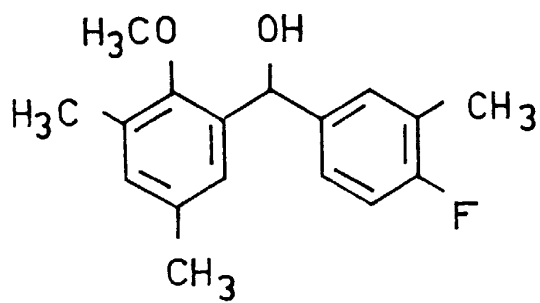


(1)

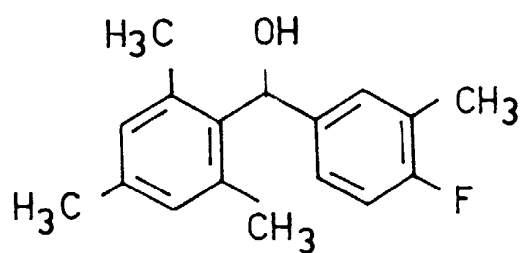
4 / 4



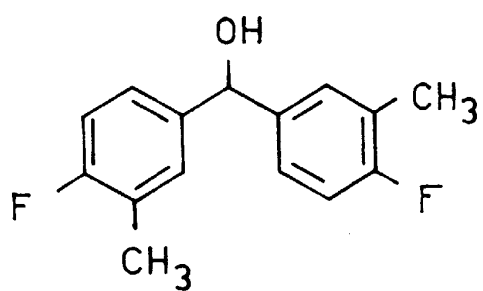
(1a)



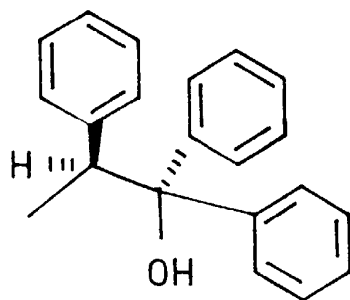
(1b)



(1c)



(1d)



(2)