

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 843560 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **843560**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07C 59/42
C07C 69/732
C07D309/30**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **24.01.1984**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **11.09.1984**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **11.09.1984**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **24.01.1984 PCT/EP1984/000018**
Internationell ansökan - International
application

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

24.01.1983 US 460600

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sandoz AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Anderson, Paul Leroy, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

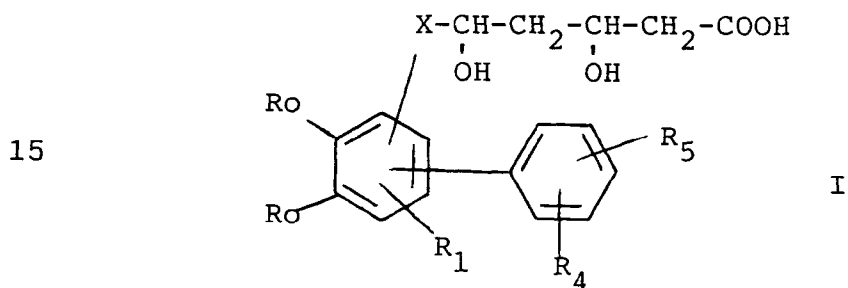
Mevalonolaktonin analogeja ja niiden johdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi, niitä sisältäviä farmaseuttisia yhdistelmiä ja niiden käyttö farmaseuttisina aineina.

Analoger av mevalonolaktoner och deras derivat, förfarande för deras framställning, dessa innehållande farmaceutiska föreningar och deras användning som farmaceutiska ämnen.

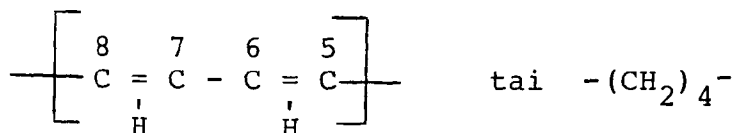
Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten mevalonolaktonianalogien valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten mevalonolaktonin naftaleeni- ja tetrahydronaftaleeni-analogien valmistamiseksi. Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia veren lipoproteiininiukkuuden ja valtimon hauraskovetustaudin vastaisina aineina.

Keksintö koskee erityisesti kaavan I mukaisia yhdisteitä



jossa kaavassa substituentit Ro yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on



25 R_1 on vety, C_{1-6} -alkyyli tai kloori, R_4 on fluori tai C_{1-4} -alkyyli, R_5 on vety tai C_{1-3} -alkyyli, X on vinyleeni tai etyleeni, sillä edellytyksellä että X ja substituentin R_4 sisältävä fenyyli-ryhmä ovat toisiinsa nähden orto-asemassa.

30 Menetelmä koskee vapaan hapon tai sen fysiologisesti hydrolysoituvan ja hyväksyttävän C_{1-4} -alkyyliesterin, δ -laktonin tai suolan valmistusta.

35 EP-hakemusjulkaisussa 11928 kuvataan 2-metyyli-naftaleeneja ja 2-metyyli-5,6,7,8-tetrahydronaftaleeneja, jotka vaikutustavoiltaan ovat samanlaisia kuin nyt kuvatut yhdisteet.

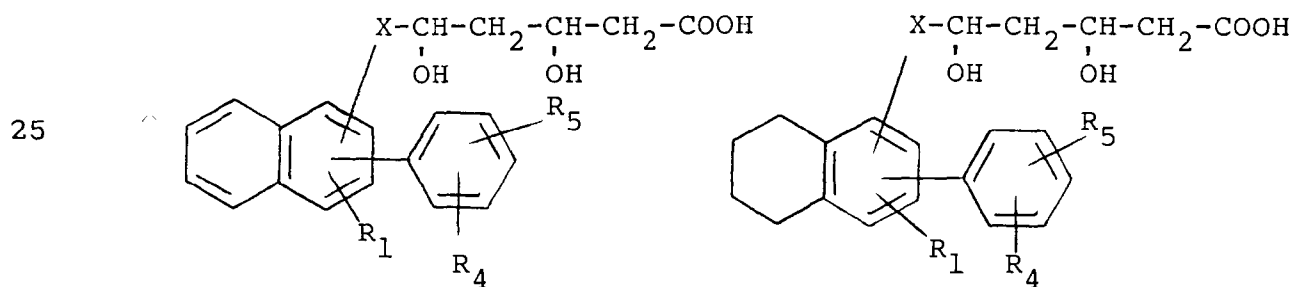
Termillä "fysiologisesti hydrolysoituva ja hyväksyttävä esteri" tarkoitetaan keksinnön mukaisen yhdisteen esteriä, jossa karboksyyli-ryhmä on esteröity ja joka hydrolysoituu fysiologisissa olosuhteissa, jolloin muodostuu alkoholia, joka itsekin on fysiologisesti hyväksyttävä, esim. toksiton toivottuina annosmäärinä.

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden suoloja esim. kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloja, ovat erityisesti niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat. Sellaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat esim. alkalimetallisuolat kuten natrium-, kaliumsuolat ja ammoniumsuolat.

-X-, R_1 ja R_4 :n sisältävä fenyyli- ja fenyylirengas ovat missä tahansa asemista 1-4 edellyttäen, että -X- ja R_4 :n sisältävä fenyyliryhmä ovat toisiinsa nähden orto-asemassa.

Viittausten kaavan I mukaisiin ja niiden alalajien yhdisteisiin katsotaan kattavan kaikki muodot ellei toisin ole mainittu.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan jakaa kahteen ryhmään, kaavojen IA ja IB mukaisiin yhdisteisiin:



joissa R_1 - R_5 , ja X ovat edellä määritellyt.

Kuten alan halkaisijalle on itsestään selvää, kussakin kaavan I mukaisessa yhdisteessä (ja jokaisessa sen alalajin ja piiriin sisältyvässä yhdisteessä) on ainakin kaksi asymmetriakeskusta ja näistä johtuen (esim. kaksi keskusta) kullakin yhdisteellä on neljä stereoisomeerimuotoa (enantiomeerejä) (kaksi rasemaattia tai diastereoiso-

meeriparia). Ensisijaisten yhdisteiden, joissa on ainoastaan kaksi sellaista asymmetriakeskusta, näistä neljästä stereoisomeeristä voidaan käyttää nimityksiä R,R; R,S; S,R; ja S,S-enantiomeerit, kaikkien neljän stereoisomeerin sisältyessä tämän keksinnön piiriin. Substituenttien luonteesta riippuen läsnä voi olla muita asymmetrisiä hiiliatomeja ja muodostuneet isomeerit ja niiden seokset muodostavat myöskin osan tästä keksinnöstä. Ensisijaisia ovat yhdisteet, joissa on ainoastaan kaksi asymmetriakeskusta (neljä mainittua stereoisomeeriä).

R_1 on ensisijaisesti R_1' , jossa R_1' on vety tai C_{1-6} -alkyyli, jossa ei ole asymmetristä hiiliatomia tai kloori, ensisijaisemmin R_1'' , joka R_1'' on vety tai C_{1-3} -alkyyli ja ensisijaisimmin R_1''' , joka R_1''' on vety, C_{1-2} -alkyyli tai isopropyyli.

Ensisijaisesti R_1 (R_1' jne.), ollessaan muu kuin vety, on ryhmien IAa2, IAb2, IBa2 ja IBb2 yhdisteissä 3-asemassa ja

alkyyli kuten R_4 on ensisijaisesti C_{1-3} - tai n-, i- tai t-butyli.

R_4 on ensisijaisesti R_4' , joka R_4' on C_{1-3} -alkyyli, fluori, ensisijaisemmin R_4'' , joka R_4'' on, metyyli, tai fuori ja ensisijaisemmin R_4''' , joka R_4''' on vety tai fluori, erityisesti vety tai 4-fluori ja erityisimmin 4-fluori.

R_5 on ensisijaisesti R_5' , joka R_5' on vety tai C_{1-2} -alkyyli, ensisijaisemmin R_5'' , joka R_5'' on vety tai metyyli, ja ensisijaisimmin vety.

R_{5a} on ensisijaisesti R_{5a}' , joka R_{5a}' on vety tai metyyli ja ensisijaisimmin vety.

Ensisijaisesti, kun R_4 (R_4' , R_4'' jne.) on muu kuin vety ja R_5 (R_5' , R_5'' jne.) ja R_{5a} (R_{5a}' jne.) ovat molemmat vetyjä, R_4 (R_4' jne.) on meta- tai para-asemassa, ensisijaisemmin para-asemassa.

Ensisijaisesti, kun sekä R_4 (R_4' , R_4'' jne.) että R_5

(R_5' , R_5'' jne.) ovat muita kuin vetyjä ja R_{5a} (R_{5a}' jne.) on vety, ainakin toinen R_4 :sta (R_4' jne.) ja R_5 :stä (R_5' jne.) on meta- tai para-asemassa (ensisijaisemmin kumpikin) ja enintään toinen niistä on ryhmän jäsen, joka on t-butyylili,
 5 ensisijaisemmin R_4 (R_4' jne.) ja R_5 (R_5' jne.) eivät ole toisiinsa nähden orto-asemassa kun kumpikaan niistä ei ole ryhmän jäsen, jonka muodostavat metyyli, fluori ja kloori.

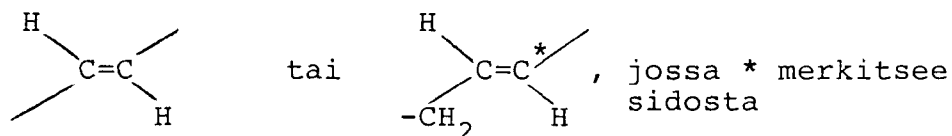
Ensisijaisesti, kun R_4 (R_4' jne.), R_5 (R_5' jne.) ja R_{5a} (R_{5a}' jne.) kukin on muu kuin vety, ainakin kaksi niistä
 10 tä (ensisijaisemmin kaikki kolme) on meta- tai para-asemissa ja enintään yksi niistä on ryhmän jäsen, jonka muodostavat t-butyylili, ensisijaisemmin mitkään kaksi niistä eivät ole toisiinsa nähden orto-asemassa ellei ainakin yksi jäsen kustakin toisiinsa nähden orto-asemassa olevista
 15 substituenttipareista ole ryhmän jäsen, jonka muodostavat metyyli, metoksi, fluori ja kloori.

Sikäli kun kyseessä ovat ryhmien IAa ja IBa yhdisteet ja kukin niiden alaryhmistä, erytro-isomeerit ovat ensisijaisia treo-isomeereihin nähden, rytro'n ja treo'n
 20 viitatessa 3- ja 5-asemissa olevien hydroksiryhmien suhteellisiin asemiin (kaavaan II ja IIa mukaisessa ryhmässä).

Kuten muuten identtisten kaavan I mukaisten yhdisteiden yhteydessä vapaat happo-, suola- ja esterimuodot
 25 ovat yleensä ensisijaisia laktonimuotoihin nähden.

Trans-laktonit ovat yleensä ensisijaisia cis-laktoneihin nähden, cis- ja trans-muotojen viitatessa R_6 :n ja kaavan IIb mukaisen ryhmän 6-asemassa olevan vetyatomien suhteellisiin asemiin.

30 Kaavan I mukaisten yhdisteiden ensisijaisia stereoisomeerejä, joissa on ainoastaan kaksi asymmetria-keskusta, joissa X on suora sidos,

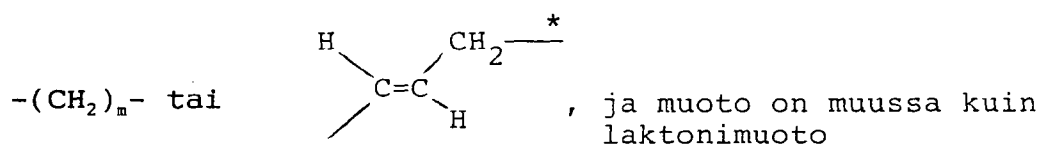


5

sivuketjuun ja muoto on muu kuin laktonimuoto, ovat 3R,5S- ja 3R,5R-isomeerit ja rasemaatti, jonka rakenneosana kumpikin ovat, se on 3R,5S,-3S,5R (erythro)- ja 3R,5R-3S,5S (treo)-rasemaatit, 3R,5S-isomeerin ja rasemaatin, jonka rakenneosana se on, ollessa ensisijaisemman ja 3R,5S-isomeerin ollessa ensisijaisimman.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden ensisijaisia stereoisomeerejä, joissa on ainoastaan kaksi asymmetria-keskusta, joissa X on

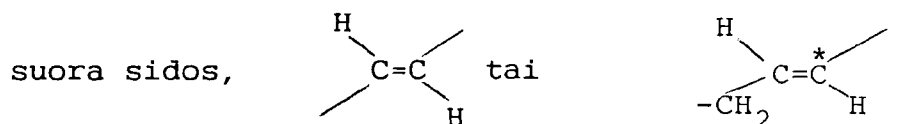
15



ovat 3R,5R- ja 3R,5S-isomeerit ja rasemaatti, jonka rakenneosana kumpikin on, so. 3R,5R-3S,5S (erythro)- ja 3R,5S-3S,5R (treo)-rasemaatit, 3R,5R-isomeerin ja rasemaatin, jonka rakenneosana se on, ollessa ensisijaisemman ja 3R,5R-isomeerin ollessa ensisijaisimman.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden ensisijaisia stereoisomeerejä, joissa on ainoastaan kaksi asymmetriakeskusta, joissa X on

30



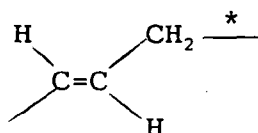
35

jossa * merkitsee sidosta sivuketjuun ovat 4R,6S- ja 4R,6R-isomeerit ja rasemaatti, jonka rakenneosana kumpikin on so. 4R,6S-4S,6R (trans-laktoni)- ja 4R,6R-4S,6S (cis-laktoni)-rasemaatit, 4R,6S-isomeerin ja rasemaatin, jonka

rakenneosana se on, ollessa ensisijaisimman.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden ensisijaisia stereo-
isomeerejä, joissa on ainoastaan kaksi asymmetria-keskus-
ta, joissa X on $-(CH_2)_m-$ tai

5



10 ovat 4R,6R- ja 4R,6S-isomeerit ja rasemaatti, jonka raken-
neosana kukin on, so. 4R,6R-4S,6S (trans-laktoni)- ja
4R,6S-4S,6R (cis-laktoni)-rasemaatit, 4R,6R-isomeerin ja
rasemaatin, jonka rakenneosana se on, ollessa ensijaisem-
pia ja 4R,6R-isomeerin ollessa ensisijaisimman.

15 Edellä olevissa neljässä kappaleessa esitetyt en-
sisijaisuudet pätevät myös kaavan I mukaisten yhdisteiden
osalta, joissa on useampia kuin kaksi asymmetria-keskusta
ja edustavat mainittujen asemien ensisijaisia konfiguraa-
tioita.

20 Jokainen edellä olevissa neljässä kappaleessa esi-
tetyistä ensisijaisuuksista pätee ei ainoastaan kaavan I
mukaisiin yhdisteisiin, vaan myös kaavojen IA ja IB mukai-
siin yhdisteisiin ja ryhmien IAa, IAb, IBa, IBb, IAa1,
IAa2, IAa3, IAb1, IAb2, IAb3, IBa1, IBa2, IBa3, IBb1, IBb2
25 ja IBb3 samoin kuin jokaisen muun niiden alempien esitetyn
alaryhmän yhdisteisiin, esim. ryhmiin (i) ja niin edelleen
ellei toisin ole mainittu. Kun johon ensisijaisuuteen si-
sältyy muuttuja, tuon muuttujan ensisijaiset merkitykset
pätevät kyseisin ensisijaisuuden osalta, ellei toisin ole
30 mainittu.

Ensisijaisia kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmiä
ovat yhdisteet

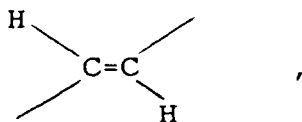
(i) ryhmästä IAa1, joissa R_1 on R_1' , R_2 on R_2' , R_3 on
 R_3' , R_4 on R_4' , R_5 on R_5' , R_{5a} on R_{5a}' , ja X on X' ;

35 (ii) yhdisteistä (i), joissa $R_2':n$ ja $R_3':n$ ollessa

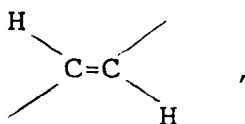
kummankin muu kuin vety, ainakin toinen niistä on 6- tai 7-asemassa, R_4' :n ja R_5' :n ollessa kummankin muu kuin vety ja R_{5a}' on vety, ainakin yksi ryhmistä R_4' , R_5' ja R_{5a}' on meta- tai para-asemassa ja kunkin ryhmistä R_4' , R_5' , ja R_{5a}' ollessa muu kuin vety, ainakin kaksi niistä on meta- tai para-asemissa;

(iii)-(iv) yhdisteistä (i) ja (ii);

(v)-(vi) yhdisteistä (i) ja (ii), joissa R_1 on R_1'' , R_2 on R_2'' , R_3 on R_3'' , R_4 on R_4'' , R_5 on R_5'' , R_{5a} on vety, ja X on



(vii) yhdisteistä (i), joissa R_1 on R_1''' , R_2 on vety, R_3 on vety, R_4 on R_4''' , R_5 on vety, R_{5a} on vety, ja X on



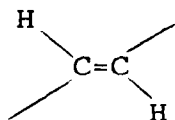
(viii)-(xiii) yhdisteistä (i)-(vi), joissa jokainen suolamuoto on ensisijaisesti natrium-, kalium- tai ammonium-, erityisesti natriumsuolamuoto;

(xiv) ryhmästä IAbl, joissa R_1 on R_1' , R_2 on R_2' , R_3 on R_3' , R_4 on R_4' , R_5 on R_5' , R_{5a} on R_{5a}' , ja X on X' ;

(xv) yhdisteistä (xiv), joissa R_2' :n ja R_3' :n kummankin ollessa muu kuin vety, ainakin toinen niistä on 6- tai 7-asemassa, R_4' :n ja R_5' :n ollessa kummankin muu kuin vety ja R_{5a}' on vety, ainakin toinen R_4' :sta ja R_5' :sta on meta- tai para-asemassa; ja R_4' :n, R_5 ja R_{5a}' :n ollessa kunkin muu kuin vety, ainakin kaksi niistä on meta- tai para-asemissa;

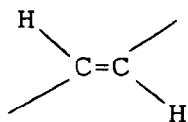
(xiv)-(xvii) yhdisteistä (xiv) ja (xv),
 (xviii)-(xix) yhdisteistä (xiv) ja (xv), joissa R_1
 on R_1'' , R_2 on R_2'' , R_3 on R_3'' , R_4 on R_4'' , R_5 on R_5'' , R_{5a} on ve-
 ty, ja X on

5



10 (xx) yhdisteistä (xiv), joissa R_1 on R_1''' , R_2 on
 vety, R_3 on vety, R_4 on R_4''' , R_5 on vety, R_{5a} on vety, ja X
 on

15



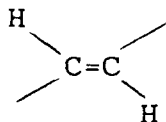
(xxi) ryhmästä IBal, joissa R_1 on R_1' , R_4 on R_4' , R_5
 on R_5' , R_{5a} on R_{5a}' , ja X on X' ;

20 (xxii) yhdisteistä (xxi), joissa R_4' :n ja R_5' :n ol-
 lessa kumpikin muu kuin vety ja R_{5a}' on vety, ainakin toi-
 nen R_4' :stä ja R_5' :stä on meta- tai para-asemassa ja kun
 R_4' , R_5' ja R_{5a}' kukin on muu kuin vety, ainakin kaksi niis-
 tä on meta- tai para-asemissa;

25 (xxiii)-(xxiv) yhdisteistä (xxi) ja (xxii), joissa
 R_6 on R_6'' , erityisesti vety;

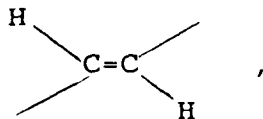
(xxv)-(xxvi) yhdisteistä (xxi) ja (xxii), joissa R_1
 on R_1'' , R_4 on R_4'' , R_5 on R_5'' , R_{5a} on vety, ja X on

30



(xxvii) yhdisteistä (xxi), joissa R_1 on R_1''' , R_4 on
 R_4''' , R_5 on vety, R_{5a} on vety, ja X on

35



5

(xxviii)-(xxiii) yhdisteistä (xxi)-(xxvi), joissa kukin suolamuoto on ensisijaisesti natrium-, kalium- tai ammonium-, erityisesti natriumsuolamuoto;

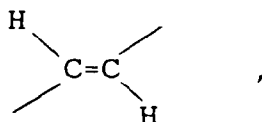
(xxxiv) ryhmästä IBbl, joissa R_1 on R_1' , R_4 on R_4' , R_5 on R_5' , R_{5a} on R_{5a}' , ja X on X' ;

(xxxv) yhdisteistä (xxxiv), joissa R_4' :n ja R_5' :n ollessa kumpikin muu kuin vety ja R_{5a}' on vety, ainakin toinen R_4' :sta ja R_5' :sta on meta- tai para-asemassa ja R_4' :n, R_5' :n ja R_{5a}' :n ollessa kukin muu kuin vety, ainakin kaksi niistä on meta- tai para-asemissa;

(xxxvi)-(xxxvii) yhdisteistä (xxxiv) ja (xxxv), joissa R_6 on R_6'' , erityisesti vety;

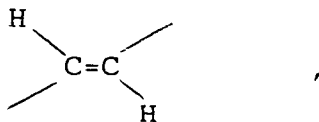
(xxxviii)-(xxxix) yhdisteistä (xxxiv) ja (xxxv), joissa R_1 on R_1'' , R_4 on R_4'' , R_5 on R_5'' , R_{5a} on vety, ja X on

20



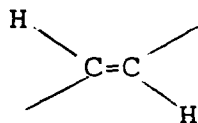
(xl) yhdisteistä (xxxiv), joissa R_1 on R_1''' , R_4 on R_4''' , R_5 on vety, R_{5a} on vety, R_6 on vety ja X on

30



(xli)-(lxvi) yhdisteistä (i)-(xiii) ja (xxi)-(xxxiii), joissa 3- ja 5-asemissa olevat hydroksiryhmät (kaavan IIa ryhmässä) ovat erythro-konfiguraation mukaiset;

(lxvii)-(xcii), yhdisteiden (xli)-(lxvi) 3R,5S-entiomeerit, joissa X on



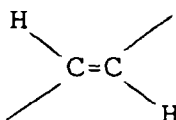
ja näiden ryhmien

5

yhdisteiden 3R,5R-enantiomeerit, joissa X on $-(CH_2)_m-$;

(xciii)-(cvi) yhdisteistä (xiv)-(xx) ja (xxxiv)-(xl), joissa laktonirenkaan hydroksiryhmä on trans-asemassa X:ään nähden (trans-laktonit) ja

10 (cvii)-(cxx), yhdisteiden (xciii)-(cvi) 4R,6S-enantiomeerit, joissa X on



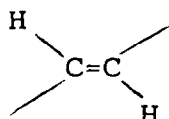
ja näiden ryhmien

15

joissa X on $-(CH_2)_m-$.

Ryhmien (xli)-lxvi) piiriin sisältyvät yhdisteiden, joissa X on

20



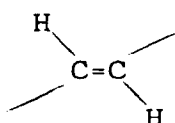
3R,5S,-3S,5R-rasemaatti ja

25

3R,5S- ja 3S,5R-enantiomeerit (3S,5R-enantiomeerin ollessa vähiten suositeltava) ja yhdisteiden, joissa X on $-(CH_2)_m-$, 3R,5R-3S,5S rasemaatti ja 3R,5R- ja 3S,5S-enantiomeerit (3S,5S-enantiomeerin ollessa vähiten suositeltava).

30

Ryhmien (xciii)-(cvi) piiriin sisältyvät yhdisteiden, joissa X on



4R,6S-4S,6R-rasemaatti ja

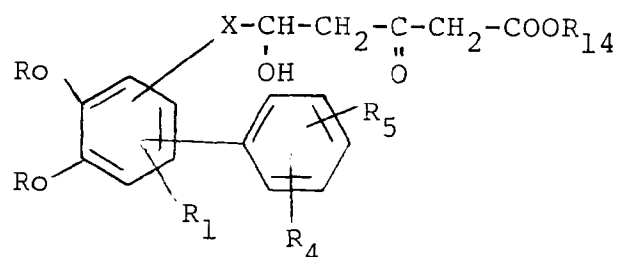
35

4R,6S- ja 4S,6R-enantiomeerit (4S,6R-enantiomeerin ollessa vähiten suositeltava) ja yhdisteiden, joissa X on $-(CH_2)_m-$, 4R,6R,-4S,6S-rasemaatti ja 4R,6R- ja 4S,6S-enantiomeerit (4S,6S-enantiomeerin ollessa vähiten suositeltava).

Sikäli kun kyseessä ovat ryhmät IAa2, IAb2, IBb2, IAa3, IAb34, IBa3 ja IBb3, ensisijaisia alaryhmiä ovat ryhmät, jotka vastaavat ryhmiä (i)-(cxx). Kuten ilmeistä onkin, ensisijaisia ryhmien IA2 ja IAa3 yhdisteiden ryhmiä ovat ryhmät, jotka vastaavat ryhmiä (i)-(xiii), (xli)-(liii) ja (lxvii)-(lxxix), ryhmien IAb2 ja IAb3 yhdisteiden ensisijaisia ryhmiä ovat ryhmät, jotka vastaavat ryhmiä (xiv)-(xx), (xciii)-(xcix) ja (cvii)-(cxiii), ensisijaisia ryhmien IBa2 ja IBa3 yhdisteiden ryhmiä ovat ryhmät, jotka vastaavat ryhmiä (xxi)-(xxxiii), (liv)-(lxvi) ja (lxxx)-(xcii) ja ensisijaisia ryhmien IBb2 ja IBb3 yhdisteiden ryhmiä ovat ryhmät, jotka vastaavat ryhmiä (xxxiv)-(xl), (c)-(cvi) ja (cxiv)-(cxx). Tavallaan nämä lisäryhmät on ilmaistu tässä kokonaisuudessaan.

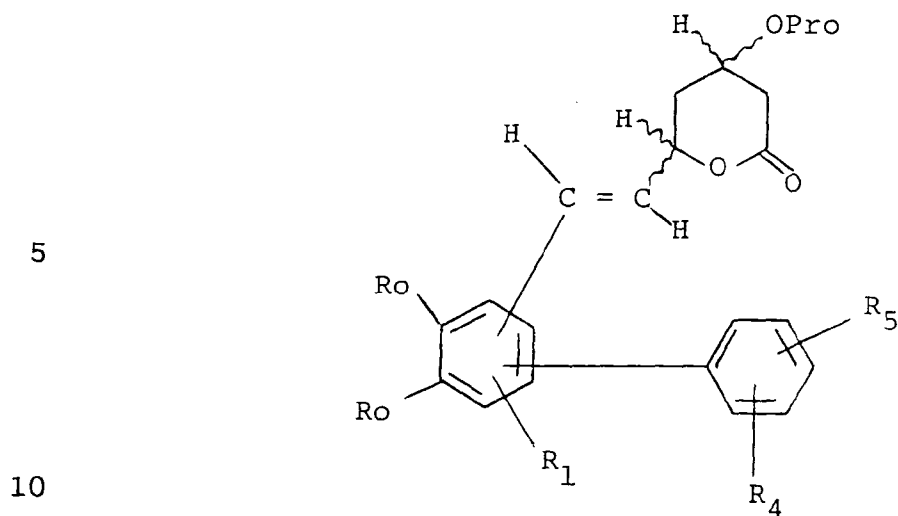
Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että

a) yhdiste, jonka kaava on



jossa Ro, R₁, R₄, R₅ ja X tarkoittavat samaa kuin edellä ja R₁₄ on C₁₋₄-alkyyli pelkistetään tai

b) kun X on vinyleeni, yhdisteestä, jonka kaava on



jossa R_o , R_1 , R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Pro on silyylipitoinen suojaryhmä, poistetaan suojaryhmä lohkaisemalla lievissä olosuhteissa inertissä orgaanisessa väliaineessa; ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste, joka on fysiologisesti hydrolysoituvan esterin tai laktonin muodossa, hydrolysoidaan ja/tai kaavan I mukainen vapaa happo esteröidään tai laktonoidaan tai muutetaan suolaksi.

On helposti ymmärrettävissä, että kaavan I mukais-
ten yhdisteiden eri muotoja voidaan muuttaa toisikseen.

Saadut yhdisteet voidaan hydrolysoida vapaiksi happomuodoiksi ja vapaat happomuodot voidaan esteröidä tai laktonoida haluttujen lopputuotteiden valmistamiseksi. Keksintöön sisältyy täten myös menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, johon menetelmään sisältyy kaavan I mukaisen yhdisteen hydrolysointi esterin tai laktonin muodossa tai kaavan I mukaisen yhdisteen esteröinti tai laktonointi vapaan hapon muodossa ja kun läsnä on vapaa karboksyyli-ryhmä, saadun yhdisteen talteenotto vapaana happomuotona tai suolan muodossa.

Ellei toisin ole mainittu, reaktiot suoritetaan tavalla, joka on tavanomainen kyseisen reaktiotyyppin yhteydessä. Moolisuhteet ja reaktioajat ovat tavanomaisia

eivätkä ole kriittisen tarkkoja ja ne valitaan periaatteiden mukaisesti, jotka ovat alalla vakiintuneita käytettyjen reagenssien ja olosuhteiden perusteella.

5 Liuottimiksi, pelkkinä tai seoksina, valitaan tavallisesti liuottimia, jotka säilyvät neutraaleina ja nesteinä kyseisen reaktion aikana.

10 Esimerkkejä neutraaleista atmosfääreistä ovat hiilidioksidi (eräissä reaktioissa) ja tavallisemmin typpi tai jalokaasu, typen ollessa ensisijainen. Useimmat reaktiot, joiden yhteydessä neutraalin atmosfäärin käyttöä ei ole mainittu, suoritetaan mukavuussystä sellaisissa olosuhteissa.

15 Kohdan a) mukainen pelkistys suoritetaan ensisijaisesti käyttämällä lievää pelkistysainetta kuten natriumboorihydridiä tai t-butyylimiinin ja boraanin kompleksia neutraalissa orgaanisessa liuottimessa kuten alemmassa alkanolissa, ensisijaisesti etanolissa, mukavuussyistä lämpötilan ollessa välillä $-10 - +30^{\circ}\text{C}$, neutraalissa atmosfäärissä.

20 Seurauksena optisesti puhtaan lähtöaineen käytöstä saadaan ainoastaan kahta muodostuneen lopputuotteen optista isomeeriä (diastereoisomeerejä). Kuitenkin, haluttaessa stereospesifisyyttä, suositeltavaa on käyttää stereoselektiivistä pelkistystä, jotta saataisiin valmistetuksi mahdollisimman paljon erythro-stereoisomeerien seosta (rasemaattia), jossa ensisijainen stereoisomeeri (kuten edellä on esitetty) on rakenneosana. Stereoselektiivinen pelkistys suoritetaan kolmessa vaiheessa. Esimerkiksi ensimmäisessä vaiheessa kaavan V mukaista ketoesteriä käsitellään tri(primäärisen tai sekundäärisen C_{2-4} -alkyyli)boraanin, ensisijaisesti tri-n-butyyliboraanin ja ilman kanssa kompleksin muodostamiseksi. Sopiva reaktiolämpötila on välillä $0-50^{\circ}\text{C}$, ensisijaisesti $20-30^{\circ}\text{C}$. Ensimmäinen vaihe suoritetaan kuivassa neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, ensisijaisesti eetteriliuottimessa kuten tetrahydrofu-

35

raanissa, dietyylieetterissä, 1,2-dimetoksietaanissa tai
 1,2-dietoksietaanissa, tetrahydrofuraanin ollessa ensi-
 sijaisin liuotin. Toisessa vaiheessa esimerkiksi kompleksi
 pelkistetään natriumboorihydridillä, ensisijaisesti samas-
 5 sa liuottimessa, jota on käytetty ensimmäisessä vaiheessa
 -80 - -40°C:ssa, ensisijaisesti -80 - -70°C:ssa. Kolman-
 nessa vaiheessa toisen vaiheen tuotetta käsitellään esi-
 merkiksi vesipitoisen, esim. 30-%:isen H_2O_2 :n kanssa ja
 puskurin vesiliuoksen, ensisijaisesti fosfaattipuskurin
 10 kanssa pH:n pitämiseksi välillä 7,0 - 7,2 ja alemman alka-
 nolin, ensisijaisesti metanolin kanssa. H_2O_2 :ta on läsnä
 mooleina suuri ylimäärä, esim. 50-70 moolia yhdisteen VI
 moolia kohden. Reagenssit lisätään vaiheesta 2 saatuun
 seokseen hitaasti esim. -80 - -40°C:ssa, ensisijaisesti
 15 -80 - -70°C:ssa, lämmittämällä sen jälkeen 20-30°C:seen.

Hydrolyysi suoritetaan sellaisissa reaktioissa ta-
 vanomaiseen tapaan, esim. käyttämällä epäorgaanista hyd-
 roksidia kuten NaOH:a tai KOH:a, tekemällä haluttaessa sen
 jälkeen happameksi vapaan happomuodon saamiseksi. Sopivia
 20 liuottimia ovat veden ja veden kanssa sekoittuvien liuot-
 timien kuten alempien alkanolien, esim. metanolin tai eta-
 nolin seokset ja reaktio tapahtuu mukavasti lämpötilojen
 ollessa 20°C:n ja kiehumislämpötilan välillä, en-
 sisijaisesti ei yli 80°C, ensisijaisesti 20-30°C. Halut-
 taessa ottaa yhdiste talteen suolan muodossa, joka vastaa
 25 käytetyn hydroksidin kationia, silloin jälkimmäistä voi-
 daan käyttää hieman vähemmän kuin ekvivalenttimäärin. Koh-
 dassa b) R_{12} on tarkoituksenmukaisuussyistä sama kuin R_{15} ,
 esim. C_{1-3} -alkyyli, erityisesti C_{1-2} -alkyyli, ensisijaisesti
 30 metyyli. Kohdan e) mukainen laktonointi suoritetaan taval-
 liseen tapaan esim. lämmittämällä vastaavaa happoa kuivas-
 sa neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, esim. hiilive-
 dyssä kuten bentseenissä, tolueenissa tai ksyleenissä tai
 niiden seoksissa, ensisijaisesti lämpötilojen ollessa
 35 75°C:n ja kiehumislämpötilan välillä, joskin suositelta-

vimmin ei korkeampi kuin 150°C.

Kuten alan asiantuntijoille on ilmeisen selvää, raseemisesta treo-3,5-dihydroksikarboksyylihaposta muodostuu raseemista cis-laktonia ja raseemisesta erytro-3,5-dihydroksikarboksyylihaposta muodostuu raseemista trans-laktonia. Käytettäessä treo- ja erytro-3,5-dikarboksyylihapon seosta, muodostuu cis- ja trans-laktonien seosta (kaikkia neljää mahdollista diastereoisomeeriä). Samalla tavalla käytettäessä 3,5-dihydroksikarboksyylihapon yhtä enantiomeeriä, saadaan yhtä laktonin enantiomeeriä. Esimerkiksi laktonoitaessa 3R,5S-erytro-dihydroksikarboksyylihappoa saadaan 4R,6S-laktonia.

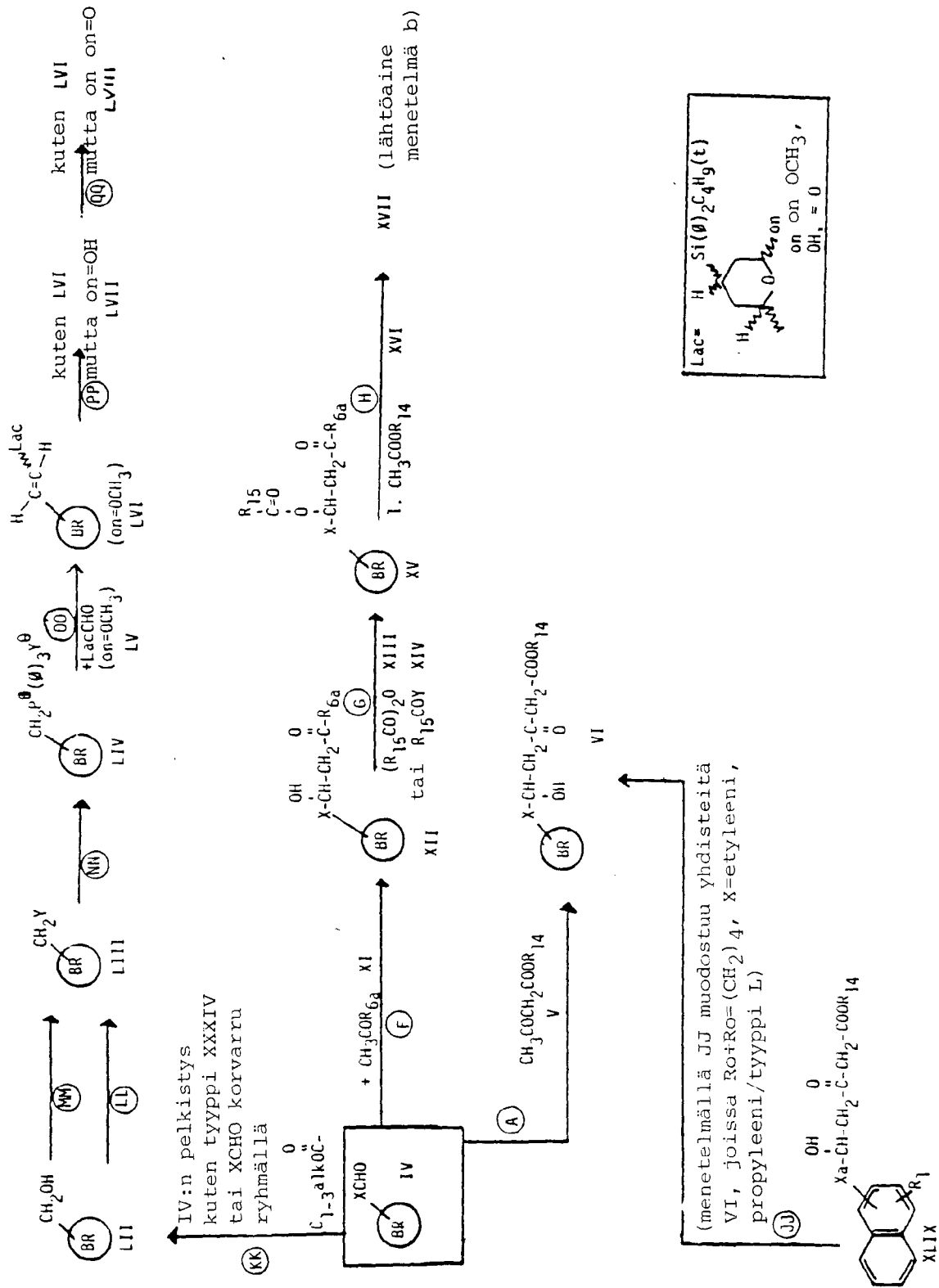
Esteröinti tapahtuu tavanomaisesti käyttämällä suurta ylimäärää yhdistettä $R_{14}OH$, jossa R_{14} on edellä määriteltä, noin 20-40°C:n lämpötilassa, valinnaisesti liuottimessa (erityisesti kun $R_{10}OH$ ei ole nestemäinen) ja siten, että läsnä on katalyyttinen määrä happoa kuten p-tolueenisulfonihappoa. Haluttaessa metyyliestereitä, näitä voidaan saada myös esim. käyttämällä diatsometaania kuivassa neutraalissa eetteriliuottimessa kuten tetrahydrofuraanissa, 1,2-dimetoksietaanissa tai 1,2-dietoksietaanissa ja erityisesti dietyylieetterissä esim. 0-30°C:ssa, ensisijaisesti 20-30°C:ssa.

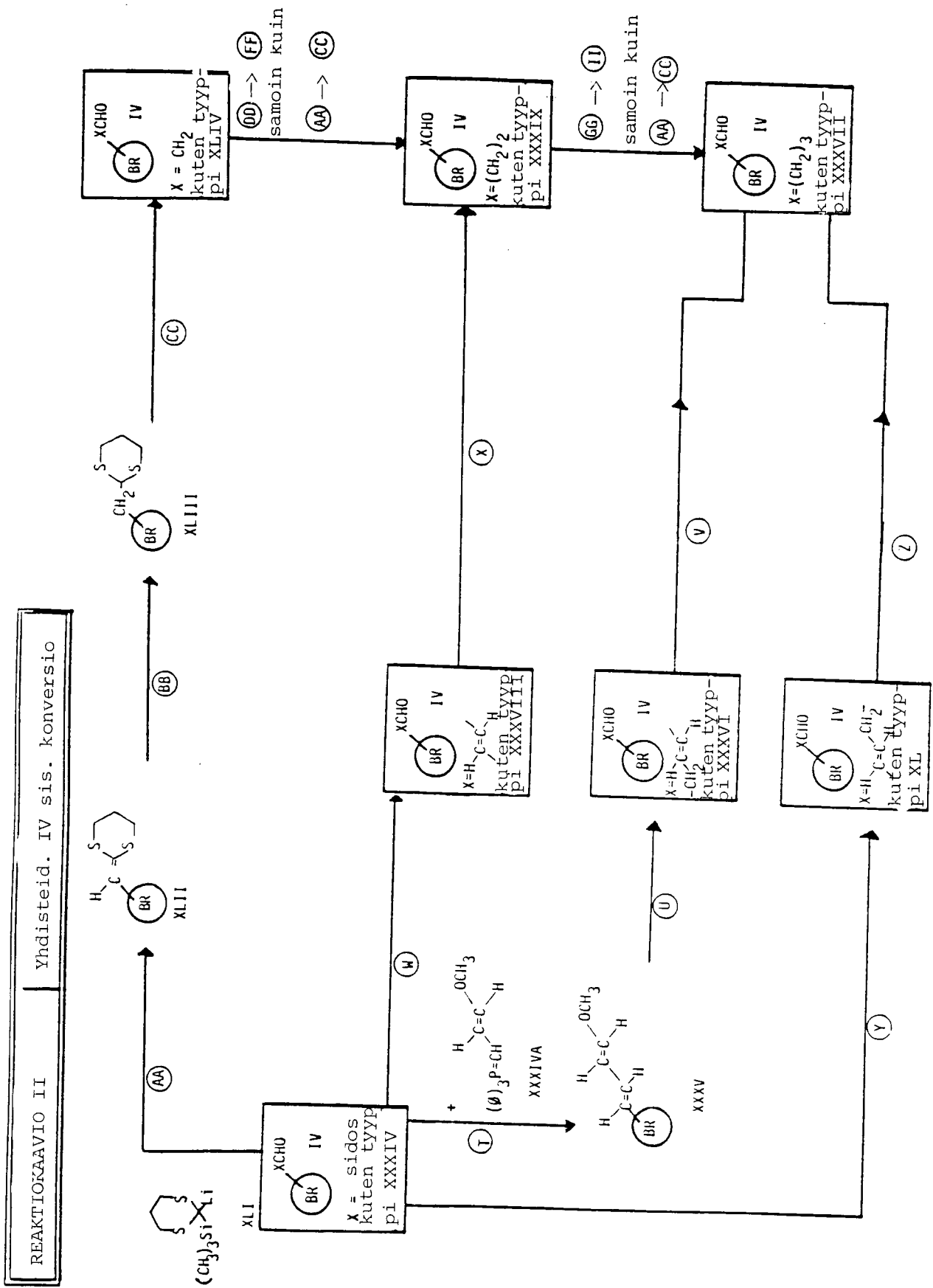
Esimerkkejä suojaryhmistä reaktiossa c) ovat difenyyli-t-butyylisilyyli, tri-isopropyylisilyyli tai dimetyyli-t-butyylisilyyli, C_{1-6} -n-alkyyli, bentsyyli, trifenyylimetyyli, tetrahydrofuran-2-yyli, tetrahydropyran-2-yyli, 4-metoksitetrahydropyran-4-yyli, C_{1-6} -n-alkanoyylioksi. Erityisen ensisijaisia ovat tri-substituoidut silyyliradikaalit, erityisesti difenyyli-t-butyylisilyyli.

Suojauksen poisto suoritetaan tavanomaiseen tapaan, esim. suorittamalla lohkaus lievissä olosuhteissa kuten käyttämällä esim. silyylipitoisen ryhmän kuten difenyyli-t-butyylisilyylin poistamiseen fluoridireagenssia, esim. tetra-n-butyyli-ammoniumfluoridia kuivassa neutraalissa

orgaanisessa väliaineessa, ensisijaisesti tetrahydrofuraa-
nissa, jossa on etikkahappoa, lämpötilassa 20-60°C, eri-
tyisesti 20-30°C:ssa. Fluoridia käytetään ensisijaisesti
1-5 moolia moolia kohden silyyliryhmää, kuten fluoridimoo-
5 lia kohden laskien 1,2 - 1,8 moolin kanssa etikkahappoa.

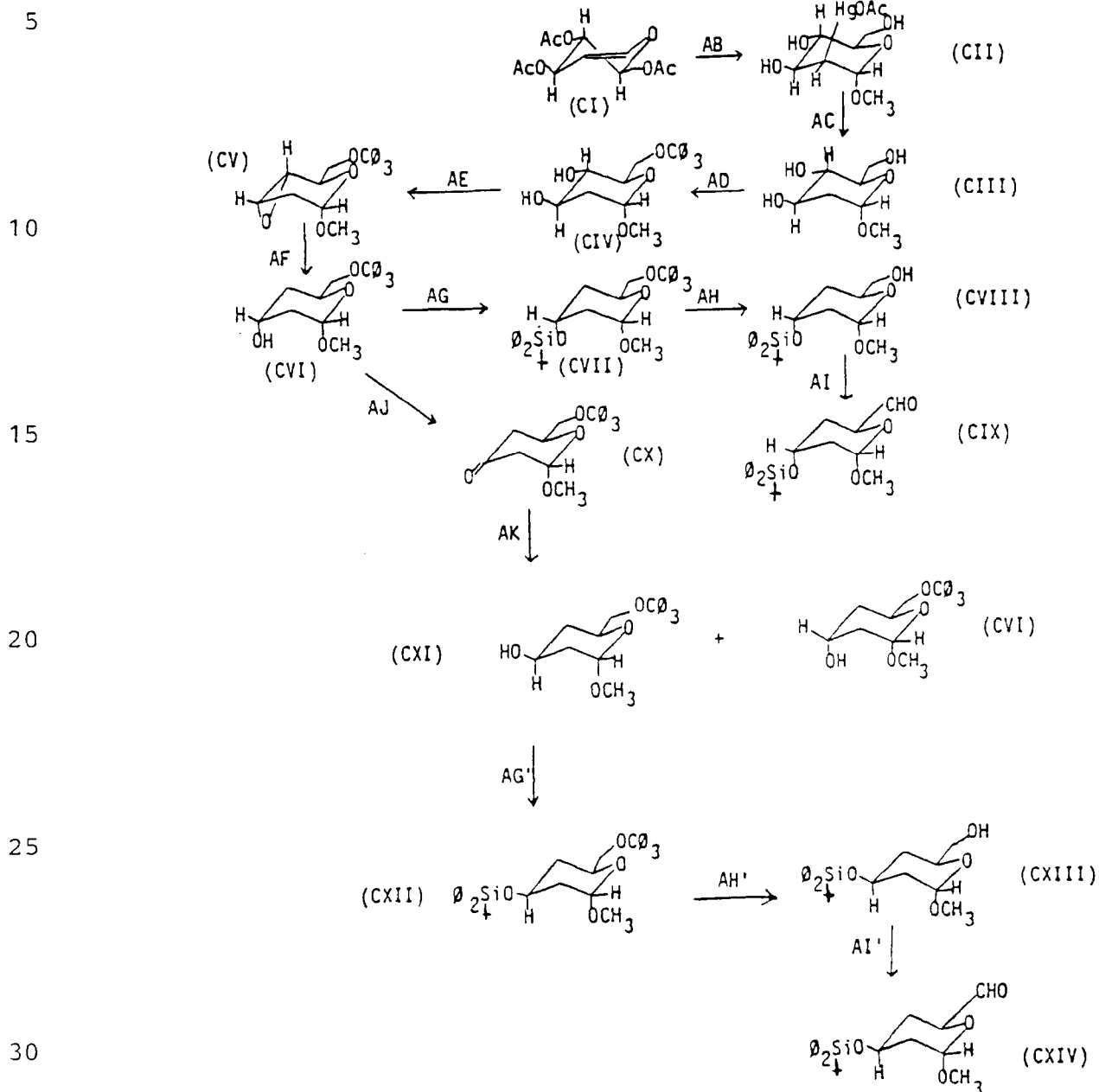
Tarvittavia lähtöaineita voidaan valmistaa esimer-
kiksi kuten seuraavissa reaktiokaavoissa on kuvattu.





Reaktiokaavio IV

Kaavan XXV mukaisen yhdisteen kaksi isomeeriä voidaan syntesoida seuraavin reaktiosarjoin:



Ellei toisin ole mainittu, reaktiot suoritetaan tavalla, joka on tavanomainen kyseisen reaktiotyyppin yhteydessä. Moolisuhteet ja reaktioajat ovat tavanomaiset eivätkä ole kriittisen tarkkoja ja ne valitaan periaatteiden

mukaisesti, jotka ovat alalla vakiintuneita käytettyjen reagenssien ja olosuhteiden perusteella.

Liuottimiksi, pelkkinä tai seoksina, valitaan tavallisesti liuottimia, jotka säilyvät neutraaleina ja nesteinä
5 kyseisen reaktion aikana.

Esimerkkejä neutraaleista atmosfääreistä ovat hiilidioksidi (eräissä reaktioissa) ja tavallisemmin typpi tai jalokaasu, typen ollessa ensisijainen. Useimmat reaktiot, mukaan lukien reaktiot, joiden yhteydessä neutraalin atmosfäärin käyttöä ei ole mainittu, suoritetaan mukavuussyistä
10 näissä olosuhteissa.

Seuraavissa taulukoissa esitetään esimerkkejä tyypillisistä reaktio-olosuhteista. Reaktiokaavioissa lämpötilat ovat Celsius-asteita.

15 Lyhenteet

THF	(tetrahydrofuraani)
DMF	(dimetyyliformamidi)
LDA	(litiumdi-isopropyyliamidi)
DEA	(dietyliasetamidi)
20 BuLi	(n-butyylilitium)
TsOH	(p-tolueenisulfonihappo)
NCS	(N-kloorimeripihkahappoimidi)
NBS	(N-bromimeripihkahappoimidi)
DIBAH	(di-isobutyylialuminiumhydridi)
25 DMSO	(dimetyylisulfoksidi)

Reaktio	Tyyppi/Vaiheet	Erityisolosuhteet/Reagenssit	Lämpötilat	Atmosfääri	Liuottimet
A	1. V + vahva emäs 2. lis. IV	1. Vahva emäs, esim. n-butyylilitium, litiumdi-isopropyyliamidi (LDA) ja NaH (jälkimmäinen ainoastaan mono-anionin muodostamiseksi). Ensisiijaisesti LDA (muodostettu in situ, vrt. esimerkkeihin)	1. -50 - 10° erit. -5 - 5° 2. -80 - -20° erit. -50 - -20° ensisiijaisesti -40 - -30°	Neutraali	Kuivat, esim. THF, dietyylieetteri, 1,2-dimetoksetaani, 1,2-dietoksetaani Ensisiijainen THF
F	1. XI + vahva emäs 2. lis. IV	1. Vahva emäs, esim. LDA 2. Moolisuhde XI:IV erit. 3:1	-80 - -40°	Neutraali	Kuten A
G	Esteröinti	Emäs, esim. pyridiini, trietyyliamiini	20-50°		Ylimäärin pyridiiniä
H	1. XIV + vahva emäs 2. lis. XV	1. Vahva emäs, esim. LDA 2. Moolisuhde XVI:XV erit. 3:1	1. -80 - 0° 2. -80 - -40° erityisesti -80 - -70°	Neutraali	Kuten A ensisiijaisesti THF
M	Halogenointi	XXIV tai XXV, ensisiijaisesti ylimäärin	50° - kiehumislämpötila, ensisiijaisesti < 150°		Kuiva hiilivety, esim. bentseeni, tolueni, ksyleeni tai niiden seos
N	Amidointi	XXVII ensisiijaisesti ylimäärin	20-50° erit. 20-30°		Kuiva, esim. halogeenihiilivety, erityisesti CH ₂ CH ₂
O	Syklisointi	XXIV, ensisiijaisesti SOCl ₂ :a ylimäärin	0-75°, erityisesti 20-30°		Pelkkänä tai tavallisesemmin kuten A tai CH ₂ Cl ₂ , CHCl ₃ tai CCl ₄ , erityisesti CH ₂ Cl ₂

Reaktio	Tyyppi/Vaiheet	Erityisolosuhteet/Reagenssit	Lämpötilat	Atmosfääri	Liuottimet
P	Vapauttaminen	Hydroksidi, esim. NaOH, KOH, ensisijaisesti ylimäärin. Voidaan suorittaa suoraan (O):n raa'asta hydrohaloidista	0-40°, erit. 20-30°		H ₂ O tai H ₂ O + esim. CH ₃ OH tai C ₂ H ₅ OH
Q	Grignard		10° - kiehum. lämpötila, erit. < 75°, ensisij. 20-50°	Neutraali	Kuten A, ensisijaisesti THF
R	N-metylointi	CH ₃ J, ensisijaisesti suuri ylimäärä	20° - kiehum. lämpötila, erit. < 100°C, ensisij. 55-90°		Kuiva polaarinen esim. THF, 1,2-dimetoksietaani, 1,2-dietoksietaani, DMA, DEA, ensisijaisesti nitrometaani
S	Rengaslohkaisu 1. Lievä pelkistysaine 2. H ⁺	1) NaBH (1-1,1 moolia) LiBH ₄ :ä (1,8-2,1 moolia) 2) laim. vesip. happo, esim. 2-norm. HCl, ensisij. suuri ylimäärä	1) -40 - 10°, erit. 0-10° (NaBH ₄) -40 - 20° (LiBH ₄) 2) 0-100°, erit. 20-100°		1. Kuiva alkanoli, esim. abs. C ₂ H ₅ OH, valinnaisesti eetteri, esim. THF 2. Esim. kuten 1)
T	Wittig	XXXIVA, ensisij. muodostettu 3-metoksiipropen-2-yyli-tri-fenyylifosfoniumbromidista + esim. nBuLi:sta	2) -80 - -30°, erit. -60 - -40° lämmittämällä 20-30°C:seen	Neutraali	Kuten A, ensisijaisesti THF
U	Eetterilohkaisu H ⁺	Laim. happo, esim. 1-norm. HCl ylimäärin (T):n raa-kaan liuokseen	Kiehumislämpötila		Kuten T

Reaktio	Tyyppi/Vaiheet	Erityisolosuhteet/Reagenssit	Lämpötilat	Atmosfääri	Liuoittimet
V	Hydraus	Ylim. H ₂ paineen alaisena + Pd/C (ensis. 5 %) + FeCl ₂ ·4H ₂ O. Lopetetaan kun vetyä on sitoutunut 1 mooli	20-30°C, erit. 25°		1. alkanoli, esim. CH ₃ OH
X					
W	1. cis-1-Li-2-etoksietyleenini* 2. pTsOH *valmistettu esim. kuten esimerkeissä on selostettu	1) Ensisij. eristetään ennen 2):ta 2) pTsOH:a katalyyttisin määrin	1) -80 - -40°, erit. -80 - -70° 2) 20-40°, erit. 20-30°	Neutraali	Kuiva THF 2. H ₂ O + THF
Y	1. trans-2-metoksi syklopropyyli-li-tium 2. Metaanisulfonyylikloridi 3. Hydrolyysi	1) 2. tert.amiini, esim. N(C ₂ H ₅) ₃ 3. Esim. ammoniumvetyok-salaatti + oksaalihappo (ensis. 2 moolia kum-paakin)	1) -80 - 25° (erit. lähdössä -78° ja lämmi-tetään 25°:seen) 2) -60 - -20°, erit. -40° 3) -50 - -30°, erit. -40°	Neutraali	1. Kuiva, esim. THF, 1,2-dimetoksietaani, 1,2-dietoksietaani tai ensis. dietyyli-eetteri 2. Kuiva, esim. halo-geenihiilivety, esim. CH ₂ Cl ₂ 3. Esim. ylimäärin ase-tonia ja vettä
Z	Hydraus	Ylimäärin H ₂ -paineen alai-sena + Pd/C (ensis. 5 %) Lopettaminen kuten V:ssä	20-30°		Kuiva alempi alkanoli, esim. etanoli

Reaktio	Tyyppi/Vaiheet	Erityisolosuhteet/Reagenssit	Lämpötilat	Atmosfääri	Liuennotimet
AA	2-Li-2-trimetyyli-silyyli-1,3-ditiaani*	*Valmistettu 2-trimetyylisilyyli-1,3-ditiaanista ja n-BuLi/n-heksaanista	-10 - 30°	Neutraali	Kuten A, erit. THF
BB		Kuiva CF ₃ COOH + (C ₂ H ₅) ₃ SiH	0-50°, erit. 20-30°		Kuten N
CC		N-kloorimeripihkahappoimidi (NBS):stä tai ensisijaisesti N-bromidimeripihkahappoimidi (NCS) ylimäärin	0-50°, erit. 20-30°		H ₂ O + asetonitrili
JJ	Hydraus	Ylimäärin paineen allaista H ₂ O:ä + PtO ₂ :a kunnes H ₂ :ä on sitoutunut 3 moolia	20-30°		jää-CH ₃ COOH
KK	Pelkistys	a) NaBH ₄ (tyyppi XXXIV) ensisijaisesti 2-4 moolia; b) LiAlH ₄ ; DIBAL (alkoksi-karbonyylityyppi) ainakin 2 ekvivalenttia	a) 0-30°, erit. 20-30° b) -80 - kiehumislämpötila, ensis. < 70°, erit. -80 - 25°	Neutraali	a) Al.alkanoli, esim. CH ₃ OH, C ₂ H ₅ OH b) Kuten A, ensisij. THF
LL	Halogenointi	Fosforitrihaloidi, tionyylihaloidi (haloidi = Y), esim. PCl ₃ tai PBr ₃ tai SOCl ₂ tai SOBr ₂	20-35°		Dietyylietteri tai THF (kun käytetään PY ₃ :a) tai halogeenihiilivety, esim. CH ₂ Cl ₂ (kun käytetään SOY ₂ :ta)

Reaktio	Tyyppi/Vaiheet	Erityisolosuhteet/Reagenssit	Lämpötilat	Atmosfääri	Liuottimet
MM	Halogenointi	Trifenyylifosfiini + CY ₄ (esim. CCl ₄ tai CBr ₄)	-10° - kiehum. lämpötila, en- sisij. < 120°		Pelkkä, ylimäärin CY ₄ :ää, dietyyliet- teri, THF, bentseeni, tolueeni
NN		Trifenyylifosfiini	60° - kiehum. lämpötila, en- sisij. < 150°	Neutraali	Kuten M
OO	Wittig 1. Vahva emäs 2. IV	1. Esim. NaH, nBuLi (eri- tyisesti nBuLi)	1. -10 - 5° 2. -60 - 80°, erit. -55 - 25° (ensisij. -55 - -50° kohoten vä- lille 20-25°)	Neutraali	Esim. THF, bentseeni, tolueeni
PP	Hydrolyysi	Esim. 10 % HCl THF:ssa ensisij. CH ₃ COOH, H ₂ O, THF (esim. 3:2:4)	10-100°, erit. 20-30° (HCl); 60-65° (CH ₃ COOH)		Esim. THF + H ₂ O
QQ	Hapetus	a) Lievät olosuhteet, esim. pyridiniumkloorikromaattia ensisij. ylimäärin tai b) Swern'in hapetus oksa- lyylikloridi, DMSO, tri- etyyliamiini	a) 10-80°, erit. 20-30° b) -60 - -40°, erit. -50°		Halogeenihillivety, esim. CH ₂ Cl ₂
BA		Ensisij. hydroksidi on NaOH	0-30° (alussa 0-10° kohoten välillä 20-30°)		Vesi + alkanoli, esim. etanoli

Reaktio	Tyyppi/Vaiheet	Erityisolosuhteet/Reagenssit	Lämpötilat	Atmosfääri	Liuottimet
BC	Kaksivaiheinen karboksyylaatti	1. Vahva emäs, esim. n-BuLi 2. CO ₂ :a ensisij. ylimäärin	1. 0-25° (alus- sa 0-5° kohoten välille 20-25°) 2. 10-25°, ensi- sij. 20-25°		Kuten A, ensisij. dietyylieetteri
BD ↓ BG	Kuten M → P	Kuten M → P	Kuten M → P		Kuten M → P
BH	Grignard		10-40°, erit. 20-30° (alhainen lämpötila maksii- moi selektiivi- sen Ro:hon näh- den orto-asemassa olevan OCH ₃ :n kor- vautumisen)	Neutraali	Kuten Q
BI	Grig- nard	Ensisij. 6-12 moolia, erit. 6 moolia CXXIII:a moolia primäärinen kohden CXXII:ta tai sekun- däärinen	60-70°, ensisij. 70-80°	Neutraali	Ensisij. kuiva THF + tolueeni
BJ	Alkylointi (en- sisij. kun R ₁₃ on tertiäärinen)	Ensisij. suuri mooliylimäärä CXXIIIA:ta, erit. 4,4 moo- lia (aluksi 1,1, 3 tunnin ku- luttua 2,2, edelleen 2 tun- nin kuluttua 1,1)	-80 - -20°, en- sisij. -50 - -40°	Neutraali	Kuten A, erit. THF
CA	Kaksivaiheinen metylointi	1. Vahva emäs, esim. n-BuLi 2. CH ₃ J	1. 0-25°, ensis. 20-25° 2. 0-30°, ensis. 20-25° (alus- sa 0° kohoten välil- le 20-25°)	Neutraali " "	1. Kuten A, erit. di- etyylieetteri 2. "

Reaktio	Tyyppi/Vaiheet	Erityisolosuhteet/Reagenssit	Lämpötilat	Atmosfääri	Liuottimet
CB	Kuten CA	Kuten CA	1. -10 ~ 0 ^o , ensisij. -50 ^o 2. Kuten CA	Kuten CA	Kuten CA
DA-DC, DE	Katso esimerkkejä				

CI on kaupallisesti saatavissa oleva yhdiste tri-o-asetyyli-D-glukaali.

Ensisijaiset reaktio-olosuhteet reaktioissa AB-AI ovat:

AB: (1) natrium, metanoli, 20°C, 15 minuuttia; (2) mer-
5 kuriasetaatti, 25°C.

AC: natriumkloridi, natriumboorihydridi, metanoli + isopropanoli, 20°C.

AD: trifenyylimetyylikloridi, pyridiini, 35°C.

AE: (1) natriumhydridi, tetrahydrofuraani, 20°C;
10 (2) 1-(2',4',6'-tri-isopropyylibentseenisulfonyyli)midatso-
li, -30°C kohoten -20°C:seen.

AF: litiumaluminiumhydridi, metyyli-t-butyylieetteri, -10°C.

AG: t-butyylidifenyylikloorisilaani, imidatsoli, N,N-
15 dimetyyliformamidi, 20°C.

AH: 70-%:inen trifluorietikkahapon vesiliuos, mety-
leenikloridi -80 - -50°C, erityisesti -55°C kohoten tunnin
kuluessa välillä -10 - +10°C ja säilyttämällä jälkimmäinen
lämpötila 3-5 tuntia. Epimeroituminen voidaan minimoida
20 käyttämällä alhaisia lämpötiloja ja/tai lyhyitä reaktioaiko-
ja ja päättämällä reaktio ennen sen tapahtumista loppuun.

AI: pyridiniumkloorikromaatti tai erityisesti kromi-
trioksidi (esim. Collins-hapetuksena) mooliylimäärin (esim.
8 moolia moolia kohden CVIII:a)/pyridiini, pyridiini, me-
25 tyleenikloridi, 20-25°C.

AJ: hapetus, vrt. AI.

AK: pelkistys, vrt. a) ja (S) edellä, erityisesti
NaBH₄.

Muodostuneet yhdisteet voidaan erottaa tavalliseen
30 tapaan (esim. HPLC:tä käyttäen tai kromatografoimalla kolon-
nissa) tai niiden annetaan reagoida suoraan edelleen.

Kaavojen V, XI, XIII, IXV, XVI, XX, XXIII-XXV, XXVII,
XXXI, XXXIVA, XLI, CI, CXV, CXXIII, CXXIIIA ja CXXVIII yh-
disteet ja reagenssit, joita ei ole merkitty roomalaisin
35 numeroin, ovat tunnettuja tai, mikäli ovat tuntemattomia,

niitä voidaan syntesoida samanlaisin menetelmin, joita on selostettu kirjallisuudessa samanlaisten tunnettujen yhdisteiden osalta. Esim. kaavan LV mukaisen yhdisteen osalta yksi isomeeri on paljastettu artikkelissa Yang ym., Tetrahedron Letters 23, 4305-4308 (1982) ja muiden isomeerien synteesi on paljastettu reaktiokaaviossa IV. Yang'in ym. isomeeri ja reaktiokaaviossa IV paljastettu isomeeri tuottaa laktoneja, joilla on 4R,6S-konfiguraatio. 4S,6S-konfiguraation omaavia laktoneja voidaan saada toisesta isomeeristä, jonka synteesi on paljastettu reaktiokaaviossa IV.

Näiden väliyhdisteiden saatavilla olo mahdollistaa optisesti puhtaiden lopputuotteiden synteessin.

Reaktiotuotteet sekä välituotteet että lopputuotteet, voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaiseen tapaan, jolloin välituotteita voidaan, sopivassa tapauksessa, käyttää suoraan seuraavassa reaktiossa.

Stereoisomeerien seokset (cis, trans ja optiset isomeerit) voidaan erottaa tavanomaisin tavoin missä tahansa sopivassa synteessivaiheessa. Sellaisia menetelmiä ovat uusintakiteytys, kromatografointi, esterien muodostaminen optisesti puhtaiden happojen ja alkoholien kanssa tai amidien ja suolojen muodostaminen (vrt. myös Sommer ym., J.A.C.S. 80, 3271 (1958)). Suorittamalla sen jälkeen uusintakonversio säilyttämällä optinen puhtaus. Esimerkiksi kaavan I mukaisen laktonityyppisen lopputuotteen diastereoisomeeriset (-)- α -naftyyylifenyyylimetyylisilyyli johdannaiset voidaan erottaa tavanomaisin keinoin.

Suoloja voidaan valmistaa tavalliseen tapaan vapaista hapoista, laktoneista ja estereistä ja päinvastoin. Vaikka-kin keksintö kattaa kaikki suolat, farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, erityisesti natrium-, kalium- ja ammoniumsuolat, etenkin natriumsuolat ovat ensisijaisia.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden eri muodot ovat alla esitetyn käytön lisäksi käyttökelpoisia väliyhdisteinä, johon tuen niiden sisäisestä muuteltavuudesta.

Tämän keksinnön piiriin sisältyvät myös kaavojen VI, XII, XV, XVII, XXVIII-XXX, XXXII, XXXIII, XXXV-XL, XLII-L, LII-LIV, LVI-LVIII, CXIX-CXXII, CXXIV-CXXVII, CXXXI ja CXXXII mukaiset väliyhdisteet.

- 5 Kunkin vaihtoehdon osalta ensisijaisuudet ovat samat joita on esitetty kaavan I mukaisten yhdisteiden osalta, jolloin ensisijaisia sellaisen yhdisteiden ryhmiä ovat ryhmät, jotka vastaavat ryhmiä (i)-(xiii), (xxi)-(xxxiii) ja (xli-xcii) (kaavojen VI, XII, XV, XVII, XXVIII-XXX, XXXII, 10 XXXIII, XXXV-XL, XLII-L, LII-LIV, CXIX-CXXII ja CXXIV-CXXVII osalta) ja ryhmiä (xiv)-(xx), (xxxiv)-(xl) ja (xciii)-(cxx) (kaavojen LVI-LVIII osalta), siinä laajuudessa kuin ne ovat niiden kanssa yhteen soveltuvia, ja vastaavat ryhmät ryhmien IAa2, IAb2, IBa2, IBb2, IAa3, IAb3, IBa3 ja IBb3 yh- 15 disteiden osalta.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on farmakologista vaikutusta ja erityisesti ne ovat 3-hydroksi-3-metyylliglutaryyli koentsyymi A (HMG-CoA)-reduktaasin inhibiittoreita ja sen johdosta kolesterolin biosynteesin inhibiittoreita, kuten seuraavissa kolmessa kokeessa osoitetaan. 20

Koe A

HMG-CoA-reduktaasin inhibioinnin mikrosomaalinen määritys in vitro:

- 200 μ l:n näytteitä (1,08 - 1,50 mg/ml) rotan maksan 25 mikrosomisuspensioista, jotka on tuoreeltaan valmistettu Spargue-Dawley-urosröistä (kehon paino 150-225 g), puskurissa A, jossa on 10 mmoolia ditiotreitolia, inkuboidaan 10 μ l:n kanssa kokeiltavaa ainetta liuotettuna dimetyyliasetamidiin ja määritetään HMG-CoA-reduktaasi-aktiivisuus 30 Ackerman'in ym. selostamalla tavalla, J. Lipid Res. 18, 408-413 (1977). Kokeessa mikrosomit ovat HMG-CoA-reduktaasientsyymien lähteenä, joka katalysoi HMG-CoA:n pelkistymistä mevalonaatiksi. Kokeessa tuotteen L^{14}C_7 mevalonolaktonin, jota on muodostunut HMG-CoA-reduktaasireaktiossa, erottamiseksi substraatista L^{14}C_7 HMG-CoA:sta, käytetään uuttamista 35 kloroformilla. Sisäisenä vertailustandardina lisätään

$[^3\text{H}]$ mevalono-laktonia. HMG-CoA-reduktaasin inhibiointi lasketaan koeryhmien spesifisen aktiivisuuden $[(^{14}\text{C}/^3\text{H})\text{mevalonaatti}]$ alentumisesta kontrolleihin verrattuna.

Koe B

- 5 Kolesterolin biosynteesin seulonta in vitro soluviljelmällä:

Soluviljelmä valmistetaan seuraavasti: Fu5AH rotan maksakasvain-solulinjan monolayer-varastoviljelmiä (saatu alunperin G. Rothblat'ilta; katso Rothblat, Lipids 9, 526-10 535 (1974)) pidetään rutiininomaisesti ravintoväliaineessa Eagle's Minimum Essential Medium (EMEM), johon on lisätty 10 % naudan sikiön heraa (FBS), 75 cm²:n kudosisviljelmäpulloissa. Näitä tutkimuksia varten yhteenkasvaneet viljelmät poistetaan lievän entsymaattisen käsittelyn avulla käyttä-15 mällä 0,25 % trypsiiniä sisältävää Hank'in tasapainotettua suolaliuosta (ei kalsiumia ja magnesiumia). Solususpension sentrifugoinnin ja entsymaattisen liuoksen imemisen jälkeen solurakke suspensoidaan uudelleen sopivaan tilavuusmäärään ravintoväliainetta 60 mm:n kudosisviljelmämaljoihin ympättä-20 tä varten. Viljelmiä inkuboidaan 37°C:ssa atmosfäärissä, jossa kosteus on suuri ja hiilidioksidia on 5 %. Kasvettuaan yhteen (noin 5 päivän kuluttua) viljelmät ovat käyttövalmiit. Viljelmäväliaineet imetään maljoista ja korvataan 3 ml:lla EMEM:ää, johon on lisätty 5 mg/ml dilipidoitua heraproteiini-25 nia (DLSP), jota on valmistettu Rothblat'in ym. menetelmällä, In vitro 12, 554-557 (1976). FBS:n korvaamisen DLSP:llä on osoitettu stimuloivan $[^{14}\text{C}]$ asetaatin sekoittumista steroidiin poistamalla eksogeenista sterolia, jota FBS on lisä-30 nnyt, pakottaen täten solut syntetisoimaan sterolia. Lisään-30 tynyt 3-hydroksi-3-metyyliglutaryyli koentsyymi A-reduktaasi (HMG-CoA-reduktaasi) aktiivisuus on mitattavissa soluissa eksogeenisen steroidin puutteen aiheuttamana vasteena. Suunnilleen 24 tunnin inkuboinnin jälkeen 37°C:ssa DLSP:llä täydennetyissä väliaineissa koe aloitetaan lisäämällä 3 μCi 35 $[^{14}\text{C}]$ asetaatia ja kokeiltavia aineita liuotettuina dime-tyylisulfoksidiin (DMSO) tai tislattuun veteen. Liuotinkontrollit ja compactin-käsitellyt kontrollit valmistetaan aina.

Kunkin ryhmän osalta käytetään kolmea 60 mm:n kudosisviljelmämaljaa. Kolmen tunnin kuboinnin jälkeen 37°C:ssa viljelmät tutkitaan mikroskooppisesti käyttämällä käänteisfaasi-kontrastimikroskooppia. Merkinnot tehdään kaikista morfologisista muutoksista, joita viljelmissä on voinut ilmaantua. Väliaine imetään pois ja solukerros pestään varovaisesti kahdesti 0,9-%:isella natriumkloridiliuoksella (suolaliuos). Sitten solukerros otetaan 3 ml:aan 0,9-%:ista suolaliuosta kaapimalla varovaisesti kumikaapimella ja siirretään puhtaaseen lasiputkeen, jossa on teflonoitu kansi. Maljat huuhdellaan 3 ml:lla 0,9-%:ista suolaliuosta ja kaavitaan uudelleen ja solut yhdistetään saadun ensimmäisen erän kanssa. Putkia sentrifugoidaan nopeudella 1 500 kierr./min 10 minuutin ajan IEC PR-J-sentrifugissa ja pinnalla oleva nestekerros imetään pois.

Sitten solut uutetaan seuraavasti: Solurakeeseen lisätään 1 ml 100-%:ista etanolia, minkä jälkeen käsitellään ääniaalloilla 10 sekunnin ajan "LO"-säädön ollessa 50 Bronwell Biosonik IV -laitteessa. Proteiinin määrittämiseksi otetaan 100 µl:n näyte. Lisätään 1 ml 15-%:ista kaliumhydroksidia (KOH) ja näytteitä pyöritetään perusteellisesti. Saippuointi suoritetaan lämmittämällä etanoli-KOH-käsittelyjä näytteitä 60°C:ssa 60 minuuttia vesihauteessa. Sen jälkeen kun näytteet on laimennettu 2 ml:lla tislattua vettä, ne uutetaan kolme kertaa 7 ml:lla petrolieetteriä. Petrolieetteriuutteet pestään sitten kolme kertaa 2 ml:lla tislattua vettä ja lopuksi haihdutetaan kuiviin typpivirran suojaamana.

Saadut näytteet analysoidaan sitten ohutkerroskromatografiaa (TLC) käyttäen seuraavasti: Petrolieetteriuutosta saadut jäännökset liuotetaan pieneen tilavuusmäärään heksaania ja pannaan täpliksi silikageeli-60-TLC-levyille (E. Merck). Levyjen kehittäminen suoritetaan liuotinseoksella 150 tilavuusosaa heksaania/50 tilavuusosaa dietyylieetteriä/5 tilavuusosaa jääetikkahappoa käyttämällä kolmen faasin kehitysmenetelmää. Näkyviksi täplät saadaan jodihöyrykam-

miossa. Levyt jaetaan viiteen osaan siten, että kussakin osassa on molekyylit, joilla on suunnilleen seuraavat Rf-arvot: osa 1- 0 - 0,4, osa 2- 0,4 - 0,55, osa 3- 0,55 - 0,7, osa 4- 0,7 - 0,9 ja osa 5- 0,9 - 1,0. Osa 2 sisältää saip-
 5 puoimattomat sterolit. Nuo viisi TLC-levyosaa kaavitaan tuikeampulleihin. Sokeakokeet valmistetaan myös kromatografoitujen merkitsemättömien standardien kaavituista näytteistä. Lisätään ACS^R-tuike-cocktail ja radioaktiivisuus määritetään nestetuikespektrometrillä. [¹⁴C]heksadekaani-standardeja käytetään laskentatehokkuuksien määrittämiseksi.
 10 Näytteiden kokonaisproteiinipitoisuus määritetään käyttämällä järjestelmää Bio-Rad Protein Assay System.

Tulokset ilmoitetaan hajoamisina minuuttia ja proteiini-mg:aa kohden (d.p.m./mg proteiinia) kunkin kiinnostavan
 15 TLC-osan osalta. Keskiarvoa d.p.m./mg proteiinia $\pm$ standardi keskiarvovirhe verrataan prosentuaalisen muutoksen (% Δ) ja statistisen merkityksen osalta liuotinkontrollikeskiarvojen kanssa. TLC-osan 2 arvoja pidetään HMG-CoA-reduktaasi-aktiivisuuden inhibioitumisen mittana.

20 Koe C

Kolesteroli-biosynteesin inhibiointikokeet in vivo:

In vivo -tutkimuksissa käytetään Wistar Royal Hart-urosrottia, joiden paino on 150 $\pm$ 20 g, joita on pidetty 7-10 päivää muutetun valosyklin alaisena (kello 6.30 - 18.30
 25 pimeä) sijoitettuina kaksi häkkiä kohden ja joille on annettu ravinnoksi jauhettua Purina Rat Chow'ta ja vettä vapaasti. Kolme tuntia ennen päivittäistä maksimikolesterolisynteesiä puolivälissä pimeää, rotille annetaan kokeiluainetta liuotettuna tai suspensiona 0,5-%:isessa karboksimeetyyliselloosassa määrin 1 ml/kehon painon 100 g kohden. Kontrollit saavat pelkkää väliainetta. Tunnin kuluttua kokeiluaineen saannista rottiin ruiskutetaan vatsaontelonsisäisesti noin
 30 25 μ Ci/kehon painon 100 g kohden valmistetta natrium[1-¹⁴C]-asetaatti 1-3 mCi/mooli. Kaksi tuntia pimeän puolivälin jälkeen otetaan verinäytteet natriumheksobarbitolinukutuksen
 35 alaisena ja hera erotetaan sentrifugoimalla.

Heranäytteet saippuoidaan ja neutraloidaan ja 3 β -hydroksisterolit saostetaan digitonilla pääasiallisesti kuten ovat selostaneet Sperry ym., J. Biol. Chem. 187, 97 (1950). [^{14}C]digitonidit lasketaan sitten nestetuikespektrometrillä.

- 5 Tehokkuuksien korjaamisen jälkeen tulokset lasketaan nCi-arvoina (nanocuries) sterolia, joka on muodostunut 100 ml:aa kohden heraa. Sterolisynteesin inhibioituminen lasketaan koeryhmistä muodostuneiden sterolien väheneminen nCi-arvoina kontrolleihin verrattuna.

- 10 Yhdisteitä osoitetaan näin ollen käytettäväiksi veren lipoproteiineja alentavina ja valtimon haurauskovetustaudin vastaisina aineina.

- Suosittelava sopiva päivittäinen annostus, joka on tarkoitettu veren kohoneen lipoproteiinipitoisuuden ja valtimon haurauskovetustaudin hoitamiseksi, on noin 4 - 2 000 mg, sopivasti 4-200, esim. 10-100 mg aktiivisempien yhdisteiden osalta, jotka soveltuvat annettaviksi jaettuina 1 - 1 000 mg:n, sopivasti 0,5 - 50 mg:n annoksina 2-4 kertaa päivittäin tai hidastetussa muodossa.

- 20 Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan antaa samalla tavalla kuin tunnettuja yhdisteitä, joita on ehdotettu käytettäväiksi sellaisten hoidonaiheiden yhteydessä, esim. Compactin'ia. Tietyn yhdisteen sopiva päivittäinen annos riippuu useista tekijöistä kuten sen suhteellisesta vaikutustehosta. On esimerkiksi määritetty, että ensisijaisella yhdistellä (yhdiste nro 11) saatiin IC_{50} -arvoksi 0,1 $\mu\text{-mol}$. kokeessa A, vastaavan Compactin'illa saadun arvon ollessa 0,5 $\mu\text{-mol}$. Sen vuoksi suositellaan, että yhdisteitä annetaan samanlaisin tai pienemmin annoksin kuin tavallisesti
- 25 on ehdotettu Compactin'in osalta, esim. 25-150 mg/päivä.

Niitä voidaan antaa vapaan hapon muodossa tai niiden fysiologisesti hydrolysoituvien ja -hyväksyttävien esterien tai laktonin muodossa tai farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan muodossa.

- 35 Keksintö koskee sen vuoksi myös menetelmää veren lipoproteiininiukkuuden tai valtimon haurauskovetustaudin

hoitamiseksi antamalla kaavan I mukaista yhdistettä vapaan hapon muodossa tai sen fysiologisesti hydrolysoituvan ja hyväksyttävän esterin tai laktonin muodossa tai farmaseut-
 5 tisisissa valmisteissa esim. veren lipoproteiininiukkuuden ja valtimon haurauskovetustaudin vastaisina aineina.

Yhdisteitä voidaan antaa pelkkinä tai seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantajan kanssa ja valinnaisesti muiden apuaineiden kanssa ja niitä voidaan
 10 antaa suun kautta kuten tablettien, eliksiirien, kapselien tai suspensioiden muodossa tai parenteraalisesti sellaisina muotoina kuten injektoitavina liuoksina tai suspensioina.

Ensisijaisia farmaseuttisia yhdistelmiä valmistuksen helppouden ja annon kannalta ovat kiinteät yhdistelmät, erityisesti tabletit ja kovätäytteiset tai nestetäytteiset
 15 kapselit.

Sellaiset yhdistelmät muodostavat myöskin osan keksinnöstä.

Seuraavat esimerkit, joissa kaikki lämpötilat ovat C-asteita, valaisevat keksintöä.

20 Esimerkki 1

Etyyli-erytro (E)-3,5-dihydroksi-7-(2'-[4"-fluorife-
 nyyli]naft-1'-yyli)hept-6-enoaatti (yhdiste nro 1)

Vaihe 1

25 2-metoksi-1-naftoyylikloridi (reaktio M; yhdiste XXVIA)

6,06 g 2-metoksi-1-naftoehappoa ja 7,62 ml oksalyyli-
 kloridia lisätään 50 ml:aan kuivaa tolueenia ja saatua reaktioseosta kiehutetaan kaksi tuntia ja haihdutetaan kuiviin
 vakuumissa, jolloin saadaan raakatuotetta.

30 Vaihe 2

2-metoksi-1-naftoehappo-N-1,1-dimetyyli-2-hydroksi-
 etyyliamidi (reaktio N; yhdiste XXVIIIa)

50 ml metyleenikloridia (kuivattu molekyyliseulalla)
 ja 5,4 g 2-amino-2-metyyli-1-propanolia lisätään vaiheessa 1
 35 valmistetun raa'an 2-metoksi-1-naftoyylikloridin joukkoon
 jäähdyttämällä jäähauteessa. Reaktioseosta sekoitetaan

huoneen lämpötilassa yön ajan, lisätään 50 ml metyleenikloridia ja reaktioseos sammutetaan vedellä. Metyleenikloridifaasi erotetaan, pestään kahdesti 10-%:isella natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, kuivataan vedettömällä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan vakuuissa lähes kuiviin. Jäännökseen lisätään dietyylieetteriä ja sakka kuivataan vakuuissa, jolloin saadaan väritöntä tuotetta, sp. 160-163°C.

10 Kun tämä reaktio suoritetaan suuremmassa mittakaavassa, saanto paranee, jos 2-metoksi-1-naftoyylikloridin metyleenikloridiliuos lisätään 0-5°C:ssa sekoitettuun 2-amino-2-metyyli-1-propanolin metyleenikloridiliuokseen.

Vaihe 3

15 4,4-dimetyyli-2-(2'-metoksinaft-1'-yyli)-2-oksatsoliinihydrokloridi (reaktio O; yhdiste XXIXa)

4,8 ml tionyylikloridia lisätään hitaasti 6,0 g:aan yhdistettä XXVIIIa, saatua suspensiota sekoitetaan typen suojaamana huoneen lämpötilassa neljä tuntia, lisätään 10 ml 20 molekyyliseulalla kuivattua metyleenikloridia ja reaktioseosta sekoitetaan yön ajan typen suojaamana. Lisätään 50 ml dietyylieetteriä ja saostunut kiinteä aine pestään dietyylieetterillä ja kuivataan vakuuissa, jolloin saadaan väritöntä tuotetta, sp. 168-171°C.

25 Vaihe 4

4,4-dimetyyli-2-(2'-metoksinaft-1'-yyli)-2-oksatsoliini (reaktio P; yhdiste XXXa)

75 ml 20-%:ista natriumhydroksidin vesiliuosta lisätään 13 g:aan yhdistettä XXIXa ja reaktioseos uutetaan neljä kertaa dietyylieetterillä. Dietyylieetteriuutteet yhdistetään, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja jäännöstä trituroidaan dietyylieetteri/petrolieetteri-seoksen kanssa. Saatu kiinteä aine kuivataan vakuuissa, jolloin saadaan väritöntä tuotetta, sp. 98-101°C.

Vaihe 5

4,4-dimetyyli-2-(2'-[4"-fluorifenyyli]naft-1'-yyli)-
2-oksatsoliini (reaktio Q; yhdiste XXXIIa)

Grignard-reagenssi, joka on valmistettu 4,2 g:sta
5 p-bromi-fluoribentseeniä ja 0,583 g:sta magnesiumlastuja
20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania (tislattu natrijmin pääl-
tätä), lisätään hitaasti liuokseen, jossa on 5,1 g yhdistettä
XXXa 30 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania ja jota sekoitetaan
huoneen lämpötilassa typen suojaamana. Reaktioseosta sekoi-
10 tetaan yön ajan huoneen lämpötilassa typen suojaamana ja,
lievästi jäähdyttäen, sammutetaan 20 ml:lla kyllästettyä
ammoniumkloridiliuosta. Reaktioseos uutetaan dietyylieette-
rillä ja dietylieetteriuute kuivataan vedettömällä natrium-
sulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännöstä
15 trituroidaan dietylieetteri/petrolieetteri-seoksen kanssa
ja sakka kuivataan vakuuissa, jolloin saadaan väritöntä tuo-
tetta, sp. 115-117°C.

Vaihe 6

2-(2'-[4"-fluorifenyyli]naft-1'-yyli)3,4,4-trimetyy-
20 li-2-oksatsoliniumjodidi (reaktio R; yhdiste XXXIIIa)

7 ml metyylijodidia lisätään liuokseen, jossa on
4,34 g yhdistettä XXXIIa 30 ml:ssa nitrometaania ja reak-
tioseosta sekoitetaan typen suojaamana yön ajan 80-90°C:ssa.
Reaktioseos jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja lisätään
25 200 ml dietylieetteriä; muodostunut kumimainen sakka kiin-
teytyy paikoillaan ollessaan. Kiinteä aine pestään dietyyli-
eetterillä, kuivataan vakuuissa ja kiteytetään uudelleen
asetonitriili-eetteri-seoksesta, jolloin saadaan keltaista
tuotetta, sp. 220-222°C.

Vaihe 7

2-(4'-fluroifenyyli)-1-naftaldehydi (reaktio S; yhdis-
te IVa)

0,936 g natriumboorihydridiä lisätään annoksittain
kahden minuutin aikana suspensioon, jossa on 11,36 g yhdis-
35 tettä XXXIIIa 120 ml:ssa absoluuttista etanolia, sekoittaen
noin 0°C:ssa. Reaktioseosta sekoitetaan noin 0°C:ssa typen

suojaamana kaksi tuntia ja lisätään 200 ml 2-norm. suola-
 happoa, jäädyttämällä lisäyksen aikana. Reaktioseosta se-
 koitetaan huoneen lämpötilassa typen suojaamana 40 tun-
 tia, konsentroidaan vakuuissa ja uutetaan kolme kertaa di-
 etyylietterillä. Dietyylietteriuutteet yhdistetään, pes-
 5 tään kahdesti 3-%:isella natriumtiosulfaatin vesiliuoksella,
 pestään kerran vedellä, kuivataan vedettömällä natriumsulfaa-
 tilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotetaan
 metyleenikloridiin ja liuosta käsitellään puuhiilen kanssa,
 10 suodatetaan ja haihdutetaan vakuuissa pienitilavuiseksi. Li-
 sätään pieni määrä isopropanolia ja liuosta haihdutetaan
 lämmittämättä vakuuissa. Saostunut väritön kiinteä aine
 pestään kylmällä isopropanolilla, pestään petrolieetterillä
 ja kuivataan vakuuissa, jolloin saadaan tuotetta, sp. 78-
 15 80°C.

Vaihe 8

(E)-3-(2'-[4"-fluorifenyyli]naft-1'-yyli)prop-2-ena-
 li (reaktio W; yhdiste IVb)

3,16 ml 1,3-molaarista n-butyylilitium/n-heksaani-
 20 liuosta lisätään tiputtamalla liuokseen, jossa on 1,414 g
 cis-1-etoksi-2-tri-n-butyylitannyylietyleeniä 40 ml:ssa
 kuivaa tetrahydrofuraania (tislattu natriumin päältä), se-
 koittaen -78°C:ssa typen suojaamana, sekoittamista jatke-
 taan kaksi tuntia samoissa olosuhteissa ja lisätään liuos,
 25 jossa on 0,888 g yhdistettä IVA 10 ml:ssa kuivaa tetrahydro-
 furaania (tislattu natriumin päältä). Reaktioseosta sekoi-
 tetaan -78°C:ssa typen suojaamana 1,5 tuntia ja annetaan läm-
 metä huoneen lämpötilaan. Lisätään 5 ml kyllästettyä natrium-
 vetykarbonaatin vesiliuosta ja sen jälkeen 50 ml vettä. Reak-
 30 tioseos uutetaan kahdesti 50 ml:n erillä dietyylietteriä
 ja dietyylietteriuutteet yhdistetään, pestään kahdesti
 50 ml:n erillä kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta,
 kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan
 kuiviin vakuuissa. Jäännös jaetaan asetonitriiliin ja n-hek-
 35 saaniin liukeneviin osiin. Asetonitriilikeros uutetaan kah-
 desti n-heksaanilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa,

jolloin saadaan tummanvihreää hartsia. Lisätään 30 ml 80-%:ista tetrahydrofuraanin vesiliuosta ja 5 mg p-tolueenisulfonihappo-monohydraattia ja reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa neljä tuntia. Lisätään vettä ja 0,5 g
 5 kiinteää natriumvetykarbonaattia ja reaktioseos uutetaan etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiuute kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jolloin saadaan keltaista tarttuisaa kiinteää ainetta. Kiinteää ainetta trituroidaan dietyylieetteri/petrolieetteri-
 10 seoksen kanssa, jolloin saadaan väritöntä tuotetta, sp. 119-122°C.

Vaihe 9

Etyyli-(E)-7-(2'-[4"-fluorifenyyli]naft-1'-yyli)-5-hydroksi-3-oksohept-6-enoaatti (reaktio A; yhdiste VIa)
 15 29,1 ml 1,7-molaarista n-butyylilitium/n-heksaani-liuosta lisätään hitaasti liuokseen, jossa on 6,9 ml diisopropyyliamiinia 140 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, sekoittaen 0°C:ssa typen suojaamana. Reaktioseosta sekoitetaan 0°C:ssa typen suojaamana 20 minuuttia, lisätään hitaasti
 20 ti 3,14 ml etyyliasetoasetaattia ja reaktioseosta sekoitetaan samoissa olosuhteissa tunnin ajan ja jäädytetään välille -40 - -30°C. Reaktioseokseen, jota sekoitetaan typen suojaamana -40 - -30°C:ssa, lisätään hitaasti liuos, jossa on 3,4 g yhdistettä IVb 75 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania.
 25 Reaktioseosta sekoitetaan vielä 45 minuuttia samoissa olosuhteissa, sammutetaan 150 ml:ssa kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta ja annetaan lämmetä yön aikana huoneen lämpötilaan. Reaktioseokseen lisätään vettä ja reaktioseos uutetaan etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiuute pestään vedellä, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Kumimaista jäännöstä trituroi-
 30 daan pienen määrän kanssa dietyylieetteriä ja saostunut väritön kiinteä aine pestään kylmällä dietyylieetteri/petrolieetteri-seoksella (tilavuussuhde 1:1) ja kuivataan vakuu-
 35 missa, jolloin saadaan tuotetta, sp. 84-86°C.

Tuote on rasemaattia, joka voidaan erottaa R- ja S-komponentteikseen.

Vaihe 10

5 Etyyli-erythro-(E)-3,5-dihydroksi-7-(2'-[4"-fluori-fenyyli]naft-1'-yyli)hept-6-enoaatti (menetelmä a; yhdiste nro 1)

6,52 ml 1-molaarista tri-n-butyliboraani/tetrahydrofuraaniliuosta lisätään liuokseen, jossa on 2,42 g yhdistettä VIa 200 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, jota sekoitetaan huoneen lämpötilassa ja siihen johdetaan kuplina hitaasti 34 ml (25°C:ssa ja 760 mmHg:n paineessa). Reaktio-
 10 seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa kaksi tuntia ja jäähdytetään -78 - -75°C:seen ja lisätään annoksittain 0,248 g natriumboorihydridiä. Reaktioseosta sekoitetaan -78 -
 15 -75°C:ssa typen suojaamana kolme tuntia ja lisätään hitaasti liuos, jossa on 33,8 ml 30-%:ista vetyperoksidin vesiliuosta, 67,6 ml fosfaattipuskurin vesiliuosta, jonka pH on 7,2 (0,047 moolia natriumfosfaatti/0,024 moolia kaliumfosfaattia/0,054 moolia natriumhydroksidia) ja 67,6 ml metanolia,
 20 säilyttämällä lisäyksen aikana edellä mainittu lämpötila. Reaktioseoksen annetaan lämmetä yön aikana huoneen lämpötilaan, lisätään vettä ja reaktioseos uutetaan kolme kertaa metyleenikloridilla. Metyleenikloridiuutteet yhdistetään, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan
 25 kuiviin vakuumissa. Jäännökseen lisätään metanolia, lämmitetään 40-45°C:ssa 30 sekuntia ja metanoli haihdutetaan pois vakuumissa huoneen lämpötilassa; tämä käsittely toistetaan kahdesti. Jäännöstä trituroidaan pienen määrän kanssa dietyylieetteriä jäähdyttämällä samalla. Saostunut väritön
 30 kiinteä aine pestään dietyylieetteri/petrolieetteri-seoksella ja kuivataan vakuumissa, jolloin saadaan tuotetta, sp. 114-116°C.

Tuote on raseemista seosta, joka voidaan erottaa kahdeksi optisesti puhtaaksi enantiomeeriksi, 3R,5S- ja 3S,5R-isomeereiksi, edellisen ollessa ensisijainen. Käytettäessä
 35 ei-stereoselektiivistä pelkistystä, t-butyylimiamiini-boraani-

kompleksia abs. C_2H_5OH :ssa 0° :ssa tunnin ajan, saadaan kaikkien neljän enantiomeerin seosta (yhdiste nro 12).

Esimerkki 2

Erythro-(E)-3,5-dihydroksi-7-(2'-[4"-fluorifenyyli]-naft-1'-yyli)hept-6-eenihappo ja sen natriumsuola (menetelmä d; yhdiste nro 2 ja 3)

Seosta, jossa on 0,30 g yhdistettä 1, 10 ml etanolia ja 0,88 ml 1-norm. natriumhydroksidin vesiliuosta, sekoitetaan huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia, lisätään vettä ja reaktioseos uutetaan dietyylieetterillä. Vesifaasi, joka sisältää raseemista natriumsuolaa, voidaan joko haihduttaa kuiviin, sp. $210-220^\circ C$ (hajoten) (yhdiste 3) tai tehdä happameksi 2-norm. suolahapolla, jolloin saadaan kumimaista sakkaa, joka uutetaan etyyliasetaatilla. Etyyliasetattiute 15 kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa, jolloin saadaan raakaa vapaata happoa tarttuksena vaaleankeltaisena vaahtona, sp. $43-102^\circ C$ (yhdiste 2).

Tuotteet ovat raseemisia seoksia, jotka voidaan erottaa optisesti puhtaiksi enantiomeereiksi, 3R,5S- ja 3S,5R-isomeereiksi, joista edellinen on ensisijainen.

Esimerkki 3

(E)-trans-6-(2'-[2"-(4"-fluorifenyyli)naft-1"-yyli]-etenyyli)-4-hydroksi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-oni (menetelmä e; yhdiste nro 4)

Liuosta, jossa on 0,223 g yhdistettä 2 40 ml:ssa kuivaa tolueenia, kiehutetaan viisi tuntia poistamalla muodostunut vesi Dean-Stark'in laitteella. Reaktioseos jäädytetään ja uutetaan 10-%:isella natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä. Tolueeniliuos kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Jäännös 30 liuotetaan dietyylieetteriin ja haihdutetaan vakuumissa huoneen lämpötilassa, kunnes saostuminen alkaa. Liuos jäädytetään ja saostunut vaaleankeltainen kiinteä aine pestään 35 petrolieetterillä ja kuivataan vakuumissa, jolloin saadaan tuotetta, sp. $152-154^\circ C$.

Tuote on rasemaattia, joka voidaan erottaa tavallisin keinoihin kahdeksi optisesti puhtaaksi enantiomeeriksi, 4R,6S- ja 4S,6R-isomeereiksi, joista edellinen on ensisijainen. Tuotteessa on noin 1 % vastaavaa cis-rasemaattia, joka voidaan eristää trans-rasemaatista, esimerkiksi kromatografoimalla kolonnissa. Tämä cis-rasemaatti voidaan erottaa tavanomaisin keinoihin kahdeksi optisesti puhtaaksi enantiomeeriksi, 4R,6R- ja 4S,6S-isomeereiksi. cis-rasemaatti joutuu pienestä määrästä yhdisteen 1 treo-isomeeriä, jota on muodostunut esimerkin 1 vaiheessa 10 eikä ole erotettu siitä, mikä suoritetaan menetelmällä d (esimerkki 2) ja menetelmällä e (tämä esimerkki). Trans-laktoni-näyte, jossa ei ollut havaittavaa cis-laktonia, sulii 153-150°C:ssa.

Esimerkki 4

15 Etyyli-erythro-3,5-dihydroksi-7-(2'-[4"-fluorifenyyli]-5',6',7',8'-tetrahydronaft-1'-yyli)heptenoaatti (yhdiste nro 5)

Vaihe 1

20 Etyyli-7-(2'-[4"-fluorifenyyli]-5',6',7',8'-tetrahydronaft-1'-yyli-5-hydroksi-3-oksoheptanoaatti (reaktio JJ, yhdiste VIb)

Liuos, jossa on 406 mg (1 mmol) yhdistettä VIa 20 ml:ssa jääetikkahappoa, pidetään kosketuksissa suuren ylimäärän kanssa vetyä, alkupaineen ollessa 50 psi, huoneen lämpötilassa, jolloin läsnä on 40 mg platinadioksidia, kunnes vetyä on sitoutunut 3 mmoolia (7,5 psi). Platinadioksidi poistetaan suodattamalla ja suodos haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Jäännös (397 mg) liuotetaan pieneen määrään metyleenikloridia ja pannaan preparatiivisille silikageeli-ohkokromatografilevyille; kromatografiointiliuottimena käytetään metyleenikloridia. Tuotetta sisältävät vyöhykkeet aluoideen etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatti haihdutetaan pois vakuumissa, jolloin saadaan raakatuotetta keltaisena hartsina.

35 Tuote on rasemaattia, joka voidaan erottaa R- ja S-komponenteikseen.

Vaihe 2

Etyyli-erythro-3,5-dihydroksi-7-(2'-[4"-fluorifenyyli]-5',6',7',8'-tetrahydronaft-1'-yyli)heptanoaatti (menetelmä a; yhdiste nro 5)

- 5 Analoginen esimerkin 1 vaiheen 10 kanssa, lähtien VIb:stä.

Tuotetta (yhdiste nro 5) saadaan keltaisena halrtsina.

- 10 Tuote on rasemaattia, joka voidaan erottaa kahdeksi optiseksi puhtaaksi enantiomeeriksi, 3R,5R- ja 3S,5S-isomeereiksi, joista edellinen on ensisijainen.

Esimerkki 5

Etyyli-erythro-(E)-7-(4'-kloori-2'-[4"-fluorifenyyli]-naft-1'-yyli-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti (yhdiste nro 6)

- 15 Vaihe 1

4-kloori-2-naftoli (reaktio DA; yhdiste nro cxxix)

- 20 Liuosta, jossa on 406 mg (1 mmol) yhdistettä VIa 20 ml:ssa jääetikkahappoa, pidetään kosketuksissa suuren ylimäärän kanssa vetyä, alkupaineen ollessa 50 psi, huoneen lämpötilassa siten, että läsnä on 40 mg platinadioksidia, kunnes vetyä on sitoutunut 3 mmoolia (7,5 psi). Platinadioksidi poistetaan suodattamalla ja suodos haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Jäännös (397 mg) liuotetaan pieneen määrään metyleenikloridia ja pannaan preparatiivisille silikageeli-ohkokromatografievylle; 25 kromatografointiliuottimena käytetään metyleenikloridia. Tuotetta sisältävät vyöhykkeet eluoidaan etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatti haihdutetaan pois vakuumissa, jolloin saadaan raakatuotetta keltaisena hartsina.

- 30 Tuote on rasemaattia, joka voidaan erottaa R- ja S-komponentteikseen.

Vaihe 2

Etyyli-erythro-3,5-dihydroksi-7-(2'-[4"-fluorifenyyli]-5',6',7',8'-tetrahydronaft-1'-yyli)heptanoaatti (menetelmä a; yhdiste nro 5)

- 5 Analoginen esimerkin 1 vaiheen 10 kanssa lähtien VIb:stä.

Tuotetta (yhdiste nro 5) saadaan keltaisena hartsina.

- Tuote on rasemaattia, joka voidaan erottaa kahdeksi optisesti puhtaaksi enantiomeeriksi, 3R,5R- ja 3S,5S-iso-meereiksi, joita edellinen on ensisijainen.

Esimerkki 5

Etyyli-erythro-(E)-7-(4'-kloori-2'-[4"-fluorifenyyli]-naft-1'-yyli-3,5-dihydroksi)hept-6-enoaatti (yhdiste nro 6)

Vaihe 1

- 15 4-kloori-2-naftoli (reaktio DA; yhdiste CXXIX)
Seosta, jossa on 90 g (0,42 mol) 1,4-dikloori-2-naftolia, 420 g stannokloridi-dihydraattia ja 1,5 litraa jää-etikkahappoa, kiehutetaan noin 80 tuntia johtamalla sen läpi kuplina hitaasti kloorivetykaasua. Reaktioseos lisätään
20 9 litraan jäävettä, muodostunutta seosta sekoitetaan tunnin ajan ja tuote kootaan talteen suodattamalla, pestään 4 litralla vettä, pestään 2 litralla petrolieetteriä, kuivataan ilmassa ja kuivataan 40°C:ssa suurvakuumissa viisi tuntia, sp. 93-95°C.

Vaihe 2

- 25 1-kloori-3-metoksinaftaleeni (reaktio DB; yhdiste CXXX)

- 23,2 g (0,414 mol) jauhattua kaliumhydroksidia lisätään 0-5°C:ssa sekoitettuun seokseen, jossa on 65,4 g
30 (0,366 mol 4-kloori-2-naftolia ja 370 ml dimetyyliformamidia. Reaktioseosta sekoitetaan 0-5°C:ssa kolme tuntia, viiden minuutin aikana lisätään 58,8 g (0,414 mol) metyylijo-didia ja reaktioseoksen annetaan lämmetä 20-25°C:seen ja sekoitetaan tuossa lämpötilassa 16 tuntia. Lisätään 2 litraa
35 vettä ja seos uutetaan dietyylieetterillä. Dietyylieetteriä haihdutetaan pois vakuumissa, kunnes samentuminen alkaa ja

lisätään petrolieetteriä, jolloin saadaan kiinteää tuotetta, sp. 35-39°C.

Vaihe 3

4-kloori-2-metoksi-1-naftaldehydi (reaktio DC; yhdiste CXXXI)

50 g (0,326 mol) fosforioksikloridia lisätään hitaasti 20-25°C:ssa sekoitettuun seokseen, jossa on 24 g (0,125 mol) 1-kloori-3-metoksinaftaleenia ja 30 g (0,411 mol) dimetyyliformamidia. Reaktioseosta sekoitetaan 80°C:ssa 16 tuntia, jäähdytetään jäähauteessa ja tehdään emäksiseksi lisäämällä tiputtamalla voimakkaasti sekoittaen 10-%:ista natriumhydroksidin vesiliuosta. Sakka kootaan talteen suodattamalla, pestään vedellä, pestään petrolieetterillä ja kuivataan ilmassa, jolloin saadaan raakatuotetta, sp. 145-160°C (hajoten) (kutistuu 105-145°C:ssa). Analyyttinen näyte voidaan saada (a) liuottamalla raakatuote etyyliasetaattiin, (b) lisäämällä petrolieetteriä, (c) dekantoimalla liuos liukene mattoman tervan päältä, (d) toistamalla (b) ja (c), kunnes enempää tervaa ei enää muodostu ja (e) lisäämällä petrolieetteriä, jolloin saadaan puhdasta tuotetta, sp. 154-157°C.

Vaihe 4

4-kloori-2-metoksi-1-naftoehappo (reaktio DE; yhdiste XXIIIa)

18,6 g (0,175 mol) natriumkarbonaattia lisätään 20-25°C:ssa sekoitettuun seokseen, jossa on 37,2 g (0,169 mol) raakaa 4-kloori-2-metoksi-1-naftaldehydiä, 450 ml asetonia ja 92 ml vettä. 2,5 tunnin kuluessa lisätään 40-45°C:ssa sekoittaen 27,9 g (0,177 mol) kaliumpermanganaattia. Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 16 tuntia, lisätään 400 ml vettä ja reaktioseos suodatetaan Celite'n läpi, tehdään happameksi 2-norm. suolahapolla ja uutetaan etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiuute uutetaan kolme kertaa 10-%:isella natriumkarbonaatin vesiliuoksella ja yhdistetyt vesiuutteet tehdään varovaisesti happameksi 2-norm. suolahapolla. Saatu tuote pestään vedellä ja pestään petrolieetterillä, sp. 199,5 - 202°C.

Vaiheet 5-14

Suoritetaan analogisesti esimerkin 1 vaiheiden 1-10 mukaisesti alla lueteltujen väliyhdisteiden kautta.

Vaihe 5

- 5 4-kloori-2-metoksi-1-naftoyylikloridi (reaktio M; yhdiste XXVIb, öljy)

Vaihe 6

- 10 4-kloori-2-metoksi-1-naftoehappo-N-1,1-dimetyyli-2-hydroksietyyliamidi (reaktio N; yhdiste XXVIIIb), sp. 142-146^oC

Vaiheet 7 ja 8

2-(4'-kloori-2'-metoksinaft-1'-yyli)-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliini ja sen hydrokloridisuola (reaktiot O ja P; yhdiste XXXb ja XXIX), sp. 91-94^o (XXXb)

- 15 Vaihe 9

2-(4'-kloori-2'-[4"-fluorifenyyli]naft-1'-yyli)-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliini (reaktio Q; yhdiste XXXIIb), sp. 150-152^o

Grignard-reagenssi, vrt. esimerkki 10.7.

- 20 Vaihe 10

1-(4'-kloori-2'-[4"-fluorifenyyli]naft-1'-yyli)-3,4,4-trimetyyli-2-oksatsoliniumjodidi (reaktio R; yhdiste XXXIIIb), sp. 224-226^o

Vaihe 11

- 25 4-kloori-2-(4'-fluorifenyyli)-1-naftaldehydi (reaktio S; yhdiste IVc), sp. 137-139^o

Vaihe 12

(E)-3-(4'-kloori-2'-[4"-fluorifenyyli]naft-1'-yyli)-prop-2-enaali (reaktio W; yhdiste IVd), sp. 143-147^o

- 30 Vaihe 13

Etyyli-(E)-7-(4'-kloori-2'-[4"-fluorifenyyli]naft-1'-yyli)-5-hydroksi-3-oksohept-6-enoaatti (reaktio A; yhdiste VIc), sp. 87-89^o

Vaihe 14

Etyyli-erythro-(e)-7-(4'-kloori-2'-[4"-fluorifenyyli]-naft-1'-yyli-3,5-dihydroksihept-6-enoaatti (menetelmä a; yhdiste nro 6) sp. 121-124^o

- 5 Pääasiallinen (erythro)-tuote on rasemaattia, joka voidaan erottaa kahdeksi optisesti puhtaaksi enantiomeeriksi, 3R,5S- ja 3S,5R-isomeereiksi, joista edellinen on ensisijainen. Vähäisempi treo-tuote on rasemaattia, joka voidaan erottaa 3R,5R- ja 3S,5S-isomeereiksi, joista edellinen on
- 10 ensisijainen. Käytettäessä ei-stereoselektiivistä pelkistystä saataisiin kaikkia neljää stereoisomeeriä suunnilleen yhtä suurin määrin.

Myös vaiheen 14 raaka reaktioseos sisältää treo-isomeeriä.

- 15 Esimerkki 6

Erythro-(E)-7-(4'-kloori-2'-[4"-fluorifenyyli]-naft-1'-yyli)-3,5-dihydroksihept-6-enoehappo ja sen natriumsuola (menetelmä d; yhdisteet 7 ja 8)

- 20 Samalla tavalla kuin esimerkissä 2 lähtemällä yhdisteestä 6; sp. 201-204^o (hajoten) suolan osalta. Vapaa happo, epäpuhdasta öljyä, jossa on pieni määrä treo-yhdistettä.

- Pääasiallinen (erythro)-tuote on rasemaattia, joka voidaan erottaa kahdeksi optisesti puhtaaksi enantiomeeriksi, 3R,5S- ja 3S,5R-isomeereiksi, joista edellinen on ensisijainen. Vähäisempi (treo)-tuotekin on erotettavissa olevaa
- 25 rasemaattia, kahden enantiomeerin ollessa 3R,5R- ja 3S,5S-isomeeriä, joista edellinen on ensisijainen.

Esimerkki 7

- 30 (E)-trans-6-(2'-[4"-kloori-2"-(4'''-fluorifenyyli)-naft-1"-yyli]-etenyyli-4-hydroksi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-oni (menetelmä e; yhdiste 9)

Esimerkin 3 mukaisesti lähtemällä yhdisteestä 7; tuotteen sp. 131-134^o.

Esimerkki 8

(E)-trans-6S-2'-[2"-(4'''-fluorifenyyli)naft-1"-yyli]-etenyyli)-4R-hydroksi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-oni (yhdiste nro 10)

5

Vaihe 1

2-(4'-fluorifenyyli)-1-naftaleenimetanoli (reaktio KK; yhdiste LIIa)

- 75 g (1,94 mol) jauhattua natriumboorihydridiä lisätään 20-25^o:ssa sekoitettuun seokseen, jossa on 497 g (1,988 mol) 2-(4'-fluorifenyyli)-1-naftaldehydiä ja 6,6 litraa absoluuttista etanolia. Reaktioseosta sekoitetaan tässä lämpötilassa 16 tuntia, suodatetaan imussa 1 kg:n silikageelierän läpi (EM-60, 230-2340 mesh ASTM) ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jolloin saadaan kiteistä jäännöstä. Kiinteät aineet kootaan talteen suodattamalla, pestään 100 ml:lla kylmää (0^o) metyleenikloridia ja liuotetaan litraan dietyylieetteriä. Liukenematon jäännös poistetaan suodattamalla ja suodos haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotetaan 500 ml:aan metyleenikloridia ja liuos jäähdytetään 0^o:seen, jolloin saadaan tuotetta, sp. 91-93^o.

20

Vaihe 2

1-kloorimetyyli-2-(4'-fluorifenyyli)naftaleeni (reaktio LL; yhdiste LIIIa)

- Liuos, jossa on 45 g (0,378 mol) tionyylikloridia 500 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 20 minuutin aikana seokseen, jossa on 237 g (0,94 mol) 2-(4'-fluorifenyyli)-1-naftaleenimetanolia ja 3 litraa metyleenikloridia ja jota sekoitetaan 20-25^o:ssa typen suojaamana ja reaktioseosta sekoitetaan tässä lämpötilassa 16 tuntia. Lisätään vielä 25 g (0,31 mol) tionyylikloridia, reaktioseosta sekoitetaan kaksi tuntia 20-25^o:ssa ja jäähdytetään 0^o:seen. Lisätään varovaisesti litra 10-%:ista natriumvetykarbonaatin vesiliuosta, orgaaninen kerros erotetaan ja vesifaasi uutetaan 500 ml:lla metyleenikloridia. Nuo kaksi orgaanista faasia yhdistetään, pestään litralla kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan

35

1 kg:n läpi silikageeliä (EM-60, 230-400 mesh ASTM) ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jolloin saadaan kiteistä tuotetta, sp. 93-95°.

Vaihe 3

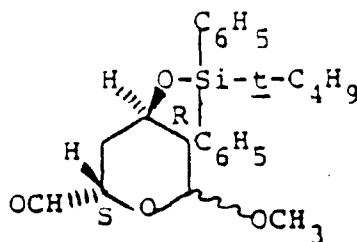
- 5 $[(2-[4'\text{-fluorifenyyli}]-1\text{-naftalenyyli})\text{metyyli}]/\text{trifenyylifosfoniumkloridi}$ (reaktio NN; yhdiste LIVa)

Seosta, jossa on 218 g (0,81 mol) 1-kloorimetyyli-2-(4'-fluorifenyyli)naftaleenia, 214 g (0,81 mol) trifenyylifosfiinia ja 4 litraa tolueenia, kiehutetaan typen suojaamana 16 tuntia, jäähdytetään, konsentroidaan vakuuissa noin kolmanteen osaan alkuperäisestä tilavuudestaan, suodatetaan 1 kg:n läpi silikageeliä (EM-60, 230-400 mesh ASTM) ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Kiteiseen jäännökseen lisätään 500 ml kuivaa dietyylieetteriä, seos jäähdytetään 15 0°:seen ja sakka kootaan talteen suodattamalla, pestään kaksi kertaa kaikkiaan 500 ml:lla kuivaa dietyylieetteriä ja kuivataan vakuuissa 70°:ssa viisi tuntia, jolloin saadaan tuotetta värittömänä kiinteänä aineena, sp. > 250°.

Vaihe 4

- 20 (E)-4 β R-(1',1'-dimetyylietyyli-difenyylisilyylioksi)-6 α S-(2'-[2''-(4'''-fluorifenyyli)naft-1''-yyli]etenyyli)-2-metoksi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyraani (reaktio OO; yhdiste LVia)

115,6 ml 1,65 mol. n-butyylilitium/n-heksaaniliuosta 25 (0,191 mol) lisätään viiden minuutin aikana seokseen, jossa on 100 g (0,188 mol) yhdistettä LIVa 1,5 litrassa kuivaa tetrahydrofuraania ja jota sekoitetaan -15°:ssa typen suojaamana. Reaktioseosta sekoitetaan noin 0°:ssa tunnin ajan ja jäähdytetään -55°:seen, noin 20 minuutin aikana lisätään 30 liuos, jossa on 71,5 g (0,179 mol) yhdistettä LVA



LVa

- 600 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, pitämällä reaktioseoksen lämpötila lisäyksen ajan välillä $-55 - -50^{\circ}$ ja reaktioseoksen annetaan lämmitä hitaasti 16 tunnin kuluessa $20-25^{\circ}$:seen sekoittaen koko ajan typen suojaamana. Reaktioseos
- 5 jäähdytetään 0° :seen, sammutetaan litralla kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta ja suodatetaan Celite'n läpi. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan kahdesti 750 ml:n erillä dietyylieetteriä. Kolme orgaanista faasia yhdistetään, pestään yhdellä litralla kyllästettyä natrium-
- 10 kloridin vesiliuosta, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jolloin saadaan öljyä. Öljy liuotetaan 150 ml:aan metyleenikloridi/n-heksaani-seosta (tilavuussuhde 2:1) ja pikakromatografoidaan kolonnissa, jossa on täytteenä 1 kg silikageeliä (EM-60, 230-400
- 15 mesh ASTM) käyttämällä eluenttina samaa liuotinta. Tuotetta sisältävät fraktiot (määritettynä ohkokromatografisesti) yhdistetään ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jolloin saadaan tuotetta kumimaisena kiinteänä aineena, $[\alpha]_D^{26} = +24,51^{\circ}$ (CH_2Cl_2 , $c = 0,01$).
- 20 Vaihe 5
- (E)-4 β R-(1',1'-dimetyylietyyli-difenyylisilyylioksi)-6 α S-(2'-[2''-(4'''-fluorifenyyli)naft-1''-yyli]etenyyli)-2-hydroksi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyraani (reaktio PP; yhdiste LVIIa)
- 25 Seos, jossa on 121 g (0,196 mol) yhdistettä LVIIa ja 2 litraa etikkahappo/vesi/tetrahydrofuraaniseosta (tilavuussuhteessa 3:2:4), lämmitetään sekoittaen 65° :seen, sekoitetaan 65° :ssa 16 tuntia ja jäähdytetään $20-25^{\circ}$:seen ja lisätään 1,5 litraa metyleenikloridia. Sekoittaen ja jäähdyttäen
- 30 seosta pestään varovaisesti kyllästetyllä natriumkarbonaatin vesiliuoksella, kunnes se on lievästi emäksinen. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan litralla metyleenikloridia. Orgaaniset faasit yhdistetään, pestään kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jolloin
- 35 saadaan vaaleanruskeaa öljyä. Öljy liuotetaan dietyylieetteri/

petrolieetteriseokseen (tilavuussuhde 1:1) ja pikakromatografoidaan kolonnissa, jossa on täytteenä 1 kg silikageeliä (EM-60, 230-400 mesh ASTM) käyttämällä eluenttina samaa liuotinta. Tuotetta sisältävät fraktiot, joissa on vähän tai ei laisinkaan muuta ainetta (ohkokromatografisesti määritettynä) yhdistetään ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jolloin saadaan tuotetta kumimaisena kiinteänä aineena, $[\alpha]_D^{26} = + 2,00^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c = 0,01$).

Vaihe 6

- 10 (E)-4~~β~~R-(1',1'-dimetyylietyyli-difenyyliisilyylioksi)-6~~α~~S-(2'-[2"-(4"-fluorifenyyli)naft-1"-yyli]etenyyli)-3,4,5,5-tetrahydro-2H-pyran-2-oni (reaktio QQ; yhdiste LVIIIa)

Seosta, jossa on 89 g (0,147 mol) yhdistettä LVIIa, 2 litraa metyleenikloridia, 64 g (0,317 mol) pyridiniumklooririkromaattia ja 60 g # 3A-molekyylliseulaa, sekoitetaan 20-25^o:ssa typen suojaamana 16 tuntia ja suodatetaan Celite'n ja 100 g:n läpi neutraalia aluminiumoksidia. Celite ja aluminiumoksidi pestään useaan kertaan metyleenikloridilla ja suodos ja pesunesteet yhdistetään ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jolloin saadaan öljyä. Öljy liuotetaan 100 ml:aan metyleenikloridia ja pikakromatografoidaan kolonnin läpi, jossa on täytteenä 800 g silikageeliä (EM-60, 230-400 mesh ASTM) käyttämällä eluenttina metyleenikloridia. Fraktiot, jotka sisältävät uotetta ja vähän tai ei lainkaan muuta ainetta (ohkokromatografisesti määritettynä) yhdistetään ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jolloin saadaan tuotetta öljynä, $[\alpha]_D^{26} = + 12,32^\circ$ (CH_3OH , $c = 0,0215$).

Vaihe 7

- 30 (E)-trans-5S-(2'-[2"-(4"-fluorifenyyli)naft-1"-yyli]-etenyyli)-4R-hydroksi-3,4,5,6-tetrahydropyran-2-H-oni (metelmä c; yhdiste nro 10)

26,3 ml (0,46 mol) jääetikkahappoa lisätään sekoittaen seokseen, jossa on 63 g (0,105 mol) yhdistettä LVIIIa 2,3 litrassa kuivaa tetrahydrofuraania 20-25^o:ssa sekoittaen. Lisätään 425 ml 1-mol. tetra-n-butyyl ammoniumfluoridi/tetrahydrofuraani-liuosta (0,425 mol) ja reaktioseosta

sekoitetaan kaksi tuntia 20-25^o:ssa. Lisätään 157 g kiinteää natriumvetykarbonaattia ja reaktioseosta sekoitetaan 30 minuuttia ja suodatetaan 800 g:n silikageelierän läpi (EM-60, 230-400 mesh ASTM). Silikageeli pestään kahdesti 5 500 ml:n erillä dietyylieetteriä ja pesunesteet yhdistetään suodoksen kanssa. Yhdistetyt suodos ja pesunesteet haihdutetaan kuiviin vakuumissa, lisätään 200 ml dietyylieetteriä ja seos jäähdytetään 0^o:seen. Vahamaiset kiteet kootaan talteen suodattamalla, pestään kahdesti 100 ml:n erillä dietyylieetteriä ja liuotetaan 300 ml:aan etyyliasetaattia. Etyyliasetaattiliuos pestään kahdesti 500 ml:n erillä kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta ja kerran kyllästetystä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivataan vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutetaan vakuumissa noin kolman- 15 teen osaan alkuperäisestä tilavuudestaan. Lisäsään 100 ml dietyylieetteriä, seos jäähdytetään 0^o:seen ja saadut kiinteät aineet kootaan talteen suodattamalla ja pestään kahdesti dietyylieetterillä, jolloin saadaan tuotetta, sp. 184-186^o, $[\alpha]_D^{26} = + 44,31^o$ (CH₂Cl₂, c = 0,0058).

20 Esimerkki 9

Natrium-erytro-(E)-3R,5S-dihydroksi-7-(2'-[4"-fluorifenyyli]naft-1'-yyli)hept-6-enoaatti (menetelmä d; yhdiste nro 11)

5,06 ml 1-norm. natriumhydroksidin vesiliuosta 25 (5,06 mol) lisätään liuokseen, jossa on 2,0 g (5,52 mmol) yhdistettä 10 160 ml:ssa absoluuttista etanolia ja reaktioseosta sekoitetaan 20-25^o:ssa kaksi tuntia. Lisätään 50 g natriumsulfaattia ja seosta sekoitetaan tunnin ajan ja suodatetaan. Suola pestään kolme kertaa 100 ml:n erillä dietyylieetteriä ja pesunesteet yhdistetään etanolisuodoksen 30 kanssa. Yhdistetyt pesunesteet ja suodos haihdutetaan kuiviin vakuumissa ja kiteinen jäännös liuotetaan kloroformiin. Kloroformi haihdutetaan pois vakuumissa, 300 ml petrolieetteriä haihdutetaan pois vakuumissa, jäännökseen lisätään 35 300 ml petrolieetteriä ja seosta sekoitetaan noin 60 tuntia. Kiinteä tuote kootaan talteen suodattamalla ja pestään

kaksi kertaa petrolieetterillä, sp. 215-220° (hajoten);
 $[\alpha]_D^{28} = + 26,283^\circ$ (CH₃OH, c = 0,0047).

Esimerkki 10

Etyyli-erythro(E)-3,5-dihydroksi-7-(1'-[4"-fluori-
 5 fenyyli]-3'-[1"-metyylietyyli]naft-2'-yyli)hept-6-enoaatti
 (yhdiste nro 13)

Vaihe 1

1,3-dimetoksinaftaleeni (reaktio BA; yhdiste CXVIA)
 Liuos, jossa on 32,1 g (0,801 mol) natriumhydroksidia
 10 80,3 ml:ssa vettä ja 96 g (0,763 mol) dimetyylisulfaattia,
 lisätään samanaikaisesti 30-45 minuutin kuluessa seokseen,
 jossa on 50 g (0,312 mol) 1,3-dihydroksinaftaleenia
 250 ml:ssa absoluuttista etanolia ja jota sekoitetaan -5 -
 0°:ssa, jota ensiksi mainittua lisätään hieman nopeammin
 15 kuin jälkimmäistä. Reaktioseoksen annetaan lämmetä asteit-
 tain 20-25°C:seen 16 tunnin ajan sekoittaen. Suurin osa
 etanolista haihdutetaan pois vakuuissa, lisätään vettä ja
 seos uutetaan kolme kertaa metyyli-t-butyylieetterillä. Uut-
 teet yhdistetään, pestään 2-norm. natriumkarbonaatin vesi-
 20 liuoksella, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja
 haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jolloin saadaan öljyä. Öl-
 jy kromatografoidaan Waters Prep-500 suurpaine-nestekroma-
 tografointi-laitteessa, jossa on silikageelikolonni ja käyt-
 tämällä eluenttina seosta 5 % etyyliasetaattia/n-heksaani.
 25 Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistetään ja haihdutetaan
 kuiviin vakuuissa, jolloin saadaan tuotetta keltaisena öl-
 jynä.

Vaihe 2

1,3-dimetoksi-2-naftoehappo (reaktio BC; yhdiste
 30 CXVIIa)
 62 ml 1,55-mol. n-butyylilitium/n-heksaani-liuosta
 (96 mmol) lisätään hitaasti 0°C:ssa typen suojaamana sekoi-
 tettuun liuokseen, jossa on 15,04 g (80 mmol) 1,3-dimetoksi-
 naftaleenia 250 ml:ssa kuivaa dietyylieetteriä. Reaktioseok-
 35 sen annetaan lämmetä 20-25°C:seen ja sekoitetaan tässä läm-
 pötilassa 20 tuntia, reaktioseoksen sekoituksen tapahtuessa

koko ajan typen suojaamana. Seokseen johdetaan kuplina ylimäärin kuivaa hiilidioksidia. Reaktioseosta sekoitetaan 20-25°C:ssa neljä tuntia, sammutetaan vedellä ja uutetaan perusteellisesti etyyliasetaatilla. Alkalinen vesifaasi

- 5 tehdään happameksi 2-norm. suolahapolla (pH-arvoon 1-2) ja uutetaan etyyliasetaatilla. Tämä etyyliasetaattiuute kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kuivataan suurvakuumissa, jolloin saadaan tuotetta, sp. 119-123°C.

10 Vaihe 3

1,3-dimetoksi-2-naftoyylikloridi (reaktio BD; yhdiste CXVIIIa)

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 vaihe 1.

Vaihe 4

- 15 1,3-dimetoksi-2-naftoehappo-N-1,1-dimetyyli-2-hydroksietyyliamidi (reaktio BE; yhdiste CXIXa)

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 vaihe 2.

Vaiheet 5 ja 6

- 20 2-(1',3'-dimetoksinaft-2'-yyli)-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliini ja sen hydrokloridisuola (reaktiot BF ja BG; yhdiste CXXIa + HCl-suola)

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 vaiheet 3 ja 4.

Vaihe 7

- 25 4,4-dimetyyli-2-(1'-[4"-fluorifenyyli]-3'-metoksi-naft-2'-yyli)-2-oksatsoliini (reaktio BH; yhdiste CXXIIa)

- 30 Valmistetaan Grignard-reagenssi lisäämällä tiputtamalla 7,7 g (0,044 mol) p-bromifluoribentseeniä seokseen, jossa on 1,1 g (0,045 mol) magnesiumlastuja, yksi kide jodia ja 40 ml kuivaa tetrahydrofuraania, jota seosta sekoitetaan typen suojaamana 65°C:ssa, lisäysnopeuden ollessa sellainen, että se riittää pitämään seoksen kiehuvana ulkoista lämmitystä käyttämättä. Lisäyksen päätyttyä (30-45 min) reaktioseosta kiehutetaan typen suojaamana 1,5 tuntia ja jäädytetään, jolloin saadaan Grignard-reagenssin liuosta.

- 35 18 ml 1-mol. Grignard-reagenssiluosta lisätään hitaasti typen suojaamana 20-25°C:ssa sekoitettuun seokseen,

jossa on 4,25 g (14,9 mmol) yhdistettä CXXIa 80 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania (tislattu natriumin päältä) ja reaktioseosta sekoitetaan 20-25°C:ssa typen suojaamana 16 tuntia ja sammutetaan jäillä ja kyllästetyllä ammoniumkloridin vesiliuoksella. Seos uutetaan etyyliasetaatilla ja etyyliasetattiute kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan vakuuissa pienitilavuiseksi, jolloin saadaan tuotetta. Tuote kootaan talteen suodattamalla, pestään pienellä määrällä dietyylieetteriä, pestään pienellä määrällä petrolieetteriä ja kuivataan suurvakuumissa, sp. 169-171°C.

Vaihe 8

4,4-dimetyyli-2-(1'-[4"-fluorifenyyli]-3'-[1"-metyylietyyli]naft-2'-yyli)-2-oksatsoliini (reaktio BI; yhdiste CXXIVa)

13,25 ml 2-mol. isopropyylimagnesiumkloridi/dietyylieetteri-liuosta (26,5 mmol) lisätään hitaasti 20-25°C:ssa sekoitettuun seokseen, jossa on 1,54 g (4,41 mol) yhdistettä CXXIIa 90 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania (tislattu natriumin päältä) ja 22 ml kuivaa tolueenia (kuivattu molekyyliseulalla), reaktioseosta sekoitetaan 20-25°C:ssa 30 minuuttia ja 70-80°C:ssa 18 tuntia, lisätään vielä 13,25 ml 2-mol. isopropyylimagnesiumkloridi/dietyylieetteri-liuosta (26,5 mmol) ja reaktioseosta sekoitetaan 70-80°C:ssa vielä 20 tuntia, pitämällä reaktioseos koko ajan typen suojaamana. Reaktioseos sammutetaan jäillä ja kyllästetyllä ammoniumkloridin vesiliuoksella ja uutetaan etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiute kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotetaan metyleenikloridiin ja liuos kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Saatu hartsi liuotetaan noin 10 ml:aan metyleenikloridia, lisätään pieni määrä puuhiiltä ja liuos suodatetaan silikageelikolonin läpi käyttämällä eluenttina metyleenikloridia. Ohkokromatografisesti määritettyä tuotetta sisältävät fraktiot yhdistetään ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jolloin saadaan tuotetta meripihkan-vihertävän värisenä hartsina.

Vaihe 9

2-(1'-[4"-fluorifenyyli]-3'-[1"-metyylietyyli]naft-2'-yyli)-3,4,4-trimetyyli-2-oksatsoliniumjodidi (reaktio R; yhdiste XXXIIIc)

- 5 Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 vaihe 6: sp. 233-243°C (hajoten).

Vaihe 10

1-(4-fluorifenyyli)-3-(1'-metyylietyyli)-2-naftaldehydi (reaktio S; yhdiste IVe)

- 10 205 mg (9,37 mmol) litiumboorihydridiä lisätään -30°C:ssa typen suojaamana sekoitettuun seokseen, jossa on 2,35 g (4,67 mmol) yhdistettä XXXIIIc 105 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania (tislattu natriumin päältä) ja 42 ml absoluuttista etanolia (kuivattu molekyyliseulalla). Reaktio-
- 15 seosta sekoitetaan -40 - -30°C:ssa typen suojaamana kaksi tuntia ja annetaan sitten lämmetä välille 0-5°C ja lisätään hitaasti 62 ml 2-norm. suolahappoa. Reaktioseosta sekoitetaan 70-80°C:ssa kaksi tuntia, jäähdytetään 20-25°C:seen, sammutetaan vedellä ja uutetaan perusteellisesti dietyyli-
- 20 eetterillä. Dietyylieetteriuute pestään kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännöstä trituroidaan dietyylieetterin ja sitten petrolieetterin kanssa. Liukenemattomat kiinteät aineet poistetaan suodattamalla ja suodos haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jolloin
- 25 saadaan raakaa tuotetta vaaleanoranssinkeltaisena tarttuksana kiinteänä aineena, sp. 80-90°C.

Vaihe 11

- 30 (E)-3-(1'-[4"-fluorifenyyli]-3'-(1"-metyylietyyli)-naft-2'-yyli)prop-2-enaali (reaktio W; yhdiste IVF)

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 vaihe 8; sp. 102-105°C.

Vaihe 12

Etyyli-(E)-7-(1'-[4"-fluorifenyyli]-3'-[1"-metyyli-etyyli]naft-1'-yyli)-5-hydroksi-3-oksohept-6-enoaatti (reaktio A; yhdiste VI_d)

- 5 Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 vaihe 9; sp. 73-76°C.

Vaihe 13

Etyyli-erythro-(E)-3,5-dihydroksi-7-(1'-[4"-fluorifenyyli]-3'-[1"-metyylietyyli]naft-2'-yyli)hept-6-enoaatti (menetelmä a; yhdiste nro 13)

- 10 Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 vaihe 10; keltaista kumimaista vaahtoa. Pääasiallinen (erythro)-tuote on rasemaattia, joka voidaan erottaa kahdeksi optisesti puhtaaksi enantiomeeriksi, 3R,5S- ja 3S,5R-isomeereiksi, joista edellinen on ensisijainen. Vähäisempi treo-tuote (noin 8 %) on rasemaattia, joka voidaan erottaa 3R,5R- ja 3S,5S-isomeereiksi, joista edellinen on ensisijainen. Käytettäessä ei-stereoselektiivistä pelkistystä saadaan kaikkia neljää stereoisomeeriä suunnilleen samoin määrin.
- 15

Esimerkki 11

- 20 Erythro-(E)-3,5-dihydroksi-7-(1'-[4"-fluorifenyyli]-3'-[1"-metyyliisetyyli]naft-2'-yyli)hept-6-enoehappo ja sen natriumsuola (menetelmä d; yhdisteet nro 14 (happo) ja 15 (suola))

- 25 Samalla tavalla kuin esimerkissä 2 (eristämättä välilyhdisteenä saatua natriumsuolaa).

- 30 Pääasiallinen (erythro)-tuote on rasemaattia, joka voidaan erottaa kahdeksi optisesti puhtaaksi enantiomeeriksi, 3R,5S- ja 3S,5R-isomeereiksi, joista edellinen on ensisijainen. Vähäisempi (treo)-tuote on myös erotettavissa olevaa rasemaattia, näiden kahden enantiomeerin ollessa 3R,5R- ja 3S,5S-isomeerejä, joista edellinen on ensisijainen.

Esimerkki 12

(E)-trans-6-(2'-[4'''-fluorifenyyli]-3''-(1'''-metyyli-
etyyli)naft-2''-yyli]etenyyli)-4-hydroksi-3,4,5,6-tetrahydro-
2H-pyran-2-oni (menetelmä e; yhdiste nro 16)

5 Samalla tavalla kuin esimerkissä 3.

Raakatuote puhdistetaan käyttämällä preparatiivisia
ohkokerroskromatografisia silikageelilevyjä ja käyttämällä
liuottimena seosta 2 % metanolia/metyleenikloridi ja etyyli-
asetaattia tuotteen eluoimiseksi levyiltä. Haihduttamalla
10 etyyliasetatti pois vakuuissa saadaan tuotetta vaalean-
keltaisena vaahtona.

Isomeerien erottaminen, vrt. esimerkkiin 3.

Esimerkki 13

15 Natrium-erythro-(E)-3,5-dihydroksi-7-(1'-[4''-fluori-
fenyyli]-3''-[1''-metyylietyyli]naft-2''-yyli)hept-6-enoatti
(menetelmä d; yhdiste nro 15)

0,19 ml 1-norm. natriumhydroksidin vesiliuosta lisä-
tään 80 mg:aan (0,2 mmol) yhdistettä nro 16, joka on 5 ml:ssa
absoluuttista etanolia. Reaktioseosta sekoitetaan 20-25°C:ssa
20 tunnin ajan ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös liuo-
tetaan kloroformiin, saatu liuos kuivataan vedettömällä nat-
riumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin ja jäännös kuiva-
taan suurvakuuissa, jolloin saadaan tuotetta vaaleankeltai-
sena vaahtona.

25 Pääasiallinen tuote on erythro-rasemaattia, joka voi-
daan erottaa, jolloin saadaan 3R,5S- ja 3S,5R-enantiomeere-
jä, joista edellinen on ensisijainen. Läsä on hyvin pieni
määrä treo-rasemaattia; se voidaan erottaa, jolloin saadaan
3R,5R- ja 3S,5S-enantiomeerejä, joista edellinen on ensisi-
30 jainen.

Esimerkki 14

Etyyli-erythro-(E)-3,5-dihydroksi-7-(1'-[4"-fluorifenyyli]-3'-metyylinaft-2'-yyli)hept-6-enoaatti (yhdiste nro 17)

5 Vaihe 1/2

1-metoksi-2-naftoehappo (yhdiste nro XXIIIb)

1-hydroksi-2-naftoehappoa dimetyloidaan pääasiallisesti kuten on selostettu esimerkissä 5 vaiheessa 2 ja saatu etyyli-1-metoksi-2-naftoehappo hydrolysoidaan pääasiallisesti esimerkin 2 mukaisesti; tuotteen sp. 126-128°C.

Vaiheet 3-7

4,4-dimetyyli-2-(1'-[4"-fluorifenyyli]-naft-2'-yyli)-1-oksatsoliini (reaktiot M-Q; yhdiste XXXIIc)

15 Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 vaiheissa 1-5:
vaiheen 4 tuotteen sp. = 95-97°C
vaiheen 6 tuotteen sp. = 75-78°C
vaiheen 7 tuotteen (XXXIIc) sp. = 96-98°C.

Vaihe 8

20 4,4-dimetyyli-2-(1'-[4"-fluorifenyyli]-3'-metyyli-naft-2'-yyli)-2-oksatsoliini (reaktio CA; yhdiste XXXIId)

16,16 ml 1,7 mol. n-butyylilitium/n-heksaani-liuosta (27,5 mmol) lisätään tiputtamalla 0°C:ssa typen suojaamana sekoitettuun seokseen, jossa on 7,9 g (24,8 mmol) yhdistettä XXXIIc 185 ml:ssa kuivaa dietyylieetteriä. Reaktioseosta sekoitetaan 0°C:ssa 30 minuuttia, lisätään 3,9 g (27,5 mmol) metyylijodidia ja reaktioseoksen annetaan lämmetä 20-25°C:seen ja sekoitetaan tässä lämpötilassa 20 tuntia, pitämällä reaktioseos koko ajan typen suojaamana. Lisätään kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta ja vielä dietyylieetteriä. Dietyylieetterifaasi erotetaan, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan vakuuissa, kunnes ilmaantuu samennusta ja lisätään petrolieetteriä. Sakka pestään petrolieetterillä ja kuivataan suurvakuumissa, sp. 125-129°C.

Vaiheet 9-13

Etyyli-Erythro-(E)-3,5-dihydroksi-7-(1'-[4"-fluorifenyyli]-3'-metyylinaft-2'-yyli)hept-6-enoaatti (yhdiste nro 17)

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 vaihe 6; esimerkiksi-
5 sä 10 vaihe 10; esimerkissä 1 vaiheet 8-19;

vaiheen 10 tuotteen sp., ensimmäinen reaktiotuote
eristetty, 115-118^o

vaiheen 10 tuotteen sp., toinen reaktiotuote, 104-107^o

vaiheen 11 tuotteen sp. 143-147^o

10 vaiheen 12 tuotteen sp. 89-92^o

vaiheen 13 tuotteen sp. (yhdiste nro 17) 121-124^o.

Tuote, erythro-rasemaatti, voidaan erottaa kahdeksi
optisesti puhtaaksi enantiomeeriksi, 3R,5S- ja 3S,5R-iso-
meereiksi, joista edellinen on ensisijainen. Siinä on pieni
15 määrä (vähemmän kuin 5 %) vastaavaa treo-yhdistettä, rase-
maattia, joka voidaan erottaa 3R,5R- ja 3S,5S-isomeereiksi,
joista edellinen on ensisijainen. Käyttämällä ei-stereose-
lektiivistä pelkistystä saadaan kaikkia neljää stereoisomee-
riä suunnilleen yhtä suurin määrin.

20 Esimerkki 15

Natrium-erythro-(E)-3,5-dihydroksi-7-(1'-[4"-fluorifenyyli]-3'-metyylinaft-2'-yyli)hept-6-enoaatti (menetelmä
d; yhdiste nro 18)

Samalla tavalla kuin esimerkissä 2 eristämällä nat-
25 riumsuola; sp. 222-226^o (hajoten).

Tuotteen erythro-komponentti, erythro-rasemaatti, voi-
daan erottaa kahdeksi optisesti puhtaaksi enantiomeeriksi,
3R,5S- ja 3S,5R-isomeereiksi, joista edellinen on ensisijai-
nen. Tuote sisältää pienen määrän (vähemmän kuin 5 %) vas-
30 taavaa treo-yhdistettä, joka on myös erotettavissa olevaa
rasemaattia, näiden kahden enantiomeerin ollessa 3R,5R- ja
3S,5S-isomeerejä, joista edellinen on ensisijainen.

Esimerkki 16

Etyyli-erythro-3,5-dihydroksi-7-(3'-etyyli-1'-[4"-fluorifenyyli]naft-2'-yyli)hept-6-enoaatti (yhdiste nro 19)

Vaihe 1

- 5 2-(3'-etyyli-1'-[4"-fluorifenyyli]naft-2'-yyli)-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliini (reaktio CB; yhdiste XXXIIe)

Samalla tavalla kuin esimerkissä 14 vaiheessa 8 lähtemällä yhdisteestä XXXIIId; tuotteen sp. 106-109^o.

Vaiheet 2-6

- 10 Etyyli-erythro-(E)-3,5-dihydroksi-7-(3'-etyyli-1'-[4"-fluorifenyyli]naft-2'-yyli)hept-6-enoaatti (yhdiste nro 19)

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 vaiheessa 6; esimerkissä 10 vaiheessa 10, esimerkissä 1 vaiheissa 8-10;

- 15 vaiheen 2 tuotteen sp. 200^o (hajoten)
 vaiheen 5 tuotteen sp. 92-98^o
 vaiheen 6 tuotteen sp. (yhdiste nro 19) 101-106^o.

- 20 Tuotteen pääasiallinen komponentti, erythro-rasemaatti, voidaan erottaa kahdeksi optisesti puhtaaksi enantiomeeriksi, 3R,5S- ja 3S,5R-isomeereiksi, joista edellinen on ensisijainen. Käytettäessä ei-stereoselektiivistä pelkistystä saadaan kaikkia neljää stereoisomeeriä suunnilleen yhtä suurin määrin.

Esimerkki 17

- 25 Erythro-(E)-3,5-dihydroksi-7-(3'-etyyli-1'-[4"-fluorifenyyli]naft-2'-yyli)hept-6-enoehappoa ja sen natriumsuola (menetelmä d; yhdisteet nro 20 ja 21)

- 30 Samalla tavalla kuin esimerkissä 2 (eristämättä natriumsuola-väliyhdistettä); isomeerien erottaminen kuten esimerkissä 16.

Esimerkki 18

(E)-trans-6-(2'-[3"-etyyli-1"-(4"-fluorifenyyli)naft-2"-yyli)etenyyli]-4-hydroksi-3,4,5,6-tetrahydropyran-2-oni (menetelmä e; yhdiste nro 22)

- 5 Samalla tavalla kuin esimerkeissä 3 ja 12; sp. 118-122°; vrt. tuotteen isomeerien erottamista esimerkkiin 3 (noin 9 % cis-rasemaattia).

Esimerkki 19

- 10 Natrium-erythro-(E)-3,5-dihydroksi-7-(3'-etyyli-1'-[4"-fluorifenyyli]naft-2'-yyli)hept-6-enoaatti (menetelmä d; yhdiste nro 21)

Samalla tavalla kuin esimerkissä 13 lähtemällä yhdisteestä nro 22.

- 15 Tuotteen pääasiallinen komponentti on erythro-rasemaattia, joka voidaan erottaa, jolloin saadaan 3R,5S- ja 3S,5R-enantiomeerejä, joista edellinen on ensisijainen. Tuote sisältää pienen määrän vastaavaa treo-rasemaattia, joka voidaan erottaa, jolloin saadaan 3R,5R- ja 3S,5S-enantiomeerejä, joista edellinen on ensisijainen.

Taulukko I

Seuraavia ryhmien IAa1-IAa3 yhdisteitä voidaan syntetisoida edellä esitetyn menetelmin:

Yhd. nro	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ , R _{5a}	R ₄ :n sisältä- vän fenyyli- ryhmän asema	-X- määrä	-X-Z-ryh- män asema	R ₆	R ₇	Iso- meeri	sp.
1	H	H	H	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	H	C ₂ H ₅	E	114-116°
12	H	H	H	4-F	H	2	"	1	H	C ₂ H ₅	4 enantio- meeriä	harts
2	H	H	H	4-F	H	2	"	1	H	H	E	43-102°
3	H	H	H	4-F	H	2	"	1	H	Na	E	210-220° (haj.)
6	4-Cl	H	H	4-F	H	2	"	1	H	C ₂ H ₅	E	121-124°

Yhd. nro	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ , R _{5a}	R ₄ :n sisältä- vän fenyyl- ryhmän asema	-X-	-X-Z-ryh- män asema	R ₆	R ₇	Iso- meeri	sp.
7	4-Cl	H	H	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	H	H	E	öljy
8	4-Cl	H	H	4-F	H	2	"	1	H	Na	E	201-204° (haj.)
11	H	H	H	4-F	H	2	"	1	H	Na	E(3R,5S)	215-220° (haj.)
13	3-IC ₃ H ₇	H	H	4-F	H	1	"	2	H	C ₂ H ₅	E	kumimainen vaahto
14	3-IC ₃ H ₇	H	H	4-F	H	1	"	2	H	H	E	

Yhd. nro	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ , R _{5a}	R ₄ :n sisäiltä- vän fenyyli- ryhmän asema	-X-	-X-Z-ryh- män asema	R ₆	R ₇	Iso- meri	sp.
15	3- C_3H_7	H	H	4-F	H	1	(E)CH=CH	2	H	Na	E	fpa,
17	3- CH_3	H	H	4-F	H	1	"	2	H	C_2H_5	E	121-124°
18	3- CH_3	H	H	4-F	H	1	"	2	H	Na	E	222-226° (haj.)
19	3- C_2H_5	H	H	4-F	H	1	"	2	H	C_2H_5	E	101-106°
20	3- C_2H_5	H	H	4-F	H	1	"	2	H	H	E	öljy

Yhd. nro	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ , R _{5a}	R ₄ :n sisältä- vän fenyyli- ryhmän asema	-X-	-X-Z-ryh- män asema	R ₆	R ₇	Iso- meeri	sp.
21	3-C ₂ H ₅	H	H	4-F	H	1	(E)CH=CH	2	H	Na	E	230° (haj.)
23	H	H	H	4-F	H	2	-CH ₂ CH ₂ -	1	H	C ₂ H ₅	E	Harts
24	H	H	H	4-F	H	2	"	1	H	Na	E	180-190°
25	H	H	H	4-F	H	2	"	1	H	H	E	Kiinteää vaahtoa
26	4-Cl	H	H	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	H	K	E	
27	4-CH ₃	H	H	4-F	H	2	"	1	H	C ₂ H ₅	E	

Yhd. nro	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ , R _{5a}	R ₄ :n sisältä- vän fenyyli- ryhmän asema	-X-	-X-Z-ryh- män asema	R ₆	R ₇	Iso- meeri	sp.
28	4-CH ₃	H	H	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	H	Na	E	
29	4-CH ₃	H	H	4-F	H	2	"	1	H	H	E	
30	3-CH ₃	H	H	4-F	H	1	"	2	H	K	E	
31	3-CH ₃	H	H	4-F	H	1	"	2	H	H	E	
32	3-CH ₃	H	H	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -	2	H	C ₂ H ₅	E	

Yhd. nro	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{5'} R _{5a}	R ₄ :n sisältä- vän fenyyli- ryhmän asema	-X- -CH ₂ CH ₂ -	-X-Z-ryh- män asema	R ₆	R ₇	Iso- meerit	sp.
33	3-CH ₃	H	H	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -	2	H	Na	E	
34	3-CH ₃	H	H	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -	2	H	H	E	
35	1-CH ₃	H	H	4-F	H	3	(E)CH=CH	2	H	C ₂ H ₅	E	
36	1-CH ₃	H	H	4-F	H	3	"	2	H	K	E	
37	1-CH ₃	H	H	4-F	H	3	"	2	H	H	E	
38	1-CH ₃	H	H	4-F	H	3	-CH ₂ CH ₂ -	2	H	CH ₃	E	

Yhd. nro	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ , R _{5a}	R ₄ :n sisältä- vän fenyyli- ryhmän asema	-X-	-X-Z-ryh- män asema	R ₆	R ₇	Iso- meeri	sp.
39	1-CH ₃	H	H	4-F	H	3	-CH ₂ CH ₂ -	2	H	Na	E	
40	1-CH ₃	H	H	4-F	H	3	-CH ₂ CH ₂ -	2	H	H	E	
41	H	H	H	H	H	2	(E)CH=CH	1	H	C ₂ H ₅	E	
42	H	H	H	H	H	2	"	1	H	K	E	
43	H	H	H	H	H	2	"	1	H	H	E	

Yhd. nro	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ , R _{5a}	R ₄ :n sisältä- vän fenyyliri- ryhmän asema	-X-	-X-Z-ryhmän asema	R ₆	R ₇	Iso- meeri	sp.
47	H	H	H	4-F	H	1	(E)CH=CH	2	H	C ₂ H ₅	E	öljy
48	H	H	H	4-F	H	1	(E)CH=CH	2	H	Na	E	>220°C. (haj.)
49	H	H	H	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -	2	H	C ₂ H ₅	E	öljy
50	H	H	H	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -	2	H	Na	E	>190°C. (haj.)
51	H	H	H	4-F	H	3	(E)CH=CH	2	H	C ₂ H ₅	E	Kiinteää vaahtoa
52	H	H	H	4-F	H	3	"	2	H	H	E	Kiinteää vaahtoa
53	H	H	H	4-F	H	3	"	2	H	Na	E	225-230°C (haj.)

Taulukko II

Seuraavia ryhmien IAb1-IAb3 yhdisteitä voidaan syntetisoida edellä esitetyin menetelmin:

Yhd. nro	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ R _{5a}	R ₄ :n sisältä- vän fenyyl- ryhmän asema	-X-	-X-Z-ryh- män asema	R ₆	Isomeeri	sp.
4	H	H	H	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	H	trans	152-154° (ei havaittavaa cis-muotoa 153- 156°)
9	4-Cl	H	H	4-F	H	2	"	1	H	trans	131-134°
10	H	H	H	4-F	H	2	"	1	H	trans (6S,4R)	184-186°
16	3- ¹ C ₃ H ₇	H	H	4-F	H	1	"	2	H	trans	vaahtoa
22	3-C ₂ H ₅	H	H	4-F	H	1	"	2	H	trans	118-122°

Yhd. nro	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ R _{5a}	R ₄ :n sisältä- vän fenyyli- ryhmän asema	-X-	-X-Z-ryh- män asema	R ₆	Isomeeri	sp.
54	H	H	H	4-F	H	2	-CH ₂ CH ₂ -	1	H	<u>trans</u>	Kiinteää vaahtoa
55	4-CH ₃	H	H	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	H	<u>trans</u>	
56	3-CH ₃	H	H	4-F	H	1	"	2	H	<u>trans</u>	
57	3-CH ₃	H	H	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -	2	H	<u>trans</u>	
58	1-CH ₃	H	H	4-F	H	3	(E)CH=CH	2	H	<u>trans</u>	
59	1-CH ₃	H	H	4-F	H	3	-CH ₂ CH ₂ -	2	H	<u>trans</u>	

Yhd. nro.	R ₄ :n sisältä- vän fenyyli-					-X-Z-ryh-		R ₆	Isomeeri	sp.
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ R _{5a}	ryhmän asema	-X- män asema			
60	H	H	H	H	2	(E)CH=CH	1	H	<u>trans</u>	
62	H	H	H	4-F	2	(E)CH=CH	1	H	<u>cis</u>	143°-146°C.
63	H	H	H	4-F	2	"	1	H	seos: ~53 % <u>cis</u> ~47 % <u>trans</u> 134°-137°C.	
64	H	H	H	4-F	1	-CH ₂ CH ₂ -	2	H	<u>trans</u>	öljy
65	H	H	H	4-F	3	(E)CH=CH	2	H	<u>trans</u>	Kiinteää vaahtoa

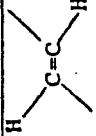
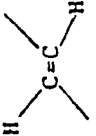
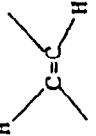
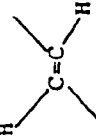
Taulukko III

Seuraavien ryhmien IBa1-IBa3 yhdisteitä voidaan syntetisoida edellä esitetyn menetelmin:

Yhd. nro	R ₁	R ₄	R _{5'} R _{5a}	R ₄ :n sisältävän fenyyliryhmän asema	-X-	-X-Z-ryhmän asema	R ₆	R ₇	Isomeeri	sp.
5	H	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	H	C ₂ H ₅	E	
66	H	4-F	H	2	-CH ₂ CH ₂ -	1	H	K	E	Harts
67	H	4-F	H	2	-CH ₂ CH ₂ -	1	H	H	E	
68	H	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	H	C ₂ H ₅	E	Harts
69	H	4-F	H	2	"	1	H	Na	E	220°-225°C. (haj.)
70	H	4-F	H	2	"	1	H	H	E	
71	4-Cl	4-F	H	2	"	1	H	C ₂ H ₅	E	

Yhd. nro	R_1	R_4	R_5, R_{5a}	R_4 :n sisältä- vän fenyyli- ryhmän asema	-X-	-X-Z-ryh- män asema	R_6	R_7	Isomeeri	sp.
72	4-Cl	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	H	K	E	
73	4-Cl	4-F	H	2	"	1	H	H	E	
74	4-CH ₃	4-F	H	2	"	1	H	C ₂ H ₅	E	
75	4-CH ₃	4-F	H	2	"	1	H	Na	E	
76	4-CH ₃	4-F	H	2	"	1	H	H	E	
77	3-CH ₃	4-F	H	1	"	2	H	C ₂ H ₅	E	

Yhd. nro	R ₁	R ₄	R _{5'} R _{5a}	R ₄ :n sisältä- vän fenyyli- ryhmän asema	-X-	-X-2-ryh- män asema	R ₆	R ₇	Isomeeri	sp.
78	3-CH ₃	4-F	H	1	(E)CH=CH		2	H	K	E
79	3-CH ₃	4-F	H	1	"		2	H	H	E
80	3-CH ₃	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -		2	H	C ₂ H ₅	E
81	3-CH ₃	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -		2	H	Na	E
82	3-CH ₃	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -		2	H	H	E
83	1-CH ₃	4-F	H	3	(E)CH=CH		2	H	C ₂ H ₅	E
84	1-CH ₃	4-F	H	3	"		2	H	K	E

Yhd. nro	R ₁	R ₄	R _{5'} R _{5a}	R ₄ :n sisältä- vän fenyyli- ryhmän asema	-X-	-X-Z-ryh- män asema	R ₆	R ₇	Isomeeri	sp.
85	1-CH ₃	4-F	H	3		2	H	H	E	
86	1-CH ₃	4-F	H	3	-CH ₂ CH ₂ -	2	H	C ₂ H ₅	E	
87	1-CH ₃	4-F	H	3	-CH ₂ CH ₂ -	2	H	Na	E	
88	1-CH ₃	4-F	H	3	-CH ₂ CH ₂ -	2	H	H	E	
89	H	H	H	2		1	H	C ₂ H ₅	E	
90	H	H	H	2		1	H	K	E	
91	H	H	H	2		1	H	H	E	
95	H	4-F	H	3	(E)CH=CH	2	H	C ₂ H ₅	E	Hartsi
96	H	4-F	H	3	"	2	H	H	E	Kiinteää vaahtoa
97	H	4-F	H	3	"	2	H	Na	E	215-230° (haj.)

Taulukko IV

Seuraavia ryhmien IBb1-IBb3 yhdisteitä voidaan syntetisoida edellä esitetyn menetelmän:

Yhd. nro	R ₁	R ₄	R ₅ , R _{5a}	R ₄ :n sisältä- vän fenyyli- ryhmän asema	-X-	-X-Z-ryh- män asema	R ₄	Isomeeri	sp.
98	H	4-F	H	2	-CH ₂ CH ₂ -	1	H	<u>trans</u>	188°-191°C.
99	H	4-F	H	2		1	H	<u>trans</u>	
100	4-Cl	4-F	H	2		1	H	<u>trans</u>	
101	4-CH ₃	4-F	H	2		1	H	<u>trans</u>	
102	3-CH ₃	4-F	H	1		2	H	<u>trans</u>	
103	3-CH ₃	4-F	H	1	-CH ₂ CH ₂ -	2	H	<u>trans</u>	
104	1-CH ₃	4-F	H	3		2	H	<u>trans</u>	

Yhd. nro	R_1	R_4	R_5, R_{5a}	R_4 :n sisältävän fenyyliryhmän asema	-X-	-X-Z-ryhmän asema	R_4	Isomeeri	sp.
105	$1-CH_3$	4-F	H	3	$-CH_2CH_2-$	2	H	<u>trans</u>	
106	H	H	H	2	(E)CH=CH	1	H	<u>trans</u>	
108	H	4-F	H	2	(E)CH=CH	1	H	<u>cis</u>	
109	H	4-F	H	3	"	2	H	<u>trans</u>	Kiinteää vaahtoa
110	H	4-F	H	2	"	1	H	<u>trans</u>	168°-172°C.

Taulukoissa I ja III,

E = erythro-rasemaatti (kaksi stereoisomeeriä ellei toisin ole mainittu).

Taulukoissa II ja IV,

cis ja trans viittaavat laktonirenkaan 4-asemassa olevan R_6 -ryhmän ja 6-asemassa olevan vetyatomin suhteellisiin asemiin (rasemaatteja ellei toisin ole mainittu).

Kaikkien yhdisteiden 23-25, 32-34, 38-40, 44-46, 49, 50, 66, 67, 80-82, 86-88, 92-94 pääkomponentti on erytro-rasemaatti, joka voidaan erottaa, kahden enantiomeerin ollessa 3R,5R- ja 3S,5S-isomeerejä. Kunkin esimerkin vähäisempänä komponenttina (tavallisesti noin 1-15 %) on vastaavaa treo-rasemaattia, joka voidaan eristää siitä ja erottaa, jolloin saadaan 3R,5S- ja 3S,5R-isomeerejä. Jos kuitenkin menetelmässä a) on käytetty ei-stereoselektiivistä menetelmää 3-oksoryhmän pelkistämiseksi 3-hydroksiyhdisteeksi, saadaan erotettavissa olevaa seosta, jossa on suunnilleen yhtä suuret määrät neljää stereoisomeeriä. Ensisijaisia ovat 3R,5R- ja 3R,5S-isomeerit ja rasemaatti, jonka rakenneosana kumpikin on, nimittäin 3R,5R-3S,5S- ja 3R,5S-3S,5R-rasemaatit, 3R,5R-isomeerin ja 3R,5R-3S,5S-rasemaatin ollessa ensisijaisempia.

Kaikkien yhdisteiden 26-31, 35-37, 41-43, 47, 48, 51-53, 68-79, 83-85, 89-91, 95-97 pääkomponentti on niinikään erytro-rasemaatti, joka voidaan erottaa kahdeksi optisesti puhtaaksi enantiomeeriksi, nimittäin 3R,5S- ja 3S,5R-isomeereiksi. Vähäisempänä komponenttina (tavallisesti 1-15 %) kussakin esimerkissä on vastaavaa treo-rasemaattia, joka voidaan eristää siitä ja erottaa, jolloin saadaan 3R,5R- ja 3S,5S-isomeerejä. Jos kuitenkin menetelmässä a on käytetty ei-stereoselektiivistä menetelmää 3-oksoryhmän pelkistämiseksi 3-hydroksiryhmäksi, saadaan erotettavissa olevaa seosta, jossa on suunnilleen yhtä suuret määrät neljää stereoisomeeriä. Ensisijaisia ovat 3R,5R- ja 3R,5S-isomeerit ja rasemaatti, jonka rakenneosana kumpikin on, nimittäin 3R,5R-3S,5S- ja 3R,5S-3S,5R-rasemaatit, 3R,5S-isomeerin ja 3R,5S-3S,5R-rasemaatin ollessa ensisijaisempia.

Kaikkien yhdisteiden 54, 57, 59, 61, 64, 98, 103, 105, 107 pääkomponentti on trans-rasemaatti, joka voidaan erottaa kahdeksi optisesti puhtaaksi enantiomeeriksi, nimittäin 4R,6R- ja 4S,6S-isomeereiksi. Kunkin esimerkin vähäisempänä komponenttina (tavallisesti noin 1-15 %) on vastaavaa cis-rasemaattia, joka voidaan eristää siitä ja erottaa, jolloin

saadaan 4R,6S- ja 4S,6R-isomeerejä. Käytettäessä menetelmäs-
 sä e seosta, jossa on suunnilleen yhtä suuret määrät neljää
 stereoisomeeristä karboksyylihappoa, saadaan seosta, jossa on
 suunnilleen saman suuruiset määrät neljää stereoisomeeristä
 5 laktonia. Ensisijaisia ovat 4R,6R- ja 4R,6S-isomeerit ja ra-
 semaatti, jonka rakenneosana kumpikin on, 4R,6R-isomeerin ja
 4R,6R-4S,6S-rasemaatin ollessa ensisijaisempia.

Kaikkien yhdisteiden 55, 56, 58, 60, 65, 99-102, 104,
 106, 109, 110 pääkomponentti on trans-rasemaatti, joka voi-
 10 daan erottaa kahdeksi optisesti puhtaaksi enantiomeeriksi,
 nimittäin 4R,6S- ja 4S,6R-isomeereiksi. Vähäisempänä kompo-
 nenttina (tavallisesti noin 1-15 %) kaikissa esimerkeissä on
 vastaavaa cis-rasemaattia, joka voidaan eristää siitä ja
 erottaa, jolloin saadaan 4R,6R- ja 4S,6S-isomeerejä. Käy-
 15 tettäessä menetelmässä e seosta, jossa on suunnilleen saman
 suuruiset määrät neljää stereoisomeeristä karboksyylihappoa,
 saadaan seosta, jossa on suunnilleen yhtä suurin määrin nel-
 jää stereoisomeeristä laktonia, kuten yhdisteessä 63. Ensi-
 sijaisia ovat 4R,6R- ja 4R,6S-isomeerit ja rasemaatti, jonka
 20 rakenneosana kumpikin on, 4R,6S-isomeerin ja 4R,6S-4S,6R-ra-
 semaatin ollessa ensisijaisempia.

Kummankin yhdisteen 62 ja 108 pääkomponenttina on
 cis-rasemaatti, joka voidaan erottaa kahdeksi optisesti puh-
 taaksi enantiomeeriksi, nimittäin 4R,6R- ja 4S,6S-isomeereik-
 25 si. Kummankin esimerkin vähäisempänä komponenttina (tavalli-
 sestesti noin 1-15 %) on vastaavaa trans-rasemaattia, joka voi-
 daan eristää siitä ja erottaa, jolloin saadaan 4R,6S- ja
 4S,6R-isomeerejä. Ensisijaisia isomeerejä ovat edellisessä
 kappaleessa mainitut isomeerit.

30 Jokainen esimerkkien yhdisteistä, joissa R_7 on katio-
 ni, voidaan muuttaa tavanomaisin keinoin vastaavaksi vapaak-
 si hapoksi ja vastaaviksi yhdisteiksi, joissa R_7 on erilai-
 nen M.

Kaikissa esimerkeissä termi "vakuumi" tarkoittaa
 35 imupumpun painetta ja milloin liuottimen yhteydessä ei ole

erikseen mainittu mitään liuotinta, liuotin on vesi. Kaikki liuotinseokset ovat tilavuuksina ilmoitettuja.

Edellä olevien yhdisteiden osalta saatiin seuraavia arvoja. Ellei toisin ole mainittu arvot ovat NMR-spektri-
5 arvoja mitattuna 200 MHz:n kohdalla. Siirtymät ovat ppm-yksik-
köjä suhteessa tetrametyylisilaaniin.

Lyhenteet:

	s	=	singletti
	d	=	dubletti
10	dd	=	dubletin dubletti
	t	=	tripletti
	q	=	kvartetti
	m	=	multipletti
	br	=	leveä
15	bm	=	leveä multipletti
	bs	=	leveä singletti

Yhdiste nro:

5	2	CDCl_3 : 1,59(m,2H); 2,53(d,2H,J=2,5Hz); 4,24(m,1H); 4,52(m,1H); 5,62(m,1H); 6,83(m,1H); 7,23(m,7H); 7,79(m,2H); 8,13(m,1H).
	5	CDCl_3 : 1,23(t,3H,J=1,5Hz); 1,42(m,6H); 1,8(m,2H); 2,4(m,2H); 2,8(m,4H); 3,12(m,2H); 3,78(m,2H); 4,16(q,2H,J=1,5Hz); 7,15(m,4H); 7,52(m,1H); 7,82(m,1H).
10	12	CDCl_3 : 1,28(t,3H,J=1,5Hz); 1,6(m,2H); 2,43(m,2H); 2,95(br,2H); 4,2(q,2H,J=1,5Hz); 4,2(br,1H); 4,51(br,1H); 5,65(m,1H); 6,9(dd,1H,J=3 ja 3 Hz); 7,07 (t,2H,J=1,5Hz); 7,41(m,5H); 7,82 (m,2H); 8,17(m,1H).
	13	CDCl_3 : 1,31(m,1H); 2,41(m,2H); 2,88(s,1H); 3,32(m,1H); 3,61(s,1H); 4,09(m,1H); 4,19(q,2H,J=1Hz); 4,33 (m,1H); 5,28(m,1H); 6,54(d,1H,J=2Hz); 7,23(m,7H); 7,77(m,2H).
20	14	CDCl_3 : 1,3 (m,8H); 2,49(d,2H); 3,3(m,1H); 3,57(bm,1H); 4,12(bm,2H); 4,36(m,1H); 5,3(dd,1H,J=1,5Hz); 6,56(d,1H,J=3Hz); 7,25(m,8H); 7,78(m,2H).
	15	D_2O : 0,9(m,7H); 1,27(m,1H); 2,03(m,2H); 3,0(m,1H); 3,43(m,1H); 3,97(m,1H); 4,9(m,1H); 6,29(d,1H,J=2Hz); 6,72(m,7H); 7,26(m,2H);
25	16	CDCl_3 : 1,3(m,6H); 1,45(bm,2H); 1,82(bs,1H); 2,61(m,2H); 3,3(m,1H); 4,12(m,1H); 5,1(m,1H); 5,31(dd,1H,J=1Hz); 6,64(d,1H,J=2,5Hz); 7,25(m,7H); 7,78(m,2H).
	18	CD_3SOCD_3 : 1,1(m,2H); 1,85(m,2H); 2,5(s,3H); 3,5(m,1H); 4,1(m,1H); 5,4(q,1H,J=1,25Hz); 6,3(d,1H,J=3,5Hz); 7,3(m,7H); 7,83(m,2H).
30	21	$\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$: 1,25(m,2H); 1,35(t,3H,J=1,5Hz); 2,25(m,2H); 2,89(q,2H,J=1,5Hz); 3,88(m,1H); 4,27(m,1H); 5,39(q,1H,J=1,5Hz); 6,52(d,1H,J=3Hz); 7,25(m,5H); 7,72(m,4H).

Yhdiste nro

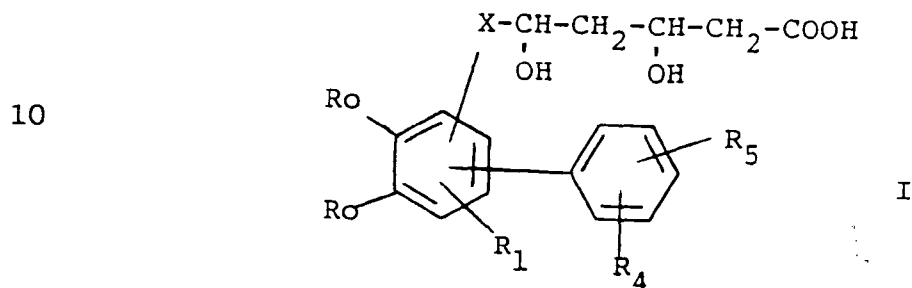
5	23	CDC1 ₃ : 1,29(t,3H,J=1,5Hz); 1,80(m,4H); 2,43(m,2H); 3,13(m,2H); 3,92(m,2H); 4,20(q,2,J=1,5Hz); 7,25(m,5H); 7,56(t,2H,J=1,5Hz); 7,75(d,1H,J=1,5Hz); 7,90(d,1H,J=1,5Hz); 8,17(m,1H).
	25	CDC1 ₃ : 1,45(m,2H); 1,80(m,2H); 2,45(m,2H); 3,10(m,2H); 3,95(bm,2H); 7,6(bm,10H).
10	47	CDC1 ₃ : 1,26(t,3H,J=1,5Hz); 1,75(m,2H); 2,49(d,2H,J=1,33Hz); 3,13(d,1H,J=0,5Hz); 3,66(d,1H,J=0,5Hz); 4,17(q,2H,J=1,5Hz); 4,25(m,1H); 4,45(m,1H); 6,23(dd,1H,J=1,5 ja 2 Hz); 6,47(d,1H,J=3,5Hz); 7,25(m,4H); 7,4(m,3H); 7,8(m,3H).
	49	CDC1 ₃ : 1,23(t,3H,J=1,5Hz); 1,40(m,2H); 1,65(m,2H); 2,41(d,2H,J=1,5Hz); 2,60(m,2H); 3,25(d,1H,J=0,5Hz); 3,70(d,1H,J=0,5Hz); 3,75(m,1H); 4,15(q,2H,J=1,5Hz); 4,2(m,1H); 7,3(m,8H); 7,83(m,2H).
20	51	CDC1 ₃ : 1,27(t,3H,J=1,5Hz); 1,72(m,2H); 2,5(d,2H,J=1,5Hz); 3,22(s,1H); 3,69(s,1H); 4,15(q,2H,J=1,5Hz); 4,27(m,1H); 4,51(m,1H); 6,22(dd,1H,J=3 ja 1,5 Hz); 6,61(d,1H,J=3Hz); 7,11(t,2H,J=2Hz); 7,38(m,4H); 7,67(s,1H); 7,78(m,2H); 7,97(s,1H).
	52	CDC1 ₃ : 1,73(m,2H); 2,55(d,2H,J=1,5Hz); 4,3(m,1H); 4,5(m,1H); 6,2(dd,1H,J=3 ja 1,5 Hz); 6,6(d,1H,J=3Hz); 7,1(m,2H); 7,4(m,4H); 7,66(s,1H); 7,78(m,2H); 7,97(s,1H).
25	54	CDC1 ₃ : 1,82(m,4H); 2,67(m,2H); 3,05(m,1H); 3,26(m,1H); 4,32(m,1H); 4,61(m,1H); 7,10(m,2H); 7,28(m,3H); 7,51(m,2H); 7,72(d,1H,J=1,5Hz); 7,86(m,1H); 8,11(d,1H,J=1,5Hz).
	64	CDC1 ₃ : 1,7(m,2H); 1,7(m,2H); 1,75(s,1H); 2,7(m,2H); 2,7(m,2H); 4,35(m,1H); 4,56(m,1H); 7,3(m,8H); 7,85(d,2H).
30		

Yhdiste nro

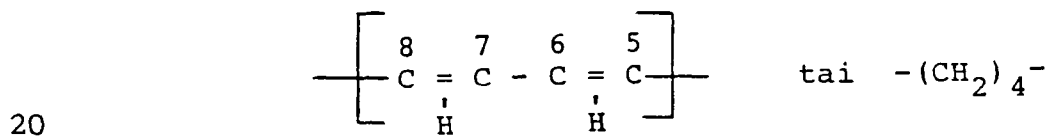
- 65 CDCl₃: 2,0(m,2H); 2,71(m,2H); 4,41(m,1H); 5,29
(m,1H); 6,23(dd,1H,J=3 ja 1,5 Hz); 6,7(d,1H,J=3Hz);
7,13 (m,2H); 7,41(m,4H); 7,68(s,1H); 7,79(m,2H);
5 7,98(s,1H).
- 68 CDCl₃: 1,3(t,3H,J=1,5Hz); 1,75(m,6H); 2,43(m,2H);
2,78(m,4H); 4,18(m,3H); 4,37(m,1H); 5,25(dd,1H,J=3
ja 1,5 Hz); 6,5(d,1H,J=3Hz), 7,02(m,3H); 7,22(m,
10 3H).
- 95 CDCl₃: 1,24(t,3H,J=1,5Hz); 1,76(m,6H); 2,5(m,2H);
2,8(m,4H); 4,17(m,3H); 4,14(m,1H); 6,06(dd,1H,J=3
ja 1,5 Hz); 6,5(d,1H,J=3Hz); 7,1(m,6H).
15
- 96 CDCl₃: 1,83(m,6H); 2,69(m,6H); 4,26(m,1H); 4,43(m,
1H); 6,06(m,1H); 6,52(m,1H); 7,12(m,6H).
- 109 CDCl₃: 1,96(m,6H); 2,73(m,6H); 4,4(m,1H); 5,22(m,
1H); 6,1(dd,1H,J=3 ja 1,5 Hz); 6,57(d,1H,J=3Hz),
20 7,17(m,6H).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan I mukaisten mevalonolaktonianalogien, niiden fysiologisesti hydrolysoituvien ja hyväksyttävien C₁₋₄-alkyyliesterien, δ-laktonien ja suolojen valmistamiseksi

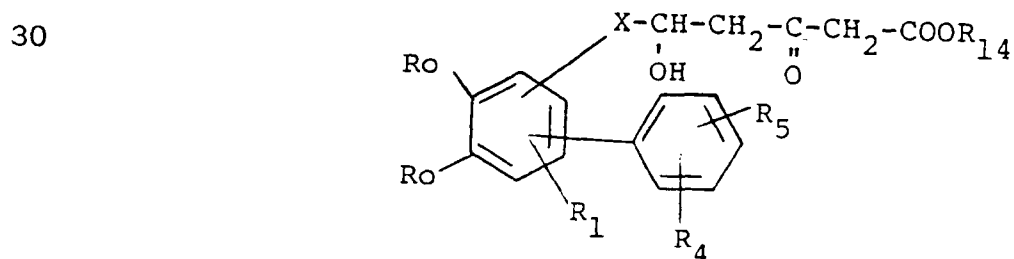


- 15 jossa kaavassa substituentit Ro yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on



- R₁ on vety, C₁₋₆-alkyyli tai kloori, R₄ on fluori R₅ on vety, X on vinyleeni tai etyleeni, sillä edellytyksellä että -X- ja substituentin R₄ sisältävä fenyyliiryhmä ovat toisiinsa nähden orto-asemassa, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jonka kaava on



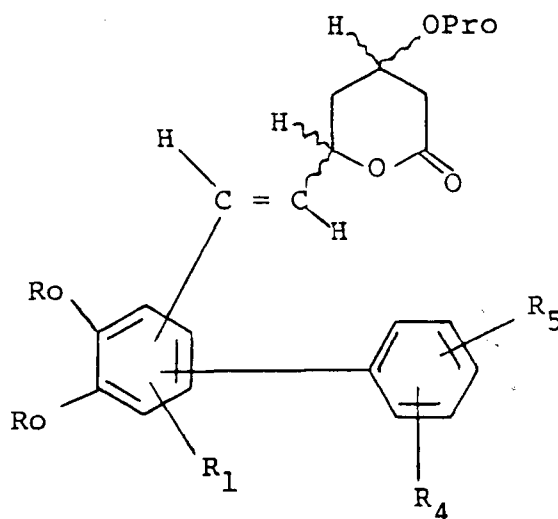
jossa R_o , R_1 , R_4 , R_5 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_{14} on C_{1-4} -alkyyli pelkistetään tai

b) kun X on vinyleeni, yhdisteestä, jonka kaava on

5

10

15



20

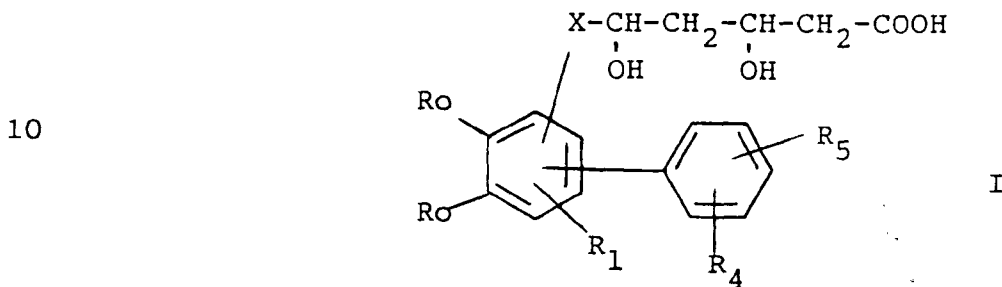
25

jossa R_o , R_1 , R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Pro on silyylipitoinen suojaryhmä, poistetaan suojaryhmä lohkaisemmalla lievissä olosuhteissa inertissä orgaanisessa väliaineessa; ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste, joka on fysiologisesti hydrolysoituvan esterin tai laktonin muodossa, hydrolysoidaan ja/tai kaavan I mukainen vapaa happo esteröidään tai laktonoidaan tai muutetaan suolaksi.

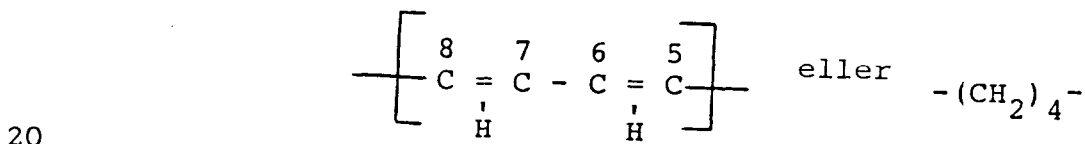
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan I mukainen yhdiste, joka on esterin tai laktonin muodossa, hydrolysoidaan tai kaavan I mukainen vapaa happo esteröidään, laktonoidaan tai muutetaan suolaksi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara mevalonlaktonanaloger, deras fysiologiskt hydrolyserbara och godtagbara C₁₋₄-alkylestrar, δ-laktoner och salter med formeln I

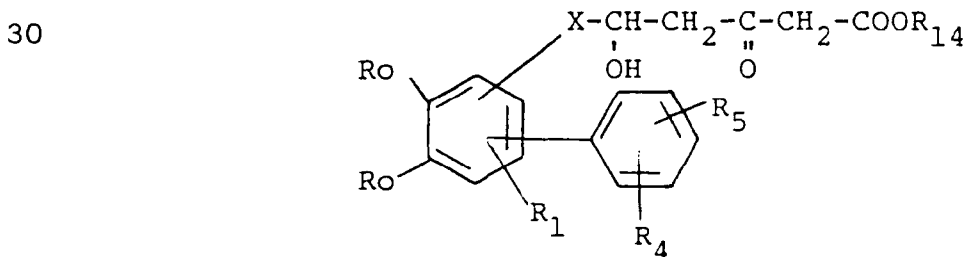


15 vari substituenterna Ro tillsammans betecknar en grupp med formeln



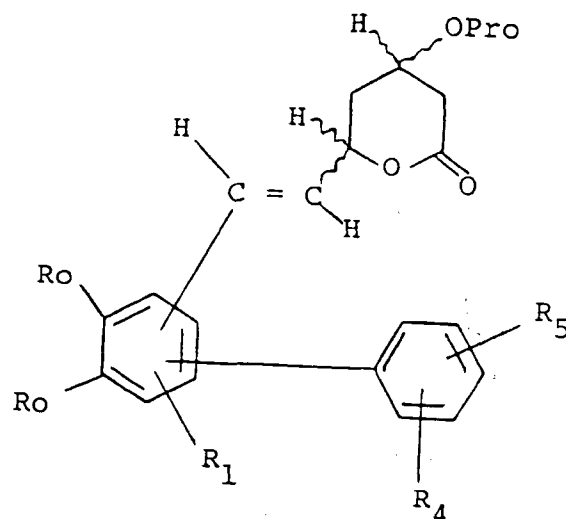
25 R₁ betecknar väte, C₁₋₆-alkyl eller klor; R₄ betecknar fluor; R₅ betecknar väte; X betecknar vinylen eller etylen, förutsatt att X och den fenylgrupp som innehåller substituenten R₄ är belägna i orto-ställning i förhållande till varandra, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln



vari R_o , R_1 , R_4 , R_5 och X betecknar samma som ovan och R_{14} betecknar C_{1-4} -alkyl, reduceras eller

b) då X betecknar vinylen, avlägsnas ur en förening med formeln



vari R_o , R_1 , R_4 och R_5 betecknar samma som ovan och Pro en silylhaltig skyddsgrupp, skyddsgruppen genom avspaltning under milda omständigheter i ett inert organiskt medium, och om så önskas underkastas den erhållna föreningen med formeln I, som är i form av en fysiologiskt hydrolyserbar ester eller lakton, hydrolys och/eller förestras eller laktoniseras den fria syran med formeln I eller omvandlas till ett salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att föreningen med formeln I som är i form av en ester eller lakton, hydrolyseras eller den fria syran med formeln I förestras, laktoniseras eller omvandlas till ett salt.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP 11928, C07C 07/30

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

25.6.91

Helke

Allekirjoitus