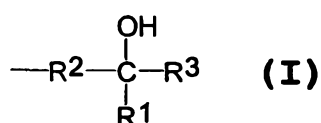


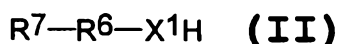
KIVONAT

NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA**Eljárás Casodex enantiomereinek, származékainak és intermediereinek előállítására**

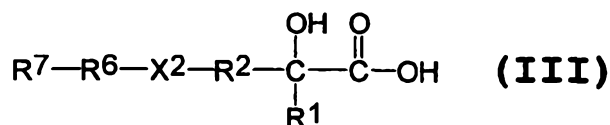
A találmány tárgya nekelfjárás acil-anilidek, például Casodex[®] (bicalutamide) tiszta enantiomereinek és származékainak előállítása, amely során egy olyan vegyületet, amelynek gyűrűszerkezete nyílt állapotban egy



általános képletű szubsztituenst ad, egy



általános képletű vegyülettel hozunk érintkezésbe a



általános képletű vegyületek — ahol X^2 oxigén-, kénatom, szulfinil- ($-\text{SO}-$), szulfonil- ($-\text{SO}_2-$), imino- ($-\text{NH}-$), oxidált imino-alkil-imino-csoport ($-\text{NR}^8-$), amelyben R^8 legfeljebb 6 szénatomos alkil- vagy oxidált alkil-imino-csoport — előállításához megfelelő körülmények között. Az eljárás során továbbá a (III) általános képletű vegyületet acil-anilidek, például Casodex[®] (bicalutamide) tiszta enantiomerének és/vagy származékainak előállításához megfelelő körülmények között reagáltatjuk. Előnyös megvalósítási módokban R^1 metilcsoport, R^2 metilén-csoport, R^6 közvetlen kötés, R^7 4-fluor-fenil-csoport, X^1 kénatom, a (III) általános képletű vegyület 4-fluor-benzoltiol, és X^2 jelentése szulfonilcsoport. A találmány tárgya továbbá eljárás acil-anilidek, például Casodex[®] (bicalutamide) és/vagy származékai előállítására 2-metil-almasav kiindulási anyagból.

(Jellemző ábra: 1. ábra.)

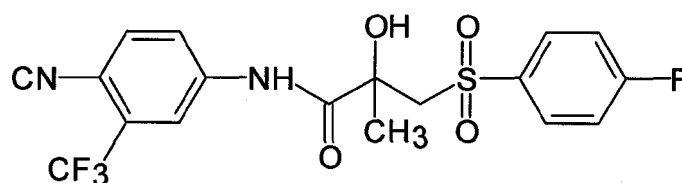
P 0 2 0 3 7 8 5

Eljárás Casodex enantiomereinek, származékainak és intermediereinek előállítására KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát szerves vegyületek szintézisére, főként optikailag aktív gyógyászati hatású vegyületek és intermediereik aszimmetrikus szintézisére szolgáló eljárások képezik.

Az androgénmegvonás szokásos kezelés prosztatatarákban szenvedő személyek esetében. Többféle nemszteroid antiandrogén alkalmazása ismert a prosztatatarák kezelésében. Például a bicalutamidot, amely talán a világon az egyik leggyakrabban alkalmazott nemszteroid antiandrogén, jellemzően alkalmazzák a prosztatatarák kezelésében. A bicalutamid (bicalutamide) Casodex® néven kereskedelmi forgalomban kapható, a Zeneca Pharmaceuticals terméke.

A bicalutamid kémiai neve ($\pm$) N-[4-ciano-3-(trifluor-metil)-fenil]-3-(4-fluor-fenil-szulfonil)-2-hidroxi-2-metil-propionamid. A bicalutamid szerkezeti képlete:



A propionamid β -szénatomja királis szénatom. Következésképpen a bicalutamid optikailag aktív vegyület.

Az optikailag aktív vegyületek azzal a képességgel rendelkeznek, hogy a polarizált fény síkját elforgatják. Egy optikailag aktív vegyület leírásakor a D és L vagy R és S előtagokat alkalmazzuk a molekula abszolút konfigurációjának jelölésére a királis centrum(ok) körül. A d és l vagy (+) és (-) előtagokat a ve-



gyület optikai forgatásának jelölésére alkalmazzuk (azaz az optikailag aktív vegyület által elforgatott polarizált fény síkjának irányát jelöljük). Az l vagy (-) előtag azt jelöli, hogy a vegyület balraforgató (azaz a polarizált fény síkját balra vagy az óramutató járásával ellenkező irányba forgatja), míg a d vagy (+) előtag azt jelenti, hogy a vegyület jobbraforgató (azaz a polarizált fény síkját jobbra vagy az óramutató járásával megegyező irányba forgatja). Az optikai forgatás (-) és (+) jele nincs összefüggésben a molekula R és S abszolút konfigurációjával.

Az optikailag aktív vegyületek, például a bicalutamid, sztereoizomer párok formájában léteznek, amelyek egymással azonosak, azzal a lényeges kivétellel, hogy fedésbe nem hozható tükörképei egymásnak. Egy bizonyos sztereoizomerre, például az R izomerre, mint enantiomerre hivatkozhatunk. Az R és S enantiomerek keverékére mint racém keverékre hivatkozhatunk.

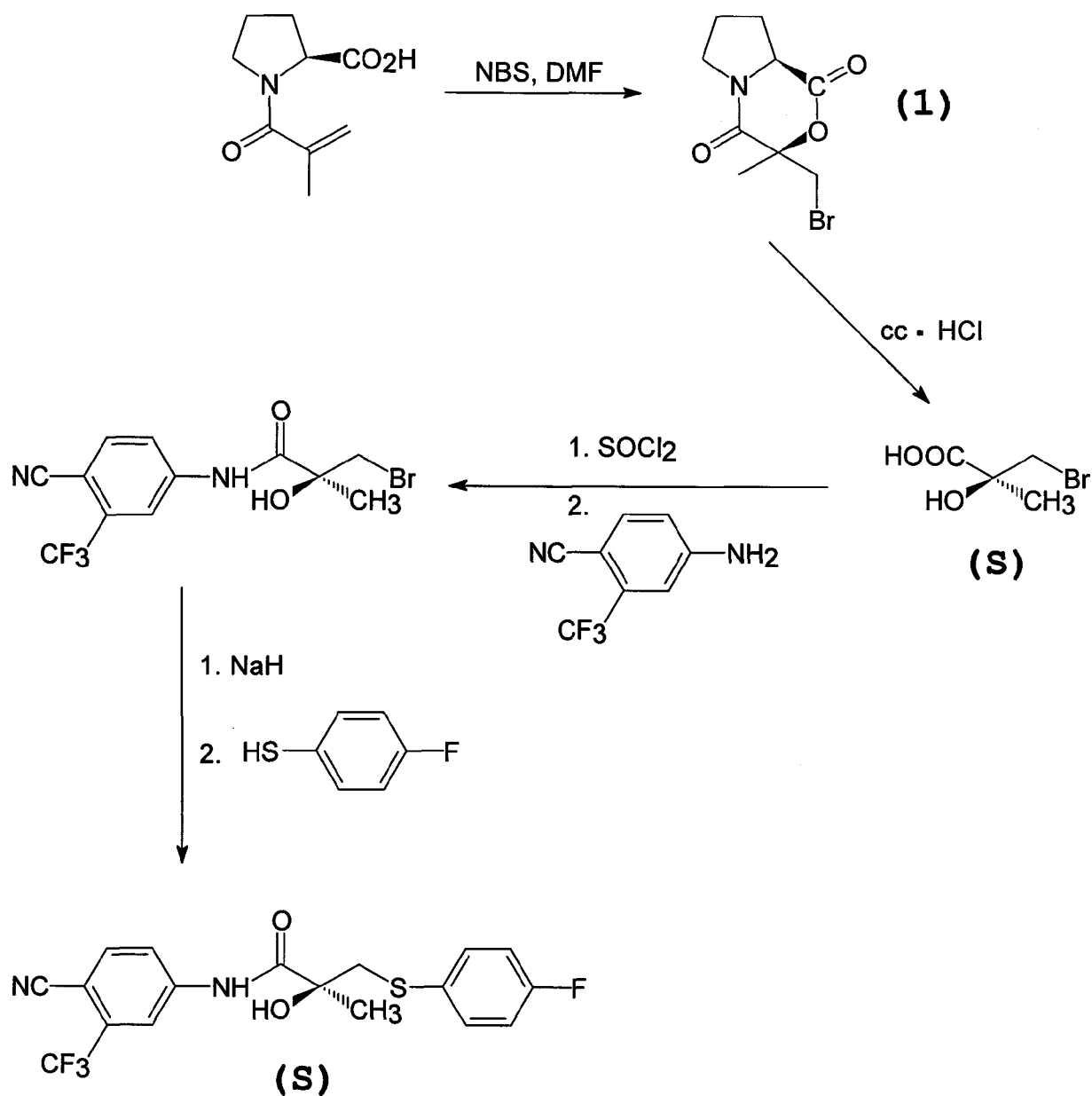
A bicalutamid jelenleg racém keverékként kapható a kereskedelmi forgalomban. A bicalutamid racém keveréke többféle eljárással előállítható, ide értve például a Tucker által az USP 4,636,505 számú szabadalmi iratban közölt eljárásokat. Tucker továbbá a bicalutamid többféle származékát és analóg vegyületeit is leírja, amelyek antiandrogén tulajdonsággal rendelkeznek. Tucker azonban nem ismertet vagy javasol eljárásokat a Casodex® (bicalutamide) enantiomereinek és/vagy intermediereinek aszimmetrikus szintézisére.

Az USP 5,985,868 számú szabadalmi iratban Gray a Casodex® (bicalutamide) racém keverékeinek előállítását javasolja a Tucker által az USP 4,636,505 számú szabadalmi iratban közölt



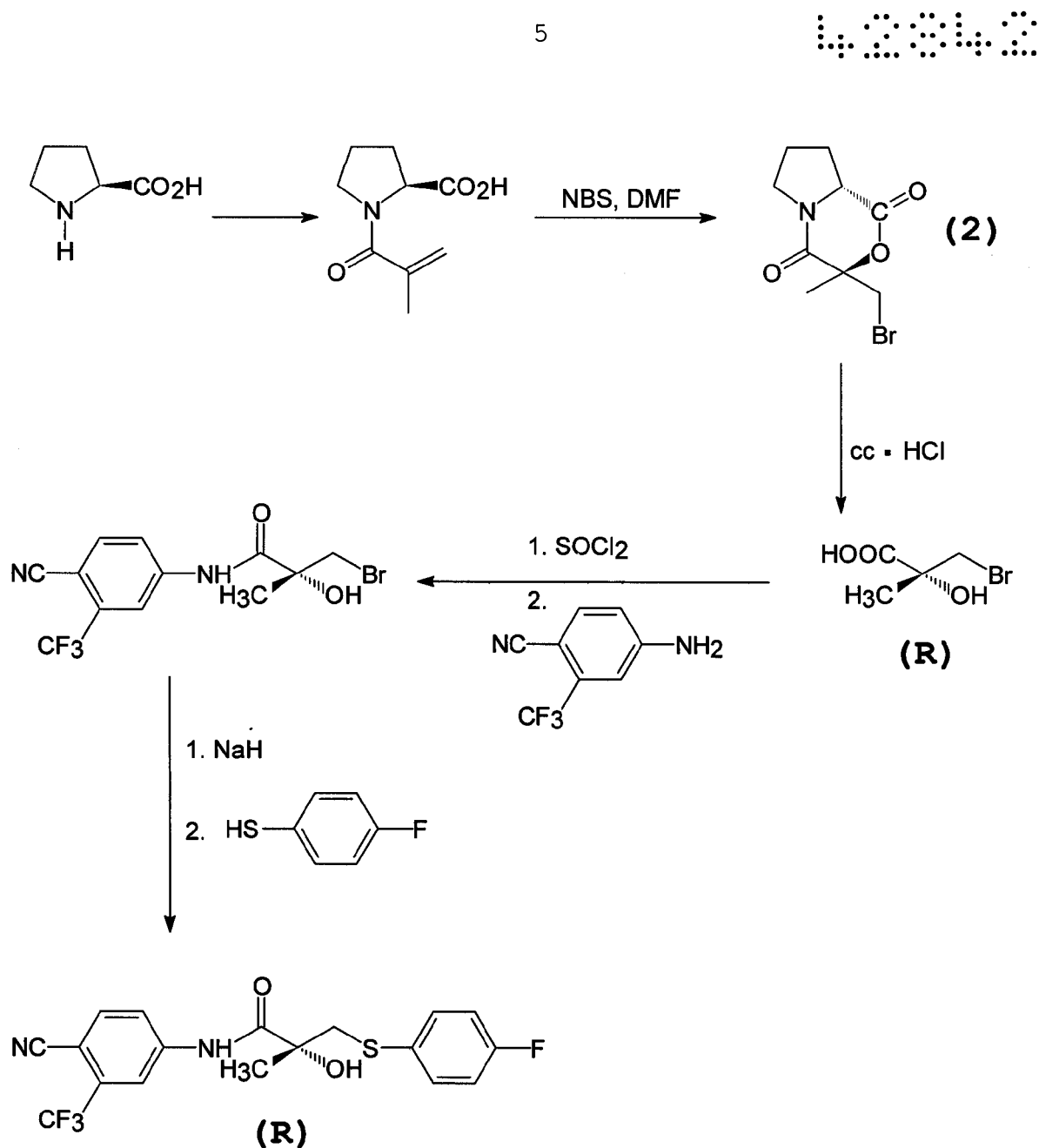
eljárásokat alkalmazva, és a Casodex® (bicalutamide) (-) izomerét kapva a Casodex® (bicalutamide) enantiomereinek vagy intermediereinek rezolválásával, ezenkívül frakcionált kristályosítást vagy a királis savak diasztereomer észtereinek kromatográfiás elválasztását alkalmazva. Gray megjegyzi, hogy a rezolválás más standard eljárásai, például egyszerű kristályosítás és kromatográfiás rezolválás is alkalmazhatók. Gray nem ismertet vagy javasol eljárásokat a Casodex® (bicalutamide) enantiomereinek és/vagy származékainak és/vagy intermediereinek aszimmetrikus szintézisére.

A Howard Tucker és munkatársai a „*Resolution of the Nonsteroidal Antiandrogen 4'-Cyano-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-2-hydroxy-2-methyl-3'-(trifluoromethyl)-propioanilide and the Determination of the Absolute Configuration of the Active Enantiomer*” [J. Med. Chem., **31**, 885-887 (1988)] közleményben az (S)-Casodex® (bicalutamide) aszimmetrikus szintézisét javasolják az (S)-prolin N-metakrilamidját alkalmazva mint kiindulási anyagot. A javasolt reakciósorozatot az alábbi vázlat szemlélteti:



A szerzők azt állítják, hogy ez a megoldás nem alkalmas analóg antiandrogének aktív enantiomereinek általános szintézisére, amely a beszerezhetetlen és drága (R)-prolint igényelné mint kiindulási anyagot.

A 6,019,957 számú USP szabadalmi iratban Miller és munkatársai az (R)-Casodex® (bicalutamide) aszimmetrikus szintézisét javasolják (R)-prolin alkalmazásával mint kiindulási anyaggal. A javasolt reakció vázlat az alábbi:

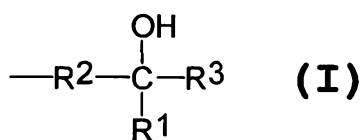


Mint azt a fentiekben megjegyeztük, az (R)-prolin beszerezhetetlen és drága kiindulási anyag. Kívánatos lenne költséghatékonyabb eljárások biztosítása a Casodex® (bicalutamide) és/vagy származékai és/vagy intermedierei aszimmetrikus szintézisére, amelyek nem az (R)-prolin mint kiindulási anyag alkalmazásán alapulnak.

A találmány megvalósítási módjai a Casodex® (bicalutamide) és vagy intermedierei aszimmetrikus szintézisére kínálnak eljárásokat. A találmány megvalósítási módjainak megfelelő aszimmetrikus szintéziseljárások költséghatékonyabbak, mint a hagyomá-

nyos eljárások. Például, a találmány megvalósítási módjainak megfelelő aszimmetrikus szintéziseljárásokban 4-fluor-benzoltiolat reagáltatnak a fentiek szerinti (1) és (2) képletű bróm-laktonnal. A 4-fluor-benzoltiolat a bróm-laktonnal reagáltatva a bróm-lakton hidrolizálása előtt, ahelyett, hogy hidrolizálnánk a bróm-laktont és ezután reagáltatnánk a 4-fluor-benzoltiolat a fentiekben feltételezett képződő savval, a reakciótermékek jobb elválaszthatósága és így nagyobb termelés érhető el. Továbbá, a találmány megvalósítási módjainak megfelelő aszimmetrikus szintéziseljárások az (R)-Casodex®-et (bicalutamide) és/vagy intermediereit adják, (S)-2-metil-almasavat (2-hidroxi-2-metil-butándi-karbonsav) alkalmazva kiindulási anyagként, amely költségghatékonyabb lehet, mint a hagyományos eljárás, amely a beszerezhetetlen és drága (R)-prolint alkalmazza kiindulási anyagként.

A találmány megvalósítási módjainak megfelelően egy acil-anilid, például a Casodex® (bicalutamide) vagy származékai enantiomerének aszimmetrikus szintézisére kínál eljárásokat. Az eljárások során egy gyűrűszerkezettel rendelkező vegyületet, amelynek gyűrűszerkezete nyílt állapotban az



általános képletű szubsztituenst adja — amely képletben

R¹ jelentése legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy halogén-alkil-csoport;

R² jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport; és

R³ jelentése —CH₂OR⁴ általános képletű csoport, amelyben R⁴ je-

lentése hidrogénatom vagy benzilcsoport, $-C(O)CH_3$ csoport, vagy $-C(O)OR^5$ általános képletű csoport, amelyben R^5 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport —

egy

$R^7-R^6-X^1H$ (II)

általános képletű vegyülettel hozunk érintkezésbe — amely képletben

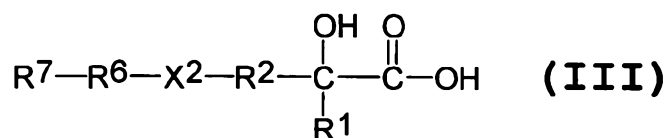
- R^6 jelentése közvetlen kötés vagy legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport;
- R^7 jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkenil-, hidroxialkil- vagy cikloalkil-csoport; vagy R^7 jelentése a hidrogén-, halogénatomok, nitro-, karboxi-, karbamoil- és cianocsoportok és legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkanoil-, alkil-tio-, alkilszulfonil-, alkilszulfonil-, perfluor-alkil-, (perfluor-alkil)-tio-, perfluor-alkilszulfonil-, perfluor-alkilszulfonil-, alkoxi-karbonil- és N-alkil-karbamoil-csoportok és a fenil-, fenil-tio-, fenilszulfonil- és fenilszulfonil-csoportok közül egymástól függetlenül választott egy, kettő vagy három szubsztituenst hordozó fenilcsoport; vagy R^7 jelentése naftilcsoport; vagy R^7 jelentése 5- vagy 6-tagú telített vagy telítetlen, az oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül választott egy, kettő vagy három heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoport, amely heterociklusos gyűrű egyedi gyűrű vagy egy benzolgyűrűvel kondenzált gyűrű is lehet, és amely heterociklusos gyűrű lehet szubsztituálatlan, vagy egy vagy két halogénatomot, ciano- vagy amino- vagy legfeljebb 4 szénatomos alkil-,



alkoxi-, alkil-tio-, alkilszulfonil- vagy alkilszulfonil-csoportot vagy oxi- vagy hidroxil-szubsztituenseket hordoz, vagy — ha megfelelően telített — egy vagy két oxo-szubsztituenset hordozhat; és

X¹ jelentése oxigén-, kénatom, szulfonil- (-SO-), szulfonil- (-SO₂-), imino- (-NH-) vagy alkil-imino-csoport (-NR⁸-), ahol R⁸ jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport — ;

egy

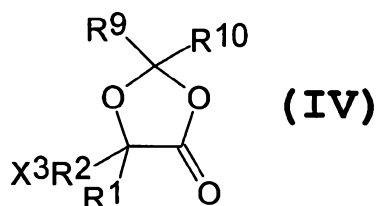


általános képletű vegyület — ahol

X² jelentése oxigén-, kénatom, szulfonil- (-SO-), szulfonil- (-SO₂-), imino- (-NH-), oxidált imino-alkil-imino-csoport (-NR⁸-), ahol R⁸ jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, vagy oxidált alkil-imino-csoport —

előállításához megfelelő körülmények között. Az eljárás során továbbá a (III) általános képletű vegyületet a Casodex® (bicalutamide) tiszta enantiomerének vagy egy Casodex® (bicalutamide) származék tiszta enantiomerének előállításához megfelelő körülmények között reagáltatjuk. Előnyös megvalósítási módokban R¹ jelentése metilcsoport, R² jelentése metilén-csoport, R⁶ jelentése közvetlen kötés, R⁷ jelentése 4-fluor-fenil-csoport, X¹ jelentése kénatom, a (II) általános képletű vegyület 4-fluor-benzoltiol, és X² jelentése szulfonilcsoport.

A találmánynak megfelelő más megvalósítási módokban a gyűrűszerkezettel rendelkező vegyület egy



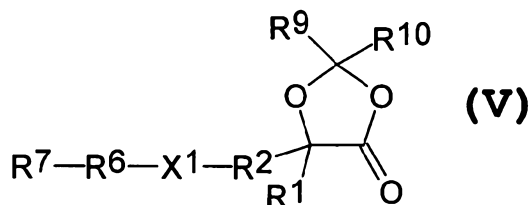
általános képletű vegyület - amely képletben

R^9 jelentése hidrogénatom, vagy egyenes, elágazó vagy gyűrűs szénláncú alkilcsoport;

R^{10} jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-, arilcsoport, vagy $-R^{11}X^4$ általános képletű csoport, ahol R^{11} jelentése alkilcsoport és X^4 jelentése alkilcsoport, halogénatom vagy arilcsoport; és

X^3 jelentése kilépő csoport.

A (IV) általános képletű vegyületet a (II) általános képletű vegyülettel az

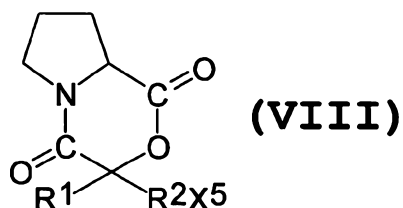


általános képletű vegyületek előállításához megfelelő körülmények között érinkeztetjük.

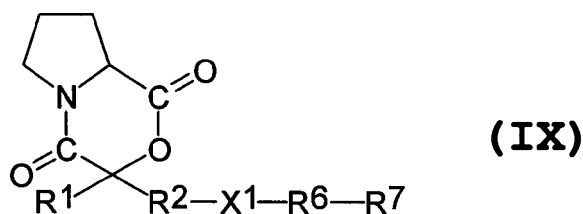
Előnyös megvalósítási módokban R^1 jelentése metilcsoport és R^2 jelentése metiléncsoport. Különösen előnyös megvalósítási módokban 2-metil-almasavat (citramalic acid) alkalmazunk kiindulási anyagként a (IV) általános képletű vegyület előállítására. A 2-metil-almasav lehet (R)- vagy (S)-enantiomer is; azonban előnyös a 2-metil-almasav (S)-enantiomerét alkalmazni, mivel ez könnyebben beszerezhető lehet, és így a (R)-prolinnal ellentétben viszonylag nem drága kiindulási anyag aril-anilidek, például

Casodex[®] (bicalutamide) és/vagy származékai, előállítására. Továbbá, a Casodex[®] (bicalutamide) aktívabb formája [(R)-Casodex[®] (bicalutamide)] előállítható a találmány eljárásainak megfelelően (S)-2-metil-almasavat alkalmazva.

A találmány más megvalósítási módjaiban a gyűrűszerkezettel rendelkező vegyület egy

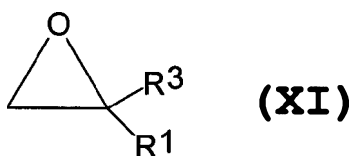


általános képletű vegyület, ahol X⁵ jelentése kilépő csoport. A (VIII) általános képletű vegyületet a (II) általános képletű vegyülettel egy



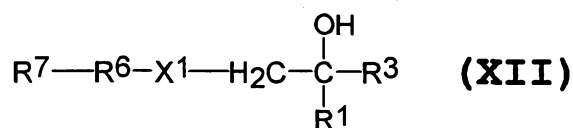
általános képletű vegyület előállításához megfelelő körülmények között hozzuk érintkezésbe.

A találmány más megvalósítási módjaiban a gyűrűszerkezettel rendelkező vegyület egy



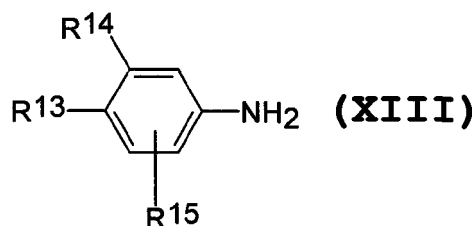
általános képletű vegyület.

A (XI) általános képletű vegyületet a (II) általános képletű vegyülettel egy



általános képletű vegyület előállításához megfelelő körülmények között hozzuk érintkezésbe.

Előnyös megvalósítási módokban a (III) általános képletű vegyületet egy

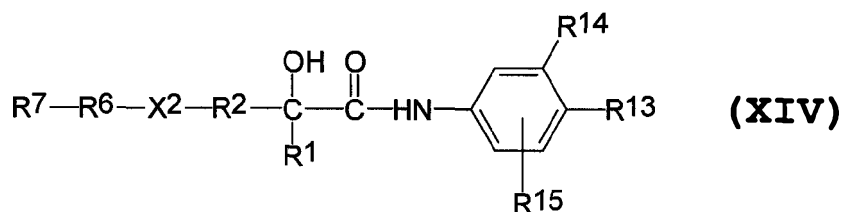


általános képletű vegyülettel — amely képletben

R^{13} jelentése ciano-, karbamoil-, nitro-csoport, fluor-, klór-, bróm-, jód- vagy hidrogénatom, vagy legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkanoil-, alkil-tio-, alkilszulfinil-, alkilszulfonil-, perfluor-alkil-, (perfluor-alkil)-tio-, perfluor-alkilszulfinil- vagy perfluor-alkilszulfonil-csoport, vagy fenil-tio-, fenilszulfinil- vagy fenilszulfonil-csoport;

R^{14} jelentése ciano-, karbamoil-, nitro-csoport, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, vagy legfeljebb 4 szénatomos alkanoil-, alkil-tio-, alkilszulfinil-, alkil-szulfonil-, perfluor-alkil-, (perfluor-alkil)-tio-, perfluor-alkilszulfinil- vagy perfluor-alkilszulfonil-csoport; vagy fenil-tio-, fenilszulfinil- vagy fenilszulfonil-csoport; és

R^{15} jelentése hidrogén- vagy halogénatom — egy



általános képletű vegyület — ahol X^2 jelentése oxigén-, kénatom, szulfinil- ($-SO-$), szulfonil- ($-SO_2-$), imino- ($-NH-$), oxidált imino-alkil-imino-csoport ($-NR^8-$), ahol R^8 jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, vagy oxidált alkil-imino-csoport — előállításához megfelelő körülmények között reagáltatjuk. Előnyös megvalósítási módokban a (XIII) általános képletű vegyület a 4-amino-2-(trifluor-metil)-benzoesavnitril, és a (XIV) általános képletű vegyület Casodex® (bicalutamide).

A találmánynak megfelelő aszimmetrikus szintéziseljárások a Casodex® (bicalutamide) tiszta enantiomereit és/vagy intermedie-reit adhatják költséghatékonyabb úton, mint a hagyományos eljárások. Például, mint azt a fentiekben megjegyeztük, a hagyományos eljárások során, amelyekben a Casodex® (bicalutamide) aktívabb (R)-enantiomerét kívánják előállítani, vagy a racém keverék észterszármazékait állítják elő, és ezután az (R)-enantiomert elválasztják az (S)-enantiomertől, egy olyan Casodex® (bicalutamide) elegyet kapva, amelyben az (R)-enantiomer koncentrációja nagyobb, mint az (S)-enantiomeré, vagy aszimmetrikus szintézissel állítják elő az (R)-enantiomert, a beszerezhetetlen és drága (R)-prolint alkalmazva kiindulási anyagként. Egy racém keverék előállítása és ezt követően elválasztása helyett a Casodex® (bicalutamide) (R)-enantiomerét aszimmetrikus szintézissel előállítva, a találmány megvalósítási módjainak megfelelő eljárások kiküszöbölik a gazdasági veszteséget, amely az (S)-enantiomer eldobásához kapcsolódik. Továbbá, a találmány megvalósítási módjainak megfelelően az (R)-Casodex®-et (bicalutamide) aszimmetrikus szintézissel állítjuk elő a könnyen beszerezhető (S)-2-

-metil-almasav kiindulási anyagként való alkalmazásával, a nehezen beszerezhető, drága (R)-prolin helyett.

Az ábrák rövid magyarázata:

Az 1. ábra acil-anilidek, például Casodex® (bicalutamide) előállítására szemléltet reakcióvázlatot, amely során a (II) általános képletű vegyületet a találmánynak megfelelő, gyűrűszerkezetekkel rendelkező vegyületekhez kapcsoljuk.

A 2. ábra acil-anilidek, például Casodex® (bicalutamide) előállítására három utat szemléltet, 2-metil-almasavat alkalmazva mint kiindulási anyagot és a (II) általános képletű vegyületet a heterociklusos gyűrűszerkezethez kapcsolva a heterociklus találmány szerinti hidrolízise előtt.

A 3. ábra acil-anilidek, például Casodex® (bicalutamide) előállítására három utat szemléltet, 2-metil-almasavat alkalmazva mint kiindulási anyagot és a heterociklust hidrolizálva azelőtt, hogy a 2-metil-almasav származékot reagáltatjuk a találmány szerinti (II) általános képletű vegyülettel.

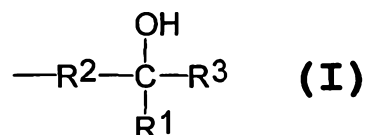
A találmányt az alábbiakban leírt előnyös megvalósítási módokra való tekintettel írjuk le. Azonban tisztában kell lennünk azzal, hogy ezek a megvalósítási módok a találmányt szemléltetik, és nem korlátozzák a találmány igénypontokban meghatározott oltalmi körét. Mivel az R^1 - R^{15} , X^1 - X^5 szubsztituenseket a fentiekben definiáltuk, a továbbiakban nem definiáljuk ezeket, hacsak nem írunk le előnyös szubsztituenseket az előnyös megvalósítási módokra.

A találmány megvalósítási módjai egy acil-anilid enantiomérek aszimmetrikus szintézisére adnak eljárásokat. Különösen előnyös eljárások szintézisutakat adnak a Casodex® (bicalutamide) és származékaik előállítására, amelyek költséghatékonyabbak,

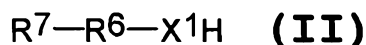


mint a hagyományos előállítási eljárások.

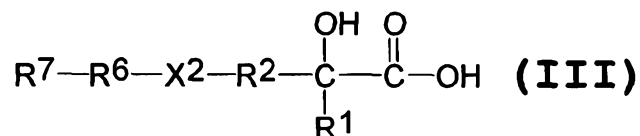
Egy első megvalósítási módban, egy acil-anilid enantiomerének aszimmetrikus szintéziseljárásai során egy olyan gyűrűszerkezettel rendelkező vegyületet — amelynek gyűrűszerkezete nyílt állapotban egy



általános képletű szubsztituenst ad — egy



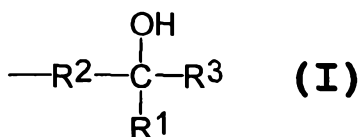
általános képletű vegyülettel hozunk érintkezésbe egy



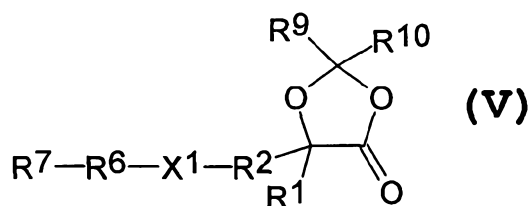
általános képletű vegyület előállításához megfelelő körülmények között, és a (III) általános képletű vegyületet egy acil-anilid tiszta enantiomerének előállításához megfelelő körülmények között állítjuk elő. Az acil-anilid tiszta enantiomere előnyösen a Casodex® (bicalutamide) tiszta enantiomere vagy származéka. Előnyösebben az acil-anilid tiszta enantiomere (R)-Casodex® (bicalutamide) vagy egy származéka.

Előnyösen R^1 és R^2 jelentése legfeljebb 6 szénatomos, rövidebb szénláncú alkilcsoport. Előnyösebben R^1 jelentése metilcsoport, és R^2 jelentése metiléncsoport. R^3 jelentése előnyösen $-\text{CH}_2\text{OH}$ vagy $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ képletű csoport. Előnyösen R^6 jelentése közvetlen kötés (azaz egyszeres vagy többszörös kötés X^1 és R^7 csoportok között). R^7 jelentése előnyösen a hidrogén-, halogénatomok, nitro-, karboxi-, karbamoil- és ciano-csoportok, és legfel-

Az 1. ábrára hivatkozva, felnyílt állapotban

O=C1OC(R1)(R2)OC(R9)(R10)O1 (IV)

74.571/RAZ



általános képletű vegyület előállításához megfelelő körülmények között. Mint azt az 1. ábra "A" vázlata szemlélteti, az (V) általános képletű vegyület követheti a két külön szintézisút egyikét a (III) általános képletű vegyületet adva. Az (V) általános képletű vegyület oxidálható az X^1 csoportot X^2 csoporttá alakítva a (VI) általános képletű vegyületet adva, amely ezután hidrolizálható a (VI) általános képletű vegyület laktongyűrűjét (heterociklusos gyűrű) felnyitva, a (III) általános képletű vegyületet adva. Másképpen, az (V) általános képletű vegyület hidrolizálható a hidroxisav védőcsoportját eltávolítva és a (VII) általános képletű vegyületet adva, amely ezután oxidálható X^1 csoportot X^2 csoporttá alakítva, a (III) általános képletű vegyületet adva. Míg az 1. ábra, "A" vázlat szintézisútjai egy oxidációs lépést mutatnak, meg kell értenünk, hogy egy oxidációs lépés nem lehet szükséges. Például, egy oxidációs lépés nem lehet szükséges, ha X^1 jelentése szulfonilcsoport, ha az oxidációs lépés később következik be az eljárás során (pl. az amidálási lépés után), vagy ha az acil-anilid származék nem teljes mértékben oxidált. A szakember megérti, hogy a lakton különböző eljárások alkalmazásával hidrolizálható, ide értve, de nem csak erre korlátozódva, hogy az (V) általános képletű laktont egy vizes sav vagy egy vizes bázis oldatával érintkeztetjük. Az (V) általános képletű laktont előnyösen sósav alkalmazásával hidrolizáljuk. A



szakember ugyancsak megérti, hogy számos eljárás és hatóanyag alkalmazható az (V) általános képletű vegyület oxidálására a (III) általános képletű vegyületté.

Előnyösen R^9 és R^{10} kiválasztásakor figyelembe vesszük a (IV) általános képletű lakton hidrolízisét. R^9 jelentése előnyösen hidrogénatom, vagy egyenes, elágazó vagy gyűrűs, rövidebb szénláncú alkilcsoport. Előnyösebben R^9 jelentése hidrogénatom. R^{10} jelentése előnyösen arilcsoport vagy $-R^{11}X_3^4$ általános képletű csoport, ahol R^{11} jelentése rövidebb szénláncú alkilcsoport és X^4 jelentése rövidebb szénláncú alkilcsoport, halogénatom, vagy arilcsoport. Előnyösebben R^{10} jelentése benzilcsoport vagy $-R^{11}X_3^4$ általános képletű csoport, ahol R^{11} jelentése metilcsoport és X^4 jelentése metilcsoport, klór-, brómatom, vagy fenilcsoport. X^3 jelentése kilépő csoport, mint azt a szakember megérti. X^3 jelentése előnyösen halogénatom, és előnyösebben brómatom.

Egy legelőnyösebb megvalósítási módban a (IV) általános képletű vegyületet 2-metil-almasavból állítjuk elő, mint azt a 2. és 3. ábrák szemléltetik, amelyet az alábbiakban írunk le. A következő szintézisutak alkalmazhatók (R)-2-metil-almasav, (S)-2-metil-almasav, vagy ezek racém keverékének kiindulási anyagként való alkalmazásakor. A 2-metil-almasav kereskedelmileg beszerezhető a Fluka cégtől, a Sigma-Aldrich Corporation (St. Louis, Missouri) üzletrésztől. A Casodex® (bicalutamide) acil-anilid és származékai szintézisére előnyösen (S)-2-metil-almasavat alkalmazunk kiindulási anyagként. Az (S)-2-metil-almasav alkalmazható kiindulási anyagként a találmány eljárásaiban (R)-Casodex®-et (bicalutamide) adva. Úgy gondoljuk, hogy az (R)-Casodex®



(bicalutamide) a legaktívabb Casodex® (bicalutamide) enantiomer a prosztatarák kezelésében, és hasonlóan más androgénkórokban is. Éles ellentétben az (R)-prolin kiindulási anyaggal, amely beszerezhetetlen és drága, az (S)-2-metil-almasav könnyen beszerezhető. Így, a találmány szintéziseljárásai, amelyek (S)-2-metil-almasavat alkalmaznak kiindulási anyagként, költséghatékonyabbak lehetnek, mint a hagyományos eljárások, amelyek az (R)-prolin alkalmazásán alapulnak.

A 2. és 3. ábrákon szemléltetett különböző szintézisutakra a reakciónyilak jelölései utalnak. Az első jelölés (a kezdő kis római szám) a lépésszámra utal, míg a második jelölés(ek) (a nagybetű, az arab szám, és a második kis római szám) az adott útra utal. Az olyan szintézisutak, amelyek olyan lépésekkel rendelkeznek, amelyek egy korábbi lépés összes második jelölésével rendelkeznek, tartalmazzák a lépést. Például, a 2. ábrán a (vi)(A)(1)(i) és (v)(A)(1)(ii) lépések az (iv)(A)(1) lépés összes második jelölésével rendelkeznek; ezért az (iv)(A)(1) lépés egy lépés az (A)(1)(i) szintézisútban és az (A)(1)(ii) szintézisútban is.

Először a 2. ábrára vonatkozóan, az (i) lépésben egy védőcsoportot adunk a 2-metil-almasavhoz a (XV) általános képletű vegyület előállítására. A védőcsoportot arra alkalmazzuk, hogy védjük a hidroxisavat az (ii) dekarboxilezési lépéstől a (XV) általános képletű dioxolanon képződésekor. A védőcsoport növelheti a 2-metil-almasav molekulatömegét. Ez a nagy 2-metil-almasav származék könnyebben elválasztható a szulfid képződése után, összehasonlítva azokkal a származékokkal, amelyekből a vé-

dőcsoportot a szulfid képződése előtt távolítjuk el (például 3. ábra, (iii)(B) és (iv)(B)(1) lépések). A védőcsoportot előnyösen aldolkondenzációs reakció során adjuk hozzá, és előnyösebben bromál és 2-metil-almasav aldolkondenzációs reakciója során kén-sav jelenlétében.

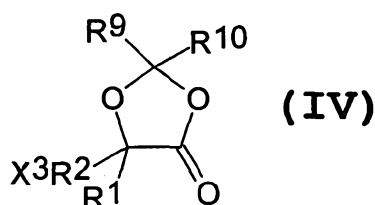
Az (ii) lépésben a (XV) általános képletű vegyület dekarboxilezéses halogénezésen megy keresztül a (XVI) általános képletű vegyületet adva. A Hunsdiecker reakcióhoz kapcsolódó nehézfémek elkerülése céljából előnyös a Barton és munkatársai [Tetrahedron Lett., **24**, 4979-4982, (1983)] által javasolt dekarboxilezéses brómozási eljárást alkalmazni, amelyet a leírás teljes egészében referenciaként tekint. A brómozási eljárás egy példáját adja a 2. példa, az alábbiakban leírva. Míg a 2. és 3. ábra egy (ii) lépést mutat, amely egy dekarboxilezéses halogénezési lépés, a szakember megérti, hogy különböző dekarboxilezési lépések alkalmazhatók, úgy mint más dekarboxilezési lépések, amelyek a karbonsav-csoportot egy halogénatomtól eltérő kilépő csoporttal helyettesítik.

Az (iii)(A) lépésben a (II) általános képletű vegyületet hozzáadjuk a (XVI) általános képletű vegyülethez a (XVII) általános képletű vegyület előállítására. A (II) általános képletű vegyületet előnyösen egy szubsztitúciós reakcióban adjuk hozzá, mint azt a szakember megérti. A szubsztitúciós reakció egy példáját adja a 3. példa, amelyet az alábbiakban írunk le.

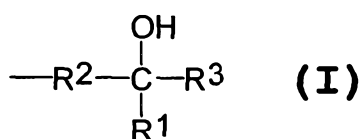
Az (A)(2) szintézisútra utalva, a (XVII) általános képletű vegyületet az (iv)(A)(2) lépésben oxidáljuk a (XXII) általános képletű vegyületet előállítva. A védőcsoportot ezután eltávolít-

juk a (XXII) általános képletű vegyületből a (v)(A)(2) lépésben, előnyösen hidrolízissel, a (XXI) általános képletű vegyületet kapva. A (vi)(A)(2) lépésben a (XIII) általános képletű vegyületet ezután hozzáadjuk a (XXI) általános képletű vegyülethez a (XX) általános képletű acil-anilidet kapva. Az amidálás végrehajtható különböző eljárásokkal, amelyet a szakember megért. Az amidálást előnyösen in situ savklorid-képződés kíséri. Tionil-klorid alkalmazása előnyös ebben az eljárásban.

Az (A)(1)(i) és (A)(1)(ii) szintézisutak hasonló eljárásokat alkalmaznak, mint az (A)(2) szintézisútra leírt eljárások, és amelyeket a továbbiakban nem írunk le. A 3. ábrára utalva, a (B)(1)(i) és (B)(2) szintézisutak hasonló eljárásokat alkalmaznak, mint az (A)(2) szintézisútra leírt eljárások, és amelyeket a továbbiakban nem írunk le. A (B)(1)(ii) szintézisút hasonló eljárásokat alkalmaz, mint amelyeket a 2. és 3. ábra más szintézisútjaiban alkalmazunk. A (B)(1)(ii) szintézisutat részletesen az 1-5. példák írják le az alábbiakban. Így a 2-metil-almasav alkalmazható kiindulási anyagként egy



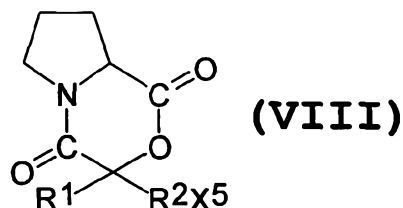
általános képletű vegyület előállítására, amely rendelkezik egy gyűrűszerkezettel, amely nyílt állapotban egy





általános képletű szubsztituenst ad.

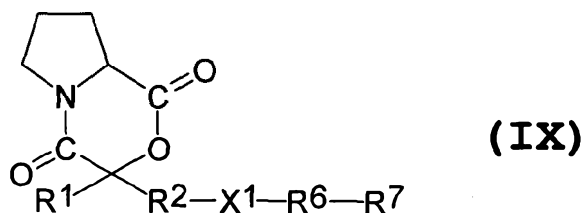
Az 1. ábrára utalva, a "B" vázlat a találmány megvalósítási módjainak megfelelően más eljárásokat szemléltet, ahol a vegyület, amelynek nyílt gyűrűszerkezete az (I) általános képletű szubsztituenst adja, egy



általános képletű vegyület.

A (VIII) általános képletű vegyület például előállítható azoknak a szintéziseljárásoknak megfelelően, amelyek például Miller és munkatársai USP 6,019,957 számú szabadalmi leírásában és Howard Tucker és munkatársai „Resolution of the Nonsteroidal Antiandrogen 4'-Cyano-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-2-hydroxy-2-methyl-3'-(trifluoromethyl)-propioanilide and the Determination of the Absolute Configuration of the Active Enantiomer” [J. Med. Chem., **31**, 885-887 (1988)] közleményében vannak leírva, amelyeket a leírás teljes egészében referenciaként tekint. Mint azt a fentiekben megjegyeztük, X⁵ jelentése kilépő csoport. X⁵ jelentése előnyösen halogénatom és előnyösebben brómatom.

A (VIII) általános képletű vegyületet egy (II) általános képletű vegyülettel hozunk érintkezésbe egy



általános képletű vegyület előállításához megfelelő körülmények

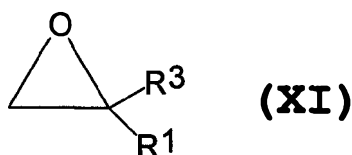


között. A (II) általános képletű vegyületet a (VIII) általános képletű vegyülethez előnyösen szubsztitúciós reakcióban adjuk hozzá, mint azt a szakember megérti. Például, a 3. példában az alábbiakban leírtak egyikéhez hasonló szubsztitúciós reakció alkalmazható.

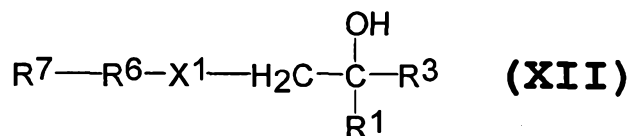
Mint az 1. ábra "B" vázlata szemlélteti, a (IX) általános képletű vegyület követheti a két külön szintézisút egyikét, a (III) általános képletű vegyületet adva. A (IX) általános képletű vegyület hidrolizálható a hidroxisav védőcsoportját eltávolítva és a (VII) általános képletű vegyületet adva, amely ezután oxidálható az X^1 csoportot X^2 csoporttá alakítva, a (III) általános képletű vegyületet adva. Másképpen, a (IX) általános képletű vegyület oxidálható az X^1 csoportot X^2 csoporttá alakítva, a (X) általános képletű vegyületet adva, amely ezután hidrolizálható a (X) általános képletű vegyület 6-tagú heterociklusos gyűrűjét felnyitva, a (III) általános képletű vegyületet adva. Míg az 1. ábra, "B" vázlat szintézisútjai egy oxidációs lépést mutatnak, meg kell értenünk, hogy egy oxidációs lépés nem lehet szükséges és/vagy megkívánt. Például, egy oxidációs lépés nem lehet szükséges és/vagy megkívánt, ha X^1 jelentése szulfonilcsoport, ha az oxidációs lépés később megy végbe az eljárás során (pl. az amidálási lépés után), vagy ha az acil-anilid származék nincs teljes mértékben oxidálva. Mint azt a szakember megérti, a 6-tagú heterociklusos gyűrű különböző módokon hidrolizálható, ide értve, de nem korlátozva, hogy a (IX) általános képletű vegyület heterociklusos gyűrűjét egy vizes sav vagy egy vizes bázis oldattal érintkeztetjük. Előnyösen a (IX) általános képletű vegyü-

letet sósav alkalmazásával hidrolizáljuk. A szakember ugyancsak megérti, hogy számos eljárás és hatóanyag alkalmazható a (IX) általános képletű vegyület oxidálására a (III) általános képletű vegyületet kapva.

Az 1. ábra "C" vázlatára utalva, a találmánynak megfelelő eljárások megvalósítási módjait írjuk le, ahol a vegyület, amelynek nyílt gyűrűszerkezete egy (I) általános képletű szubsztituenst ad, egy



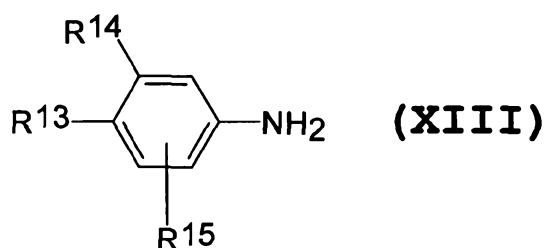
általános képletű vegyület. A (IX) általános képletű vegyületek előállíthatók például alkének, így alkenolok királis epoxidálásával, mint azt a szakember megérti. A (XI) általános képletű vegyület előnyösen 2-metil-1,2-epoxi-propanol (R^1 jelentése metilcsoport, és R^3 jelentése hidroxi-metilén-csoport), amely kereskedelmileg kapható az Acros Organics USA (Fair Lawn, New Jersey) cégtől. A (XI) általános képletű vegyületet egy (II) általános képletű vegyülettel érintkeztetjük egy



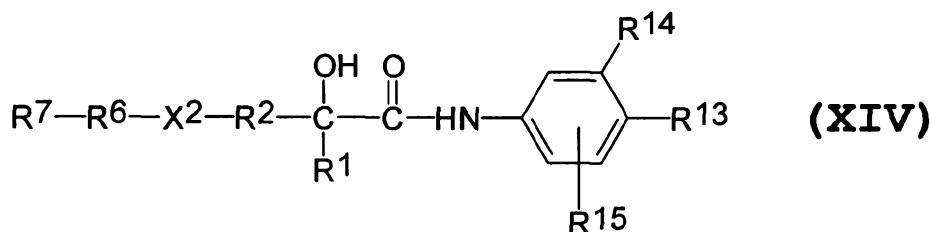
általános képletű vegyület előállításához megfelelő körülmények között. A (II) általános képletű vegyületet a (XI) általános képletű vegyülethez előnyösen szubsztitúciós reakcióban adjuk hozzá, mint azt a szakember megérti. Például, a 3. példában az alábbiakban leírtak egyikéhez hasonló szubsztitúciós reakció al-

kalmazható. A (XII) általános képletű vegyületet ezután oxidáljuk, mint azt a szakember megérti, X^1 csoportot X^2 csoporttá alakítva és, ha szükséges, az R^3 csoportot karbonsav-csoporttá alakítva a (III) általános képletű vegyületet kapva. Míg az 1. ábra, "C" vázlat szintézisútjai egy oxidációs lépést mutatnak, meg kell értenünk, hogy egy oxidációs lépés nem lehet szükséges és/vagy megkívánt. Például, egy oxidációs lépés nem lehet szükséges és/vagy megkívánt, ha X^1 jelentése szulfonilcsoport és/vagy R^3 csoport jelentése $-C(O)OH$ csoport.

Mint azt az 1. ábra szemlélteti, a (III) általános képletű vegyület az acil-aniliddé alakítható a (III) általános képletű vegyületet egy



általános képletű vegyülettel reagáltatva egy



általános képletű vegyület előállításához megfelelő körülmények között. Az amidálás végrehajtható különböző eljárásokkal, mint azt a szakember megérti. Az amidálást előnyösen in situ savklorid képződése kíséri, tionol-kloridot alkalmazva a fentiekben leírtak szerint.

R^{13} jelentése előnyösen cianocsoport, fluor-, klór-, bróm-,



jód- vagy hidrogénatom. Előnyösebben, R^{13} jelentése cianocsoport, fluor-, klór-, bróm-, jódatom, és legelőnyösebben R^{13} jelentése cianocsoport. R^{14} jelentése előnyösen legfeljebb 4 szénatomos perfluor-alkil-, (perfluor-alkil)-tio-, perfluor-alkilszulfonil- vagy perfluor-alkilszulfonil-csoport. Előnyösebben R^{14} jelentése perfluor-alkil-, és legelőnyösebben R^{14} jelentése perfluor-metil-csoport. Legelőnyösebben R^{15} jelentése hidrogénatom. X^2 jelentése előnyösen szulfonilcsoport.

Mint azt a fentiekben leírtuk, a Casodex® (bicalutamide) tiszta enantiomerei és/vagy származékai előállíthatók a találmány megvalósítási módjainak megfelelő aszimmetrikus szintézis-eljárásokkal. Ezek az enantiomerek különböző betegségek kezelésére alkalmazhatók. Például, előnyös a találmány eljárásaival előállított Casodex® (bicalutamide) (R)-enantiomerének alkalmazása androgénfüggő kórok, például prosztatatarák kezelésében. A találmány eljárásaival előállított Casodex® (bicalutamide) és/vagy származékai alkalmazhatók különböző kezelési eljárásokban és gyógyszerkészítményekben, például azokban a kezelési eljárásokban és gyógyszerkészítményekben, amelyeket Gray az USP 5,985,868 számú szabadalmi iratban közöl, amelynek ismertetését a leírás teljes egészében a kitanítás részének tekint.

A találmányt az alábbiakban a következő példákra való hivatkozással írjuk le. Meg kell értenünk, hogy ezek a példák csak a találmány szemléltetését szolgálják, és nem korlátozzák a találmánynak az igénypontokban megfogalmazott oltalmi körét.

1. példa:**[4-Metil-5-oxo-2-(tribróm-metil)-1,3-dioxolán-4-il]-ecetsav előállítása**

89,1 mmol bromált és 74,2 mmol (S)-2-metil-almasavat 0°C hőmérsékletre hűtünk egy 125 ml-es lombikban inert atmoszférában. Kevertetés közben 25 ml kénsavat adagolunk hozzá cseppenként. 2 óra után sárga oldatot kapunk fehér csapadékkal. A jégfürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet éjszakán át kevertetjük szobahőmérsékleten. A sötét oldatot jéggel hígítjuk, és négyszer extra-háljuk etil-acetáttal. A szerves fázist visszaextraháljuk vízzel, és ezután magnézium-szulfáton szárítjuk. Szűrés után a szűrletet olajjá pároljuk. A terméket mint fehér szilárd anyagot kapjuk toluol/hexán elegyből való kristályosítás után. Termelés: 60%; olvadáspont: 151°C (szublimál).

MS (FAB⁺) 433 (M+Na).

¹H NMR (CDCl₃): δ 5,77 (s, 1H), 3,06 (d, J=1,79, 2H), 1,74 (s, 3H).

¹³C NMR: δ 174,05, 105,55, 79,63, 43,68, 42,73, 25,38; IR: 3158, 2939, 1825, 1792, 1732.

UV: λ_{max} 208, λ_{1/2 max} 237.

Elemanalízis C₇H₇Br₃O₅-re:

számított: C, 20,46; H 1,72;

mért: C, 20,89; H 1,74.

2. példa:**5-(Bróm-metil)-5-metil-2-(tribróm-metil)-1,3-dioxolán-4-on előállítása**

Az 1. példában előállított dioxolanont és 2-merkaptó-piridin N-oxidot bróm-triklór-metánban szuszpendálunk. A reakcióelegyet

viesszafoolyat6 h6t6 alatt meleg6tj6k, 6s diciklohexil-karbodiimid (DCC) br6m-trikl6r-met6nnal k6sz6lt oldat6t adjuk hozz6 lassan, 30 perc alatt. A reakci6elegyet tov6bbi egy 6r6n kereszt6l kevertetj6k. A term6ket kromatogr6fi6san tiszt6tjuk szilikag6len (metil6n-diklorid/hex6n 1:2), 6s feher t6s krist6lyokat kapunk az azonos old6szerb6l. Termel6s: 65%; olvad6spont: 110-113°C.

MS (FAB⁺) nincs forr6sion.

¹H NMR δ 5,93 (s, 1H), 3,65 (d, J=1,4, 1H), 1,79 (s, 3H).

¹³C NMR δ 170,58, 105,39, 83,00, 43,51, 35,97, 23,38.

IR: 2926, 1825, 1176. UV: $\lambda_{\max}$ 210, $\lambda_{1/2 \max}$ 242.

Elemanalizis C₆H₆Br₄O₃-ra:

s6m6t6tt: C% 16,17; H% 1,36;

m6rt: C% 16,38; H% 1,29.

3. p6lda:

3-(4-Fluor-fenilszulfanil)-2-hidroxi-2-metil-propionsav el6- 6ll6t6sa

A 2. p6ld6ban el66ll6tott v6dett hidroxisavat izopropil-alkohol 6s 1 M NaOH.oldat 1:1 ar6ny6 elegy6ben feloldjuk. 3 6ra ut6n a reakci6elegy oldat, 6s kiindul6si anyag nem mutathat6 ki v6konyr6teg-kromatogr6fi6san. Ezut6n 4-fluor-benzoltiolat adunk hozz6, 6s a reakci6elegyet 6jszak6n 6t kevertetj6k. A reakci6elegy pH-j6t ezut6n 8-ra 6ll6tjuk s6savval, 6s k6tszer extrah6ljuk metil6n-dikloriddal. A vizes f6zis pH-j6t ezut6n 1-re 6ll6tjuk, 6s metil6n-dikloriddal extrah6ljuk. A szerves f6zist olajj6 p6roljuk, amely 6ll6s k6zben krist6lyosodik. A hidroxisavat vagy a k6vetkező reakci6ban alkalmazzuk tov6bbi tiszt6t6s n6lk6l, vagy 6tkrist6lyos6tjuk kloroform/petrol6ter elegyb6l.

Termelés: 80%; olvadáspont: 73-75°C.

MS (FAB⁺) 230.

¹H NMR: δ 7,43 (dd, J=9,0, J=5,1, 2H), 6,96 (dd, J=9,0, J=9,0, 2H), 3,40 (dd, J=13,8, J=0,9, 1H), 3,15 (dd, J=13,8, J=0,9, 1H), 1,53 (s, 3H).

¹³C NMR: δ 180,06, 162,37 (d, J=327,8), 133,93 (d, J=10,6), 130,30, 116,31 (J=29,2), 74,95, 46,22, 25,83.

¹⁹F NMR: 6-114,21.

IR: 3065, 1719.

UV: λ_{max} 251.

4. példa:

N-[4-Ciano-3-(trifluor-metil)-fenil]-3-(4-fluor-fenilszulfanil)- -2-hidroxi-2-metil-propionamid előállítás

8,5 mmol 3. példában előállított hidroxisavat és 11 mmol 4-amino-2-(trifluor-metil)-benzoesavnitrilt oldunk fel 15 ml vízmentes dimetil-acetamidban inert atmoszférában. Miután az oldatot -10°C hőmérsékletre hűtjük, 10 mmol tionil-kloridot adagolunk hozzá lassan. A reakcióelegyet 15 percen keresztül kevertetjük -10°C hőmérsékleten, és ezután a jégfürdőt eltávolítjuk. Miután éjszakán át kevertetjük szobahőmérsékleten, a reakcióelegyet metilén-dikloriddal hígítjuk, és egyszer extraháljuk telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítjuk, és bepároljuk. A terméket kromatográfiásan tisztítjuk szilikagélen (6% etil-acetát metilén-dikloridban). Termelés: 45%.

MS (FAB⁺) 399 (M+1).

¹H NMR: δ 8,98 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,39 (m, 2H),



6,88 (m, 2H), 3,75 (d, $J=14,1$, 1H), 3,10 (d, $J=14,1$, 1H), 1,53 (s, 3H).

^{13}C NMR: δ 173,10, 160,87, 141,38, 135,90, 133,97, 128,64, 121,84, 117,34, 116,57, 115,68, 104,83, 75,60, 46,07, 26,61.

^{19}F NMR: δ -62,74, -113,22.

IR: 3357, 3095, 2981, 2232, 1685.

5. példa:

N-[4-Ciano-3-(trifluor-metil)-fenil]-3-(4-fluor-fenilszulfonil)-2-hidroxi-2-metil-propionamid előállítása

3,19 mmol 4. példában előállított szulfid 43 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 9,57 mmol meta-klór-perbenzoésavat adunk. Miután éjszakán át kevertetjük szobahőmérsékleten, a reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, és kétszer extraháljuk nátrium-szulfit- és nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítjuk, és bepároljuk. Szilikagélen való kromatográfiás tisztítás után a terméket fehér kristályként kapjuk benzol/petroléter elegyből. Termelés: 94%; olvadáspont: 178°C.

MS (FAB⁺) 431 (M+1).

^1H NMR: 5,916 (s, 1H), 8,00 (d, $J=1,5$, 1H), 7,88-7,93 (m, 2H), 7,79-7,80 (m, 2H), 7,14-7,20 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,00 (d, $J=14,5$, 1H), 3,51 (d, $J=14,5$, 1H), 1,61 (s, 3H).

^{13}C NMR: δ 171,40, 166,03 ($J_{\text{FC}}=256,7$), 141,01, 135,65, 135,01, 133,88 ($J_{\text{FC}}=32,4$), 130,78 ($J_{\text{FC}}=9,7$), 121,92 ($J_{\text{FC}}=272,0$), 121,79, 117,23, 116,75 ($J_{\text{FC}}=22,7$), 115,26, 104,82, 74,44, 61,83, 27,80.

^{19}F NMR: δ -62,71, -101,63.

IR: 3449, 3333, 3104, 2984, 2933, 2231, 1697, 1587, 1517.



UV: $\lambda_{\max}$ 214, 271.

Elemanalízis $C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$ -re:

számított (%): C, 50,23; H 3,28; N, 6,51;

mért (%): C, 50,01; H 3,26; N, 6,23.

6. példa:

A Casodex® (bicalutamide) racém keverékeiből a találmány szerinti eljárásokkal előállított Casodex® (bicalutamide) tiszta enantiomerek biológiai adatainak összehasonlítása

A dihidro-tesztoszteron adatok az EC50 értékek. A többi adatok az IC50 értékek, mivel a vizsgálat a vegyület azon mennyiségét méri, amely redukálja a tesztoszteron 50%-át.

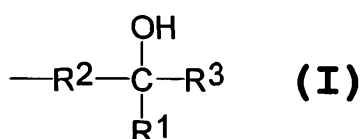
Vegyület	1. kísérlet	2. kísérlet
DHT (Standard)	0,18 nM	0,18 nM
OH Flut. (Standard)	19 nM	41 nM
Racém keverék	900 nM	1000 nM
(R)	374 nM	359 nM
(S)	7700 nM	11000 nM

Az ábrákon és a leírásban a találmány jellemző, előnyös megvalósítási módjait ismertetjük, és bár speciális kifejezéseket alkalmazunk, ezeket csak általános és leíró jelleggel alkalmazzuk, és semmiképp sem a találmány oltalmi körének korlátozását jelentik, amelyet igénypontokban fogalmazunk meg.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás egy acil-anilid enantiomerének vagy származékának aszimmetrikus szintézisére, azzal jellemezve, hogy az eljárás során:

(a) egy olyan gyűrűszerkezettel rendelkező vegyületet, amelynek gyűrűszerkezete nyílt állapotban egy



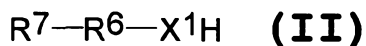
általános képletű szubsztituenst ad — amely képletben

R¹ jelentése legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy halogén-alkil-csoport;

R² jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport; és

R³ jelentése —CH₂OR⁴ általános képletű csoport, amelyben R⁴ jelentése hidrogénatom vagy benzilcsoport, —C(O)CH₃ csoport, vagy —C(O)OR⁵ általános képletű csoport, amelyben R⁵ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport —

egy



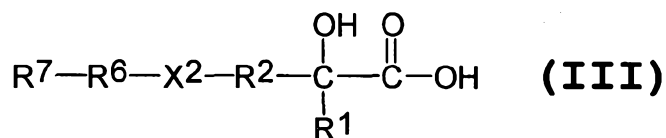
általános képletű vegyülettel — amely képletben

R⁶ jelentése közvetlen kötés vagy legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport;

R⁷ jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkenil-, hidroxialkil- vagy cikloalkil-csoport; vagy R⁷ jelentése a hidrogén-, halogénatomok, nitro-, karboxi-, karbamoil- és ciano-csoportok, és legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-,

alkanoil-, alkil-tio-, alkilszulfonil-, alkilszulfonil-, perfluor-alkil-, (perfluor-alkil)-tio-, perfluor-alkil-szulfonil-, perfluor-alkilszulfonil-, alkoxi-karbonil- és N-alkil-karbamoil-csoportok és a fenil-, fenil-tio-, fenil-szulfonil- és fenilszulfonil-csoportok közül egymástól függetlenül választott egy, kettő vagy három szubsztituenszt hordozó fenilcsoport; vagy R^7 jelentése naftilcsoport; vagy R^7 jelentése 5- vagy 6-tagú telített vagy telítetlen, az oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül választott egy, kettő vagy három heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoport, amely heterociklusos gyűrű egyedi gyűrű vagy egy benzolgyűrűvel kondenzált gyűrű is lehet, és amely heterociklusos gyűrű lehet szubsztituálatlan, vagy egy vagy két halogénatomot, ciano- vagy amino-, vagy legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkilszulfonil- vagy alkilszulfonil-csoportot, vagy oxi- vagy hidrox-szubsztituenseket hordoz, vagy — ha megfelelően telített — egy vagy két oxo-szubsztituenszt hordozhat; és

X^1 jelentése oxigén-, kénatom, szulfonil- ($-SO-$), szulfonil- ($-SO_2-$), imino- ($-NH-$) vagy alkil-imino-csoport ($-NR^8-$), ahol R^8 jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport — hozunk érintkezésbe a

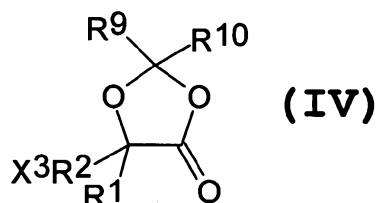


általános képletű vegyületek — ahol X^2 jelentése oxigén-, kénatom, szulfonil- ($-SO-$), szulfonil- ($-SO_2-$), imino- ($-NH-$), oxi-

dált imino-alkil-imino-csoport ($-\text{NR}^8-$), ahol R^8 jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, vagy oxidált alkil-imino-csoport — előállításához megfelelő körülmények között; és

(b) a (III) általános képletű vegyületet egy acil-anilid tiszta enantiomerének vagy egy származékának előállításához megfelelő körülmények között reagáltatjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a gyűrűszerkezettel rendelkező vegyület egy



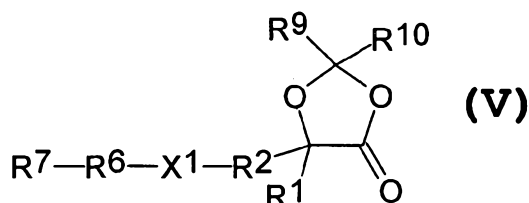
általános képletű vegyület — amely képletben

R^9 jelentése hidrogénatom, vagy egyenes, elágazó vagy gyűrűs szénláncú alkilcsoport;

R^{10} jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-, arilcsoport, vagy $-\text{R}^{11}\text{X}_3^4$ általános képletű csoport, ahol R^{11} jelentése alkilcsoport és X^4 jelentése alkilcsoport, halogénatom vagy arilcsoport; és

X^3 jelentése kilépő csoport; és

ahol az (a) lépés során a (IV) általános képletű vegyületet a (II) általános képletű vegyülettel az



általános képletű vegyületek előállításához megfelelő körülmé-



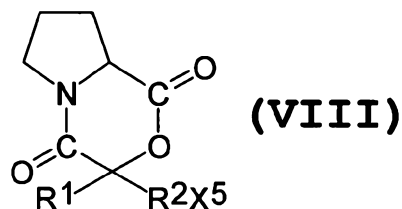
nyek között érintkeztetjük.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületet reagáltatunk, amelyben R^1 jelentése metilcsoport és R^2 jelentése metilénecsoport.

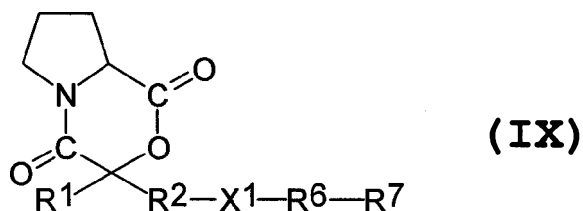
4. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 2-metil-almasav kiindulási anyagot a (IV) általános képletű vegyületek előállításához megfelelő körülmények között reagáltatjuk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 2-metil-almasav (S)-2-metil-almasav és az acil-anilid tiszta enantiomere az (R)-Casodex® (bicalutamide) vagy egy származéka.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a gyűrűszerkezettel rendelkező vegyület egy

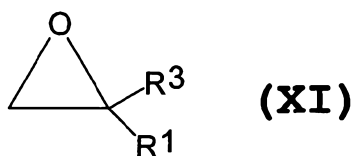


általános képletű vegyület, ahol X^5 jelentése kilépő csoport; és ahol az (a) lépés során a (VIII) általános képletű vegyületet a (II) általános képletű vegyülettel a

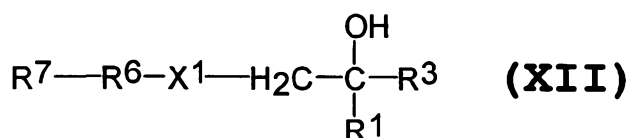


általános képletű vegyületek előállításához megfelelő körülmények között érintkeztetjük.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a gyűrűszerkezettel rendelkező vegyület egy



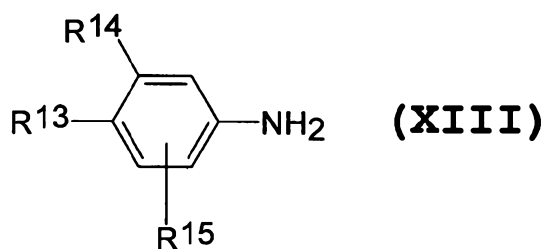
általános képletű vegyület; és ahol az (a) lépés során a (XI) általános képletű vegyületet a (II) általános képletű vegyülettel a



általános képletű vegyületek előállításához megfelelő körülmények között érintkeztetjük.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy X^1 jelentése kénatom, R^6 jelentése közvetlen kötés, és R^7 jelentése 4-fluor-fenil-csoport, és a (II) általános képletű vegyület 4-fluor-benzoltiol.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (b) lépés során a (III) általános képletű vegyületet egy



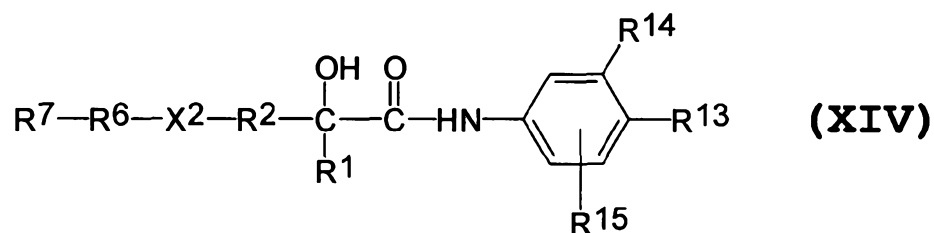
általános képletű vegyülettel — amely képletben

R^{13} jelentése ciano-, karbamoil-, nitro-csoport, fluor-, klór-, bróm-, jód- vagy hidrogénatom, vagy legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkanoil-, alkil-tio-, alkilszulfonil-, alkilszulfonil-, perfluor-alkil-, (perfluor-alkil)-tio-, perfluor-alkilszulfonil- vagy perfluor-alkilszulfonil-cso-

port, vagy fenil-tio-, fenilszulfínil- vagy fenilszulfonil-csoport;

R^{14} jelentése ciano-, karbamoil-, nitro-csoport, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom vagy legfeljebb 4 szénatomos alkanoil-, alkil-tio-, alkilszulfínil-, alkilszulfonil-, perfluor-alkil-, (perfluor-alkil)-tio-, perfluor-alkilszulfínil- vagy perfluor-alkilszulfonil-csoport vagy fenil-tio-, fenilszulfínil- vagy fenilszulfonil-csoport; és

R^{15} jelentése hidrogén- vagy halogénatom —
reagáltatjuk a

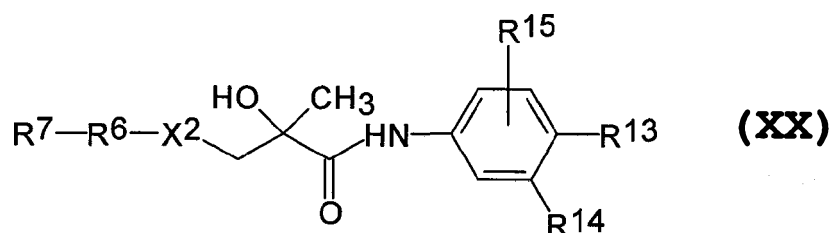


általános képletű vegyületek — amely képletben

X^2 jelentése oxigén-, kénatom, szulfínil- ($-SO-$), szulfonil- ($-SO_2-$), imino- ($-NH-$), oxidált imino-alkil-imino-csoport ($-NR^8-$), ahol R^8 jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, vagy oxidált alkil-imino-csoport —

előállításához megfelelő körülmények között.

10. Eljárás egy acil-anilid tiszta enantiomerének vagy egy származékának aszimmetrikus szintézisére, azzal jellemezve, hogy az eljárás során a 2-metil-almasavat a





általános képletű vegyületek – amely képletben

R⁶ jelentése közvetlen kötés vagy legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport;

R⁷ jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkenil-, hidroxil-alkil- vagy cikloalkil-csoport; vagy R⁷ jelentése a hidrogén-, halogénatomok, nitro-, karboxi-, karbamoil- és cianocsoportok, és legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkanoil-, alkil-tio-, alkilszulfonil-, alkilszulfonil-, perfluor-alkil-, (perfluor-alkil)-tio-, perfluor-alkilszulfonil-, perfluor-alkilszulfonil-, alkoxi-karbonil- és N-alkil-karbamoil-csoportok, és a fenil-, fenil-tio-, fenilszulfonil- és fenilszulfonil-csoportok közül egymástól függetlenül választott egy, kettő vagy három szubsztituenset hordozó fenilcsoport; vagy

R⁷ jelentése naftilcsoport; vagy

R⁷ jelentése 5- vagy 6-tagú telített vagy telítetlen, az oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül választott egy, kettő vagy három heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoport, amely heterociklusos gyűrű egyedi gyűrű vagy egy benzolgyűrűvel kondenzált gyűrű is lehet, és amely heterociklusos gyűrű lehet szubsztituálatlan, vagy egy vagy két halogénatomot, ciano- vagy amino-, vagy legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkilszulfonil- vagy alkilszulfonilcsoportot, vagy oxil- vagy hidroxil-szubsztituenseket hordoz, vagy, ha megfelelően telített, egy vagy két oxo-szubsztituenset hordozhat;

X² jelentése oxigén-, kénatom, szulfonil- (-SO-), szulfonil- (-SO₂-),

imino- ($-\text{NH}-$), oxidált imino-alkil-imino-csoport ($-\text{NR}^8-$), ahol R^8 jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, vagy oxidált alkil-imino-csoport;

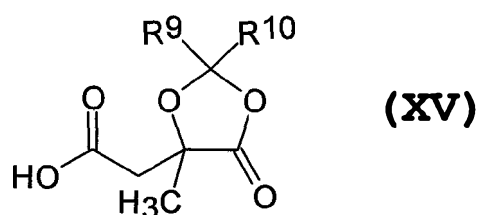
R^{13} jelentése ciano-, karbamoil-, nitro-csoport, fluor-, klór-, bróm-, jód- vagy hidrogénatom, vagy legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkanoil-, alkil-tio-, alkilszulfonil-, alkilszulfonil-, perfluor-alkil-, (perfluor-alkil)-tio-, perfluor-alkilszulfonil- vagy perfluor-alkilszulfonil-csoport, vagy fenil-tio-, fenilszulfonil- vagy fenilszulfonil-csoport;

R^{14} jelentése ciano-, karbamoil-, nitro-csoport, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, vagy legfeljebb 4 szénatomos alkanoil-, alkil-tio-, alkilszulfonil-, alkilszulfonil-, perfluor-alkil-, (perfluor-alkil)-tio-, perfluor-alkilszulfonil- vagy perfluor-alkilszulfonil-csoport; vagy fenil-tio-, fenilszulfonil- vagy fenilszulfonil-csoport; és

R^{15} jelentése hidrogén- vagy halogénatom —

előállításához megfelelő körülmények között reagáltatjuk.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 2-metil-almasavat a (XX) általános képletű vegyületek előállításához megfelelő körülmények között való reagáltatása során egy kondenzációs reakcióban reagáltatjuk a 2-metil-almasavat egy olyan vegyülettel, amely képes a kondenzációs reakcióban a



általános képletű vegyületek — amely képletben

R^9 jelentése hidrogénatom, vagy egyenes, elágazó vagy gyűrűs szénláncú alkilcsoport; és

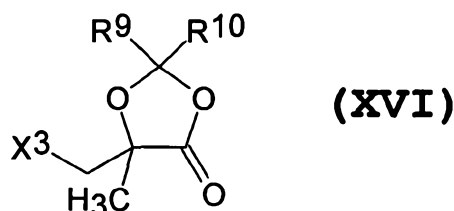
R^{10} jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-, arilcsoport vagy $-R^{11}X^4$, jelentése általános képletű csoport, ahol R^{11} jelentése alkilcsoport és X^4 jelentése alkilcsoport, halogénatom vagy arilcsoport —

képződéséhez megfelelő körülmények között reagálni.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kondenzációs reakciólépés során a 2-metil-almasavat bromállal hozzuk érintkezésbe kénsav jelenlétében.

13. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az eljárás során továbbá:

a (XV) általános képletű vegyületet dekarboxilezzük a



általános képletű vegyületek — amely képletben

X^3 jelentése kilépő csoport —

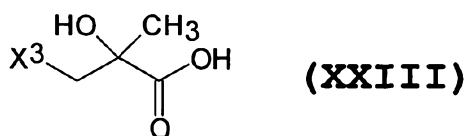
előállításához megfelelő körülmények között.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a dekarboxilezési lépés során dekarboxilezve bromozzuk a (XV) általános képletű vegyületet 2-merkaptó-piridin N-oxiddal, diciklohexil-karbodiimiddal, és bróm-triklór-metánnal.

15. A 13. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az eljárás során továbbá:



a (XVI) általános képletű vegyületet hidrolizáljuk a

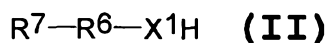


általános képletű vegyületek előállításához megfelelő körülmények között.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hidrolizálási lépés során a (XVI) általános képletű vegyületet sósavval érintkeztetjük.

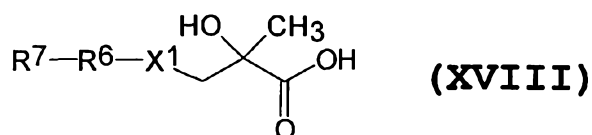
17. A 15. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az eljárás során továbbá:

a (XXIII) általános képletű vegyületet egy



általános képletű vegyülettel — amely képletben

X^1 jelentése oxigén-, kénatom, szulfinil- ($-\text{SO}-$), szulfonil- ($-\text{SO}_2-$), imino- ($-\text{NH}-$) vagy alkil-imino-csoport ($-\text{NR}^8-$), ahol R^8 jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport — reagáltatjuk a

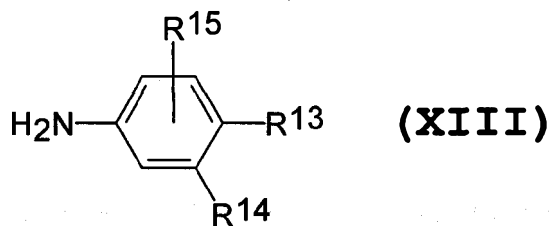


általános képletű vegyületek előállításához megfelelő körülmények között.

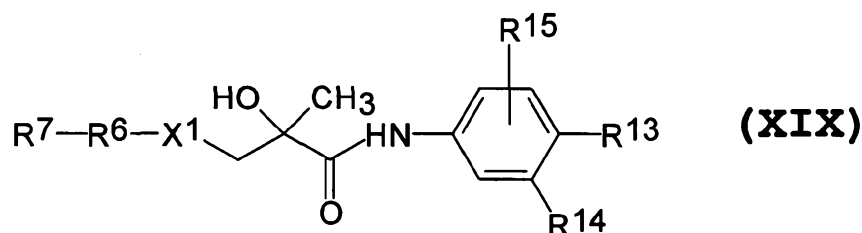
18. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű vegyület 4-fluor-benzoltiol.

19. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az eljárás során továbbá:

a (XVIII) általános képletű vegyületet egy



általános képletű vegyülettel reagáltatjuk a



általános képletű vegyületek előállításához megfelelő körülmények között.

20. A 19. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (XVIII) általános képletű vegyület (XIII) általános képletű vegyülettel való reagáltatási lépése során:

a (XVIII) általános képletű vegyületet tionil-kloriddal érintkeztetjük egy savkloridot képezve; és

a savkloridot 4-amino-2-(trifluor-metil)-benzoesavnitrillel hozzuk érintkezésbe.

21. A 19. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy X^1 egy oxidálódni képes csoport, és az eljárás során továbbá:

a (XIX) általános képletű vegyületet a (XX) általános képletű vegyületek előállításához megfelelő körülmények között oxidáljuk.

22. A 21. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oxidációs lépés során a (XIX) általános képletű vegyületet meta-klór-perbenzoesavval hozzuk érintkezésbe.



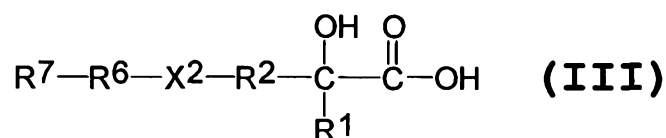
23. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 2-metil-almasav (S)-2-metil-almasav és az acil-anilid tiszta enantiomere (R)-Casodex® (bicalutamide).

24. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 2-metil-almasav (R)-2-metil-almasav és az acil-anilid tiszta enantiomere (S)-Casodex® (bicalutamide).

25. Eljárás prosztatatarák kezelésére, azzal jellemezve, hogy az eljárás során egy 10. igénypont szerint előállított tiszta enantiomer terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

26. A 25. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az acil-anilid tiszta enantiomere (R)-Casodex® (bicalutamide).

27. Eljárás optikailag aktív



általános képletű vegyületek — amely képletben

R¹ jelentése legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy halogénezett alkil-csoport;

R² jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport;

R⁶ jelentése közvetlen kötés vagy legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport;

R⁷ jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkenil-, hidroxil-, alkil- vagy cikloalkil-csoport; vagy

R⁷ jelentése a hidrogén-, halogénatomok, nitro-, karboxi-, karbamoil- és ciano-csoportok és legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkanoil-, alkil-tio-, alkilszulfonil-, alkilszulfonil-, perfluor-alkil-, (perfluor-alkil)-tio-,



perfluor-alkilszulfonil-, perfluor-alkilszulfonil-, alkoxi-karbonil- és N-alkil-karbamoil-csoportok, és a fenil-, fenil-tio-, fenilszulfonil- és fenilszulfonil-csoportok közül egymástól függetlenül választott egy, kettő vagy három szubsztituenst hordozó fenilcsoport; vagy

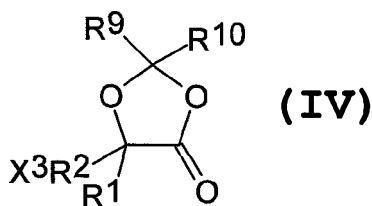
R^7 jelentése naftilcsoport; vagy

R^7 jelentése 5- vagy 6-tagú telített vagy telítetlen, az oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül választott egy, kettő vagy három heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoport, amely heterociklusos gyűrű egyedi gyűrű vagy egy benzolgyűrűvel kondenzált gyűrű is lehet, és amely heterociklusos gyűrű lehet szubsztituálatlan, vagy egy vagy két halogénatomot, ciano- vagy amino-, vagy legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkilszulfonil- vagy alkilszulfonil-csoportot, vagy oxo- vagy hidroxil-szubsztituenseket hordoz, vagy, ha megfelelően telített, egy vagy két oxo-szubsztituenst hordozhat; és

X^2 jelentése oxigén-, kénatom, szulfonil- ($-\text{SO}-$), szulfonil- ($-\text{SO}_2-$), imino- ($-\text{NH}-$), oxidált imino-alkil-imino-csoport ($-\text{NR}^8-$), ahol R^8 jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, vagy oxidált alkil-imino-csoport —

előállítására, azzal jellemezve, hogy

(a) egy



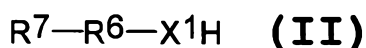
általános képletű vegyületet — amely képletben



R^9 jelentése hidrogénatom, vagy egyenes, elágazó vagy gyűrűs szénláncú alkilcsoport; és

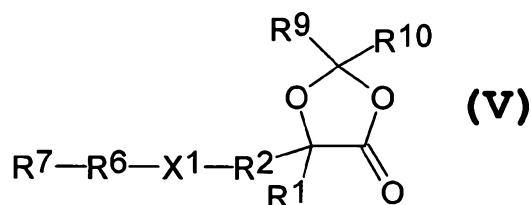
R^{10} jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-, aril-csoport vagy $-R^{11}X^4$ általános képletű csoport, ahol R^{11} jelentése alkilcsoport és X^4 jelentése alkilcsoport, halogénatom vagy arilcsoport; és

X^3 jelentése kilépő csoport —
egy



általános képletű vegyülettel — amely képletben

X^1 jelentése oxigén-, kénatom, szulfinil- ($-SO-$), szulfonil- ($-SO_2-$), imino- ($-NH-$) vagy alkil-imino-csoport ($-NR^8-$), ahol R^8 jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport —
reagáltatunk a



általános képletű vegyületek előállításához megfelelő körülmények között; és

(b) az (V) általános képletű vegyületet a (III) általános képletű vegyületek előállításához megfelelő körülmények között reagáltatjuk.

28. A 27. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű vegyület 4-fluor-benzoltiol.

29. A 27. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (b) lépés során a (IV) általános képletű vegyületet egy



hidrolizáló hatóanyaggal érintkeztetve nyitjuk fel a (IV) általános képletű vegyület heterociklusos gyűrűjét.

30. A 27. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy X^1 jelentése kénatom vagy szulfinil-csoport és X^2 jelentése szulfonil-csoport.

31. A 30. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (b) lépés során az alábbi lépéseket hajtjuk végre:

az (V) általános képletű vegyületet egy oxidálószerrel érintkeztetve az X^1 csoportot X^2 csoporttá alakítjuk át; majd

az oxidált vegyületnek egy hidrolizáló hatóanyaggal való érintkeztetésével az (V) általános képletű vegyület heterociklusos gyűrűjét felnyitva a (III) általános képletű vegyületet kapjuk.

32. A 30. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (b) lépés során az alábbi lépéseket hajtjuk végre:

az (V) általános képletű vegyületet egy hidrolizáló hatóanyaggal érintkeztetve felnyitjuk az (V) általános képletű vegyület heterociklusos gyűrűjét; és ezután

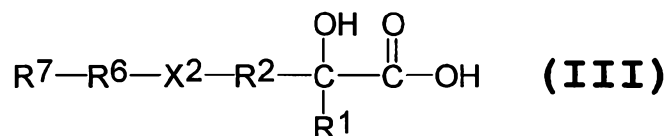
a hidrolizált vegyületet egy oxidálószerrel érintkezésbe hozva az X^1 csoportot X^2 csoporttá alakítjuk, és a (III) általános képletű vegyületet kapjuk.

33. A 27. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az eljárás továbbá tartalmazza az alábbi lépést:

a kiindulási vegyület 2-metil-almasav a (IV) általános képletű vegyületek — ahol R^1 jelentése metilcsoport és R^2 jelentése metiléncsoport — előállításához megfelelő körülmények között való reagáltatása.



34. Eljárás optikailag aktív



általános képletű vegyületek — amely képletben

- R^1 jelentése legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy halogénezett alkilcsoport;
- R^2 jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport;
- R^6 jelentése közvetlen kötés vagy legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport;
- R^7 jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkenil-, hidroxil-alkil- vagy cikloalkil-csoport; vagy
- R^7 jelentése a hidrogén-, halogénatomok, nitro-, karboxi-, karbamoil- és ciano-csoportok és legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkanoil-, alkil-tio-, alkilszulfonil-, alkilszulfonil-, perfluor-alkil-, (perfluor-alkil)-tio-, perfluor-alkilszulfonil-, perfluor-alkilszulfonil-, alkoxi-karbonil- és N-alkil-karbamoil-csoportok, és a fenil-, fenil-tio-, fenilszulfonil- és fenilszulfonil-csoportok közül egymástól függetlenül választott egy, kettő vagy három szubsztituenst hordozó fenilcsoport; vagy
- R^7 jelentése naftilcsoport; vagy
- R^7 jelentése 5- vagy 6-tagú telített vagy telítetlen, az oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül választott egy, kettő vagy három heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoport, amely heterociklusos gyűrű egyedi gyűrű vagy egy benzolgyűrűvel kondenzált gyűrű is lehet, és amely heterociklusos

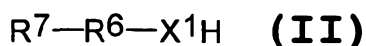
X² jelentése oxigén-, kénatom, szulfinil- (-SO-), szulfonil- (-SO₂-), imino- (-NH-), oxidált imino-alkil-imino-csoport (-NR⁸-), ahol R⁸ jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport vagy oxidált alkil-imino-csoport —

előállítására, azzal jellemezve, hogy:

O=C1OC(=O)N2CCCC2C1

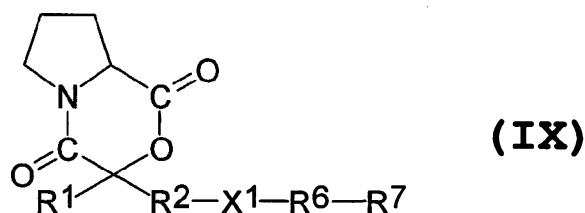
(VIII)

egy



X¹ jelentése oxigén-, kénatom, szulfinil- (-SO-), szulfonil- (-SO₂-), imino- (-NH-), vagy alkil-imino-csoport (-NR⁸-), ahol R⁸ jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport —

reagáltatjuk a



általános képletű vegyületek előállításához megfelelő körülmények között; és

(b) a (IX) általános képletű vegyületet a (III) általános képletű vegyületek előállításához megfelelő körülmények között reagáltatjuk.

35. A 34. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű vegyület 4-fluor-benzoltiol.

36. A 34. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (b) lépés során a (IX) általános képletű vegyületet egy hidrolizáló hatóanyaggal érintkezésbe hozva nyitjuk fel a (IX) általános képletű vegyület 6-tagú heterociklusos gyűrűjét.

37. A 34. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy X^1 jelentése kénatom vagy szulfinil-csoport és X^2 jelentése szulfonil-csoport.

38. A 37. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az eljárás során továbbá az alábbi lépéseket hajtjuk végre:

a (IX) általános képletű vegyületet egy oxidálószerrel érintkeztetve az X^1 csoportot átalakítjuk X^2 csoporttá; és ezután az oxidált vegyületet egy hidrolizáló hatóanyaggal érintkeztetve a (IX) általános képletű vegyület 6-tagú heterociklusos gyűrűjét felnyitva a (III) általános képletű vegyületet kapjuk.

39. A 37. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,



hogy az eljárás során továbbá az alábbi lépéseket hajtjuk végre:

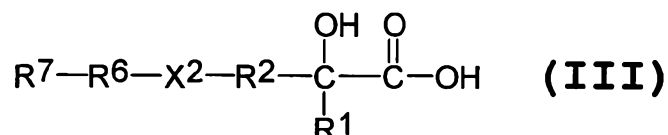
a (IX) általános képletű vegyületet egy hidrolizáló hatóanyaggal érintkeztetve felnyitjuk a (IX) általános képletű vegyület 6-tagú heterociklusos gyűrűjét, és egy savat állítunk elő; és ezután

a hidrolizált vegyületet egy oxidálószerrel érintkeztetve az X^1 csoportot X^2 csoporttá alakítjuk, és a (III) általános képletű vegyületet kapjuk.

40. A 34. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (IX) általános képletű vegyület 6-tagú heterociklusos gyűrűjében a 3-helyzetű királis szénatom (R)-konfigurációjú.

41. A 34. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (IX) általános képletű vegyület 6-tagú heterociklusos gyűrűjében a 3-helyzetű királis szénatom (S)-konfigurációjú.

42. Eljárás optikailag aktiv



általános képletű vegyületek — amely képletben

R^1 jelentése legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy halogénezett alkil-csoport;

R^2 jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport;

R^6 jelentése közvetlen kötés vagy legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport;

R^7 jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkenil-, hidroxialkil- vagy cikloalkil-csoport; vagy R^7 jelentése a hidrogén-, halogénatomok, nitro-, karboxi-, karbamoil- és ciano-csoportok, és legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-,

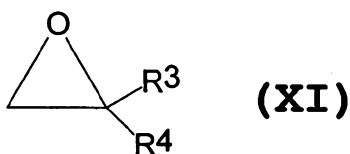
alkanoil-, alkil-tio-, alkilszulfínil-, alkilszulfonil-, perfluor-alkil-, (perfluor-alkil)-tio-, perfluor-alkil-szulfínil-, perfluor-alkilszulfonil-, alkoxi-karbonil- és N-alkil-karbamoil-csoportok, és a fenil-, fenil-tio-, fenil-szulfínil- és fenilszulfonil-csoportok közül egymástól függetlenül választott egy, kettő vagy három szubsztituenst hordozó fenilcsoport; vagy

R^7 jelentése naftilcsoport; vagy

R^7 jelentése 5- vagy 6-tagú telített vagy telítetlen, az oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül választott egy, kettő vagy három heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoport, amely heterociklusos gyűrű egyedi gyűrű vagy egy benzolgyűrűvel kondenzált gyűrű is lehet, és amely heterociklusos gyűrű lehet szubsztituálatlan, vagy egy vagy két halogénatomot, ciano- vagy amino-, vagy legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkilszulfínil- vagy alkilszulfonil-csoportot, vagy oxi- vagy hidroxil-szubsztituenseket hordoz, vagy — ha megfelelően telített — egy vagy két oxo-szubsztituenst hordozhat; és

X^2 jelentése oxigén-, kénatom, szulfínil- ($-SO-$), szulfonil- ($-SO_2-$), imino- ($-NH-$), oxidált imino-alkil-imino-csoport ($-NR^8-$), ahol R^8 jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, vagy oxidált alkil-imino-csoport —

előállítására, azzal jellemezve, hogy egy

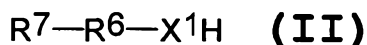


általános képletű kiindulási vegyületet — amely képletben



R^3 jelentése $-CH_2OR^4$ általános képletű csoport, amelyben R^4 jelentése hidrogénatom vagy benzilcsoport, $-C(O)CH_3$ csoport vagy $-C(O)OR^5$ általános képletű csoport, amelyben R^5 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport —

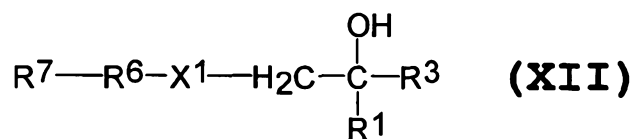
egy



általános képletű vegyülettel — amely képletben

X^1 jelentése oxigén-, kénatom, szulfinil- ($-SO-$), szulfonil- ($-SO_2-$), imino- ($-NH-$), vagy alkil-imino-csoport ($-NR^8-$), ahol R^8 jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport —

reagáltatjuk a



általános képletű vegyületek előállításához megfelelő körülmények között; és

(b) a (XII) általános képletű vegyületet a (III) általános képletű vegyületek előállításához megfelelő körülmények között reagáltatjuk.

43. A 42. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű vegyület 4-fluor-benzoltiol.

44. A 42. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy X^1 jelentése kénatom vagy szulfinil-csoport és X^2 jelentése szulfonil-csoport.

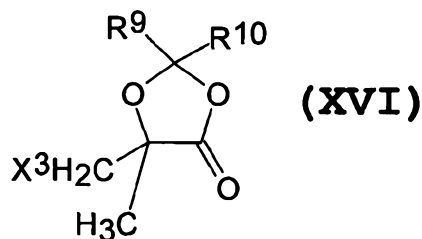
45. A 42. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (b) lépés során a (XI) általános képletű vegyületet egy oxidálószerrel érintkezésbe hozva az X^1 csoportot X^2 csoporttá

alakítjuk.

46. A 42. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (XI) általános képletű vegyület heterociklusos gyűrűjében a 2-helyzetű királis szénatom (R)-konfigurációjú.

47. A 42. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (XI) általános képletű vegyület heterociklusos gyűrűjében a 2-helyzetű királis szénatom (S)-konfigurációjú.

48. Eljárás optikailag aktív



általános képletű vegyületek — amely képletben

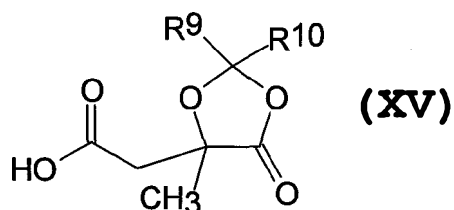
R^9 jelentése hidrogénatom, vagy egyenes, elágazó vagy gyűrűs szénláncú alkilcsoport;

R^{10} jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-, aril-csoport vagy $-R^{11}X_3$ általános képletű csoport, ahol R^{11} jelentése alkilcsoport és X^4 jelentése alkilcsoport, halogénatom vagy arilcsoport; és

X^3 jelentése kilépő csoport —

előállítására, azzal jellemezve, hogy 2-metil-almasavat a (XVI) általános képletű vegyületek előállításához megfelelő körülmények között reagáltatunk.

49. A 48. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy reagáltatás során 2-metil-almasavat egy olyan vegyülettel viszünk kondenzációs reakcióba, amely képes egy



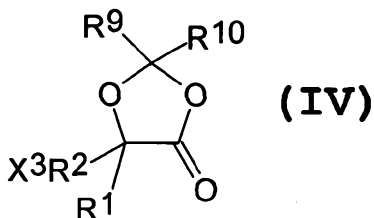
általános képletű vegyületet eredményező kondenzációs reakcióban részt venni.

50. A 49. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R^9 jelentése hidrogénatom, R^{10} jelentése tribróm-metil-csoport, és a vegyület tribróm-acetaldehid.

51. A 49. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy reagáltatási lépés során továbbá dekarboxilezési lépést hajtunk végre a (XV) általános képletű vegyület (XVI) általános képletű vegyületet eredményező reakciójában.

52. Az 51. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a dekarboxilezési lépés során dekarboxilezve brómozzuk a (XV) általános képletű vegyületet 2-merkaptó-piridin N-oxiddal és diciklohexil-karbodiimiddal, bróm-triklór-metán jelenlétében egy (XVI) általános képletű vegyületté.

53. A



általános képletű vegyületek, amelyek képletben

R^1 jelentése legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy halogénezett alkil-csoport;

R^2 jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport;

R^9 jelentése hidrogénatom vagy egyenes, elágazó vagy gyűrűs szénláncú alkilcsoport;

R^{10} jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-, arilcsoport vagy $-R^{11}X_3^4$ általános képletű csoport, ahol R^{11} jelentése alkilcsoport és X^4 jelentése alkilcsoport, halogénatom vagy arilcsoport; és

X^3 jelentése kilépő csoport;

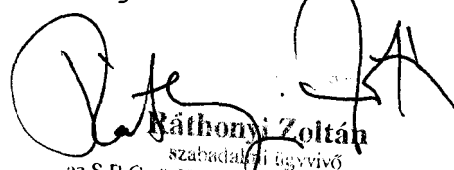
54. Az 52. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése metilcsoport, R^2 jelentése metiléncsoport, R^9 jelentése hidrogénatom, R^{10} jelentése benzilcsoport vagy $-CX_3^4$ általános képletű csoport, ahol X^4 jelentése metilcsoport, klór-, brómatom, vagy fenilcsoport, és X^3 jelentése brómatom.

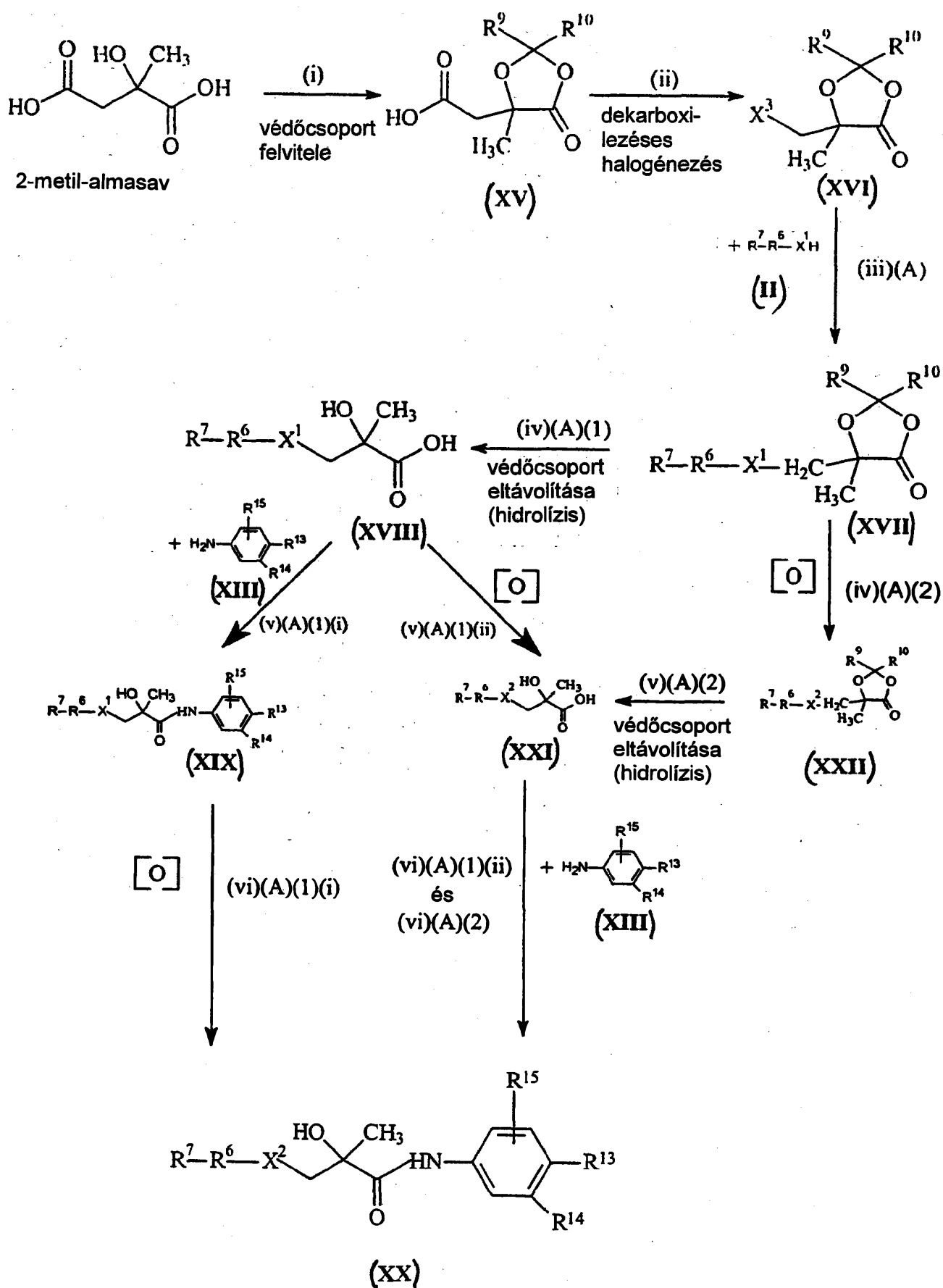
55. Az 52. igénypont szerinti vegyület, amely 5-(bróm-metil)-5-metil-2-(tribróm-metil)-1,3-dioxolán-4-on.

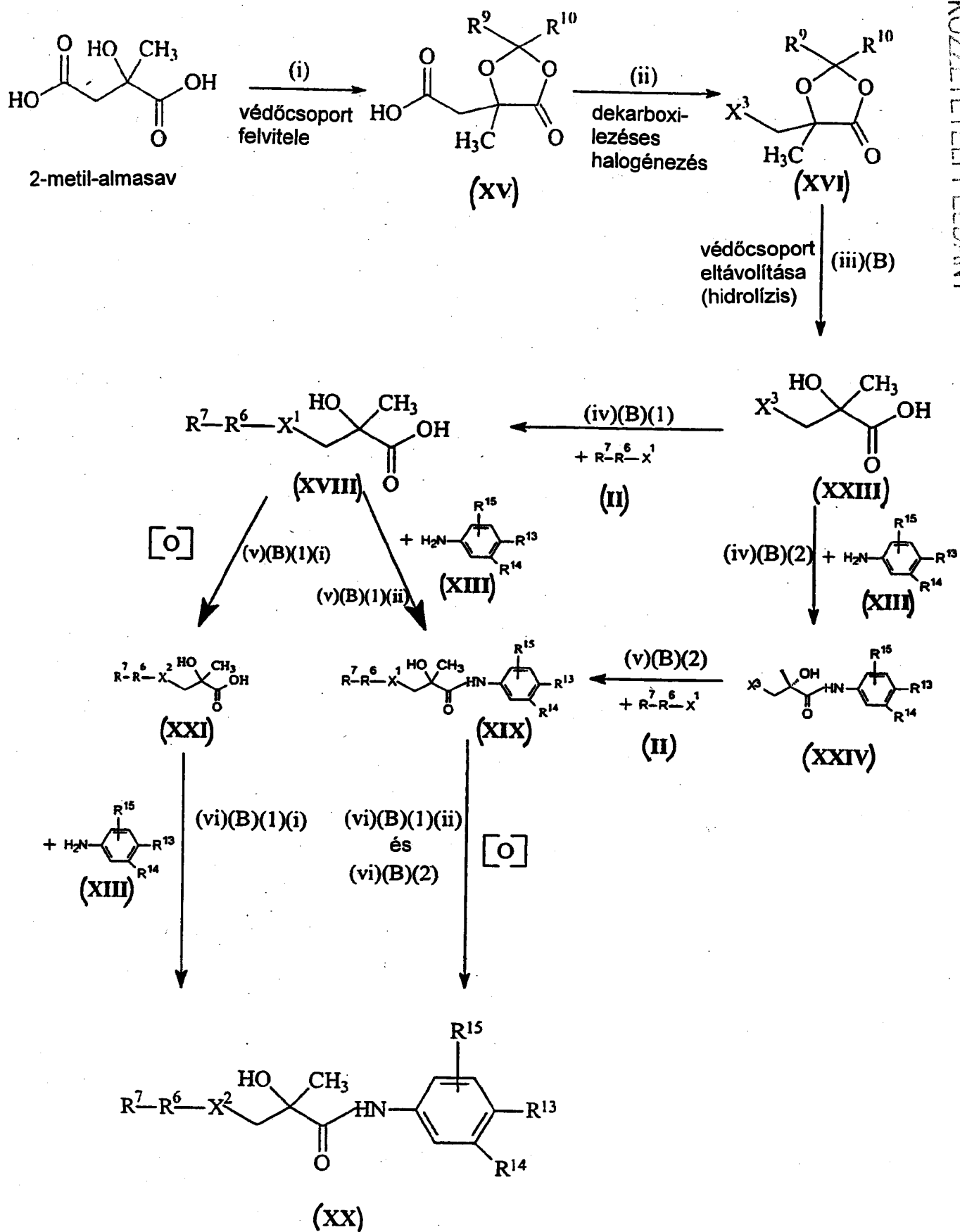
3 oldal nappal

2003. 01.20 PK

A meghatalmazott:


Ráthonyi Zoltán
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099





3. ábra