(19) HU

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11) (13)

193772 B

(22) A bejelentés napja: 85.06.12. (21) 2302/85

(51) Int.Cl$_4$
C 07 D 519/04
A 61 K 31/33

(41) (42) A közzététel napja: 1987.03.30.

(45) Megjelent: 1989.10.29.

Országos Találmányi Hivatal Szabadalmi Tár. TULAJDONA

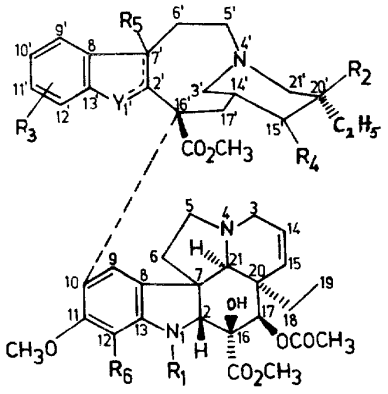
(72) Feltalálók:
dr.SZÁNTAY Csaba, 8%, dr.SZABÓ Lajos, 8%, dr.HONTY Katalin, 7%, dr.KEVE Tibor, 10%, ÁCS Tibor, 7%, dr.ECKHARDT Sándor, 15%, dr.SUGÁR János, 15%, dr.SOMFAI Zsuzsa, 15%, dr.IVÁN Éva, 7,5%, dr.KNEFFEL Zsuzsa, 7,5%, Budapest

(73) Szabadalmas:
Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest

## (54) ELJÁRÁS ÚJ NITRO-BISZ-INDOL-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű nitro-bisz-indol-vegyületek és savaddíciós sóik előállítására — ahol a képletben
$R_1$ jelentése metil-csoport,
$R_2$ jelentése hidroxil-csoport,
$R_3$,$R_4$,$R_5$ jelentése hidrogénatom,
$R_6$ jelentése pedig nitro-csoport
vagy
$R_1$ jelentése formil-csoport
$R_2$ jelentése hidroxil-csoport
$R_3$,$R_4$,$R_6$ jelentése hidrogénatom,
$R_5$ jelentése nitro-csoport
vagy
$R_1$ jelentése formil-csoport,
$R_2$ jelentése hidroxil-csoport,
$R_4$,$R_5$,$R_6$ jelentése hidrogénatom,
$R_3$ jelentése pedig 9'- vagy 11'-helyzetben lévő nitro-csoport,
vagy
$R_1$ jelentése formil-csoport,
$R_2$ és $R_4$ közösen egy vegyértékvonalat jelent,
$R_3$ és $R_6$ jelentése hidrogénatom,
$R_5$ jelentése nitro-csoport,
vagy
$R_1$ jelentése formil-csoport,
$R_2$ és $R_4$ közösen egy vegyértékvonalat jelent,
$R_5$ és $R_6$ jelentése hidrogénatom,
$R_3$ pedig 11'-helyzetben lévő nitro-csoportot jelent,
vagy



(I)

$R_1$ jelentése metil-csoport,
$R_2$ és $R_4$ közösen egy O-hidat jelent,
$R_5$ és $R_6$ hidrogénatomot jelent,
$R_3$ pedig 11'-helyzetben lévő nitro-csoport és a fenti esetekben
Y jelentése = N-kötés, ha $R_5$ nitro-csoport, vagy -NH-kötés, ha $R_5$ hidrogénatom, ilyenkor a 2' és 7' C-atomok között egy vegyértékkötés van — úgy, hogy a megfelelően szubsztituált (II) általános képletű vegyületet vízmentes kloroformban, jégecet jelenlétében, füstölgő salétromsavval reagáltatják, a termékeket szétválasztják, izolálják, kívánt esetben az (I) általános képletű vegyület — ahol a szubsztituensek jelentése a fenti — savaddíciós sóját képzik.

A találmány szerinti eljárással előállított új nitro-bisz-indol-vegyületek értékes citosztatikus hatással rendelkeznek.

A találmány tárgya eljárás valamely (II) általános képletű bisz-indol-vegyület — ahol a képletben
$R_1$ jelentése metil-csoport,
$R_2$ jelentése hidroxil-csoport,
$R_4$ jelentése hidrogénatom,
vagy
$R_1$ jelentése formil-csoport,
$R_2$ jelentése hidroxil-csoport,
$R_4$ jelentése hidrogénatom,
vagy
$R_1$ formil-csoportot,
$R_2$ és $R_4$ közösen egy vegyértékvonalat jelent,
vagy
$R_1$ metil-csoportot,
$R_2$ és $R_4$ közösen egy O-hidat jelent —
nitrálására.

Ismert a szakirodalomból, hogy viszonylag kevés olyan vegyületet írtak le eddig, aholis a bisz-indol-alkaloid-származék aromás magjában visel helyettesítőt. Említést érdemelnek a 7'-klór-15'-20'-anhidro-VLB [C.A. **94** 309887k (1981)], a 10'-hidroxi-leurozin [J.Nat.Prod, **44** 478 (1981)], valamint a 10'-jód-VLB [4 430 269 sz. USA - beli szabadalmi leírás] nevű vegyületek.

Nincsen szakirodalmi adat viszont aromás magban szubsztituált nitro-bisz-indol-származékra vonatkozóan.

Meglepő módon, kísérleteink során azt találtuk, hogy ha az ismert bisz-indol-alkaloidok nitrálását füstölgő salétromsavval jégecet-kloroform elegyében vízmentes körülmények között végezzük, akkor jól elválasztható, eddig nem ismert mono-nitro-származékok keletkeznek.

A találmány szerint tehát úgy járunk el, hogy a nitrálási reakciót vízmentes kloroformban, jégecet jelenlétében, füstölgő salétromsavval végezzük, majd a kapott (I) általános képletű nitrovegyületet — ahol a képletben
$R_1$ jelentése metil-csoport,
$R_2$ jelentése hidroxil-csoport,
$R_3$,$R_4$,$R_5$ jelentése hidrogénatom,
$R_6$ jelentése pedig nitro-csoport,
vagy
$R_1$ jelentése formil-csoport,
$R_2$ jelentése hidroxil-csoport,
$R_3$,$R_4$,$R_6$ jelentése hidrogénatom,
$R_5$ jelentése nitro-csoport,
vagy
$R_1$ jelentése formil-csoport,
$R_2$ jelentése hidroxil-csoport,
$R_4$,$R_5$,$R_6$ jelentése hidrogénatom,
$R_3$ jelentése pedig 9' - vagy 11'-helyzetben lévő nitro-csoport,
vagy
$R_1$ jelentése formil-csoport,
$R_2$ és $R^4$ közösen egy vegyértékvonalat jelent,
$R_3$ és $R_6$ jelentése hidrogénatom,
$R_5$ jelentése nitro-csoport,
vagy
$R_1$ jelentése formil-csoport,



$R_2$ és $R_4$ közösen egy vegyértékvonalat jelent,
$R_5$ és $R_6$ jelentése hidrogénatom,
R pedig 11'-helyzetben lévő nitro-csoportot jelent,
vagy
$R_1$ jelentése metil-csoport,
$R_2$ és $R_4$ közösen egy O-hidat jelent,
$R_5$ és $R_6$ hidrogénatomot jelent,
$R_3$ pedig 11'-helyzetben lévő nitro-csoport, és a fenti esetekben
Y jelentése = N-kötés, ha $R_5$ nitro-csoport, vagy -NH-kötés, ha $R_5$ hidrogénatom, ilyenkor a 2' és 7' C-atomok között egy vegyértékkötés van — egy azok keverékét kromatográfiás eljárással elválasztjuk, izoláljuk, kívánt esetben az (I) általános képletű vegyület — ahol a szubsztituensek jelentése a fenti — savaddíciós sóját képezzük.

A találmány szerinti eljárásban, például vinblasztin nitrálásakor a kiindulási, (II) általános képletbe tartozó vegyületet oldószerben, így kloroform és jégecet elegyében feloldjuk. Az oldathoz —20°C körüli (±5°C) hőmérsékleten füstölgő salétromsavat adunk, majd a reakcióelegyet jeges vízre öntjük. Ezután a lugosítás, majd extrakciós és réteg- vagy oszlop-kromatográfiás tisztítás következik.

A találmány szerint eljárhatunk úgy is, hogy olyan (II) általános képletű vegyületet választunk kiindulási anyagnak, mint például a vinkrisztin, amikor is a nitrálás elvégzése után a reakcióelegyből több termeket kell elválasztani. Ez történhet extrakciós és/vagy bepárlásos módszerrel, és a terméket kívánt esetben újból kromatográfiás és/vagy kristályosítási módszerrel tisztítjuk. A kromatografálást szilikagél-lapon vagy oszlopon végezhetjük.

A találmány szerinti eljárásban kiindulási vegyületként használt vegyületek ismertek. Ezen vegyületek fő típusai: vinblasztin, vinkrisztin, leurozin, leurozin-származékok, vagy a 15', 20'-anhidro-vinkrisztin.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek újak, azoknak értékes gyógyászati hatásuk van.

Az eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek citosztatikus hatásúak és kevésbé toxikusak, mint a már ismert, forgalomban lévő vinblasztin-típusú bisz-indol-alkaloidok.

A hatástani vizsgálatokhoz fiziológiás sóoldattal — kívánt esetben bázisok 1-1 csepp Tween-80 segítségével — elkészítettük az oldatokat. Az injekciós oldatokat intraperitoneálisan adagoltuk, 0,1 ml/10 g testsúly térfogatban.

A találmány szerinti eljárással előállított új vegyületek hatását i.p. transzplantálható tumorokon (P388 egérleukémia) vizsgáltuk az alábbi módszerrel:

A P388 leukémiát $DBA/_2$ beltenyésztett egereken tartjuk fenn. A kísérletek céljára 6-6 $BDF_1$ hibrid egérből álló csoportoknak

állatonként $10^6$ tumorsejtet intraperitoneálisan transzplantálunk. A transzpantálást követően a 24. órától kezdjük a vegyületekkel való kezelést, naponta adott i.p. injekciókkal, 8 napon át. Az állatok állapotát, daganatát, testsúlyát minden nap ellenőrizzük. A hatást élettartam meghosszabbodással mérjük és a kontroll-csoporthoz viszonyított, napokban kifejezett átlagos élettartam százalékban (T/C %) fejezzük ki.

Az alábbi (I) táblázatból megállapítható, hogy a találmány szerinti vegyületek a P338-leukémiás egerek élettartamát kedvezően befolyásolják.

A táblázatból jól látható, hogy a 11'-nitro-vinkrisztin hatás-szélessége kedvező. A napi 8-16 mg/kg, sőt a magas (20-40 mg/kg) egyszeri dózist is bénulás, illetve mortalitás nélkül tűrték az állatok, szemben a vinkrisztinnel.

1. táblázat

| Vegyület neve | Dózis mg/kg i.p. | Átlagos élettartam /nap/ kezelt | kontroll | T/C % |
|---|---|---|---|---|
| 12-nitro-vinblasztin /1. példa/ | 8 x 4,0 | 11,4 | 9,0 | 127 |
| | 8 x 8,0 | 15,4 | 9,6 | 160 |
| | 8 x 16,0 | 15,6 | 9,6 | 163 |
| 7 -nitro-vinkrisztin /2.c.példa/ | 8 x 2,0 | 11,0 | 9,6 | 115 |
| | 8 x 8,0 | 16,8 | 9,6 | 175 |
| | 1 x 20,0 | 16,0 | 9,6 | 167 |
| 11' -nitro-vinkrisztin /2.a. példa/ | 8 x 0,4 | 12,0 | 9,8 | 122 |
| | 8 x 1,0 | 14,4 | 9,8 | 147 |
| | 8 x 2,0 | 16,8 | 9,8 | 171 |
| | 8 x 8,0 | 20,8 | 9,6 | 217 |
| | 8 x 12,0 | 19,0 | 9,2 | 198 |
| | 1 x 20,0 | 15,2 | 9,2 | 158 |
| | 1 x 40,0 | 18,0 | 9,2 | 196 |
| 11' -nitro-vinkrisztin-szulfát /5. példa/ | 8 x 1,0 | 14,4 | 10,0 | 144 |
| | 8 x 4,0 | 18,2 | 10,0 | 182 |
| | 8 x 8,0 | 16,0 | 9,2 | 174 |
| Vinkrisztin /ismert vegyület/ | 8 x 0,05 | 11,1 | 9,0 | 123 |
| | 8 x 0,1 | 18,7 | 9,2 | 203 |
| | 8 x 0,2 | 16,8 | 9,2 | 186 |
| | 8 x 0,4 | 21,7 | 9,2 | 236 |

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákon mutatjuk be:

**1. példa**

**Vinblasztin (a továbbiakban VLB) nitrálása.**

**12-Nitro-VLB előállítása**

VLB-bázist (0,53 g, 0,65 mmól) oldunk 1,25 ml jégecet és 1 ml abszolút kloroform elegyében, majd állandó keverés közben —20°C-on füstölgő salétromsav (sűrűség: 1,5 g/cm$^3$) (0,09 ml, 0,136 g, 2,16 mmól, 3,3 ekvivalens) 0,38 ml jégecetes oldatát csepegtetjük hozzá 10 perc alatt. Ezután jeges vízre öntjük (10 ml), tömény ammónium-hidroxiddal lúgosítjuk (pH=9) és háromszor 5 ml diklór-metánnal extraháljuk. Szárítás ($MgSO_4$), szűrés, bepárlás után nyert 0,50 g olajos konzisztenciájú anyagot preparatív VRK segítségével tisztítjuk (KG-$PF_{254+366}$, $CH_2Cl_2/CH_3OH$ 20:2, Rf = VLB nitro-származék oxidált termékek eluálás $CH_2Cl_2$/ /$CH_3OH$ 20:4).

Kitermelés: 275 mg (49 %) 12-nitro-VLB.

Op.: 200°C-tól bomlik.

IR (KBr): 3460 (NH, OH), 1735 (észter CO), 1520 1375 ($NO_2$).

Ms m/z (%): 869 (M+14, időben változó intenzitású), 855 ($M^+$, 3, $C_{46}H_{57}N_5O_{11}$), 825 (5), 824, (8), 696 (1), 367 (10), 355 (8), 294 (5), 155 (50), 154 (67), 122 (52), 121 (75), 107 (60), 106 (100).

$[\alpha]_D^{21} = -212°$; $[\alpha]_{546}^{21} = -234°$ (c 1,00; $CHCl_3$).

$^1$H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8,02 (indol NH), 7,52-7,10 (4H, m, 9'-, 10'-, 11'-, 12'-H), 6,82 (1H, s, 9-H), 5,87 (1H, dd, 14-H), 5,45 (1H, s, 17-H), 5,35 (1H, d, 15-H), 3,87 (1H, s, 2-H), 3,77, 3,72, 3,66 (9H, s, $CO_2CH_3$, $OCH_3$), 2,82 (2H, 21'-H), 2,63 (3H, s, $NCH_3$), 2,16 (3H, s, $OCOCH_3$), 0,88 (3H, t, 18-$CH_2\underline{CH_3}$), 0,76 ppm (3H, t, 18'-$CH_2CH_3$).

**2. példa**

**Vinkrisztin (a továbbiakban: VCR) nitrálása**

**11'-Nitro-VCR, 9'-nitro-VCR, 7'-nitro-VCR előállítása**

VCR-bázist (0,85 g, 1,03 mmól) oldunk 2,65 ml abszolút kloroform és 2,10 ml jégecet elegyében. Ehhez —20°C-on keverés közben füstölgő salétromsavat (0,15 ml, 0,228 g, 3,6 mmól, 3,5 ekvivalens), 0,65 ml jégecetben levő oldatát csepegtetjük, majd a keverést a fenti hőfokon további 3 órán át folytatjuk. Ezután jeges vízre (60 ml) öntjük, tömény ammónium-hidroxiddal lúgosítjuk (pH = 9) és diklór-metánnal extraháljuk (3x20 ml). Szárítás ($MgSO_4$), szűrés és bepárlás után 0,89 g keveréket kapunk, melyből a 11'-, 9'- és 7'-nitro-származékok szétválaszthatók.

a.) A preparatív VRK-t KG-$PF_{254+366}$, $CH_2Cl_2$-metanol 20:2-rendszerben végezzük, eluálás $CH_2Cl_2$-metanol 20:4-arányú elegyével

Az alsó Rf-zónából kitermelés: 0,54 g (60%) 11'-nitro-VCR

Op.: 225°C (bomlik).

IR(KBr): 3360 (NH, OH), 1725 (észter CO), 1660 $cm^{-1}$ (NCHO).

MS m/z (%): 883 (M+14, 0,4), 869 ($M^+$, 1,0, $C_{46}H_{55}N_5O_{12}$), 852 (0,6), 838 (2,1), 393 (1,3), 355 (1,0), 302 (5,5), 205 (3,8), 154 (40), 141 (20), 136 (12), 122 (16), 120 (6,9), 106 (14), 74 (79), 72 (92).

$[\alpha]_D^{21}$ = +92°; $[\alpha]_{546}^{21}$ = +112° (c 1,00, $CHCl_3$).

$^1$H-NMR ($CDCl_3$): δ =8,7, 8,56 (1H, NCHO), 8,60 (1H, s, indol NH), 8,13 (1H, $J_m$ = 2Hz, 12'-H), 7,97 (1H, $J_o$ = 9 Hz, $J_m$ = 2 Hz, 10'-H), 7,54 (1H, $J_o$ = 9 Hz, 9'-H), 6,76 (1H, s, 9-H), 5,92 (1H, dd, 14-H), 5,42 (1H, d, 15-H), 5,22 (1H, s, 17-H), 4,62 (1H, s, 2-H), 3,86, 3,72, 3,68 (9H, s, $CO_2CH_3$, $OCH_3$), 2,04 (3H, s, $OCOCH_3$), 0,88 (3H, t, 18-$CH_2\underline{CH_3}$), 0,76 (3H, t, 18'-$CH_2\underline{CH_3}$).

b.) A középső zónából a fenti módszerrel 50 mg (5%), 9'-nitro-VCR-t izoláltunk.

Op.: 220°C (bomlik).

IR(KBr): 3480. (NH, OH), 1730 (észter CO), 1680 $cm^{-1}$ (NCHO).

MS m/z (%): 883 (M+14, 0,05), 869 ($M^+$, 1,0, $C_{46}H_{55}N_5O_{12}$).

$[\alpha]_{546}^{27}$ = +109,5° (c 1,00, $CHCl_3$).

$^1$H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8,62 (1H, s, indol NH), 8,52 (1H, széles, NHCO), 7,45 (1H, $J_o$ = 8 Hz, $J_m$ = 1,5 Hz, 10'-H), 7,35 (1H, $J_o$ = 8,5 Hz, $J_m$ = 1,5 Hz, 12'-H), 7,13 (1H, dd, $J_o$ = 8, 8,5 Hz, $J_m$ = 1,5 Hz, 11'-H), 5,90 (1H, dd, 14-H), 5,42 (1H, d, 15-H), 5,22 (1H, s, 17-H), 4,63 (1H, s, 2-H), 3,85 3,73, 3,67 (9H, s, $CO_2CH_3$, $OCH_3$), 2,02 (3H, s, $OCOCH_3$), 0,84 (3H, t, 18-$CH_2$-$\underline{CH_3}$), 0,65 ppm (3H, t, 18'-$CH_2\underline{CH_3}$).

c.) A legnagyobb Rf-értékű zónából 0,28 g (31%) 7'-nitro-VCR-t nyertünk.

Op.: 212°C (bomlik, metanolból).

IR(KBr): 3420 (OH), 1735 (észter CO) 1678 (NCHO), 1552 $cm^{-1}$ (C=N).

Ms m/z (%): 869 ($M^+$, 1,0, $C_{46}H_{55}N_5O_{12}$), 838 (6,4), 393 (8,4), 391 (3,7), 355 (12), 205 (17), 182 (21), 154 (87), 141 (37), 136 (36), 122 (51), 121 (88), 120 (28).

$[\alpha]_D^{20}$ = —95°; $[\alpha]_{546}^{20}$ = —112° (c 1,00, $CHCl_3$).

$^1$H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8,46 (1H, NCHO), 7,79 (1H, s, 12-H), 7,46-6,90 (5H, m, aromás protonok), 5,92 (1H, dd, 14-H), 5,42 (1H, d, 15-H), 5,22 (1H, s, 17-H), 4,70 (1H, s, 2-H), 3,75, 3,42 (9H, s, $CO_2CH_3$, $OCH_3$), 2,00 (3H, s, $OCOCH_3$), 0,88 (3H, t, 18-$CH_2\underline{CH_3}$), 0,79 (3H, t, 18'-$CH_2CH_3$).

**3. példa**

**N-formil-leurozin nitrálása. 11'-Nitro-N-formilleurozin és 7'-nitro-N-formil-leurozin előállítása**

N-formil-leurozin bázis (0,89 g, 1,08 mmól/2,19 ml jégecet és 14 ml abszolút kloroform elegyében levő oldatához keverés közben füstölgő salétromsav (0,16 ml, 0,24 g, 3,85 mmól) 0,68 ml jégecetben levő oldatát csepegtetjük —20°C-on. A keverést folytatjuk 3 órán át a fenti hőfokon. Ezután jeges vízre öntjük (10 ml), tömény ammónium-hidroxiddal lúgosítjuk (pH = 9) és diklór-metánnal extraháljuk (3x30 ml). Szárítás ($MgSO_4$), szűrés, bepárlás után nyert olajat (0,68 g) preparatív VRK segítségével elválasztjuk (KG-$PF_{254+366}$, $CH_2Cl_2/CH_3OH$ 20:2 Rf: nitroszármazék>N-formil-leurozin eluálás $CH_2Cl_2/CH_3OH$ 20:4).

Kitermelés: 0,23 g (24,5%) 11'-nitro-N-formil-leurozin.

Op.: 215°C (bomlik, éterrel eldörzsölve)

IR(KBr): 3400 (OH), 1730 (észter CO), 1660 (NCHO).

$[\alpha]_D^{21}$ = +105°; $[\alpha]_{546}^{21}$ = +136° (c 1,00, $CHCl_3$).

$^1$H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8,72 (1H, s, indol-NH), 8,13 (1H, $J_m$ = 2 Hz, 12'-H), 7,96 (1H, $J_o$ = 9 Hz, $J_m$ = 2 Hz, 10'-H), 7,54 (1H, $J_o$ = 9 Hz, 9'-H), 7,2-6,9 (1H, 12-H), 6,79 (1H, s, 9-H), 5,96 (1H, dd, 14-H), 5,46 (1H, d, 15-H), 5,22 (1H, s, 17-h), 4,65 (1H, s, 2-H), 3,88, 3,73, 3,68 (9H, s, $CO_2CH_3OCH_3$), 2,06 (3H, s, $OCOCH_3$), 0,95 (3H, t, 18-$CH_2\underline{CH_3}$), 0,74 ppm (3H, t, 18'-$CH_2\underline{CH_3}$).

A nagyobb Rf-értékű zónából 70 mg (7%) 7'-nitro-N-formil-leurozin izolálható.

Op.: 219°C (bomlik, éterrel eldörzsölve).

IR(KBr): 3450 (OH), 1735 (észter CO), 1670 (NCHO), 1540 $cm^{-1}$ (C=N).

$[\alpha]_D^{21}$ = —77°; $[\alpha]_{546}^{21}$ = —83° (c 1,00, $CHCl_3$).

$^1$H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8,54 (1H, széles, NCHO), 7,90 (1H, s, 12-H), 7,50-7,18 (5H, m, aromás protonok), 5,85 (1H, dd, 14-H), 5,27 (1H, d, 15-H), 5,12 (1H, s, 17-H), 4,68 (1H, s, 2-H), 3,76, 3,74, 3,68 (8H, s, $CO_2CH_3$, $OCH_3$), 1,94 (3H, s, $OCOCH_3$), 0,92 (3H, t, 18-$CH_2\underline{CH_3}$), —0,12 ppm (3H, t, 18'-$CH_2\underline{CH_3}$).

**4. példa**

**11'-Nitro-15',20'-anhidro-VCR előállítása**

a.) 11'-Nitro-VCR (0,20 g, 0,23 mmól) 3 ml dimetil-formamidban levő oldatához jeges hűtés közben 0,4 ml tionil-klorid 1 ml dimetilformamidban levő oldatát adjuk. Az elegyet állni hagyjuk 0°C-on 20 percen át, majd szobahőmérsékleten 2 órát. Ezután jeges vízre öntjük (30 ml) tömény ammónium-hidroxiddal lúgosítjuk (pH = 9), és 10% étert tartalmazó etilacetáttal extraháljuk (3x10 ml). Az egyesített szerves fázist telített konyhasó oldattal visszarázzuk, szárítjuk ($MgSO_4$), szűrjük és bepároljuk. A maradék olajos anyagot 4 ml éterrel eldörzsöljük, a szilárd sárga anyagot leszivatjuk és preparatív VRK segítségével tisztítjuk (0,14 g) KD-$PF_{254+366}$, $CH_2Cl_2/CH_3OH$ 20:2, Rf: nitro-származék>anhidro-VCR, eluálás $CH_2Cl_2/CH_3OH$ 20:4).

Kitermelés: 60 mg (30 %) cím szerinti vegyület.

Op.: 220°C (bomlik, metanolból).

IR(KBr): 3400 (OH), 1740 (észter CO), 1670 $cm^{-1}$ (NCHO).

MS 851 ($M^+$, $C_{46}H_{53}N_5O_{11}$).

$[\alpha]_{546}^{22} = +133,3°$ (c 0,36, $CHCl_3$).

b.) 0,40 g (0,49 mmól) 15', 20'-anhidro-VCR 0,93 ml jégecet és 1,2 ml abszolút kloroform elegyében levő oldatához —20°C on keverés közben 0,06 ml (0,09 g, 1,44 mmól) füstölgő salétromsav 0,28 ml jégecetben levő oldatát csepegtetjük. A keverést folytatjuk a fenti hőfokon 3 órán át. Ezután 20 ml jeges vízre öntjük, koncentrált ammónium-hidroxiddal lúgosítjuk (pH=9) és diklór-metánnal (3x6 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázist szárítjuk ($MgSO_4$), szűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot (0,45 g) preparatív rétegkromatográfia segítségével tisztítjuk (KG-$PF_{254+366}$, diklór-metán/metanol 20:2, eluálás diklór-metán/metanol 20:4). Ilyen módon 70 mg (16%) cím szerinti vegyületet nyerünk, amely minden fizikai és kémiai sajátságában megegyezik az a.) módszerrel nyert termékkel.

**5. példa**

**11'-Nitro-VCR-szulfát**

0,60 g (0,69 mmól) 11'-nitro-VCR-bázis etanolos oldatához (3 ml) jeges hűtés közben 2 % tömény kénsavat tartalmazó etanolt adunk pH = 5-ig. A képződött kénsavas-sót éterrel (25 ml) kicsapjuk, leszivatjuk, éterrel mossuk.

Termék: 11'-nitro-VCR-szulfát

Kitermelés: 0,61 g (91 %)

Olvadáspont: 195°C (bomlik)

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás valamely (I) általános képletű nitro-bisz-indol-vegyület — ahol a képletben

$R_1$ jelentése metil-csoport,
$R_2$ jelentése hidroxil-csoport,
$R_3$,$R_4$,$R_5$ jelentése hidrogénatom,
$R_6$ jelentése pedig nitro-csoport,

vagy

$R_1$ jelentése formil-csoport,
$R_2$ jelentése hidroxil-csoport,
$R_3$,$R_4$,$R_6$ jelentése hidrogénatom,
$R_5$ jelentése nitro-csoport,

vagy

$R_1$ jelentése formil-csoport,
$R_2$ jelentése hidroxil-csoport,
$R_4$,$R_5$,$R_6$ jelentése hidrogén-atom,
$R_3$ jelentése pedig 9'- vagy 11'-helyzetben lévő nitro-csoport,

vagy

$R_1$ jelentése formil-csoport,
$R_2$ és $R_4$ közösen egy vegyértékvonalat jelent,
$R_3$ és $R_6$ jelentése hidrogénatom,
$R_5$ jelentése nitro-csoport,

vagy

$R_1$ jelentése formil-csoport,
$R_2$ és $R_4$ közösen egy vegyértékvonalat jelent,
$R_5$ és $R_6$ jelentése hidrogénatom,
$R_3$ pedig 11'-helyzetben lévő nitro-csoportot jelent,

vagy

$R_1$ jelentése metil-csoport,
$R_2$ és $R_4$ közösen egy O-hidat jelent,
$R_5$ és $R_6$ hidrogénatomot jelent,
$R_3$ pedig 11'-helyzetben lévő nitro-csoport

és a fenti esetekben

Y jelentése = N-kötés, ha $R_3$ = nitro-csoport vagy -NH-kötés, ha $R_5$=hidrogénatom, ilyenkor a 2' és 7' C-atomok között egy vegyértékkötés van — és savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű bisz-indol-vegyületet — ahol a képletben

$R_1$ jelentése metil-csoport,
$R_2$ jelentése hidroxil-csoport,
$R_4$ jelentése hidrogénatom,

vagy

$R_1$ jelentése formil-csoport,
$R_2$ jelentése hidroxil-csoport,
$R_4$ jelentése hidrogénatom,

vagy

$R_1$ formil-csoportot,
$R_2$ és $R_4$ közösen egy vegyértékvonalat jelent,

vagy

$R_1$ metil-csoportot,
$R_2$ és $R_4$ közösen egy O-hidat jelent —

vízmentes kloroformban, jégecet jelenlétében, füstölgő salétromsavval reagáltatjuk, a terméket izoláljuk, kívánt esetben a termékek keverékét szétválasztjuk, és/vagy az (I) általános képletű vegyület — ahol a szubsztituensek jelentése a fenti — savaddíciós sóját képezzük.

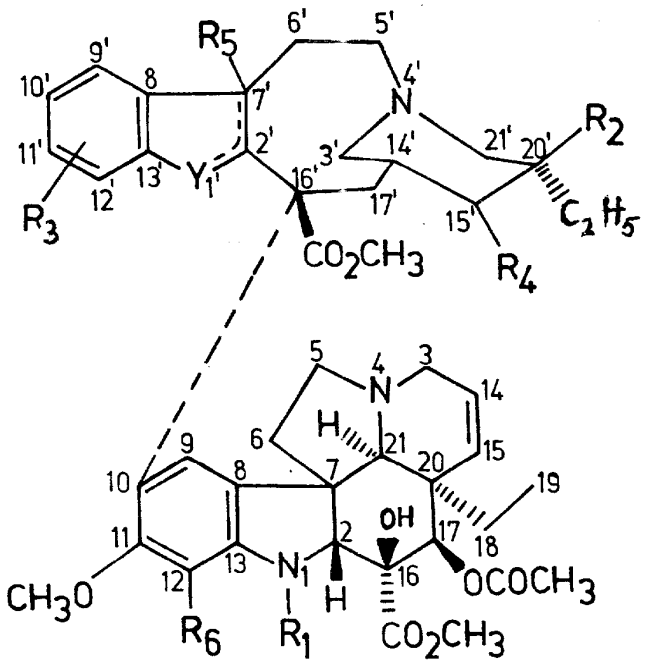
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás 12-nitro-vinblasztin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a vinblasztin-bázist vízmentes kloroformban, jégecet jelenlétében, füstölgő salétromsavval —20°C ± 5°C-on reagáltatjuk, majd a reakcióelegyből a 12-nitro-vinblasztint izoláljuk.



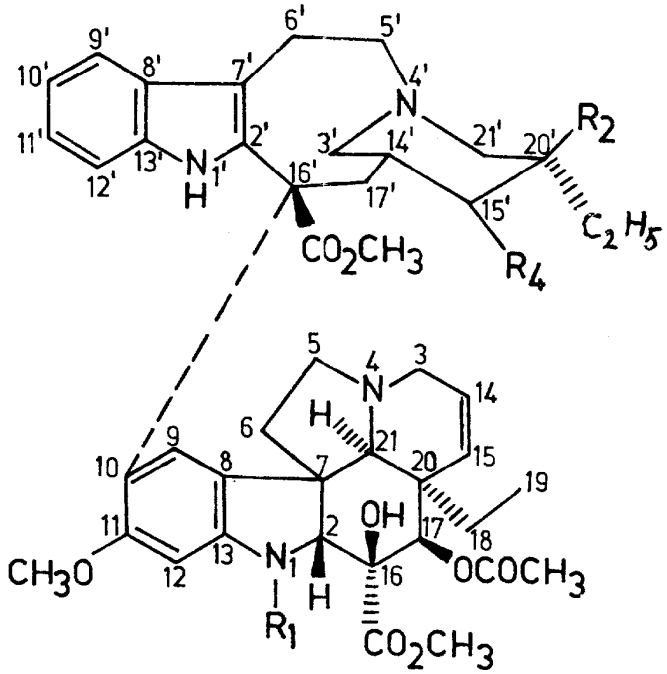
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy vinkrisztin-bázist nitrálunk, majd a kapott reakcióelegyből a 7'-nitro- és/vagy 9'-nitro- és/vagy 11'-nitro-vinkrisztint izoláljuk.

1 lap rajz képletekkel

Int.Cl$_4$ C 07 D 519/04, A 61 K 31/33



(I)



(II)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 890. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod