

P 04 01006

4.1.95

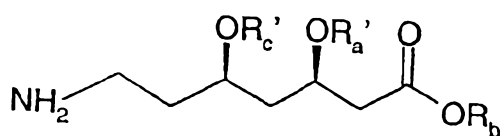
A2

K i v o n a t

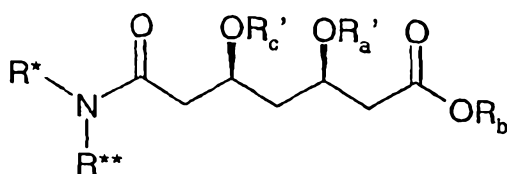
KÖZZÉTÉTELI PÉLD.

Egyedül 7-amino-3,5-dihidroxi-hepténsav-származékok előállítására, ezek közti-termékei és mászerek az előállításra

A találmány közti-termékek előállítására alkalmas szintézis módszerekre vonatkozik, amelyek alkalmasak sztatinszármazékok előállítására, különösen a (VI) képletű közti-termékek szintézisére, mely képletben R_a' és R_c' jelentése egymástól függetlenül hidrogén vagy egy hidroxil-védőcsoport, vagy együtt híd jellegű hidroxil-védőcsoport, és R_b jelentése karboxil-védőcsoport, amely módszer a (XVI) képletű vegyület átalakításával valósítható meg, mely képletben R_a' és R_c' jelentése egymástól függetlenül hidrogén vagy hidroxil-védőcsoport, R^* és R^{**} jelentése egymástól függetlenül hidrogén vagy amid-védőcsoport, és R_b jelentése karboxil-védőcsoport; amely módszerek felhasználhatók további közti-termékhez és előállításukra szolgáló módszerekhez.



(VI)



(XVI)

FR

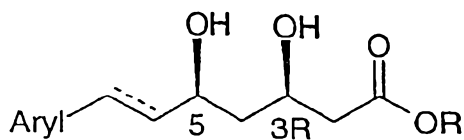
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

ELJÁRÁS 7-AMINO-SZIN-3,5-DIHDROXI-HEPTÁNSAV-SZÁRMAZÉKOK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA, EZEK KÖZTITERMÉKEI ÉS MÓDSZEREK AZ ELŐÁLLÍ-
TÁSUKRAA találmány összefoglalása

A találmány tárgya új eljárások 3,5-dihidroxi-heptánsav-származékok előállítására, valamint új köztitermékek előállítására és eljárások ezek előállítására. A dihidroxi-heptánsav-származékok és a köztitermékek alkalmasak sztatínok előállítására.

A találmány háttere

A sztatínok, a hidroximetilglutaril CoA reduktáz (HMG-CoA-R) enzimet gátló gyógyszerek osztályát alkotják és ennek köszönhetően széles körben alkalmazzák, mint hipolipidémiás hatóanyagokat és mint olyan hatóanyagokat, melyek csökkentik a vér koleszterin szintjét (hipokoleszterollipidémiás hatóanyagok). Minden szintetikus előállított HMG-CoA-R gátlónak közös szerkezeti jellemzője egy aromás alap struktúra és egy úgynevezett sztatín oldallánc, melyet az alábbi képlet jellemez:



(ahol aril jelentése aromás, heterociklikus vagy aromás-heterociklikus, nem-szubsztituált vagy szubsztituált, mono-, di- vagy policiklikus gyűrűrendszer). Ilyen szerkezeti egység gyógyszerészetileg aktív hatóanyagok széles körében előfordul, mint a cerivastatin (Bayer AG), fluvastatin (Novartis), itavastatin (NK-104; Kowa Company Ltd.), BMY 22089

(Bristol-Myers Squibb), rosuvastatin (S-4522, AstraZeneca/Shionogi), glenvastin (Hoechst(Aventis) és atorvastatin (Warner-Lambert/Gödecke-Parke Davies/Pfizer).

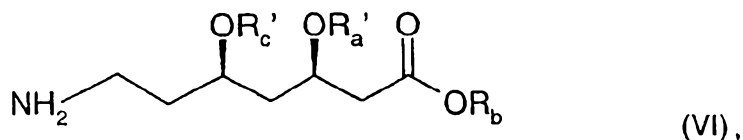
A találmány célja, új hatékony eljárások kidolgozása bizonyos ismert sztatin származékok előállítására, valamint új köztitermékek biztosítása.

A találmány általános leírása

A találmány szerint az előállítás kulcsfontosságú lépései, a C-3 (R)-nél, a helyes abszolút sztereokémia korai bevezetése, és az ezt követő régiószelektív lánchosszabbítás. A korábbi ismert lineáris előállítási eljárásokkal szemben, az új sztatin oldallánc építőelemek használata lehetővé tesz egy konvergens szintézist. A találmány továbbá új köztitermékekre is vonatkozik.

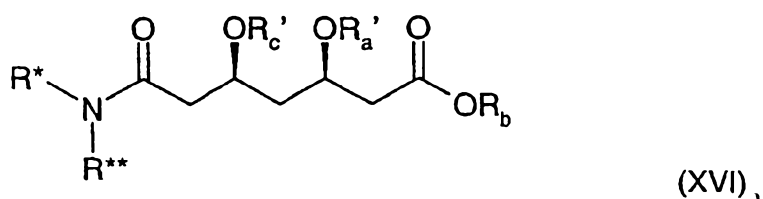
A találmány részletes leírása

A jelen találmány vonatkozik a VI képletű köztitermék előállítási eljárására



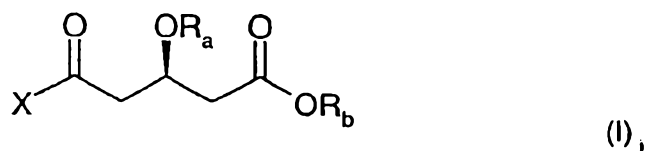
mely képletben, $R_{a'}$ és $R_{c'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogén vagy hidroxivédőcsoport, vagy együtt, hidroxivédő Híd jellegű csoport, és R_b jelentése karboxivédőcsoport,

amely alkalmas sztatin származékok előállítására, amely eljárás a XVI képletű köztitermék átalakításával valósítható meg,

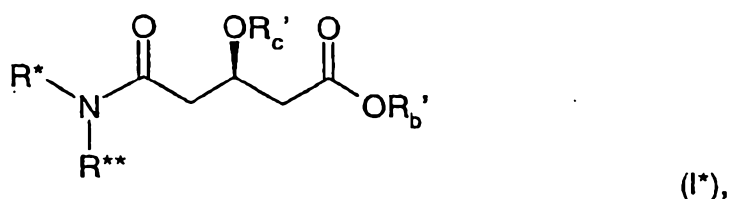


mely képletben $R_{a'}$ és $R_{c'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogén vagy hidroxivédőcsoport, R^* és R^{**} jelentése egymástól függetlenül hidrogén vagy amidvédőcsoport,

és R_b jelentése karboxi-védőcsoport; ahol a XVI képletű vegyületet olyan eljárással állítjuk elő, amely tartalmazza az I képletű vegyület előállítását

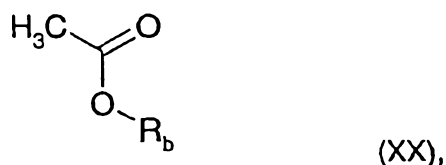


mely képletben X jelentése halogén, aciloxi-, aktivált hidrokarbil-oxi-, aktivált hidrokarbil-tio- vagy $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{OCH}_3$ csoport, R_a jelentése hidrogén vagy hidroxivédő- csoport és R_b jelentése karboxi-védőcsoport, amely közterméket I* képletű amiddá konvertálunk

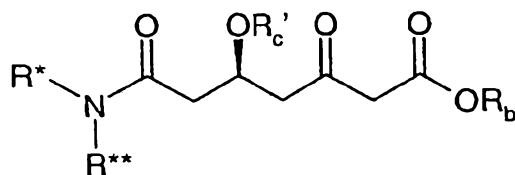


mely képletben R_c' jelentése hidrogén vagy hidroxivédőcsoport, R_b' jelentése hidrogén vagy karboxi-védőcsoport és R^* és R^{**} egymástól függetlenül hidrogén vagy amid-védőcsoport, előnyösen alkil- vagy szubsztituált alkil-, még előnyösebben C_1-C_4 alkil-, úgymint metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, terc-butyl-, sec.-butyl-, vagy szubsztituált alkil-, úgymint benzil-, legelőnyösebben benzil-csoport, amely vegyület ezután átalakítható sztatín prekursorok előállításához, különösen a fent leírt VI képletű vegyületek esetében.

Az I* képletű vegyület átalakítása, mely képletben R_c' jelentése hidrogén (ha szükséges megkapható, az I* képletű vegyületből, mely képletben R_c' hidroxivédőcsoport, a védőcsoportok eltávolításával és R_b' , R^* és R^{**} jelentése ugyanaz, mint az I* képletű vegyület leírásánál, előnyösen legalább egy az R^* és R^{**} gyökökből amid-védőcsoport, kivitelezhető egy erős bázis jelenlétében a XX képletű vegyülettel való reakciójával

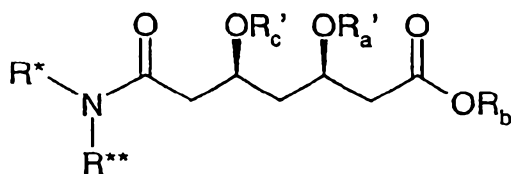


mely képletben R_b jelentése karboxi-védőcsoport, a XV képletű vegyület képezésével.



(XV),

mely képletben R^* és R^{**} jelentése megegyezik az I* képletű vegyületnél meghatározottakkal, R_c' jelentése hidrogén és R_b jelentése karboxi-védőcsoport; amely vegyületet ezután redukáljuk a XVI képletű szin-diol képződése érdekében,

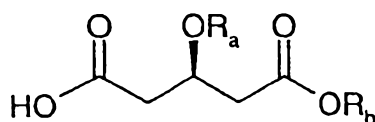


(XVI),

mely képletben R_a' és R_c' jelentése hidrogén; vagy, egymást követő védőcsoportok bevezetése után, R_a' és R_c' egymástól függetlenül hidrogén vagy egy hidroxivédőcsoport, fenntartva, hogy legalább a két gyök egyike ilyen védőcsoport, vagy R_a' és R_c' együtt alkot egy híd jellegű hidroxivédőcsoportot; R^* és R^{**} jelentése ugyanaz, mint az I* képletű vegyületnél, előnyösen legalább az egyik amid-védőcsoport; és R_b karboxi-védőcsoport; a keletkező XVI képletű vegyületet ezután a VI képletű vegyületté alakítjuk, a fent leírtak szerint redukcióval és ha vannak, az R^* és R^{**} védőcsoportok eltávolításával.

A találmány magában foglalja továbbá az I képletű vegyület előállítását, a korábban meghatározottak szerint.

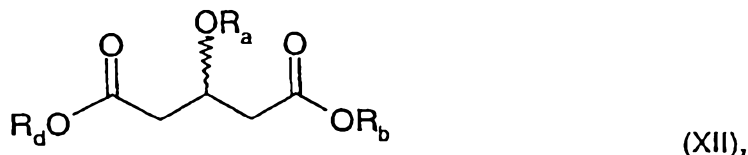
E célból, a XI képletű vegyületet



(XI),

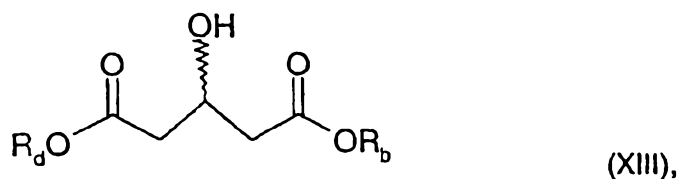
mely képletben R_a jelentése hidroxivédőcsoport (vagy, kevésbé előnyösen hidrogén, mert az „ee” ekkor kis szénatomszámú) és R_b jelentése karboxi-védőcsoport, a megfelelő I képletű vegyületté alakítjuk, egy olyan reagenssel, amely beilleszti az X gyököt.

Ezzel szemben a XI képletű vegyület előnyösen előállítható a XII képletű vegyület hidrolízisével



mely képletben R_a jelentése hidroxí-védőcsoport vagy, kevésbé előnyösen hidrogén, mert az „ee” ekkor kis szénatomszámú), R_b jelentése karboxi-védőcsoport és R_d jelentése hidrokarbil-tio, egy enantioszelektív katalizátoron keresztül (előnyösen biokatalizátort használó hidrolízissel) az R_d gyök eltávolításával, direkt módon megkapva a megfelelő XI képletű vegyületet.

A XII képletű vegyület, előnyösen kinyerhető egy XIII képletű glutársav származék reakciójával



mely képletben, R_b és R_d jelentése megegyezik a XII képletű vegyületnél meghatározottakkal, egy hidroxí-védőcsoport bevitelével a megfelelő reagenst használva, amely alkalmas a védőcsoport bevitelére.

A találmány vonatkozik a fent leírt eljárások új különálló lépéseire is, a különálló lépések új kombinációira és az új köztitermékekre.

Hacsak másképpen nincsenek jelezve, az itt eddig és a következőkben használt általános feltételek (beleértve a reakciókat és a reakció körülményeket) előnyösen a következő jelentéseket hordozzák - ezek a specifikus meghatározások és a reakciók leírásai egymástól függetlenül is használhatók az itt eddig és a következőkben említett általános feltételek helyett, amelyek magukba foglalják a találmány előnyös megvalósításait.

A “kis szénatomszámú” előtag jelzi, hogy a kérdéses gyök előnyösen 1-7 szénatomot, különösen 1-4 szénatomot tartalmaz. A kis szénatomszámú alkil előnyösen C_1 - C_7 -alkil-,

főleg C₁-C₄-alkil, és lehet nem elágazó vagy egyszer, vagy amennyiben lehetséges többszörösen elágazó. A telítetlen gyökök, mint az alkenil- vagy alkinil- legalább 2 szén atomot tartalmaznak, előnyösen 2-től 7-ig, főleg 3-tól 7-ig, még előnyösebben 3-at vagy 4-et.

A fent és alább említett eljárásokban, bármelyik szakaszban lehetséges, még ha kifejezetten nincs is említve, a kérdéses I - XIX képletű vegyületekben jelen lévő egy vagy több, vagy az összes védőcsoport eltávolítása, vagy egy vagy több, vagy az összes funkcionális csoport, amelyek nem vesznek részt a reakcióban, vagy amelyek nem befolyásolják a reakciót, átalakítása védőcsoporttá, alkalmas védőcsoportok (különösen hidroxilvédőcsoportok és/vagy karboxilvédőcsoportok) bevitelével.

A funkcionális csoportok védelme ilyen védőcsoportokkal, a bevitelükhöz alkalmas hatóanyagok, a megfelelő védőcsoportok és az eltávolításukra szolgáló reakciók a szakember számára ismertek. A megfelelő védőcsoportok példái megtalálhatók alapvető munkákban, mint J.W.F. McOmie, „Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, London és New York 1973; T.W. Greene és P.G.M. Wuts, „Protective Groups in Organic Synthesis”, harmadik kiadás, Wiley, New York 1999; „The Peptides”; 3 kötet (szerkesztők: E.Gross és J. Meienhofer), Academic Press, London és New York 1981; „Methoden der organischen Chemie”, Houben-Weyl, 4.-ik kiadás, 15/1 kötet; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974; H.-D. Kakubke és H. Jescheit, „Aminosäuren, Peptide, Proteine”, Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, és Bazel 1982, és/vagy Jochen Lehmann, „Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate”, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Az alkalmas hidroxilvédőcsoportokat, különösen az acil- vagy észter-típusuakból választjuk, úgymint kis szénatomszámú alkanoil-, mint a formil-, acetyl- vagy izobutiroil-, benzoil-formil-, klór-acetyl-, diklór-acetyl-, triklór-acetyl-, trifluor-acetyl-, metoxi-acetyl-, fenoxi-acetyl-, fenil-acetyl-, p-fenil-acetyl-, difenil-acetyl-, 2,6-diklór-4-metil-fenoxi-acetyl-, 2,6-diklór-4-(1,1,3,3-tetrametil-butyl)-fenoxi-acetyl-, 2,4-bis(1,1-dimetil-propil)-fenoxi-acetyl-, klór-difenil-acetyl-, 3-fenil-propionil-, 4-azido-butiroil-, 4-metiltio-metoxi-butiroil-, (E)-2-metil-2-butenoil-, 4-nitro-4-metil-pentanoil-, 4-pentenoil-, 4-oxopentanoil-, 4,4-(etilenditio)-pentanoil-, 5-[3-bisz(4-metoxi-fenil)-hidroxil-metil-fenoxi]-laevulinil-,



pivaloil-, krotonoil-, monoszukcinoil-, benzoil-, p-fenil-benzoil-, 2,4,6-trimetil-benzoil-, 2-metiltio-metoxi-metil)-benzoil-, 2-(klór-acetoxi-metil)-benzoil-, 2-[2-klór-acetoxi)-etil]-benzoil-, 2-[(2-benziloxi)-etil]-benzoil-, 2,[2-(4-metoxi-benziloxi)-etil]-benzoil-, 2-jód-benzoil-, o-(di-bróm-metil)-benzoil-, o-(metoxi-karbonil)-benzoil-, 2-klór-benzoil-, 4-bróm-benzoil-, 4-nitro-benzoil-, alkoxi-karbonil-, úgymint metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, izobutoxi-karbonil-, metoxi-metil-karbonil-, 9-fluorenil-metoxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, 1,1-dimetil-2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-karbonil-, 2-(fenil-szulfonil)-etoxi-karbonil-, 2-(trifenil-foszfónio)-etoxi-karbonil-, vinil-oxikarbonil-, allil-oxikarbonil-, p-nitro-fenoxi-karbonil-, benziloxi-karbonil-, p-metoxi-benziloxi-karbonil-, 3,4-dimetoxi-benziloxi-karbonil-, o-nitro-benziloxi-karbonil-, p-nitro-benziloxi-karbonil-, dansiletoxi-karbonil-, 2(4-nitro-fenil)-etoxi-karbonil-, 2-(2,4-dinitro-fenil)-etoxi-karbonil-, 2-ciano-1-fenil-etoxi-karbonil-, S-benziltio-karbonil-, 4-etoxi-1-naftiloxi-karbonil-, 3'5'-dimetoxi-benzoinil-oxi-karbonil-, 2-metiltio-metoxi-etoxi-karbonil-, N-fenil-karbamoil-, dimetil-etil-foszfinotiolil-, metilditio-karbonil-csoport; N,N,N',N'-tetrametil-foszfóro-diamidoil-, szulfonil-, metanszulfonil-, benzolszulfonil-, toluolszulfonil-, 2-[4(-nitro-fenil)-etil]-szulfonil-, allil-szulfonil-, 2-formil-benzolszulfonil-, nitroxi-, vagy éter típusú védőcsoportok, úgymint metil-, szubsztituált metil-, előnyösen kis szénatomszámú alkoxi-metil-, különösen metoxi-metil- (MOM), metiltio-metil-, (fenil-dimetil-szilil)-metoxi-metil-, benziloxi-metil-, p-metoxi-benziloxi-metil-, p-nitro-benziloxi-metil-, gvajakol-metil-, terc-butoxi-metil-, 4-penteniloxi-metil-, szililoxi-metil-, kis szénatomszámú alkoxi-kis szénatomszámú alkoxi-metil-, különösen 2-metoxi-etoxi-metil- (MEM), 2,2,2-triklór-etoxi-metil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil- vagy metoxi-metil-, tetrahidro-piranil-, 3-bróm-tetrahidro-piranil-, tetrahidrotiopiranil-, 4-metoxi-tiopiranil-, 1-metoxi-ciklohexil-, 4-metoxi-tetrahidro-tiopiranil-, S,S-dioxi-4-metoxi-tetrahidro-tiopiranil-, 1-[(2-klór-4-metil)-fenil]-4-metoxi-piperidin-4-il-, 1-(2-fluor-fenil)-4-metoxi-piperidin-4-il-, 1,4-dioxán-2-il-, tetrahidro-furanil-, tetrahidrotiofuranil-, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-oktahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metano-benzofurán-2-il-, szubsztituált etil-, úgymint 1-etoxi-etil-, 1-(2-klór-etoxi)-etil-, 1-[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-etil-, 1-metil-1-metoxi-etil-, 1-metil-1-benziloxi-etil-, 1-metil-1-benziloxi-2-fluor-etil-, 1-metil-1-fenoxi-etil-, 2,2,2-triklór-etil-, 1,1-dianizil-2,2,2-triklór-etil-, 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-fenil-izopropil-, 2-trimetil-szilil-etil- 2-(benziltio)-etil-, 2-(fenil-szelenil)-etil-, terc-butil-csoport; allil- vagy propargil-, szubsztituált fenil-éterek, úgymint p-klór-fenil-, p-metoxi-fenil-, p-nitro-fenil-, 2,4-dinitro-fenil- vagy 2,3,5,6-tetrafluor-4-(trifluor-metil)-fenil-, benzil-, szubsztituált benzil-, úgymint

p-metoxi-benzil-, 3,4-dimetoxi-benzil-, o-nitro-benzil-, p-nitro-benzil-, p-halo-benzil, pl. p-bróm-benzil-, 2,6-diklór-benzil-, p-ciano-benzil-, p-fenil-benzil-, 2,6-difluor-benzil, p-azido-benzil-, 4-azido-3-klór-benzil-, 2-trifluor-metil-benzil- vagy p-(metil-szulfinil)-benzil-, 2- vagy 4-pikolil-, 3-metil-2-pikolil-, 2-kinolilil-metil-, 1-pirenil-metil-, difenil-metil-, p,p'-dinitro-benzhidril-, 5-dibenzoszuberil-, trifenil-metil-, α -naftil-difenil-metil-, p-metoxi-fenil-difenil-metil-, di(p-metoxi-fenil)-fenil-metil-, tri(p-metoxi-fenil)-metil-, 4-(4'-bróm-fenaciloxi)-fenil-difenil-metil-, 4,4',4''-tris(4,5-diklór-ftalimido-fenil)-metil)-, 4,4',4''-tris(laevulinoiloxi-fenil)-metil-, 4,4',4''-tris(benzoiloxi-fenil)-metil-, 4,4'-dimetoxi-3''-[N-imidazolil-metil)]-tritol-, 4,4'-dimetoxi-3''-[N-(imidazolil-etil)-karbamoil]-tritol-, 1,1-bisz(4-metoxi-fenil)-1'-piren-il-metil-, 4-(17-tetrahydrobenzo[a,c,g,i]fluorenil-metil)-4',4''-dimetoxi-tritol-, 9-antril-, 9-(9-fenil)-xantenil-, 9-(9-fenil-10-oxo)antril-, 1,3-benzoditiolan-2-il-, S,S-dioxi-benzo-izotiazolil-csoport; a szilil-éter típusok közül, úgymint tri(kis szénatomszámú-alkil)-szilil-, pl. trimetil-szilil-, trietil-szilil-, triizopropil-szilil-, dimetil-izopropil-szilil-, dietil-izopropil-szilil-, dimetil-texil-szilil-, terc-butil-dimetil-szilil- vagy di-terc-butil-metil-szilil-, terc-butil-difenil-szilil-, trifenil-szilil-, difenil-metil-szilil-, tris(trimetil-szilil)-szilil-, (2-hidroxi-sztiril)-dimetil-szilil-, (2-hidroxi-sztiril)-diizopropil-szilil-, terc-butil-metoxi-fenil-szilil- vagy terc-butoxi-difenil-szilil-csoport.

Híd jellegű védőcsoportok ugyancsak alkalmazhatók akkor, ha a molekula két hidroxil csoportot tartalmaz (mint például, R_a és R_c vagy R_a' és R_c' együtt alkot egy híd jellegű hidroxil-védőcsoportot) vagy egy hidroxil-védőcsoportot és egy karboxil csoportot tartalmaz (mint például azok a híd jellegű védőcsoportok, melyeket a R_a és R_c vagy R_a' és R_c' alkotnak, a fentebb és alább említett megfelelő képletű molekulákban, melyekben ezen gyökök jelen vannak).

A híd jellegű hidroxil-védőcsoport (különösen ha R_a' és R_c' alkotja) előnyösen kiválasztva metilén-, etilidén-, terc-butil-metilidén-, 1-terc-butil-etilidén-, 1-fenil-etilidén-, 1-(4-metoxi-fenil)-etilidén-, 2,2,2-triklór-etilidén-, vinil-metilidén-, ciklopentilidén-, ciklohexilidén-, cikloheptilidén-, benzilidén-, p-metoxi-benzilidén-, 2,4-dimetoxi-benzilidén-, 3,4-dimetoxi-benzilidén-, 2-nitro-benzilidén-, 4-nitro-benzilidén-, mezitilén-, fenil-(1,2-bis(metilenil))-, metoxi-metilén-, etoxi-metilén-, dialkil-szililén-, úgymint terc-butil-szilén-, 1,3-(1,1,3,3-tetraizopropil-disiloxanilidén-), 1,1,3,3-tetra-terc-butoxi-

disziloxanilidén-, $-C(=O)-$, etil-boronil- $-(H_3C-CH_2)B-$, fenil-boronil- $-(fenil)B-$, o-acetamido-fenil-boronil- vagy különösen izopropilidén-csoport.

A karboxi-védőcsoportok, különösen az észter-képző, enzimatikusan és/vagy kémiaiilag eltávolítható védőcsoportok, előnyösen enzimatikusan és/vagy kémiaiilag eltávolítható védőcsoportok, úgymint heptil-, 2-N-(morfolino)-etil-, kolinil-, metoxi-etoxi-etil- vagy metoxi-etil-csoport; vagy azok, amelyek elsősorban kémiaiilag eltávolíthatók, pl. alkil-, úgymint kis szénatomszámú alkil-, különösen metil-, etil-, szubsztituált kis szénatomszámú alkil-csoport (kivéve benzil- vagy szubsztituált benzil-csoport), vagy úgymint szubsztituált metil-, különösen 9-fluorenil-metil-, metoxi-metil-, metoxi-etoxi-metil-, metiltio-metil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, benziloxi-metil-, pivaloiloxi-metil-, fenil-acetoxi-metil-, triizopropil-szilil-metil-, 1,3-ditianil-2-metil-, diciklopropil-metil-, acetoni-, fenacil-, p-bróm-fenacil-, α -metil-fenacil-, p-metoxi-fenacil-, dezil-, karbamido-metil-, p-azobenzol-karboxamido-metil-, N-ftalimido-metil- vagy 4-pikolil-, 2-szubsztituált etil-, különösen 2-jód-, 2-bróm- vagy 2-klór-etil-, 2,2,2-triklór-etil-, 2-(trimetil-szilil)-etil-, 2-metiltio-etil-, 2-(p-nitro-fenil-szulfenil)-etil-, 2-(p-toluolszulfonil)-etil-, 2-(2'-piridil)-etil-, 2-(p-metoxi-fenil)-etil-, 2-(difenil-foszfin)-etil-, 1-metil-1-fenil-etil-, 2-(4-acetil-2-nitro-fenil)-etil- vagy 2-cianoetil-, terc-butil-, 3-metil-3-pentil-, 2,4-dimetil-3-pentil- vagy ω -klór-kis szénatomszámú-alkil-, különösen 4-klór-butil- vagy 5-klór-pentil-, ciklopentil-, ciklohexil-, kis szénatomszámú alkenil-, különösen allil-, metallil-, 2-metil-but-3-en-2-il-, 3-metil-but-2-enil- vagy 3-buten-1-il-, szubsztituált kis szénatomszámú alkenil-, különösen 1-(trimetil-szilil)-2-buten-1-il-, cinnamil- vagy α -metil-cinnamil-, kis szénatomszámú alkinil-, úgymint prop-2-inil-, fenil-, szubsztituált fenil-, különösen 2,6-dialkil-fenil-, úgymint 2,6-dimetil-fenil-, 2,6-diizopropil-fenil-, 2,6-di-terc-butil-4-metil-fenil-, 2,6-di-terc-butil-4-metoxi-fenil-, p-(metiltio)-fenil- vagy pentafluor-fenil-, benzil-, szubsztituált benzil-, különösen trifenil-metil-, difenil-metil-, bis(o-nitro-fenil)-metil-, 9-antril-metil-, 2-(9,10-dioxo)-antril-metil-, 5-dibenzoszuberil-, 1-pirenil-metil-, 2-(trifluor-metil)-6-kromonil-metil-, 2,4,6-trimetil-benzil-, p-bróm-benzil-, o-nitro-benzil-, p-nitro-benzil-, p-metoxi-benzil-, 2,6-dimetoxi-benzil-, 4-(metil-szulfenil)-benzil-, 4-szulfobenzil-, 4-azido-metoxibenzil-, 4-{N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciklohexilidén)-3-metil-butil]-amino}-benzil-, piperonil- vagy p-polimer-benzil-, tetrahidropirani-, tetrahidrofuranil-csoport, vagy szilil-gyökök, úgymint tri-kis szénatomszámú-alkil-szilil-, különösen trimetil-szilil-, trietil-szilil-, terc-butil-dimetil-szilil-, izopropil-dimetil-szilil- vagy di-terc-butil-metil-

szilil-, vagy fenil-di-kis szénatomszámú-alkil-szilil-, úgymint fenil-dimetil-szilil-gyökök; vagylagosan egy karboxi-csoport megvédhető egy oxazolil-, 2-alkil-1,3-oxazolinil-, 4-alkil-5-oxo-1,3-oxazolidinil- vagy 2,2-bisztrifluoro-metil-4-alkil-5-oxo-1,3-oxazolidinil-gyök formában is.

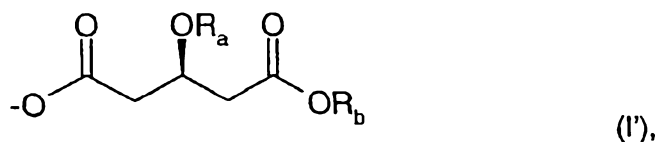
Amid-védőcsoportok lehetnek különösen az allil-, terc-butil-, N-metoxi-, N-benzoiloxi-, N-metiltio-, trifenil-metiltio-, terc-butil-dimetil-szilil-, triizopropil-szilil-, 4-(metoxi-metoxi)-fenil-, 2-metoxi-1-naftil-, 9-fluorenil-, terc-butoxikarbonil-, N-benziloxi-karbonil-, N-metoxi- vagy N-etoxi-karbonil-, toluolszulfonil-, N-butén-1-il-, 2-metoxi-karbonil-vinil-, vagy különösen alkil-, úgymint kis szénatomszámú alkil-, vagy még előnyösebben szubsztituált alkil-, különösen benzil-, egy vagy több kis szénatomszámú alkoxi-csoportból kiválasztott gyökkel szubsztituált benzil-, úgymint metoxi-, kis szénatomszámú alkanoiloxi-, úgymint acetoxi-, kis szénatomszámú acetoxi-, kis szénatomszámú alkil-szulfínil-, úgymint metil-szulfínil-, diciklopropil-metil-, metoxi-metil-, metiltio-metil- és N-benzoiloxi-metil-csoport; vagy bisz(trimetil-szilil)-metil-, triklór-etoxi-metil-, terc-butil-dimetil-szililoxi-metil-, pivaloiloxi-metil-, cianometil-, benzil-, 4-metoxi-benzil-, 2,4-dimetoxi-benzil-, 3,4-dimetoxi-benzil-, 2-acetoxi-4-metoxi-benzil-, o-nitro-benzil-, bisz(4-metoxi-fenil)-fenil-metil-, bisz(4-metil-szulfínil-fenil)-metil-, pirrolidino-metil-, dietoxi-metil-, 1-metoxi-2,2-dimetil-propil- vagy 2-(4-metil-szulfonil)-etil-csoport.

A védőcsoportok jellegzetessége, hogy könnyen eltávolíthatók (azaz, nem kívánt másodlagos reakciók létrejötte nélkül), mint például szolvólizissel, redukcióval, fotolízissel vagy másképpen fiziológias körülményekkel analóg módon, mint például enzimatikusan.

A szakember tudni fogja a jelen találmány mely reakciójához és veggyületéhez melyik védőcsoport használható. Hidroxi-védőcsoportok R_a és R_a' előnyösen azok, amelyek szelektíven vihetők be és távolíthatók el, még inkább azok, amelyek nincsenek eltávolítva a XII képletű vegyületek átalakítása során. Itt különösen ajánlott az olyan hidroxi-védőcsoportokat használni, amelyek nem tartalmaznak túl erősen elektronegatív szubsztituenseket, még előnyösebben kis szénatomszámú alkanoil-csoportot, úgymint acetyl-kis szénatomszámú alkoxi-kis szénatomszámú alkanoil, úgymint metoxi-acetyl-csoport, vagy szubsztituált metil-típusú védőcsoportokat, különösen kis szénatomszámú

metil-, még inkább metoxi-metil- (MOM), vagy (kis szénatomszámú)-alkoxi-(kis szénatomszámú)-alkoxi-metil-, különösen 2-metoxi-etoxi-metil-csoport (MEM).

Az I képletben szereplő aciloxi-csoport előnyösen egy szerves karboxil- vagy szulfonsav-gyök, amely 1-től 24 szénatomot tartalmaz, nem szubsztituált vagy egy vagy több, különösen 1- 3 gyökkel szubsztituált, előnyösen kis szénatomszámú alkoxi-, halogén, nitro-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, fenil-, fenil-kis szénatomszámú-alkil-, feniloxi-, kis szénatomszámú alkanoiloxi-, benzoiloxi-, di-kis szénatomszámú alkil-amino-, N-fenil-kis szénatomszámú-alkil-N-kis szénatomszámú-alkil-amino-, N,N-difenil-kis szénatomszámú-alkil-amino-, karbamoil-, tiokarbamoil-, szulfamoil- és cian-csoport, és előnyösen telített vagy részlegesen vagy teljesen telítetlen alkánkarboxilsav vagy haloalkán-karboxilsav gyöke, különösen kis szénatomszámú alkanoil-gyök, egy aril-karboxilsav, különösen benzoesav gyöke, vagy halo-kis szénatomszámú-alkán-szulfonil-, úgymint trifluor-metán-szulfonil-gyök; vagy az I képlet vegyület esetében, az I' képletű gyök:



mely képletben R_a és R_b jelentése az I képletű vegyület jelentése szerinti (az I képletű vegyület egy szimmetrikus anhidrid (megkapható pl. az I képletű sav (X helyett OH) reakciójával egy kis szénatomszámú alkán-karboxilsavanhidrid, mint az ecetsavanhidrid, és katalitikus mennyiségű sav jelenlétében)).

Az aktivált hidrokarbiloxi- vagy hidrokarbiltio-csoport lehet előnyösen nem szubsztituált vagy szubsztituált kis szénatomszámú alkiloxi-, nem szubsztituált vagy szubsztituált kis szénatomszámú ariloxi- (előnyösen 6-tól 12 tagú gyűrűvel) vagy nem szubsztituált vagy szubsztituált heterocikliloxi- (előnyösen egy nem telített, teljesen vagy részlegesen telített mono- vagy biciklikus gyűrűrendszer 4-től 12 tagú gyűrűvel) és legfeljebb három heteroatom (amely nitrogén, kén vagy oxigén lehet) és különösen, az 1-es pozícióban karbonil-csoporttal észterifikált, szubsztituált kis szénatomszámú alkiloxi-, úgymint, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, ciano- vagy fenil-karbonil-csoporttal, különösen kis

szénatomszámú alkoxi-karbonil-metoxi-, úgymint, etoxi-karbonil-metoxi-, ciano-metoxi- vagy fenaciloxi- ($\text{Ph-CO-CH}_2\text{-O-}$), terc-butiltio-, N-benzotriazoliloxi-, N-szukcinimidiloxi-, piridiloxi- vagy piridiltio-, különösen 2-piridiloxi- vagy még előnyösebben 2-piridiltio-, vagy elektronegativan szubsztituált ariloxi-, úgymint p-nitro-feniloxi-, 2,4-dinitro-feniloxi-, pentafluor-feniloxi- vagy 2,4,5-triklór-feniloxi-csoport.

Bármely hidroxí-védőcsoport R_a , ha szükséges szelektíven eltávolítható, különösen a fent említett alap munkákban leírt metodikák szerint.

„Szelektíven” elsősorban enzimatikusan értendő. Főként az kis szénatomszámú alkonil-, pl. acetyl-csoport távolítható el enzimatikusan, például észterázal, mint a disznó máj észteráz, megfelelő pufferekben, úgymint előnyösen 5-9 pH értékekű, még előnyösebben 6 – 8 pH értékű foszfát pufferben. További lehetséges enzimek és reakció feltételek alább, a hidrolízis biokatalizátorainak definíciójában lesznek megtalálhatók. Kis szénatomszámú alkiloxi-metil-, úgymint MOM, vagy kis szénatomszámú alkoxi-kis szénatomszámú alkoximetil-csoport, úgymint a MEM kémiai standard módszerekkel eltávolítható.

Egy XV képletű vegyület diasztereoselektív redukciója (mikor R_c hidroxí-védőcsoport, ennek eltávolítása után), annak érdekében, hogy minden alkalommal a fent ill. alább meghatározott XVI képletű vegyületet kapjuk, előnyösen kelát-kontrolált módon van kivitelezve, kelát-képző ágensként, előnyösen egy di-kis szénatomszámú-alkil-borinsav kis szénatomszámú-alkil-észterét, vagy trietilborán- vagy dietilborán-metoxid keverékét nátriumborhidriddel, különösen dietil-borinsav-etil-észtert használva. Oldószerként előnyösen étereket, úgymint ciklikus éterek, különösen tetrahidrofurán, és/vagy alkoholokat, úgymint kis szénatomszámú alkanolok, pl. metanol, vagy ezek keverékeit, előnyösen tetrahidrofurán és metanol keverékét használunk; az előnyös reakció hőmérséklet -80 és -30°C között van, különösen -78 -tól -40°C -ig.

Továbbá, előnyös a XV-XVI képletű vegyületek diasztereoselektív redukciója hidrogénnel homogén fém katalizátor jelenlétében. Szokásos módon, a redukció szerves oldószer jelenlétében kivitelezhető. Előnyösen a fém a homogén fém katalizátorban a periódusos rendszer elemeinek VII csoportjából van. Még előnyösebb egy ruthénium katalizátor, a ruténium katalizátorral és hidrogénnel kivitelezett reakciónál, az előnyös reakció

hőmérséklet 0 - 150°C között, 1- 100 bar nyomás alatt, előnyösen 0-40°C, 10-60 bar nyomás alatt - van.

Ezenfelül, előnyös a XV-ről XVI képletű vegyületek diaszteroszelektív redukciója hidrogénnel alkáli fémsó vagy alkáli-földfémsó és egy heterogén platina katalizátor jelenlétében. Előnyös só az alkáli-földfémsó, legelőnyösebb a magnéziumsó, és különösen a magnézium-acetát. Szokásosan ez a diaszteroszelektív redukció 1 és 100 bár közötti nyomás alatt, 0 és 100°C közötti hőmérsékleten kivitelezhető. Legelőnyösebben, a redukció platina-szén katalizátor használatával, magnézium acetáttal és hidrogénnel, 6-tól 60 bár nyomás alatt, 10 és 60°C hőmérsékleten megy végbe.

A találmány egy szélesebb megvalósítási formájában előnyös alternatív redukáló szereket használni, úgymint nátrium-ciano-borhidrid, azonban ez alacsonyabb diasztereoselektivitást eredményez, és ezért kevésbé ajánlott.

A híd jellegű-csoport, amelyet az R_a' és R_c' együtt alkot, előnyösen mint fentebb jeleztük, különösen izopropilidin-védőcsoport, elsősorban standard módszerekkel van bevívva, előnyösen, úgy ahogyan a fent említett standard munkákban ismertetik, az izopropilidén-védőcsoport esetében különösen acetonnal történő reakcióval vagy, előnyösen di-kis szénatomszámú alkoxi-propánnal, úgymint dimetoxi-propánnal, réz(II)-szulfát, cink-klorid vagy előnyösen egy sav, úgymint kénsav vagy különösen egy szerves szulfonsav, úgymint egy aril-szulfonsav (ahol az aromás csoportnak különösen 6-tól 10 tagú gyűrűje van, pl. naftil- vagy fenil-csoport, és nem szubsztituált vagy mono- vagy poliszubsztituált, különösen legfeljebb triszubsztituált, különösen egy kis szénatomszámú alkil-csoporttal, úgymint metil-csoport), előnyösen toluénszulfonsav jelenlétében, vagy egy kis szénatomszámú alkil-izopropenil-éterrel, úgymint etil-izopropenil-éter történő reakcióval, egy aril-szulfonsav jelenlétében. Előnyös oldószerként aprotikus oldószereket használunk, úgymint étereket, különösen ciklikus étereket, még előnyösebben tetrahidrofuránt, vagy karboxilsavamidokat, úgymint di-kis szénatomszámú-alkil-kis szénatomszámú alkanoamidokat pl. dimetil-formamidot. Az előnyös reakció hőmérséklet 0-tól 80°C tartományban van, különösen 20-tól 30°C-ig.

A reakció a XI képletű vegyület előállítására, annak érdekében, hogy a megfelelő I képletű vegyület jöjjön létre, előnyösen a szokásos feltételek mellett kivitelezhető, ahol az X gyök beviteléhez reagenseként különösen egy savanhidridet vagy egy savhaloidot, előnyösen egy szerves savhaloidot, még előnyösebben egy foszfor-trihaloidot, foszfor-pentahaloidot vagy tionil-haloidot, úgymint foszforil-kloridot, foszforil-bromidot, foszfor-trikloridot, foszfor-tribromidot, foszfor-pentakloridot, foszfor-pentabromidot, tionil-kloridot vagy tionilbromidot, egy az α szénatomon halogénezett kis szénatomszámú alkán-szulfonsav szimmetrikus anhidridjét, úgymint trifluormetán-szulfonsav-anhidridet, vagy egy savkloridot vagy egy szerves karboxilsav szimmetrikus anhidridjét, különösen egy oxalil-haloidot, úgymint oxalil-kloridot vagy -bromidot használunk, a reakció oldószer (előnyösen poláris) vagy oldószer keverék jelenlétében vagy anélkül van kivitelezve, különösen egy halogénezett szénhidrogén, előnyösen metilén-klorid jelenlétében, egy acidamid jelenlétében vagy anélkül, különösen di-kis szénatomszámú alkil-kis szénatomszámú alkánsavamid, úgymint dimetilformamid, előnyösen -20°C -től a kérdéses reakció keverék reflux hőmérsékletig, előnyösen -10 -tól 50°C -ig.

Az R_d hidrokartil-csoport a XII képletű vegyületben előnyösen telített, teljesen vagy részlegesen telítetlen, gyűrűs (egy vagy több, legfeljebb három fuzionált gyűrűvel), lineáris, elágazó vagy vegyesen gyűrűs-lineáris vagy gyűrűs-elágazó szénhidrogén-gyök 24 szénatomig, előnyösen 10 szénatomig, különösen kis szénatomszámú alkil-, és nem szubsztituált vagy mono- vagy poliszubsztituált, előnyösen tri-szubsztituáltig, különösen hidroxil-csoporttal, kis szénatomszámú alkoxi-, fenil-kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkanoiloxi-, fenil-kis szénatomszámú alkanoiloxi-, benzoiloxi-csoport, halogén, karboxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil- vagy halo-kis szénatomszámú alkil-, úgymint trifluor-metil-csoport lehet. A kis szénatomszámú alkil-csoport előnyt élvez, különösen a metil- vagy még inkább az etil-, vagy kis szénatomszámú alkoxi-kis szénatomszámú alkil-, különösen metoxi-metil-csoport. Előnyösen, a XII és XIII képletű vegyületekben az R_b karboxi-védőcsoport megegyezik az R_d hidrokartil-csoporttal, előnyösen minden esetben kis szénatomszámú alkil-, még előnyösebben metil- vagy etil-, elágazó kis szénatomszámú alkil- vagy kis szénatomszámú alkoxi-kis szénatomszámú alkil-, különösen a metoxi-metil-csoport.

Egy XI képletű vegyület előállítása előnyösen egy enantioszelektív katalizátor, különösen biokatalizátor jelenlétében, az R_d hidrokarbil-gyök eltávolításával valósítható meg.

A hidrolízis biokatalizátoraként vannak megfelelő sejtek vagy szétszakadt sejtek az alább említett enzimekkel, vagy előnyösen enzimek, előnyösen észterázok, lipázok és proteázok (peptidázok vagy amidázok, lásd U.T. Bornscheuer és R.T. Kazlauskas, : Hydrolases in Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1999, 65-195 oldalak, ISBN 3-527-30104-6). Ezeknek az enzim családoknak közös képviselői az állati észterázok (pl. disznó máj észteráz= PLE, disznó hasnyálmirigy észteráz=PPL), mikroorganizmusok vagy gombák észterázai (B. szubtilis észteráz, Pichia észterázok, élesztő észterázok, Rhizopus sp. észterázok (RML,ROL), Penicillium sp. észterázok, G. candidum észterázok (GCL), H. lanuginosa (HLL), Candida sp. (CAL-A, CAL-B, CCL), Aspergillus sp. (ANL), Pseudomonas sp. (PCL, PFL) és hasonló), és proteázok szintén, pl. szubtilizin, termitáz, kimotripszin, termolizin, papain, aminoacilázok, penicillin amidázok, tripszin és hasonló csak, hogy néhányat megnevezzünk. A szakember számára ismert a többi alkalmazható enzim is, és a használható enzimek nincsenek korlátozva a fenti listában megemlítettekkel. Ilyen enzimeket nyers izolátumok formájában és/vagy természetes forrásokból tisztított alakban és/vagy rekombináns mikroorganizmusokból modern klónozási eljárásokkal overexpresszió, amplifikáció és hasonlókon keresztül is megkaphatunk. A kereskedelemben kapható enzimek különösen előnyösek. Az enzimek jelen lehetnek csak úgy vagy immobilizálva vagy vivőanyagokra adszorbeálva, mint például szilikagél, kieselguhr, úgymint Celite®, Epergit® (Röhm & Haas, Darmstadt, Németország) vagy hasonló, vagy „CLEC”-k (cross-linked enzymes, keresztbe kötött enzimek) alakjában használva, ilyenek az ALTUS BIOLOGICS-nél beszerezhetők, a felhasználási kör meghaladja a listát, amint azt a szakember tudni fogja (lásd U.T. Bornscheuer és R.T. Kazlauskas, : Hydrolases in Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1999, 61-64 oldal, ISBN 3-527-30104-6; K. Faber: Biotransformation in Organic Chemistry, Springer 1997, harmadik kiadás, 345-357 oldal, ISBN 3-540-61688-8; H.J. Rehm: Biotechnology, VCH 1998, második kiadás, 407-411 oldal). Az enzimeket tiszta szerves oldószerekben használhatjuk, pl. folyékony szénhidrogének, úgymint hexán, toluol vagy benzol, folyékony éterek, úgymint dietil-éter, metil-terc-butil-éter vagy tetrahidrofurán. Folyékony halogénezett szénhidrogének, úgymint metilén-klorid, víz vagy vizes pufferoldatok, ezeknek az oldószereknek a keverékeiben, például ezek egy vagy több keveréke vízzel vagy vizes

pufferoldatokkal. A vizes oldatok előnyösen pufferelek, 5-9 pH érték között, használhatók a szokásos puffer rendszerek (lásd pl. K. Faber: Biotransformation in Organic Chemistry, Springer 1997, harmadik kiadás, 305. oldal, ISBN 3-540-61688-8; vagy Bornscheuer és R.T. Kazlauskas: Hydrolases in Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1999, 61-65 oldal). A reakció alatt a pH-t előnyösen lényegében állandó értéken tartjuk. Erre a célra a legalkalmasabb egy elektromos titráló, standard sav vagy lúg oldattal, vagy kézi titrálás. A reakció hőmérséklet előnyösen 10-től 50°C tartományba esik, különösen 25-től 40°C-ig. A használt biokatalizátor mennyisége és a reagensek koncentrációja a szubsztrát és a reakció körülményeitől függhet (hőmérséklet, oldószer, stb) alkalmanként a szakember ismereteinek megfelelően kiválasztva. Vannak előnyösen használt, kereskedelemben kapható enzimek (mint például Fluka, Sigma, Novo Nordisk, Amano, Roche és hasonló) vagy azok, melyek a jelenlegi irodalomban fel vannak sorolva (lásd pl. H.-J. rehm, G. Reed: Biotechnology, VCH 1998, 2.-ik kiadás, 40-42 oldal). Az α -kimotripszin foszfát-pufferben különösen előnyös enantiomerikusan tiszta vegyületek előállításához, különösen 7 pH-értéken.

Az I* képletű vegyület előállítása I képletű vegyületből amónia, vagy aminok, és ahol alkalmazható, amid-védőcsoportok bevitelével, szokásos körülmények között kivitelezhető. Például, az -NH_2 ($\text{R}^*=\text{R}^{**}=\text{H}$) bevitele ammóniával való reakcióval kivitelezhető előnyösen, a megfelelő oldószerrel, úgymint egy éterrel, pl egy di-kis szénatomszámú alkil-éterrel, pl. terc-butil-metiléter, előnyösen $-20 - 30^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten, pl. 0°C -n. A szubsztituált alkil-gyökök beviteléhez (különösen $\text{R}^*=\text{R}^{**}=\text{benzil-}$), a reakció a megfelelő aminnal (pl. dibenzil-amin) egy terciér nitrogént tartalmazó bázis jelenlétében hajtható végre, úgymint egy tri-kis szénatomszámú-alkilamin vagy pirimidin, di-metil-amin-piridin vagy hasonló, megfelelő oldószerben, úgymint halogénezett szénhidrogén, pl. metilén-klorid, előnyösen -20 -tól 30°C közötti hőmérsékleten, különösen körülbelül 0°C -on.

A védőcsoportok bevitele XVI képletű vegyületbe végbemegy, ha szükséges, a standard módszereknek megfelelően, különösen úgy, ahogy az említett szakirodalomban le van írva.

Az I* képletű vegyület dehidrációja, ahol R^* és R^{**} is hidrogén, az R_b' karboxi-védőcsoport és R_c' hidroxivédőcsoport, megfelelő dehidratáló ágens jelenlétében, úgymint

foszfor(V)-oxid vagy foszforil-klorid megemelt hőmérsékleten, vagy cianur-kloriddal aprotikus oldószerben, különösen egy éterben, úgymint egy kis szénatomszámú alkán-kis szénatomszámú alkil-éterben, pl. tert-butil-metil-éter, és/vagy egy savamiddal, különösen egy N,N-di-kis szénatomszámú alkil-kis szénatomszámú alkanoil-amiddal, úgymint dimetil-formamid, előnyösen 10°C –tól a reflux hőmérsékletig, pl. 20-tól 30°C-ig megy végbe.

Egy XVI képletű amid vegyület védőcsoportjának eltávolítása és redukciója a VI képletű vegyületté konvertálásához standard körülmények között megy végbe, megfelelő redukáló ágensek használatával, úgymint hidrogénező szerek vagy hidrogén; mint például kezdeti kezelés egy hidriddel, úgymint boránnal, egy szokásos oldószerben, különösen egy olyan oldószerben, ami stabilizálja a redukáló ágenszt, úgymint egy gyűrűs éterben, pl. tetrahidrofurán, előnyösen 0-tól 60°C közötti hőmérsékleten, különösen 30-tól 50°C-ig, és ezt követő hidrogénezése átmenetifém katalizátor jelenlétében, különösen egy nemesfém katalizátor, úgymint platina vagy palládium, mindegyik esetben előnyösen egy vivőanyaghoz, különösen szénhez kötve, megfelelő oldószerben, előnyösen alkoholban, úgymint etanol, különösen normál nyomáson vagy emelt hidrogén nyomáson, mint például 1 - 30 bar között (különösen abban az esetben ha R* és R*= mindegyik benzil-csoport).

Kivéve ha másképpen nincs jelezve, a halogén előnyösen fluor, klór, bróm vagy jód, még előnyösebben klór.

Mindenhol, ahol az oldószerek fentebb, vagy lentebb említve vannak, szintén lehetséges, ahol célravezető és lehetséges, az említett oldószerek kettő vagy több keverékének használata. A szakember tudni fogja, hogy bizonyos reakciókhoz az oldószereket vagy az oldószer keverékeket vízmentes (abszolút) formában kell használni, és azt, hogy a használt reakcióedények felületének száraznak kell lenni.

Ahol szükséges, az említett reakciók oxigén nélkül mennek végbe, és szintén gyakran széndioxid és/vagy légköri nedvesség nélkül hajthatók végre, mint például védő gáz alatt, úgymint argon vagy nitrogén.

Ahol lehetséges, a kiindulási vegyületek és a köztitermékek só formájában is felhasználhatók, só formájában kinyerve vagy sóvá alakítva a szokásos eljárásoknak megfelelően, mint például a karboxi-vegyületek esetében a megfelelő fémsókká, úgymint alkálifémsók, pl. nátrium vagy káliumsók, vagy alkáliföldfémsókká, úgymint kalciumsók, vagy nitrogén bázisokkal képzett sókká, úgymint ammónium, tri-kis szénatomszámú-alkil-ammónium-, piridinium-sók vagy hasonlókká alakítva. Ahol a sóképzés lehetséges, bármely hivatkozás, bármelyik vegyületre értendő, beleértve a megfelelő sókat is.

Az eddig említett oldószereken felül, lehetséges más alkalmas oldószereket használni, ahol célravezető és lehetséges a kérdéses reakcióban. Ezeket az oldószereket kiválaszthatjuk, pl. a következő listáról: víz, észterek, pl. kis szénatomszámú alkil-kis szénatomszámú alkanoátok, úgymint dietil-acetát, éterek, pl. alifás éterek, úgymint dietil-éter, vagy gyűrűs éterek, úgymint dioxán vagy tetrahidrofurán, folyékony aromás szénhidrogének, úgymint benzol vagy toluol, alkoholok, úgymint metanol, etanol vagy 1- vagy 2-propanol, nitrilek, úgymint acetonitril, halogénezet szénhidrogének, úgymint diklór-metán, kloroform vagy etilén-klorid, savamidok, úgymint dimetil-formamid, bázisok, pl. heterociklusos, nitrogén tartalmú bázisok, úgymint piridin, karboxilsav, úgymint kis szénatomszámú alkán-karboxilsav, pl. ecetsav, karboxilsavanhidridek, pl. kis szénatomszámú alkánsavanhidridek, pl. ecetsavanhidrid, gyűrűs, lineáris vagy elágazó szénhidrogének, úgymint ciklohexán, hexán vagy izopentán, vagy ezen oldószerek keverékei vagy más oldószerek, pl. vizes oldatok. Ilyen oldószerek vagy oldószer keverékek a feldolgozás során is felhasználhatók, pl. kromatográfiánál vagy megosztásnál. Bármely, fentebb vagy alább említett oldószer vagy eluálószer említése úgy értendő, hogy magában foglalja ezen oldószerek vagy eluálószer keverékét is.

Más vegyületek, különösen a XX képletű vegyületek, ismertek, és előállíthatók az ismert módszerek alapján *per se* és/vagy a kereskedelembe kaphatók.

A találmány előnyös megvalósítási módjai:

A találmány előnyös vonásai megtalálhatók az igénypontokban, melyekre itt hivatkozunk.

Fentebb és alább, a jelen találmány szerinti képletű vegyületekben a gyökök a fentebb és lentebb megadott jelentésűek (különösen a specifikus jelentésűek, amelyek bizonyos

reakció variációknál vagy módszereknél vannak megemlítve), és a reakció körülmények minden esetben meg vannak határozva fentebb vagy lejjebb, előnyösen mint előnyös reakció feltételek.

Előnyben részesül az az eljárás a sztatin-származékok előállítására, amelyik magába foglalja az I képletű vegyület előállítását, ahogy fentebb és alább meghatároztuk, a XI képletű vegyületből, előnyösen egy ilyen eljárás az I képletű vegyület előállításához; másfelől az XI képletű vegyületet XII képletű vegyületből állítjuk elő, amelyet előnyösen a XIII képletű vegyületből állítunk elő.

Előnyben részesül az az eljárás, különösen a VI képletű a sztatin-származékok előállítására, amelyik magába foglalja először az I képletű vegyület konverzióját I* képletű vegyületté; ezután előnyösen ennek a reakcióját a XX képletű vegyülettel, a XV képletű vegyületet képzésére; ezután előnyösen annak átalakítását a XVI képletű vegyületté; és végül előnyösen az utóbbi redukálását a VI képletű vegyületet előállításához.

Minden előnyös megvalósítási módban, ha szükséges egy vagy több vagy az összes jelenlévő védőcsoportot eltávolítjuk, vagy egy vagy több vagy az összes funkcionális csoportot, amelyik nem vesz részt a reakcióban, vagy amelyik befolyásolná a reakciót, védett csoportokká alakítunk, megfelelő védőcsoportok (különösen hidroxí-védőcsoportok és/vagy karboxi-védőcsoportok) bevitelével; és ahol só képző csoportok vannak jelen és a kérdéses reakciót nem befolyásolja hátrányosn, a jelen találmány szerinti vegyületek is lehetnek só formájában.

A találmány egy további megvalósítási módja bármelyik előző igénypont szerinti vegyület és eljárás alkalmazására vonatkozik, a VI képletű vegyület előállításához.

Továbbá, a jelen találmány vonatkozik a VI képletű vegyület használatára Atorvastatin® előállításához. Az Atorvastatin® kereskedelmi forgalomban kapható, mint a Warner-Lambert/Gödecke-Parke Davies/Pfizer terméke.

A vegyületek közül, a találmány különösen vonatkozik az I, I*, VI, XV és XVI képletű vegyületekre, különösen azokra, amelyekben a szubsztituens megfelel a vonatkozó példákban megadott gyököknek.

Különös előnyben részesülek az **1d, 1e, 11a, 11c, 12a, 13a, 13b és Bb** példákban említett vegyületek, előnyösen mindegyik önálló vegyület.

A jelen találmány különösen vonatkozik a következő példákban említett reakció lépésekre és az új köztitermékekre.

Példák

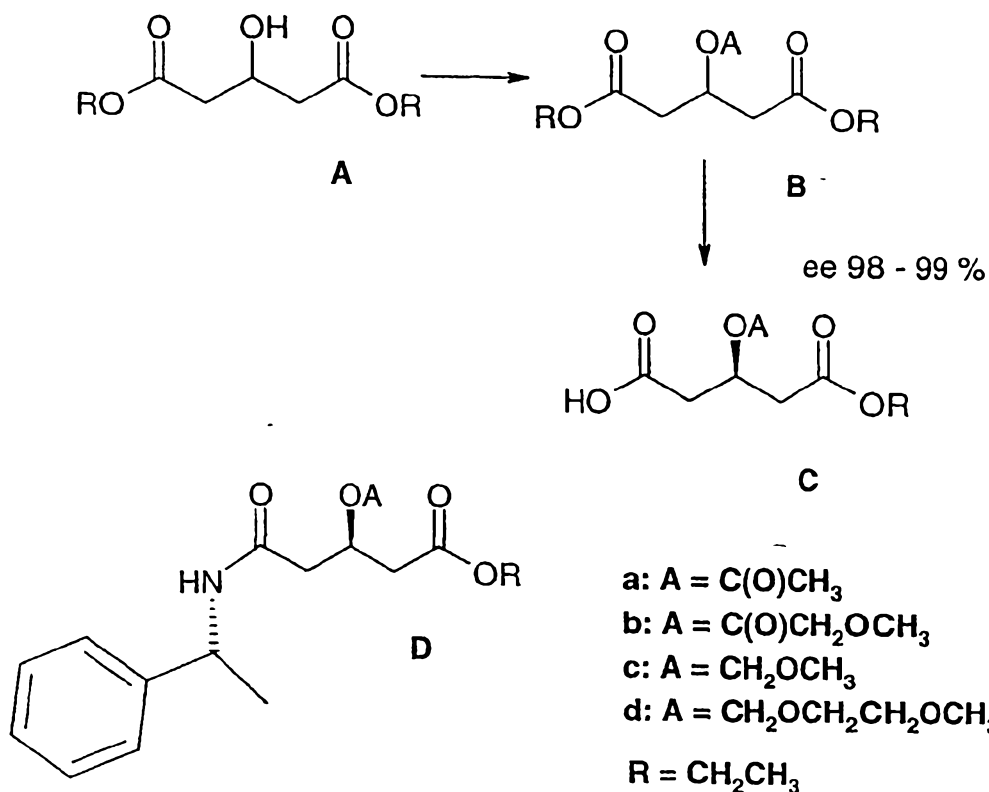
A következő példák a találmány illusztrálásául szolgálnak, anélkül, hogy oltalmi körét korlátoznák.

Használt rövidítések:

Celite	Celite®, szűrési segédanyag kieselguhr alapon, a Celite Corp., USA védjegye
TLC	vékonyréteg kromatográfia
DMF	dimetil-formamid
eq.	ekvivalens
h	óra (órák)
Hünig's bázis	N-etil-diizopropil-amin
min	perc(ek)
NMR	mágneses magrezonancia spektroszkópia
PLE	disznó máj észteráz
m.p.	olvadáspont (°C)
THF	tetrahidrofurán
torr	a nyomás mértékegysége (higanyoszlop mm); 1 torr 0,1333 Pa-nak felel meg

Ha másként nincs jelölve, az eluáló keverékek összetevőinek arányai, az oldószer keverékek és hasonlóak aránya térfogat arányosan van megadva (v/v).

I reakció vázlat az 1- 4. példákhoz:



1. Példa:

a) **Ba** képletű prekursor, ahol R= etil, A=acetil (dietil-3-acetoxi-glutársav):

54,0 g dietil-3-hidroxi-glutársavat (Fluca, Buchs, Svájc) szobahőmérsékleten feloldunk 26,5 ml piridin és 27,4 ml ecetsav-anhidridben, és az elegyet körülbelül 12 órán keresztül kevertetjük, míg az összes kiindulási anyag el nem reagál. Az elegyet etil-acetáttal hígítjuk majd sorrendben vízzel, 1N sósavval, telített nátrium-hidrogén-karbonáttal és telített nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist elválasztjuk és magnézium szulfát felett szárítjuk. A szerves oldószer lepárlása után, 64,3 g NMR-spektroszkópiailag tiszta acetát, a címvegyület, marad: ¹H-NMR (CDCl₃): 1,24 (t, 6H); 2,01 (s, 3H); 2,69 (d, 4H); 4,14 (q, 4H); 5,50 (quin., 1H).

b) **Ca** képletű vegyület, ahol R= etil, A= acetil (monoetil-3(R)-acetoxi-glutársav):

160 g **Ba** képletű dietil-3-acetoxi-glutársavat szobahőmérsékleten 570 ml desztillált vízben szuszpendálunk, és 168 ml 0,1 M foszfát puffert (pH 7) adunk hozzá. Majd 2,7 g α-

kimotripszin (Sigma, Sigma Chemie, Buchs, Svájc) hozzáadását követően az elegyet erőteljesen keverjük és pH 7,8 értéken tartjuk pH mérő és pH stat (Metrohm) és 0,5 N nátrium-hidroxid oldat segítségével. Mikor a hidroxid oldat elméleti mennyiségét (1,3 liter) felhasználtuk, etil-acetáttal extraháljuk az elegyet. A vizes fázist tömény sósavval (cc. HCL) pH 1 értékre állítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázis bármely zavarossága eltávolítható Celite-n szűrőssel. A szerves fázis elpárologtatása után, 131 g (97%) **Ca** képletű semi-észter marad: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,25 (t, 3H); 2,03 (s, 3H); 2,71 (d, 2H); 2,77 (d, 2H); 4,14 (q, 2H); 5,50 (quin., 1H).

c) **Ca** képletű monosav enantiomér többletének („ee”) meghatározása **Da** amid (R=etil, A=acetil) segítségével

Szobahőmérsékleten, 150 mg **Ca** monosavat reagáltatunk a szokásos peptid kapcsolós módszerrel 341 mg (benzotriazol-1-iloxi)-tris(dimetil-amino)-foszfonium –hexafluorofoszfáttal, 246 mg Hünig féle bázissal és 93 μl R-fenil-etil-aminnal (Fluka, Buchs, Svájc) 1,5 ml DMF-ben. Szokásos extrakció után 188 mg **Da** amidot kapunk. Az NMR spektroszkópia 99:1 diasztereoizomer arányt mutat a két diasztereoizomer acetát közötti eltolódás különbsége alapján, és ennek megfelelően az R és S aránya 99:1. A HPLC vizsgálat (oszlop: Chiracel OJ 25 cm x 0,46 cm (Daicel Chemical Industries, Ltd., Japán), n-hexán:etanol=95:5, áramlási sebesség 1,2 ml/perc, UV detektálás 210 nm-en) alátámasztja a 98,8:1,2 R az S-hez arányt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,15 (t, 3H); 1,35 (d, 3H); 1,85 és 1,87 (2 x s, teljes 3H, 99:1 arány); 2,47 (m, 2H); 2,55 (dd, 1H); 6,51 (széles d, NH); 7,20 (m, 5H).

2. Példa:

a) **Bb** képletű prekursor ahol, R=etil, A= metoxiacetil (dietil-3-metoxi-acetoxi-glutársav):

50,0 g dietil-3-hidroxi-glutársavat (Fluka, Buchs, Svájc) 0°C-n 80 ml diklor-metánban feloldunk; 20,6 ml piridint és 22,9 ml metoxi-acetil-kloridot adunk hozzá és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük körülbelül 12 órán keresztül, amíg a kiindulási anyagok el nem reagálnak. Az elegyet sorrendben vízzel, 1N sósavval, telített nátrium-hidrogén-karbonáttal és telített nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist elválasztjuk és magnézium szulfát felett szárítjuk. A szerves oldószer elpárologtatása után, sötét sárga szirupot kapunk, melyet kis mennyiségű szilikagélen hexán/etil acetát (2:1) alkalmazásával

szűrünk. Az oldószer elpárologtatása után, 65,0 g NMR-spektroszkópiailag tiszta **Bb** metoxi-acetátot, a címvegyületet kapjuk, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,20 (t, 3H); 2,65 (d, 4H); 3,35(s, 3H); 3,90 (s, 2H); 4,04 (q, 4H); 5,55 (quin., 1H).

b) **Cc** képletű vegyület, ahol R=etil, A= metoxi-acetil-monoetil-3(R)-metoxi-acetoxi-glutársav):

40 mg **Bb** képletű dietil-3-metoxi-acetoxi-glutársavat szobahőmérsékleten 150 ml desztillált vízben szuszpendálunk, és 43 ml 0,1 M foszfát puffert (pH 7) adunk hozzá. 0,4 g α -kimotripszin (Sigma, Sigma Chemie, Buchs, Svájc) hozzáadását követően az elegyet erőteljesen kevertetjük és pH 7,8-on tartjuk pH mérő és pH stat (Metrohm) és 0,5 N nátrium-hidroxid oldat segítségével. 18 órával később, további 0,1 g kimotripszint adunk hozzá és a keverést folytatjuk míg az elméleti hidroxid oldat mennyiségét fel nem használtuk. Ezután etil-acetáttal (4x) az elegyet extraháljuk. A vizes fázist pH 1-re állítjuk tömény sósavval (cc. HCL) majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázis bármely zavarossága eltávolítható Celite-n szűréssel. A szerves fázis elpárologtatása után, 24,8 g **Cb** semi-észter marad: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,24 (t, 3H); 2,74 (d, 2H); 2,75 (d, 2H); 3,42 (s, 3H); 3,99 (s, 2H); 4,14 (q, 2H); 5,59 (quin., 1H).

Alternatív megoldásként, előnyösen immobilizált kimotripszin is használható. Szilikagélen (Sigma S0507, 230-400 mesh, átlag pórus átmérő 0,6 nm; Sigma Chemie, Buchs, Svájc) tárolható a szokásos módon, aktivitásvesztés nélkül, könnyen eltávolítható és ismételten felhasználható.

c) **Cb** monosav enantiomér többletének („ee”) meghatározása **Db** benzamid (R=etil, A=metoxi-acetil) segítségével

Szobahőmérsékleten, 200 mg **Cb** monosavat reagáltatunk a szokásos módon peptid kapcsolással 392 mg (benzotriazol-1-iloxi)-tris(dimetil-amino)-foszfonium-hexafluorofoszfáttal, 290 μl Hünig féle bázissal és 88 μl benzil-aminnal (Fluka, Buchs, Svájc) 2,0 ml DMF-ben. A szokásos extrakció után 178 mg **Db** amidot kapunk. A HPLC vizsgálat (oszlop: Chiracel OD 25 cm* 0,46 cm (Daicel Chemical Industries, Ltd., Japán), n-hexán:etanol=9:1, áramlási sebesség 1 ml/perc, UV detektálás 210 nm-en) R az S-hez 98,6:1,4 arányt ad. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,22 (t, I=7,0, 3H); 2,62 (d, I=6,5, 2H); 2,75 (dd, I=

15,8, 5,3, 2H); 3,35 (s, 3H); 3,91 (s, 2H); 4,10 (q, I = 7,0, 2H); 4,38 (d, I=5,9, 2H); 5,56-5,65 (m, 1H); 6,31 (t, br, NH); 7,21-7,33 (m, 5H).

d) **Cb** vegyület tisztítása, ahol R= etil, A= metoxi-acetil (monoetil-3(R)-metoxi-acetoxi-glutársav):

500 g **Cb** monosavat feloldunk 2 liter terc-butil-metil-éterben és forrásig melegítjük. 400 ml (1 eq.) diciklohexil-amint 2 liter terc-butil-metil-éterben oldunk cseppenként, 10 perc alatt, majd ezt követően 4 liter n-hexánt. Ha a kristályosodás nem indul be spontán módon, beoltjuk, majd 5-10°C-ra hűtjük. A keletkező kristályokat kiszűrjük és vákuumban 70°C-n szárítjuk. Hozam: 694 g, 80% fehér kristály, op. = 111°C. 3 g –ot a keletkező sóból feloldunk 20 ml vízben, NaCl-ot adunk az oldathoz és 1 eq. 3N sósavat. A kivált diciklohexilamin-hidrokloridot kiszűrjük és a tiszta szűrletet ismételt extraháljuk terc-butil-metil-éterrel. Szárítás és az oldószer eltávolítása után, 1.6 g, 92%, **Cb** monosavat kapunk; „ee” ≥ 99,5 %, benzamid módszerrel meghatározva a c)-vel analóg módon.

3. Példa

a) **Bc** képletű prekursor, ahol R = etil, A = metoxi-metil (dietil-3-metoxi-metoxi-glutársav):

97,2 g **A** dietil-3-hidroxi-glutársavat (Fluka) feloldunk 0°C-on 210 ml formaldehid-dimetilacetállal együtt, 310 ml diklór-metánban, és 6,3 g foszfor-pentoxidot adunk hozzá részletekben. A keveréket egy éjszakán át erőteljesen keverjük, miközben a hőmérséklete szobahőmérsékletre emelkedik. Amikor a konverzió teljes (TLC monitorozás), a keveréket dekantáljuk, metilén-kloriddal hígítjuk és sorrendben mossuk 2 x telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített nátrium-klorid oldattal. A szerves fázist elválasztjuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer elpárolgása után, színtelen folyadékot kapunk, amit 98-101°C/0,17 torr-on desztillálunk. 104,8 g (89%) színtelen folyadékot, a címvegyületet kapjuk: ¹H-NMR (CDCl₃): 1,15 (t, 3H); 2,53 (m, 4H); 3,24 (s, 3H); 4,05 (q, 4H); 4,30 (quin., 1H); 4,58 (s, 2H).

b) **Cc** képletű vegyület, ahol R = etil, A = metoxi-metil (dietil-3-metoxi-metoxi-glutársav):

7,4 g **Bc** dietil-3-metoxi-metoxi-glutársavat szobahőmérsékleten szuszpendálunk 100 ml desztillált vízzel és 20 ml 0,1 M foszfát puffert (pH 7) adunk hozzá. 1,0 g kimotripszin hozzáadása után, a keveréket erőteljesen keverjük és pH 7,8-on tartjuk pH mérővel (Metrohm) és 0,5 N nátrium-hidrogén-karbonát oldat segítségével.

Amikor az elméletileg szükséges mennyiségű karbonát oldatot felhasználtuk, az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. A vizes fázist pH 3-3,5 értékre állítjuk 0,5 N sósavval, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázis bármely zavarossága Celiten való szűréssel eltávolítható. Miután a szerves fázist telített nátrium-kloriddal mostuk és a szerves fázist elpárologtattuk, 5,5 g (82%) spektroszkópiusan tiszta monosav, a címvegyület marad: ¹H-NMR (CDCl₃): 1,24 (t, 3H); 2,69 (m, 4h); 3,34 (s, 3H); 4,13 (q, 2H); 4,38 (quin., 1H); 4,68 (s, 2H).

c) A **Cc** monosav enantiomér többletének („ee”) meghatározása amid segítségével, benzil-aminnal:

400 mg monosavat 0°C-on reagáltatunk a szokásos módon peptid kapcsolással 760 mg (benzotriazol-1-iloxi)-tris(dimetil-amino)-foszfonium-hexafluorofoszfáttal, 215 µl Hünig féle bázissal és 0,7 ml benzilaminnal (Fluka, Buchs, Svájc) 2,0 ml DMF-ben. A szokásos extrakció után 567 mg amidot kapunk. A HPLC vizsgálat (oszlop: Chiracel OD 25 cm* 0,46 cm, n-hexán:etanol= 98:2, 1 ml/perc), alátámasztja az R az S-hez 98:2 arányt. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,19 (t, 3H); 2,48 (dd, 2H); 2,56 (dd, 1H); 3,24 (s, 2H); 4,06 (széles q, 1H); 4,34 (m, 3H); 4,59 (2H); 7 (széles s, NH) 7,20 (m, 5H).

4. Példa

a) **Bd** képletű prekursor, ahol R= etil, A= 2-metoxi-etoxi-metil (dietil-3-(2-metoxi-etil)-oximetoxi-glutársav):

0°C-n, 11,23 g **A** dietil-3-hidroxi-glutársavat (Fluka) beviszünk 11,8 ml diizopropil-etil-aminnal együtt 40 ml diklór-metánba és 8,6 g 2-metoxi-etoxi-metil-kloridot adunk hozzá (Fluka). A keveréket egy éjszakán át erőteljesen kevertetjük, mialatt hőmérséklete szobahőmérsékletre emelkedik. Az elegyet metilén-kloriddal hígítjuk és sorrendben 2 x 1N sósavval, 2x telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer elpárolgása után, szintelen folyadékot, a címvegyületet kapjuk, 15,91 g (99%):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,20 (t, 3H); 2,59 (m, 4H); 3,32 (s, 3H); 3,49 (m, 4H); 3,63 (m, 2H); 4,09 (q, 4H); 4,36 (quin., 1H); 4,73 (s, 2H).

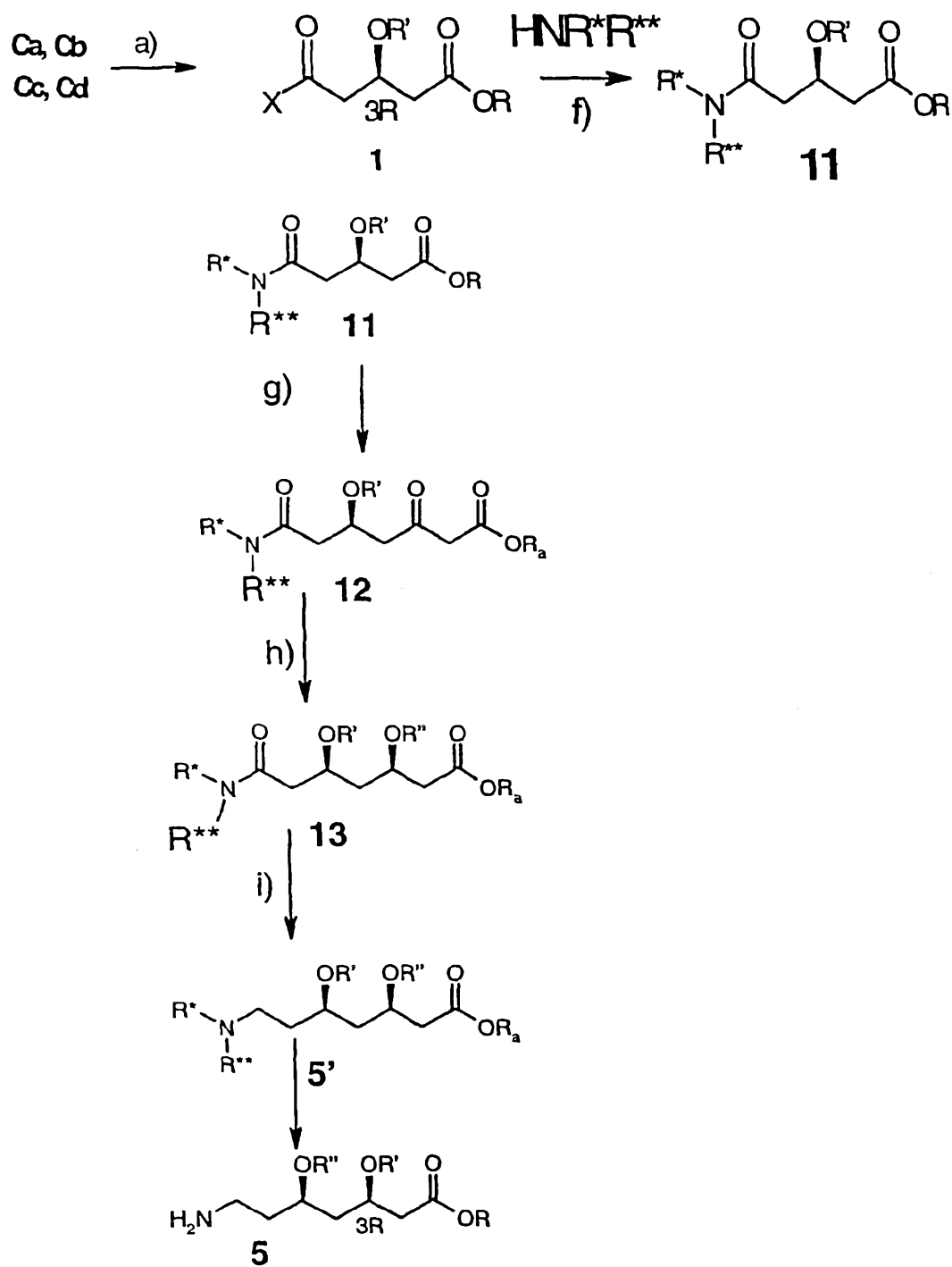
b) **Cd** képletű vegyület, ahol R=etil, A= metoxi-etoxi-metil (monoetil-3(R)-(2-metoxi-etil)-oximetoxi-glutársav):

7,4 g **Bd** dietil-3-(2-metoxi-etil)-oximetoxi-glutársavat szobahőmérsékleten 30 ml desztillált vízzel szuszpendálunk, és 3,3 ml 0,1 M-os foszfát puffert (pH 7) adunk hozzá. 0,1 g kimotripszin hozzáadását követően az elegyet erőteljesen keverjük és pH 7,8-on tartjuk pH mérő és pH stat (Metrohm) és 0,5 N nátrium hidroxid oldat segítségével. Amikor az elméletileg szükséges hidroxid oldat mennyiséget felhasználtuk, etil-acetáttal extraháljuk az elegyet. A vizes fázist pH 3-3,5 értékre állítjuk 0,5 N sósavval majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázis bármely zavarossága eltávolítható Celite-n szűréssel. A szerves fázist telített nátrium-klorid oldattal mossuk, majd miután a szerves fázis elpárolgott, 1,44 g (79%) spektroszkópiailag tiszta monosav, a címvegyület marad: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,25 (t, 3H); 2,02 (s, 3H); 2,67 (m, 4H); 3,38 (s, 3H); 3,55 (m, 2H); 4,12 (q, 4H); 4,41 (quin., 1H); 4,79 (q, 2H).

c) **A Cc** monosav enantiomér többletének („ee”) meghatározása **Dc** amid segítségével (R = etil, A = 2-metoxi-etoxi-metil):

380 mg **Cd** monosavat 0°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten reagáltatunk a szokásos peptid kapcsolási módszereknek megfelelően, 682 mg (benzotriazol-1-iloxi)-tris(dimetil-amino)-foszfonium- hexafluorofoszfáttal, 493 μl Hünig féle bázissal és 185 μl R-fenil-etilaminnal (Fluka) 3,0 ml DMF-ban. A szokásos extrakció után 403 mg amidot kapunk. Az NMR spektroszkópia 95:5 diasztereoizometriás aránynál nagyobb mutat a diasztereoizomerekben lévő két metoxi-csoport közötti eltolódás különbség alapján. A HPLC vizsgálat (oszlop: Chiracel OD 25 cm* 0,46 cm, n-hexán:etanol= 95:5, 1 ml/perc), alátámasztja az R az S-hez 98:2 arányt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,22 (t, 3H); 1,45 (d, 3H); 2,48 (m, 2H); 3,30 (s, ca. 5%); 3,38 (s, 95%); 3,50 (m, 4H); 4,12 (1, 1H); 4,34 (quint. 1H); 4,79 (q, 2H); 5,11 (quint. 1H); 6,54 (széles d, NH); 7,34 (m, 5H).

II reakció vázlat az 5. és 7. példákhoz (a gyökök azonosak a példákban meghatározottakkal):



5. példa: 1 képletű glutársav-szemihaloïd

a) 1a (3R)-acetoxi-glutársav-klorid-monoetil-észter (R = etil, X = Cl, R' = acetyl):

30 g (3R)-acetoxi-glutársav-monoetil-észtert (**Ca**) 60 ml száraz diklór-metánban feloldunk, amelyhez 20 csepp száraz DMF-t adtunk, és 0-5°C -on az oldatot lassan 21,9 g oxalil-kloriddal kezeljük. Az elegyet ezután körülbelül 30 percig kevertetjük 0°C-n, majd további 1,5 órán át szobahőmérsékleten, amíg a gázképződés már nem figyelhető meg. Az oldószer elpárologtatása után, 32,6 g, NMR-spektroszkópiailag tiszta **1a** savklorid marad. (Színtelen terméket kaphatunk molekuláris desztilláció után). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,25 (t, 3H); 2,04 (s, 3H); 2,66 dd, 1H); 2,70 (dd, 1H); 3,30 (dd, 1H); 3,34 (dd, 1H); 4,16 (q, 2H); 5,47 (m, 1H).

b) 1b (3R)-acetoxi-glutársav-bromid-monoetil-észter (R = etil, X = Br, R' = acetyl):

5,0 mg (3R)-acetoxi-glutársav-monoetil-észtert (**Ca**) 18 ml száraz diklór-metánban feloldunk, amelyhez egy csepp száraz DMF-t adtunk, és 0-5°C -on az oldatot lassan 6,7 g oxalil-bromiddal kezeljük. Az elegyet ezután körülbelül 30 percig kevertetjük 0°C-n, majd további 2 órán át szobahőmérsékleten, míg gázképződés már nem figyelhető meg. Az oldószer elpárologtatása után, 6,6 g (98%) spektroszkópiailag tiszta **1b** savbromid marad: ¹H-NMR (CDCl₃): 1,21 (t, 3H); 2,00 (s, 3 H); 2,62 (dd, 1H); 3,39 (dd, 1H); 3,42 (dd, 1H); 4,11 (q, 2H); 5,41 (m, 1H).

c) 1c (3R)-metoxi-acetoxi-glutársav-klorid-monoetil-észter (R = etil, X =Cl, R' = metoxiacetyl):

21,0 g **Cb** monoetil-(3R)-metoxi-acetoxi-glutársavat 100 ml száraz diklór-metánban feloldunk, amelyhez 40μl száraz DMF-t adtunk, és 0-5°C -on az oldatot lassan 13,9 g oxalil-kloriddal kezeljük. Az elegyet ezután körülbelül 4 órán keresztül kevertetjük, mialatt a hőmérséklete szobahőmérsékletre emelkedik. Az elegyet ezután etil-acetáttal hígítjuk és 3 x jég-vízzel extraháljuk, és a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer elpárologtása után, 20,9 g spektroszkópiailag tiszta **1c** savklorid marad: ¹H-NMR (CDCl₃):1,20 (t, 3H); 2,04 (s, 3H); 2,67 (m, 2H); 3,32 (m, 2H); 3,36 (s, 3H); 3,95 (s, 2H); 4,09 (q, 2H); 5,52 (m, 1H).

d) **1d** (3R)-metoxi-metoxi-glutársav-klorid-monoetilészter (R = etil, X = Cl, R' = metoxi-metil):

0,40 g **Cc** monosavat 2 ml száraz diklór-metánban feloldunk, amelyhez 3 csepp száraz DMF-t adunk, és 0-5°C -on az oldatot lassan 0,18 g oxalil-kloriddal kezeljük, míg gázképződés már nem figyelhető meg. Az oldószer elpárolgása után, 0,43 g **1d** savklorid marad: ¹H-NMR (CDCl₃): 1,25 (t, 3H), 2,67 (m, 4H); 3,69 (s, 3H); 4,13 (q, 2H); 5,53 (q, 1H), 5,54 (s, 2H).

e) **1e** (3R)-(2-metoxietil)-oximetoxi-glutársav-klorid-monoetilészter (R = etil, X = Cl, R' = metoxi-etiloxi-metil):

0,53 g **Cd** monosavat 2 ml száraz diklór-metánban feloldunk, amelyhez 2 csepp száraz DMF-t adunk, és 0-5°C -on az oldatot lassan 0,21 ml oxalil-kloriddal kezeljük, míg gázképződés már nem figyelhető meg. Az oldószer elpárolgása után, 0,54 g **1e** savklorid marad: ¹H-NMR (CDCl₃): 1,21 (t, 3H), 2,55 (m, 1H); 2,65 (m, 1H); 3,24 (m, 2H); 3,34 (s, 3H); 3,50 (m, 2H); 3,65 (m, 2H); 4,10 (q, 2H); 4,38 (quint., 1H); 4,74 (m, 2H).

6. Példa: **11**, **12**, **13** és **5'** vegyületek előállítása

(i) (f) **11a** előállítása (R = etil, R' = acetyl, R* = H, R** = H)

50 g **1a** (3R)-acetoxi-glutársav-monoetil-észter-monokloridot 500 ml terc-butyl-metil-éterben feloldunk, és 0°C -on ammónia gázzal kezeljük, míg az ammónia abszorpciója befejeződik. A kivált ammónium-kloridot leszűrjük. Az oldószer elpárolgása után, 44,5 g (97%) NMR-spektroszkópiailag tiszta **1a** amid marad: ¹H-NMR (CDCl₃): 1,24 (t, 3H); 2,02 (s, 3H); 2,60 (dd, 2H); 2,72 (m, 2H); 4,13 (q, 2H); 5,47 (m, 1H); 5,95 (s, br, 2H).

(ii) (f) **11b** előállítása (R = etil, R' = acetyl, R* = benzil, R** = benzil)

0°C -on 41,7 g dibenzil-amin és 21,4 g trimetil-amin keverékét cseppenként lassan 50 g **1a** (3R)-acetoxi-glutársav-monometil-észter-monokloridhoz adjuk 250 ml metilén-kloridban, és az elegyet szobahőmérsékleten további 2 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet ekkor 100 ml 0,1 N HCl-val és 2 x 100 ml vízzel mossuk, és a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer elpárolgása után, 79,8 g (95%) NMR-spektroszkópiailag tiszta **2b** dibenzil-amid marad: ¹H-NMR (CDCl₃): 1,24 (t, 3H); 1,99 (s, 3H); 2,72 (m, 2H); 2,90 (m, 2H); 4,13 (qq, 2H), 4,48 (q, 2H); 4,55 (q, 2H), 5,63 (m, 1H); 7,25 (m, 10H).

(iii) (f) **11c** előállítása (R = etil, R = H, R* = benzil, R** = benzil)

60 g **11b** (3R)-acetoxi-glutársav-monoetil-észter-mono-(N,N-dibenzil)-amidot kevertetünk 600 ml 2M-os etanolos-HCl –ban szobahőmérsékleten 12 órán át. Az oldószer elpárologtatása után, 53,1 g (99%) NMR-spektroszkópiailag tiszta **11c** dibenzilamid marad: ¹H-NMR (CDCl₃): 1,24 (t, 3H); 2,60 (m, 2H); 2,90 (m, 2H); 4,10 (q, 2H); 4,43 (m, 2H); 4,50 (m, 1H); 4,55 (m, 2H); 7,25 (m, 10H).

(ix) (k) **5a'** előállítása (Ra = tert-butil, R' és R'' együtt = izopropilidén)

Kiindulva a 13 vegyületből, az **5'a** amint hidrogénnel történő redukcióval állítjuk elő, ammónia és egy molibdén-tartalmú Raney-nikkel katalizátor jelenlétében, metanolban (lásd Baumann, K, L, és mtsai., Tetrahedron Lett. 33(17), 2283-2284 (1992)).

(x) (g) **12a** előállítása (Ra = terc-butil, R'=H, R* = benzil, R** = benzil)

-20°C –on, 500 ml butil-litiumot (1,6 M-os hexánban) lassan 86,0 g diizopropil-aminhoz adunk 200 ml THF-ban és a reakcióelegyet további 10 percig kevertetjük. Ezután 92,8 g terc-butil-acetátot adunk lassan hozzá és a keverést egy további órán át -20°C –on folytatjuk. Majd 71 g **11c** 150 ml THF-os oldatát adjuk lassan hozzá és reakcióelegyet további 2 órán át -20°C –on kevertetjük, majd lassan szobahőmérsékletre melegítjük és további 2 órán át keverjük. 500 ml 4N sósavat adunk lassan hozzá és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist 2x250 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer elpárolgása után, 85 g nyers **12a** dibenzil-amin marad: ¹H-NMR (CDCl₃): 1,46 (d, d, 9H); 2,55 (m, 2H); 3,39 (s, 2H); 4,42 (s, 2H); 4,54 (m, 1H); 4,58 (s, 2H); 7,25 (m, 10H).

(xi) (h) **13a** vegyület előállítása (Ra = tert-butil, R' = H, R'' = H, R* = benzil, R** = benzil):

-40°C –on 18,6 g **12a** vegyület 50 ml THF-nal készült oldatát lassan 130 ml THF, 70 ml metanol és 70 ml trietil-borán (1M-os THF-ben) elegyéhez adjuk, és a reakcióelegyet -70°C –ra hűtjük. 2,85 g nátrium-borohidridet 5 részletben hozzáadunk és -70°C –on további 90 percig kevertetjük. 85 ml 1M-os sósavav hozzáadása után, a reakciómasszát szobahőmérsékletre melegítjük. 100 ml etil-acetátot és 10 g nátrium-kloridot adunk hozzá és a fázisokat szeparáljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk és az oldószert

elpárologtatjuk. A csapadékot 5 x 100 ml metanolban felvesszük és evaporációval töményítjük. 17,7 g (95%) nyers **13a** syn-dihidroxi-dibenzilamid marad: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,46 (dd, 9H); 1,58 (m, 2H), 2,32 (m, 2H); 2,51 (m, 2H); 4,11 (m, 1H); 4,20 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,51 (q, 2H); 7,25 (m, 10H).

(xii) h) szerinti konverzió **13b** előállítása (R_a =tert-butil, R_1 és R'' együtt = izopropilidén, R^* = benzil, R^{**} = benzil)

17,0 g nyers **13a**-t feloldunk 50 ml 2,2-dimetoxi-propánban. 0,2 ml HCl (4M-os dioxánban) hozzáadása után, az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonáttal mossuk és a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer elpárolgása után 18,3 g (98%) NMR- spektroszkópiailag tiszta **13b** acetamid marad: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,27 (s, 3H); 1,36 (s, 9H); 1,38 (m, 2H); 1,42 (s, 3H); 2,33 (m, 4H); 4,20 (m, 1H); 4,25 (dd, 2H); 4,44 (m, 1H); 4,67 (dd, 2H); 7,25 (m, 10H).

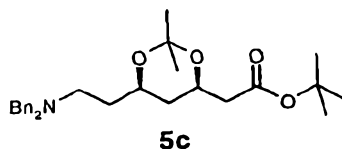
(xiii) (i) **5a** vegyület előállítása (R_a = tert-butil, R' és R'' együtt = izopropilidén)

30 ml borán-t THF-ben (1M-os) hozzáadunk 4,7 g nyers **13b** 20 ml THF-nal készült oldatához és 1 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldatot ezután 40°C –ra melegítjük, és további 4 órán át kevertetjük. Majd, 20 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk a reakcióoldathoz, és ezután 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 2 x 10 ml vízzel mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer elpárolgása után, a csapadékot 20 ml etanolban felvesszük és 5% palládium-szénnel 55°C /20bar-on hidrogénezzük. Miután a katalizátort leszűrtük és az oldószer elpárolgott, 1,8 g (67%) nyers **5a** marad. A spektroszkópiás adatok megfelelnek (kivéve az R_a butil-gyököt) az **5a** vegyületével.

(xiv) (i) **5** vegyület előállítása (R_a = tert-butil, R' és R'' együtt = izopropilidén)

1,52 kg **13** vegyület 2 l diglimmal készült oldatát 5 l-es reaktorba adagoltuk. Ehhez az oldathoz 246 g nátrium-borhidridet adtunk. 0,78 l trimetil-szilil-kloridot adtunk lassan, 1 órán keresztül hozzá. A reakcióelegyet 1 l hexánnal hígítottuk. A keletkező reakcióelegyet lassan 2 l nátrium-hidrogén-karbonát oldat és 2 l hexán elegyéhez öntöttük. A reakcióelegyet refluxig melegítettük és további 2-3 órán át kevertettük. A reakcióelegyet

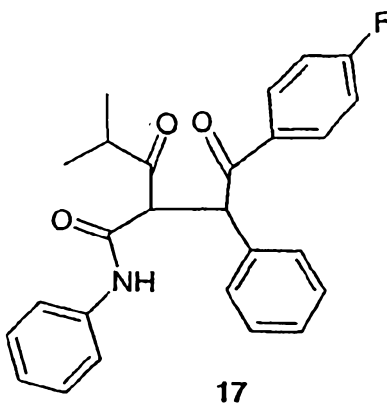
szobahőmérsékletre hűtöttük és a 2 fázist szeparáltuk. A hexán fázist 4-szer 3 l vízzel mostuk és 1 órán át 0,1 kg aktív szénnel derítettük. Az oldószer szűrése és evaporálása után 1,3 kg **5c**-t,



mint egy sárga olajat kaptuk, és ezt követően 1,3 kg **5c**-t 5 l-es autoklávba adagoltunk 2,7 l metanollal és 0,3 l vízzel és nitrogént buborékolattunk át rajta. 62,5 g Pd-C-t adtunk hozzá és az autoklávot 3-szor hidrogénnel átmostuk, majd a reakcióelegyet hidrogéneztek 10 bar-on, 70°C -on, 3 órán át. A katalizátort szűréssel távolítottuk el és az oldószert vákuumban eltávolítva, opálos maradék maradt vissza. Ezt a maradékot 0,2 kg szilikagél 2,5 l heptánnal készült, jól kevert szuszpenziójába öntjük. Ezt a szuszpenziót 30 perc után szűrjük és a szűrő pogácsát heptánnal mossuk. Ez az eljárás 3,3 kg világos sárga heptánoldatot eredményez, amely 460 g **5a**-t tartalmaz.

7. Példa: Az 5 vegyület további felhasználása a II reakció vázlatból:

Atorvasztatin előállításához, az 5 vegyület a 17 képletű vegyülettel reagáltatjuk,



analóg módon a WO 89/07598 számú nemzetközi közzétételi iratban, a vegyület és egy $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}_{10})(\text{OR}_{11})$ képletű vegyület közötti reakció esetében leírt körülmények között, ahol R_{10} és R_{11} jelentése legfeljebb 8 szénatomos alkil- vagy együtt 1,2-(1-metil)-etilidén-, 1,2-etilidén- vagy 1,3-propilidén-csoport. A védőcsoportok eltávolítását követően és, ha szükséges, a lakton gyűrű felnyitása atorvasztint eredményez.

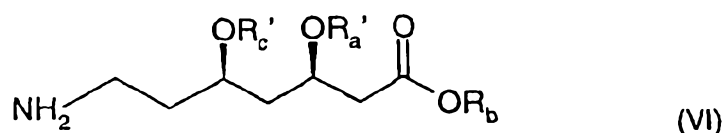
8. Példa: az 5-dibenzil-karbamoil-5-hidroxi-3-oxo-hexánsav-terc-butil-észter szin-szelektív hidrogénezése (12 vegyület felhasználása a II reakció vázlatból)

950 g 6-dibenzil-karbamoil-5-hidroxi-3-oxo-hexánsav-terc-butil-észtert 3,8 l metanolban oldunk és 6,3 l-es acél autoklávba visszük. 285 g Pt/C-et (5%-os) 200 ml metanollal nedvesítünk és 71,25 g magnézium-acetot adunk hozzá és az autoklávot háromszor nitrogénnel és háromszor hidrogénnel átmoszuk. A hidrogénezést 25 bar-on, 35°C-on, 18 órán át végeztük. Szobahőmérsékletre hűtés után a nyomást megszüntettük, nitrogénnel átmossuk és a katalizátort leszűrjük és 1 l metanollal mostuk. Az oldószer nagy részét ledesztilláltuk, a csapadékot 3 l etil-acetátban oldottuk és kétszer 1 l vízzel mostuk. A szerves fázist szárazra pároltuk.

Hozam: 932 g **13a** sárga olaj (98%), 7,6/1 syn/ant aránnyal.

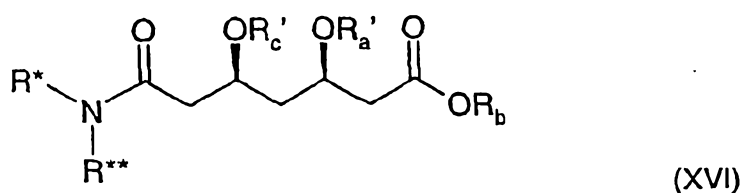
Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás a VI képletű köztitermék előállítására,

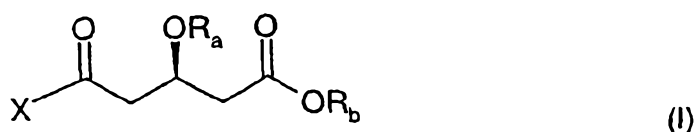


mely képletben $R_{a'}$ és $R_{c'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogén vagy egy hidroxivédőcsoport, vagy együtt híd jellegű hidroxivédőcsoport, és R_b jelentése karboxivédőcsoport,

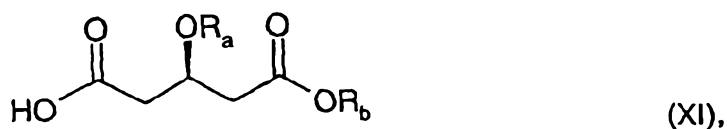
amely alkalmas sztatinszármazékok előállítására, és amely eljárás a XVI képletű köztitermék átalakításával valósítható meg,



mely képletben $R_{a'}$ és $R_{c'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogén vagy hidroxivédőcsoport, R^* és R^{**} jelentése egymástól függetlenül hidrogén vagy amidvédőcsoport, és R_b jelentése egy karboxivédőcsoport; azzal jellemezve, hogy a XVI képletű vegyületet olyan eljárással állítjuk elő, amely tartalmazza az I képletű vegyület előállítását,

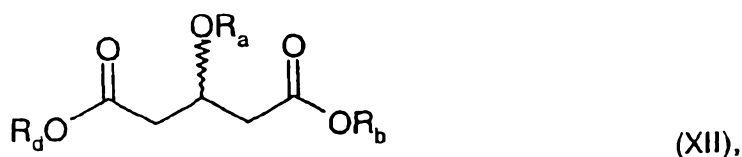


mely képletben X jelentése halogén, aciloxi-, aktivált hidrokarbiloxi-, aktivált hidrokarbilitio-csoport vagy $-N(CH_3)-OCH_3$, R_a jelentése hidrogén vagy hidroxivédőcsoport és R_b jelentése karboxivédőcsoport, ahol az I képletű vegyületet a XI képletű vegyület átalakításával

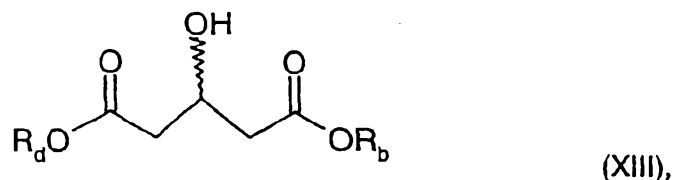


mely képletben R_a jelentése hidroxivédőcsoport és R_b jelentése karboxivédőcsoport, a megfelelő I képletű vegyületté, egy X gyök bevitelére alkalmas reagens alkalmazásával állítjuk elő.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a XI képletű vegyületet a XII képletű vegyület hidrolízisével állítjuk elő,

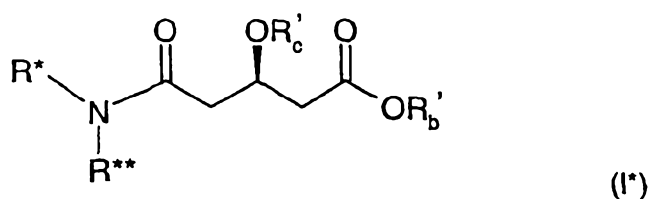


mely képletben R_a jelentése hidroxivédőcsoport, R_b jelentése karboxivédőcsoport és R_d jelentése hidrokarbil-csoport, R_b és R_d előnyösen azonos, egy enantioszelektív katalizátor segítségével, az R_d gyök eltávolításával, a megfelelő XI képletű vegyületet direkt módon kapjuk meg, míg a XII képletű vegyületet a XIII képletű glutársav-származék reagáltatásával kapjuk,

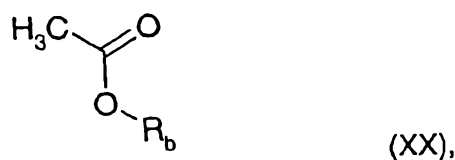


mely képletben R_b és R_d jelentése azonos a XII képletű vegyületnél megadottakkal, egy hidroxivédőcsoport bevitelével, a védőcsoport bevitelére alkalmas reagens alkalmazásával.

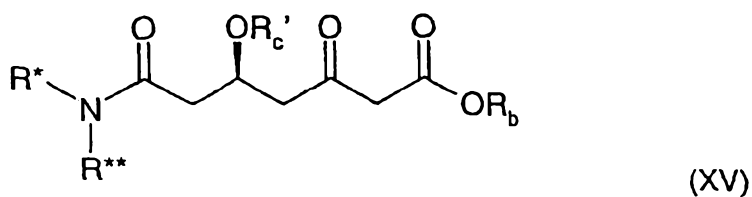
3. Eljárás, különösen az 1. igénypont szerint, amely magába foglalja az I képletű vegyület átalakítását, mely képletben X jelentése halogén, aciloxi-, aktivált hidrokarbiloxi-, aktivált hidrokarbilitio-csoport vagy $-N(CH_3)OCH_3$, R_a jelentése hidrogén vagy hidroxivédőcsoport, és R_b jelentése karboxivédőcsoport, I* képletű amiddá



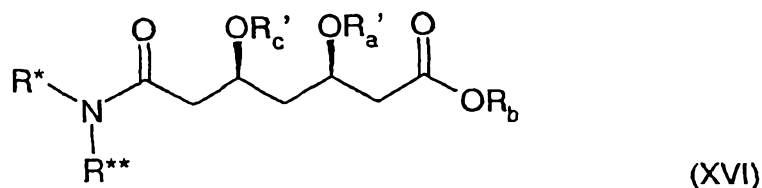
mely képletben R_c' jelentése hidrogén vagy hidroxi-védőcsoport, R_b' jelentése hidrogén vagy karboxi-védőcsoport és R^* és R^{**} jelentése egymástól függetlenül hidrogén vagy egy amid-védőcsoport, előnyösen alkil- vagy szubsztituált alkil-csoport; amely vegyület ezután átalakítható az I. igénypont szerinti XVI képletű vegyületté; az I^* képletű vegyületet, ahol R_c jelentése' hidrogén (ha szükséges, megkapható az I^* képletű vegyületből, ahol R_c' hidroxi-védőcsoport, a védőcsoportok eltávolításával) és R_b' , R^* és R^{**} jelentése ugyanaz, mint az I^* képletű vegyületnél megadottak, előnyösen legalább az egyik R^* vagy R^{**} gyök amid-védőcsoport, erős bázis jelenlétében átalakítjuk a XX képletű vegyülettel való reakcióval,



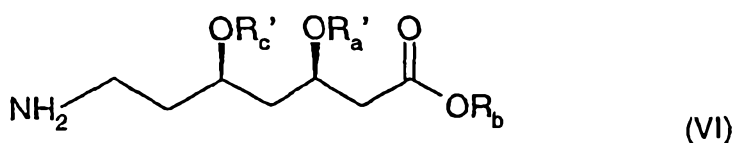
mely képletben R_b jelentése karboxi-védőcsoport, a XV képletű vegyület képzése céljából,



mely képletben R^* és R^{**} jelentése ugyanaz, mint az I^* képletű vegyületnél, R_c' jelentése hidrogén és R_b jelentése karboxi-védőcsoport; majd ezt a vegyületet diasztereoszelektíven redukáljuk, a XVI képletű szin-diol képződése céljából,



mely képletben R_a' és R_c' jelentése hidrogén; vagy, a védőcsoportok egymást követő bevitele után, R_a' és R_c' jelentése egymástól függetlenül hidrogén vagy hidroxi-védőcsoport, azzal a kikötéssel, hogy legalább az egyik gyök védőcsoport, vagy R_a' és R_c' együtt híd jellegű hidroxi-védőcsoportot alkot; R^* és R^{**} jelentése ugyanaz, mint az I^* képletű vegyületnél, előnyösen legalább az egyikük amid-védőcsoport; és R_b jelentése karboxi-védőcsoport; a keletkező XVI képletű vegyületet ezután VI képletű vegyületté alakítjuk,

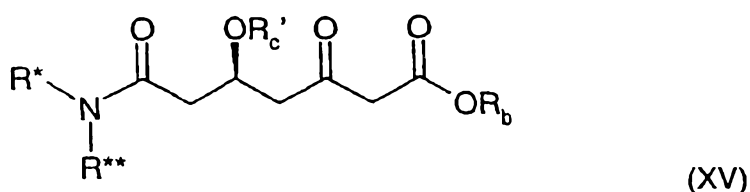


mely képletben R_a' és R_c' jelentése egymástól függetlenül hidrogén vagy hidroxivédőcsoport, vagy együtt egy híd jellegű hidroxivédőcsoport, és R_b jelentése karboxivédőcsoport,

abban az esetben, ha jelen vannak, az R^* és R^{**} védőcsoportok redukálásával és eltávolításával;

és a fentemlített eljárásokban, bármely szakaszban, akkor is ha nincs kifejezetten említve, ha szükséges egy vagy több vagy az összes, a kérdéses I^* , I, VI, XI - XIII, XV, XVI és/vagy XX képletű vegyületekben jelen lévő védőcsoportot eltávolítjuk vagy egy vagy több vagy minden funkcionális csoportot, amelyik nem vesz részt a reakcióban, vagy nem befolyásolja a reakciót, átalakítjuk védőcsoporttá, megfelelő védőcsoportok (különösen hidroxivédőcsoportok és/vagy karboxivédőcsoportok) bevitelével, és lehetséges az I^* , I, VI, XI, - XIII, XV, XVI és/vagy XX képletű vegyületek esetében, ahol sóképzőcsoportok vannak jelen és a szóbanforgó reakciót nem befolyásolja, hogy sőt is képezzünk.

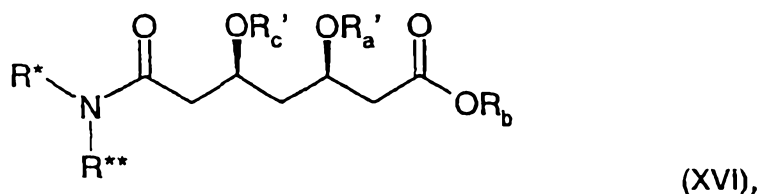
4. Eljárás, különösen az 1 – 3. igénypontok bármelyike szerint, ami magába foglalja a XV képletű vegyület diasztereoselektív redukcióját,



mely képletben R^* és R^{**} jelentése egymástól függetlenül hidrogén vagy amidvédőcsoport, R_c' jelentése hidrogén és R_b jelentése karboxivédőcsoport, előnyösen R^* és R^{**} benzil-csoport, R_c' hidrogén és R_b terc-butil-csoport;

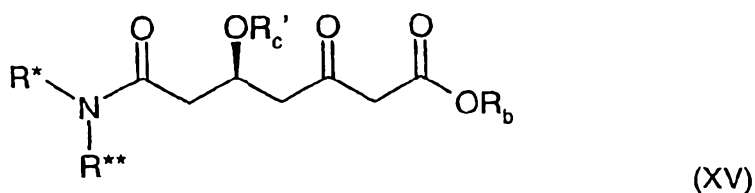
- a) trietil-borán vagy dietil-borán-metoxid nátrium-borhidriddel készített keverékével, vagy
- b) amely reakciót, mint homogén redukciót, hidrogénnel valósítjuk meg, homogén fémkatalizátor jelenlétében, vagy

- c) amely reakciót, mint heterogén redukciót, hidrogénnel hajtunk végre, heterogén platina katalizátor jelenlétében alkálifém- vagy egy alkáliföldfém-sóval, különösen egy alkáliföldfém-sóval, és még előnyösebben magnézium-acetáttal, a XVI képletű *szin*-diol vegyület képzése céljából,



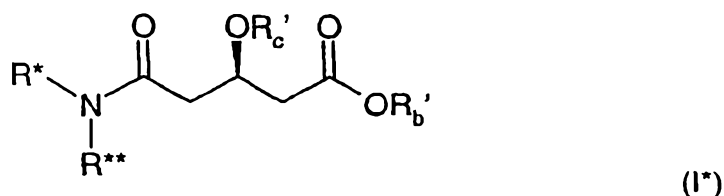
mely képletben R* és R** jelentése benzil-csoport, R_{c'} jelentése hidrogén és R_b jelentése terc-butil-csoport és R_a jelentése hidrogén.

5. Eljárás, különösen az 1-4. igénypontok bármelyike szerint, amely magába foglalja a XV képletű vegyület diasztereoselektív redukcióját,



mely képletben R* és R** jelentése, ugyanaz, mint az I* képletű vegyületnél, R_{c'} jelentése hidrogén és R_b jelentése karboxi-védőcsoport, előnyösen R* és R** benzil-csoport, R_{c'} hidrogén és R_b terc-butil-csoport; hidrogénnel, heterogén platina-szén katalizátor és magnézium acetát jelenlétében.

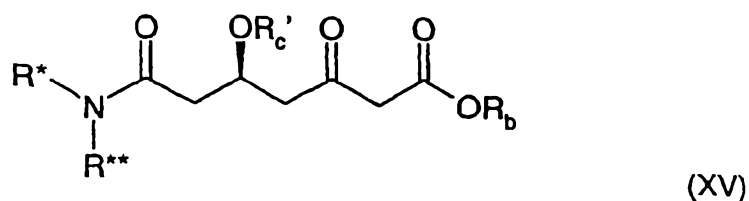
6. I* képletű vegyület,



mely képletben R_{c'} jelentése hidrogén vagy hidroxivédőcsoport, R_b jelentése hidrogén vagy karboxi-védőcsoport és R* és R** egymástól függetlenül hidrogén vagy fenil-kis szénatomszámú-alkil-csoport.

7. A 6. igénypont szerinti I* képletű vegyület, mely képletben R_c' jelentése hidrogén vagy kis szénatomszámú alkanoil-csoport, különösen acetyl-, vagy kis szénatomszámú alkoxi-kis szénatomszámú-alkanoil-, különösen metoxi-acetyl-csoport; R_b' jelentése kis szénatomszámú alkil-, különösen etil-csoport; és R^* és R^{**} jelentése mindkettő hidrogén vagy benzil-csoport.

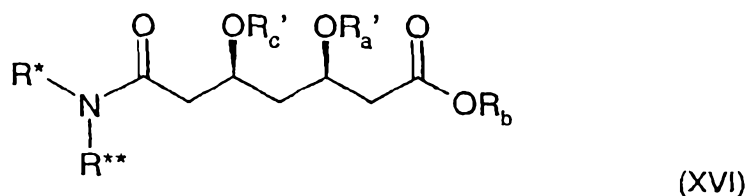
8. XV képletű vegyület,



mely képletben R^* és R^{**} jelentése ugyanaz, mint az I* képletű vegyületnél, R_c jelentése hidroxil-védőcsoport vagy hidrogén és R_b jelentése karboxil-védőcsoport.

9. A 8. igénypont szerinti XV képletű vegyület, mely képletben R^* és R^{**} mindkettő jelentése hidrogén vagy különösen mindkettő benzil-csoport, R_c jelentése kis szénatomszámú alkanoil-, úgymint acetyl-, kis szénatomszámú-alkoxi-kis szénatomszámú-alkil-, úgymint metoxi-acetyl-csoport, vagy különösen hidrogén és R_b kis szénatomszámú-alkil-, különösen terc-butil-csoport.

10. XVI képletű vegyület,

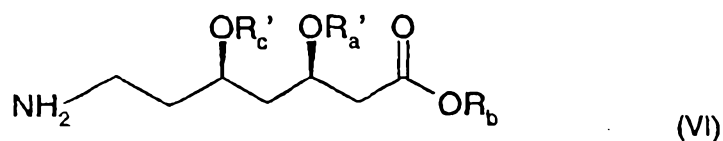


mely képletben R_a' és R_c' jelentése egymástól függetlenül hidrogén vagy hidroxil-védőcsoport, vagy R_a' és R_c' együtt híd jellegű hidroxil-védőcsoport; R^* és R^{**} jelentése hidrogén vagy fenil-kis szénatomszámú-alkil-csoport; és R_b jelentése karboxil-védőcsoport.

11. A 10. igénypont szerinti XVI képletű vegyület, mely képletben R_a' és R_c' jelentése egymástól függetlenül hidrogén, kis szénatomszámú-alkanoil-, különösen acetyl-, vagy kis

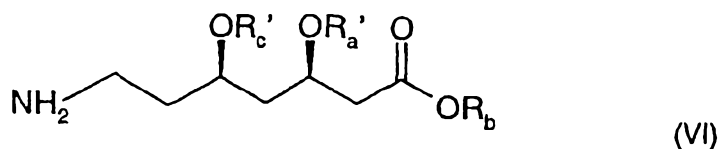
szénatomszámú-alkoxi-kis szénatomszámú-alkanoil-, különösen metoxi-acetil-csoport, vagy R_a' és R_c' együtt izopropilidén-védőcsoport; R^* és R^{**} jelentése hidrogén, vagy különösen mindkettő benzil-csoport; R_b jelentése kis szénatomszámú-alkil-, különösen terc-butil-csoport.

12. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek és eljárások alkalmazása a VI képletű vegyület előállítására,



mely képletben R_a' és R_c' jelentése egymástól függetlenül hidrogén vagy hidroxivédőcsoport, vagy együtt híd jellegű hidroxivédőcsoportot alkotnak, és R_b jelentése karboxivédőcsoport.

13. VI képletű vegyület



mely képletben R_a' és R_c' jelentése egymástól függetlenül hidrogén vagy hidroxivédőcsoport, vagy együtt híd jellegű hidroxivédőcsoportot alkot, és R_b jelentése karboxivédőcsoport,
alkalmazása Atorvasztatin előállítására.

EMPI-PATENT KFT
4032 Debrecen,
Kartács u. 36.

7042 nélkül

2008. 06. 07.

PR