

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

210 499 B

(21) A bejelentés száma: P 92 01732
(22) A bejelentés napja: 1992. 05. 25.
(30) Elsőbbségi adatok:
707 504 1991. 05. 30. US

(51) Int. Cl.⁶

C 07 H 17/08

C 07 H 17/04

A 61 K 31/70

(40) A közzététel napja: 1993. 03. 01.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1995. 04. 28. SZKV 95/04

(72) Feltalálók:

Naito, Takayuki, Kawasaki (JP)
Yamashita, Haruhiro, Inba-gun, Chiba (JP)
Nishiyama, Yuji, Tokió (JP)
Toda, Soichiro, Ohmiya (JP)

(73) Szabadalmas:

Bristol-Myers Squibb Co., New York,
New York (US)

(74) Képviselő:

ADVOPATENT Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) **Eljárás 6-O-alkil-elsamicin A származékok és ezeket tartalmazó
gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

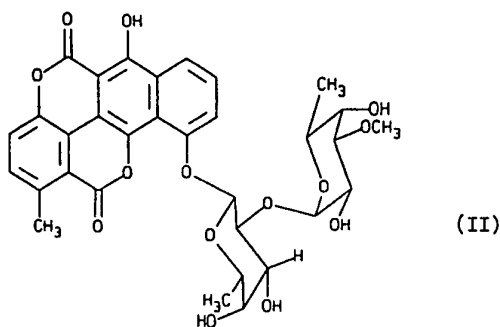
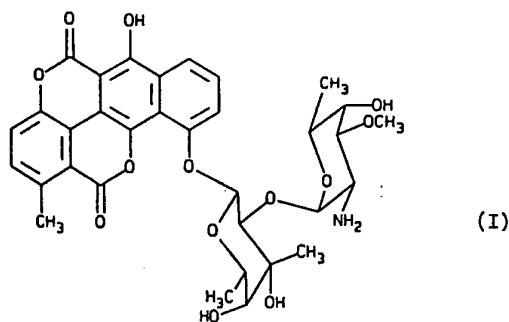
A találmány olyan új elsamicin A származékok előállítására vonatkozik, amelyekben az elsamicin A 6-os helyzetű hidroxilcsoportja adott esetben amino- vagy ftálimidocsoporttal helyettesített 1–10 szénatomos alkilcsoporttal alkilezve van.

A találmány kiterjed az elsamicin A származékokat hatóanyagként tartalmazó tumorelleses készítmények előállítási eljárására is.

A találmány tárgya eljárás az elsamicin A antibiotikum új, a 6-helyzetű hidroxilcsoporton alkilezett származékainak és az ezeket az új vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményeknek az előállítására. Az új vegyületek az elsamicin A-hoz képest fokozott tumorelles hatást, kisebb toxikusságot és/vagy előnyösebb farmakokinetikai tulajdonságokat mutatnak.

Az elsamicin A tumorelles antibiotikum, amelyet az Actinomycetales rendbe tartozó, J907-21 (ATCC 39 417) jelzésű elsamicin A-termelő faj vagy ennek egy mutánsának tenyésztésével állítanak elő. Az elsamicin A antibakteriális hatást mutat aerob Gram-pozitív baktériumokkal és anaerob baktériumokkal szemben. A vegyület hatást fejt ki in vitro és in vivo különféle murine (patkány/egér) tumorsejtekkel szemben is; az ilyen tumorsejtek közé tartoznak például a következők: P 388 leukémiasejt, L1210 limfoid (nyirok-) leukémiasejt és B16 melanósisos melanomasejt. Konishi et al., Elsamicins, new antitumor antibiotics related to chartreusin. I. Production, isolation, characterization and antitumor activity, J. Antibiotics related to chartreusin. I. Production, isolation, characterization and antitumor activity, J. Antibiotics, 39: 784-791, (1986); 4 518 589 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, Konishi et al., 1985. május 21.

Az elsamicin A szerkezetét korábban már meghatározták [(I) képlet], s a szerkezet igen nagymértékben hasonlít a chartreusin (II) képletű szerkezetéhez. Sugawara et al., Elsamicins A and B, new antitumor antibiotics related to chartreusin. II. Structures of elsamicins A and B. J. Org. Chem., 52: 996-1001, (1987).



Mind az elsamicin A, mind a chartreusin azonos aglikonnal, a chartarinnal rendelkezik, de az antibiotikumok a diszacharidrészen eltérőek. Leach et al., Chartreusin, a new antibiotic produced by Streptomyces chartreusis, a new species, J. Am. Chem. Soc., 75: 4011-4012, (1953); Beisler, J. A., Chartreusin, a glycosidic antitumor antibiotic for Streptomyces, In progress in Medicinal Chemistry, Ed., G. P. Ellis and G. B. West 19: 247-268, Elsevier Biomedical Press Amsterdam, (1982); Simonitsch et al., Über die Struktur des Chartreusins I, Helv. Chim. Acta, 47: 1459-1475, (1964); Eisenbuth et al., Über die Struktur des Chartreusins II, Helv. Chim. Acta, 47, 1475-1484, (1964).

A két vegyület kémiai eljárással történő egymásbaalakításáról korábban még nem számoltak be.

A jelen találmány olyan új elsamicin A származékok előállítására vonatkozik, amelyek fokozott tumorelles hatást, kisebb toxicitást és/vagy jobb farmakokinetikai tulajdonságokat mutatnak. Közelebbről a találmány az elsamicin A 6-os helyzetében lévő hidroxilcsoport alkilezésével nyert származékok előállítására vonatkozik.

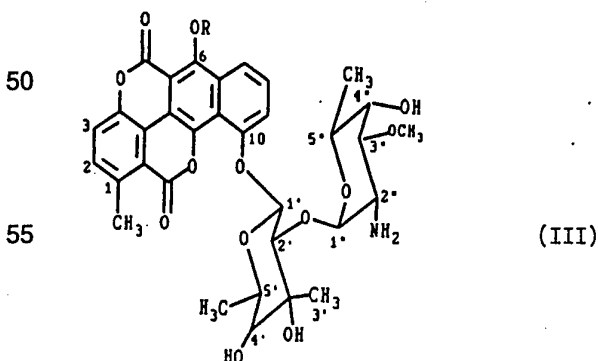
A találmány kiterjed az olyan tumorelles készítmények előállítására is, amely hatóanyagként a találmány szerinti eljárással előállított elsamicin A származékok csoportjának legalább egy tagját tartalmazza.

A találmány lehetővé tesz egy olyan rákellenes gyógyászati eljárást, amelynek során a fent említett tumorelles készítmény kerül alkalmazásra.

Konishi és munkatársai a 4 518 589 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik az (I) képletű elsamicin A-ként jelölt tumorelles ágens termelését és elkülönítését. A fent említett elsamicin A vegyület az Actinomycetales rendbe tartozó, J907-21 (ATCC 39 417) jelzésű elsamicin A-termelő faj fermentációjának fő komponense.

A találmánnyal összefüggésben azt találtuk, hogy az elsamicin A 6-os helyzetében lévő hidroxilcsoporton végzett alkilezés olyan új származékokat eredményezett, amelyek fokozott tumorelles hatással, kisebb toxicitással és/vagy jobb farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkeznek.

A találmány szerint előállítható új, 6-O-alkilezett elsamicin A származékok kémiai szerkezetét a (III) általános képlet szemlélteti; ebben a képletben R jelentése adott esetben aminocsoporttal vagy ftálimidocsoporttal helyettesített 1-10 szénatomos alkilcsoport:



Az új (III) általános képletű elsamicin A származékokat a találmány értelmében az alábbi módszerekkel állíthatjuk elő:

- a) a 2''-(N-terc-butoxi-karbonil)-elsamicin A vagy 2''-(N-terc-butoxi-karbonil)-3',4'-izopropilidén elsamicin A vegyületet oldószerben, előnyösen dimetilszulfoxidban, adott esetben kálium-jodid és/vagy kálium-karbonát jelenlétében egy R-Hal általános képletű alkil-halogeniddel – ahol R jelentése adott esetben ftálimidocsoporttal helyettesített 1–10 szénatomos alkilcsoport, Hal jelentése halogénatom – O-alkilezzük, majd a 2''-N-védőcsoportot és az adott esetben jelenlévő 3',4'-O-izopropilidén-csoportot eltávolítjuk; 5
- b) az R helyén metilcsoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyület, vagyis 6-O-metil-elsamicin A előállítására az elsamicin A vegyületet oldószerben, előnyösen dioxán és dietil-éter elegyében diazometánnal reagáltatjuk; vagy 15
- c) valamely 2''-N-terc-butoxi-karbonil-3',4'-izopropilidén-6-O-R-elsamicin A-ról – ahol R jelentése egyezik a tárgyi körben megadottal – a terc-butoxi-karbonil- és a 3',4'-izopropilidén-védőcsoportot trifluor-ecetsavval eltávolítjuk; 20
- d) az R helyén aminocsoporttal helyettesített 1–10 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített 1–10 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek előállítására egy kapott, R helyén ftálimidocsoporttal helyettesített 1–10 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületben a ftálimidocsoportot aminocsoporttá alakítjuk át. 25

A jelen leírás áttekinthetőségének megkönnyítésére a leírásban kiindulási anyag, köztitermék vagy végtermék gyanánt vagy más vonatkozásban említett elsamicin A származékokat az alábbi 1. táblázatban felsorolt hivatkozási számokkal jelöljük:

1. táblázat
Vegyületek és sorszámaik

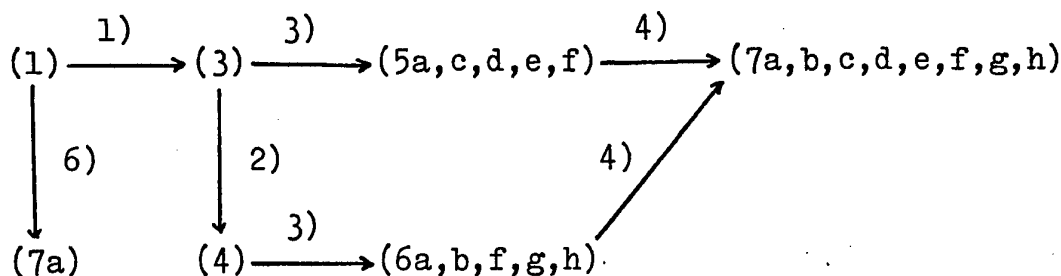
Sorszám	Név
(1)	elsamicin A
(2)	chartreusin

Sorszám	Név
(3)	2''-N-terc-butoxi-karbonil-elsamicin A
(4)	2''-N-terc-butoxi-karbonil-3',4'-O-izopropilidén-elsamicin A
(5a)	2''-N-terc-butoxi-karbonil-6-O-metil-elsamicin A
(5c)	2''-N-terc-butoxi-karbonil-6-O-n-propil-elsamicin A
(5d)	2''-N-terc-butoxi-karbonil-6-O-izopropil-elsamicin A
(5e)	2''-N-terc-butoxi-karbonil-6-O-n-butil-elsamicin A
(5f)	2''-N-terc-butoxi-karbonil-6-O-n-hexil-elsamicin A
(6a)	2''-N-terc-butoxi-karbonil-3',4'-O-izopropilidén-6-O-metil-elsamicin A
(6b)	2''-N-terc-butoxi-karbonil-6-O-etil-3',4'-O-izopropilidén-elsamicin A
(6f)	2''-N-terc-butoxi-karbonil-6-O-n-hexil-3',4'-O-izopropilidén-elsamicin A
(6g)	2''-N-terc-butoxi-karbonil-6-O-n-decil-3',4'-O-izopropilidén-elsamicin A
(6h)	2''-N-terc-butoxi-karbonil-3,4-O-izopropilidén-6-O-(3-ftálimido-propil)-elsamicin A
(7a)	6-O-metil-elsamicin A
(7b)	6-O-etil-elsamicin A
(7c)	6-O-n-propil-elsamicin A
(7d)	6-O-izopropil-elsamicin A
(7e)	6-O-n-butil-elsamicin A
(7f)	6-O-n-hexil-elsamicin A
(7g)	6-O-n-decil-elsamicin A
(7h)	6-O-(3-ftálimido-propil)-elsamicin A
(7i)	6-O-(3-amino-propil)-elsamicin A

- 40 A (III) általános képletű 6-O-helyettesített elsamicin A származékok fentebb ismertetett előállítási módjait összefoglalóan az alábbi 1. reakcióvázlat szemlélteti.

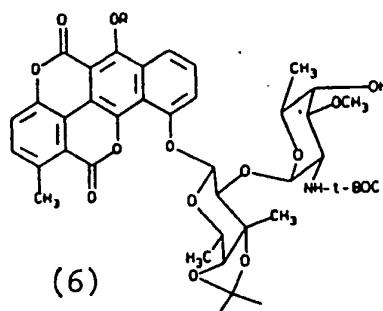
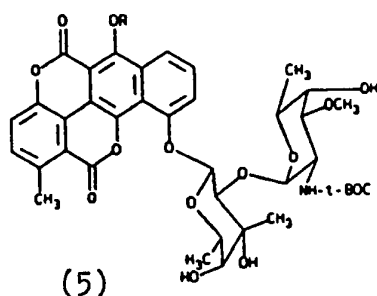
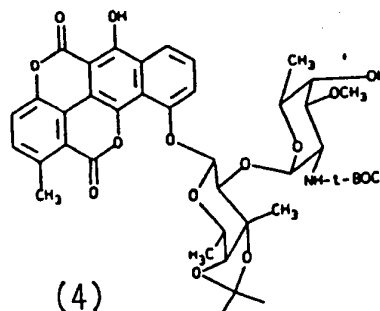
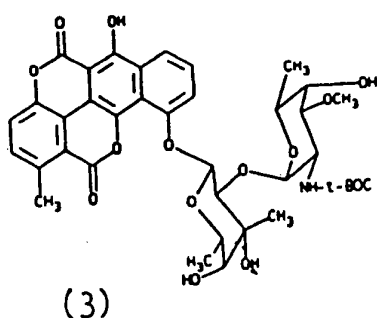
1. reakcióvázlat

Az elsamicin A 6-O-alkil-származékainak szintézisútja

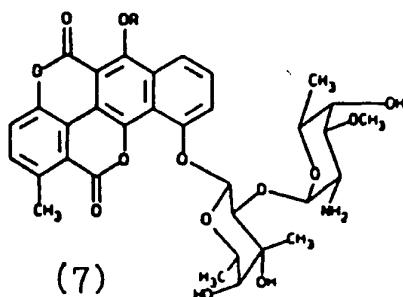


- 1) (t-BOC)₂O/NEt₃
 2) (CH₃O)₂C(CH₃)₂/TsOH
 3) alkil-halogenid/K₂CO₃ DMSO-ban, adott esetben kálium-jodiddal

- 4) TFA
 6) CH₂N₂
 7) NH₂NH₂·H₂O



1. reakcióvázlat (folytatás)



R jelentése = (a) metilcsoport

(b) etilcsoport

(c) n-propil-csoport

(d) izopropilcsoport

(e) n-butil-csoport

(f) n-hexil-csoport

(g) n-decil-csoport

(h) 3-ftálimido-propil-csoport

(i) 3-amino-propil-csoport

Amint a fenti reakcióvázlat mutatja, a találmány szerinti (7) O-alkil-származékokat általában a megfelelő (3) 2''-N-tercier-butoxi-karbonil-(t-BOC)-elsamicin és/vagy ennek (4) 3',4'-izopropilidén-(IP)-származékán keresztül állítottuk elő. A (3) és (4) származékok 6-O-alkilezését megfelelő alkil-halogenidekkel, kálium-jodid (KI) és kálium-karbonát (K_2CO_3) jelenlétében, dimetil-szulfoxidban (DMSO) végezve, az előbbi sorrendben a megfelelő (5) és (6) 6-O-alkil-származé-

kokat kaptuk. Az (5) származék t-BOC csoportját vizes trifluor-ecetsavas (TFA) kezeléssel eltávolítva a (7) származékot nyertük. A (6) származék hasonló, TFA-val végzett kezelése a t-BOC és az IP csoport egy lépésben történő eltávolításával a (7) vegyületet eredményezte. A (7a) 6-O-metil-elsamicin A-t az (1) vegyület diazo-metánnal dioxán/éter elegyben végzett közvetlen O-metilezésével is előállítottuk.

A (6h) származék p-toluolszulfonsavval, majd hidrazinnal való kezelése és végül a védőcsoportok lehasítása útján az R helyén aminosocsoporttal helyettesített alkilcsoportot tartalmazó (7) vegyületet kapjuk. A 6-O-alkil-elsamicin A származékok tumorelles hatásának vizsgálata:

Különbözö 6-O-alkil-elsamicin A származékokat állítottunk elő, és az alapvegyülettel összehasonlítva vizsgáltuk a vegyületek tumorelles hatását in vitro és in vivo.

Az in vitro citotoxicitási kísérletekhez murine melanoma B16-F10 sejteket tenyésztettünk és a fenntartást olyan EMEM-ben [Eagle's minimum essential medium (Nissui)] végeztük, amely 60 $\mu\text{g/ml}$ kanamycint, 10% hőkezelt (inaktivált) magzati borjúsérumot és 0,6% nem eszenciális aminosavakat tartalmazott. A fenntartás 37 °C hőmérsékleten, párástott atmoszférában, egy 5% szén-dioxid-tartalmú inkubátorban történt. Az exponenciálisan növekvő B16-F10 sejteket összegyűjtöttük, számláltuk, majd $2,0 \times 10^4$ sejt/ml koncentrációban a tenyészközegben szuszpendáltuk. A sejt-szuszenziót (180 μl) 96 lyukú mikrotiter lemezbe helyeztük és 24 órán keresztül inkubáltuk. A tesztvegyületeket (20 μl) a lyukakba mértük és a lemezeket további 72 órán keresztül inkubáltuk. A citotoxikus aktivitást az életképes sejtek neutrálvörös oldattal történő

megfestése után, 540 nm hullámhosszon kolorimetrián határoztuk meg. Amint az a 2. táblázatban látható, a (7b) 6-O-etil-elsamicin A, a (7c) 6-O-n-propil-elsamicin A és a (7e) 6-O-n-butil-elsamicin A az alapvegyülettel hozzátétőlegesen azonos citotoxicitást mutatott a B16–F10 sejtekkel szemben. A többi alkilszármazék kevésbé volt hatásos.

A fenti 6-O-alkil-származékok in vivo tumorelles hatását P388 limfoid leukémia és B16 melanoma rendszerekben teszteltük. A P388-hoz nőstény CDF₁ egereket, míg a B16-hoz hím BDF₁ egereket egyenként 10⁶ P388 sejttel, illetve 10%-os B16 brei 0,5 ml-ével ip. injekció útján inokuláltunk (0. nap). A tesztvegyületeket intraperitoneálisan adtuk be az egereknek, a P388 rendszerben naponta egyszer az 1–3. napokon (Q1Dx3), illetve a B16 rendszerben naponta egyszer az 1., 5. és 9. napon (Q4Dx3), és az állatokat 50 napon keresztül megfigyeltük. A kezelt állatok közepes túlélé-

si idejének (median survival time, MST) a kezeltetlen kontrollállatokéhoz viszonyított százalékos növekedését T/C%-ként határoztuk meg, illetve adtuk meg. Azokat a vegyületeket, amelyek 125 vagy nagyobb T/C% értéket mutatnak, jelentős tumorelles hatással rendelkezőnek tekintjük. Az in vitro citotoxicitáshoz hasonlóan a (7b), (7c) és (7e) származékok a P388 rendszerben éppolyan hatásosak voltak, mint az elsamicin A, ugyanakkor kevésbé toxikusnak tűntek. Másrészt, bár a (7a) metil-elsamicin A az alapvegyületnél kevésbé volt toxikus a minimális hatásos dózisokban hozzátétőlegesen azonos P388 ellenes hatást mutatott. Amint az a 3. táblázatban látható, a B16 rendszerben tesztelt öt származék meglehetősen jó választ mutatott a tumorról szemben. Közelebbről a (7a) és (7b) vegyület kiváló kemoterápiás hatást nyújtott, magas T/C% értékekkel, amit bizonyít a 10–40 mg/kg/nap dózis mellett, az 50. napon megfigyelt túlélők nagy száma.

2. táblázat

In vitro citotoxicitás B16 melanomával szemben és in vivo tumorelles aktivitás P388 leukémiával szemben egerekben

Vegyület	R	Citotoxicitás IR ₅₀ (µg/ml)	^a MST T/C%						
			40 ^b	20	10	3	1	0,3	0,1
(7a)	CH ₃	0,19	184	205	160	140	125	135	120
(7b)	C ₂ H ₅	0,06	180	170	170	150	130	125	110
(7c)	n-C ₃ H ₇	0,03	159	155	152	152	133	129	105
(7d)	i-C ₃ H ₇	0,49			148	133	124	119	95
(7e)	n-C ₄ H ₇	0,03	164	141	162	152	133	124	110
(7f)	n-C ₆ H ₁₃	0,11			140	130	120	105	100
(7g)	n-C ₁₀ H ₂₁	2,5			100	115	105	115	
(7h)	3-ftálimido-propil-csoport	0,71			140	125	120	105	105
(7i)	–(CH ₂) ₃ NH ₂	2,3			130	110	110	105	

3. táblázat

In vivo tumorelles aktivitás B16 melanomával szemben egerekben

Vegyület	^a MST T/C%						
	40 ^b	20	10	3	1	0,3	0,1
(7a)	≥370 (3/4) ^c	≥370 (3/4)	262	197	147	121	106
(7b)			≥313 (3/4)	178	144	113	103
(7e)			213	160	127	123	
(7f)			146	132	129	111	107
(7g)			183	153	126	107	
(1) Elsamicin A			≥305	216	178	139	120

^a: közepes túlélési idő napokban

^b: dózis mg/kg/nap egységben, Q4Dx3 ip

^c: túlélők/tesztelték száma az 50. napon

A találmány révén lehetségessé válik egy tumor által megtámadott állat, előnyösen emlős kezelésére szolgáló gyógyászati eljárás, amelynek során az állatot a (III) vagy a (IV) általános képletű vegyület antibiotikumának hatásos tumorgátló dóziséval kezeljük.

A megfelelő készítmények lehetnek orális bejutásra alkalmas szilárd készítmények, így a tabletták, kapszulák, pirulák, porok vagy granulák, orális bejutásra alkalmas folyékony kompozíciók, így oldatok, szuszpenziók, szirupok és elixírek, tovább parenterális kezelésre alkalmas készítmények, így steril oldatok, szuszpenziók és emulziók. Előállíthatók olyan steril, szilárd készítmények formájában is, amelyeket közvetlenül az alkalmazás előtt steril vízben, fiziológiás sóoldatban vagy néhány más, steril, injektálható közegben lehet feloldani.

Meg kell jegyezni, hogy a találmány szerinti elsamicin A származékok adott előnyös dózisát számos tényező befolyásolja, így az alkalmazott konkrét vegyület, az adott készítményforma, az alkalmazás módja és a kezelendő beteg állapota, a betegség jellege, valamint előrehaladottsága. A szakterületen ismert számos olyan további tényezőt figyelembe kell venni, amelyek a gyógyszer hatását módosíthatják, így például az életkort, testtömeget, a beteg nemét, diétáját, a kezelés idejét, a kiválasztás sebességét és a betegség súlyosságát. A maximálisan elviselhető dózison belül a kezelés folyamatosan vagy periodikusan végezhető. A szakember számára az optimális kezelés körülményei egy adott esetben könnyen megállapíthatóak a szokásos dózis-meghatározási tesztek alapján.

A következő példák a találmányt illusztratív jelleggel mutatják be, anélkül, hogy azok a találmány oltalmi körét bármilyen szempontból is korlátoznák.

Az alábbiakban bemutatjuk azon (3)–(6h) intermedierek előállítási példáit is, amelyekből a találmány szerinti (7) származékokat a fentiekben megadott eljárással előállíthatjuk.

1. példa

A 2''-N-terc-butoxi-karbonil-elsamicin A (3) szintézise

Elsamicin A (653 mg, 1 mmol), di(terc-butyl)-dikarbonát (348 mg, 1,6 mmol), trietil-amin (0,14 ml, 1 mmol) és dioxán (10 ml) keverékét egy éjszakán át kevertettük szobahőmérsékleten. A reakciókeverékét vákuumban bepárolva félig kristályos maradékot kaptunk. A maradékot metilén-klorid/éter elegyből történő átkristályosítással tisztítva 768 mg (100%) sárga, kristályos port nyertünk.

Olvadáspont: 183–184 °C.

IR $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} : 3410, 1700, 1505, 1370, 1255, 1120, 1065, 875, 780.

UV $\lambda_{\max}$ (MeOH) nm (ϵ): 236 (38 300), 266 (37 800), 333 (61 180), 380 (8770), 400 (14 500), 423 (15 900).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0,73 (9H, széles s), 1,31 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,36 (3H, s), 1,39 (3H, d, $J =$

6 Hz), 2,68 (3H, s), 3,35 (3H, s), 5,37 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4,66 (1H, d, $J = 4$ Hz), 8,18 (1H, dd, $J = 8$ Hz), $J = 1,5$ Hz), 11,59 (1H, s).

Elemanalízis $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{NO}_{15} \cdot \text{H}_2\text{O}$ összegképletre:

5 számított: C 59,14, H 5,88, N 1,81;
talált: C 59,12, H 6,06, N 2,27.

2. példa

A 2''-N-terc-butoxi-karbonil-3',4'-O-izopropilidén-elsamicin A szintézise (4)

2''-N-terc-Butoxi-karbonil-elsamicin A (3) (200 mg) és 2,2-dimetoxi-propán (1,2 ml) száraz metilén-kloriddal (4 ml) készült oldatához p-toluolszulfonsavat (5 mg) adtunk, majd a keveréket egy éjszakán át állni hagytuk szobahőmérsékleten. Telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adtunk hozzá, és a reakciókeveréket erőteljesen kevertettük. A szerves fázist elválasztottuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban bepároltuk. Így 190 mg (90 °C) sárga, szilárd anyagot kaptunk.

Olvadáspont: 168–169 °C.

IR $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} : 3420, 1740, 1690, 1505, 1375, 1250, 1065, 780.

UV $\lambda_{\max}$ (MeOH) nm (ϵ): 236 (40 600), 266 (39 100), 333 (6370), 380 (8850), 399 (14 200), 422 (15 500).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 11,34 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,37 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,37 (3H, s), 1,42 (3H, s), 1,68 (3H, s), 2,87 (3H, s), 3,35 (3H, s), 5,23 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,80 (1H, d, $J = 4$ Hz), 8,33 (1H, dd, $J = 8$ Hz, $J = 1,5$ Hz), 11,63 (1H, széles s).

Elemanalízis $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{NO}_{15} \cdot \text{H}_2\text{O}$ összegképletre:

30 számított: C 60,66, H 6,08, N 1,73;
talált: C 60,92, H 6,03, N 2,00.

3. példa

A 2''-N-terc-butoxi-karbonil-6-O-metil-elsamicin A (5a) szintézise

2''-N-terc-Butoxi-karbonil-elsamicin A (3) (753 mg), metil-jodid (186 μl), kálium-karbonát (276 mg) és száraz dimetil-szulfoxid (10 ml) keverékét 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A reakciókeveréket vízzel meghígítottuk, majd kloroformmal extraháltuk. Az extraktumot magnézium-szulfát felett szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. Olajos maradékot nyertünk. Ezt a maradékot szilikagélén oszlopkromatografáltuk 1–3% metanolt tartalmazó kloroformot alkalmazva eluensként. Az így tisztított cím szerinti vegyületet 572 mg (75%) mennyiségben kaptunk.

Olvadáspont: 183–185 °C.

IR $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} : 1740, 1610, 1495, 1365, 1250, 1070, 1050.

UV $\lambda_{\max}$ (MeOH) nm (ϵ): 236 (36 000), 266 (40 300), 327 (7070), 369 (8830), 390 (12 700), 411 (13 700).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0,77 (9H, s), 1,27 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,38 (3H, s), 1,42 (3H, d, $J = 6$ Hz), 2,85 (3H, s), 3,38 (3H, s), 4,15 (3H, s), 5,39 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,63 (1H, d, $J = 5$ Hz).

Elemanalízis $C_{39}H_{45}NO_{15} \cdot H_2O$ összegképletre:

számított: C 59,61, H 6,03, N 1,78;
talált: C 59,54, H 5,76, N 1,64.

A (3) intermedierből az (5c)–(5f) származékokat hasonló módszerrel állítottuk elő, mint azt az (5a) intermedier előállításánál leírtuk. Az alkilezőszereket, a termékek hozamértékeit és fizikai-kémiai adatait a következőkben adjuk meg.

4. példa

A 2''-N-terc-butoxi-karbonil-6-O-n-propil-elsamicin A (5c) szintézise

Alkilezőszer: n-propil-jodid.

Hozam: 77%.

Olvadáspont: 167–169 °C.

IR $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} : 3420, 1735, 1360, 1255, 1070.

UV $\lambda_{\max}$ (MeOH) nm (ϵ): 237 (35 400), 266 (39 400), 328 (7190), 371 (8920), 391 (12 900), 411 (13 900).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,77 (9H, s), 1,05–1,50 (12H, m), 2,08 (3H, s), 3,38 (3H, s), 5,40 (1H, d, J = 8 Hz), 5,68 (1H, d, J = 4 Hz).

Elemanalízis $C_{41}H_{49}NO_{15} \cdot H_2O$ összegképletre:

számított: C 60,51, H 6,32, N 1,72;
talált: C 60,62, H 6,23, N 1,66.

5. példa

A 2''-N-terc-butoxi-karbonil-6-O-izopropil-elsamicin A (5d) szintézise

Alkilezőszer: izopropil-jodid.

Hozam: 81%.

Olvadáspont: 169–171 °C.

IR $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} : 3420, 1730, 1370, 1250, 1075.

UV $\lambda_{\max}$ (MeOH) nm (ϵ): 236 (35 700), 266 (39 2200), 329 (7040), 372 (8760), 393 (12 800), 414 (13 800).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,80 (9H, s), 1,15–2,00 (15H, m), 2,85 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,22 (1H, m), 5,38 (1H, d, J = 8 Hz), 5,60 (1H, d, J = 4 Hz).

Elemanalízis $C_{41}H_{49}NO_{15} \cdot 1/2H_2O$ összegképletre:

számított: C 61,19, H 6,26, N 1,74;
talált: C 61,06, H 6,15, N 1,70.

6. példa

A 2''-N-terc-butoxi-karbonil-6-O-n-butyl-elsamicin A (5e) szintézise

Alkilezőszer: n-butyl-jodid.

Hozam: 81%.

Olvadáspont: 164–166 °C.

IR $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} : 3420, 1725, 1360, 1255, 1070.

UV $\lambda_{\max}$ (MeOH) nm (ϵ): 237 (36 600), 265 (40 400), 327 (7460), 371 (9230), 391 (13 300), 411 (14 300).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,78 (9H, s), 1,05 (3H, t, J = 7 Hz), 1,32 (3 Hz), d, J = 6 Hz), 1,38 (3H, s), 1,42 (3H, s), 3,38 (3H, s), 5,40 (1H, d, J = 8 Hz), 5,63 (1H, d, J = 4 Hz).

Elemanalízis $C_{42}H_{51}NO_{15} \cdot H_2O$ összegképletre:

számított: C 60,93, H 6,45, N 1,69;
talált: C 61,08, H 6,37, N 1,76.

7. példa

A 2''-N-terc-butoxi-karbonil-6-O-n-hexil-elsamicin A (5f) szintézise

Alkilezőszer: n-hexil-bromid. (Az alkilezési reakciót kálium-jodid jelenlétében végeztük.)

Hozam: 84%.

Olvadáspont: 145–147 °C.

IR $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} : 1740, 1360, 1250, 1165, 1105, 1070, 780.

10 UV $\lambda_{\max}$ (MeOH) nm (ϵ): 237 (37 700), 266 (41 000), 327 (7690), 370 (9260), 391 (13 300), 412 (14 300).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,75 (9H, s), 0,94 (3H, t, J = 6 Hz), 1,27 (3H, d, J = 6 Hz), 1,34 (3H, s), 1,42 (3H, d, J = 6 Hz), 2,83 (3H, s), 3,37 (3H, s), 5,38 (1H, d, J = 8 Hz), 5,61 (1H, d, J = 4 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8 Hz).

Elemanalízis $C_{44}H_{55}NO_{15} \cdot H_2O$ összegképletre:

számított: C 61,74, H 6,71, N 1,64;
talált: C 61,88, H 6,58, N 1,57.

8. példa

A 2''-N-terc-butoxi-karbonil-3',4'-O-izopropilidén-6-O-metil-elsamicin A (6a) szintézise

2''-N-terc-Butoxi-karbonil-3',4'-O-izopropilidén-elsamicin A (4) (952 mg), kálium-karbonát (995 mg) metil-jodid (1,02 g) és dimetil-szulfoxid (20 ml) keverékét 18 órán keresztül szobahőmérsékleten, majd 2 órán keresztül 60 °C hőmérsékleten kevertettük. A reakciókeveréket vízzel meghígítottuk, majd etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumot vízzel mostuk, nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban bepároltuk. A maradék olajat szilikagélén oszlopkromatografálva tisztítottuk, eluensként 0%–2% metanolt tartalmazó metilén-kloridot alkalmazva. A címvegyületet 831 mg (86%) mennyiségben nyertük.

Olvadáspont: 160–162 °C.

IR $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} : 3450, 2980, 2860, 1745, 1715 éles.

UV $\lambda_{\max}$ (MeOH) nm (ϵ): 236 (35 400), 266 (39 600), 327 (6960), 366 (8630), 390 (12 100), 410 (12 800).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,65 (9H, s), 1,38 (9H, m), 1,65 (3H, s), 1,70 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,38 (3H, s), 4,15 (3H, s), 5,24 (1H, d, J = 8 Hz), 5,82 (1H, d, J = 4 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8 Hz).

45 Elemanalízis $C_{42}H_{49}NO_{15} \cdot 1,5H_2O$ összegképletre:

számított: C 60,42, H 6,28, N 1,68;
talált: C 60,16, H 5,96, N 1,61.

A (4) intermedierből a (6b), (6f), (6g) és (6h) közti termékeket hasonló módszerrel állítottuk elő, mint azt a (6a) intermedier előállításánál leírtuk. Az alkilezőszereket, a termékek hozamértékeit és fizikai-kémiai adatait a következőkben adjuk meg.

9. példa

A 2''-N-terc-butoxi-karbonil-3',4'-O-izopropilidén-6-O-metil-elsamicin A (6b) szintézise

Alkilezőszer: etil-bromid. (A reakciót kálium-jodid jelenlétében végeztük.)

Hozam: 94%.

Olvadáspont: 161–183 °C.

IR $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} : 3420, 2970, 2925, 2860, 1735.

UV $\lambda_{\max}$ (MeOH) nm (ϵ): 236 (35 800), 266 (40 100), 326 (7360), 369 (8960), 390 (12 700), 411 (13 200).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0,65 (9H, s), 1,15–1,85 (18H), 2,90 (3H, s), 4,25 (2H, q, $J = 7$ Hz), 5,25 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,80 (1H, d, $J = 4$ Hz), 8,23 (1H, dd, $J = 8$ Hz, $J = 1$ Hz).

Elemanalízis $\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{NO}_{15} \cdot \text{H}_2\text{O}$ összegképletre:

számított: C 61,49, H 6,36, N 1,67;
talált: C 61,67, H 6,19, N 1,66.

10. példa

A 2''-N-terc-butoxi-karbonil-6-O-n-3',4'-O-izopropilidén-6-O-metil-elsamicin A (6f) szintézise

Alkilezőszer: n-hexil-bromid. (A reakciót kálium-jodid jelenlétében végeztük.)

Hozam: 98%.

Olvadáspont: 143–145 °C.

IR $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} : 3440, 2970, 2930, 2855, 1740.

UV $\lambda_{\max}$ (MeOH) nm (ϵ): 236 (37 900), 266 (40 800), 327 (7450), 368 (8960), 391 (12 600), 411 (13 400).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0,65 (9H, s), 0,93 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,38 (15H, m), 1,63 (3H, s), 1,70 (3H, s), 2,05 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,38 (3H, s), 4,17 (2H, q, $J = 7$ Hz), 5,24 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,79 (1H, d, $J = 4$ Hz).

Elemanalízis $\text{C}_{47}\text{H}_{59}\text{NO}_{15} \cdot \text{H}_2\text{O}$ összegképletre:

számított: C 63,00, H 6,86, N 1,56;
talált: C 63,12, H 7,01, N 1,52.

11. példa

A 2''-N-terc-butoxi-karbonil-6-O-n-3',4'-O-izopropilidén-6-O-metil-elsamicin A (6g) szintézise

Alkilezőszer: n-decil-bromid. (A reakciót kálium-jodid jelenlétében végeztük.)

Hozam: 50%.

Olvadáspont: 113–115 °C.

IR $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} : 3440, 2970, 2920, 2840, 1740.

UV $\lambda_{\max}$ (MeOH) nm (ϵ): 236 (38 100), 266 (41 600), 327 (8200), 367 (9530), 390 (13 300), 411 (14 000).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0,65 (9H, s), 0,89 (3H, m), 1,05–1,80 (29H, m), 2,05 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,39 (3H, s), 4,16 (2H, t, $J = 7$ Hz), 5,25 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,80 (1H, d, $J = 4$ Hz).

Elemanalízis $\text{C}_{51}\text{H}_{67}\text{NO}_{15} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ összegképletre:

számított: C 64,95, H 7,27, N 1,49;
talált: C 64,98, H 7,24, N 1,46.

12. példa

A 2''-N-terc-butoxi-karbonil-3',4'-O-izopropilidén-6-O-(3-ftálimido-propil)-elsamicin A (6h) szintézise

Alkilezőszer: 3-ftálimido-propil-klorid. (A reakciót kálium-jodid jelenlétében végeztük.)

Hozam: 100%.

Olvadáspont: 157–159 °C.

IR $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} : 3340, 1740, 1710, 1495, 1395, 1365, 1250, 1070, 785.

UV $\nu_{\max}$ (MeOH) nm (ϵ): 220 (55 900), 234 (49 000), 267 (40 100), 326 (7560), 368 (8930), 391 (12 500), 411 (13 100).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0,70 (9H, s), 1,25–1,5 (12H, m), 1,70 (3H, s), 2,43 (2H, kvintett, $J = 7$ Hz), 2,90 (3H, s), 3,38 (3H, s), 5,25 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,82 (1H, d, $J = 4$ Hz).

Elemanalízis $\text{C}_{52}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{17} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ összegképletre:

számított: C 63,33, H 5,55, N 2,69;
talált: C 63,32, H 5,68, N 2,77.

13. példa

A 6-O-metil-elsamicin A (7a) szintézise

(A. eljárás)

500 mg N-nitrozo-metil-karbamidból előállított éteres diazo-metán-oldatot adtunk 130 mg elsamicin A és 20 ml dioxán szuszpenziójához. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten három órán keresztül kevertettük, majd azonos mennyiségű éteres diazo-metán-oldatot adtunk hozzá, szobahőmérsékleten további egy órán keresztül ismét kevertettük, majd vákuumban bepárolva amorf, sárga, szilárd anyagot kaptunk. A szilárd anyagot preparatív vékonyréteg-kromatográfiával, többszörös futtatással tisztítottuk, kifejlesztő oldószerkelegyként kloroform/metanol 4:1 térfogatarányú keveréket alkalmazva. A cím szerinti vegyületet 73 mg (55%) mennyiségben kaptunk.

Olvadáspont: 176–179 °C.

IR $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} : 3400, 1735, 1365, 1250, 1105, 1075, 780.

UV $\lambda_{\max}$ (MeOH) nm (ϵ): 237 (27 600), 265 (41 600), 327 (7680), 368 (9140), 390 (13 100), 410 (13 900).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ ppm: 1,30 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,38 (3H, s), 1,40 (3H, d, $J = 6$ Hz), 2,82 (3H, s), 3,39 (3H, s), 4,14 (3H, s), 5,35 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,54 (1H, d, $J = 4$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Elemanalízis $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{NO}_{13} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ összegképletre:

számított: C 60,35, H 5,66, N 2,07;
talált: C 60,05, H 5,68, N 2,57.

SI-MS M/Z 668 (M+H)⁺, 348, 320, 160.

(B. eljárás)

2''-N-terc-Butoxi-karbonil-6-O-metil-elsamicin A-t (5a) (321 mg) feloldottunk 90%-os trifluor-ecetsavban (1 ml). A reakcióelegyet 5 percen keresztül szobahőmérsékleten tartottuk, majd csökkentett nyomás alatt bepároltuk. A maradékhoz telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat (10 ml) és kloroform keverékét adtuk. A kloroformos fázist elválasztottuk, nátrium-szulfáttal szárítottuk és bepároltuk. Sárga maradékot kaptunk, amelyet szilikagélén, oszlopkromatográfiával tisztítva a kívánt terméket 217 mg (78%) mennyiségben nyertük.

Olvadáspont: 176–178 °C.

A termék spektrális adatai tökéletesen megegyeztek az elsamicin A és diazo-metán reakciójával nyert termék adataival.

(C. eljárás)

2''-N-terc-Butoxi-karbonil-3',4'-O-izopropilidén-6-O-metil-elsamicin A-t (6a) (242 mg) szobahőmérsékleten feloldottuk trifluor-ecetsavban (0,5 ml). Öt perc elteltével a trifluor-ecetsavat csökkentett nyomás alatt lepároltuk, a maradékot telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat (10 ml) és kloroform (10 ml) keverékében feloldottuk. A szerves fázist elválasztottuk, nátrium-szulfáttal szárítottuk, majd bepároltuk. Az így nyert sárga anyagot szilikagélén oszlopkromatográfián megtisztítottuk, s a kívánt termék 154 mg-ját (77%) kaptuk.

Olvadáspont: 176–178 °C.

A termék spektrális adatai megegyeztek az A. eljárással nyert termék adataival.

Az (5c)–(5f) származékokból a (7c)–(7f) vegyületeket hasonló módszerekkel állítottuk elő, mint azt a (7a) vegyület (5a) származékból történő előállításánál (B. eljárás) leírtuk. A termékek hozamértékeit és fizikai-kémiai adatait a következőkben adjuk meg.

14. példa

A 6-O-n-propil-elsamicin A (7c) szintézise

Hozam (5c)-ből: 72%.

Olvadáspont: 159–161 °C.

IR $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} : 3420, 1735, 1360, 12 505, 1110.

UV $\lambda_{\max}$ (MeOH) nm (ϵ): 237 (34 900), 266 (38 600), 327 (7310), 368 (8560), 396 (12 300), 411 (13 000).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,15 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,30 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,38 (3H, s), 1,39 (3H, d, $J = 7$ Hz), 2,06 (2H, m), 2,85 (3H, s), 3,40 (3H, s), 4,14 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 5,37 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,55 (1H, d, $J = 4$ Hz).

Elemanalízis $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{NO}_{13} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$ összegképletre:

számított:	C 59,83,	H 6,14,	N 1,94;
talált:	C 59,99,	H 5,92,	N 1,88.

15. példa

A 6-O-izopropil-elsamicin A (7d) szintézise

Hozam (5d)-ből: 81%.

Olvadáspont: 167–169 °C.

IR $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} : 3400, 1735, 1370, 1250, 1080.

UV $\lambda_{\max}$ (MeOH) nm (ϵ): 236 (36 400), 266 (40 000), 328 (7450), 371 (8910), 391 (12 900), 414 (13 600).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,35 (15H, m), 2,85 (3H, s), 3,39 (3H, s), 5,35 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,55 (1H, d, $J = 4$ Hz).

Elemanalízis $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{NO}_{13} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ összegképletre:

számított:	C 59,83,	H 6,14,	N 1,94;
talált:	C 59,90,	H 5,90,	N 1,81.

16. példa

A 6-O-n-butyl-elsamicin A (7e) szintézise

Hozam (5e)-ből: 84%.

Olvadáspont: 153–155 °C.

IR $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} : 3380, 1735, 1355, 1250, 1110, 1075.

UV $\lambda_{\max}$ (MeOH) nm (ϵ): 237 (37 300), 266 (41 300), 327 (7880), 369 (9160), 390 (13 200), 411 (14 100).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,04 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,30 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,38 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,38 (3H, s), 1,8 (4H, m), 2,85 (3H, s), 3,38 (3H, s), 5,35 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,55 (1H, d, $J = 4$ Hz).

Elemanalízis $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{NO}_{13} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ összegképletre:

számított:	C 60,32,	H 6,29,	N 1,90;
talált:	C 60,43,	H 6,06,	N 1,88.

17. példa

A 6-O-n-hexil-elsamicin A (7f) szintézise

Hozam (5f)-ből: 89%.

15 Olvadáspont: 133–135 °C.

IR $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} : 1735, 1355, 1250, 1105, 1070, 780.

UV $\lambda_{\max}$ (MeOH) nm (ϵ): 237 (38 600), 266 (42 300), 326 (8140), 369 (9380), 390 (13 400), 410 (13 100).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0,93 (3H, t, $J = 6$ Hz), 1,28 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,38 (3H, s), 1,39 (3H, d, $J = 7$ Hz), 2,83 (3H, s), 3,39 (3H, s), 5,34 (1H, d, $J = 7$ Hz), 5,54 (1H, d, $J = 4$ Hz), 8,16 (1H, dd, $J = 8$ Hz, $J = 1$ Hz).

25 Elemanalízis $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{NO}_{13} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ összegképletre:

számított:	C 62,72,	H 6,48,	N 1,88;
talált:	C 62,54,	H 6,35,	N 1,79.

SI-MS M/Z: 738 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 654, 419, 320, 160.

A (6b), (6g) és (6h) származékokból – az előbbi sorrendben – a (7b), (7g) és (7h) vegyületeket hasonló módszerrel állítottuk elő, mint azt a (7a) vegyület (6a) származékból történő előállításánál (C. eljárás) leírtuk. A termékek hozamértékeit és fizikai-kémiai adatait a következőkben adjuk meg.

35

18. példa

A 6-O-etil-elsamicin A (7b) szintézise

Hozam (6b)-ből: 88%.

Olvadáspont: 164–166 °C.

40 IR $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} : 3420, 2970, 2920, 2860, 1740.

UV $\lambda_{\max}$ (MeOH) nm (ϵ): 237 (36 200), 265 (40 200), 327 (7500), 368 (8870), 390 (12 800), 311 (13 500).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,30 (3H, d, $J = 7,5$ Hz), 1,38 (3H, s), 1,38 (3H, d, $J = 7,5$ Hz), 1,62 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,85 (3H, s), 3,40 (3H, s), 4,26 (2H, q, $J = 7$ Hz), 5,35 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,55 (1H, d, $J = 4$ Hz), 8,16 (1H, dd, $J = 8$ Hz, $J = 1,5$ Hz).

Elemanalízis $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{NO}_{13} \cdot \text{H}_2\text{O}$ összegképletre:

50 számított:	C 60,48,	H 5,91,	N 2,00;
talált:	C 59,85,	H 5,78,	N 1,85.

19. példa

A 6-O-n-decil-elsamicin A (7g) szintézise

55 Hozam (6g)-ből: 55%.

Olvadáspont: 116–118 °C.

IR $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} : 3420, 2920, 2840, 1740.

60 UV $\lambda_{\max}$ (MeOH) nm (ϵ): 237 (36 300), 266 (40 100), 327 (7690), 369 (8970), 390 (12 800), 411 (13 600).

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0,89 (3H, m), 1,35 (23H, m), 2,0 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,4 (3H, s), 4,17 (2H, t, J = 7 Hz), 5,35 (1H, d, J = 8 Hz), 5,55 (1H, d, J = 4 Hz).

Elemenálízis C₄₃H₅₅NO₁₃·1/2H₂O összegképletre:
számított: C 64,32, H 7,03, N 1,74;
talált: C 64,47, H 7,09, N 1,69.

20. példa

A 6-O-(3-ftálimido-propil)-elsamicin A (7h) szintézise

Hozam (6h)-ből: 78%.

Olvadáspont: 165–168 °C.

IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3400, 1740, 1715, 1400, 1360, 1255, 1110, 1075, 1050, 785.

UV λ_{max} (MeOH) nm (ε): 220 (54 800), 233 (46 700), 266 (38 500), 326 (7590), 368 (8600), 390 (12 200), 411 (12 800).

¹H-NMR (CDCl₃ + D₂O) δ ppm: 1,27 (3H, d, J = 6 Hz), 1,36 (3H, s), 1,37 (3H, d, J = 6 Hz), 2,4 (2H, m), 2,80 (3H, s), 3,38 (3H, s), 5,33, (1H, d, J = 8 Hz), 5,52 (1H, d, J = 4 Hz).

21. példa

A 6-O-(3-amino-propil)-elsamicin A (7i) szintézise

53 mg 6-O-(3-amino-propil)-3',4'-O-izopropilidén-elsamicin A-t (8i) ultrahang segítségével feloldottunk 0,3 ml 90%-os vizes trifluor-ecetsavban. Az oldatot csökkentett nyomáson bepároltuk. A maradékot feloldottuk körülbelül 5 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban, majd az oldatot HP-20 (10×140 mm) oszlopon kromatografáltuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítettük, majd bepárolva a (7i) vegyületet 39 mg (78%) mennyiségben nyertük.

Olvadáspont: 197–206 °C (bomlás).

IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 1735, 1680, 1360, 1255, 1110, 1075, 1045, 780.

UV λ_{max} (MeOH) nm (ε): 236 (32 200), 267 (33 700), 312 (5590), 326 (6490), 369 (7400), 391 (10 100), 412 (10 400).

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ ppm: 1,2–1,5 (9H, m), 2,22 (2H, m), 2,88 (3H, s), 3,34 (3H, s), 5,40 (1H, d, J = 8 Hz), 5,58 (1H, d, J = 4 Hz).

SI-MS M/Z: 711 (M+H)⁺, 392, 334, 160.

22. példa

A 3',4'-O-izopropilidén-6-O-(3-ftálimido-propil)-elsamicin A (8h) szintézise

116 mg 2"-N-terc-butoxi-karbonil-3',4'-O-izopropilidén-6-O-(3-ftálimido-propil)-elsamicin A (6h) és 121 mg p-toluolszulfonsav-monohidrát 2 ml acetonnal készített oldatát két óra hosszat kevertettük szobahőmérsékleten, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. Az olajos maradékot feloldottuk metanol és kloroform 1:9 térfogatarányú elegyében, majd az oldatot egymást követően 10%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és sóoldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A szilárd maradékot vékonyréteg-kromatográfiával tisztítva 72%-os hozammal kaptuk a cím szerinti vegyületet.

Olvadáspont: 157–160 °C.

IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3400, 1730, 1700, 1385, 1350, 1240, 1065, 770, 715.

UV λ_{max} (MeOH) nm (ε): 220 (60 100), 233 (50 800), 266 (41 500), 325 (8210), 367 (9270), 390 (1290), 410 (13 300).

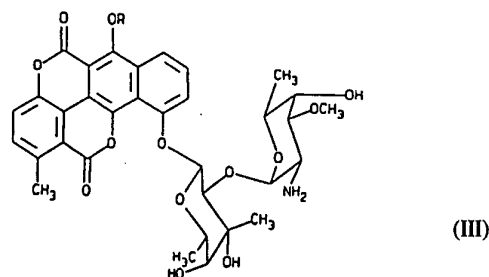
¹H-NMR (CDCl₃ + D₂O) δ ppm: 1,38 (3H, d, J = 6 Hz), 1,39 (3H, d, J = 6 Hz), 1,43 (3H, s), 2,45 (3H, s), 1,72 (3H, s), 2,83 (3H, s), 3,37 (3H, s), 2,42 (2H, kvintett, J = 7 Hz), 5,22 (1H, d, J = 8 Hz), 5,80 (1H, d, J = 4 Hz).

Elemenálízis C₄₇H₄₈N₂O₁₅·H₂O összegképletre:

számított: C 62,80, H 5,61, N 3,12;
talált: C 62,83, H 5,50, N 3,36.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás a (III) általános képletű 6-O-alkil-elsamicin A származékok



– ebben a képletben R jelentése adott esetben aminosocsoporttal vagy ftálimido-csoporttal helyettesített 1–10 szénatomos alkilcsoport – előállítására, azzal jellemezve, hogy

- a 2"-N-terc-butoxi-karbonil-elsamicin A vagy 2"-N-terc-butoxi-karbonil-3',4'-izopropilidén elsamicin A vegyületet oldószerben, előnyösen dimetilszulfoxidban, adott esetben kálium-jodid és/vagy kálium-karbonát jelenlétében egy R-Hal általános képletű alkil-halogeniddel – ahol R jelentése adott esetben ftálimidocsoporttal helyettesített 1–10 szénatomos alkilcsoport, Hal jelentése halogénatom – O-alkilezzük, majd a 2"-N-védőcsoportot és az adott esetben jelenlevő 2',4'-O-izopropilidén-csoportot eltávolítjuk;
- az R helyén metilcsoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyület, vagyis 6-O-metil-elsamicin A előállítására az elsamicin A vegyületet oldószerben, előnyösen dioxán és dietil-éter elegyében diazometánnal reagáltatjuk; vagy
- valamely 2"-N-terc-butoxi-karbonil-3',4'-izopropilidén-6-O-R-elsamicin A-ról – ahol R jelentése egyezik a tárgyi körben megadottal – a terc-butoxi-karbonil- és a 3',4'-izopropilidén-védőcsoportot trifluor-ecetsavval eltávolítjuk;
- az R helyén aminosocsoporttal helyettesített 1–10 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (III) általános

képletű vegyületek előállítására egy R helyén ftálimidocsoporttal helyettesített 1–10 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületben a ftálimidocsoportot aminocsoporttá alakítjuk át.

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás

6-O-izopropil-elsamicin A,

6-O-propil-elsamicin A,

6-O-etil-elsamicin A,

6-O-metil-elsamicin A,

6-O-n-butil-elsamicin A,

6-O-n-hexil-elsamicin A,

6-O-n-decil-elsamicin A,

6-O-(3-amino-propil)-elsamicin A, vagy

6-O-(3-ftálimido-propil)-elsamicin A

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

5

3. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely az 1. igénypont szerint előállított (III) általános képletű 6-O-R-elsamicin A-t – ahol R jelentése egyezik az 1. igénypontban

10

megadottal – gyógyászati szempontból elfogadható vívőanyaggal és/vagy más gyógyszerészeti segédanyaggal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítunk.