

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 883247 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentsökan - Patent application **883247**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D207/337
C07D207/34
C07D405/06**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.07.1988**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.07.1988**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **11.01.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuokeus - Prioritet - Priority

10.07.1987 DE 3722806

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Jendralla, Heiner, Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

2 • Beck, Gerhard, Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

3 • Baader, Ekkehard, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Kerekjarto, Bela, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**7-/1H-pyrrol-3-yyli/-substituoituja 3,5-dihydroksihept-6-eenihappoja, 7-/1H-pyrrol-3-yyli/-substituoituja
3,5-dihydroksiheptaanihappoja, niiden vastaavia -laktoneja ja suoloja, menetelmä niiden valmistamiseksi, niiden käyttö
lääkkeinä, farmaseuttisin**

**7-/1H-pyrrool-3-yl/-substituerade 3,5-dihydroxihept-6-ensyror, 7-/1H-pyrrol-3-yl/-susbtituerade 3,5-dihydroxiheptansyror,
motsvarande -laktoner och salter av dem, förfarande för framställning av dessa, deras användning som läkemedel,
farmaceutiska pre**

7-[1H-pyrrol-3-yyli]-substituoituja 3,5-dihydroksihept-6-
eenihappoja, 7-[1H-pyrrol-3-yyli]-substituoituja 3,5-di-
hydroksiheptaanihappoja, niiden vastaavia δ -laktoneja ja
5 suoloja, menetelmä niiden valmistamiseksi, niiden käyttö
lääkkeinä, farmaseuttisina valmisteina ja välituotteina

Liian suuri kolesterolin määrä on sydän- ja verisuo-
nisairauksien kuten arterioskleroosin ensisijainen riskite-
10 kijä. On tunnettua, että entsyymi 3-hydroksi-3-metyylogluta-
ryyli-koentsyymi A-reduktaasi (HMG-CoA-reduktaasi) katalysoi
mevalonihapon muodostumista 3-hydroksi-3-metyyloglutaryyli-
koentsyymi A:sta (HMG-CoA). Tällä entsyymillä on keskeinen
merkitys kolesteriinin biosynteesissä. 3-hydroksi-3-metyyli-
15 glutaarihapon (HMG) ja mevalonihapon johdannaisten on esi-
tetty olevan kolesteriinin biosynteesin estäjiä. Tällaisia
yhdisteitä esiintyy esimerkiksi luontaisina käymistuotteina
kompaktiinina ja mevinoliinina, joukkona niistä valmistettu-
ja puolisynteettisiä johdannaisia ja erilaisina täysin syn-
20 teettisinä samankaltaisina aineina.

Esimerkiksi G. E. Stokket et al. (J. Med. Chem. 28
(1985) 347-358) kuvaavat 7-asemaan substituoituja 3,5-di-
hydroksihept-6(E)-eenihappoja ja 3,5-dihydroksiheptaanihap-
poja, joissa 7-asemassa oleva substituentti on fenyyli, fe-
25 nantryyli, dekalinyyli ja adamantyyli. W. F. Hoffmann et
al. (J. Med. Chem. 29 (1986) 159-169) kuvaavat 7-asemaan
substituoiduilla fenyyli-ryhmillä substituoituja 3,5-di-
hydroksihept-6(E)-eenihappoja. Lisäksi Stokker et al. (J.
Med. Chem. 29 (1986) 170-181) esittävät 7-asemaan bifenyy-
30 lisubstituoituja 3,5-dihydroksihept-6(E)-eenihappoja ja
niiden δ -laktoneja. Mainittujen tekijöiden kuvaamalla yhdis-
teillä on vain heikko estovaikutus HMG-CoA-reduktaasiin.

EP-hakemusjulkaisussa 179 559 (julkaisunumero) kuva-
taan 7-substituoituja 3,5-dihydroksiheptaanihappoja, joissa
35 7-substituentti on 1H-pyrrolyyli; pyrrolyylityppi on liittyy-

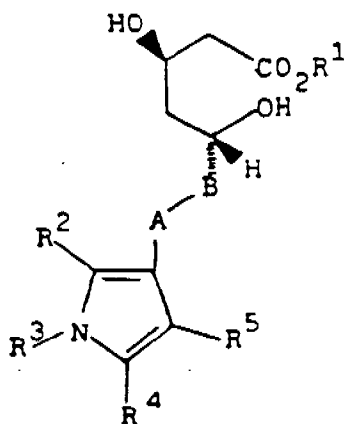
nyt dihydroksiheptaanihapon hiiliatomiin 7 (siis 1H-pyrrol-1-yyli).

EP-hakemusjulkaisun 221 025 (julkaisunumero) patenttivaatimuksissa vaaditaan vielä mm. 3,5-dihydroksihept-5-
 5 eenihappoja ja 3,5-dihydroksiheptaanihappoja, joissa on 7-
 asemassa mahdollisesti substituoitu 1H-pyrrol-2-yyli tai 1H-
 pyrrol-3-yyli. Siinä kuvataan kuitenkin vain 1H-pyrrol-2-
 yyli-substituoituja yhdisteitä. 1H-pyrrol-3-yyli-substitu-
 oituja yhdisteitä eikä menetelmää niiden valmistamiseksi
 10 julkisteta.

Keksintö koskee siis uusia 7-[1H-pyrrol-3-yyli]-
 substituoituja 3,5-dihydroksihept-6-eenihappoja ja 7-[1H-
 pyrrol-3-yyli]-substituoituja 3,5-dihydroksiheptaanihappoja
 ja niiden johdannaisia, joilla on yleinen kaava I

15

20

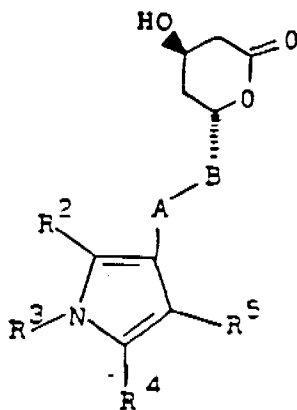


(I)

25 sekä vastaavia δ-laktoneita, joilla on kaava II

30

35



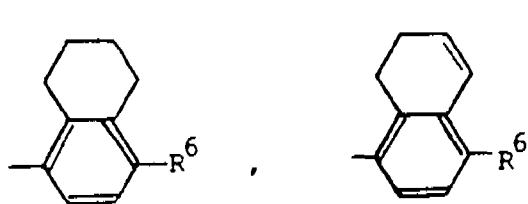
(II)

sekä menetelmää niiden valmistamiseksi.

Kaavoissa A-B on etyleenidiyyyliryhmittymä $\text{HC}=\text{CH}$ tai etaanidiyyyliryhmittymä $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R^1 on vety, alkyyli, jossa on 1-4 C-atomia, fenyyli, bentsyyli tai 2,3-dihydroksipropyli tai farmakologisesti hyväksyttävä alkali- tai maa-alkalimetallikationi, NH_4^+ tai 1-4 alkyyliryhmällä, joissa kussakin on 1-4 C-atomia, substituoitu ammoniumioni, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ovat toisistaan riippumatta 1) vety, 2) suoraketajuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on 1-12 hiiliatomia, sykloalkyyli, jossa on 5-7 hiiliatomia, joka on mahdollisesti liittynyt heterosykliseen aromaattiseen ryhmään suoraketajuisen tai haaroittuneen 1-5 hiiliatomia sisältävän alkyyliketjun välityksellä, 3) fenyyli tai bentsyyli, joka on substituoimaton tai jossa on 1-3 substituenttia, jotka ovat
 15 a) fluori, kloori, bromi tai trifluorimetyyli, b) alkyyli tai alkenyyli, joissa on korkeintaan 5 hiiliatomia, jolloin ortoasemassa alkyyli- tai alkenyyli-substituentit voivat olla liittyneinä niin, että muodostuu hiilirengas, c) alkoksi, jossa on 1-5 hiiliatomia, d) alkoksikarbonyyli, jossa
 20 on 2-6 hiiliatomia.

Kohdassa 3b) määritellyillä ryhmillä R^2-R^5 on esimerkiksi seuraavat kaavat:

25



R^6 on H tai F

Ryhmillä on edullisesti seuraavat merkitykset: A-B
 30 on $-\text{HC}=\text{CH}-$ tai $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R^1 on metyyli, etyyli tai Na, R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta 1) vety, 2) metyyli, etyyli, isopropyli, tert-butyli, sykloheksyyli, 3) fenyyli, jolla voi olla 1-2 substituenttia, jotka ovat a) fluori, kloori, b) metyyli.

35

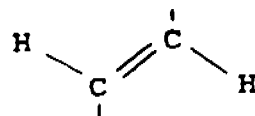
Yleisissä kaavoissa I ja II mainitut ryhmät ovat

erityisen edullisesti seuraavat: A-B on trans-HC=CH-, R^1 on metyyli, etyyli tai Na, R^2 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta isopropyli, p-fluorifenyyli, p-fluori-m-metyylifenyyli, R^3 ja R^4 ovat toisistaan riippumatta vety, isopropyli, sykloheksyyli, fenyyli.

Keksintö koskee kaavan I mukaisia puhtaita enantiomeerejä sekä rasemaatteja ja näiden seoksia, siis rasemaatteja, joilla on absoluuttinen konfiguraatio 3R/5S tai 3S/5R, kun A-B on -HC=CH-, ja 3R/5R tai 3S/5S, kun A-B on -CH₂-CH₂-, sekä puhtaita enantiomeerejä 3R/5S, kun A-B on -HC=CH-, ja 3R/5R, kun A-B on -CH₂-CH₂-.

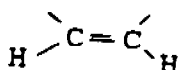
Keksintö koskee lisäksi kaavan II mukaisia puhtaita enantiomeerejä sekä rasemaatteja, jotka edeltävät edellä mainittuja stereoisomeerisiä avoinketjuisia dihydroksikarboksyylihappoja, joilla on yleinen kaava I. Yksityiskohtaisesti esitettynä kyse on rasemaateista, joilla on absoluuttinen konfiguraatio 3R/5S tai 3S/5R, kun A-B on -HC=CH-, ja 3R/5R tai 3S/5S, kun A-B on -CH₂-CH₂-, sekä puhtaista enantiomeereistä 3R/5S, kun A-B on -HC=CH-, ja 3R/5R, kun A-B on -CH₂-CH₂-.

Jos A-B kaavoissa I tai II on -HC=CH-, tällä ryhmällä voi olla trans-konfiguraatio



tai

cis-konfiguraatio



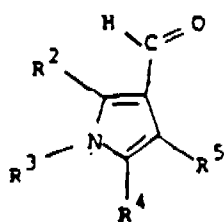
Molemmat diastereomeerit ovat keksinnön kohteena. Edullinen on kuitenkin diastereomeeri, jossa on trans-konfiguraatio kaksoissidoksen suhteen.

Kaavojen I ja II mukaiset yhdisteet ovat voimakkaita HMG-CoA-reduktaasin estäjiä.

Keksintö koskee siis lisäksi näiden yhdisteiden käyttöä erityisesti liian korkean kolesterolipitoisuuden hoitoon sekä farmaseuttisia valmisteita.

Menetelmät kaavojen I ja II mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi ovat tunnettuja siitä, että

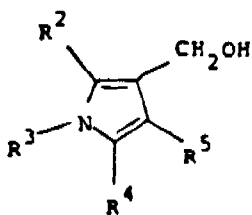
A) 1. kaavan III mukainen karbaldehydi



(III)

5

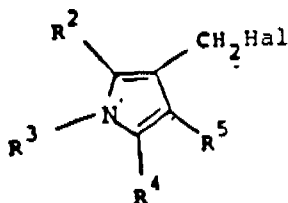
pelkistetään alkoholiksi, jolla on kaava IV



(IV)

10

2. kaavan IV mukainen alkoholi muutetaan halogeeni-
johdannaiseksi, jolla on kaava V,

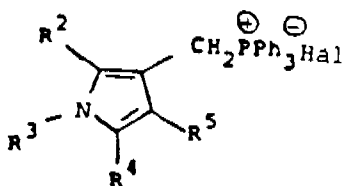


(V)

20

jossa Hal on kloori, bromi tai jodi,

3. kaavan V mukainen halogeeniyhdiste muutetaan
fosfoniumsuolaksi, jolla on kaava VI,



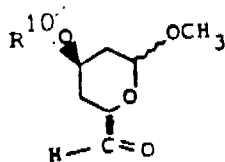
(VI)

25

30

jossa Hal on kloori, bromi tai jodi,

4. kaavan VI mukaisen fosfoniumsuolan annetaan rea-
goida kompaktiinialdehydin kanssa, jolla on kaava VII,

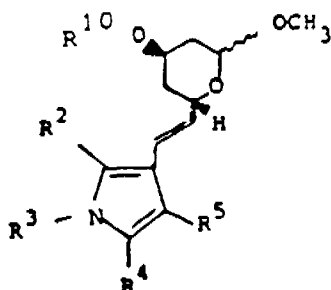


(VII)

5

jossa R^{10} on emäksien ja heikkojen happojen suhteen stabiili suojaryhmä, esim. t-butyylidifenyyylisilyyli, laktolieetteriksi, jolla on kaava VIII

10

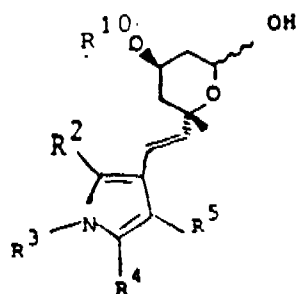


(VIII)

15

5. kaavan VIII mukaisen laktolieetterin metyyliaseetaalifunktiolle suoritetaan hapan hydrolyysi, jolloin saadaan laktoli, jolla on kaava IX

20



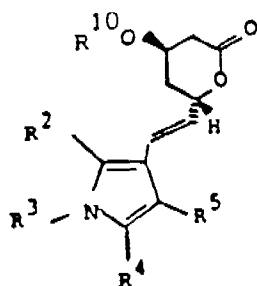
(IX)

25

6. kaavan IX mukainen laktoli hapetetaan laktoniksi, jolla on kaava X

30

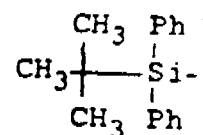
5



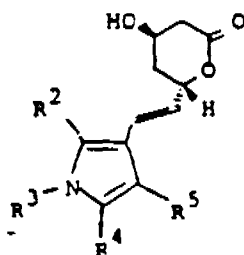
(X)

10 7. kaavan X mukaisesta laktolista lohkaistaan suoja-
ryhmä R^{10} , esim.

jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava II



15



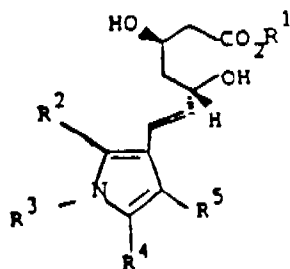
(II)

20

jossa ryhmillä R^2-R^5 on annetut merkitykset ja A-B on ryhmä
-CH=CH-, ja

25 8. mahdollisesti saatu kaavan II mukainen yhdiste,
jossa ryhmillä R^2-R^5 on annetut merkitykset (ja A-B on ryhmä
-CH=CH-) muutetaan vastaavaksi dihydroksihept-6-eenihapoksi,
jolla on kaava I

30



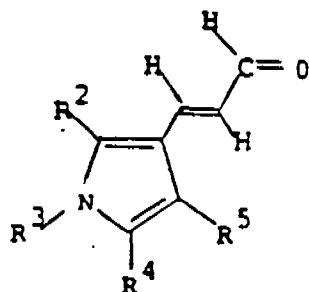
(I)

35

jossa ryhmillä R^1 - R^6 on annetut merkitykset (ja A-B on ryhmä -CH=CH-), ja

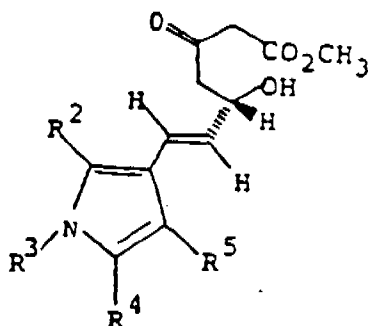
9. mahdollisesti saadussa kaavan I tai II mukaisessa yhdisteessä, jossa A-B on -CH=CH-, hydrataan kaksoissidos, jolloin saadaan kaavan I tai II mukainen yhdiste, jossa A-B on -CH₂-CH₂-, jolloin hydraus voidaan suorittaa myös väli-

10 B) 1. α,β -tyydyttymättömälle aldehydille, jolla on kaava XI,



(XI)

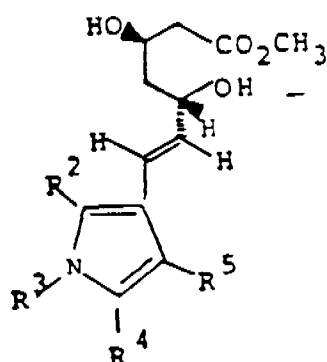
suoritetaan aldolireaktio asetetikkahapon metyyliesterin 2-arvoisen anionin kanssa, jolloin syntyy kaavan XII mukainen yhdiste,



(XII)

2. kaavan XII mukaisen yhdisteen ketoryhmä pelkistetään stereoselektiivisesti yhdisteeksi, jolla on kaava I,

5



(I)

10

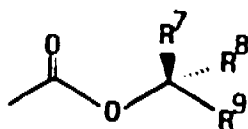
jossa ryhmillä R^2 - R^5 on annetut merkitykset, R^1 on metyyli-ryhmä ja A-B ryhmä $-\text{CH}=\text{CH}-$,

3. mahdollisesti saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on CH_3 -ryhmä ja A-B on $-\text{CH}=\text{CH}-$ ryhmä, muutetaan
 15 yhdisteeksi I, jossa ryhmillä R^1 - R^5 on kaavan I yhteydessä annetut merkitykset ja A-B on $-\text{CH}=\text{CH}-$ ryhmä, ja

4. mahdollisesti saadussa kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa A-B on $-\text{CH}=\text{CH}-$, kaksoissidos hydrataan, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa A-B on
 20 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, ja

5. mahdollisesti saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on H, muutetaan vettä lohkaisemalla laktoniksi, jolla on kaava II, tai

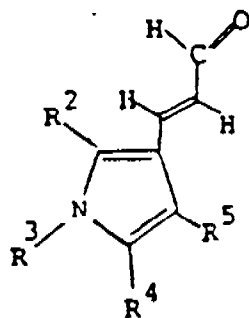
C) 1. etikkahappoesterin enolaatin, jolla on kaava
 25 XIII



(XIII)

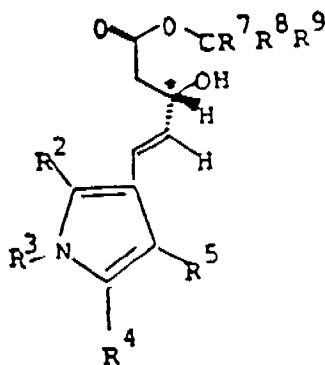
30 jossa R^7 on fenyylirengas, joka on substituoimaton tai substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, haaroittuneella tai haaroittumattomalla alkyylillä, jossa on 1-4 hiiliatomia, R^8 on H-atomi tai metyyli ja R^9 on difenyylihydroksime-tyyli Ph_2COH , jolloin fenyylirenkaat ovat substituoimattomia
 35 tai ne on substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, haa-

roittuneella tai haaroittumattomalla alkyyylillä, jossa on 1-4 hiiliatomia, annetaan reagoida aldolireaktion mukaisesti α,β -tyydyttämättömän aldehydin kanssa, jolla on kaava XI,



(XI)

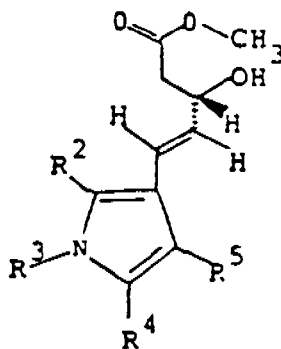
adduktiksi, jolla on kaava XIV,



(XIV)

jossa ryhmillä R^2 - R^5 on kaavan I yhteydessä annetut merkitykset ja ryhmillä R^7 , R^8 ja R^9 kaavan XIII yhteydessä annetut merkitykset,

2. kaavan XIV mukainen addukti muutetaan esteröimällä β -hydroksimetyyliesteriksi, jolla on kaava XV,

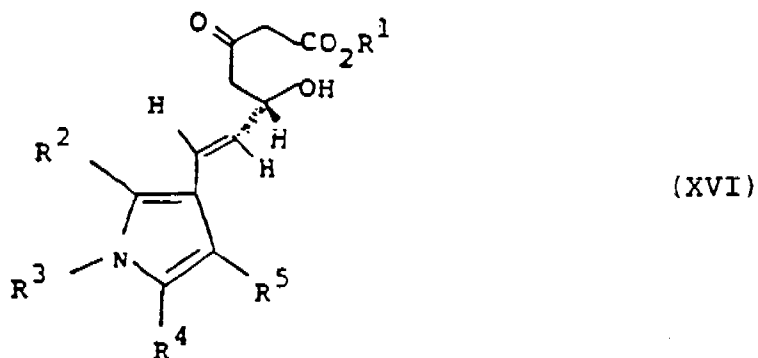


(XV)

3. saatu kaavan XV mukainen metyyliesteri muutetaan etikkahapon alkyyliesterin enolaatin avulla β -keto- δ -(S)-hydroksiesteriksi, jolla on kaava XVI,

5

10

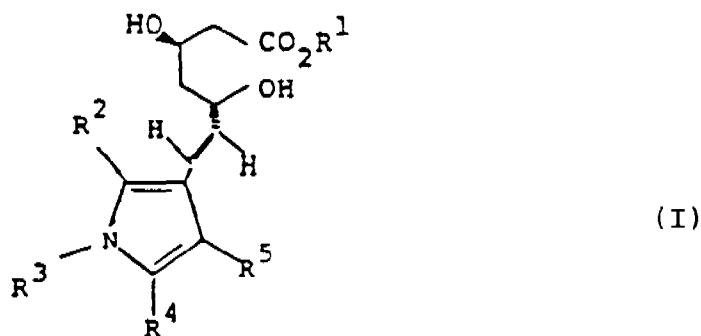


jossa ryhmillä R^2 - R^5 on kaavan I yhteydessä annetut merkitykset ja R^1 on alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, ja

15

4. saadussa kaavan XVI mukaisessa yhdisteessä keto-ryhmä pelkistetään stereoselektiivisesti yhdisteeksi, jolla on kaava I,

20



25

jossa ryhmillä R^2 - R^5 on kaavan I yhteydessä annetut merkitykset, R^1 on alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia (ja A-B on $-\text{CH}=\text{CH}-$ ryhmä),

5. mahdollisesti saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia ja A-B on ryhmä $-\text{CH}=\text{CH}-$, muutetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa ryhmillä R^1 - R^5 on kaavan I yhteydessä annetut merkitykset ja A-B on ryhmä $-\text{CH}=\text{CH}-$, ja

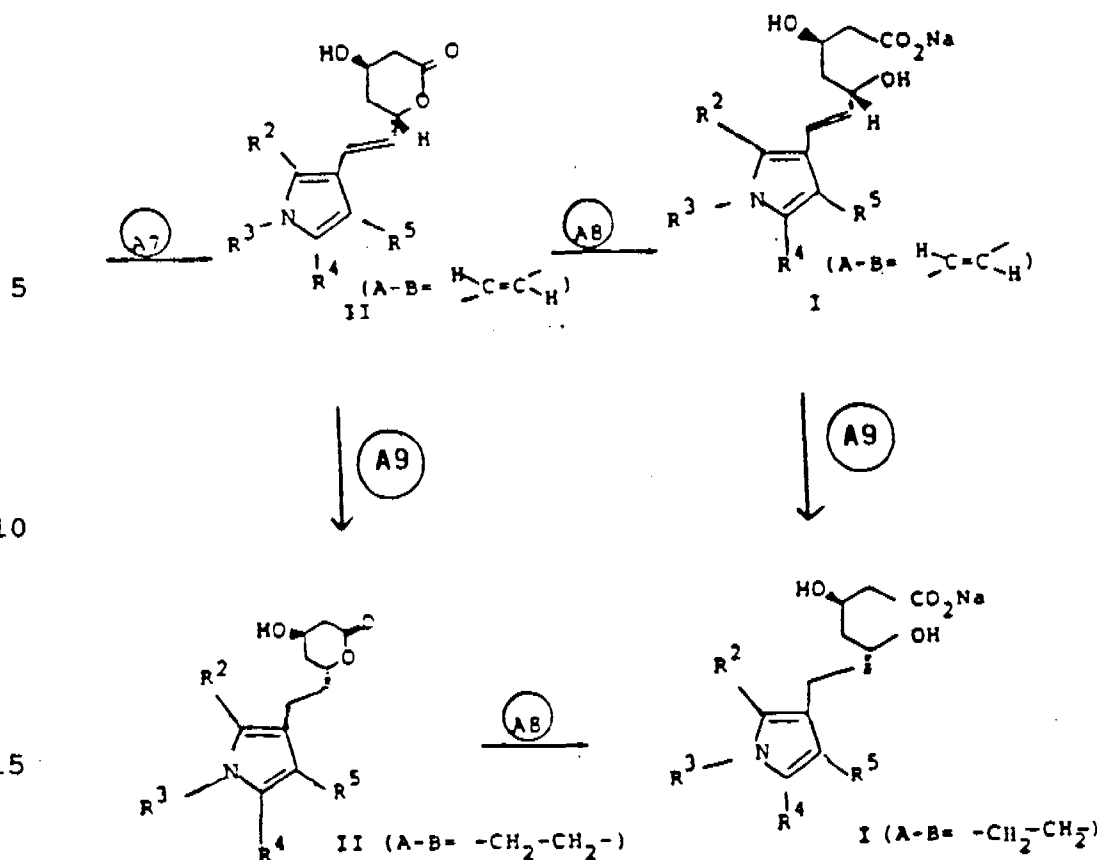
6. mahdollisesti saadussa kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa A-B on $-\text{CH}=\text{CH}-$, hydrataan kaksoissidos, jol-

35

lolin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa A-B on
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, ja

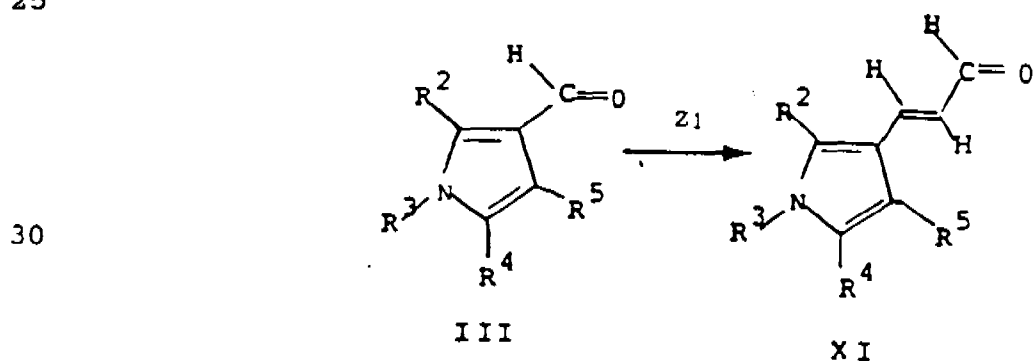
7. mahdollisesti saatu kaavan I mukainen yhdiste,
 jossa R^1 on vety, muutetaan lohkaisemalla vettä laktoniksi,
 5 jolla on kaava II.

- Menetelmä A, joka on esitetty kaaviossa I, jolloin
 joitakin yhdisteitä määritellään tarkemmin, perustuu fos-
 foniumsuolasta VI saadun ylidin Wittig-liittymiseen suoja-
 tun, optisesti puhtaan "kompaktiinialdehydin" VII kanssa.
 10 Ohjeet yhdisteen VII syntetisoimiseksi tri-O-asetyyli-D-
 glukaalista on esitetty artikkelissa J. R. Falck, Tetrahe-
 dron Lett. 23 (1982) 4305 ja EP-hakemusjulkaisussa 217 092
 (julkaisunumero). Tämän menetelmän etuna on se, että yleisen
 kaavan I mukaiset lopputuotteet saadaan suoraan optisesti
 15 aktiivisina halutun absoluuttisen konfiguraation omaavina.
 Liitettäessä yhdisteet VI ja VII saadaan tavallisesti cis-
 ja trans-isomeerin seos. Lisäksi laktolieetterin VIII hydro-
 lyysi laktoliksi IX vaatii kohtalaisesti - voimakkaasti
 happaman ympäristön. Näissä olosuhteissa 1H-pyrrolit hajoa-
 20 vat edelleen hydrolyyttisesti. Tämän menetelmän mukaisesti
 saadaan kaavan I ja II mukaisia yhdisteitä.



20 Kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistetaan edullisesti menetelmän B ja C mukaisesti. Menetelmissä B ja C käytetään lähtöaineena kaavan XI mukaista α,β -tydydyttymätöntä aldehydiä. Tätä saadaan esim. pidentämällä karbaldehydiä III "Wollenbergin reagenssilla" (R. H. Wollenberg et al., J. Am. Chem. Soc. 99 (1977) 7365). Reaktio noudattaa yhtälöä

25



vain trans

35

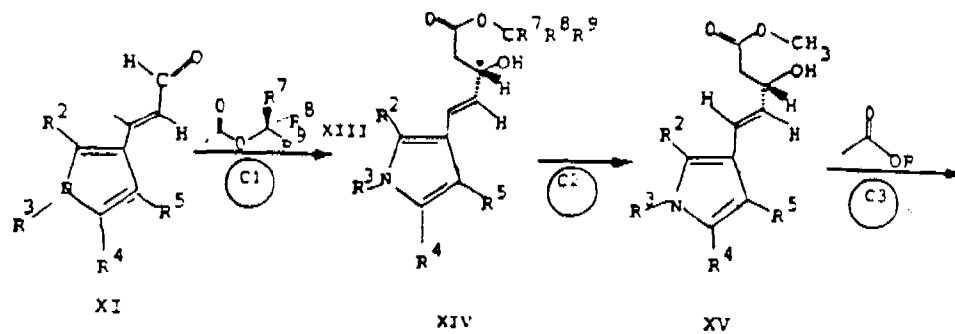
lohkaisu, esim. käyttämällä di(+)- α -metyyli-bentsyyliamiinia US-patenttijulkaisun 4 567 289 mukaisesti.

Menetelmä C, joka on esitetty kaaviossa 2 (merkinnät B2 ja A9 viittaavat vaiheisiin, jotka mainitaan menetelmissä B tai A), on tunnettu siitä, että etikkahappoesterin enolaatin, edullisesti etikkahappoesterin magnesiumenolaatin kanssa, joka on muodostunut optisesti aktiivisen alkoholi-komponentin kanssa, erityisen edullisesti S(+)-2-asetoksi-1,1-2-trifenyylietanolin kanssa, annetaan reagoida (Väitös-k., R.M. Devant, Karlsruhen yliopisto (1985), s. 96-98) Braunin ja Devantin (Tetrahedron Lett. 25 (1984) 5031) tai Lynch'in et al. (Tetrahedron Lett. 28 (1987) 1385) esittämän menetelmän mukaisesti aldolireaktiossa α,β -tyydyttämättömän aldehydin XI mukaisesti liittymistuotteeksi XIV. Käytettäessä S(+)-2-asetoksi-1,1,2-trifenyylietanolin magnesiumenolaattia tämä additio on erittäin diastereoselektiivinen, ja yhdisteen XIV kiraalinen keskus syntyy 90-97-%:sesti haluttuna S-konfiguraationa. Metyyliesterin XV esteröinnin jälkeen Claisen-kondensaatio etikkahappoalkyyliesterin enolaatin, edullisesti etikkahapon tert-butyyliesterin, kanssa antaa tulokseksi β -keto- δ -(S)-hydroksiesterin XVI, joka voidaan pelkistää (kuten menetelmässä B) stereoselektiivisesti 3(R),5(S)-dihydroksihept-6(E)-eenihapon esteriksi I. Saatujen yhdisteiden emäksisen saippuaoinnin tai hydrauksen avulla saadaan yleisen kaavan I mukaisia tuotteita, joissa on suuri ylimäärä haluttua enantiomeeriä (> 80 %). Optisesti puhtaat enantiomeerit saadaan edellisistä uudelleen kiteyttämällä.

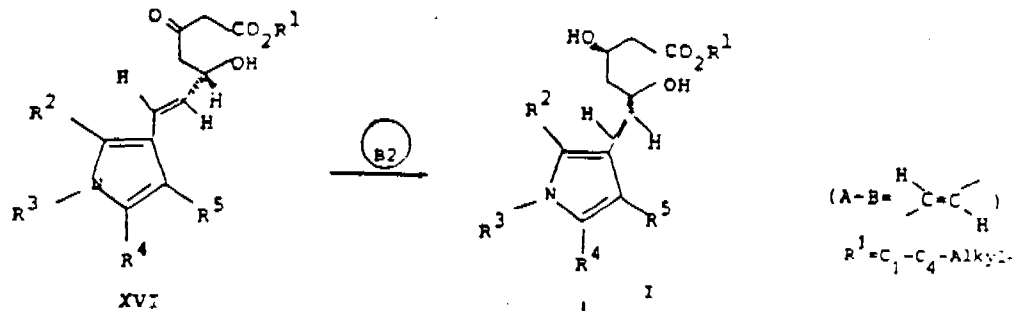
Kaavio 2 Menetelmä C yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden syntetisoimiseksi 3-heteroaryylisubstituoiduista E-propanaaleista XI

5

10

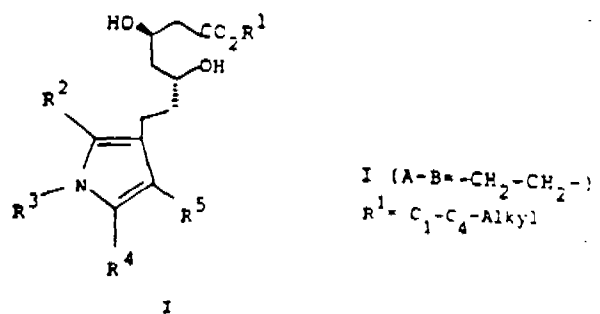


15



20

25



30

Kaavoissa III-XVII ryhmillä R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 on samat merkitykset kuin kaavoissa I tai II (ks. edellä).

R^7 on fenyylirengas, joka on substituuton tai joka voi olla substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, haaroittuneella tai haaroittumattomalla alkyyllillä, jossa

35

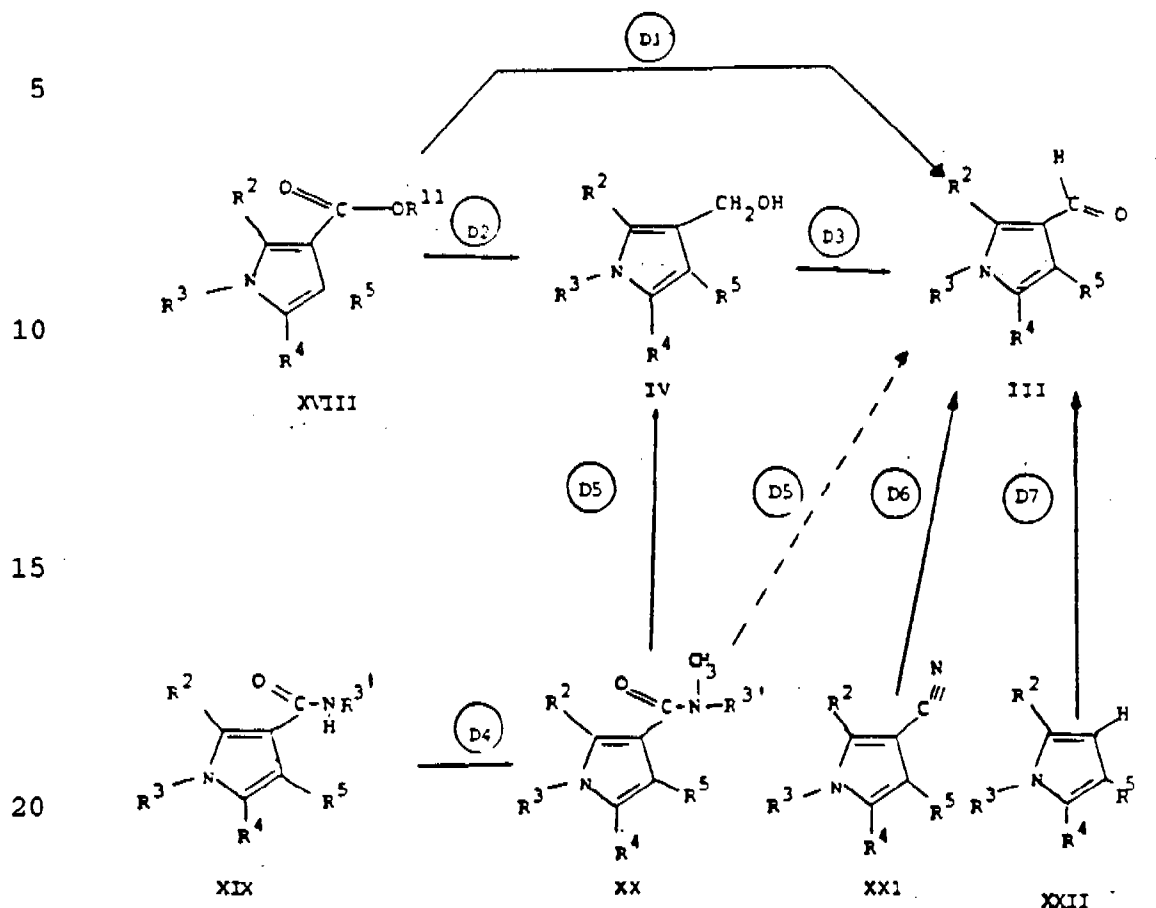
on 1-4 hiiliatomia. Edullisesti R^7 on substituoimaton fenyyli. R^8 on vetyatomi tai metyyli, edullisesti vetyatomi. R^9 on difenyylihydroksimetyyli Ph_2COH , jolloin fenyylirengaat ovat edullisesti substituoimattomia, mutta ne voivat olla
 5 myös substituoituja fluorilla, kloorilla, bromilla, haaroittuneella tai haaroittumattomalla alkyylillä, jossa on 1-4 hiiliatomia.

Kaavojen VI, VIII-XI ja XIV, XVI ja XVII mukaiset yhdisteet ovat uusia ja esim. arvokkaita sivutuotteita
 10 kaavojen I tai II mukaisten yhdisteiden valmistukseen. Keksintö koskee siis myös kaavojen VI, VIII-XI ja XIV, XVI ja XVII mukaisia yhdisteitä sekä menetelmiä niiden valmistamiseksi (yhdisteet XII (XV) ovat erikoistapaus kaavan XIV mukaisista yhdisteistä).

15 Syntetisoitaessa yleisen kaavan I ja II mukaisia yhdisteitä sekä valmistettaessa kaavan XI mukaisia α, β -tyydyttymättömiä aldehydejä käyttäen menetelmää A lähtöaineiksi tarvitaan yleisen kaavan III mukaisia heterosyklisiä aldehydejä.

20 Yleisen kaavan III mukaisia heterosyklisiä aldehydejä, joissa substituentteilla R^2 - R^5 on sama merkitys kuin yleisten kaavojen I ja II yhteydessä on ilmoitettu, voidaan saada erilaisin menetelmin, jotka on koottu kaavioon 3.

Kaavio 3 Menetelmä yleisen kaavan III mukaisten aldehydien syntetisoimiseksi



Kaavoissa XIX ja XX $R^{3'}$ on fenyyli tai kaavan I yhteydessä kohdissa a) - d) mainituilla ryhmillä substituoitu fenyyli.

Yleisen kaavan XVIII mukaisia heterosyklisiä karboksyylihappoalkyyliestereitä (R^{11} on C_1 - C_4 -alkyyli), edullisesti metyyliestereitä (R^{11} on CH_3), voidaan pelkistää tietyissä olosuhteissa suoraan yleisen kaavan III mukaiseksi aldehydiksi (D1) (ks. esim. G.Benz teoksessa Houben-Weyl, osa E3, Thieme Verlag (1983) s. 437-450). Edullisesti esteri XVIII pelkistetään kuitenkin ensin alkoholiksi IV ja sen jälkeen hapetetaan aldehydiksi III. Sekä pelkistysvaiheelle D2 että hapetusvaiheelle D3 on olemassa runsaasti menetelmiä

(ks. esim. A. Hajós teoksessa Houben-Weyl osa E3, Thieme Verlag (1983), alkaen sivulta 265, ja E. Campaigne, G. M. Shutske, J. Heterocyclic Chem. 12 (1975) 317.)

Edullisesti pelkistys D2 suoritetaan käyttäen li-
 5 tiumalumiinihydridiä tai di-isobutyylialumiinihydridiä, hapetus D3 käyttäen mangaanidioksidia tai kromitrioksidia pyridiinissä. Vaihtoehtoisesti hapetus D3 voidaan suorittaa käyttäen Fetizon-reagenssia (Ag_2CO_3 seliitissä, ks. Fetizon et al., Compt. Rend. Acad. Sc. Paris, Ser. C, 267 (1968)
 10 900, ja J. Heterocyclic Chem. 13 (1976) 525) tai pyridiini-kloorikromaatilla (G. Piancatelli et al., Synthesis 245 (1982)) tai pyridiinidikromaatilla (E. J. Corey et al., Tetrahedron Lett. 20 (1979) 399), käyttämällä Swern-hapetus-
 15 ta (D. Swern et al., Synthesis 165 (1981)) tai N-metyylimorfoliini-N-oksidilla käyttäen ruteniumkatalyyysiä (K. B. Sharpless et al., Tetrahedron Lett. 17 (1976) 2503; H. Tomioka et al., Tetrahedron Lett. 22 (1981) 1605).

Erityisen edullisesti pelkistysvaihe D2 suoritetaan litiumalumiinihydridillä ja hapetusvaihe D3 mangaanidioksi-
 20 dilla tai N-metyylimorfoliini-N-oksiidi/tris(trifenyylifosfiini)rutenium(II)kloridilla.

Yleisen kaavan III mukaisia aldehydejä saadaan myös anilideistä, joilla on yleinen kaava XIX, muuttamalla nämä N-metyylanilideiksi XX ja pelkistämällä jälkimmäiset li-
 25 tiumalumiinihydridillä yleisen kaavan IV mukaisiksi alkoholeiksi (D4, D5). Riippuen substituenttien R^2 - R^5 luonteesta tämä pelkistys voi johtaa joissakin systeemeissä myös suoraan aldehydiin III. (F. Weygand, Angew. Chem. 65 (1953) 525). Yleisen kaavan XXI mukaiset heterosykliset nitriilit
 30 voidaan pelkistää kompleksisia metallihydridejä, edullisesti di-isobutyylialumiinihydridiä, käyttäen kaavan III mukaisiksi aldehydeiksi.

Runsaasti elektroneja sisältävät yleisen kaavan XXII mukaiset heterosykliset yhdisteet voidaan muuttaa joissakin
 35 tapauksissa Vilsmeier-formyloinnin avulla kaavan III mukai-

siksi aldehydeiksi (D7) (ks. esim. G. Simchen teoksessa Houben-Weyl, osa E3, Thieme Verlag (1983), alkaen sivulta 57.

- 5 Reaktio-olosuhteet menetelmässä A (kaavio 1), menetelmässä B (mukaan lukien vaiheiden Z1, Z2, Z3 mukainen lähtöaineen valmistus), menetelmässä C (kaavio 2) ja kaaviossa 3 esitettyjen vaiheiden toteuttamiseksi on esitetty taulukossa 1 ja esimerkeissä (ks. jäljempänä).

Taulukko 1 Vaiheet syntetisoitaessa yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä

Vaihe	Reagenssi (ekviv.)	Lämpötila	Liutotin	Inertti atmosfääri
A1	kompleksinen metalli- hydridi (ylimäärä), edullisesti LiAlH_4	-20 °C - refluksoi- tumislämpöt., edull. 25 °C	eetteri, THF, bentseeni tai tolueni, edull. eetteri	kyllä
A2	PBr_3 (0,5)	0 - 25 °C	bentseeni tai tolueni	-
A3	PPh_3 (ylimäärä)	60 - 120 °C, edull. 80 °C	bentseeni tai tolueni	-
A4	a) n-BuLi (1,0) b) VII (0,9)	a) VI lämpötilaan n. 120 °C, kuum. 2 tuntia, n-BuLi lämpöt. 5-10 °C, sitten 25 °C/30 min b) VII lämpöt. 25 °C	eetteri, THF, bentseeni, tolueeni, edull. THF	kyllä

Vaihe	Reagenssi (ekviv.)	Lämpötila	Liuotin	Inertti atmosfääri
A5	H ₂ O/AcOH (ylim.) tai CF ₃ CO ₂ H (ylim.)	25 °C - refl. lämpöt. edull. n. 60 °C 0-50 °C, edull. 0-20 °C	H ₂ O/THF, edull. n. 1:1	kyllä
A6	(n-Bu) ₄ NI (1,0), N-jodisukkinimidi (n. 5,0) tai CrO ₃ (10,0), pyri- diini (20,0)	0-50 °C, edull. 25 °C 0-30 °C, edull. 25 °C	inertti liuotin, edull. CH ₂ Cl ₂ CH ₂ Cl ₂	kyllä kyllä -
A7	(n-Bu) ₄ NF·3H ₂ O, (n. 3,0), AcOH (n. 4,0) tai 48 % HF/H ₂ O (ylim.)	-30 - +50 °C, edull. 0-25 °C 0-80 °C, edull. 25 °C	eetteri, THF, bentseeni tai tolueeni, edull. THF CH ₃ CN	kyllä -

Vaihe	Reagenssi (ekviv.)	Lämpötila	Liuotin	Inertti atmosfääri
A8	NaOH (1,0)	0-50 °C, edull. 25 °C	H ₂ O, CH ₃ OH tai EtOH	-
A9	Pd/C, H ₂ , 101,3kPa	0-50 °C, edull. 25 °C	inertti liuotin, edull. CH ₃ OH, jälkiä NET ₃	
Z1	1-tri-n-butyylistan- nyyli-2-etoksietylee- ni (1,2) n-BuLi (1,25) O	-78 - -40 °C, edull. -70 °C	eetteri tai THF, edull. THF	kyllä
B1	CH ₃ -C-CH ₂ -CO ₂ CH ₃ (1,75) NaH n-BuLi	a) NaH -15 °C/50 min (1,80) b) n-BuLi -15 °C/20 min (1,70) c) aldehydi -15 °C -> 0 °C/45 min d) NaH ₂ PO ₄ /H ₂ O (ylim.) -10 °C -> 25 °C	eetteri tai THF, edull. THF	kyllä

Vaihe	Reagenssi (ekviv.)	Lämpötila	Liuotin	Inertti atmosfaari
B2	Et ₃ B (1,2) NaBH ₄ (1,3)	a) Et ₃ B 25 °C/20 min b) NaBH ₄ n. 70 °C/ 12 tuntia c) NaH ₂ PO ₄ /H ₂ O (ylim.) -10 °C	eetteri tai THF, edull. THF	kyllä
Z2	NaH (1,8) (CH ₃) ₂ CHO) POCH ₂ CN (1,5)	a) fosfonaatti 0 °C NaH:ksi 40 min 0 °C b) aldehydi 0 °C; 1-3 tuntia, 25 °C	eetteri tai THF, edull. THF	kyllä
Z3	((CH ₃) ₂ -CH-CH ₂) ₂ AlH (3,0)	-20 - +50 °C, edull. 0 °C	inertti liuotin, edull. THF	-

Vaihe	Reagenssi	Lämpötila	Liuotin	Inertti atmosfääri
C1	S(+) $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{C}(\text{OH})\text{Ph}_2$ edull. -78 °C LDA (2,5) $\text{MgI}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,1)	-135 - -60 °C, edull. -78 °C ks. väitösk. R.M. Devant, Karlsruhen yliop. (1985), s. 99-101	eetteri tai THF, edull. THF	kyllä
C2	CH_3ONa (1,05)	0-65 °C, edull. 25 °C	CH_3OH	-
C3	O (3,0) $\text{CH}_3\text{-C-O-tert.butyyli}$ n-BuLi (2,9)	-10 - -50 °C, edull. -30 °C/1 tunti	eetteri tai THF, edull. THF	kyllä
D1	$((\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2)_2\text{AlH}$ (1,0)	-40 - -78 °C, edull. -78 °C	inertti liuotin, edull. THF	kyllä
D2	kompl. metallihydridi, edull. LiAlH_4 (ylim.) tai $((\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2)_2\text{AlH}$ (4,0)	-20 °C - refl.lämpöt., edull. 25 °C -40 °C	eetteri, THF, bentseeni, to- luenei, edull. eetteri inertti liuotin, edull. toluenei	kyllä kyllä kyllä

Inertti atmosfääri

Liuotin

Lämpötila

Vaihe Reagenssi (ekviv.)

D3 MnO₂ (ylim.) tai 0-35 °C, edull. 25 °C
 CrO₃ (10,0), pyridii- 0-25 °C, edull. 25 °C
 ni (20,0)

D4 NaH (ylim.) a) NaH 25 °C -> 110 °C tolueni
 CH₃I (ylim.) b) CH₃I 25 °C -> refluks

D5 LiAlH₄ (3,0) Refluksointi THF

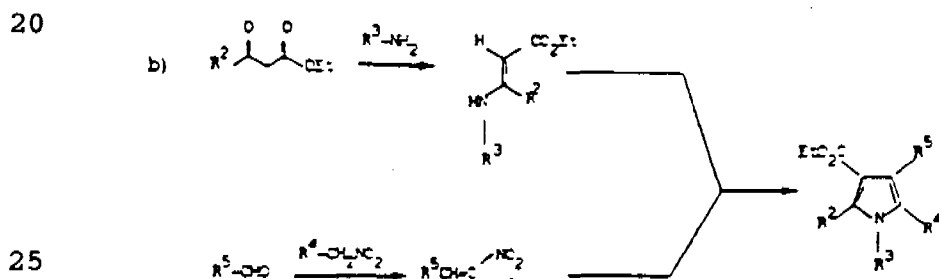
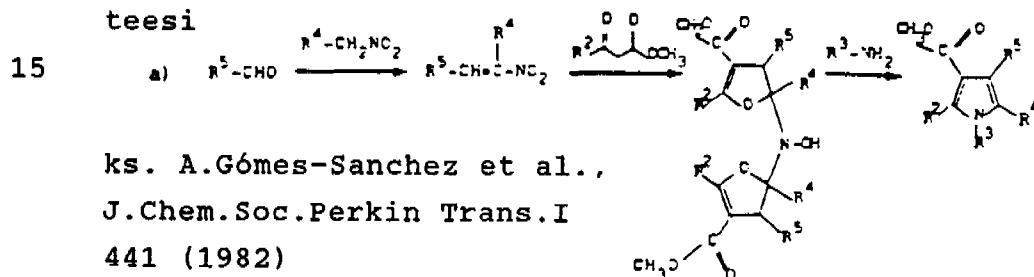
D6 ((CH₃)₂CHCH₂)₂AlH (1,3) -50-0 °C, edull. -30 °C THF tai tolueni

D7 HCON(CH₃)₂ (3,0) -40 - +50 °C, inertti liuotin,
 edull. 0 °C esim. CH₃CN

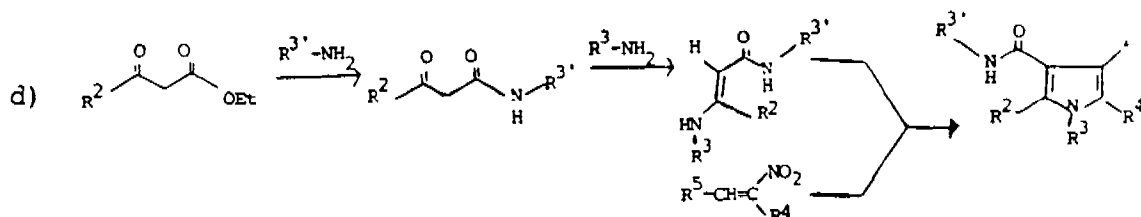
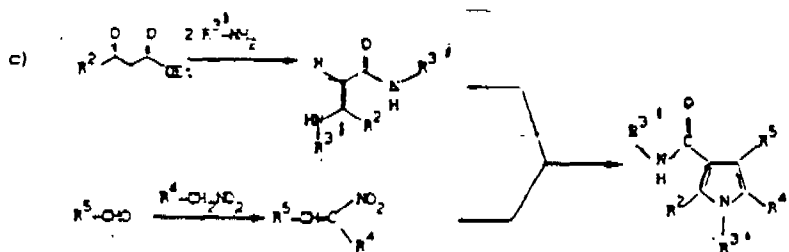
Yleisen kaavan XVIII mukaisia heterosyklisiä alkyyli-
liestereitä, yleisen kaavan XIX mukaisia anilidejä, yleisen
kaavan XXI mukaisia nitrilejä ja yleisen kaavan XXII mukai-
sia heterosyklisiä yhdisteitä saadaan käyttäen useita ylei-
5 siä heterosyklisten yhdisteiden synteesimenetelmiä. Nämä
ovat tekniikan tilan mukaisia ja niitä voidaan löytää kuta-
kin heterosyklistä yhdistettä käsittelevistä monografioista.

Seuraavassa on esitetty valikoima synteesimenetelmiä,
jotka ovat sopivia sellaisten yleisten kaavojen XVIII, XIX,
10 XXI tai XXII mukaisten yhdisteiden valmistukseen, jotka
ovat substituenttiansa R^2 , R^3 , R^4 , R^5 suhteen edullisia tai
erityisen edullisia.

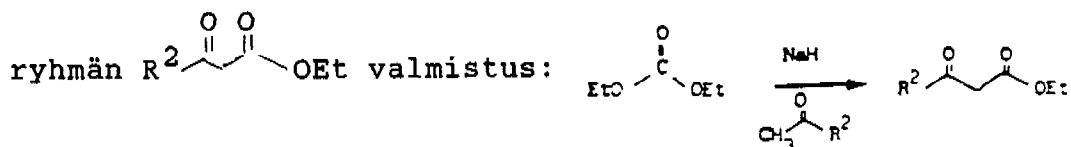
Kaavio 4 1H-pyrrol-3-yylytystyyppin välituotteiden syn-
teesi



ks. H. Meyer, Liebigs Ann.Chem. 1981, 1534



jolloin $R^{3'}$ on fenyyli tai kaavan I yhteydessä kohdissa a) - d) mainituilla ryhmillä substituoitu fenyyli,



ks. M. Jackman et al., J.Am.Chem.Soc. 70 (1948) 2885

Menetelmässä b) β -ketoesterin annetaan reagoida 1 ekvivalentin kanssa amiinia enaminoesteriksi, jos R^2 ei ole
 10 steerisesti vaativa (esim. R^2 on CH_3). Jos R^2 sitä vastoin on tilaa vievä substituentti (esim. R^2 on isopropyyli, menetelmä C), aniliinin ollessa kyseessä esterifunktio alkaa
 pikemmin kuin ketofunktio. Jos R^3 on substituoitu tai substituimaton fenyylirengas, enaminoanilidi ($R^3 = R^{3'}$)
 15 saadaan suoraan käyttämällä kaksi ekvivalenttia aniliiniä $R^{3'}-\text{NH}_2$ (menetelmä C), joka anilidi kondensoituu nitroyhdisteen kanssa 3-pyrrolikarboksyylihappoanilidiksi. Jos R^3 sitä vastoin on alkyyliryhmä ja siten ehdottomasti erilainen kuin $R^{3'}$ (menetelmä d), β -ketoesterin täytyy antaa ensin
 20 reagoida yhden ekvivalentin kanssa aniliiniä $R^{3'}-\text{NH}_2$ β -ketoanilidiksi, joka sitten kondensoidaan yhden ekvivalentin kanssa alkyyliamiinia $R^3-\text{NH}_2$ enaminoanilidiksi ($R^3 \neq R^{3'}$).

HMG-CoA-reduktaasiaktiivisuuden inhibointi yleisten kaavojen I ja II mukaisilla yhdisteillä määritettiin käyttämällä
 25 mällä rotan maksamikrosomeista valmistettuja liukoisia entsyymipreparaatteja.

Rottien päivä-yö-rytmin säätämisen jälkeen ensyymien muodostus indusoitiin kolestyramiinin (R^{Cuemid}) avulla. Substraattina oli (S,R)- ^{14}C -HMG-CoA, NADPH:n konsentraatio
 30 pidettiin inkuboinnin aikana yllä regeneroivan systeemin avulla. ^{14}C -mevalonaatin erotus substraatista ja muista tuotteista (esim. ^{14}C -HMG) suoritettiin eluoimalla pylvään avulla, jolloin ilmoitettiin jokaisen yksittäisen näytteen eluointiprofiili. ^3H -mevalonaattia ei otettu jatkuvasti
 35 mukaan, koska määriteyksessä oli kyse estovaikutuksen suh-

teellisesta arvosta. Yhdessä koesarjassa käsiteltiin kulloinkin yhtä entsyymitöntä vertailunäytettä, entsyymipitoista normaalinäytettä (= 100 %) ja näytteitä, joihin oli lisätty preparaattia. Kukin yksittäinen arvo saatiin kolmen rinnakkaismäärittelyn keskiarvona. Preparaattia sisältämättömien ja preparaattia sisältävien näytteiden keskiarvojen erojen merkitsevyyttä arvioitiin käyttäen t-testiä.

Edellä kuvatun menetelmän mukaisesti ilmoitettiin keksinnönmukaisista yhdisteistä esim. seuraavat HMG-CoA-reduktaasin estoarvot (IC_{50} -arvo M on yhdisteen molaarinen konsentraatio, joka tarvitaan 50-% estoon. Kulloinkin on ilmoitettu IC_{50} -arvot optisesti puhtaille yhdisteille I edullisessa absoluuttisessa konfiguraatiossa)

15 Taulukko 2

	Esimerkki	IC_{50} (M)	Esimerkki	IC_{50} (M)
	1	$3,2 \times 10^{-7}$	12	$3,5 \times 10^{-9}$
	2	$1,2 \times 10^{-7}$	13	$1,5 \times 10^{-8}$
20	3	$8,0 \times 10^{-8}$	14	$3,0 \times 10^{-9}$
	4	$8,7 \times 10^{-9}$	15	$7,0 \times 10^{-8}$
	5	$7,0 \times 10^{-9}$	16	$1,6 \times 10^{-7}$
	6	$3,0 \times 10^{-9}$	17	$1,0 \times 10^{-7}$
	7	$8,0 \times 10^{-9}$	18	$5,0 \times 10^{-8}$
25	8	$2,5 \times 10^{-9}$	20	$1,2 \times 10^{-8}$
	9	$1,2 \times 10^{-7}$	22	$1,5 \times 10^{-9}$
	10	$9,5 \times 10^{-9}$	24	$1,9 \times 10^{-8}$
	11	$8,0 \times 10^{-9}$	26	$3,0 \times 10^{-9}$

30 Valittujen yhdisteiden avulla testattiin lisäksi kolesteriinin biosynteesin esto soluviljelmissä käyttäen ^{14}C -prekursorin rakentumista kolesteriinissa.

HEP G2-solujen yksittäiskerroksia lipoproteiinittomassa elatusaineessa esi-inkuboitiin 1 tunti käyttäen ko-
35 keiltavien aineiden erilaisia konsentraatioita. Kun ^{14}C -mer-

kittyä ^{14}C -natriumasetaatti-prekursoria oli lisätty, inkubointia jatkettiin 3 tuntia. Sen jälkeen lisättiin sisäiseksi standardiksi ^3H -kolesteriiniä ja osa soluista saippuoi-
 tiin emäksiseksi. Saippuoitujen solujen lipidit uutettiin
 5 kloroformin ja metanolin seoksella. Tämä lipidiseos erotettiin kantaja-kolesteriinin lisäyksen jälkeen käyttäen ohutkerroskromatografiaa, kolesteriininivöhykkeet eristettiin, kun ne oli tehty näkyviksi jodihöyryn avulla ja ^{14}C -prekursorista muodostuneen ^{14}C -kolesteriinin määrä määritettiin
 10 tuikelaskurilla. Yhtä suuresta osasta soluja määritettiin soluproteiini, niin että ^{14}C -prekursorista aikayksikössä/mg soluproteiinia muodostunut ^{14}C -kolesteriinin määrä voitiin laskea. Lisätyn testattavan aineen estovaikutuksen vertaami-
 seksi käytetään liuotinkontrollia, niin että kolesteriinin
 15 biosynteesin esto voidaan ilmoittaa suoraan käyttäen väliai-
 neessa testattavan aineen tiettyä molaarista konsentraa-
 tiota. Soluviljelmien tasaosissa varmistettiin valmisteiden aiheuttama soluviljelmän vahingoittumattomuus ja solujen vahingoittumattomuus morfologisesti (valomikroskoopi).
 20 Taulukossa 3 on ilmoitettu testattavien yhdisteiden vaikutuksen suhteellinen voimakkuus mevinoliinin natriumsuolaan verrattuna. Suhteellinen vaikutus ilmoitettiin vertaamalla testattavan yhdisteen ja mevinoliinin natriumsuolan IC_{70} -arvoja tai IC_{50} -arvoja (sisäinen standardi). Absoluuttiset
 25 IC_{70} - ja IC_{50} -arvot (mevinoliininatrium) vaihtelevat jonkin verran soluviljelmien välillä. Ne ovat keskimäärin $\text{IC}_{70} = 1,5 \cdot 10^{-7} \text{ M}$ ja $\text{IC}_{50} = 5 \cdot 10^{-8} \text{ M}$.

Taulukko 3 Suhteellinen vaikutus (%) verrattuna
 30 mevinoliininatriumiin

Esimerkki	IC_{70}	IC_{50}
1	180	
4	51	450
12	350	
35 14	150	

Yleisten kaavojen I tai II mukaisilla yhdisteillä on voimakas HMG-CoA-reduktaasin, kolesteriinin biosynteesin nopeuden määräävän entsyymin, esto. Entsyymi HMG-CoA-reduktaasi on levinnyt luonnossa laajalti. Se katalysoi mevalonihapon muodostumista HMG-CoA:sta. Tämä reaktio on keskeinen vaihe kolesteriinin biosynteesissä (vrt. J. R. Sabine CRC-sarjassa Enzyme Biology: 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzym A Reduktase, CRC Press Inc. Boca Raten, Florida 1983 (ISBN 0-8493-6551-1)).

10 Korkeat kolesteriiniarvot ovat yhteydessä joukkoon sairauksia, kuten esim. sepelvaltimotautiin tai arterioskleroosiin. Sen vuoksi terapeuttisena tavoitteena on kohonneiden kolesteriiniarvojen alentaminen tällaisten sairauksien ennalta ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi.

15 Kohteena on tällöin endogeenisen kolesteriinin biosynteesin estäminen tai vähentäminen. HMG-CoA-reduktaasin estäjät lopettavat kolesteriinin biosynteesin varhaisessa vaiheessa.

20 Yleisen kaavan I tai II mukaiset yhdisteet sopivat sen vuoksi hypolipideemikoiksi ja arterioskleroottisten muutosten hoitoon tai ennaltaehkäisyyn.

Keksintö koskee sen vuoksi myös farmaseuttisia valmisteita, jotka perustuvat näihin yhdisteisiin sekä niiden käyttöä lääkkeinä, erityisesti hypolipideemikoina ja arterioskleroottisten muutosten ennaltaehkäisyyn.

25 Kaavojen I tai II mukaisten yhdisteiden käyttö hypolipideemikoina tai antiarterioskleroottisina aineina tapahtuu oraalisina annoksina 3-2500 mg, edullisesti kuitenkin annosalueella 10-500 mg. Nämä päiväannokset voidaan tarvittaessa jakaa 2-4 yksittäisannokseen tai niistä voidaan valmistaa retardimuotoja. Annostelutapa riippuu potilaan tyy-
30 pistä, iästä, painosta, sukupuolesta ja lääketieteellisestä tilasta.

35 Vielä kolesteriinia alentava vaikutus voidaan saavuttaa antamalla samanaikaisesti keksinnönmukaisten yhdisteiden

5 kanssa sappihappoa sitovia aineita, kuten esimerkiksi anio-
ninvaihtohartseja. Lisääntynyt sappihapon erityys johtaa
lisääntyneeseen uudelleen syntetisoitumiseen ja siten kohon-
neeseen kolesteriinin hajoamiseen (vrt. M. S. Brown, P. T.
Koronen ja J. C. Goldstein, Science 212 (1981) 628; M. S.
Brown, J. C. Goldstein, Spektrum der Wissenschaft 1 (1985)
96).

Keksinnönmukaisia yhdisteitä, joilla on kaava I tai
II, voidaan käyttää δ -laktoneina, vapaina happoina tai
10 fysiologisesti vaarattomina epäorgaanisina tai orgaanisina
suoloinaan tai estereinä. Happoja ja suoloja tai emäksiä
voidaan käyttää vesiliuoksinaan tai suspensioina tai myös
liuennaina tai suspendoituneina farmakologisesti vaaratto-
miin orgaanisiin liuottimiin kuten yksi- tai moniarvoisiin
15 alkoholeihin kuten esim. etanoliin, etyleeniglykoliin tai
glyseriiniin, triasetiiniin, alkoholi-asetaldehydidiasetaa-
liseoksiin, öljyihin kuten esim. auringonkukkaöljyyn tai
kalanmaksaöljyyn, eettereihin kuten esim. dietyleeniglykoli-
dimetyylieetteriin tai myös polyeettereihin kuten esim.
20 polyetyleeniglykoliin tai muiden farmakologisesti vaaratto-
mien polymeerikantaja-aineiden kuten esim. polyvinyylipyrro-
lidonin läsnäollessa tai kiinteinä valmisteina.

Kaavojen I tai II mukaisille yhdisteille edullisia
ovat oraalisesti annettavat valmistemuodot, jotka voivat
25 sisältää tavallisia apuaineita. Niitä valmistetaan tavalli-
sia menetelmiä käyttäen.

Oraalisesti käytettäväksi valmisteiksi sopivat erityi-
sesti tabletit, rakeet tai kapselit. Annosyksikkö sisältää
edullisesti 10-500 mg vaikuttavaa ainetta.

Esimerkki 1

3(RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1-fenyyli-2,5-dimetyyli-4-
(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-eenihapon
metyyliesterin synteesi

5 [Kaava I, jossa AB = trans-HC=CH, $R^1 = CH_3$, $R^2 =$
 CH_3 , $R^3 =$ fenyyli, $R^4 = CH_3$, $R^5 =$ p-fluorifenyyli]

Esimerkki 1.1

3-fenyyliaminobut-2(E)-eenihappoetyyliesteri
(N-fenyyliaminokrotonihapon etyyliesteri) (kaavio 4 b)

Liuosta, joka sisältää 46,5 g (45,5 ml, 0,5 mol)
5 aniliinia, 65 g (63,4 ml, 0,5 mol) asetetikkahapon etyyliesteriä ja 1 ml jääetikkaa 100 ml:ssa tolueenia, keitettiin vedenerottimessa refluksoiden 4 tuntia. Liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös tislattiin suurtyhjössä. 57,9 g väritöntä öljyä, kiehumispiste 118-
10 120 °C/1,5 torr.

MS: $C_{12}H_{15}NO_2$ (205), $m/e = 205$ (M^+)

Esimerkki 1.2

1-(p-fluorifenyyli)-2-nitropropeeni (kaavio 4a ja 4b)

Liuosta, joka sisälsi 84 g p-fluoribentsaldehydiä,
15 69,4 g nitroetaania ja 4 ml n-butyylimiinia 110 ml:ssa ksyleeniä, keitettiin vedenerottimessa refluksoiden 20 tuntia. Jäähdytettäessä lämpötilaan 0 °C kiteytyi 21,7 g tuotetta, sp. 64-65 °C. Tämä kiintoaine erotettiin imusuodatuksen avulla ja pestiin kylmällä ksyleenillä.

20 Suodos sekoitettiin 41,4 g:an nitroetaania ja 3 ml:an n-butyylimiinia ja keitettiin vielä kerran 14 tunnin ajan refluksoiden vedenerottimessa. Liuotin poistettiin, jäännös lietettiin lämpötilassa 0 °C metanoliin, jolloin tapahtui kiteytyminen. Kiintoaine poistettiin imusuodatuksen avulla
25 ja pestiin kylmällä metanolilla. 53,8 g, sp. 65-66 °C.

Esimerkki 1.3

1-Fenyyli-2,5-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrroli-3-karboksyylihapon etyyliesteri

[Kaava XVIII, jossa $R^2 = CH_3$, $R^3 =$ fenyyli, $R^4 =$
30 CH_3 , $R^5 =$ p-fluorifenyyli, $R^{11} =$ etyyli]

Liuosta, joka sisälsi 23,1 g (113 mmol) N-fenyyliaminokrotonihapon etyyliesteriä (esim. 1.1) ja 205 g (113 mmol) nitro-olefiinia esimerkistä 1.2 250 ml:ssa etanolia, keitettiin refluksoiden 30 tuntia. Liuotin poistettiin tislamalla
35 vakuumissa ja jäännös kromatografoitiin 1 kg:lla silikagee-

liä käyttäen eluointiin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta (95:5). 26 g väritöntä öljyä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,05$ (t, 3H, esteri- CH_3), 1,85 (s, 3H, CH_3), 2,3 (s, 3H, CH_3), 4,1 (kvart., 2H, CH_2), 6,9-
5 7,6 (m, 9H, arom. H)

MS: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ (337), $m/e = 337$ (M^+), 308, 292, 77

Esimerkki 1.4 Vaihe D2 (kaavio 3)

1-Fenyyli-2,5-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-3-hydrok-
simetyyli-1H-pyrroli

10 [Kaava IV, jossa $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{fenyyli}$, $\text{R}^4 = \text{CH}_3$,
 $\text{R}^5 = \text{p-fluorifenyyli}$]

Suspensioon, joka sisältää 7,8 g (0,2 mol) litiumalu-
miinihydridiä 300 ml:ssa eetteriä, tiputetaan lämpötilassa
5-10 °C liuos, joka sisältää 27,8 g esteriä esimerkistä 1.3
15 300 ml:ssa eetteriä. Sekoitetaan 4 tuntia huoneen lämpötilas-
lassa ja tiputetaan sen jälkeen lämpötilassa 0 °C peräkkäin
varovasti 35 ml etyyliasetaattia, 16 ml vettä ja 24 ml 2 M
natriumhydroksidia. Sekoitetaan 30 min huoneen lämpötilassa,
poistetaan kiintoaine imusuodatuksen avulla ja haihdutetaan
20 suodos vakuuissa. Jäännös kromatografoidaan 1 kg:lla sili-
kageeliä käyttäen eluointiin sykloheksaanin ja etyyliasetaa-
tin seosta (2:1) ja 0,2 % trietyyliamiinia. 20,7 g väritöntä
öljyä, joka kiteytyy hyvin hitaasti.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,3$ (s, leveä, 1H, OH), 2,0 (s,
25 3H, CH_3), 2,1 (s, 3H, CH_3), 4,55 (s, 2H, CH_2), 6,9-7,65 (m,
9H, arom. H)

MS: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FNO}$ (295), $m/e = 295$ (M^+), 278 ($\text{M}^+ - \text{OH}$), 77

Esimerkki 1.5. Vaihe D3 (kaavio 3)

1-Fenyyli-2,5-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-H-pyrro-
30 li-3-karboksialdehydi

[Kaava III, jossa $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{fenyyli}$, $\text{R}^4 = \text{CH}_3$,
 $\text{R}^5 = \text{p-fluorifenyyli}$]

Esimerkin 1.4 mukaisen alkoholin (20,7 g) liuottami-
seksi 1,2 litraan abs. eetteriä ja 12 ml:an trietyyliamii-
35 nia lisätään 2 kertaa 24 tunnin välein 182,5 g mangaanidiok-

sidia. Sekoitetaan 2 päivää typpiatmosfäärissä huoneen lämpötilassa, erotetaan kiintoaine imusuodatuksen avulla ja pestään eetterillä.

5 Suodos haihdutetaan vakuumissa ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä käyttäen eluointiin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta (6:1) ja 0,1 % trietyyliamiinia. 13,2 g kellertävää kiintoainetta.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,94$ (s, 3H, CH_3), 2,35 (s, 3H, CH_3), 6,95-7,7 (m, 9H, arom. H), 9,85 (s, 1H, CHO)

10 MS: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FNO}$ (293), $m/e = 293$ (M^+), 77

Esimerkki 1.6. Vaihe Z1

3-[1-Fenyyli-2,5-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]-(E)-propenaali

15 [Kaava XI, jossa $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{fenyyli}$, $\text{R}^4 = \text{CH}_3$, $\text{R}^5 = \text{p-fluorifenyyli}$]

Liuokseen, joka sisältää 3,46 g (9,6 mmol) 1-etoksi-2-(tri-n-butyylitannyyli)etyleenä (A. J. Leusink et al., J. Organomet. Chem. 9 (1967) 289) 110 ml:ssa abs. THF:a, lisätään lämpötilassa -70°C typpiatmosfäärissä 10 mmol n-butyylilitiumia (6,25 ml 1,6 M liuosta n-heksaanissa). Kun seos on ollut 2 tuntia lämpötilassa -73°C , tiputetaan 5 min:n aikana liuos, joka sisältää 2,34 g (8 mmol) aldehydiä esimerkistä 1.5 12 ml:ssa THF:a. Seoksen lämpötila kohoaa tällöin arvoon -66°C . Sekoitetaan 2 tuntia lämpötilassa 20 -73°C , 10 min lämpötilassa -50°C ja tiputetaan sen jälkeen lämpötilassa -40°C 18,6 ml kylläistä ammoniumkloridin vesiliuosta. Seoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan, erotetaan orgaaninen faasi, uutetaan vesifaasia kahdesti eetterillä, pestään yhdistetyt orgaaniset faasit kylläisellä 30 keittosuolaliuoksella ja haihdutetaan. Jäännös siirretään 93 ml:an THF:a, 18 ml:an vettä ja p-tolueenisulfonihappoa ja sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa. Orgaaninen faasi erotetaan, vesifaasia uutetaan eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kylläisellä keittosuolaliuoksella, 35 kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan 450

g:lla silikageeliä käyttäen eluenttina sykloheksaanin, etyyliasetaatin ja trietyyliamiinin seosta (3:1:0,1). 2,25 g amorfista kiintoainetta.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,9 (s, 3H, CH_3), 2,2 (s, 3H, CH_3), 6,07 (dd, 1H, $=\text{C-H}$ ja 9 arom. H), 9,45 (d, 1H, CHO)
MS: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FNO}$ (319), m/e = 319 (M^+), 290 ($\text{M}^+ - \text{CHO}$), 77

Esimerkki 1.7. Vaihe B1

5 (RS)-Hydroksi-3-okso-7-[1-fenyyli-2,5-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-eenihapon
10 metyyliesteri

[Kaava XII, jossa $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{fenyyli}$, $\text{R}^4 = \text{CH}_3$, $\text{R}^5 = \text{p-fluorifenyyli}$]

Suspensioon, joka sisältää 12,7 mmol natriumhydridiä (609 mg NaH:n 50-% mineraaliöljysuspensiossa) 86 ml:ssa
15 THF:a, tiputetaan lämpötilassa $-15\text{ }^\circ\text{C}$ 5 min:n aikana liuos, joka sisältää 1,43 g (12,33 mmol) asetetikkahapon metyyliesteriä 10 ml:ssa THF. Liuosta sekoitetaan 50 min lämpötilassa $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Sen jälkeen tiputetaan 10 min:n kuluessa 7,68 ml (12,26 mmol) n-butyylilitiumin 1,6 M liuosta heksaanissa ja
20 sekoitetaan sen jälkeen 20 min lämpötilassa $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Tässä lämpötilassa tiputetaan 10 min:n kuluessa liuos, joka sisältää 2,25 g (7,05 mmol) aldehydiä esimerkiksi 1.6 25 ml:ssa THF:a ja reaktioliuosta sekoitetaan vielä 45 min lämpötilassa $-15\text{ }^\circ\text{C}$.
25 Lämpötilassa $-10\text{ }^\circ\text{C}$ tiputetaan 13 ml kylläistä natriumdivetyfosfaattiliuosta. Sekoitetaan 5 min lämpötilassa $0\text{ }^\circ\text{C}$ ja reaktioseos jaetaan eetterin ja kylläisen keittosuolaliuoksen avulla. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasia uutetaan kerran eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kylläisellä keittosuolaliuoksella, kuivataan,
30 suodatetaan ja haihdutetaan. Silikageelikromatografointi sykloheksaanin, etyyliasetaatin ja trietyyliamiinin seoksella (2:1:0,1) antaa 2,33 g keltaista öljyä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): δ = 1,6 (s, 1H, OH), 1,9 (s, 3H, CH_3), 2,13 (s, 3H, CH_3), 2,36 (s, 2H, CH_2), 3,57 (hyvin kapea AB-systeemi 2H, CH_2), 3,73 (s, 3H, OCH_3), 5,99

(d, 1H, CH), 6,16 (dd, J=15,2 ja 11,2 Hz, 1H, =C-H), 6,94 (d, J=15,2 Hz, 1H, =C-H), 7,08-7,33 (m, 5H, arom. H=, 7,44-7,58 (m, 4H, arom. H)

MS: C₂₆H₂₆FNO₄ (435, m/e = 435 (M⁺), 417 (M⁺-H₂O),
5 320, 319, 316, 290

Esimerkki 1.8. Vaihe B2

3(RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1-fenyyli-2,5-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-eenihapon metyyliesteri

10 [Kaava I, jossa AB = trans-HC=CH, R¹ = CH₃, R² = CH₃, R³ = fenyyli, R⁴ = CH₃, R⁵ = p-fluorifenyyli]

Liuokseen, joka sisältää 2,3 g (5,28 mmol) ketoest-
riä esimerkistä 1.7 70 ml:ssa absoluuttista THF:a, tipute-
taan lämpötilassa 20 °C 5 min:n aikana 6,33 ml (6,33 mmol)
15 trietyyliboraanin 1 M liuosta THF:ssa. Sekoitetaan 20 min
huoneen lämpötilassa, sen jälkeen reaktioliuokseen johdetaan
5 min:n aikana 14,8 ml kuivaa ilmaa ruiskun avulla. Sekoite-
taan vielä 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos jääh-
dytetään lämpötilaan -75 °C ja lisätään kerralla 261 mg
20 (6,864 mmol) natriumboorihydridiä. Sekoitetaan 12 tuntia
lämpötilassa -75 °C. Lämpötilassa -10 °C tiputetaan 37 ml
kylläistä natriumdivetyfosfaattiliuosta. Reaktioseos jaetaan
eetterin ja kylläisen keittosuolaliuoksen seoksen avulla.
Orgaaninen faasi pestään keittosuolaliuoksella, kuivataan,
25 suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös sekoitetaan 370 ml:n
kanssa absol. metanolia ja sekoitetaan 3 tuntia huoneen
lämpötilassa, sen jälkeen haihdutetaan ja jäännös kromatogra-
foidaan silikageelillä käyttäen eluointiin sykloheksaanin,
etyyliasetatin ja trietyyliamiinin seosta (1:1:0,1). 1,9
30 g vaaleankeltaista öljyä.

¹H-NMR (C₆D₆, 270 MHz): δ = 1,37 (dt, 1H, CH₂), 1,67 (dt, 1H, CH₂), 1,90 (s, 3H, CH₃), 2,08 (s, 3H, CH₃), 2,05 -
n. 2,12 (dd, peittynyt, 1H, CH₂), 2,26 (dd, 1H, CH₂), 2,40 (d, 1H, OH), 3,26 (s, 3H, OCH₃), 3,48 (d, 1H, OH), 4,11 (m,
35 1H, CH), 4,30 (m, 1H, CH), 5,72 (dd, J=16,0 ja 6,0 Hz, 1H,

=C-H), 6,72 (d, J=16,0 Hz, 1H, =C-H), 6,85-6,91 (m, 2H, arom. H), 6,95-7,17 (m, 5H, arom. H), 7,32-7,40 (m, 2H, arom. H)

5 MS: $C_{26}H_{28}FNO_4$ (437), m/e = 437 (M^+), 419 ($M^+ - H_2O$), 320, 302, 278

Esimerkki 2 Vaihe A8 (kaavio 1)

3(RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1-fenyyli-2,5-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-eenihapon natriumsuola

10 [Kaava I, jossa AB = trans-HC=CH, $R^1 = Na$, $R^2 = CH_3$, $R^3 =$ fenyyli, $R^4 = CH_3$, $R^5 =$ p-fluorifenyyli]

15 Liuokseen, joka sisältää 1,5 g (3,43 mmol) metyyliesteriä esimerkistä 1.8 100 ml:ssa metanolia, lisätään lämpötilassa 0 °C 3,45 ml 1 M natriumhydroksidia ja sekoitetaan 2 tuntia. Liuotin poistetaan vakuuissa, lisätään 20 ml metanolia ja poistetaan jälleen vakuuissa. Jäännös lietetään eetteriin, dekantoidaan ja lietetään vielä kerran eetteriin. Tällöin tapahtuu kiteytyminen. Liuottimet poistetaan suurtyhjössä. 1,4 g kellertävää kiintoainetta.

20 1H -NMR (D_2O , δ HOD = 4,8, 270 MHz): δ = 1,6 (s, 3H, CH_3), 2,0 (s, 3H, CH_3), 2,1 (m, 2H, CH_2), 2,3 (m, 2H, CH_2), 3,97 (m, 1H, CH), 4,68 (d, 1H, CH), 5,62 (m, 2H, =CH), 6,8-7,4 (m, 9H, arom. H)

Esimerkki 3 Vaihe A9 (kaavio 1)

25 3(RS),5(RS)-Dihydroksi-7-[1-fenyyli-2,5-dimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]heptaanihapon metyyliesteri

[Kaava I, jossa AB = CH_2-CH_2 , $R^1 = CH_3$, $R^2 = CH_3$, $R^3 =$ fenyyli, $R^4 = CH_3$, $R^5 =$ p-fluorifenyyli]

30 Liuokseen, joka sisältää 75 mg esteriä esimerkistä 1.8 20 ml:ssa metanolia ja 0,1 ml:ssa trietyyliamiinia, lisään n. 50 mg 10-% palladiumia hiilessä ja ravistellaan 10 min normaalipaineessa huoneen lämpötilassa vetyatmosfäärissä. Katalysaattori erotetaan suodattamalla ja pestään 35 metanolilla. Suodos haihdutetaan vakuuissa ja jäännös

kromatografoidaan silikageelillä käyttäen eluointiin tolu-
eenin, etyyliasetaatin ja trietyyliamiinin seosta
(2:1:0,01). 47 mg amorfista kiintoainetta.

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 270 MHz): δ = 1,10 (dt, 1H, CH_2), 1,38
5 (dt, 1H, CH_2), 1,50-1,76 (m, 2H, CH_2), 1,97 (s, 3H, CH_3),
2,01 (dd, osittain peittynyt, 1H, CH_2), 2,08 (s, 3H, CH_3),
2,17 (dd, 1H, CH_2), 2,77 (m, 2H, CH_2), 2,86 (d, 1H, OH),
3,27 (s, 3H, OCH_3), 3,50 (d, 1H, OH), 3,72 (m, 1H, CH),
3,95 (m, 1H, CH), 6,90-7,13 (m, 7H, arom. H), 7,28-7,36 (m,
10 2H, arom. H)

MS: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FNO}_4$ (439): m/e = 439 (M^+), 407 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$),
279, 278, 264, 118

Esimerkki 4 Vaihe A8 (kaavio 1)

3(RS),5(RS)-Dihydroksi-7-[1-fenyyli-2,5-dimetyyli-4-
15 (4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-aanihapon
natriumsuola

[Kaava I, jossa AB = $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$, $\text{R}^1 = \text{Na}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, R^3
= fenyyli, $\text{R}^4 = \text{CH}_3$, $\text{R}^5 = \text{p-fluorifenyyli}$]

Liuokseen, joka sisältää 41 mg (0,093 mmol) esterinä
20 esimerkistä 3 10 ml:ssa metanolia, lisätään lämpötilassa
0 °C 0,93 ml (0,093 mmol) 0,1 M natriumhydroksidin vesi-
liuosta. Haihdutetaan kuiviin 30 min:n kuluttua ja kuivataan
jauhetta edelleen suurtyhjössä. 42 mg amorfista kiintoainet-
ta.

Esimerkki 5

3(RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1-fenyyli-2-isopropyyli-4-
(4-fluorifenyyli)-5-metyyli-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-
eenihapon metyyliesterin syntetisointi

[Kaava I, jossa AB = trans- $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 =$
30 isopropyyli, $\text{R}^3 = \text{fenyyli}$, $\text{R}^4 = \text{CH}_3$, $\text{R}^5 = \text{p-fluorifenyyli}$]

Esimerkki 5.1.

3-Fenyyliamino-4-metyylipent-2(E)-eenihappoanilidi
(kaavio 4c)

Liuosta, joka sisältää 37 ml (0,41 mol) aniliiniä,
35 31 ml (0,2 mol) 3-okso-4-metyylipentaanihapon etyyliesteriä

ja 1,0 ml jääetikkaa 50 ml:ssa tolueenia, keitetään refluk-
soiden 6 tuntia. Liuotin poistetaan alipaineessa. Jäännös
kiteytyy jäähdytettäessä. Kiteytettäessä uudelleen n. 300
ml:sta kuumaa tolueenin ja petrolieetterin seosta

- 5 (80-110 °C) (2:1) (dekantoidaan kuumana) saadaan 38,7 g
väritöntä jauhetta, sp. 147-148 °C. Lisää tuotetta voidaan
saada emäliuoksesta.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,1 (d+m, 7H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ + amiini-
H), 2,9 (sept., 1H, CH), 4,75 (s, 1H, =CH), 6,8-7,6 (m,
10 10H, arom. H), 11,1 (s, leveä, 1H, amidi-H)

MS: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (280), m/e = 280 (M^+), 237
($\text{M}^+ - \text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 188 ($\text{M}^+ - \text{PhNH}$)

Esimerkki 5.2.

- 15 1-Fenyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-metyy-
li-1H-pyrroli-3-karboksyylihappoanilidi

[Kaava XIX, jossa R^2 = isopropyyli, R^3 = fenyyli, R^4
= CH_3 , R^5 = p-fluorifenyyli, R^{12} = H]

- Liuosta, joka sisältää 12,4 g (60 mmol) 1-(p-fluori-
fenyyli)-2-nitropropeenia (esimerkki 1.2) ja 17,1 g (61
20 mmol) anilidiä esimerkistä 5.1 130 ml:ssa etanolia, keite-
tään refluksoiden 12 tuntia. Etanoli poistetaan alipaineessa
ja keltainen, kiinteä jäännös kromatografoidaan silikagee-
lillä käyttäen eluenttina sykloheksaanin ja etyyliasetaatin
seosta (4:1). 19,7 g keltaista kiintoainetta, sp. 186-
25 188 °C. Kiteytettäessä uudelleen sykloheksaanin ja etyy-
liasetaatin seoksesta saadaan väritöntä kiintoainetta, jonka
sulamispiste on 190-192 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,3 (d, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,83 (s,
3H, CH_3), 3,2 (sept., 1H, CH), 6,8-7,6 (m, 15H, amidi-H +
30 14 arom. H)

MS: $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OF}$ (412 m/e = 412 (M^+), 320 ($\text{M}^+ - \text{PhNH}$)

Esimerkki 5.3. Vaihe D4 (kaavio 3)

- 1-Fenyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-metyy-
li-1H-pyrroli-3-karboksyylihappo-N-metyyli-anilidi

35 [Kaava XX, jossa R^2 = isopropyyli, R^3 = fenyyli, R^4

= CH₃, R⁵ = p-fluorifenyyli, R¹² = H]

Liuokseen, joka sisältää 4,5 g anilidiä esimerkistä 5.2. 50 ml:ssa tolueenia, lisätään typpi-atmosfäärissä koko ajan mekaanisesti sekoittaen annoksittain 1,2 g 50-% natriumhydridin ja mineraaliöljyn seosta.

Lämmitetään 30 min lämpötilaan 60 °C ja 10 min lämpötilaan 110 °C. Jäähdytetään lämpötilaan 30 °C ja lisätään yhdellä kertaa 5,8 ml metyylijodidia. Sen jälkeen keitetään 16 tuntia refluksoiden hauteen lämpötilassa 75 °C. Jäähdytetään metanolin ja kuivajään seoksella ja tiputetaan hitaasti 16 ml vettä. Annetaan lämmetä lämpötilaan 5 °C, lisätään n. 200 ml eetteriä, erotetaan orgaaninen faasi, pestään kylläisellä keittosuolaliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan vakuumissa. Jäännös kiteytyy lietettäessä n-heksaanin kanssa. 3,9 g kellertävää kiintoainetta, sp. 60-63 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,2 (d, 3H, CH₃), 1,3 (d, 3H, CH₃), 1,8 (s, 3H, CH₃), 2,8 (sept., 1H, CH), 3,17 (s, 3H, N-CH₃), 6,5-7,5 (m, 14H, arom. H)

MS: C₂₈H₂₇N₂O⁺ (426) m/e = 426 (M⁺), 320 (M⁺-PhNCH₃)

Esimerkki 5.4. Vaihe D5 (kaavio 3)

1-Fenyyli-2-isopropyyli-3-hydroksimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-metyyli-1H-pyrroli

[Kaava IV, jossa R² = isopropyyli, R³ = fenyyli, R⁴ = CH₃, R⁵ = p-fluorifenyyli]

Suspensioon, joka sisältää 1,02 g (27 mmol) LiAlH₄ 40 ml:ssa abs. THF, lisätään liuos, joka sisältää 3,83 g (9 mmol) N-metyyliaanilidiä esimerkistä 5.3 30 ml:ssa THF:a. Keitetään työssä refluksoiden 18 tuntia. Lämpötilassa 0 °C tiputetaan peräkkäin 5 ml etyyliasetaattia, 2 ml vettä ja 3 ml 2 M natriumhydroksidia ja sekoitetaan 30 min huoneen lämpötilassa. Kiintoaine erotetaan imusuodatuksen avulla ja suodos haihdutetaan alipaineessa. Jäännös lietetään pentaaniin, minkä jälkeen tuote kiteytyy. Pentaanipitoinen emäliuos sisältää sivutuotteen N-metyyliaaniliinin.

Vaihtoehtoisesti epäpuhtas tuote voidaan kromatogra-

foida silikageelillä käyttäen eluointiin tolueenin ja etyyliasetaatin seosta (20:1) ja 1 % trietyyliamiinia. 1,82 g väritöntä kiintoainetta

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,25 (d, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,9 (s, 3H, CH_3), 2,8 (m, 1H, CH), 4,35 (s, 1H, OH), 4,55 (s, 2H, CH_2), 6,85-7,75 (m, 9H, arom. H)

MS: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NOF}$ (323) m/e = 323 (M^+), 308 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 290 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{H}_2\text{O}$)

Esimerkki 5.5. Vaihe D3 (kaavio 3)

10 1-Fenyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-metyyli-1H-pyrroli-3-karbaldehydi

[Kaava III, jossa R^2 = isopropyyli, R^3 = fenyyli, R^4 = CH_3 , R^5 = p-fluorifenyyli]

Suspensioon, joka sisältää 10 g seliittiä ja 5 g (50 mmol) hienoksi jauhettua kromitrioksidia 100 ml:ssa abs. metyleenikloridia, tiputetaan lämpötilassa 15-20 °C liuos, joka sisältää 7,9 g (100 mmol) abs. pyridiiniä 50 ml:ssa metyleenikloridia. Sekoitetaan 20 min huoneen lämpötilassa ja tiputetaan nopeasti liuos, joka sisältää 1,61 g (5 mmol) alkoholia esimerkistä 5.4 50 ml:ssa metyleenikloridia. Sekoitetaan 45 min huoneen lämpötilassa ja erotetaan nopeasti imusuodatuksen avulla käyttäen seliittisuodatinta. Kiintoaine pestään hyvin metyleenikloridilla ja yhdistetyt uutteet haihdutetaan alipaineessa. Jäännös siirretään sykloheksaanin, etyyliasetaatin ja trietyyliamiinin seokseen (1:1:0,01) ja suoritetaan uudelleen imusodatus seliittisuodattimen läpi. Kiintoaine pestään hyvin ja yhdistetyt suodokset haihdutetaan alipaineessa. Jäännös kromatografoidaan 800 g:lla silikageeliä käyttäen eluointiin sykloheksaanin, etyyliasetaatin ja trietyyliamiinin seosta (3:1:0,01). 720 mg kellertävää kiintoainetta.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,3 (d, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2,1 (s, 3H, CH_3), 3,1 (sept., 1H, CH), 6,9-7,6 (m, 9H, arom. H), 10,0 (s, 1H, CHO)

35 MS: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NOF}$ (321) m/e = 321 (M^+)

Esimerkki 5.6. Vaihe Z1

3-[1-Fenyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-metyyli-1H-pyrrol-3-yyli]-(E)-propenaali

[Kaava XI, jossa R^2 = isopropyyli, R^3 = fenyyli, R^4 = CH_3 , R^5 = p-fluorifenyyli]

Esimerkin 1.6 mukaisesti saadaan 700 mg:sta esimerkin 5.5 mukaista aldehydiä 686 mg kellertävää kiintoainetta.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,3 (d, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2,0 (s, 3H, CH_3), 3,1 (sept., 1H, CH), 6,1 (dd, $J=16$ ja 8 Hz, 1H, =C-H), 7,0-7,8 (m, 10H, =C-H ja 9 arom. H), 9,5 (d, $J=8$ Hz, 1H, CHO)

MS: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NOF}$ (347) DCI m/e 348,2 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Esimerkki 5.7. Vaihe B1

5(RS)-Hydroksi-3-okso-7-[1-fenyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-metyyli-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-eenihapon metyyliesteri

[Kaava XII, jossa R^1 = CH_3 , R^2 = isopropyyli, R^3 = fenyyli, R^4 = CH_3 , R^5 = p-fluorifenyyli]

Esimerkin 1.7 mukaisesti saadaan 660 mg:sta esimerkistä 5.6 saatua aldehydiä 672 mg keltaista öljyä.

MS: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{FNO}_4$ (463) m/e = 463 (M^+), 446 ($\text{M}^+ - \text{OH}$)

Esimerkki 5.8. Vaihe B2

3 (RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1-fenyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-metyyli-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-eenihapon metyyliesteri

[Kaava I, jossa AB = trans- $\text{HC}=\text{CH}$, R^1 = CH_3 , R^2 = isopropyyli, R^3 = fenyyli, R^4 = CH_3 , R^5 = p-fluorifenyyli]

Esimerkin 1.8 mukaisesti saadaan 640 mg:sta esimerkin 5.7 mukaista ketoesteriä 605 mg vaaleankeltaista sitkeää öljyä.

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): δ = 1,3 (d+m, 7H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ja CH_2), 1,6 (m, 1H, CH_2), 1,95 (s, 3H, CH_3), 2,0-2,3 (m, 2H, CH_2), 2,5 (s, leveä, 1H, OH), 3,1 (sept., 1H, CH), 3,3 (s, 3H, OCH_3), 3,5 (s, leveä, 1H, OH), 4,1 (m, 1H, CH), 4,3 (m, 1H, CH), 5,7 (dd, $J=16$ ja 6 Hz, 1H, =C-H), 6,8-7,5 (m, 10H,

=C-H ja 9 arom. H)

MS: $C_{28}H_{32}FNO_4$ (465) $m/e = 465$ (M^+), 447 ($M^+ - H_2O$)

Esimerkki 6 Vaihe A8 (kaavio 1)

3(RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1-fenyyli-2-isopropyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-metyyli-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-
 5 eenihapon natriumsuola

[Kaava I, jossa AB = trans-HC=CH, $R^1 = Na$, $R^2 =$ isopropyli, $R^3 =$ fenyyli, $R^4 = CH_3$, $R^5 =$ p-fluorifenyyli] valmistetaan esimerkin 5.8 mukaisesta tuotteesta esimerkin
 10 2 mukaisesti.

Esimerkki 7 Vaihe A9 (kaavio 1)

3(RS),5(RS)-Dihydroksi-7-[1-fenyyli-2-isopropyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-metyyli-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-
 aanihapon metyyliesteri

15 [Kaava I, jossa AB = CH_2-CH_2 , $R^1 = CH_3$, $R^2 =$ isopropyli, $R^3 =$ fenyyli, $R^4 = CH_3$, $R^5 =$ p-fluorifenyyli] valmistetaan esimerkin 5.8 mukaisesta tuotteesta esimerkin 3 mukaisesti.

1H -NMR (C_6D_6): $\delta = 1,1-1,5$ (m, 2H, CH_2), 1,3 (d, 6H, $C(CH_3)_2$), 1,6-2,2 (m+s, 7H, 2 x CH_2 ja CH_3), 2,9-3,2 (m, 4H, CH_2 , CH ja OH), 3,3 (s, 3H, OCH_3), 3,45 (s, leveä, 1H, OH), 3,8-4,1 (m, 2H, 2 x CH), 6,8-7,5 (m, 9H, arom. H)

MS: $C_{28}H_{34}FNO_4$ (467) FAB $m/e = 468$ ($M + H^+$)

Esimerkki 8 Vaihe A8 (kaavio 1)

25 3(RS),5(RS)-Dihydroksi-7-[1-fenyyli-2-isopropyli-4-(4-fluorifenyyli)-5-metyyli-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-
 aanihapon natriumsuola

[Kaava I, jossa AB = CH_2-CH_2 , $R^1 = Na$, $R^2 =$ isopropyli, $R^3 =$ fenyyli, $R^4 = CH_3$, $R^5 =$ p-fluorifenyyli] valmistetaan esimerkin 7 mukaisesta tuotteesta esimerkin 4
 30 mukaisesti.

Esimerkki 9

3(RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1-fenyyli-2-metyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-eenihapon metyyli-
 35 liesteri

[Kaava I, jossa AB = trans-HC=CH, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{fenyyli}$, $R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{p-fluorifenyyli}$]

Esimerkki 9.1.

N,N-bis-[3-(4-fluorifenyyli)-4-metoksikarbonyyli-5-metyyli-2,3-dihydrofuran-2-yyli]hydroksyyliamiini (kaavio 4a)

Liuokseen, joka sisältää 2,92 g (54 mmol) natriummetanolaattia 54 ml:ssa metanolia, lisätään lämpötilassa 0 °C samalla sekoittaen 20,9 g (180 mmol) asetetikkahapon metyyliesteriä, sen jälkeen annoksittain 30,1 g (180 mmol) 4-fluori- β -nitrostyreeniä (1-p-fluorifenyyli-2-nitroetyleenä, valmistettu teoksessa Gattermann-Wieland, Die Praxis des organischen Chemikers, 43. laitos, W. de Gruyter, Berlin 1982, s. 361 esitettyjen ohjeiden mukaisesti). Kun seosta on sekoitettu 15 min lämpötilassa 0 °C, syntyy paksu puuro, jonka annetaan seistä 2 tuntia lämpötilassa 0 °C. Saostuma erotetaan imusuodatuksen avulla, pestään jääkylmällä metanolilla ja kuivataan alipaineessa fosforipentoksidilla. 22,0 g väritöntä kiintoainetta, sp. 135-137 °C. Emälius haihdutetaan tilavuuteen n. 75 ml. Kiteytynyt tuote erotetaan imusuodatuksen avulla, pestään ja kuivataan. 7,0 g väritöntä kiintoainetta, sp. 139-141 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 2,25$ (s, 6H, 2 x C-CH₃), 3,32 (s, 3H, OCH₃), 3,50 (s, 3H, OCH₃), 4,30 (dd, 2H, CH), 5,40 (d, 2H, CH), 7,16 (d, 8H, arom. H), 8,72 (s, 1H, OH)

MS: C₂₆H₂₅F₂NO₇ (501) FAB m/e = 502 (M + H⁺), 458, 235

Esimerkki 9.2.

1-Fenyyli-2-metyyli-3-metoksikarbonyyli-4-(p-fluorifenyyli)-1H-pyrroli

[Kaava XVIII, jossa $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{fenyyli}$, $R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{p-fluorifenyyli}$, $R^{11} = \text{CH}_3$]

Liuokseen, joka sisältää 15,05 g (30 mmol) esimerkin 9.1 mukaista hydroksyyliamiinia 600 ml:ssa etanolia, lisätään 5,59 g (60 mmol) aniliiniä ja keitetään sen jälkeen 24

tuntia refluksoiden. Koska mukana on DC:n mukaan vielä tuotteiden lisäksi n. 20 % lähtöaineita, lisätään vielä 1,1 g aniliiniä ja keitetään 16 tuntia. Liuotin poistetaan tislamalla alipaineessa ja jäännös jaetaan dikloorimetaanin ja 1 M vetykloridihapon avulla. Orgaaninen faasi pestään kylläisellä natriumvetykarbonaattiliuoksella, sen jälkeen keittosuolaliuoksella, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä eluoimalla n-heksaanin, dietyylieetterin ja dikloorimetaanin seoksella (16:3,5:0,5). 4,0 g punaruskeaa siirappia.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,43 (s, 3H, CH_3), 3,70 (s, 3H, OCH_3), 6,70 (s, 1H, arom. H), 6,87–7,66 (m, 9H, arom. H)

MS: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$ (309) m/e = 309 (M^+), 278, 248

Esimerkki 9.3. Vaihe D2 (kaavio 3)

15 1-Fenyyli-2-metyyli-3-hydroksimetyyli-4-(p-fluorifenyyli)-1H-pyrroli

[Kaava IV, jossa $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{fenyyli}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^5 = \text{p-fluorifenyyli}$]

Suspensioon, joka sisältää 1,13 g (29,75 mmol) litiumalumiinihydridiä 150 ml:ssa kuivaa eetteriä, lisätään lämpötilassa 0 °C 5 min:n aikana liuos, joka sisältää 3,68 g (11,9 mmol) esimerkin 9 mukaista metyyliesteriä 75 ml:ssa eetteriä. Sekoitetaan 1 tunti lämpötilassa 0 °C ja tiputetaan sen jälkeen tässä lämpötilassa peräkkäin 10 ml etyyliasetaatia, 2,5 ml vettä ja 5 ml 2 M natriumhydroksidia. Sekoitetaan 15 min, erotetaan epäorgaaninen saostuma imusuo-

20 datuksen avulla, sekoitetaan suodos 2 ml:n kanssa trietyyliamiinia ja haihdutetaan alipaineessa. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä käyttäen eluointiin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta (5:2) ja 0,1 % trietyyliamiinia.

25 3,2 g vaaleankellertävää, sitkeää hartsia.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,5 (leveä, 1H, OH), 2,26 (s, 3H, CH_3), 4,63 (s, 2H, CH_2), 6,87 (s, 1H, arom. H), 6,93–7,70 (m, 9H, arom. H)

35 MS: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNO}$ (281) m/e = 281 (M^+), 264 ($\text{M}^+ - \text{OH}$), 77

Esimerkki 9.4. Vaihe D3 (kaavio 3)

1-Fenyyli-2-metyyli-4-(p-fluorifenyyli)-1H-pyrroli-
3-karboksialdehydi

[Kaava III, jossa $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{fenyyli}$, $R^4 = \text{H}$, R^5
5 = p-fluorifenyyli]

Esimerkin 1.5 mukaisesti saadaan 3,2 g:sta esimerkin
9.3 mukaista alkoholia 2,38 g kellertävää, sitkeää hartsia.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,50$ (s, 3H, CH_3), 6,80 (s, 1H,
arom. H), 6,85-7,70 (m, 9H, arom. H), 10,03 (s, 1H, CHO)

10 MS: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FNO}$ (279,3) m/e = 279 (M^+), 278 (M^+-H)

Esimerkki 9.5. Vaihe Z1

3-[1-Fenyyli-2-metyyli-4-(p-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-
3-yyli]-(E)-propenaali

[Kaava XI, jossa $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{fenyyli}$, $R^4 = \text{H}$, R^5
15 = p-fluorifenyyli]

Esimerkin 1.6 mukaisesti saadaan 1,8 g:sta esimerkin
9.4 mukaista aldehydiä 1,98 g vaaleankeltaisia kiteitä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,36$ (s, 3H, CH_3), 6,26 (dd,
J=16,0 ja 7,8 Hz, 1H, =C-H), 6,97 (d, J = 16,0 Hz, 1H, =C-
20 H), 7,15-7,70 (m, 10H, arom. H), 9,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H,
CHO)

MS: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FNO}$ (305) m/e = 305 (M^+), 290, 276, 264

Vaihtoehto: Vaihe Z2

β -[1-Fenyyli-2-metyyli-4-(p-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-
25 3-yyli]-(E)-akrylinitriili]

[Kaava XVII, jossa $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{fenyyli}$, $R^4 = \text{H}$,
 $R^5 = \text{p-fluorifenyyli}$]

Suspensioon, joka sisältää 37,8 mg 50-% natriumhydri-
din ja mineraaliöljyn seosta (0,787 mmol) 7 ml:ssa abs.

30 THF:a, tiputetaan lämpötilassa 0 °C liuos, joka sisältää 135
mg (0,66 mmol) di-isopropyylisyanometyylifosfonaattia 2
ml:ssa THF:a. Sekoitetaan 40 min lämpötilassa 0 °C ja tipu-
tetaan sen jälkeen liuos, joka sisältää 122 mg (0,437 mmol)
esimerkin 9.4 mukaista aldehydiä 5 ml:ssa THF:a. Sekoitetaan
35 5 min lämpötilassa 0 °C ja 2 tuntia huoneen lämpötilassa.

Reaktioseos kaadetaan keittosuolan vesiliuokseen, uutetaan eetterillä ja eetteriuute pestään keittosuolaliuoksella, sen jälkeen kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä käyttäen eluointiin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta (6:1) ja 0,1 % trietyyliamiinia. 103 mg vaaleankeltaista hartsimaista kiintoainetta.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,30$ (s, 3H, CH_3), 5,23 (d, J = 17 Hz, 1H, $=\text{C-H}$ ja 9 arom. H)

10 MS: $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_2$ (302) m/e = 302 (M^+), 77
Vaihe Z3

Liuokseen, joka sisältää 72,4 mg (0,24 mmol) edellä esitettyä nitriiliä 5 ml:ssa THF, tiputetaan lämpötilassa 0 °C 0,6 ml di-isobutyylialumiinihydridin 1,2 M tolueeniliuosta (0,72 mmol). Sekoitetaan 1 tunti lämpötilassa 0 °C ja 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa ja tiputetaan varovasti lämpötilassa 0 °C 1 ml kylläistä natriumdivetyfosfaattiliuosta, sen jälkeen 2 ml vettä. Sekoitetaan 30 min lämpötilassa 0 °C, 1 tunti huoneen lämpötilassa. Reaktioseokseen sekoitetaan kylläistä keittosuolaliuosta ja uutetaan kahdesti eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään NaHCO_3 -liuoksella, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä käyttäen eluointiin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta (5:1) ja 0,1 % trietyyliamiinia. 50,5 mg vaaleankeltaisia kiteitä, jotka ovat spektrien perusteella identtisiä edellä esimerkin 9.5 vaiheesta Z1 saadun materiaalin kanssa.

Esimerkki 9.6. Vaihe B1

30 5(RS)-Hydroksi-3-okso-7-[1-fenyyli-2-metyyli-4-(p-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-eenihapon metyyliesteri

[Kaava XII, jossa $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{fenyyli}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^5 = \text{p-fluorifenyyli}$]

35 Esimerkin 1.7 mukaisesti saadaan 292 mg:sta esimerkin 9.5 mukaista aldehydiä 321 mg vaaleankellertävää öljyä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): δ = 2,27 (s, 3H, CH_3), 2,55 (leveä, 1H, OH), 2,80 (m, 2H, CH_2), 3,50 (s, 2H, CH_2), 3,74 (s, 3H, OCH_3), 4,69 (kvart., 1H, CH), 5,65 (dd, J = 16,0 ja 6,8 Hz, $=\text{C-H}$), 6,76 (s, 1H, arom. H), 7,00–7,12 (m, 4H, arom. H), 7,30–7,52 (m, 5H, arom. H)

MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FNO}_4$ (421,4) m/e = 421 (M^+), 403 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 345, 302, 77

Esimerkki 9.7. Vaihe B2

3(RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1-fenyyli-2-metyyli-4-(p-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-eenihapon metyyliesteri

[Kaava I, jossa $\text{AB} = \text{trans-HC=CH}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{fenyyli}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^5 = \text{p-fluorifenyyli}$]

Esimerkin 1.8 mukaisesti saadaan 303 mg:sta esimerkin 9.6 mukaista ketoesteriä 107 mg vaaleankellertävää sitkeää öljyä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): δ = 2,12 (m, 2H, CH_2), 2,24 (s, 3H, CH_3), 2,37 (s, 2H, 2 x OH), 2,54 (dd, 1H, CH_2), 2,75 (dd, 1H, CH_2), 3,72 (OCH_3), 4,26 (m, 1H, CH), 5,32 (m, 1H, CH), 5,75–5,85 (m, 2H, $=\text{C-H}$), 6,78 (s, 1H, arom. H), 7,00–7,10 (m, 2H, arom. H), 7,28–7,50 (m, 7H, arom. H)

MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FNO}_4$ (423) m/e = 423 (M^+), 306, 264

Esimerkki 10 Vaihe A8 (kaavio 1)

3(RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1-fenyyli-2-metyyli-4-(p-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-eenihapon natriumsuola

[Kaava I, jossa $\text{AB} = \text{trans-HC=CH}$, $\text{R}^1 = \text{Na}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{fenyyli}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^5 = \text{p-fluorifenyyli}$]

Liuokseen, joka sisältää 131 mg (0,31 mmol) esterä esimerkistä 9.7 15 ml:ssa metanolia, lisätään 3,2 ml 0,1 M natriumhydroksidia, tunnin kuluttua vielä 0,3 ml 0,1 M natriumhydroksidia. Kun tästä on kulunut 30 min, liuotin poistetaan tislaamalla alipaineessa, jäännös liuotetaan 30 ml:an vettä ja vesiliuos pestään kerran pentaanin ja eetterin seoksella (1:1). Vesifaasi suodatetaan ja kylmäkuiva-

taan, jolloin saadaan 149 mg väritöntä jauhetta, sp. 180 °C, hajoaa lämpötilassa 222-223 °C.

DC: kloroformi/metanoli 7:3 + 0,1 % trietyyliamiinia: metyyliesteri $R_f = 0,78$, tuote $R_f = 0,28$

5 Esimerkki 11

3(RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1-fenyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-eenihapon metyyliesteri

[Kaava I, jossa AB = trans-HC=CH, $R^1 = CH_3$, $R^2 =$ isopropyyli, $R^3 =$ fenyyli, $R^4 = H$, $R^5 = p$ -fluorifenyyli]

Esimerkki 11.1.

[1-fenyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrroli-3-karboksyylihappoanilidi] (kaavio 4c)

Liuosta, joka sisältää 12,5 g (75 mmol) 1-p-fluorifenyyli-2-nitroetyleenä (Gattermann-Wieland, 43. painos, s. 361) ja 23,1 g (82,5 mmol) 3-fenyyliamino-4-metyylipent-2(E)-eenihappoanilidiä (esimerkki 5.1) 200 ml:ssa etanolia, keitetään refluksoiden 18 tuntia. Liuotin poistetaan ja jäännös siirretään pieneen määrään sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta (9:1) + 1 % NEt_3 . Tällöin suuri osa reaktiotuotteesta jää liukenematta. Kiintoaine poistetaan imusuodatuksen avulla ja kiteytetään uudelleen metanolista. 11,94 g väritöntä kiintoainetta, sp. 192-194 °C.

Edellä esitetty suodos kromatografoidaan silikageelillä käyttäen samaa ajoliuosta, jolloin saadaan vielä 2,8 g tuotetta.

1H -NMR (CD_2Cl_2): $\delta = 1,30$ (d, 6H, $C(CH_3)_2$), 3,14 (sept., 1H, CH), 6,73 (s, 1H, arom. H), 7,00-7,70 (m, 10H, amidi-H ja 9 arom. H)

30 Esimerkki 11.2. Vaihe D4

[1-fenyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrroli-3-karboksyylihappo-N-metyylianiilidi]

[Kaava XX, jossa $R^2 =$ isopropyyli, $R^3 =$ fenyyli, $R^4 = H$, $R^5 = p$ -fluorifenyyli, $R^{12} = H$]

35 Esimerkin 5.3 mukaisesti saadaan 14,4 g:sta esimerkin

11.1 mukaista anilidiä kromatografoimalla silikageelillä käyttäen eluointiin sykloheksaanin, etyyliasetaatin ja trietyyliamiini seosta (8:2:0,01) 14,5 g väritöntä kiintoainetta, sp. 126-127 °C.

5 MS: $C_{27}H_{25}FN_2O$ (412) $m/e = 412$ (M^+), 306, 262

Esimerkki 11.3 Vaihe D5 (kaavio 3)

[1-Fenyyli-2-isopropyyli-3-hydroksimetyyli-4-(4-fluorifenyyli-1H-pyrroli]

10 [Kaava IV, jossa $R^2 =$ isopropyyli, $R^3 =$ fenyyli, $R^4 =$ H, $R^5 =$ p-fluorifenyyli]

Esimerkin 5.4 mukaisesti saadaan 14,5 g:sta esimerkin 11.2 mukaista N-metyylianiilidiä 10,4 g sitkeää, väritöntä öljyä.

15 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,28$ (d, 7H, $C(CH_3)_2+OH$), 3,03 (sept., 1H, CH), 4,70 (s, 2H, CH_2), 6,73 (s, 1H, arom. H), 6,90-7,70 (m, 9H, arom. H)

MS: $C_{20}H_{20}FNO$ (309) $m/e = 309$ (M^+), 294, 276, 77

Esimerkki 11.4. Vaihe D3 (kaavio 3)

20 [1-fenyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)]-1H-pyrroli-3-karbaldehydi

[Kaava III, jossa $R^2 =$ isopropyyli, $R^3 =$ fenyyli, $R^4 =$ H, $R^5 =$ p-fluorifenyyli]

Suspensioon, joka sisältää 25,9 g (0,258 mol) hienoksi jauhettua kromitrioksidia ja 15 g seliittiä 250 ml:ssa absoluuttista metyleenikloridia, tiputetaan lämpötilassa 25 15-20 °C typpiatmosfäärissä liuos, joka sisältää 40,9 g (0,517 mol) pyridiiniä 50 ml:ssa absol. metyleenikloridia. Sekoitetaan 20 min huoneen lämpötilassa ja tiputetaan sen jälkeen hyvin nopeasti liuos, joka sisältää 8 g (25,8 mmol) 30 esimerkin 11.2 mukaista alkoholia 150 ml:ssa absol. metyleenikloridia. Liuoksen lämpötila pidettiin jäällä jäähdyttämällä arvossa 20-24 °C. 15 min:n kuluttua lisätään 500 ml sykloheksaania, poistetaan suodattamalla seliittisuodattimen avulla ja pestään metyleenikloridin ja sykloheksaanin seok- 35 sella (3:7). Suodos haihdutetaan, kolvin pohjalle jäänyt

jäännös siirretään sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seokseen (6:4) ja suodatetaan uudelleen seliittisuodattimen avulla. Suoritetaan huolellinen pesu, suodos haihdutetaan ja kolviin jäänyt jäännös kromatografoidaan 500 g:lla sili-
 5 kageeliä käyttäen eluointiin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seosta (4:1). 2,4 g kellertävää öljyä, joka kiteytyy hitaasti.

Vaihtoehtoinen menetelmä

10 Liuukseen, joka sisältää 46,8 g (400 mmol) N-metyyli-morfoliini-N-oksidia 400 ml:ssa asetonia (kuivattu K_2CO_3 :lla), lisätään 3,8 g (4,0 mmol) tris(trifenyylifosfiini)rutenium(II)dikloridia. Seosta sekoitetaan lämpötilassa 20 °C 20 min. Esimerkin 11.3 mukaisen alkoholin liuosta (30,9 g, 100 mmol) 600 ml:ssa kuivaa asetonia tiputetaan ja
 15 reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 20 tuntia. Suodatetaan käyttäen lyhyttä, leveää silikageelikerrosta (n. 500 g) ja pestään 3 l:lla eetteriä. Suodos haihdutetaan alipaineessa ja kromatografoidaan silikageelillä (800 g) käyttäen eluointiin sykloheksaanin, etyyliasetaatin ja
 20 trietyyliamiinin seosta (4:1:0,1). 26,6 g (saanto 87 %) vaaleankellertäviä kiteitä, sp. 119-120 °C.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,36 (d, 6H, $C(CH_3)_2$), 3,16 (sept., 1H, CH), 6,65 (s, 1H, arom. H), 7,0-7,7 (m, 9H, arom. H), 10,1 (s, 1H, CHO)

25 MS: $C_{20}H_{18}FNO$ (307) m/e = 307 (M^+), 292, 77

Esimerkki 11.5. Vaihe Z1

3-[1-Fenyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli)-(E)-propanaali]

[Kaava XI, jossa R^2 = isopropyyli, R^3 = fenyyli, R^4
 30 = H, R^5 = p-fluorifenyyli]

Esimerkin 1.6 mukaisesti saadaan 2,4 g:sta esimerkin 11.4 mukaista aldehydiä 1,1 g reagoimatonta lähtöainetta ja 1,3 g tuotetta öljynä, joka kiteytyy hitaasti. Kvantitatiiviseen reaktioon voitaisiin päästä käyttämällä pidempää
 35 reaktioaikaa ja (tai) jonkin verran korkeampaa lämpötilaa.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,35$ (d, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3,16 (sept., 1H, CH), 6,05 (dd, $J=16$ Hz ja 7,6 Hz, 1H, $=\text{CH}$), 6,63 (s, 1H, arom. H), 7,0-7,5 (m, 9H, arom. H), 7,75 (d, $J=16$ Hz, 1H, $=\text{CH}$), 9,50 (d, $J=7,6$ Hz, 1H, CHO)

5 MS: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FNO}$ (333) DCI $m/e = 334,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$), 290,2
Esimerkki 11.6. Vaihe B1

5(RS)-Hydroksi-3-okso-7-[1-fenyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-eenihapon metyyliesteri

10 [Kaava XII, jossa $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{isopropyyli}$, $\text{R}^3 = \text{fenyyli}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^5 = \text{p-fluorifenyyli}$]

Esimerkin 1.7 mukaisesti saadaan 1,3 g:sta esimerkin 11.5 mukaista aldehydiä 1,4 g tuotetta (öljy).

MS: $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{FNO}_4$ (449) $m/e = 449$ (M^+), 432 (M^+-OH),
 15 373, 334, 290

Esimerkki 11.7 Vaihe B2

3(RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1-fenyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-eenihapon metyyliesteri

20 [Kaava I, jossa $\text{AB} = \text{trans-HC=CH}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{isopropyyli}$, $\text{R}^3 = \text{fenyyli}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^5 = \text{p-fluorifenyyli}$]

Esimerkin 1.8 mukaisesti saadaan 1,4 g:sta esimerkin 11.6 mukaista β -ketoesteriä 1,28 g tuotetta (sitkeää öljyä).

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): $\delta = 1,30$ (d+m, 7H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ja CH_2),
 25 1,57 (dt, 1H, CH_2), 2,03 (dd, 1H, CH_2), 2,18 (dd, 1H, CH_2),
 2,70 (s, leveä, 1H, OH), 3,09 (sept., 1H, CH), 3,27 (s, 3H, OCH_3), 3,45 (s, leveä, 1H, OH), 4,03 (m, 1H, CH), 4,34 (m, 1H, CH), 5,67 (dd, $J = 16$ ja 6 Hz, 1H, $=\text{CH}$), 6,50 (s, 1H, arom. H), 6,87-7,15 (m, 8H, $=\text{CH}$ ja 7 arom. H), 7,45 (dd,
 30 2H, arom. H).

MS: $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FNO}_4$ (451) $m/e = 451$ (M^+), 433 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$),
 334, 292, 290, 276

Esimerkki 12 Vaihe A8 (kaavio 1)

3(RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1-fenyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-eenihapon natriumsuola

- 5 [Kaava I, jossa AB = trans-HC=CH, $R^1 = \text{Na}$, $R^2 = \text{isopropyyli}$, $R^3 = \text{fenyyli}$, $R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{p-fluorifenyyli}$] saadaan esimerkin 11.7 mukaisesta tuotteesta esimerkin 2 mukaisesti.

Esimerkki 13 Vaihe A9 (kaavio 1)

- 10 3(RS),5(RS)-Dihydroksi-7-[1-fenyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-aanihapon metyyliesteri

- [Kaava I, jossa AB = $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{isopropyyli}$, $R^3 = \text{fenyyli}$, $R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{p-fluorifenyyli}$] saadaan esimerkin 11.7 mukaisesta tuotteesta esimerkin 3 mukaisesti.

- $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 270 MHz) $\delta = 1,03$ (dt, 1H, CH_2), 1,28-1,43 (m, osittain peittynyt, 1H, CH_2), 1,32 (d, 3H, CH_3), 1,33 (d, 3H, CH_3), 1,60-1,85 (m, 2H, CH_2), 1,94 (dd, 1H, CH_2), 2,12 (dd, 1H, CH_2), 2,90-3,02 (m, 1H, CH_2), 3,03-3,22 (m, 3H, CH_2 , CH, 1 OH), 3,24 (s, 3H, OCH_3), 3,43 (s, leveä, 1H, 1 OH), 3,75 (m, 1H, CH), 3,88 (m, 1H, CH), 6,58 (s, 1H, arom. H), 6,94 (AA'BB', 2H, arom. H), 7,03-7,15 (m, 5H, arom. H), 7,42 (AA'BB', 2H, arom. H)

- 25 MS: $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FNO}_4$ (453) FAB m/e = 454 ($\text{M} + \text{H}^+$), 292

Esimerkki 14 Vaihe A8 (kaavio 1)

3(RS),5(RS)-Dihydroksi-7-[1-fenyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-aanihapon natriumsuola

- 30 [Kaava I, jossa AB = $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, $R^1 = \text{Na}$, $R^2 = \text{isopropyyli}$, $R^3 = \text{fenyyli}$, $R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{p-fluorifenyyli}$] saadaan esimerkin 13 mukaisesta tuotteesta esimerkin 2 mukaisesti, sp. 230-233 °C (hajooa)

Esimerkki 15

- 35 3(RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1-isopropyyli-2-metyyli-4-

(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-eenihapon metyyliesterin synteesi

[Kaava I, jossa AB = trans-HC=CH, $R^1 = CH_3$, $R^2 = CH_3$, $R^3 =$ isopropyyli, $R^4 = H$, $R^5 = p$ -fluorifenyyli]

5 Esimerkki 15.1.

1-isopropyyli-2-metyyli-3-metoksikarbonyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrroli

[Kaava XVIII, jossa $R^2 = CH_3$, $R^3 =$ isopropyyli, $R^4 = H$, $R^5 = p$ -fluorifenyyli]

10 15 g (30 mmol) esimerkin 9.1 mukaista hydroksyyliamiinia suspendoidaan 500 ml:an metanolia, lisätään 3,6 g (60 mmol) isopropyyliamiinia ja sekoitetaan 2 tuntia lämpötilassa 40 °C ja 5 tuntia lämpötilassa 50 °C. Tällöin suspensio muuttuu kirkkaaksi liuokseksi. Liuotin poistetaan
15 tislamalla alipaineessa ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä käyttäen n-heksaanin ja dietyylieetterin seosta (4:1). 7,3 g hiukan punertavia kiteitä, sp. 97-99 °C.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,42$ (d, 6H, $C(CH_3)_2$, 2,53 (s, 3H, CH_3), 3,65 (s, 3H, OCH_3), 4,37 (sept., 1H, CH), 6,60
20 (s, 1H, arom. H), 6,80-7,46 (m, 4H, arom. H)

MS: $C_{16}H_{18}FNO_2$ (275,3) m/e = 275 (M^+), 244, 202, 201

Esimerkki 15.2 Vaihe D2 (kaavio 3)

[1-isopropyyli-2-metyyli-3-hydroksimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-3H-pyrroli]

25 [Kaava IV, jossa $R^2 = CH_3$, $R^3 =$ isopropyyli, $R^4 = H$, $R^5 = p$ -fluorifenyyli]

2,75 g:sta esimerkin 15.1 mukaista metyyliesteriä saadaan esimerkin 9.3 mukaisesti 1,6 g väritöntä öljyä.

MS: $C_{15}H_{18}FNO$ (247,3) m/e = 247 ($M^+ - OH$), 188

30 Esimerkki 15.3 Vaihe D3 (kaavio 3)

[1-isopropyyli-2-metyyli-4-(4-fluorifenyyli)]-1H-pyrroli-3-karboksialdehydi

[Kaava III, jossa $R^2 = CH_3$, $R^3 =$ isopropyyli, $R^4 = H$, $R^5 = p$ -fluorifenyyli]

35 Esimerkin 1.5 mukaisesti saadaan 1,5 g:sta esimerkin

15.2 mukaista alkoholia 1,3 g väritöntä öljyä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,43$ (d, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2,60 (s, 3H, CH_3), 4,30 (sept., 1H, CH), 6,68 (s, 1H, arom. H), 6,9-7,56 (m, 4H, arom. H), 9,92 (s, 1H, CHO)

5 MS: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FNO}$ (245) $m/e = 245$ (M^+), 202

Esimerkki 15.4. Vaihe Z1

3-[1-isopropyyli-2-metyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]-(E)-propenaali

[Kaava XI, jossa $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{isopropyyli}$, $\text{R}^4 = \text{H}$,
10 $\text{R}^5 = \text{p-fluorifenyyli}$]

Esimerkin 1.6 mukaisesti saadaan 1,3 g:sta esimerkin

15.3 mukaista aldehydiä 1,35 g värittömiä kiteitä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,47$ (d, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2,43 (s, 3H, CH_3), 4,42 (sept., 1H, CH), 6,20 (dd, $J=16$ ja 7,8 Hz, 1H, =CH), 6,72 (s, 1H, arom. H), 6,9-7,5 (m, 4H, arom. H),
15 7,50 (d, $J = 16$ Hz, 1H, =CH), 9,48 (d, 1H, CHO)

MS: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FNO}$ (271) $m/e = 271$ (M^+), 256, 242, 200

Esimerkki 15.5. Vaihe B1

5(RS)-Hydroksi-3-okso-7-[1-isopropyyli-2-metyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-eenihapon
20 metyyliesteri

[Kaava XII, jossa $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{isopropyyli}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^5 = \text{p-fluorifenyyli}$]

Esimerkin 1.7 mukaisesti saadaan 1,2 g:sta esimerkin

25 15.4 mukaista aldehydiä 1,42 g vaaleankellertävää öljyä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,44$ (d + peittynyt signaali, 8H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_2$), 1,58 (s, leveä, 1H, OH), 2,37 (s, 3H, CH_3), 3,58 (s, 2H, CH_2), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 4,35 (sept., 1H, CH), 6,02 (d, $J=16,0$ Hz, 1H, =CH), 6,27 (dd, $J=16,0$ ja
30 11,2 Hz, 1H, =CH), 6,67 (s, 1H, arom. H), 7,06 (AA'BB', 2H, arom. H), 7,28 (AA'BB', 2H, arom. H)

MS: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FNO}_4$ (387,4) $m/e = 387$ (M^+), 369, 272

Esimerkki 15.6. Vaihe B2

3(RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1-isopropyyli-2-metyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-eenihapon metyyliesteri

5 [Kaava I, jossa AB = trans-HC=CH, $R^1 = CH_3$, $R^2 = CH_3$, $R^3 =$ isopropyyli, $R^4 = H$, $R^5 = p$ -fluorifenyyli]

Esimerkin 1.8 mukaisesti saadaan 1,42 g:sta esimerkin 15.5 mukaista β -ketoesteriä 803 mg vaaleankellertävää öljyä.

1H -NMR C_6D_6 , 270 MHz): $\delta = 0,98$ (d, 6H, $C(CH_3)_2$),
 10 1,40 (dt, 1H, CH_2), 1,68 (dt, 1H, CH_2), 2,05 (s, 3H, CH_3),
 2,09 (dd, osittain peittynyt, 1H, CH_2), 2,27 (dd, 1H, CH_2),
 3,27 (s, 3H, OCH_3), 3,73 (sept., 1H, CH), 4,14 (m, 1H, CH),
 4,34 (m, 1H, CH), 5,72 (dd, $J=16,0$ ja $7,0$ Hz, 1H, =CH),
 6,50 (s, 1H, arom. H), 6,73 (d, $J=16,0$ Hz, 1H, =CH), 6,98
 15 (AA'BB', 2H, arom. H), 7,43 (AA'BB', 2H, arom. H)

MS: $C_{22}H_{28}FNO_4$ (389,5) m/e = 389 (M^+), 272, 230

Esimerkki 16 Vaihe A8 (kaavio 1)

3(RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1-isopropyyli-2-metyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-eenihapon
 20 natriumsuola

[Kaava I, jossa AB = trans-HC=CH, $R^1 = Na$, $R^2 = CH_3$, $R^3 =$ isopropyyli, $R^4 = H$, $R^5 = p$ -fluorifenyyli]
 saadaan esimerkin 15.6 mukaisesta tuotteesta esimerkin 4 mukaisesti.

25 Esimerkki 17 Vaihe A9 (kaavio 1)

3(RS),5(RS)-Dihydroksi-7-[1-isopropyyli-2-metyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-aanihapon metyyliesteri

[Kaava I, jossa AB = CH_2-CH_2 , $R^1 = CH_3$, $R^2 = CH_3$, $R^3 =$ isopropyyli, $R^4 = H$, $R^5 = p$ -fluorifenyyli]
 30 saadaan esimerkin 15.6 mukaisesta tuotteesta esimerkin 3 mukaisesti.

1H -NMR C_6D_6 , 270 MHz): $\delta = 1,02$ (2 x d, 6H, $C(CH_3)_2$),
 1,38 (dt, 2H, CH_2), 1,50-1,75 (m, 2H, CH_2), 1,97 (dd, 1H,
 35 CH_2), 2,10 (s, 3H, CH_3), 2,15 (dd, 1H, CH_2), 2,82 (m, 2H,

CH₂), 3,27 (s, 3H, OCH₃), 3,70 (m, 1H, CH), 3,78 (sept., 1H, CH), 3,93 (m, 1H, CH), 6,58 (s, 1H, arom. H), 6,98 (AA'BB', 2H, arom. H), 7,39 (AA'BB', 2H, arom. H)

MS: C₂₂H₃₀FNO₄ (391) DCI m/e = 392,2 (M + H⁺ =, 391
5 (M⁺), 360,2, 331,1, 230

Esimerkki 18 Vaihe A8 (kaavio 1)

3(RS),5(RS)-Dihydroksi-7-[1-isopropyyli-2-metyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-aanihapon
natriumsuola

10 [Kaava I, jossa AB = CH₂-CH₂, R¹ = ^{Na}CH₃, R² = CH₃, R³ = isopropyyli, R⁴ = H, R⁵ = p-fluorifenyyli]
saadaan esimerkin 17 metyyliesteristä esimerkin 4 mukaisesti.

Esimerkki 19

15 3(RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1-sykloheksyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]hept-6(E)-eenihapon metyyliesteri

[Kaava I, jossa AB = trans-HC=CH, R¹ = CH₃, R² = isopropyyli, R³ = sykloheksyyli, R⁴ = H, R⁵ = p-fluorifenyyli]
20 li]

Esimerkki 19.1

3-okso-4-metyylipentaanihappoanilidi

Liuosta, joka sisältää 47,4 g (0,3 mol) 3-okso-4-metyylipentaanihapon etyyliesteriä, 27,93 g (0,3 mol) aniliiniä ja 0,6 ml jääetikkaa 360 ml:ssa tolueenia, keitetään
25 4 tuntia vedenerottimessa refluksoiden. Jäähdytynyt reaktioseos pestään kahdesti 0,5 M vetykloridihapolla, sen jälkeen kahdesti kylläisellä natriumvetykarbonaattiliuoksella, sitten kylläisellä keittosuolaliuoksella, kuivataan ja
30 haihdutetaan alipaineessa. Jäännös kromatografoidaan 1 kg:lla silikageeliä käyttäen eluointiin tolueenin ja etyyliasetatin seosta (10:1). 40,5 g (saanto 66 %) vaaleanpunertavaa öljyä.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,2 (d, 6H), 2,8 (s, 2H), 3,65
35 (s, 2H), 7,0-7,75 (m, 5H), 9,1-9,4 (s, leveä, 1H)

MS: $C_{12}H_{15}NO_2$ (205) $m/e = 205$ (M^+), 93

Esimerkki 19.2.

3-sykloheksyyliamino-4-metyylipent-2(E)-eenihappo-anilidi (kaavio 4d)

5 Liuosta, joka sisältää 31,6 g (154 mmol) esimerkin 19.1 mukaista anilidiä, 30,55 g (308 mmol) sykloheksyyliamiinia, 1,5 ml jääetikkaa 750 ml:ssa tolueenia, keitetään 20 tuntia vedenerottimesa refluksoiden. Liuotin poistetaan alipaineessa ja jäännös sekoitetaan 150 ml:an di-isopropyylieetteriä, jolloin kiteytyminen tapahtuu. Kiintoaine poistetaan imusuodatuksen avulla ja pestään petrolieetterillä. 10 27,1 g väritöntä kiintoainetta, lisäksi emäliuoksesta 8,9 g (saanto 82 %). Sulamispiste ei ollut selvä (123-132 °C), mutta puhtaus oli NMR:n perusteella riittävä.

15 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,15$ (d, 6H), 1,0-2,1 (m, 10H), 2,7 (sept., 1H), 3,45 (m, 1H), 4,4 (s, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,9-7,6 (m, 5H), 9,5 (s, leveä, 1H)

MS: $C_{18}H_{26}N_2O$ (286) $m/e = 286$ (M^+), 194, 93

Esimerkki 19.3.

20 1-sykloheksyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrroli-3-karboksyylihappoanilidi

[Kaava XIX, jossa $R^2 =$ isopropyyli, $R^3 =$ sykloheksyyli, $R^{3'} =$ fenyyli, $R^4 = H$, $R^5 = p$ -fluorifenyyli]

Esimerkin 11.1 mukaisesti saadaan väritöntä kiintoainetta (saanto 52 %), sp. 215-216 °C (ei uudelleenkiteytetty). 25

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0,9$ -2,2 (d+m, 16H), 3,5-4,3 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,8-7,6 (m, 10H)

MS: $C_{29}H_{29}FN_2O$ (404) CI $m/e = 405$ ($M + H^+$), 312, 230

30 Esimerkki 19.4. Vaihe D4 (kaavio 3)

1-Sykloheksyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrroli-3-karboksyylihappo-N-metyylanilidi

[Kaava XX, jossa $R^2 =$ isopropyyli, $R^3 =$ sykloheksyyli, $R^{3'} =$ fenyyli, $R^4 = H$, $R^5 = p$ -fluorifenyyli]

35 Esimerkin 5.3 mukaisesti saadaan väritöntä hartsi-

maista kiintoainetta (saanto 98 %), joka kiteytyy seisoes-
saan pitkähkön ajan. Sp. 102-105 °C (ei uudelleenkiteytetty)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,35 (d, 3H), 1,50 (d, 3H), 1,1-
2,2 (m, 11H), 3,25 (s, leveä, 3H), 3,95 (m, 1H), 6,4-7,4
5 (m, 10H)

MS: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}$ (418) CI m/e = 419 ($\text{M} + \text{H}^+$), 312

Esimerkki 19.5 Vaihe D5 (kaavio 3)

1-Sykloheksyyli-2-isopropyyli-3-hydroksimetyyli-4-
(4-fluorifenyyli)-1H-pyrroli

10 [Kaava IV, jossa R^2 = isopropyyli, R^3 = sykloheksyy-
li, $\text{R}^{3'}$ = fenyyli, R^4 = H, R^5 = p-fluorifenyyli]

Esimerkin 5.4 mukaisesti saadaan väritöntä kiinto-
ainetta (saanto 67 %), sp. 114-116 °C (ei uudelleenkiteyt-
ty).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,37 (d, 6H), 1,2-2,1 (m, 10H),
3,30 (sept., 1H), 3,96 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 6,70 (s, 1H),
6,95 (m, 2H), 7,47 (m, 2H)

MS ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{FNO}$ (315) m/e = 315 (M^+), 300, 282, 200

Esimerkki 19.6 Vaihe D3 (kaavio 3)

20 [1-Sykloheksyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-
[1H-pyrroli-3-karbaldehydi]

[Kaava III, jossa R^2 = isopropyyli, R^3 = sykloheksyy-
li, R^4 = H, R^5 = p-fluorifenyyli]

25 Liuokseen, joka sisältää 12,9 g (110 mmol) N-metyyli-
morfoliini-N-oksidiä (97-%) 110 ml:ssa asetonia (kuivattu
kaliumkarbonaatilla), lisätään huoneen lämpötilassa 1,06 g
(1,1 mmol) tris(trifenyylifosfiini)rutenium(II)kloridia.
Sekoitetaan 20 min ja lisätään sen jälkeen tiputtamalla
liuos, joka sisältää 8,67 g (27,5 mmol) esimerkin 19.5
30 mukaista pyrrolialkoholilla 200 ml:ssa asetonia. Sekoitetaan
19 tuntia ilmalta suojattuna, suodatetaan reaktioseos käyt-
tään lyhyttä, paksua silikageelipylvästä (n. 500 ml silika-
geeliä) ja pestään pylväs hyvin eetterillä. Yhdistetyt suo-
dokset haihdutetaan. Saadaan 8,4 g (saanto 97 %) värittömiä
35 kiteitä, sp. 134-135 °C (ei uudelleenkiteytetty).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,45 (d, 6H), 1,1-2,2 (m, 10H), 3,55-4,35 (m+sept., 2H), 6,65 (s, 1H), 6,9-7,6 (m, 4H), 9,96 (s, 1H)

MS: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FNO}$ (313) m/e = 313 (M^+), 298, 231, 216

5 Esimerkki 19.7 Vaihe Z2

β -[1-Sykloheksyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-[1H-pyrrol-3-yyli]-(E)-akryylnitriili

[Kaava XVII, jossa R^2 = isopropyyli, R^3 = sykloheksyyli, R^4 = H, R^5 = p-fluorifenyyli]

10 Esimerkin 9.5 mukaisesti saadaan (saanto 96 %) vaaleankellertävää kiintoainetta, sp. 130-132 °C (ei uudelleenkiteytetty).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,40 (d, 6H), 1,2-2,1 (m, 10H), 3,30 (sept., 1H), 4,00 (m, 1H), 4,95 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,9-7,4 (m, 4H), 7,55 (d, 1H)

MS: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_2$ (336) m/e = 336 (M^+), 321, 239

Esimerkki 19.8 Vaihe Z3

3-[1-Sykloheksyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-[1H-pyrrol-3-yyli]-(E)-propenaali

20 [Kaava XI, jossa R^2 = isopropyyli, R^3 = sykloheksyyli, R^4 = H, R^5 = p-fluorifenyyli]

Esimerkin 9.5 mukaisesti saadaan (saanto 81 %) vaaleankellertäviä kiteitä, sp. 124 °C (ei uudelleenkiteytetty).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,46 (d, 6H), 1,3-2,2 (m, 10H), 3,50 (sept., 1H), 4,00 (m, 1H), 6,05 (dd, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,9-7,5 (m, 4H), 7,65 (d, 1H), 9,50 (d, 1H).

MS: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FNO}$ (339) m/e = 339 (M^+), 292, 214

Esimerkki 19.9 Vaihe B1

30 5(RS)-Hydroksi-3-okso-7-[1-sykloheksyyli-2-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-[1H-pyrrol-3-yyli]hept-(E)-eenihapon metyyliesteri

[Kaava XII, jossa R^1 = CH_3 , R^2 = isopropyyli, R^3 = sykloheksyyli, R^4 = H, R^5 = p-fluorifenyyli]

35 saadaan esimerkin 1.7 mukaisesti (saanto 82 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 1,35 (d, 6H), $\approx$ 1,3-2,3 (m, 10H), 2,35 (d, 1H), 2,65 (d, 2H), 3,30 (sept., 1H), 3,50 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 5,35 (dd, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,85-7,50 (m, 4H)

5 MS: $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FNO}_4$ (455) m/e = 455 (M^+), 437, 340, 296, 214

Esimerkki 19.10 Vaihe B2

3 (RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1-sykloheksyyli-2-isopropyli-4-(4-fluorifenyyli)-[1H-pyrrol-3-yyli]hept-(E)-eeniha-
10 pon metyyliesteri

[Kaava, jossa AB = trans-HC=CH, R^1 = CH_3 , R^2 = isopropyli, R^3 = sykloheksyyli, R^4 = H, R^5 = p-fluorifenyyli] saadaan esimerkin 1.8 mukaisesti.

Esimerkki 20 Vaihe A8 (kaavio 1)

15 3 (RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1-sykloheksyyli-2-isopropyli-4-(4-fluorifenyyli)-[1H-pyrrol-3-yyli]hept-(E)-eeniha-
pon natriumsuola

[Kaava, jossa AB = trans-HC=CH, R^1 = Na, R^2 = isopropyli, R^3 = sykloheksyyli, R^4 = H, R^5 = p-fluorifenyyli]
20 saadaan esimerkin 10 mukaisesti esimerkin 19.10 mukaisesta tuotteesta.

Esimerkki 21 Vaihe A9 (kaavio 1)

3 (RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1-sykloheksyyli-2-isopropyli-4-(4-fluorifenyyli)-[1H-pyrrol-3-yyli]hept-(E)-aaniha-
25 pon metyyliesteri

[Kaava, jossa AB = $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, R^1 = CH_3 , R^2 = isopropyli, R^3 = sykloheksyyli, R^4 = H, R^5 = p-fluorifenyyli] saadaan esimerkin 3 mukaisesti esimerkin 19.10 mukaisesta tuotteesta.

30 Esimerkki 22 Vaihe A8 (kaavio 1)

3 (RS),5(RS)-Dihydroksi-7-[1-sykloheksyyli-2-isopropyli-4-(4-fluorifenyyli)-[1H-pyrrol-3-yyli]hept-(E)-aaniha-
pon natriumsuola

[Kaava, jossa AB = $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, R^1 = Na, R^2 = isopropyli, R^3 = sykloheksyyli, R^4 = H, R^5 = p-fluorifenyyli]
35

saadaan esimerkin 2 mukaisesti esimerkin 21 mukaisesta tuotteesta.

Esimerkki 23

3(RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1,2-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-[1H-pyrrol-3-yyli]hept-(E)-eenihapon metyyliesterin synteesi

[Kaava, jossa AB = trans-HC=CH, $R^1 = CH_3$, $R^2 =$ isopropyyli, $R^3 =$ isopropyyli, $R^4 = H$, $R^5 =$ p-fluorifenyyli]

Esimerkki 23.1

3-isopropyyliamino-4-metyylipent-2(E)-eenihappoanilidi (kaavio 4d)

35,7 g (174 mmol) esimerkin 19.1 mukaista anilidiä ja 0,6 ml jääetikkaa liuotetaan 600 ml:an tolueenia. Vedeneroittimessa refluksoiden kiehuvaan seokseen lisätää hyvin hitaasti tiputtamalla 20,6 g (348 mmol) isopropyyliamiinia. 16 tuntia kestäneen refluksoinnin jälkeen haihdutettiin ja jäähdytettiin. Kiteinen tuote sekoitettiin di-isopropyyli-etteriin ja petrolieetterin seokseen (1:1). Kiintoaine poistettiin imusuodatuksen avulla ja pestiin petrolieetterillä. 27 g väritöntä kiintoainetta, sp. 151-153 °C. Emäliuoksesta eristettiin vielä 1,9 g, sp. 148-150 °C.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,1$ (d, 6H), 1,25 (d, 6H), 2,73 (sept., 1H), 3,8 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,9-7,6 (m, 5H), 9,1-9,6 (s, leveä, 1H)

MS: $C_{15}H_{22}N_2O$ (246) CI m/e = 247 ($M + H^+$), 154

Esimerkki 23.2

1,2-Di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrroli-3-karboksylihappoanilidi

[Kaava XIX, jossa $R^2 =$ isopropyyli, $R^3 =$ isopropyyli, $R^{3'} =$ fenyyli, $R^4 = H$, $R^5 =$ p-fluorifenyyli]

Esimerkin 11.1 mukaisesti saadaan (saanto 50 %) väritöntä kiintoainetta, sp. 131-133 °C (ei uudelleenki- teytetty)

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,45$ (d, 6H), 1,55 (d, 6H), 3,75 (sept., 1H), 4,60 (sept., 1H), 6,70 (s, 1H), 6,9-7,6 (m,

10H)

MS: $C_{23}H_{25}FN_2$ (364) $m/e = 364$ (M^+), 272, 230

Esimerkki 23.3 Vaihe D4 (kaavio 3)

1,2-Di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrroli-3-
5 karboksyylihappo-N-anilidi

[Kaava XX, jossa $R^2 =$ isopropyyli, $R^3 =$ isopropyyli, $R^{3'} =$ fenyyli, $R^4 = H$, $R^5 = p$ -fluorifenyyli]

Esimerkin 5.3 mukaisesti saadaan (saanto 73 %) öljyä.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,40$ (d, 12H), 3,23 (s + sept.,
10 4H), 4,40 (sept., 1H), 6,50 (s, 1H), 6,5-7,5 (m, 9H)

MS: $C_{24}H_{27}FN_2O$ (378) $m/e = 378$ (M^+), 272, 91

Esimerkki 23.4 Vaihe D5 (kaavio 3)

1,2-Di-isopropyyli-3-hydroksimetyyli-4-(4-fluori-
fenyyli)-1H-pyrroli

15 [Kaava IV, jossa $R^2 =$ isopropyyli, $R^3 =$ isopropyyli, $R^4 = H$, $R^5 = p$ -fluorifenyyli]

Esimerkin 5.4 mukaisesti saadaan (saanto 75 %) vaa-
leankellertävää öljyä, joka kiteytyy hitaasti.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,2-1,6$ (d, 12H), 2,35 (s, leveä,
20 1H), 3,33 (sept., 1H), 4,40 (s, 2H), 4,50 (sept., 1H), 6,70
(s, 1H), 6,8-7,65 (m, 4H)

MS: $C_{17}H_{22}FNO$ (275) $m/e = 275$ (M^+), 258, 242, 200

Esimerkki 23.5 Vaihe D3 (kaavio 3)

[1,2-Di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)]-1H-pyrroli-
25 3-karbaldehydi

[Kaava III jossa $R^2 =$ isopropyyli, $R^3 =$ isopropyyli, $R^4 = H$, $R^5 = p$ -fluorifenyyli]

Esimerkin 19.6 mukaisesti saadaan (saanto 87 %)
kellertävää öljyä.

30 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,43$ (d, 6H), 1,47 (d, 6H), 3,80
(sept., 1H), 4,57 (sept., 1H), 6,62 (s, 1H), 7,06 (m, 2H),
7,37 (m, 2H), 9,89 (s, 1H)

MS: $C_{17}H_{20}FNO$ (273) $m/e = 273$ (M^+), 258, 244

Esimerkki 23.6 Vaihe Z2

β -[1,2-Di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]-(E)-akryylnitriili

[Kaava XVII jossa R^2 = isopropyyli, R^3 = isopropyyli,
5 R^4 = H, R^5 = p-fluorifenyyli]

Esimerkin 9.5 mukaisesti saadaan (saanto 91 %) kiteitä, joiden sp. 121-123 °C (ei uudelleenkiteytetty).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,43 (2 x d, 12H), 3,30 (sept., 1H), 4,50 (sept., 1H), 4,93 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,9-7,4
10 (m, 4H), 7,53 (d, 1H)

MS: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{F}$ (296) m/e = 296 (M^+), 281, 256, 239

Esimerkki 23.7 Vaihe Z3

3-[1,2-Di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]-(E)-propenaali

[Kaava XI jossa R^2 = isopropyyli, R^3 = isopropyyli,
15 R^4 = H, R^5 = p-fluorifenyyli]

Esimerkin 9.5 mukaisesti saadaan (saanto 70 %) väritöntä kiintoainetta, sp. 119-121 °C (ei uudelleenkiteytetty).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,45 (2 x d, 12H), 3,45 (sept., 1H), 4,53 (sept., 1H), 6,00 (dd, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,9-7,5
20 (m, 4H), 7,63 (d, 1H), 9,45 (d, 1H)

MS: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FNO}$ (299) m/e = 299 (M^+), 256, 214

Esimerkki 23.8 Vaihe B1

5(RS)-Hydroksi-3-okso-7-[1,2-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]-hept-6(E)-eenihapon metyyliesteri

[Kaava XII, jossa R^1 = CH_3 , R^2 = isopropyyli, R^3 = isopropyyli, R^4 = H, R^5 = p-fluorifenyyli]

30 saadaan (saanto 80 %) esimerkin 1.7 mukaisesti esimerkin 23.7 mukaisesta tuotteesta.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 1,36 (d, 6H), 1,42 (d, 6H), 2,37 (d, 1H), 2,68 (m, 2H), 3,30 (sept., 1H), 3,48 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,44 (sept., 1H), 4,59 (m, 1H), 5,32 (dd,
35 1H), 6,62 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,30 (m, 2H)

MS: $C_{24}H_{30}FNO_4$ (415) $m/e = 415 (M^+)$, 397, 300, 256

Esimerkki 23.9 Vaihe B2

3(RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1,2-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]-hept-6(E)-eenihapon metyyliesteri

[Kaava I, jossa $AB = \text{trans-HC=CH}$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = \text{isopropyyli}$, $R^3 = \text{isopropyyli}$, $R^4 = H$, $R^5 = \text{p-fluorifenyyli}$] saadaan esimerkin 1.8 mukaisesti.

Esimerkki 24 Vaihe A8 (kaavio 1)

3(RS),5(SR)-Dihydroksi-7-[1,2-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]-hept-6(E)-eenihapon natriumsuola

[Kaava I, jossa $AB = \text{trans-HC=CH}$, $R^1 = Na$, $R^2 = \text{isopropyyli}$, $R^3 = \text{isopropyyli}$, $R^4 = H$, $R^5 = \text{p-fluorifenyyli}$] saadaan esimerkin 10 mukaisesti esimerkin 23.9 mukaisesta tuotteesta.

Esimerkki 25 Vaihe A9 (kaavio 1)

3(RS),5(RS)-Dihydroksi-7-[1,2-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]-heptaanihapon metyyliesteri

[Kaava I, jossa $AB = CH_2-CH_2$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = \text{isopropyyli}$, $R^3 = \text{isopropyyli}$, $R^4 = H$, $R^5 = \text{p-fluorifenyyli}$] saadaan esimerkin 3 mukaisesti esimerkin 23.9 mukaisesta tuotteesta.

Esimerkki 26 Vaihe A8 (kaavio 1)

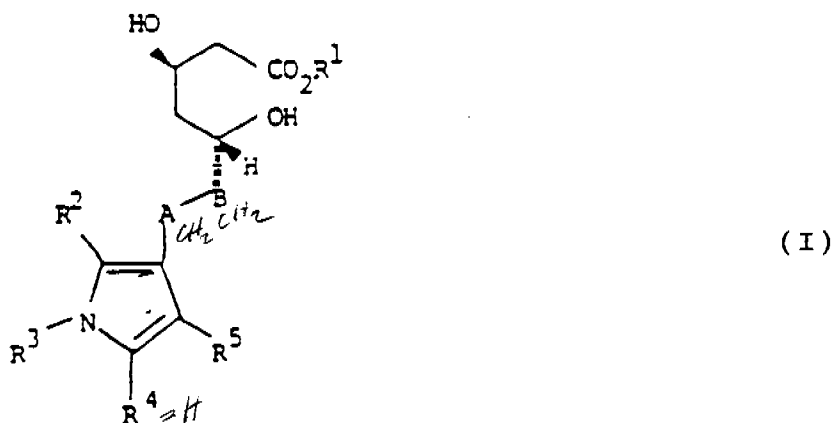
3(RS),5(RS)-Dihydroksi-7-[1,2-di-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-3-yyli]-heptaanihapon natriumsuola

[Kaava I, jossa $AB = CH_2-CH_2$, $R^1 = Na$, $R^2 = \text{isopropyyli}$, $R^3 = \text{isopropyyli}$, $R^4 = H$, $R^5 = \text{p-fluorifenyyli}$] saadaan esimerkin 2 mukaisesti esimerkin 25 mukaisesta tuotteesta.

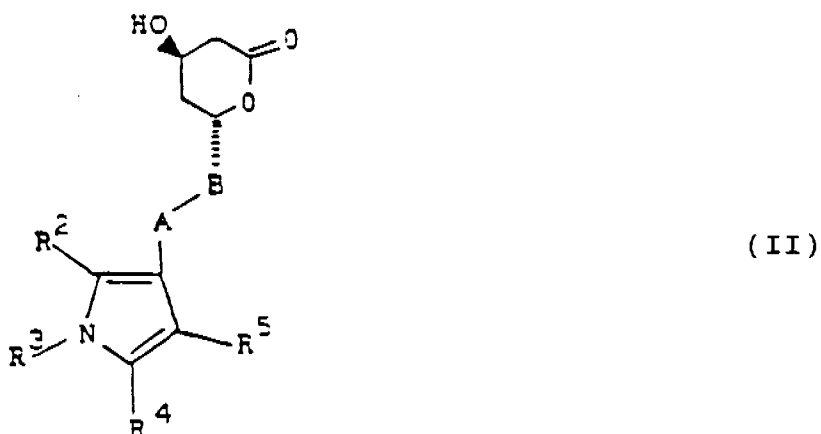
Patenttivaatimukset

Läyhtöala

1. Menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa 7-
[1H-pyrrol-3-yyli]-substitutoituja 3,5-dihydroksiheptaa-
5 nihappoja ja niiden johdannaisia, joilla on yleinen kaava
I,



sekä vastaavia δ -laktoneita, joilla on kaava II

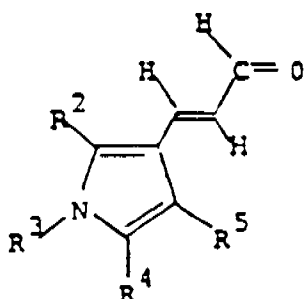


- jolloin kaavoissa A-B on etaanidiyyliryhmittymä
-CH₂-CH₂-, R¹ on (vety) tai farmakologisesti hyväksyttävä
alkali- tai maa-alkalimetallikationi, R² on isopropyyli,
30 R³ on fenyyli tai isopropyyli, R⁴ on vety, ja R⁵ on p-
fluorifenyyli, t u n n e t t u siitä, että

a) α,β -tyydyttämättömälle aldehydille, jolla on
kaava XI,

vaat. f

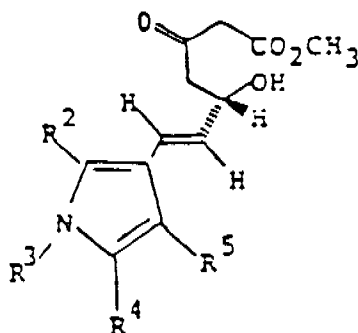
5



(XI)

10 suoritetaan aldolireaktio asetetikkahapon metyyliesterin
2-arvoisen anionin kanssa, jolloin syntyy kaavan XII muk-
ainen yhdiste,

15

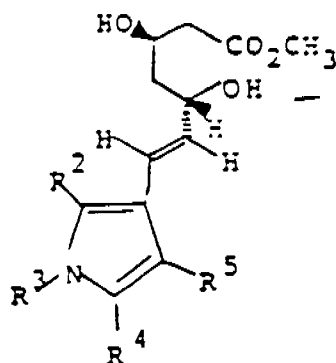


(XII)

20

b) kaavan XII mukaisen yhdisteen ketoryhmä pelkis-
tetään stereoselektiivisesti, jolloin saadaan yhdiste,
jolla on kaava I,

25



(I)

30

jossa ryhmillä R^2 - R^5 on annetut merkitykset, R^1 on metyy-
liryhmä ja A-B ryhmä $-\text{CH}=\text{CH}-$,

35

c) mahdollisesti saatu kaavan I mukainen yhdiste,
jossa R^1 on CH_3 -ryhmä ja A-B on $-\text{CH}=\text{CH}-$ ryhmä, muutetaan

yhdisteeksi I, jossa ryhmillä R^1 - R^5 on kaavan I yhteydessä annetut merkitykset ja A-B on $-\text{CH}=\text{CH}-$ ryhmä, ja

d) mahdollisesti saadussa kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa A-B on $-\text{CH}=\text{CH}-$, kaksoissidos hydrataan, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa A-B on $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, ja

e) mahdollisesti saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on H, muutetaan vettä lohkaisemalla laktoniksi, jolla on kaava II.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa A-B on $-\text{HC}=\text{CH}-$ tai $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R^1 on metyyli, etyyli tai natrium, ryhmät R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta 1) vety, 2) metyyli, etyyli, isopropyli, tert. butyyli, sykloheksyyli, 3) fenyyli, jolla voi olla 1-2 substituenttia, jotka ovat a) fluori, kloori, b) metyyli, tai vastaava δ -laktoni, jolla on yleinen kaava II.

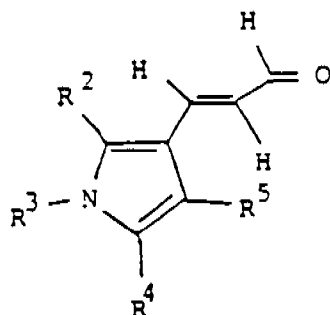
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa A-B on $\text{trans-HC}=\text{CH}-$, R^1 on metyyli, etyyli tai natrium, ryhmät R^2 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta isopropyli, p-fluorifenyyli tai p-fluori-m-metyylifenyyli, R^3 ja R^4 ovat toisistaan riippumatta vety, isopropyli, sykloheksyyli tai fenyyli, tai vastaava δ -laktoni, jolla on yleinen kaava II.

4. Menetelmä farmaseuttisen valmisteen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolla on kaava I tai II, muutetaan sopivaan antomuotoon.

5. α,β -tyydyttymättömiä aldehydejä, tunnettu ja siitä, että niillä on kaava XI,

PL 28
FI 59128

5

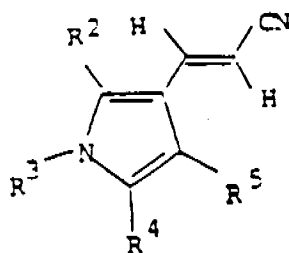


(XI)

10 jossa ryhmillä R², R³, R⁴ ja R⁵ on kaavan I yhteydessä annetut merkitykset.

6. Nitrilejä, tunnettua siitä, että niillä on kaava XVII,

15



(XVII)

20 jossa ryhmillä R², R³, R⁴ ja R⁵ on kaavan I yhteydessä annetut merkitykset.

TUTKIMUSRAPORTTI

KÄÄNNÄ!

