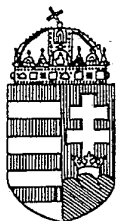


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

205 133 B

(21) A bejelentés száma: 5720/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 08. 31.
(30) Elsőbbségi adatok:
401 712 1989. 09. 01. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 H 17/08

A 61 K 31/70

(40) A közzététel napja: 1991. 03. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 03. 30. SZKV 92/03

(72) Feltalálók:

Ohnuma, Takeshi, Tokió (JP)
Hoshi, Hideaki, Ichikawa-shi (JP)
Kamei, Hideo, Tokió (JP)
Naito, Takayuki, Kawasaki (JP)

(73) Szabadalmaz:

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

(54) **Eljárás epipodofillotoxin-altrozid származékok és ezeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

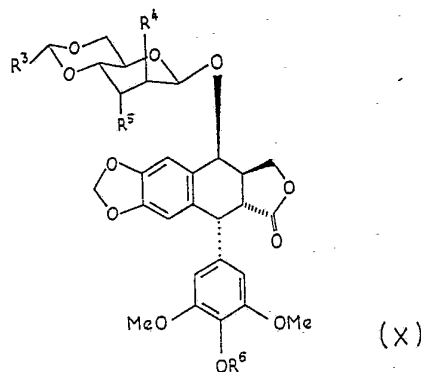
A találmány szerinti eljárásokkal a (X) általános képletű vegyületeket és azok gyógyászati lag elfogadható sóit állítják elő, a képletben

R³ jelentése az 1-7 szénatomos alkilcsoport;

R⁴ és R⁵ közül az egyiknek a jelentése hidroxilcsoport, 1-5 szénatomos alkoxicsoport vagy 1-5 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, a másiknak a jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, 1-5 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 1-5 szénatomos alkoxicsoport, fluoratom, azidocsoport vagy aminocsoport, vagy

R⁴ és R⁵ csoportok egyike fluoratom és a másik azido- vagy aminocsoport és

R⁶ hidrogénatomot vagy -P(O)(OH)₂-csoportot jelent.
Ezek a vegyületek tumorelles hatásúak.



A találmány tárgya eljárás a 4'-demetil-epipodofillotoxin-glikozidok új származékainak és az azokat tartalmazó gyógyászati készítményeknek az előállítására.

Az (I) általános képletű 4'-demetil-epipodofillotoxin-glikozidok, amelyek a természetben előforduló ligninből, a (II) általános képletű podofillotoxinból származnak, tumorelleses hatásúak.

Előállításukat Keller-Juslen és munkatársai írták le a 3 524 844 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. Klinikai kísérletekkel megállapították, hogy az (I) általános képletű vegyületek közül az (Ia) általános képletű etopozid, ahol R¹ hidrogénatom és R² metilcsoport, és az (Ib) általános képletű tenipozid, ahol R¹ hidrogénatom és R² 2-tienilcsoport, hatásosan alkalmazható különféle tumorok, így a kissejtes tüdő-, petefészek-, here-, mell-, hólyag-, agytumor-, nem limfocitász leukémia és a Hodgkin-kór kezelésére.

Az etopozid és tenipozid számos homológját, analogját és származékát állították elő és megvizsgálták azok tumorelleses hatását. Néhány kivételől eltekintve a D-glükózcsoport jelenléte jellemezte ezeket a vegyületeket.

Három D-galaktopiranozidról számoltak be a J. Med. Chem., 1971. (10.) 936-940 irodalmi helyen és számos L-glükopiranozidot írtak le a Chem. Lett., 1987., 799-802. irodalmi helyen megjelent közleményben.

A 4 547 567 és 4 716 221 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban olyan etopozid-analogokat ismertetnek, amelyekben az egyik cukor-hidroxi-csoportot amino- vagy alkil-amino-csoporttal helyettesítették.

A 63-192 793 számon nyilvánosságra hozott japán szabadalmi bejelentésben az etopozid egy vízoldható elővegyületét, a 4'-foszfát-etopozidot írják le.

A 240 971 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben olyan epipodofillotoxin-glikozidokat ismertetnek, amelyekben a cukor-hidroxi-csoportok egyikét vagy mindkettőt fluoratommal helyettesítették.

Az olyan 4'-demetil-epipodofillotoxin-glikozidokat, amelyekben a glükózcsoport hidroxilcsoportjai acilezettek és a fenolos hidroxilcsoport védve van, mint a megfelelő 4'-dimetil-epipodofillotoxinok, így az (I) általános képletű vegyületek előállításának közbelső termékeit írták le.

A 956 939 számú kanadai szabadalmi leírásban olyan (III) általános képletű vegyületeket ismertetnek, amelyeknek a képletében

R¹ 1-5 szénatomos alkilcsoport,

R² acetyl- vagy formilcsoport és

R³ fenil- vagy helyettesített fenilcsoport; helyettesített fenilcsoportként megemlítik a p-nitro-fenil- és p-metoxi-fenil-csoportot, példát azonban ezekre nem adnak meg.

A 4 564 675 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (IV) általános képletű vegyületek szerepelnek, amelyeknek a képletében R -C(O)CH₂X csoportot jelent, ahol X halogénatom.

A 162 701 számú európai szabadalmi bejelentésben (V) általános képletű vegyületeket ismertetnek, ahol a képletben R¹ és R² azonos vagy eltérő jelentésű lehet és -C(O)CHX₂ vagy -C(O)CX₃ csoportot képvisel, ahol X halogénatom.

Az 58-225 096 számon (Derwent Abst. No. 84-0324268/06) és 58-219 196 számon (Derwent Abst. No. 84-027495/05) nyilvánosságra hozott japán szabadalmi bejelentés (VI), illetve (VII) általános képletű vegyületeket ír le, ahol A jelentése -CO₂-CH₂-C(H)_m(X)_n általános képletű csoport, amelyben X halogénatom, m értéke 0-2, n értéke 1-3, m+n=3 és Ac acilcsoport.

A 226 202 számú európai szabadalmi bejelentés az etopozid-szintézis (VIII) általános képletű közbelső termékét ismerteti, ahol a képletben A acetyl-csoportot jelent.

Az etopozid (IX) általános képletű mono-hemiszukcinát-származékait írják le a J. Pharm. Biomed. Anal., 1987., 5 (1), 11-20. irodalmi helyen, a képletben az R¹ és R₂ csoportok egyike hidrogénatom és a másik -CO(CH₂)₂CO₂H-csoport. Ezeket a vegyületeket az etopozid szarvasmarha-szérumalbuminhoz való kapcsolására használják.

A találmány a (X) általános képletű, tumorelleses hatású vegyületek, ahol a képletben

R³ jelentése az 1-7 szénatomos alkilcsoport;

R⁴ és R⁵ közül az egyiknek a jelentése hidroxilcsoport, 1-5 szénatomos alkoxycsoport vagy 1-5 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, a másiknak a jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, 1-5 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 1-5 szénatomos alkoxycsoport, fluoratom, azidocsoport vagy aminocsoport, vagy R⁴ és R⁵ csoportok egyike fluoratom és a másik azido- vagy aminocsoport és

R⁶ hidrogénatomot vagy -P(O)(OH)₂-csoportot jelent és azok alkálifém- vagy alkáliföldfém-sóinak az előállítására vonatkozik.

A (X) általános képletű vegyületek előállítását a mellékelt A)-F) reakcióvázlatok szemléltetik, ahol a B) reakcióvázlaton az R csoport a (X) általános képlet R⁴ csoportjával és az F) reakcióvázlaton az R' csoport a (X) általános képlet R⁵ csoportjával azonos.

A találmány szerinti vegyületek fő jellemzője, hogy az etopozid glükózcsoportját altrózcsoport helyettesíti.

Amint az A) reakcióvázlatból kitűnik, a szintézist a 4. számú vegyületen, a benzil-2,3-anhidro-4,6-etilidén-α-D-allopiranozidon át valósítjuk meg, amelyet benzil-α-D-glükopiranozidból vagy a megfelelő, 1-10 szénatomos alkil-, fenil- vagy 2-tienilvegyületekből állítunk elő, ezek a vegyületek mind ismertek vagy ismert reakciókkal, azaz acetálcsoporttal, ezt követő tozilezéssel és a 4. számú epoxid kialakításával állítjuk elő őket, amely utóbbi reakciót rövid szénláncú alkanol oldószerben végezzük rövid szénláncú alkálifém-alkoxidal.

Az A) reakcióvázlaton szereplő 1-7. számú vegyületek kiindulási anyagoknak tekinthetők. A B) reakcióvázlaton szereplő vegyületek vagy a találmány oltalmi körébe tartozó vegyületek vagy az ilyen vegyületek előállítására szolgáló új közbelső termékek.

A találmány szerinti vegyületek előállítására szolgáló, a reakcióvázlatokon bemutatott, illusztrációként szolgáló szintézis kiindulási anyaga az ismert benzil- α -D-glükopiranozid, amelyet savkatalizátor jelenlétében acetaldehiddel etilidénezünk. A reagáltatást egy, a reakcióval szemben közömbös szerves oldószerben, így metilén-kloridban, etilén-kloridban, acetónitrilben, tetrahydrofuranban vagy azok elegyében végezzük. Alkalmas savkatalizátor a sósav, kénsav toluolszulfonsav vagy valamilyen Lewis-sav, így például a cink-klorid. A reakcióhőmérséklet körülbelül 10 °C és körülbelül 50 °C közötti lehet, előnyösen szobahőmérsékleten végezzük a reagáltatást körülbelül 1–4 napon keresztül.

A tozilezést p-toluolszulfonsav-kloriddal való reagáltatással végezhetjük vízmentes szerves oldószerben, nitrogéntartalmú bázis jelenlétében, hogy a képződött sósavat semlegesítsük. A reagáltatást előnyösen száraz piridinben végezzük, körülbelül 20 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten, különösen szobahőmérsékleten, körülbelül 3–7 napon keresztül.

A tozilezett vegyületet 4. számú vegyületté alakítjuk oly módon, hogy rövid szénláncú alkanolban alkálifém-alkoxiddal, előnyösen metanolban vagy etanolban nátrium- vagy kálium-metoxiddal vagy -etoxiddal reagáltatjuk. Egy, a reakcióval szemben közömbös szerves oldószert, így valamilyen észtert vagy étert alkalmazhatunk. Eljárhatunk úgy is, hogy alkanolfőlösleget használunk. A reakcióidő körülbelül 16–30 óra körülbelül 20–40 °C hőmérsékleten.

Az epoxidgyűrűt felnyitva 2'-hidroxivegyületet állítunk elő, ezt melegítéssel végezzük egy, a reakcióval szemben közömbös szerves oldószerben, előnyösen valamilyen éterben, így tetrahydrofuranban vagy dioxánban, körülbelül 60 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten, körülbelül 1–3 napon keresztül.

Az acilezést, így a 6.a számú vegyület előállítását acilezőszerrel, előnyösen valamilyen anhidriddel, így ecetsavanhidriddel végezzük, nitrogéntartalmú bázis jelenlétében. Bázisként előnyösen vízmentes piridint használunk, és ezt általában főlöslégekben alkalmazzuk, így oldószerként is szolgál. A reakcióhőmérséklet körülbelül 20–40 °C, előnyösen szobahőmérsékleten végezzük a reagáltatást. A reakcióidő körülbelül 30 perc és 3 óra közötti.

A hidrogenolízist általában hidrogénnel valósítjuk meg palládium-katalizátor, előnyösen szénre vagy bárium-szulfátra felvitt palládium jelenlétében. Általában rövid szénláncú alkanolból és rövid szénláncú karbon-savból álló oldószerveveréket használunk. Ecetsav és metanol vagy etanol keveréke az előnyös. Bár a reagáltatást nyomás alatt is elvégezhetjük, általában környezeti nyomáson dolgozunk, körülbelül 20 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten, körülbelül 1–3 napon át. Ezzel az eljárással állítjuk elő az A) reakcióvázlaton szereplő 7.a, 7.b és 7.d számú vegyületeket.

Az 5.b számú, fluortartalmú vegyületet a 4. számú közbenső termék alkálifém-hidrogén-fluoriddal való reagáltatásával állítjuk elő a Wright és munkatársai által a J. Org. Chem., 34., 2632. (1969.) irodalmi helyen leírt módon. A reagáltatást mólfőlöslégekben lévő káli-

um-hidrogén-fluorid jelenlétében végezhetjük magas forráspontú, a reakcióval szemben közömbös szerves oldószerben, előnyösen egy szerves poliolban, így etilén-glikolban. A reakcióidő körülbelül 1,5–3 óra körülbelül 175 °C és 300 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 30 perc és egy óra közötti.

A fluorozott, 5.b számú vegyületet a fentiekben leírt módon acetilezve állítjuk elő a 6.b számú vegyületet, amelyet ezután debenzilezünk, így a 7.b számú vegyület izomerjeit kapjuk; a debenzilezést hidrogénezéssel végezzük, például hidrogénnel, szénre felvitt palládium-katalizátor jelenlétében.

A 4. számú vegyületet valamilyen alkálifém-aziddal, előnyösen nátrium-aziddal alakítjuk át az 5.c számú aziddá, egy, a reakcióval szemben közömbös, vízmentes, szerves oldószerben, így dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban vagy tetrahydrofuranban, körülbelül 90 °C és 125 °C közötti hőmérsékleten, a reakcióidő 1–3 nap.

A vegyületet a fentiekben leírt módon 6.c számú vegyületté acilezhetjük.

Megfigyeltük, hogy a 6.c számú vegyület hidrogénezéssel végzett debenzilezése nem szolgáltat tiszta terméket. Ezért a 7.c számú 3-O-acetil-2-azido-2-dezoxi-4,6-O-etilidén- α - és β -D-altropiranóz előállítására Hashimotonak a Tetrahedron Letters, 28., 3505. (1987.) irodalmi helyen leírt módszerét használjuk.

E szerint az eljárás szerint a benzilezett vegyületet először mólfőlöslégekben levő N-bróm-szukcinimiddal és propilén-oxiddal reagáltatjuk halogénezett szerves oldószerben, így szén-tetrakloridban vagy kloroformban vagy ezek elegyében körülbelül 1–3 órán át, körülbelül 75 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten. A keletkező terméket ezután mólfőlöslégekben levő Hg(CN)₂-dal hozzuk reakcióba egy, a reakcióval szemben közömbös, oxigéntartalmú, vízzel elegyedő szerves oldószerben, előnyösen vizes acetonban, körülbelül 20–40 °C hőmérsékleten, a reakcióidő körülbelül 30 perc és 2 óra közötti.

A 5.d számú vegyületet a 4. számú vegyület redukálásával állíthatjuk elő; a redukciót például nátrium-bór-hidriddel vagy lítium-alumínium-hidriddel végezhetjük vízmentes szerves oldószerben, így éterben, dioxánban vagy tetrahydrofuranban, körülbelül 30 °C és 75 °C közötti hőmérsékleten, 1–3 órán keresztül.

A 6.d számú, acetilezett vegyületet az 5.d számú vegyület ecetsavanhidriddel végzett acilezésével állíthatjuk elő, majd a fentiekben leírt módon megvalósított hidrogénezéssel állítjuk elő a 7.d számú vegyületet.

Az összes altrózsármazékat (7.a–7.d számú vegyületek) az α - és β -anomer keverékeként különítjük el.

A találmány szerinti epipodofilotoxinokat a megfelelő, fenti módon előállított 7.a–7.d számú altrózsármazék 4'-benzil-oxi-karbonil-4'-demetil-epipodofilotoxinnal, 8. számú vegyület vagy olyan analóg vegyülettel való kondenzálással állítjuk elő, melyben a fenolcsoport védve van.

A kondenzációs reakciót egy, a reakcióval szemben közömbös szerves oldószerben, például metilén- vagy etilén-kloridban végezzük 0 °C alatti hőmérsékleten,

katalizátor, így bór- trifluorid-etil-éterát jelenlétében. A reakcióidő körülbelül 10 perc és körülbelül 5 óra, előnyösen körülbelül 30 perc és 1,5 óra közötti. A bór-trifluorid-etil-éteráttal végzett reakciót úgy állíthatjuk elő, hogy a reakcióelegyhez valamilyen terciér amint, így piridint vagy trietil-amint adunk. A fenolvédőcsoport megválasztása nem különösen kritikus, a védőcsoportot kialakíthatjuk acilszármazékok, így észterek, valamint karbonátok, éterek, acetátok és hasonlóképpé. Ezeket a védőcsoportokat a szokásos módokon távolíthatjuk el, a módszer az alkalmazott védőcsoport természetétől függ. Tipikus módszerként megemlíthetjük a hidrogénezést, a savval vagy bázissal katalizált hidrolízist és a fémkatalizátor, így cinkpor vagy cink-acetát jelenlétében végzett alkoholízist.

A B) reakcióvázlaton bemutatott eljárásban a fenol védőcsoportja a benzil-oxi-karbonil-csoport. Ezt a fentiekben leírt módon végzett hidrogénezéssel, előnyösen hidrogénnel, szénre felvitt palládium-katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezéssel távolítjuk el.

Megfigyeltük, hogy a 7.a-7.d számú altrózszármazékok anomer keverékeinek a glükózidálása túlnyomórészt β -anomert szolgáltat. Úgy véljük, hogy ez a nagy sztereoszelektivitás a 3-acetoxi- és 1-hidroxil-csoportok közötti 1,3-diaxiális térbeli kölcsönhatással hozható kapcsolatba, amely megakadályozza az α -izomer glükózidálását, a β -izomerét azonban nem.

A 10.a számú vegyület forró etanolban cink-acetáttal végzett dezacetilezésekora kiindulási anyagok, azaz a 13. számú 2"-O-acetil-származék, a 12. számú 3"-O-acetil-származék és a 11.a számú, teljesen dezacetilezett vegyület keveréke keletkezik, amelyet szilikagélen végzett kromatográfálással választhatunk szét.

Hasonlóképpen eljárva állítjuk elő a cink-acetáttal alkanolban a 10.b-10.d számú vegyületekből a 11.b-11.d számú vegyületeket.

A 10.c és 11.c számú azidovegyületek hosszabb időn át és/vagy ecetsavban végzett katalitikus redukciója során a 2"-azidocsoport aminocsoporttá alakul és a 10.e számú 4'-demetil-4-O-(3-O-acetil-2-amino-2-dezoxi-4,6-O-etilidén- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin, illetve a 14. számú 4'-demetil-4-O-(2-amino-2-dezoxi-4,6-O-etilidén- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin keletkezik. A hidrogénezést a fentiekben leírt módon, hidrogénnel végezhetjük, szénre felvitt palládium-katalizátor jelenlétében.

A találmány szerinti, 4'-foszforilezett vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy védőcsoporttól megfosztott fenolt foszforilezőszerrel, így foszfor-oxi-kloridral vagy pirofoszforsavval, előnyösen az előbbivel reagáltatunk. Az oxo-kloridral való reagáltatást ugyanúgy végezzük, mint a tozilezést. A reakciót tehát egy, a reakcióval szemben közömbös szerves oldószerben, a képződött savat semlegesítő nitrogéntartalmú bázis jelenlétében valósítjuk meg. Előnyösen terciér aminokat, így piridint, dialkil-aromás aminokat és trialkil-amino-kat használunk bázisként. A C) reakcióvázlat a 11.b számú vegyület 15. számú dinátrium-foszfát-vegyület-té történő átalakítását szemlélteti.

A reagáltatást körülbelül 0-20 °C-on végezzük, a reakcióidő körülbelül 5-30 perc. Kívánt esetben a savat elkülöníthetjük, de előnyös, ha fémbázissal, előnyösen alkálifém-karbonáttal, -hidrogén-karbonát vagy -hidroxid hozzáadásával in situ közvetlenül sóvá alakítjuk. Előnyösen hidrogén-karbonátot alkalmazunk.

Az etopozid 2"- és/vagy 3"-O-alkil-analógjait, például a metilanalógokat, a 22., 23. és 24. számú vegyületeket a D) reakcióvázlaton bemutatott eljárással állítjuk elő.

A szintézis első lépésében benzil-4,6-O-etilidén- α -D-altropiranozidot (5.a számú vegyület) szobahőmérsékleten, azaz körülbelül 25-40 °C-on, poláris oldószerben, így dimetil-szulfoxidban (DMSO) vagy dimetil-formamidban (DMF) alkálifém-hidroxid, így nátrium-hidroxid és alkil-jodid, így metil-jodid elegyével alkilezzük. A reakcióidő körülbelül 15-60 perc. A hidroxidot és a jodidot kis fölöslegben is alkalmazhatjuk, általában azonban elegendő az ekvimoláris mennyiség.

Metil-jodid alkalmazása esetén izomer keveréket, azaz a benzil- 2,3-di-O-metil-4,6-O-etilidén- α -D-altropiranozid (16. számú vegyület), benzil-4,6-O-etilidén-2-O-metil- α -D-altropiranozid (17. számú vegyület) és benzil-4,6-O-etilidén-3-O-metil- α -D-altropiranozid (18. számú vegyület) keverékét kapjuk. Az izomerek kromatográfias úton szétválaszthatjuk a példákban bemutatott módon.

A 16. számú vegyületet redukcióval, majd 4'-demetil-4'-benzil-oxi-karbonil-epipodofillotoxinnal végzett kondenzációval és egy második redukcióval 4'-demetil-4-O-(2,3-di-O-metil-4,6-O-etilidén- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxinná (22. számú vegyület) alakíthatjuk a fentiekben leírt módszerekkel, ezeket a példák szemléltetik. Az eljárást a D) reakcióvázlaton mutatjuk be.

A 4'-demetil-4-O-(4,6-O-etilidén-2-O-metil- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxint (23. számú vegyület) a D) reakcióvázlaton bemutatott módon állítjuk elő, azaz acetilezéssel, redukálással, kondenzálással, redukálással és cink-acetáttal való reagáltatással. Ezeket a lépéseket a fentiekben leírt módon valósítjuk meg és példákkal szemléltetjük.

A 24. számú vegyületet, a 4'-demetil-4-O-(2-O-acetil-4,6-O-etilidén-3-O-metil- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxint a 18. számú vegyületből állítjuk elő a D) reakcióvázlaton bemutatott reakciósorozattal. A reakciókat a fentiekben leírtuk és példákkal szemléltetjük. Ezek a reakciók: acetilezés, redukálás, kondenzálás, redukálás és utolsó lépésként cink-acetáttal való reagáltatás.

Az E) reakcióvázlat két további találmány szerinti vegyület, azaz a 4'-demetil-4-O-(3-azido-4,6-O-etilidén-2-fluor- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin és a 4'-demetil-4-O-(3-amino-4,6-O-etilidén-2-fluor- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin előállítását szemlélteti.

Ezeket a vegyületeket az ismert vegyületekből, a 3-azido-2,3-didezoxi-4,6-O-etilidén-2-fluor- β -D-altropiranozidból állítjuk elő a Castillon és munkatársai által a J. Org. Chem., 50., 4913. (1985.) irodalmi helyen leírt módon. A reakciókat a reakcióvázlat tünteti fel és a

példák szemléltetik. A reagáltatást általában a fentiekben leírt módon végezzük, kivéve a 28. számú vegyület redukálását a 30. számú vegyület előállítására céljából.

A 30. számú vegyület előállításához a hidrogénezés katalizátoraként szénre felvitt palládium helyett platina-oxidot használunk. A reakciót általában szobahőmérsékleten, azaz 20–45 °C-on valósítjuk meg, moláris hidrogénfölsleget alkalmazva, savoldószerben, például ecetsav és víz elegyében.

Amint a reakcióvázlaton látható és ahogyan a példák bemutatják, a 28. számú vegyület platina-oxid-katalizátor jelenlétében végzett redukálásakor nemcsak az azidocsoport redukálódik, hanem a benzil-oxi-karbonil-csoportot is eltávolítjuk.

Az F) reakcióvázlat az A) reakcióvázlattal analóg, amely az A) reakcióvázlat 4. számú vegyületének az átalakítását mutatja be 5.a–5.d, 6.a–6.d és 7.a–7.d számú vegyületekké, azzal a különbséggel, hogy az F) reakcióvázlaton a 4. számú vegyületet benzil-2,3-anhidro- α -mannopiranozid-4,6-O-ciklusos acetáttal helyettesítettük, amelyet a Robertson és munkatársai által a J. Chem. Soc., 1935., 1193–1201. irodalmi helyen leírt módon állítottunk elő. A megfelelő 1–10 szénatomos alkil-, fenil-, furil-, és 2-tienil-vegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal előállíthatók.

Az F) reakcióvázlaton szereplő reakciókat ugyanolyan módon valósítjuk meg, mint az A) reakcióvázlaton szereplőket, azzal a különbséggel, hogy a metilézést a D) reakcióvázlattal kapcsolatban leírt módon végezzük. Az ezt követő reakciókat a B) reakcióvázlaton szereplő reakciók szerint valósítjuk meg a fenti módon.

További vegyületeket állíthatunk elő az F) reakcióvázlaton szereplő vegyületekből a B), C) és D) reakcióvázlatokkal kapcsolatban ismertetett eljárásokkal. Ezeket a példák mind szemléltetik.

A fenti módokon előállított vegyületeket az irodalomból ismert eljárásokkal választhatjuk el és tisztíthatjuk, így például extrakcióval, kicsapással, kristályosítással és kromatográfiával, ezek mindegyikét bemutatják a példák számos más módszerrel együtt.

A találmány szerinti vegyületek biológiai aktivitását az alábbi kísérleti eredményekkel szemléltetjük.

A vegyületek tumorelles hatását átültethető P388 leukémiával szemben vizsgáltuk. 5 hetes nőstény CDF₁ egereket intraperitoneálisan beoltottuk 0,4 ml hígított, 10⁶ limfocitás leukémia P388 sejttel tartalmazó ascites folyadékkal. A vizsgálandó vegyületeket egyszeri adag formájában az 1. napon adtuk be intraperitoneálisan, és az állatokat 45 napon át figyeltük. Meghatároztuk a kezelt állat közepes túlélési idejének (MST) a kezelt állatokéhoz viszonyított százalékos növekedését és az eredményt T/C %-ban adjuk meg. Úgy tekintjük, hogy a 125% vagy annál nagyobb T/C értéket mutató vegyületek jelentős tumorelles hatásúak. Az in vivo kísérletek eredményeit az I. táblázatban adjuk meg max. T/C %-ban (egyidejűleg zárójelben feltüntetjük a maximális hatást eredményező adagot) és megadjuk a minimális hatásos adagot (MED) is, amely legalább 125%-os T/C értéket eredményez.

I. táblázat

P388 leukémiával szembeni tumorelles hatás

Vegyület sorszáma	MST max. T/C %-a (adag, mg/kg/nap)	MED (mg/kg/nap)	
5	Etopozid	288 (120)	0,3
	10.a	170 (120)	30
	10.b	152 (60)	10
10	10.c	150 (120)	30
	10.d	135 (120)	120
	11.a	220 (30)	0,3
	11.b	181 (60)	3
	11.c	139 (120)	60
15	11.d	145 (120)	30
	12.	190 (30)	0,3
	13.	160 (120)	10
	14.	176 (10)	0,3
	15.	185 (120)	30
20	22.	160 (120)	10
	23.	170 (120)	30
	24.	180 (60)	1
	29.	133 (30)	30
	30.	152 (30)	30
25			
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			

A találmány tehát módszert nyújt emlősök tumorainak a meggátlására, amely szerint a tumoral rendelkezőnek egy (III) általános képletű vegyület tumorgátló hatású adagját adjuk be. Erre a célra a hatóanyagot szokásos módokon adhatjuk be, példaképpen megemlítjük az intravénás, intramuszkuláris, intratumoros, intraartériás, intralimfatikus, orális beadási módot.

A találmány továbbá egy olyan gyógyászati készítményt nyújt, amely egy (III) általános képletű vegyületet és valamilyen, gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot tartalmaz. A tumorelles hatású készítményt bármilyen, a kívánt beadagolási módnak megfelelő alakban elkészíthetjük. Az ilyen készítmények példái az orális beadásra alkalmas szilárd készítmények, így a tabletták, kapszulák, pirulák, porok és szemcsék, az orális beadásra alkalmas folyékony készítmények, így az oldatok, szuszpenziók, szirupok vagy elixírek és a parenterális beadásra alkalmas készítmények, így a steril oldatok, szuszpenziók vagy emulziók. A készítményeket elkészíthetjük olyan steril szilárd készítmények alakjában is, amelyek közvetlenül beadás előtt oldható fel steril vízben, fiziológias konyhasóoldatban vagy más steril, injektálható közegben.

Egy adott beteg emlős esetében a szakember könnyen meghatározhatja az optimális adagot. A tényleges adag a készítmény formájától, a hatóanyagtól, a beadás módjától és a betegről, valamint a kezelendő betegségtől függ. Sok, a gyógyszer hatását befolyásoló, a szakember által ismert tényezőt kell figyelembe venni, beleértve a beteg korát, testtömegét, nemét, diétáját, a beadás, idejét és módját, a kiválasztás sebességét, a beteg állapotát, gyógyszer-kombinációkat, érzékenységi reakciókat és a betegség súlyosságát.

A találmányt az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákon mutatjuk be.

A kiindulási anyagok előállítása

Benzil-4,6-O-etilidén- α -D-glükopiranozid
(2. számú vegyület)

22 g (0,0815 mól) benzil- α -D-glükopiranozid (1. számú vegyület) és 20 ml acetaldehid 250 ml száraz metilén-kloriddal készített szuszpenziójához 2 csepp tömény kénsavat adunk, és a reakcióelegyet 3 napon át szobahőmérsékleten élénken keverjük. Ezután a reakcióelegyet egymás után vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és magnézium-szulfát fölött megszáritjuk. Az oldószer eltávolítása után az olajszerű maradékot szilikagéloszlopon (Wako gel C-200, 250 g) kromatografáljuk. Az oszlopot kloroformmal, majd kloroform-metanol eleggyel (50:1–25:1) eluáljuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Olajszerű maradékot kapunk, ezt izopropil-éterrel eldörzsöljük, így 19,22 g (80%) cím szerinti vegyületet (2. számú vegyület) kapunk.

Olvadáspont: 110–118 °C.

IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1173, 1160, 1150, 1127.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3) δ 1,37 (3H, d, $J=5,13$ Hz, CH-CH_3), 4,72 (1H, q, $J=5,13$ Hz, CH-CH_3); 4,98 (1H, d, $J=4,03$ Hz, H-1).

Elemzési eredmények $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_6$ összegképletre számítva:

számított: C 60,80%, H 6,80%;

talált: C 60,90%, H 6,92%.

Benzil-2,3-bisz(O-p-toluolszulfonil)-4,6-O-etilidén- α -D-glükopiranozid (3. számú vegyület)

29 g (0,1 mól) 2. számú vegyület és 24,4 g (0,2 mól) 4-dimetil-amino-piridin 300 ml száraz piridinnel készített oldatához hozzáadunk 76 g (0,4 mól) p-toluolszulfonil-kloridot, és a reakcióelegyet 3 napon keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Ezután további 38 g (0,2 mól) p-toluolszulfonil-kloridot adunk hozzá, és az elegyet 4 napon át tovább keverjük. Ezt követően az oldószer nagy részét csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot 1 liter vízbe öntjük és az elegyet 1 liter metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot egymást követően 500 ml 2 n kénsavoldattal, vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölött megszáritjuk. A megszáritott extraktumot vákuumban bepároljuk és az olajszerű maradékot 500 ml éterrel eldörzsöljük. Így 11,9 g cím szerinti (3. számú) vegyületet kapunk. A szűrletet betöményítjük és a koncentrátumot szilikagéloszlopon (Wako gel D-200, 300 g) kromatografáljuk. Az oszlopot kloroformmal és kloroform-metanol eleggyel (50:1–10:1) eluáljuk. A 3. számú vegyületet tartalmazó frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk, így újabb 7,7 g 3. számú vegyületet kapunk. Összkitermelés: 19,6 g 3. számú vegyület (32,5%).

Olvadáspont: 140–142 °C.

IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1600, 1366, 1347, 1183, 1178.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,98 (3H, d, $J=5,13$ Hz, CH-CH_3), 2,40 (3H, s, CH_3Ph), 2,44 (3H, s, CH_3Ph), 4,39 (1H, dd,

$J=9,52$ és $3,66$ Hz, H-2), 4,40 (1H, q, $J=5,13$ Hz, CH-CH_3), 4,98 (1H, dd, $J=9,89$ és $9,52$ Hz, H-3), 5,20 (1H, d, $J=3,66$ Hz, H-1).

Elemzési eredmények $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_{10}\text{S}_2$ összegképletre számítva:

számított: C 57,60%, H 5,33, S 10,60%;

talált: C 57,52%, H 5,31%, S 10,60%.

Benzil-2,3-anhidro-4,6-O-etilidén- α -D-allopiranozid (4. számú vegyület)

15,3 g (0,0253 mól) 3. számú vegyület 300 ml etil-acetáttal készített oldatához hozzáadunk 20 ml 28%-os metanolos nátrium-metilát-oldatot (0,1 mól) és az elegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölött megszáritjuk. Ezt követően szárazra pároljuk és a maradékot éter- és n-hexán-elegyben eldörzsöljük. Így 4,31 g cím szerinti (4. számú) vegyületet kapunk. A szűrletet szárazra pároljuk és a maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 40 g) kromatografáljuk. Az oszlopot toluol és etil-acetát 10:1 arányú eleggyel eluáljuk, a kívánt frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Így 1,45 g 4. számú vegyületet kapunk. Összkitermelés: 5,76 g 4. számú vegyületet (82%).

Olvadáspont: 132–134 °C.

IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1170, 1153, 1119, 1055, 1034.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,38 (3H, d, $J=5,13$ Hz, CH-CH_3), 3,37 (1H, d, $J=4,40$ Hz, H-3), 3,46 (1H, dd, $J=4,40$ és $1,10$ Hz, H-2), 4,79 (1H, q, $J=5,13$ Hz, CH-CH_3), 5,04 (1H, d, $J=1,10$ Hz, H-1).

Elemzési eredmények $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$ összegképletre számítva:

számított: C 64,74%, H 6,52%;

talált: C 64,51%, H 6,50%.

Benzil-4,6-O-etilidén- α -D-altropiranozid
(5.a és 32.a számú vegyület)

3,06 g (11 mmól) 4. számú vegyület 100 ml dioxánnal készített oldatához 100 ml n nátrium-hidroxid-oldatot (100 mmól) adunk, és az elegyet 2 napon át keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezután a reakcióelegyet 100 ml térfogatra bepároljuk és a koncentrátumot 300 ml kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölött megszáritjuk. Az oldószer eltávolítása után az olajszerű maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 50 g) kromatografáljuk. Az oszlopot toluol és etil-acetát eleggyel (10:1–1:1) eluáljuk. A kívánt, 1:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluált frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Így 2,53 g (78%) cím szerinti (5. számú) vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 116–118 °C.

IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3450, 3300, 1412, 1132.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,38 (3H, d, $J=5,13$ Hz, CH-CH_3), 4,83 (1H, q, $J=5,13$ Hz, CH-CH_3), 4,81 (1H, br.s, H-1).

Elemzési eredmények $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_6$ összegképletre számítva:

számított: C 60,80%, H 6,80%;

talált: C 60,53%, H 6,81%.

Ezt a vegyületet ugyanúgy állítjuk elő, mint a 32.a számú vegyületet benzil-2,3-anhidro-4,6-O-etilidén- α -D-mannopiranozidból (F) reakcióvázlat, 31. számú vegyület].

Benzil-2,3-di-(O-acetil)-4,6-O-etilidén- α -D-altropiranozid (6.a számú vegyület)

2,5 g (8,4 mmól) 5.a számú vegyület és 250 mg 4-dimetil-amino-piridin 25 ml száraz piridinnel és 10 ml ecetsavanhidriddel készített elegyét 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadunk 10 ml metanolt és az oldatot 30 percen át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően csökkentett nyomáson betöményítjük, és a 100 ml etil-acetáttal felhígított maradékot egymást követően 5%-os kénsavoldattal, vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfát fölötte megszárítjuk. A megszárított extraktumot szárazra pároljuk, és a maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 40 g) kromatografáljuk. Az oszlopot 10:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluáljuk, a kívánt frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Így 2,55 g (80%) cím szerinti (6.a számú) vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 94–96 °C.

IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1746, 1733, 1240, 1221, 1136.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,34 (3H, d, $J=5,13$ Hz, CH-CH_3), 2,05 (3H, s, OCOCH_3), 2,07 (3H, s, OCOCH_3), 4,78 (1H, d, $J=1,10$ Hz, H-1), 4,79 (1H, q, $J=5,13$ Hz, CH-CH_3), 5,09 (1H, dd, $J=2,93$ és 1,10 Hz, H-2), 5,11 (1H, t, $J=2,93$ Hz, H-3).

Elemzési eredmények $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_8$ összegképletre számítva:

számított: C 59,99%, H 6,36%;

talált: C 60,03%, H 6,43%.

2,3-Di(O-acetil)-4,6-O-etilidén-altropiranozid (7.a és 34.a számú vegyület)

1,14 g (3 mmól) 6.a számú vegyület és 1 g 10%-os, aktív szénre felvitt palládium 50 ml ecetsavval és 5 ml etanollal készített elegyét 2 napon át környezeti nyomáson hidrogénezzük. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk és metanollal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékokat szárazra pároljuk, és a maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 40 g) kromatografáljuk. Az oszlopot toluol:etil-acetát eleggyel (10:1–1:1) eluáljuk. A kívánt, 1:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluált frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Így 800 mg (92%) 7.a számú vegyületet kapunk az α - és β -izomer keveréke alakjában.

Olvadáspont: 55 °C körül.

IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1752, 1374, 1229.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,04 (1H, d, $J=5,50$ Hz, H-1 α -izomer), 5,16 (1H, dd, $J=8,80$ és 1,46 Hz, H-1 β -izomer).

Elemzési eredmények $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_8$ összegképletre számítva:

számított: C 49,65%, H 6,25%;

talált: C 49,43%, H 6,46%.

Ez a vegyület azonos az F) reakcióvázlaton szereplő 34.a számú vegyülettel, amelyet ugyanúgy állítottunk elő.

Benzil-2-dezoxi-4,6-O-etilidén-2-fluor- α -D-altropiranozid (5.b számú vegyület)

10 g (0,036 mól) 4. számú vegyület és 25 g (0,32 mól) kálium-hidrogén-fluorid 200 ml etilén-glikollal készített elegyét 45 percen át melegítjük 200 °C hőmérsékleten, keverés közben. Szobahőmérsékletre hűtve a reakcióelegyet 500 ml kloroformmal extraháljuk, az extraktumot vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölötte megszárítjuk. A megszárított extraktumot 200 ml térfogatra betöményítjük. A koncentrátumhoz 19 ml (0,18 mól) acetaldehid-dimetil-acetált és 200 mg p-toluolszulfonsavat adunk és az elegyet 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet egymást követően vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölötte megszárítjuk. Az oldószer eltávolítása után az olajszerű maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 130 g) kromatografáljuk. Az oszlopot 10:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluáljuk, a kívánt első frakció-sorozatot összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Így 3 g (28%) cím szerinti (5.b számú) vegyületet kapunk olajszerű anyag alakjában. A második frakció-sorozatot szárazra párolva 1,03 g (9,6%) benzil-3-dezoxi-4,6-O-etilidén-3-fluor- α -D-glükopiranozidot kapunk.

IR ν_{\max} (folyadék): 3500, 1500, 1460, 1420, 1220, 1160, 1140 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,38 (3H, d, $J=5,13$ Hz, CH-CH_3), 4,22 (1H, dt, $J=6,60$ és 2,93 Hz, H-3), 4,67 (1H, ddd, $J=43,97$, 3,30 és 1,10 Hz, H-2), 4,83 (1H, q, $J=5,13$ Hz, CH-CH_3), 4,95 (1H, d, $J=10,26$ Hz, H-1).

A 32.b számú vegyületet hasonlóképpen állítjuk elő a 31. számú vegyületből.

Benzil-3-O-acetil-2-dezoxi-4,6-O-etilidén-2-fluor- α -D-altropiranozid (6.b számú vegyület)

2,5 g (8,39 mmól) 5.b számú vegyület és 250 mg 4-dimetil-amino-piridin 25 ml száraz piridinnel készített elegyéhez 10 ml ecetsavanhidridet adunk, és az elegyet 30 percen át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyhez 20 ml metanolt adunk, szobahőmérsékleten újabb 30 percen át keverjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot 150 ml etil-acetáttal felhígítjuk, egymást követően 5%-os kénsavoldattal, vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölötte megszárítjuk. A megszárított extraktumot szárazra pároljuk és az olajszerű maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 40 g) kromatografáljuk. Az oszlopot 20:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluáljuk, a kívánt frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Így 2,57 g (90%) cím szerinti (6.b számú) vegyületet kapunk olaj alakjában.

IR ν_{\max} (folyadék): 1750, 1500, 1410, 1380 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,35 (3H, d, $J=5,13$ Hz, CH-CH_3), 2,05 (3H, s, OCOCH_3), 4,75 (1H, ddd, $J=43,23$, 3,3 és 1,10 Hz, H-2), 4,80 (1H, q, $J=5,13$ Hz, CH-CH_3), 4,94 (1H, d, $J=10,99$ Hz, H-1), 5,27 (1H, dt, $J=6,23$ és 3,30 Hz, H-3).

A megfelelő fluorvegyületet hasonlóképpen állítjuk elő a 32.b számú vegyületből.

3-O-Acetil-2-dezoxi-4,6-O-etilidén-2-fluor- α - és β -D-altropiranóz (7.b számú vegyület)

2,5 g (7,35 mmól) 6.b számú vegyület és 2,5 g 10%-os, aktív szénre felvitt palládium 50 ml ecetsavval készített elegyét 24 órán át hidrogénezzük környezeti nyomáson, szobahőmérsékleten. Ezután a katalizátort kiszűrjük, metil-alkohollal mossuk és a szűrletet, valamint a mosófolyadékokat szárazra pároljuk. A maradékot 200 ml kloroformban feloldjuk, az oldatot egymást követően vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölött megszáritjuk. Az oldószer eltávolítása után az olajszerű maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 60 g) kromatografáljuk. Az oszlopot kloroformmal és 50:1 arányú kloroform:metanol eleggyel eluáljuk. Az első, kloroform, metanol eleggyel eluált frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Így 800 mg (32%) visszanyert kiindulási anyagot (6.b számú vegyület) kapunk olajszerű anyag alakjában. A második frakciósortot összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Így 910 mg (49,5%) cím szerinti (7.b számú) vegyületet kapunk olajszerű anyag alakjában.

IR ν_{\max} (folyadék): 3450, 1750, 1420, 1380 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,33 és 1,34 (mindegyik 3H, d, $J=5,13$ Hz, CH-CH_3), 2,15 (6H, s, OCOCH_3), 4,75 és 4,79 (mindegyik 1H, q, $J=5,13$ Hz, CH-CH_3), 4,69 (1H, ddd, $J=43,2, 3,30$ és $1,10$ Hz, H-2, α), 4,57 (1H, ddd, $J=45,43, 3,66$ és $0,73$ Hz, H-2, β), 5,21 (1H, dd, $J=10,63$ és $6,23$ Hz, H-1, α), 4,99 (1H, dd, $J=20,52$ és $11,73$ Hz, H-1, β), 5,38 (1H, dd, $J=5,50$ és $3,30$ Hz, H-3, γ), 5,51 (1H, dd, $J=7,33$ és $3,30$ Hz, H-3, β).

A megfelelő 34.b számú vegyületet hasonlóképpen állítjuk elő az előzőekben előállított 3-fluorvegyületből.

Benzil-2-azido-2-dezoxi-4,6-O-etilidén- α -D-altropiranozid (5.c számú vegyület)

11,12 g (0,04 mól) 4. számú vegyület és 26 g (0,4 mól) nátrium-azid 200 ml száraz dimetil-formamiddal készített elegyét két napon át melegítjük keverés közben, 100 °C hőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet 50 ml térfogatra betöményítjük és a koncentrátumot 800 ml kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölött száritjuk. A megszáritott extraktumot szárazra pároljuk, és az olajszerű maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 130 g) kromatografáljuk. Az oszlopot 20:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluáljuk. A kívánt frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Így 10 g (78%) nyers 5.c számú vegyületet kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő acetilezéshez.

IR ν_{\max} (folyadék): 2100 cm^{-1} .

A 32.c számú vegyületet hasonlóképpen állítjuk elő a 31. számú vegyületből.

Benzil-3-O-acetil-2-acido-2-dezoxi-4,6-O-etilidén- α -D-altropiranozid (6.c számú vegyület)

10 g (0,03 mól) nyers 5.c számú vegyület 100 ml, 1 g 4-dimetil- amino-piridint tartalmazó száraz piridinnel készített oldathoz 50 ml ecetsavanhidridet adunk és az ol-

datot 30 percen át szobahőmérsékleten keverjük. Hűtés közben 50 ml metanolt adunk cseppenként az oldathoz, az elegyet 30 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot 500 ml etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot egymást követően 5%-os kénsavoldattal, vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölött megszáritjuk. Az oldószer eltávolítása után az olajszerű maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 100 g) kromatografáljuk. Az oszlopot toluol:etil-acetát eleggyel (50:1–10:1) eluáljuk. A 6.c számú vegyületet tartalmazó frakciókat összegyűjtjük és szilikagéloszlopon négy alkalommal ismételt kromatografáljuk, az eluálást ugyanazzal az oldószerrel végezzük. Az első frakciósortot összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Így 2,16 g (19%) glükózszármazékot kapunk, amely az állás során kikristályosodik.

Olvadáspont: 76–80 °C.

IR ν_{\max} (KBr): 2106, 1747 cm^{-1} .

Elemzési eredmények $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$ összegképletre számítva:

számított: C 56,51%, H 5,30 N 11,63%;

talált: C 56,21%, H 5,83%, N 11,65%.

A második frakciókat ugyanilyen módon összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Így 7,35 g (65%) 6.c számú altrózsármazékot kapunk, amelyet n-hexánbók kristályosítottunk.

Olvadáspont: 56–57 °C.

IR ν_{\max} (KBr): 2109, 1736 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,35 (3H, d, $J=5,1$ Hz, 8-H), 2,03 (3H, a, OCOCH_3), 3,55 (1H, t, $J=10,3$ Hz, 6-Hax), 3,77 (1H, dd, $J=2,9$ és $9,5$ Hz, 4-H), 4,05 (1H, dd, $J=0,7$ és $2,9$ Hz, 2-H), 4,11 (1H, dd, $J=5,1$ és $10,3$ Hz, 6-Heq), 4,20 (1H, ddd, $J=5,5, 9,9$ és $10,3$ Hz, 5-H), 4,46 és 4,74 (2H, mindegyik d, CH_2Ph), 4,78 (1H, q, $J=5,1$ Hz, 7-H), 4,83 (1H, brs, 1-H), 5,07 (1H, t, $J=2,9$ Hz, 3-H).

Elemzési eredmények $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$ összegképletre számítva:

számított: C 56,51%, H 5,30%, N 11,63%;

talált: C 56,12%, H 5,81%, N 11,65%.

A megfelelő 3-azidovegyületet hasonlóképpen eljárva állítjuk elő a 32.c számú vegyületből.

3-O-Acetil-2-azido-2-dezoxi-4,6-O-etilidén- α - és β -D-altropiranóz (7.c számú vegyület)

1,27 g (3,5 mmól) 6.c számú vegyület, 1,88 g (10,6 mmól) N-bróm-szukcinimid és 7 ml propilén-oxid 30 ml szén-tetrakloriddal és 30 ml kloroformmal készített elegyét 1,5 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alkalmazásával. Ezután a reakcióelegyet szárazra pároljuk és a maradékot 40 ml acetonban feloldjuk. Az oldathoz hozzáadjuk 1,76 g (7,6 mmól) higany-cianid 20 ml vízzel készített oldatát, az elegyet egy órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 20 ml térfogatra betöményítjük. A koncentrátumot 100 ml kloroformmal extraháljuk, vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölött megszáritjuk. A megszáritott extraktumot szárazra pároljuk, és az olajszerű maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 50 g) kromatografáljuk. Az oszlo-

pot toluol:etil-acetát eleggyel (10:1–2:1) eluáljuk. A 2:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluált kívánt frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Így 710 mg (67,5%) 7.c számú vegyületet kapunk olajszerű anyag alakjában.

IR ν_{\max} (tiszt): 3300–3500, 2110, 1410, 1220, 1090, 1070 cm^{-1} .

¹H-NMR-spektrum: nem figyelhető meg a benzil-protonoknak megfelelő csúcs.

A megfelelő, 34.c számú 3-azidovegyületet hasonlóképpen eljárva állítjuk elő az előző példában szereplő 3-azidovegyületből.

Benzil-2-dezoxi-4,6-O-etilidén- α -D-altopiranozid (5.d számú vegyület)

5 g (0,132 mól) lítium-alumínium-hidrid 200 ml száraz éterrel készített szuszpenziójához keverés közben, a visszafolyatás hőmérsékletén cseppenként hozzáadjuk 3,17 g (11,4 mmól) 4. számú vegyület 200 ml száraz éterrel készített oldatát, az elegyet 1,5 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt, majd 0 °C-ra lehűtjük. Ezután a reakcióelegyhez egymást követően cseppenként hozzáadjuk 50 ml etil-acetátot, 50 ml vizet és 150 ml 2 n kénsavoldatot. A szerves fázist elválasztjuk és vízzel, majd vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölötte megszáritjuk. A megszáritott extraktumot szárazra pároljuk, és az olajszerű maradékot szilikagéloszlopon 2:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluáljuk. A vékonyréteg-kromatográfiásan figyelt, kívánt frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Így 3,13 g (98%) 5.d számú vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 74–76 °C.

IR ν_{\max} (KBr): 3550, 1165, 1149, 1125, 1100, 1056, 1034, 1026 cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl_3) δ 1,39 (3H, d, J=5,1 Hz, H-8), 4,81 (1H, q, J=5,1 Hz, H-7), 4,95 (1H, d, J=3,8 Hz, H-1).

A 32.d számú vegyületet hasonlóképpen eljárva állítjuk elő a 31. számú vegyületből.

Benzil-3-O-acetil-2-dezoxi-4,6-O-etilidén- α -D-altopiranozid (6.d számú vegyület)

3 g (0,0107 mól) 5.d számú vegyület és 0,3 g 4-(N,N-dimetil-amino)-piridin 60 ml piridinnel és 30 ml ecetsavanhidriddel készített oldatát egy órán át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyhez cseppenként hozzáadjuk 60 ml metanolt és az elegyet szárazra pároljuk. A maradékot 200 ml etil-acetáttal extraháljuk, egymást követően 2 n kénsavoldattal, vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölötte megszáritjuk. Az oldószer eltávolítása után az olajszerű maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 100 g) kromatografáljuk. Az oszlopot toluol:etil-acetát eleggyel (10:1–5:1) eluáljuk. A kívánt frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Így 2,65 g (77%) 6.d számú vegyületet kapunk olajszerű anyag alakjában.

¹H-NMR (CDCl_3) δ 1,35 (3H, d, J=5,1 Hz, 8-H), 1,96 (1H, ddd, J=3,0, 4,3 és 15,4 Hz, 2-Hax), 2,04 (3H, s, OCOCH_3), 2,36 (1H, ddd, J=0,9, 3,0 és 15,4 Hz, 2-Heq), 3,49 (1H, dd, J=3,0 és 9,8 Hz, 4-H), 3,50 (1H, t, J=10,3 Hz, 6-Hax), 4,09 (1H, dd, J=5,1 és 10,3 Hz,

6-Heq), 4,24 (1H, ddd, J=5,1, 9,8 és 10,3 Hz, 5-H), 4,42 és 4,73 (2H, mindegyik d, CH_2Ph), 4,77 (1H, q, J=5,1 Hz, 7-H), 4,90 (1H, d, J=4,3 Hz, 1-H).

A megfelelő 2-O-acetil-3-dezoxi-vegyületet hasonló módon eljárva állítjuk elő a 32.d számú vegyületből.

3-O-Acetil-2-dezoxi-4,6-O-etilidén- α - és - β -D-altopiranozid (7.d számú vegyület)

2,47 g (7,67 mmól) 6.d számú vegyület és 1 g 10%-os, aktív szénre felvitt palládium 50 ml ecetsavval és 10 ml etanollal készített elegyét 20 órán át hidrogénezzük környezeti nyomáson. Ezután a katalizátort kiszűrjük és 2•50 ml metanollal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékokat egyesítjük és szárazra pároljuk. Az olajszerű maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 100 g) kromatografáljuk. Az oszlopot 2:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluáljuk. A frakciókat vékonyréteg-kromatográfiásan figyeljük és a kívánt terméket tartalmazó frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Így 1,32 g (74%) 7.d számú vegyületet kapunk olajszerű anyag alakjában, amely ¹H-NMR-spektruma szerint az α - és β -anomer 1:2 arányú keveréke.

A megfelelő 2-O-acetil-3-dezoxi-vegyületet, azaz a 34.d számú vegyületet hasonlóképpen állítjuk elő az előző példa termékéből.

1. példa

4'-Benzil-oxi-karbonil-4'-demetil-4-O-(2,3-di-O-acetil-4,6-O-etilidén- β -D-altopiranozil)-epipodofillotoxin (9.a számú vegyület)

226 mg (0,4 mmól) 4'-benzil-oxi-karbonil-4'-demetil-epipodofillotoxin (8. számú vegyület) és 232 mg (0,8 mmól) 7.a számú vegyület 20 ml száraz 1,2-di-klór-etánnal készített, hűtött és kevert oldathoz -18 °C-on hozzáadjuk 0,15 ml (1,2 mmól) bór-trifluorid-éterátot és az elegyet 45 percen át -18 °C-on keverjük. Az elegyhez hozzáadjuk 0,3 ml száraz piridint és az elegyet -18 °C-on újabb 10 percen át keverjük. Ezután 100 ml kloroformmal extraháljuk, az extraktumot egymást követően vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölötte megszáritjuk. A száraz extraktumot bepároljuk és a maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 30 g) kromatografáljuk. Az oszlopot 2:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluáljuk. A vékonyréteg-kromatográfiásan figyelt (toluol:etil-acetát=1:1) frakciók közül a kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. A maradékot éterrel eldörzsölve 250 mg (75%) cím szerinti (9.a számú) vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 135–140 °C.

IR ν_{\max} (KBr): 1767, 1600, 1507, 1486, 1234, 1218, 1165, 1132, 1099, 1072, 1038 cm^{-1} .

UV λ_{\max} (MeOH): (e) 292 (3000) nm.

Folyadékromatográfiásan (HPLC) meghatározott tisztaság: 90% (75%-os metanolos puffer, pH=7).

Elemzési eredmények $\text{C}_{43}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{H}_2\text{O}$ összegképletre számítva:

számított: C 60,84%, H 5,22%;
talált: C 60,56% H 5,24%.

2. példa

4'-Demetil-4-O-(2,3-di-O-acetil-4,6-O-etilidén-β-D-altropiranozil)-epipodofillotoxin
(10.a számú vegyület)

220 mg (0,265 mmól) 9.a számú vegyület és 100 mg 10%-os, aktív szénre felvitt palládium 20 ml etanollal és 20 ml acetonnal készített elegyét 1,5 órán át hidrogénezzük környezeti nyomáson. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk és acetonnal mossuk. Ezután a szűrletet és a mosófolyadékokat egyesítjük és szárazra pároljuk. A maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 15 g) kromatografáljuk. Az oszlopot 1:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluáljuk. A vékonyréteg-kromatográfián figyeltek, kívánt frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. A maradékot éterrel eldörzsöljük, így 155 mg (90%) cím szerinti (10.a számú) vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 205–210 °C (bomlás).

IR ν_{\max} (KBr): 3400, 1762, 1610, 1507, 1485, 1373, 1230, 1190, 1113, 1098, 1072, 1039 cm^{-1} .

UV λ_{\max} (MeOH): nm (ε) 235 (sh) (12 000), 285 (2900).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,34 (3H, d, J=5,13 Hz, CH-CH₃), 2,11 (3H, s, OAc), 2,13 (3H, s, OAc), 4,79 (1H, q, J=5,13 Hz, CH-CH₃), 4,97 (1H, d, J=3,30 Hz, AG-H-4), 5,00 (1H, d, J=1,10 Hz, cukor-H-1), 5,02 (1H, dd, J=3,30 és 1,10 Hz, cukor-H-2), 5,29 (1H, t, J=3,30 Hz, cukor-H-3).

Elemzési eredmények C₃₃H₃₆O₁₅ összegképletre számítva:

számított: C 58,93%, H 5,40%;

talált: C 58,70%, H 5,41%.

A 10.a számú vegyület dezacetilezése

4'-Demetil-4-O-(4,5-O-etilidén-β-D-altropiranozil)-epipodofillotoxin (11.a számú vegyület, 4'-demetil-4-O-(3-O-acetil-4,6-O-etilidén-β-D-altropiranozil)-epipodofillotoxin (12. számú vegyület) és 4'-demetil-4-O-(2-O-acetil-4,6-O-etilidén-β-D-altropiranozil)-epipodofillotoxin (13. számú vegyület) előállítására

1,1 g (1,6 mmól) 10.a számú vegyület és 3,52 g (16 mmól) cink-acetát-dihidrát 50 ml etanollal és 50 ml dioxánnal készített elegyét 16 órán át forraljuk keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd az elegyet szárazra pároljuk. A maradékot 1 ml ecetsavat tartalmazó kloroformmal extraháljuk, az extraktumot vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölött megszáritjuk. Az extraktumot szárazra pároljuk és a maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 50 g) kromatografáljuk. Az oszlopot 100:1 arányú kloroform:metanol eleggyel eluáljuk.

Az első reakciósorozatot szárazra párolva 142 mg (9%) kiindulási anyagot (10.a számú vegyület) kapunk. A második frakciósorozatot szárazra párolva 334 mg (32%) 2-O-acetil-származékot (13. számú vegyület) kapunk. A harmadik frakciósorozatot szárazra pároljuk és preparatív folyadékkromatográfia (HPLC) segítségével tisztítjuk, így 77 mg (8%) 3-O-acetil-származékot (12. számú vegyület) kapunk. A negyedik frakciósorozatot összegyűjtjük és szárazra pároljuk, majd a maradékot éterrel eldörzsöljük. Így

145 mg (15%) teljesen dezacetilezett terméket (11. számú vegyület) kapunk.

A 11.a számú vegyület jellemzői:

Olvadáspont: 280 °C (fokozatos bomlás).

5 Folyadékkromatográfián (HPLC) meghatározott tisztaság: >95% (55%-os MeOH-puffer, retenciósi idő: 4,0 perc).

IR ν_{\max} (KBr): 1767, 1730, 1610, 1518, 1507, 1486, 1231, 1164, 1111 cm^{-1} .

10 UV λ_{\max} (MeOH) nm (ε) 238 (sh) (12 000) 285 (4000).

Elemzési eredmények a C₂₉H₃₂O₁₃·1/2H₂O összegképletre számítva:

számított: C 58,29%, H 5,57%;

talált: C 58,50%, H 5,57%.

A 12. számú vegyület jellemzői:

Olvadáspont: 160–165 °C (bomlás).

15 Folyadékkromatográfián (HPLC) meghatározott tisztaság: 90% (55%-os MeOH-puffer, pH: 7, retenciósi idő: 7,7 perc).

IR ν_{\max} (KBr): 3426, 1777, 1754, 1612, 1512, 1505, 1485, 1234, 1117, 1039 cm^{-1} .

UV λ_{\max} (MeOH) nm (ε) 238 (sh) (12 000), 286 (3900).

25 Elemzési eredmények C₃₁H₃₄O₁₄·1/2H₂O összegképletre számítva:

számított: C 58,21%, H 5,52%;

talált: C 58,13%, H 5,76%.

A 13. számú vegyület jellemzői:

30 Olvadáspont: 180–190 °C (bomlás).

Folyadékkromatográfián (HPLC) meghatározott tisztaság: >95% (55%-os MeOH-puffer, retenciósi idő: 6,7 perc).

IR ν_{\max} (KBr): 3470, 1777, 1754, 1613, 1513, 1505, 1484, 1230, 1160, 1090 cm^{-1} .

35 UV λ_{\max} (MeOH) nm (ε) 238 (sh) (12 000), 284 (3900).

Elemzési eredmények C₃₁H₃₄O₁₄·H₂O összegképletre számítva:

40 számított: C 57,40%, H 5,59%;

talált: C 57,86%, H 5,56%.

3. példa

4'-Benzil-oxi-karbonil-4'-demetil-4-O-(3-O-acetil-2-dezoxi-4,6-O-etilidén-2-fluor-β-D-altropiranozil)-epipodofillotoxin
(9.b számú vegyület)

830 mg (1,47 mmól) 4'-benzil-oxi-karbonil-4'-demetil-epipodofillotoxin (8. számú vegyület) és 550 mg (2,2 mmól) 7.b számú vegyület 50 ml száraz 1,2-diklór-etánnal készített elegyéhez hűtés és keverés közben, -18 °C-on hozzáadunk 0,55 ml (4,4 mmól) bór-trifluorid-éterátot, és az elegyet egy órán át keverjük -18 °C hőmérsékleten. Ezután az elegyhez 1 ml piridint adunk és az elegyet 5 percen át -18 °C-on tovább keverjük, majd 100 ml kloroformmal felhígítjuk, egymást követően vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölött megszáritjuk. A megszáritott extraktumot szárazra pároljuk és a mara-

dékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 30 g) kromatografáljuk. Az oszlopot 4:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluáljuk. Az első frakciósorozatot összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Így 27 mg (2,4%) terméket kapunk, amely a cím szerinti vegyület α -izomerje. Ennek a szerkezetét NMR-spektruma alapján határoztuk meg (400 MHz). A második frakciósorozatot összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Így 959 mg (85%) kívánt terméket (9.b számú vegyület) kapunk.

Olvadáspont: körülbelül 145 °C (fokozatos bomlás). Folyadékkromatográfiásan (HPLC) meghatározott tisztaság: 80% (80%-os MeOH-puffer, pH=7).

IR ν_{\max} (KBr): 1772, 1600, 1507, 1486 cm^{-1} .

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 290,5 (3900).

Elemzési eredmények $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{O}_{15}\text{F}$ összegképletre számítva:

számított: C 61,09%, H 5,13%;

talált: C 60,86%, H 5,13%.

A hasonló, 9.c és 9.d számú vegyületet a 7.c, illetve 7.d számú alkohol 8. számú vegyülettel végzett glükózidálásával állítjuk elő.

Az összes megfelelő 3-fluorvegyületet hasonlóképpen eljárva állítjuk elő.

4'-Benzil-oxi-karbonil-4'-demetil-4-O-(3-O-acetil-2-azido-2-dezoxi-4,6-O-etilidén- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin (9.c számú vegyület)

Olvadáspont: 120–130 °C.

Folyadékkromatográfiásan (HPLC) meghatározott tisztaság: 85%.

IR ν_{\max} (KBr): 2109, 1772, 1602, 1507, 1485 cm^{-1} .

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 291 (4100).

Elemzési eredmények $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{15}$ összegképletre számítva:

számított: C 59,31%, H 4,98%, N 5,32%;

talált: C 59,28%, H 5,02%, N 5,33%.

4'-Benzil-oxi-karbonil-4'-demetil-4-O-(3-O-acetil-2-dezoxi- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin (9.d számú vegyület)

Olvadáspont: 150 °C.

Folyadékkromatográfiásan (HPLC) meghatározott tisztaság: 80%.

IR ν_{\max} (KBr): 1772, 1746, 1600, 1485 cm^{-1} .

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 291 (2700).

Elemzési eredmények $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_{15}\cdot\text{H}_2\text{O}$ összegképletre számítva:

számított: C 61,09%, H 5,52%;

talált: C 61,25%, H 5,31%.

A megfelelő 3-azido- és 2-O-acetil-vegyületet hasonlóképpen eljárva állítjuk elő alkalmas kiindulási anyagokból.

4. példa

4'-Demetil-4-O-(3-O-acetil-2-dezoxi-4,6-O-etilidén-2-fluor- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin (10.b számú vegyület)

825 mg (1,077 mmól) 9.b számú vegyület és 100 mg 10%-os, aktív szénre felvitt palládium 50 ml etanollal és 50 ml acetonnal készített elegyét egy órán át hidrogénezzük környezeti nyomáson. Ezután a katalizátort szűrővel eltávolítjuk és metanollal mossuk. A szűrőlet

és a mosófolyadékokat szárazra pároljuk és a maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 60 g) kromatografáljuk. Az oszlopot toluol:etil-acetát eleggyel (3:1-2:1) eluáljuk. A vékonyréteg-kromatográfiásan figyelt, kívánt frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Így 620 mg (91%) cím szerinti (10.b számú) vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 209–212 °C.

IR ν_{\max} (KBr): 1762, 1610, 1484 cm^{-1} .

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 235 (sh) (13 000), 284,5 (4000).

Elemzési eredmények $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_{13}\text{F}$ összegképletre számítva:

számított: C 58,86%, H 5,26%;

talált: C 58,67%, H 5,21%.

A 9.c és 9.d számú vegyület hasonlóképpen végzett hidrogenolízise a 10.c, illetve 10.d számú 4'-fenolt szolgáltatja.

A megfelelő 3-fluorvegyületeket hasonló módon állítjuk elő alkalmas kiindulási anyagokból.

4'-Demetil-4-O-(3-O-acetil-2-azido-2-dezoxi-4,6-O-etilidén- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin (10.c számú vegyület)

Olvadáspont: 150–160 °C.

Folyadékkromatográfiásan (HPLC) meghatározott tisztaság: 95%.

IR ν_{\max} (KBr): 3438, 2107, 1615, 1502 cm^{-1} .

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 238 (sh, 12 800), 285 (4100).

Elemzési eredmények $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_{13}\cdot\frac{1}{4}$ toluol összegképletre:

számított: C 57,96%, H 5,20, N 6,19%;

talált: C 57,67%, H 5,21%, N 6,08%.

4'-Demetil-4-O-(3-O-acetil-2-dezoxi-4,6-O-etilidén- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin (10.d számú vegyület)

Olvadáspont: 185–188 °C.

Folyadékkromatográfiásan (HPLC) meghatározott tisztaság: 95%.

IR ν_{\max} (KBr): 1759, 1610, 1484, 1230, 1217 cm^{-1} .

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 237 (sh, 12,000), 285 (3,900).

Elemzési eredmények $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_{13}$ összegképletre számítva:

számított: C 60,58%, H 5,58%;

talált: C 60,58%, H 5,60%.

A megfelelő 3-azido- és 2-O-acetil-vegyületeket hasonló módon állítjuk elő alkalmas kiindulási anyagokból.

4'-Demetil-4-O-(3-O-acetil-2-amino-2-dezoxi-4,6-O-etilidén- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin-hidroklorid (10.e számú vegyület)

Ezt a vegyületet a 9.c számú vegyület más körülmények (oldószer, reakcióidő stb.) között végzett hidrogénezésével állítjuk elő, mint amilyen körülményeket a 9.c számú vegyület 10.c számú vegyületté történő átalakításakor alkalmaztunk.

900 mg (1,1 mmól) 9.c számú vegyület és 500 mg 10%-os, aktív szénre felvitt palládium 40 ml ecetsavval és 8 ml etanollal készített elegyét 4 órán át hidrogéne-

zünk szobahőmérsékleten és környezeti nyomáson. Ezután a katalizátort szűrővel eltávolítjuk, 2•20 ml metanollal mossuk, a szűrletet és a mosófolyadékokat egyesítjük és szárazra pároljuk. A maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 20 g) kromatografáljuk. Az oszlopot kloroformmal mossuk, majd 25:1 arányú kloroform:metanol eleggyel eluáljuk. A vékonyréteg-kromatográfián vizsgálta, kívánt frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. A maradékot éterrel eldörzsöljük, így 452 mg (63%) mennyiségben kapjuk a cím szerinti vegyület szabad aminját (35. számú vegyület).

Olvadáspont: 245–250 °C (bomlás).

IR ν_{\max} (KBr): 1770, 1740, 1600, 1480, 1230, 1100, 1040 cm^{-1} .

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 285 (4100), 292 (4000).

308 mg (0,5 mmól) szabad amin 5 ml metanolban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz hozzáadunk 1 ml (2,7 mmól) 10%-os metanolos hidrogén-klorid-oldatot, hogy tiszta oldatot kapjunk. Az oldatot 100 ml éterrel felhígítjuk, a keletkező szilárd anyagot szűrővel összegyűjtjük, éterrel mossuk, így 300 mg (92%) cím szerinti (10.e számú) vegyületet kapunk.

Olvadáspont: körülbelül 215 °C (bomlás).

IR ν_{\max} (KBr): 1750, 1610, 1480, 1230, 1100, 1030 cm^{-1} .

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 285 (3500).

Folyadékkromatográfián (HPLC) meghatározott tisztaság: 95% (60%-os MeOH-puffer, 4,7 perc).

MS FAB(+), m/z 630 (M+1)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ 5,42 (1H, d, J=1,83 Hz, H-1), 3,66 (1H, m, H-2), 5,50 (1H, t, J=2,93 Hz, H-3), 5,00 (1H, q, J=5,13 Hz, H-7), 1,36 (1H, d, J=5,13 Hz, H-8), 2,20 (3H, s, OAc).

5. példa

4'-Demetil-4-O-(2-dezoxi-4,6-O-etilidén-2-fluor- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin (11.b számú vegyület)

520 mg (0,8 mmól) 10.b számú vegyület és 530 mg (2,4 mmól) cink-acetát-dihidrát 100 ml metanollal készített elegyét 16 órán át forraljuk keverés közben, visszafolyatós hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot 100 ml, 0,4 ml ecetsavat tartalmazó kloroformmal extraháljuk, az extraktumot vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölért megszáritjuk. Az oldószer eltávolítása után a maradékot szilikagéloszlopon kromatografáljuk. Az oszlopot 100:1 arányú kloroform:metanol eleggyel eluáljuk és a vékonyréteg-kromatográfián figyelt, kívánt frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. A maradékot éterrel eldörzsölve 468 mg (79%) 11.b számú vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 277–279 °C (bomlás).

IR ν_{\max} (KBr): 1764, 1610, 1484 cm^{-1} .

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 235 (sh) (14 000), 284 (4300).

Elemzési eredmények C₂₉H₃₁O₁₂F összegképletre számítva:

számított: C 58,98%, H 5,29%;

talált: C 58,98%, H 5,30%.

A 10.c és 10.d számú vegyületek dezacetilezésével 11.c, illetve 11.d számú vegyületet kapunk.

A megfelelő 3-fluorvegyületet hasonló módon állítjuk elő alkalmas kiindulási anyagokból.

5 4'-Demetil-4-O-(2-azido-2-dezoxi-4,6-O-etilidén- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin (11.c számú vegyület)

Olvadáspont: 283–285 °C.

Folyadékkromatográfián (HPLC) meghatározott tisztaság: 95%.

IR ν_{\max} (KBr): 3438, 2107, 1767, 1615, 1517 cm^{-1} .

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 238 (sh, 12 000), 286 (4000).

Elemzési eredmények C₂₉H₃₁N₃O₁₂•Et₂O összegképletre számítva:

számított: C 57,63%, H 6,01%, N 6,11%;

talált: C 57,21%, H 5,89%, N 6,08%.

4'-Demetil-4-O-(2-dezoxi-4,6-O-etilidén- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin (11.d számú vegyület)

Olvadáspont: 288–292 °C.

Folyadékkromatográfián (HPLC) meghatározott tisztaság: 95%.

IR ν_{\max} (KBr): 3300, 1762, 1610, 1484 cm^{-1} .

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 237 (sh, 12 000), 286 (4000), 291 (3900).

Elemzési eredmények C₂₉H₃₂O₁₂ összegképletre számítva:

számított: C 60,83%, H 5,63%;

talált: C 60,76%, H 5,76%.

30 A megfelelő 3-azidovegyületet és a 2-dezoxi-epimeret hasonló módon állítjuk elő alkalmas kiindulási anyagokból.

6. példa

35 4'-Demetil-O-(2-amino-2-dezoxi-4,6-O-etilidén- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin (14. számú vegyület)

203 mg (0,33 mmól) 11.c számú vegyület és 200 mg 10%-os aktív szénre felvitt palládium 15 ml ecetsavval és 5 ml etanollal készített elegyét 4 órán át hidrogénezzük környezeti nyomáson. Ezután a katalizátort szűrővel eltávolítjuk és 50 ml metanollal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékokat egyesítjük és szárazra pároljuk. A maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 20 g) kromatografáljuk. Az oszlopot kloroform:metanol eleggyel (50:1–25:1) eluáljuk. A kívánt, 25:1 arányú kloroform:metanol eleggyel eluált frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Éterrel eldörzsölve 98 mg (50,5%) 14. számú vegyületet kapunk szabad amin alakjában.

Olvadáspont: 285–288 °C (bomlás).

Folyadékkromatográfián (HPLC) meghatározott tisztaság: 95%.

IR ν_{\max} (KBr): 3380, 1765, 1610, 1461, 1230, 1137, 1089, 1034 cm^{-1} .

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 238 (sh, 13 000), 285 (4200).

Elemzési eredmények C₂₉H₃₃NO₁₂ összegképletre számítva:

számított: C 59,28%, H 5,66%, N 2,38%;

talált: C 59,10%, H 5,87%, N 2,24%.

60 mg (0,1 mmól) szabad amint feloldunk 4 ml dió-xánban, az oldathoz hozzáadunk 0,1 ml (0,27 mmól) 10%-os metanolos hidrogén-klorid-oldatot és az elegyet 30 °C alatt 2 ml térfogatra bepároljuk. A koncentrátumot liofilizálva 62 mg (100%) mennyiségben kapjuk a 14. számú vegyület hidrogén-kloridját.

IR ν_{\max} (KBr): 1770, 1610, 1507, 1458 cm^{-1} .

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 238 (11 000), 285 (3700).

A megfelelő 3-amino-3-dezoxi-vegyületet hasonló módon állítjuk elő.

7. példa

Dinátrium-4'-demetil-4-O-(2-dezoxi-4,6-O-etilidén-2-fluor- β -D-altropiranozil)-epipodofilotoxin-4'-dezoxi-4'-foszfát (15. számú vegyület)

118 mg (0,2 mmól) 11.b számú vegyület és 0,52 ml (3 mmól) N,N-diizopropil-etil-amin 10 ml száraz acetonitrilrel készített oldatához hűtés és keverés közben, 5 °C hőmérsékleten hozzáadjuk 122 mg (0,8 mmól) foszfor-oxi-klorid 0,5 ml száraz acetonitrilrel készített oldatát és az elegyet 10 percen át 5 °C hőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyhez 1 ml vizet adunk és az elegyet 30 °C alatti hőmérsékleten 2 ml térfogatra betöményítjük. A koncentrátumot 10 ml, 300 mg nátrium-hidrogén-karbonátot tartalmazó vízben feloldjuk és az oldatot 30 ml éterral mossuk. A vizes fázist 50 ml preparatív PAK-C₁₈ (Waters) töltetet tartalmazó oszlop-ra visszük. Az oszlopot vízzel mossuk, majd egymást követően 20%-os és 30%-os metanollal eluáljuk. A kívánt, 20%-os metanollal eluált frakciókat összegyűjtjük és 5 ml térfogatra betöményítjük, majd liofilizáljuk. Így 50 mg 15. számú vegyületet kapunk. A 20%-os és 30%-os metanollal eluált nyers frakciókat összegyűjtjük, 10 ml térfogatra betöményítjük és liofilizáljuk. Így 50 mg nyersterméket kapunk, amelyet preparatív folyadékkromatográfia (HPLC) segítségével újra tisztítjuk, így 17 mg 15. számú vegyületet kapunk. A 15. számú vegyület összkitermelése 67 mg (49%).

Olvadáspont: 190–195 °C (bomlás).

Folyadékkromatográfiásan (HPLC) meghatározott tisztasága: >95%.

IR ν_{\max} (KBr): 1772, 1600, 1506, 1486, 1235 cm^{-1} .

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 289,5 (3500).

A megfelelő 3-fluorvegyületet hasonló módon állítjuk elő.

8. példa

Benzil-4,6-O-etilidén- α -D-altropiranozil (5.a számú vegyület) benzil-2,3-di-O-metil-4,6-O-etilidén- α -D-altropiranozil (16. számú vegyület), benzil-4,6-O-etilidén-2-O-metil- α -D-altropiranozil (17. számú vegyület) és benzil-4,6-O-etilidén-3-O-metil- α -D-altropiranozil (18. számú vegyület) O-metilézése

2,23 g (7,5 mmól) benzil-4,6-O-etilidén- α -D-altropiranozil (5.a számú vegyület) 15 ml dimetil-szulfóxiddal készített oldatához 360 mg (7,5 mmól) 50%-os, olajos nátrium-hidroxidot adunk, és az elegyet 30 percen át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyhez 10 ml metil-jodidot adunk és az elegyet további 30

percen keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 150 ml kloroformmal extraháljuk, egymást követően vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölélt megszáritjuk. A megszáritott extraktumot szárazra pároljuk és az olajszerű maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 50 g) kromatografáljuk. Az oszlopot toluol:etil-acetát eleggyel (5:1–2:1) eluáljuk. Az első, 5:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluált frakciósorozatot összegyűjtjük és szárazra pároljuk, így 920 mg (38%) 16. számú vegyületet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ 3,4 és 5,55 (mindegyik 3H, s, OCH₃), 4,79 (1H, br-s, H-1).

A második, 5:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluált frakciósorozatot összegyűjtjük és szárazra pároljuk, így 250 mg (10%) 17. számú vegyületet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ 3,42 (3H, s, OCH₃), 4,89 (1H, br-s, H-1).

A harmadik, 2:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluált frakciósorozatot szintén összegyűjtjük és szárazra pároljuk, így 780 mg (33,5%) 18. számú vegyületet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ 3,55 (3H, s, OCH₃), 4,71 (1H, br-s, H-1).

Az utolsó, 2:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluált frakciósorozatot összegyűjtjük és szárazra pároljuk, így 400 mg (18%) kiindulási anyagként alkalmazott 5.a számú vegyületet kapunk.

9. példa

2,3-Di-O-metil-4,6-O-etilidén-D-altropiranozil (19. számú vegyület)

920 mg (2,84 mmól) 16. számú vegyület és 500 mg 10%-os, aktív szénre felvitt palládium 10 ml ecetsavval és 2 ml etanollal készített elegyét 20 órán át hidrogénezzük szobahőmérsékleten, környezeti nyomáson. Ezután a katalizátort szűrővel eltávolítjuk és két alkalommal 20 ml metanollal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékokat egyesítjük és az elegyet szárazra pároljuk. Az olajszerű maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 30 g) kromatografáljuk. Az oszlopot 2:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluáljuk. A vékonyréteg-kromatográfiásan vizsgált, kívánt frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk, így 650 mg (98%) cím szerinti (19. számú) vegyületet kapunk olajszerű anyag alakjában, amely az α - és β -anomerek keverékéből áll, ahogyan ezt NMR-spektruma igazolja (400 MHz).

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ 3,53 és 3,54 (mindegyik 3H, s, az α -anomer OCH₃-csoportja), 3,45 és 3,61 (mindegyik 3H, s, a β -anomer OCH₃- csoportja), 4,99 (1H, br-s, H-1 α), 5,00 (1H, br-s, H-1 β).

10. példa

3-O-Acetil-4,6-O-etilidén-2-O-metil-D-altropiranozil (20. számú vegyület)

250 mg (0,8 mmól) 17. számú vegyület és 25 mg N,N-dimetil-amino-piridin 5 ml száraz piridinnel készített oldatához 2,5 ml ecetsavanhidridet adunk és az elegyet 30 percen át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután az elegyhez 5 ml metanolt adunk és az oldatot

szárazra pároljuk. A maradékot 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, egymást követően 2 n kénsavoldattal, vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölött megszáritjuk. Az extraktumot szárazra pároljuk és az olajszerű maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 15 g) kromatografáljuk. Az oszlopot 5:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluáljuk és a vékonyréteg-kromatográfiásan vizsgálta, kívánt frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk, így 290 mg (>100%) 3-O-acetilezett vegyületet kapunk olajszerű anyag alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3) δ 2,03 (3H, s, OCOCH_3), 3,48 (3H, s, OCH_3), 4,84 (1H, br-s, H-1).

280 mg (0,795 mmól) 3-O-acetil-vegyület és 280 mg 10%-os, aktív szénre felvitt palládium 5 ml ecetsavval és 1 ml etanollal készített elegyét 3 napon át hidrogénezzük szobahőmérsékleten, környezeti nyomáson. Ezután a katalizátort szűrővel eltávolítjuk és két alkalommal 10 ml metanollal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékokat egyesítjük és az oldatot szárazra pároljuk. Az olajszerű maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 20 g) kromatografáljuk. Az oszlopot toluol:etil-acetát eleggyel (5:1-2:1) eluáljuk. A 2:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluált, kívánt frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Így 160 mg (77%) cím szerinti (20. számú) vegyületet kapunk olajszerű anyag alakjában. A $^1\text{H-NMR}$ -spektrum (400 MHz) azt mutatja, hogy a termék az α - és β -anomerek keverékéből áll.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3) δ 4,95 (1H, d, $J=1,3$ Hz, H-1 H-1 α), 5,09 (1H, br-s, H-1 β), 5,33 (1H, t, $J=3,3$ Hz, H-3 β), 5,47 (1H, t, $J=3,3$ Hz, H-3 α).

11. példa

2-O-Acetil-4,6-O-etilidén-3-O-metil-D-altropiranoz (21. számú vegyület)

A 21. számú vegyületet, a 2-O-acetil-származékot ugyanúgy állítjuk elő, mint a 20. számú vegyületet, a 3-O-acetil-származékot. 780 mg (2,5 mmól) 18. számú vegyületet ecetsavanhidriddel O-acetilezve 860 mg (98%) közbelső terméket, azaz benzil-2-O-acetil-altropiranozidot kapunk olajszerű anyag alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3) δ 2,09 (3H, s, OCOCH_3), 3,57 (3H, s, OCH_3), 4,71 (1H, br-s, H-1), 5,18 (dd, $J=3,00$ és $0,85$ Hz, H-2).

850 mg (2,4 mmól) fenti 2-O-acetil-vegyületet 500 mg 10%-os, aktív szénre felvitt palládium jelenlétében, ecetsav és etanol elegyében hidrogénezzük, így 580 mg (92%) 21. számú vegyületet kapunk olajszerű anyag alakjában, amely NMR-spektruma alapján (400 MHz) az α - és β -anomer keverékéből áll.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3) δ 4,92 (1H, br-s, H-1 α), 5,03 (1H, dd, $J=3,9$ és $1,3$ Hz, H-2 α), 5,16 (1H, br-s, H-1 β), 5,04 (1H, dd, $J=4,7$ és $1,7$ Hz, H-2 β).

12. példa

4'-Demetil-4-O-(2,3-di-O-metil-4,6-O-etilidén- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin (22. számú vegyület)

320 mg (0,6 mmól) 4'-demetil-4'-benzil-oxi-karbonil-epipodofillotoxin (8. számú vegyület) és 170 mg

(0,726 mmól) 19. számú vegyület 20 ml száraz 1,2-diklór-etánnal készített oldathoz keverés és hűtés közben, -18 °C hőmérsékleten 0,25 ml (2 mmól) bór-trifluorid-éterátot adunk és az elegyet 30 percen keresztül -18 °C-on keverjük. Ezután az elegyhez 0,25 ml piritint adunk és 5 percen át ugyanazon a hőmérsékleten keverjük. Ezt követően az elegyet 100 ml kloroformmal extraháljuk, egymást követően vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölött megszáritjuk. Az oldószer eltávolítása után a maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 20 g) kromatografáljuk. Az oszlopot 3:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluáljuk, a vékonyréteg-kromatográfiásan vizsgálta, kívánt frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. A maradékot éter és n-hexán elegyével eldörzsölve 145 mg (32%) mennyiségben kapjuk a 22. számú vegyület 4'-O-benzil-oxi-karbonil-származékát.

Olvadáspont: 125 – 132 °C (bomlás).

IR ν_{max} (KBr): 1772, 1602, 1484, 1235, 1109, 1044 cm^{-1} .

UV λ_{max} (MeOH) nm (ϵ) 292 (4700).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,49 és 3,51 (mindegyik 3H, s, OCH_3), 4,94 (1H, d, $J=0,36$ Hz, H-1'').

135 mg (0,18 mmól) fenti O-benzil-oxi-karbonil-származék és 50 mg 10%-os, aktív szénre felvitt palládium 10 ml etanollal és 10 ml acetonnal készített elegyét 5 percen át hidrogénezzük szobahőmérsékleten, környezeti nyomáson. Ezután a katalizátort szűrővel eltávolítjuk, kétszer 10 ml acetonnal mossuk, a szűrletet és a mosófolyadékokat egyesítjük és az oldatot szárazra pároljuk. A maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 15 g) kromatografáljuk. Az oszlopot 2:1 arányú toluol:etil-acetát eleggyel eluáljuk. A vékonyréteg-kromatográfiásan vizsgálta (toluol:etil-acetát=1:1), kívánt frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. A maradékot éterrel eldörzsölve 76 mg (68,5%) cím szerinti (22. számú) vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 140 – 150 °C (bomlás).

IR ν_{max} (KBr): 1774, 1751, 1616, 1485, 1230, 1111, 1040 cm^{-1} .

UV λ_{max} (MeOH) nm (ϵ) 237 (sh 10 000), 284 (3300).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,94 (1H, d, $J=0,85$ Hz, H-1''), 3,37 (1H, dd, $J=3,42$ és $0,85$ Hz, H-2''), 4,71 (1H, q, $J=5,13$ Hz, H-7''), 1,37 (3H, d, $J=5,13$ Hz, H-8''), 3,49 és 3,50 (mindegyik 3H, s, OCH_3).

Elemzési eredmények $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_{13} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ összegképre számítva:

számított: C 56,23% H 6,25%;

talált: C 56,39%, H 6,61%.

13. példa

4'-Demetil-4-O-(4,6-O-etilidén-2-O-metil- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin (23. számú vegyület)

A 8. számú vegyületet a 20. számú vegyülettel glükózidáljuk, majd debenzil-oxi-karbonilezzük a 22. számú vegyület előállításához hasonlóan. Így a 8. számú vegyületet 150 mg (0,57 mmól) 20. számú vegyülettel

glükózidálva 230 mg (59%) glükózidált terméket kapunk por alakjában.

Olvadáspont: 132–134 °C (bomlás).

IR ν_{\max} (KBr): 1772, 1602, 1485, 1235, 1109, 1040 cm^{-1} .

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 291 (4300).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,91 (1H, d, $J=0,85$ Hz, H-1"), 3,35 (1H, dd, $J=3,84$ és 1,28 Hz, H-2"), 5,34 (1H, dd, $J=3,42$ és 2,66 Hz, H-3"), 4,76 (1H, q, $J=5,13$ Hz, H-7"), 1,34 (3H, d, $J=5,13$ Hz, H-8"), 3,51 (3H, s, OCH_3), 2,12 (3H, s, OAc).

220 mg (0,8 mmól) fenti, glükózidált terméket 10%-os, aktív szénre felvitt palládium jelenlétében hidrogénezve 210 mg (körülbelül 100%) mennyiségben kapjuk a 23. számú vegyület 3"-O-acetil-származékát.

Olvadáspont: 140–150 °C (bomlás).

IR ν_{\max} (KBr): 1779, 1751, 1617, 1486, 1232, 1110, 1037 cm^{-1} .

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 237 (sh, 13 000), 284 (3900).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,91 (1H, d, $J=0,86$ Hz, H-1"), 3,35 (1H, dd, $J=3,42$ és 0,86 Hz, H-2"), 5,34 (1H, t, $J=3,42$ Hz, H-3"), 4,75 (1H, q, $J=5,13$ Hz, H-7"), 1,34 (3H, d, $J=5,13$ Hz, H-8"), 3,51 (3H, s, OMe), 2,12 (3H, s, OAc).

200 mg (0,3 mmól) fenti 3"-O-acetil-vegyület és 660 mg (3 mmól) cink-acetát-dihidrát 30 ml száraz metanolal készített elegyét 6 órán át forraljuk keverés közben, visszafolyató hűtő alatt, majd az elegyet szárazra pároljuk. A maradékot 100 ml, 0,5 ml ecetsavat tartalmazó kloroformmal extraháljuk, vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölött megszáritjuk. A megszáritott extraktumot szárazra pároljuk és a maradékot szilikagéloszlopon (Kieselgel 60, 20 g) kromatografáljuk. Az oszlopot 100:1 arányú kloroform:metanol eleggyel eluáljuk, a kívánt frakciókat összegyűjtjük és szárazra pároljuk. A maradékot éterrel eldörzsölve 94 mg (52%) cím szerinti (23. számú) vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 173–180 °C (bomlás).

IR ν_{\max} (KBr): 3445, 1772, 1615, 1518, 1507, 1485, 1286, 1190, 1116, 1037 cm^{-1} .

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 237 (sh, 12 000), 284 (3800).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,03 (1H, d, $J=1,10$ Hz, H-1"), 3,89 (1H, dd, $J=3,66$ és 1,10 Hz, H-2"), 4,16 (1H, t, $J=3,30$ Hz, H-3"), 4,82 (1H, q, $J=5,13$ Hz, H-7"), 1,36 (3H, d, $J=5,13$ Hz, H-8"), 3,50 (3H, s, OCH_3).

Elemzési eredmények $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_{13} \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ összegképletre számítva:

számított: C 60,35%, H 6,55%;

talált: C 60,33%, H 6,60%.

4'-Demetil-4-O-(4,6-O-etilidén-3-O-metil- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin (24. számú vegyület)

A fenti módon eljárva, a 8. számú vegyület 21. számú vegyülettel végzett glükózidálásával, majd hidrogenolízisével és dezacetilezésével állítjuk elő a 24. számú vegyületet.

(1) Ennek a glükózidálásnak az esetében mind az α -, mind a β -glükózidot külön izolálhatjuk. Így 801 mg (1,5 mmól) 8. számú vegyület 530 mg (2 mmól) 21.

számú vegyülettel végzett glükózidálásakor az α - és β -anomer nyers elegyét kapjuk, ezt szilikagéloszlopon végzett kromatografálással (3:1 arányú toluol:etil-acetát elegy) választjuk szét, így 400 mg (34%) β -D-altropiranozil-származékot és 570 mg (49%) α -anomert kapunk. Ezeknek a vegyületeknek a spektrográfiai adatai az alábbiak.

Glükózidált termék (β -anomer):

olvadáspont: 130–135 °C (bomlás),

IR ν_{\max} (KBr): 1772, 1602, 1485, 1235, 1108, 1042 cm^{-1} ,

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 291 (4100),

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,03 (1H, d, $J=1,28$ Hz, H-1"), 5,05 (1H, dd, $J=3,42$ és 1,28 Hz, H-2").

Glükózidált termék (α -anomer):

olvadáspont: 130–135 °C (bomlás),

IR ν_{\max} (KBr): 1772, 1742, 1602, 1484, 1235, 1106, 1039 cm^{-1} ,

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 291 (4200),

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,80 (1H, br-s, H-1"), 5,07 (1H, d, $J=2,56$ Hz, H-2"), 3,61 (1H, t, $J=2,93$ Hz, H-3").

(2) 345 mg (0,44 mmól) fenti β -anomert 10%-os, aktív szénre felvitt palládium jelenlétében, acetone és etanol elegyében, környezeti nyomáson hidrogénezük, így 280 mg (98%) 2"-O-acetil-4'-hidroxi-származékot kapunk színtelen por alakjában.

A 2"-O-acetil-4'-hidroxi-származék jellemzői:

olvadáspont: körülbelül 150 °C (bomlás),

IR ν_{\max} (KBr): 1779, 1751, 1617, 1486, 1229, 1111, 1039 cm^{-1} ,

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 237 (sh, 13 000), 285 (3900),

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,03 (1H, d, $J=1,46$ Hz, H-1"), 5,05 (1H, dd, $J=3,30$ és 1,46 Hz, H-2"), 3,64 (1H, t, $J=3,66$ Hz, H-3").

(3) 270 mg (0,42 mmól) fenti 2"-O-acetil-származékot cink-acetát-dihidrátal dezacetilezve 163 mg (59%) 24. számú vegyületet kapunk színtelen por alakjában.

A 24. számú vegyület jellemzői:

Olvadáspont: 205–210 °C (bomlás),

IR ν_{\max} (KBr): 3475, 1772, 1751, 1617, 1485, 1232, 1193, 1162, 1110, 1039 cm^{-1} ,

UV λ_{\max} (MeOH) nm (e) 240 (11 000), 286 (3500).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,00 (1H, d, $J=1,10$ Hz, H-1"), 3,86 (1H, dd, $J=3,66$ és 1,10 Hz, H-2"), 3,74 (1H, t, $J=3,30$ Hz, H-3"), 4,73 (1H, q, $J=4,76$ Hz, H-7"), 1,38 (3H, d, $J=4,76$ Hz, H-8"), 3,53 (3H, s, OMe).

Elemzési eredmények $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_{13}$ összegképletre számítva:

számított: C 59,80%, O 5,68%;

talált: C 59,70%, O 5,82%.

14. példa

3-Azido-2,3-didezoxi-4,6-O-etilidén-2-fluor- α -D-altropiranozil (27. számú vegyület)

420 mg (1,09 mmól) benzil-3-azido-4,6-O-benzilidén-2,3-didezoxi-2-fluor- α -D-altropiranozilid 5 ml 4:1 arányú etanol:víz eleggyel készített oldatához hozzáadunk 10 mg (0,05 mmól) p-toluolszulfonsavat, ezt az elegyet 5 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt.

Ezután betöményítjük, diklór-metánnal felhígítjuk, vízzel mossuk és nátrium-szulfát fölött megszáritjuk. A szerves fázist betöményítve 380 mg nyers szilárd anyagot kapunk, ezt szilikagéloszlopon végzett kromatografálással (1:1 arányú hexán:etil-acetát elegy) tisztítjuk. Így 274 mg (85%) benzil-3-azido-2,3-didezoxi-2-fluor- α -D-altropiranozidot kapunk, 274 mg (0,92 mmól) fenti diol 4 ml diklór-metánnal készített oldatához keverés közben hozzáadunk 0,3 ml acetaldehid-dimetil-acetált és 10 mg p-toluolszulfonsavat, és az elegyet 6 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakciót vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal leállítjuk, az elegyet vízzel mossuk és nátrium-szulfát fölött megszáritjuk. A szerves fázist betöményítve 289 mg színtelen, olajszerű anyagot kapunk, ezt szilikagéloszlopon végzett kromatografálással (2:1 arányú hexán:etil-acetát elegy) tisztítjuk. Így 250 mg (84%) 4,6-O-etilidén-származékot kapunk.

250 mg (0,77 mmól) 4,6-O-etilidén-származék 8 ml szén-tetrakloriddal készített oldatához hozzáadunk 243 mg NBS-t és az elegyet egy órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alatt, majd betöményítjük. A maradékot 5 ml 4:1 arányú acetón:víz eleggyel felhígítjuk, Hg(CN)₂-t adunk hozzá és az elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A szokásos feldolgozás után a kapott nyerstermékét szilikagéloszlopon kromatografáljuk, így 118 mg cím szerinti (27. számú) vegyületet kapunk tiszta, olajszerű anyag alakjában.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,40–4,56 (2H, m), 4,56–3,23 (7H, m), 1,37 (3H, d, J=5 Hz).

15. példa

4'-Benzil-oxi-karbonil-4'-demetil-4-O-(3-azido-2,3-didezoxi-4,6-O-etilidén-2-fluor- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin (28. számú vegyület)

220 mg (0,41 mmól) 4'-benzil-oxi-karbonil-4'-demetil-epipodofillotoxin (8. számú vegyület) és 118 mg (0,53 mmól) 27. számú vegyület 6 ml diklór-etánnal készített oldatához 104 μ l bór-trifluorid-éterátot (BF₃•Et₂O) adunk -10 °C hőmérsékleten és az elegyet egy órán keresztül -10 – -5 °C-on keverjük. Ezután összekeverjük 0,1 ml trietil-amminnal és újabb egy órán át szobahőmérsékleten keverjük. A szokásos feldolgozás után a kapott nyerstermékét szilikagéloszlopon kromatografáljuk. Így 227 mg (75%) 28. számú vegyületet kapunk színtelen por alakjában.

IR ν_{\max} (KBr): 2114, 1771, 1602 cm⁻¹.

UV λ_{\max} (MeOH) nm (ϵ) 292 (3140).

Elemzési eredmények C₃₇H₃₆N₃O₁₃F•3H₂O összegképletre számítva:

számított: C 55,29%, H 5,27%, N 5,23%;

talált: C 55,33%, H 4,53%, N 5,25%.

16. példa

4'-Demetil-4-O-(3-azido-2,3-didezoxi-4,6-O-etilidén-2-fluor- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin (29. számú vegyület)

87 mg (0,12 mmól) 28. számú vegyület 5 ml 4:1 arányú etanol:etil-acetát eleggyel készített, kevert olda-

tát 20 percen át hidrogénezzük környezeti nyomáson, 10%-os, aktív szénre felvitt palládium-katalizátor jelenlétében, majd a katalizátort kiszűrjük. A szűrletet betöményítve 75 mg nyerstermékét kapunk, amelyet szilikagéloszlopon tisztítunk. Így 53 mg (73%) 29. számú vegyületet kapunk színtelen por alakjában.

Olvadáspont: 132–134 °C.

Folyadékkromatográfiásan (HPLC) meghatározott (SSC-ODS-262, 65%-os MeOH-puffer, pH=7) tisztaság: 80%.

IR ν_{\max} (KBr): 2120, 1777, 1616 cm⁻¹.

UV λ_{\max} (MeOH) nm (ϵ) 240 (sh, 11 960), 285 (3850).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 4,90 (1H, d, J=20,6 Hz, H-1''), 4,80 (1H, q, J=4,8 Hz, 7''-H), 4,44 (1H, dd, J=4 és 47 Hz, 2''-H), 3,65 (1H, t, J=10 Hz, 6''ax-H), 1,40 (3H, d, J=4,8 Hz, 8''-CH₃).

Elemzési eredmények C₂₉H₃₀N₃O₁₁F•1/2H₂O összegképletre számítva:

számított: C 55,77%, H 5,00%, N 6,73%;

talált: C 55,55%, H 5,09%, N 6,25%.

17. példa

4'-Demetil-4-O-(3-amino-2,3-didezoxi-4,6-O-etilidén-2-fluor- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin (30. számú vegyület)

100 mg (0,14 mmól) 28. számú vegyület 10 ml 1:1 arányú ecetsav:víz eleggyel készített szuszpenzióját rázás közben éjszakán át hidrogénezzük PtO₂ jelenlétében, 379 kPa nyomáson. Ezután a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet betöményítjük, így 120 mg nyers, halványsárga színű, olajszerű anyagot kapunk, amelyet szilikagélen tisztítunk. Így 61 mg (77%) 30. számú vegyületet kapunk színtelen por alakjában.

Olvadáspont: 169–172 °C.

Folyadékkromatográfiásan (HPLC) meghatározott tisztaság: 80%.

IR ν_{\max} (KBr): 1775, 1610 cm⁻¹.

UV λ_{\max} (MeOH) nm (ϵ) 237 (sh, 12 050), 285 (3700).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 5,34 (1H, d, J=22,2 Hz, 1''-H), 4,85 (1H, q, J=5,1 Hz, 7''-H), 4,43 (1H, dd, J=3,5 és 47 Hz, 2''-H), 4,10 (1H, dd, J=5,1 és 10,3 Hz, 6''eq-H), 3,93 (1H, dt, J=5 és 10 Hz, 5''-H), 3,66 (1H, m, 4''-H), 3,56 (1H, t, J=10,3 Hz, 6''ax-H), 3,51 (1H, m, 3''-H), 1,24 (3H, d, J=5,1 Hz, 8''-CH₃).

Elemzési eredmények C₂₉H₃₂N₃O₁₁F•3H₂O összegképletre számítva:

számított: C 54,12%, H 5,95%, N 2,18%;

talált: C 54,32%, H 5,21%, N 2,24%.

18. példa

Kapszulázott adagolási egység

Az alábbi anyagokat száraz állapotban összekeverjük és kemény zselatinkapszulákba töltjük, a töltési tömeg 0,345 g.

100 g 4'-demetil-4-O-(3-O-acetil-2-dezoxi-4,6-O-etilidén-2-fluor- β -D-altropiranozil)-epipodofillotoxin,

2,0 g magnézium-sztearát,

30,0 g mikrokristályos cellulóz (Avicel PH 102),
10,5 g keményítő.

Ez a mennyiség 1000 darab, orális beadásra alkalmas kapszula megtöltésére elegendő.

19. példa

Kúpadagolási egység

100 darab, rektális beadásra alkalmas kúp készítésére elegendő anyagot állítunk elő az alábbi alkotórészekből:

154,8 g nehezen morzsálódó, alacsony hidroxiltartalmú zsiradékából álló kúpalapanyag, például Witepsol H-15 (gyártja: Dynamit-Nobel),

12 g 4'-demetil-4-O-(4,6-O-etilidén-β-D-altropiranozil)-epipodofilotoxin.

A zsiradék-alapanyagot 50–60 °C-ra melegítjük, majd mérsékelt keverés közben éppen az olvadáspontja (35 °C) fölé hűtjük. Ezután a hatóanyagot ráhintjük a megolvadt alapanyag felületére úgy, hogy a teljes mennyiséget 15 perc alatt osztjuk el. A keverést egy órán át folytatjuk, majd a keveréket előmelegített kúp-készítő formába öntjük. A formát és a tartalmát ezután hagyjuk 22–26 °C-ra hűlni, majd a kúpokat eltávolítjuk és csomagoljuk. Mindegyik kúp 100 mg tumorellenes szerrel ekvivalens adagot tartalmaz.

20. példa

Orális beadásra alkalmas készítmény

Az alábbi alkotórészeket összekeverve orális beadásra alkalmas folyékony készítményt kapunk, amelynek 5 ml mennyisége 100 mg hatóanyagot tartalmaz.

100 mg 4'-demetil-4-O-(3-O-acetil-4,6-O-etilidén-β-D-altropiranozil)-epipodofilotoxin,

10 mg vízmentes citromsav,

150 mg benzil-alkohol,

400 mg poliszorbát 80 (tisztított),

3,25 g poli(etilén-glikol) 300,

5,12 g abszolút alkohol.

21. példa

Parenterális készítmény

A 18. példa szerinti készítményt 20–50-szeresére hígítjuk 0,9%-os nátrium-kloriddal és 5%-os dextrózzal, így injekciókészítésre, majd lassú intravénás infúzióra alkalmas készítményt kapunk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás a (X) általános képletű vegyületek – ebben a képletben
R³ jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport;
R⁴ és R⁵ közül az egyiknek a jelentése hidroxilcsoport, 1–5 szénatomos alkoxycsoport vagy 1–5 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, a másiknak a jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, 1–5 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, 1–5 szénatomos alkoxycsoport, fluoratom, azidocsoport vagy aminocsoport, vagy R⁴ és R⁵ közül az egyiknek a jelentése fluoratom és a másiknak a jelentése azido- vagy aminocsoport;

R⁶ jelentése hidrogénatom vagy -P(O)(OH)₂-csoport; és gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

– valamely (XI) képletű vegyületet – ahol Me jelentése metilcsoport és Ph jelentése fenilcsoport – bórtrifluorid-éterát jelenlétében egy (XII) általános képletű vegyülettel – ahol R³, R⁴ és R⁵ jelentése egyezik a fent megadottal – reagáltatunk, majd a benzil-oxikarbonil-védőcsoportot eltávolítjuk;

és kívánt esetben

(i) olyan (X) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben R⁴ és R⁵ közül az egyiknek a jelentése hidroxilcsoport és a másiknak a jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, 1–5 szénatomos alkoxycsoport, 1–5 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, fluoratom vagy azidocsoport, R³ és R⁶ jelentése pedig egyezik a tárgyi körben megadottal, egy kapott, R⁴ és R⁵ egyike helyén 1–5 szénatomos alkanoil-oxi-csoportot és a másiknak a helyén az itt megadott szubsztituensek valamelyikét tartalmazó (X) általános képletű vegyületet – ahol R³ és R⁶ jelentése egyezik a tárgyi körben megadottal – valamely cinksóval, előnyösen cink-acetáttal reagáltatunk, és/vagy

(ii) olyan (X) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R⁴ és R⁵ közül az egyiknek a jelentése aminocsoport és a másiknak a jelentése hidroxilcsoport, 1–5 szénatomos alkoxycsoport, 1–5 szénatomos alkanoil-oxi-csoport vagy fluoratom, R³ és R⁶ pedig a tárgyi körben megadott jelentésűek, egy kapott, R⁴ és R⁵ közül az egyiknek a helyén azidocsoportot és a másiknak a helyén az itt megadott szubsztituensek valamelyikét tartalmazó (X) általános képletű vegyületet – ahol R³ és R⁶ a tárgyi körben megadott jelentésűek – katalizátor jelenlétében hidrogénezünk; vagy

(iii) R⁶ helyén -P(O)(OH)₂-csoportot tartalmazó (X) általános képletű vegyület előállítására, egy kapott, R⁶ helyén hidrogénatomot tartalmazó, egyébként a tárgyi körben adott meghatározásnak megfelelő (X) általános képletű vegyületet foszfonilezünk; és/vagy

(iv) egy kapott (X) általános képletű vegyületet valamely gyógyászati szempontból elfogadható sóvá alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4'-demetil-4-O-(4,6-O-etilidén-β-D-altropiranozil)-epipodofilotoxin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4'-demetil-4-O-(3-O-acetil-4,6-O-etilidén-β-D-altropiranozil)-epipodofilotoxin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4'-demetil-4-O-(2-amino-2-dezoxi-4,6-O-etilidén-β-D-altropiranozil)-epipodofilotoxin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4'-demetil-4-O-(2-dezoxi-4,6-O-etilidén-2-fluor-β-D-altropiranozil)-epipodofilotoxin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4'-demetil-4-O-(2,3-di-O-acetil-4,6-O-etilidén-β-D-altropiranozil)-epipodofillotoxin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4'-demetil-4-O-(3-O-acetil-2-azido-2-dezoxi-4,6-O-etilidén-β-D-altropiranozil)-epipodofillotoxin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4'-demetil-4-O-(3-O-acetil-2-dezoxi-4,6-O-etilidén-2-fluor-β-D-altropiranozil)-epipodofillotoxin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 4'-demetil-4-O-(2-azido-2-dezoxi-4,6-O-etilidén-β-D-altropiranozil)-epipodofillotoxin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 4'-demetil-4-O-(2-dezoxi-4,6-O-etilidén-β-D-altropiranozil)-epipodofillotoxin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 4'-demetil-4-O-(4,6-O-etilidén-3-O-metil-β-D-altropiranozil)-epipodofillotoxin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 4'-demetil-4-O-(3-O-acetil-2-amino-2-dezoxi-4,6-O-etilidén-β-D-altropiranozil)-epipodofillotoxin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 4'-demetil-4-O-(2-O-acetil-4,6-O-etilidén-β-D-altropiranozil)-epipodofillotoxin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 4'-demetil-4-O-(4,6-O-etilidén-2-O-metil-β-D-altropiranozil)-epipodo-

fillotoxin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 4'-demetil-4-O-(2,3-di-O-metil-4,6-O-etilidén-β-D-altropiranozil)-epipodofillotoxin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás a dinátrium-4'-demetil-4-O-(2-dezoxi-4,6-O-etilidén-2-fluor-β-D-altropiranozil)-epipodofillotoxin-4'-dezoxi-4'-foszfát előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

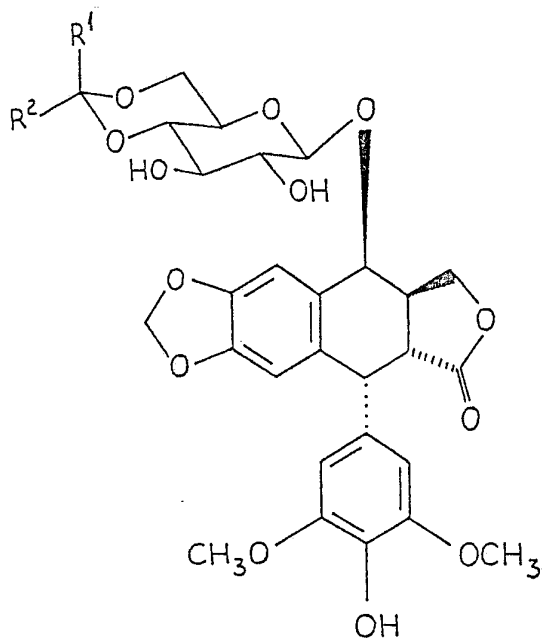
17. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 4'-benzil-oxi-karbonil-4'-demetil-4-O-(3-azido-2-fluor-2,3-didezoxi-4,6-O-etilidén-β-D-altropiranozil)-epipodofillotoxin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

18. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 4'-demetil-4-O-(3-azido-2,3-didezoxi-4,6-O-etilidén-2-fluor-β-D-altropiranozil)-epipodofillotoxin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

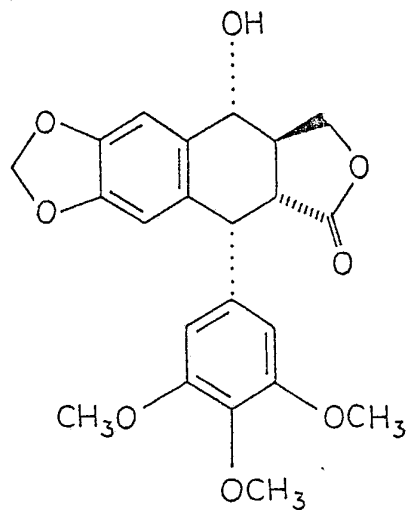
19. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 4'-demetil-4-O-(3-amino-2,3-didezoxi-4,6-O-etilidén-2-fluor-β-D-altropiranozil)-epipodofillotoxin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

20. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4'-demetil-4-O-(3-O-acetil-2-dezoxi-4,6-O-etilidén-2-fluor-β-D-altropiranozil)-epipodofillotoxin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

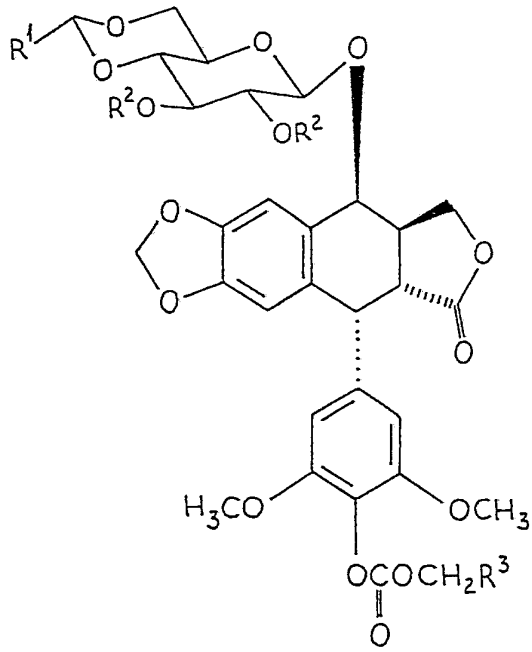
21. Eljárás tumorelleses hatású gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárással előállított (X) általános képletű vegyületet a gyógyszerkészítésben szokásos módon egy vagy több ismert segédanyaggal gyógyászati készítménnyé alakítjuk.



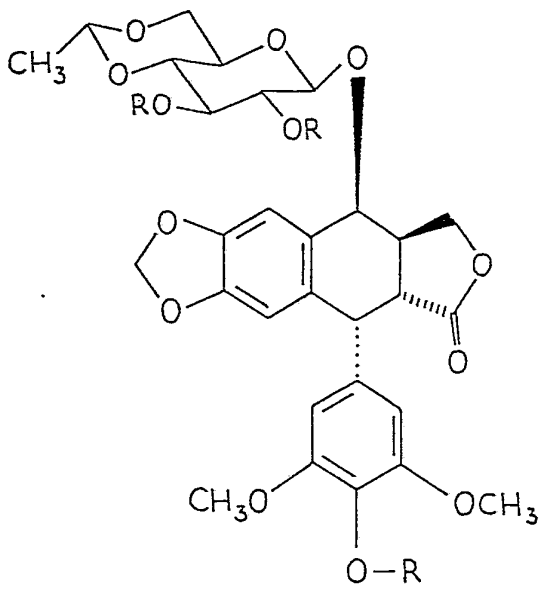
- (I) a: $R^1=H$; $R^2=CH_3$
b: $R^1=H$; $R^2=2/\text{tienil}$



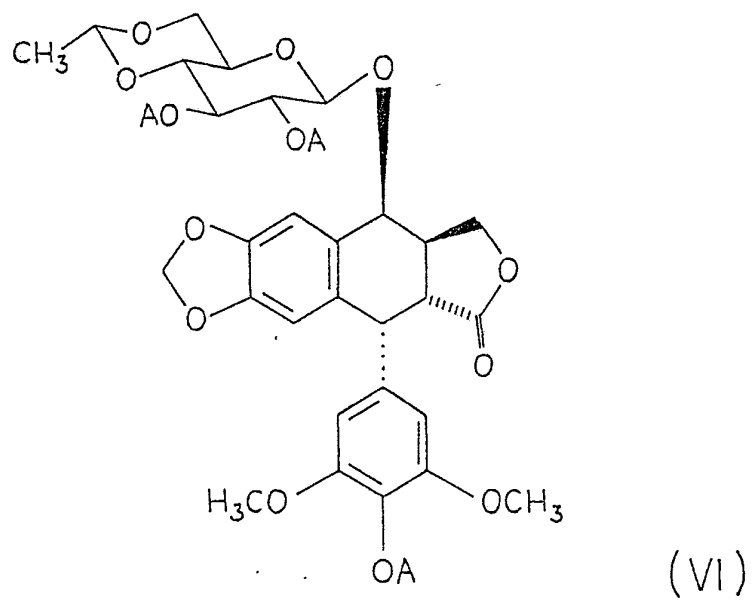
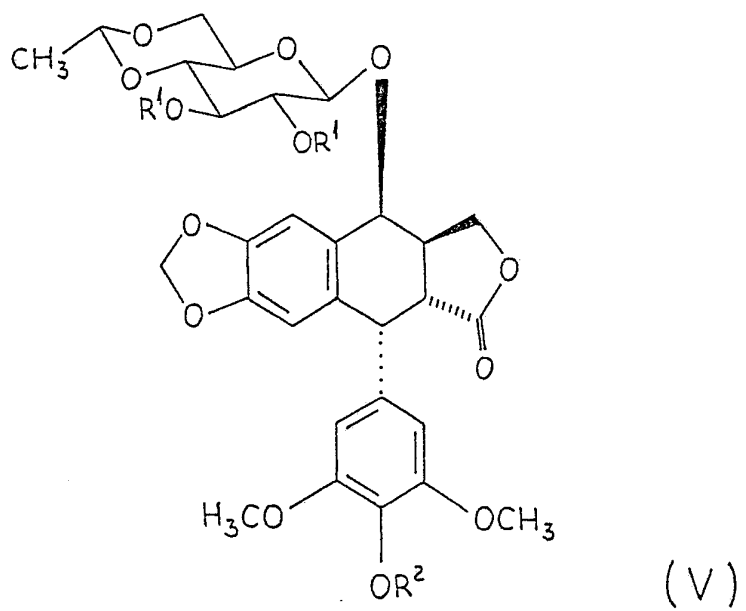
(II)

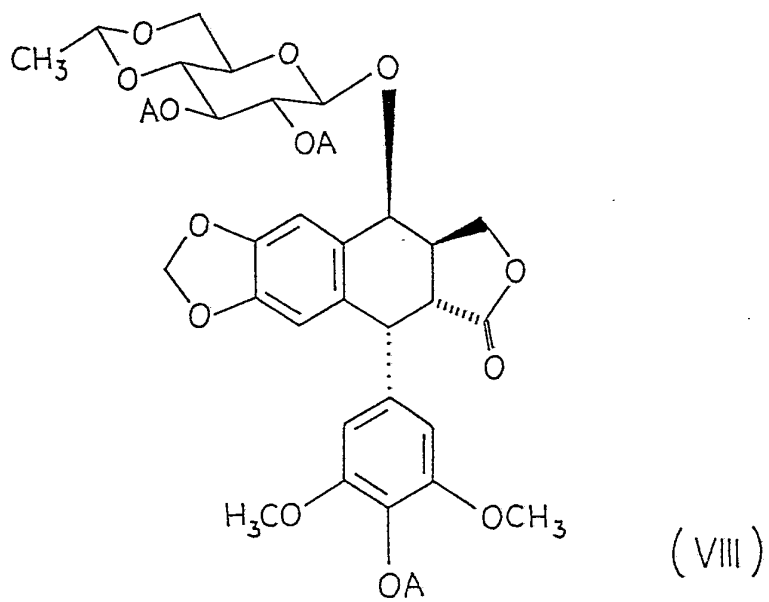
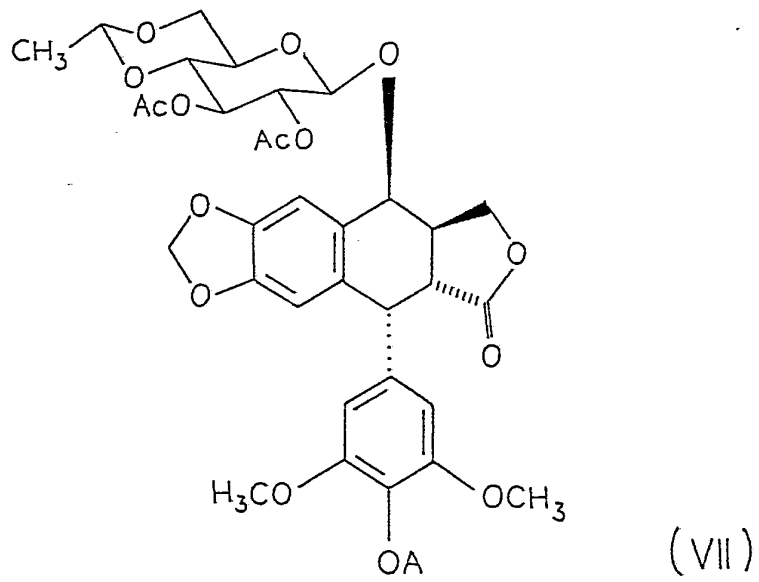


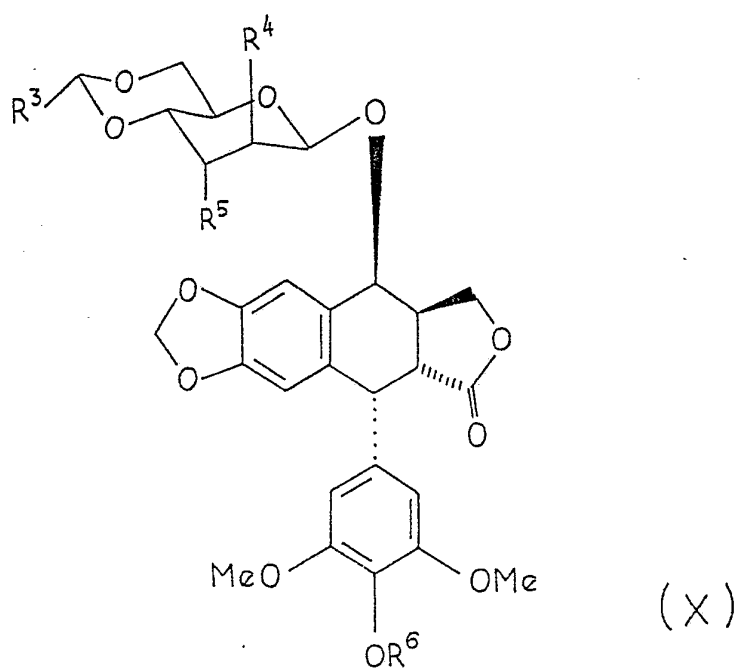
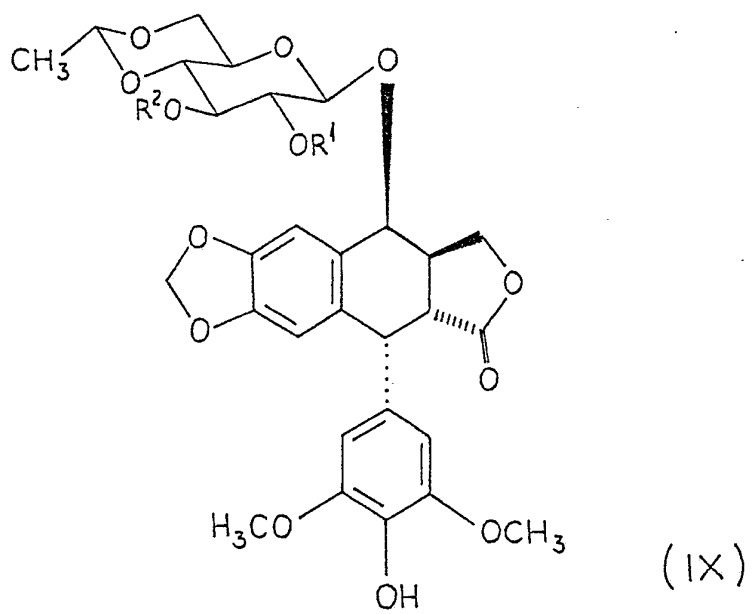
(III)

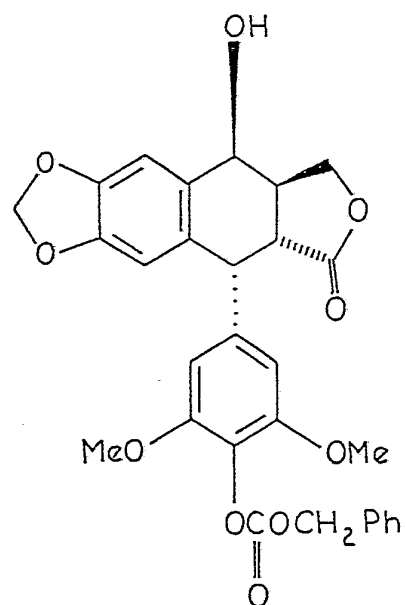


(IV)

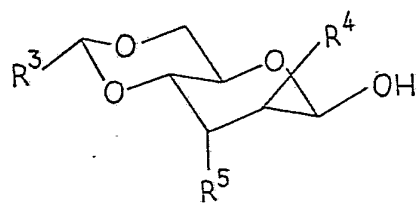






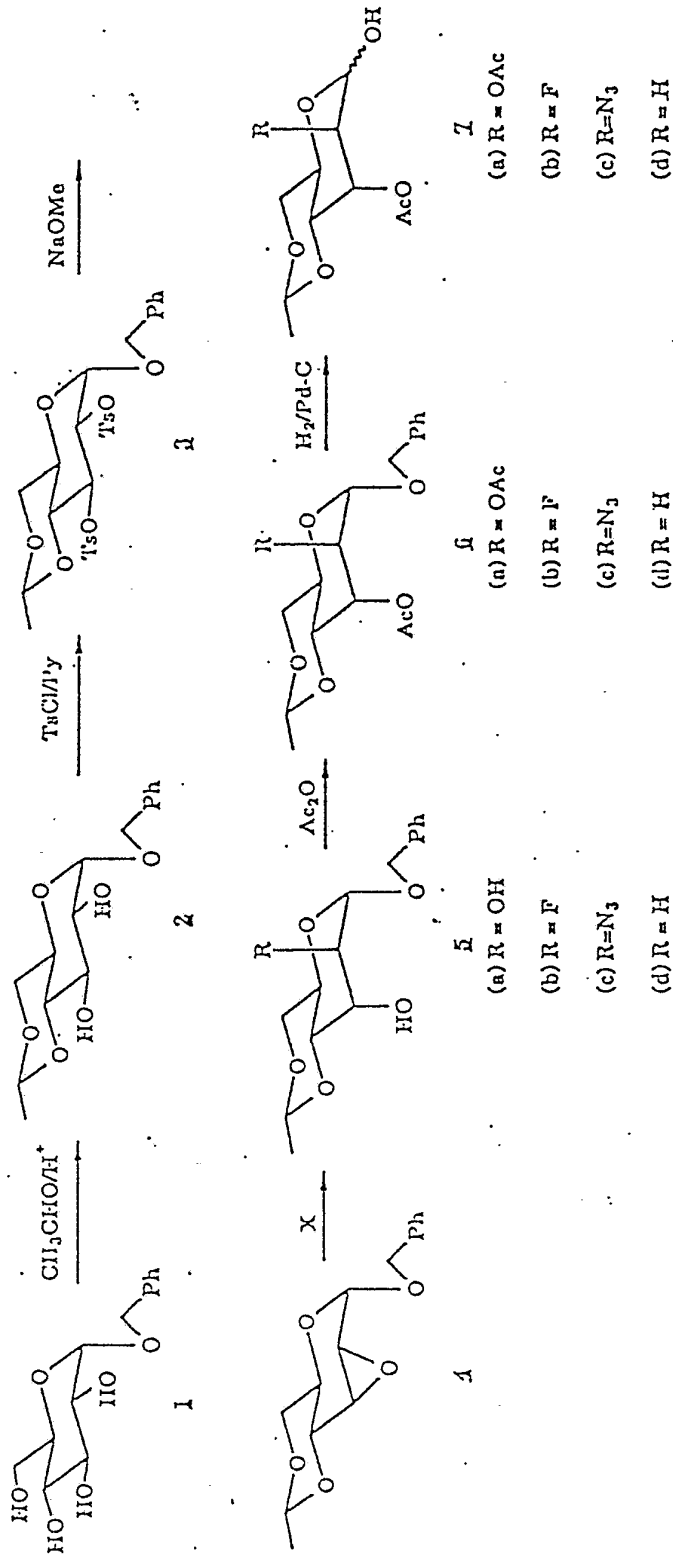


(XI)



(XII)

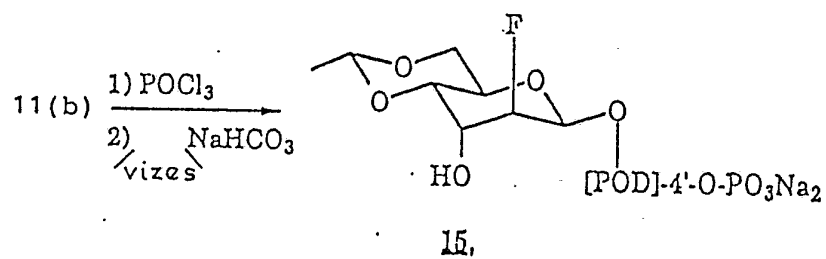
A) reakcióvázlalt



X = (a) $\frac{\text{Vizsg}}{\text{NaOH}/\Delta}$; (b) 1. KHF_2/Δ , 2. $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OMe})_2/\text{H}^+$; (c) NaN_3 , DME/Δ ; (d) LiAlH_4

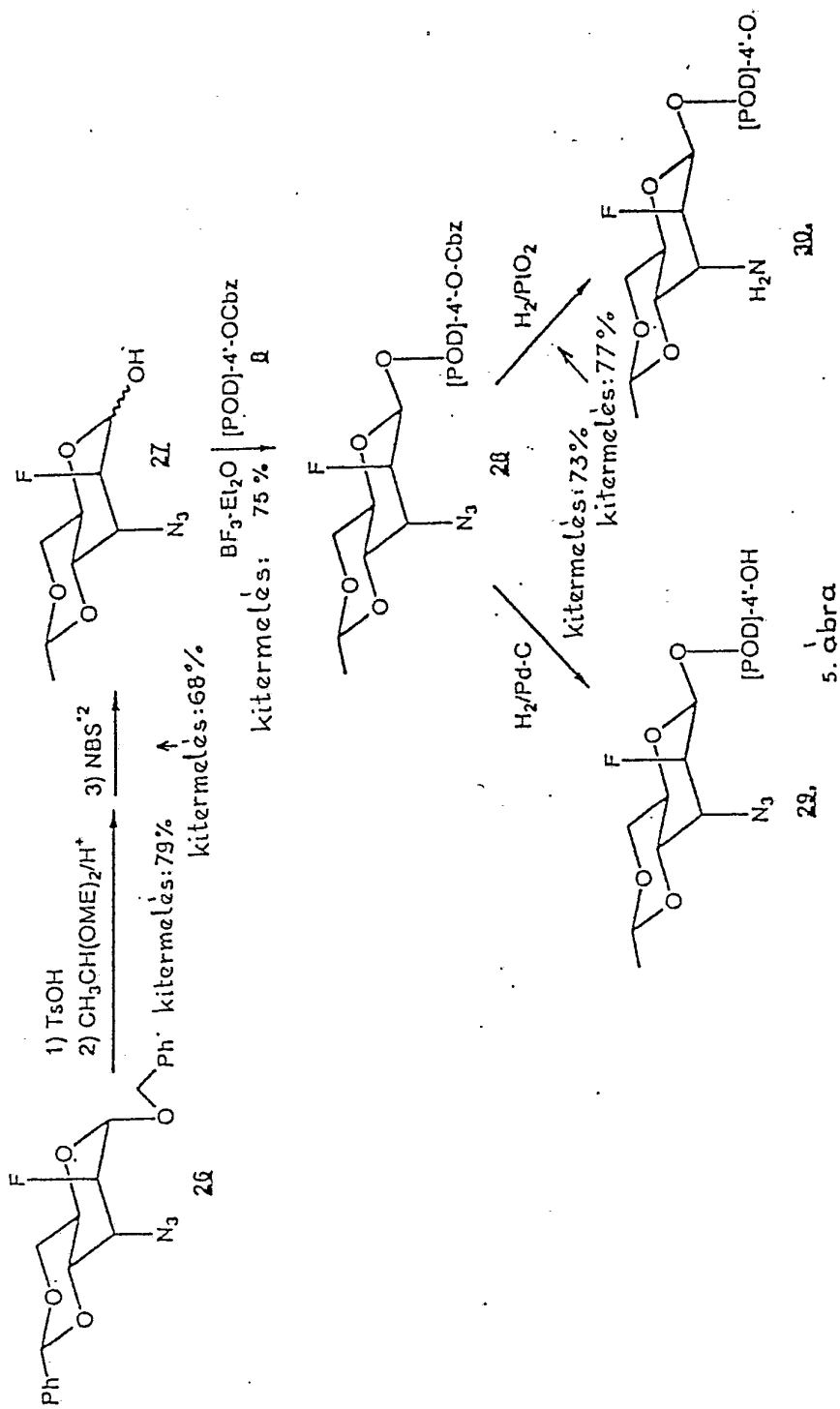
1. dbra

C) reakcióvázlat



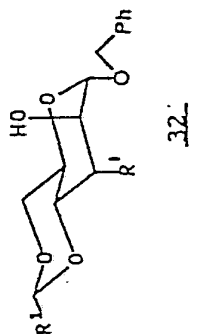
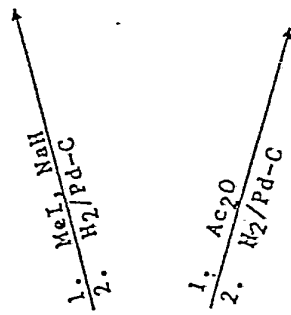
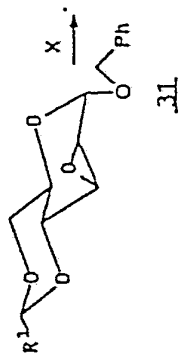
3. ábra

E) reakcióvázlat

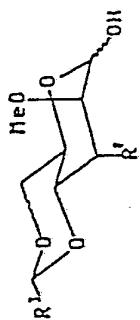


5. ábra

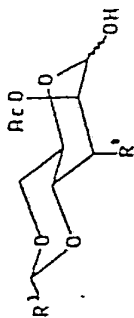
F) reakcióvázlat



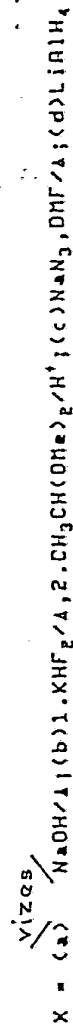
- (a) R' = OH
- (b) R' = F
- (c) R' = N₃
- (d) R' = H



- (a) R' = ONe
- (b) R' = F
- (c) R' = N₃
- (d) R' = H



- (a) R' = ORC
- (b) R' = F
- (c) R' = N₃
- (d) R' = H



6. dbra