

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 931384 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **931384**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D491/22

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **23.09.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.03.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **26.03.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **23.09.1991 PCT/US1991/006888**
Internationell ansökan - International
application

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

28.09.1990 US 589643

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 •SmithKline Beecham Corporation, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, PA 19102,
AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)**

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Fortunak, Joseph Marian, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •Mastrocola, Antonietta Rose, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 •Mellinger, Mark, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 •Wood, Jeffery Lee, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
5 •Burk, Patrick Lee, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Vesiliukoisia kamptotekiinianalogeja, prosesseja ja menetelmiä

Vattenlösliga kamptothecinaloger, processer och förfaranden

Vesiliukoisia kamptotekiinianalogeja, prosesseja ja menetelmiä - Vattenlösliga kamptothecinanaloger, processer och förfaranden

5

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää vesiliukoisten kamptotekiinianalogien valmistamiseksi, mukaanlukien menetelmät niiden välituotteiden valmistamiseksi. Esillä oleva keksintö koskee myös tällä menetelmällä valmistettuja yhdisteitä. Esitetään vesiliukoiset kamptotekiinianalogit, joita voidaan käyttää sellaisille analogeille herkkien kasvainsolujen kasvun inhiboimiseen.

10

15

20

25

30

DNA-säikeiden erottaminen on olennaista soluprosesseille kuten DNA:n replikaatio ja transkriptio. Koska eukaryoottinen DNA on järjestäytynyt kromatiiniin kromosomaalisten proteiinien avulla, päät ovat rajoitetut eivätkä säikeet voi kiertyä auki ilman sellaisten entsyymien apua, jotka muuttavat topologiaa. Topoisomeraasit ovat entsyymejä, jotka kykenevät muuttamaan DNA:n topologiaa eukaryoottisissa soluissa. Tämän funktion takia ne ovat kriittisiä eukaryoottisten solujen proliferaatiolle. Topoisomeraasi I on monomeerinen entsyymi, jonka molekyylipaino on noin 100 000. Entsyymi sitoutuu DNA:han, liittää transientin yksisäikeisen katkoksen, kiertää auki kaksoisheliksi (tai sallii sen tapahtua) ja sitten uudelleensulkee katkoksen ennen DNA-säikeestä erottamista. Aineet, jotka inhiboivat topoisomeraasi I:n toimintaa voivat siten toimia syövän vastaisina aineina häiritsemällä eukaryoottisolujen proliferaatiota.

35

Kamptotekiini on veteen liukenematon, sytotoksiinialkaloidi, jota tuottavat Kiinasta peräisin olevat Camptotheca accuminata -puut ja Intiasta peräisin olevat Nothapodytes foetida -kasvit, jotka tunnetaan myös nimellä Mappia foetida. Kamptotekiini ja sen muutama läheinen yhdiste ovat yhdisteitä, joiden tiedetään inhiboivan topoisomeraasi

I:tä. Kamptotekiinin ja sen lähimpien toposiomeraasi I:tä inhiboivien yhdisteiden ei ole osoitettu olevan sopivia kliiniseen lääkekehitykseen sytotoksisina aineina kliinisen tehokkuuden puutteesta, heikosta vesiliukoisuudesta ja/tai hyväksymättömästä säilytysikästabiilisuudesta johtuen. On siten tarve kasvainten vastaisille aineille, jotka välttävät sellaisten yhdisteiden ei-halutut piirteet.

US-patentissa 4 604 463, julkaistu 5.8.1986, Miyasaka et al., esitetään kamptotekiinijohdannaisia, joissa on aminokarbonyylioksiryhmä tai kloorikarbonyylioksiryhmä missä tahansa A renkaansa 9-, 10- tai 11-asemassa, ja siinä väitetään, että sellaisilla yhdisteillä on kasvaimen vastaista aktiivisuutta, mutta pieni myrkyllisyys. US-patentin 4 604 463 mukaiset kamptotekiinijohdannaiset esitetään siinä valmistetuiksi käsittelemällä kamptotekiinijohdannaisia, jossa on hydroksyyliiryhmä missä tahansa 9-, 10- tai 11-asemassaan, mahdollisesti substituotuna 7-asemasta, fosgeenilla ja mahdollisesti reagoittamalla syntynyt kloorikarbonyylioksijohdannainen amiinin kanssa; tai vaihtoehtoisesti käsittelemällä kamptotekiinijohdannaisia, jossa on hydroksyyliiryhmä missä tahansa 9-, 10- tai 11-asemassaan, mahdollisesti substituotuna 7-asemassa, suoraan karbamiinihapon reaktiivisen funktionaalisen johdannaisen kanssa.

US-patentissa 4 473 692, jukaistu 25.9.1984, Miyasaka et al., US-patentissa 4 454 880, julkaistu 8.10.1985, Miyasaka et al., ja Eurooppalaisessa patenttijulkaisussa 0 074 256 esitetään kamptotekiinijohdannaisia, joilla on osoitettu olevan kasvaimen vastaista aktiivisuutta pienellä myrkyllisyyden määrällä. Näiden dokumenttien yhdisteillä on esitetty olevan tietyt substituentit 5-, 7- ja 10-asemissa. Näissä dokumenteissa esitetään menetelmiä sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, mukaanlukien menetelmät niiden välituotteiden valmistamiseksi. Yhteen sellaiseen menetelmään kuuluu 1,2,6,7-tetrahydrokamptotekiinin valmistaminen kamptotekiinin katalyyttisellä hydrauksella liuottimessa kuten

- etikkahappo, dioksaani-etikkahappo tai dioksaani-suolahappo, jalometallikatalyysaattorin läsnäollessa ilmakehän paineessa. Syntynyt tetrahydrotuote muutetaan 10-nitrokamptotekiiniksi vaivalloisessa, monivaiheisessa sarjassa, johon kuuluu tetrahydrojohdannaisen dehydraus hapetusaineella. Tämä hapetusaine ei liitä hydroksyyli ryhmää kamptotekiini johdannaiseen. Nitrori ryhmä voidaan muuttaa lukuisiksi läheiksi yhdisteiksi käyttämällä tässä yhteydessä kuvattua kemialla. Toinen menetelmä, joka on kuvattu näissä dokumenteissa, koskee 10-hydroksikamptotekiinin valmistusta kamptotekiini-1-oksidin fotolyysillä kaksivaiheisella menetelmässä.
- 10-hydroksikamptotekiinillä on raportoitu olevan farmakologista aktiivisuutta. Japanilaisessa tutkimattomassa patentissa nro 59-5188 (1984) kuvataan menetelmä 10-hydroksikamptotekiinin valmistamiseksi 1,2,6,7-tetrahydrokamptotekiinistä. Jälkimmäisen yhdisteen on kuvattu japanilaisessa patentissa olevan saatavilla hydrogenoimalla kamptotekiinia etikkahapossa tai dioksaani/etikkahapossa tavanomaisessa paineessa ja lämpötilassa platinakatalyysaattorin läsnäollessa. 10-hydroksikamptotekiinin esitetään siinä olevan saatavilla käsittelemällä 1,2,6,7-tetrahydrokamptotekiinia hapetusaineella, joka valitaan joukosta, johon kuuluu lyijytetraasetatti, CAN (cerium(IV) ammoniumnitraatti), Fremyn suola (kaliumnitrosodisulfonaatti, $((KSO_3)_2NO)$, kromihappo tai -anhydridi, dikromaattisuolat, kaliumpermanganaatti ja ferrikloridi.
- Eurooppalaisessa patenttijulkaisussa 0 088 642, julkaistu 14.9.1983, esitetään kamptotekiini-7-karboksamidi ja sen johdannaisia. Yhdisteiden esitetään olevan siinä valmistettuja käsittelemällä kamptotekiini-7-karboksyylihappoa ensin karboksyyli ryhmän aktivoivalla reagenssilla ja sitten ammoniakilla tai vastaavalla amiinilla. Eurooppalaisessa dokumentissa esitetään, että sellaiset yhdisteet ovat käyttö-

kelpoisia välituotteina farmaseuttisten aineiden tai muiden uusien kamptotekiini johdannaisten luokkien valmistamisessa.

Viitteessä Wani et al., J. Med. Chem. 29, 2358-2363
5 (1986), esitetään useiden kamptotekniini johdannaisten arviointia kasvaimen vastaisen aktiivisuuden suhteen, mukaanlukien 9-nitro-20(S)-kamptotekiini, 9-amino-20(S)-kamptotekiini, 9-nitro-10-metoksi-20(S)-kamptotekiini, 9-nitro-10-hydroksi-20(S)-kamptotekiini ja 9-asetamido-10-hydroksi-
10 20(S)-kamptotekiini. Siinä esiteään myös menetelmiä näiden yhdisteiden valmistamiseksi.

Viitteessä Wani et al., J. Med. Chem. 23, 554-560 (1980),
esitetään erilaisten kamptotekniinin analogien synteesi,
15 mukaanlukien yksi analogi, jossa on dietyyliaminoetyylieetteri C-10:ssä.

Viitteessä Wani et al., J. Med. Chem. 30, 1774-1779 (1987),
esitetään erilaisten 11-substituoitujen kamptotekiinianalogien synteesi, mukaanlukien syano, nitro, amino, dimetyyliamino, formylyli, aminometyyli ja hydroksimetyyli. Viitteessä Wani et al. esitetään myös erilaisten yhdisteiden valmistus. 1-aminometyyli analogi esitetään siinä valmistetuksi
20 prosessilla, jossa 11-formylylikamptotekiinin ja 2-aminoisovoihapon liuosta DMF:ssä palautusjäähdytettiin, sen jälkeen konsentroitiin ja lisättiin HCl-vesiliuosta. 11-aminometyyli analogi ja sen hydrokloridisuolan raportoitiin olevan
25 kuitenkin inaktiivinen.

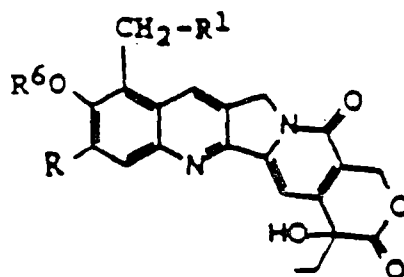
30 Edellä esitetyistä yrityksistä huolimatta on säilynyt tarve tehokkaille kasvaimen vastaisille aineille ja tehokkaille menetelmille niiden valmistamiseksi.

Esillä oleva keksintö tarjoaa uuden prosessin vesiliuokosten kamptotekiinianalogien valmistamiseksi, mukaanlukien
35 menetelmät niiden välituotteiden valmistamiseksi. Tässä esitetyt menetelmät tarjoavat yksin tai yhdessä kaikenkaik-

kisen prosessikaavion, tehokkaat välineet sellaisten yhdisteiden saamiseksi.

Esillä oleva keksintö antaa myös yhdisteitä, jotka on valmistettu edellä olevalla prosessilla ja menetelmiä näiden yhdisteiden käyttämiseksi. Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet täyttävät tarpeen topoisomeraasi I:tä inhiboivista aineista, jotka ovat houkuttelevia kliiniseen lääkekehitykseen sytolyttisina aineina.

Erityisesti esillä oleva keksintö tarjoaa kokonaisprosessin veteenliukenevien kamptotekiinianalogien valmistamiseksi, joilla analogeilla on seuraava kaava (I):



(I)

jossa:

R on vety tai C_{1-6} -alkoksi:

R^1 on $-O-R^2$; $-S-R^3$ tai $-N-(R^4)(R^5)$;

R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 ovat samoja tai erilaisia ja ovat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -hydoksialkyyli, C_{1-6} -dialkyyliamino- C_{2-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliamino- C_{2-6} -alkyyli, C_{2-6} -aminoalkyyli tai 3-7 jäseninen substituoimaton tai substituoitu karbosyklinen rengas, tai kun R^1 on $-N-(R^4)(R^5)$, ryhmät R^4 ja R^5 voivat yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat liittyneenä, muodostaa substituoitua tai substituoimattoman heterosyklisen renkaan, joka voi sisältää lisäheteroaromeja; ja

R^6 on vety; C_{1-6} -substituoimaton tai substituoitu alifaattinen radikaali; tai substituentti yhdessä happiatomin kans-

sa, johon se on liittynyt, muodostaa farmaseuttisesti hyväksyttävän esteriryhmän;

tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

5

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat erityisen käyttökelpoisia kasvaimen vastaisina aineina. Esillä oleva keksintö koskee myös menetelmiä kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttämiseksi.

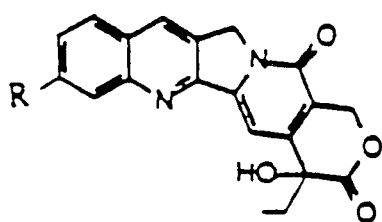
10

Kokonaisprosessi kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on esitetty seuraavassa kaaviossa I. Kaavan (Ia) mukaiset yhdisteet ovat kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 on $-N-(R^4)(R^5)$, ja kumpikaan R^4 tai R^5 ei ole hydroksietyyli. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^4 ja R^5 eivät ole hydroksietyyliä, voidaan valmistaa esimerkiksi yhdisteen, joka on valmistettu kaavion I vaiheessa (2), Mannich-reaktiolla paraformaldehydin ja etanoliamiinin kanssa etikkahapossa.

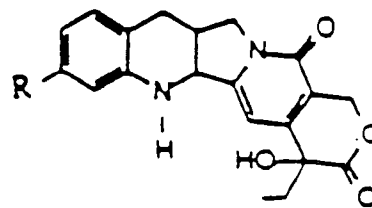
20

Kaavio I havainnollistaa sellaisten yhdisteiden valmistusta, joissa R^6 on vety. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^6 on muu kuin vety, voidaan saada esimerkiksi muodostamalla sopiva eetteri- tai esteriryhmä vaiheen (3) 9-aseman substituentin lisäämisen jälkeen. Menetelmät sellaisten eetteri- tai esteriryhmien muodostamiseksi voidaan valita alan ammattimiehen tuntemista menetelmistä.

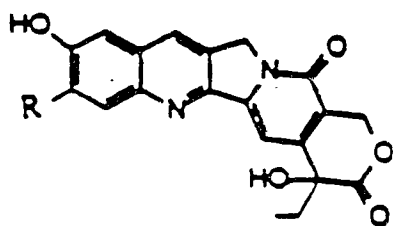
25

Kaavio I

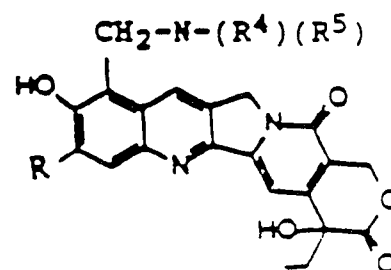
vaihe (1)
hydraus
→



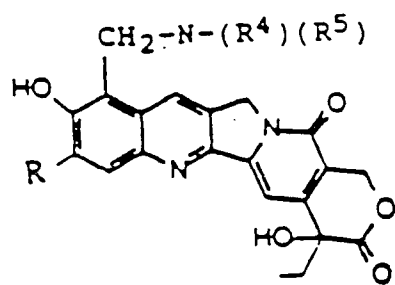
vaihe 2
hapetus
↓



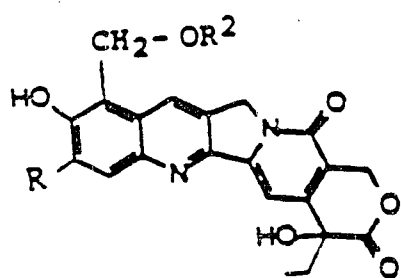
vaihe (3)
 $\text{CH}_2[-\text{N}-(\text{R}^4)(\text{R}^5)]_2$
→



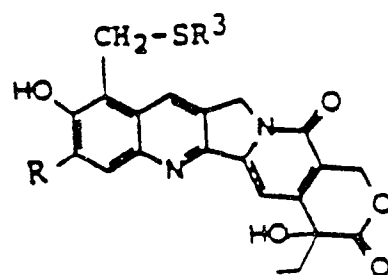
Kaava (Ia)



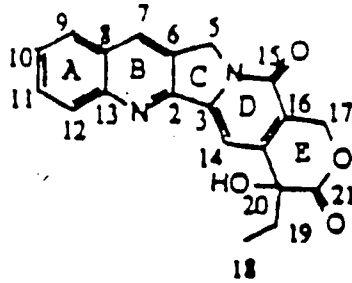
Kaava (Ia)

HO-R²HS-R³

Kaava (I)



Läpi koko selityksen ja patenttivaatimusten, renkaat on merkitty kirjaimilla ja asemat on numeroitu seuraavasti:



Kuten voidaan nähdä kaaviosta I, kokonaisprosessin ensimmäiseen vaiheeseen kuuluu kamptotekiinin tai sen 11-alkoksianalogin muuttaminen 1,2,6,7-tetrahydrokamptotekiiniksi (tämän jälkeen tetrahydrokamptotekiini) tai sen 11-alkoksianalogiksi. 11-alkoksikamptotekiinilähtöaine voidaan tuottaa millä tahansa tunnetulla menetelmällä kuten viitteessä Wani et al., *J. Med. Chem.*, 29, 2358-2363 (1986) kuvatun menetelmän mukaisesti kamptotekiininanalogien syntetisoimiseksi. 11-metoksikamptotekiinin käyttö 11-alkoksikamptotekiininä on edullista esillä olevassa keksinnössä.

Tämän vaiheen kamptotekniinilähtöaine on saatavilla luonnollisesti tuotettuna alkaloidina kuten edellä on kuvattu. Lisäksi menetelmiä kamptotekiinin kokonaissynteysiin on raportoitu. Katso esimerkiksi Hutchinson, *Tetrahdron*, 37, 1047 (1982) ja Sufness ja Cordell, "The Alkaloids. Chemistry and Pharmacology", Brossi, A. ed., Vol. 25, Academic Press, Orlando florida, 73 (1985), katsauksia varten. Yksi reitti kamptotekiinin tuottamiseksi, joka on raseeminen 20-aseman hiilessä on kuvattu artikkelissa Wani et al., *J. Med. Chem.*, 23, 554 (1980). Raseeminen kamptotekiini, joka on saatu artikkelissa Wani et al., puhdistetaan siinä kromatografisesti sitä seuraavan kiteyttämisen tietystä väliaineesta kanssa. Väliaine, jota käytetään artikkelissa Wani et al. kiteyttämiseen, on kuitenkin heikko liuotin kamptotekiinin puhdistamiseen läheisistä alkaloidiepäpuhtauksis-

ta, joten kromatografia on tarpeellinen puhdistusprosessin osa.

5 Joko luonnollista tai synteettisesti tuotettua kamptotekiinia voidaan käyttää lähtöaineena esillä olevan keksinnön mukaisessa menetelmässä.

Mitä tulee 20-asemaan, lähtöaineiden S-isomeerit ovat edullisia.

10

Kamptotekiinin tai 11-alkoksikamptotekiinin lähtöaineen puhdistaminen

Kamptotekiinin tai sen 11-C₁₋₆-alkoksianalogin puhdistaminen seuraavalla menetelmällä antaa erityisen hyviä tuloksia, 15 kun näitä yhdisteitä käytetään lähtöaineina kokonaisprosessissa esillä olevan keksinnön mukaisten vesiliukoisten kamptotekiinianalogien valmistamiseksi. Erityisesti kamptotekiinin tai 11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiinin puhdistusmenetelmä käsittää ensimmäisen vaiheen, jossa saatetaan seos, joka 20 sisältää kamptotekiinia tai 11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiinia, ja niiden epäpuhtauksia, kosketuksiin liuottimen kanssa, jossa mainittu liuotin kykenee erottamaan mainitusta seokseta muut alkaoloidit kuin mainitun kamptotekiinin ja 11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiinin, samoin kuin epäpuhtaudet, jotka 25 kykenevät hidastamaan mainitun kamptotekiinin tai 11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiinin hydrausta vastaaviksi 1,2,6,7-tetrahydroanalogeikseen; ja liuotetaan ainakin osa mainitusta kamptotekiinista tai 11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiinista, tai mainituista epäpuhtauksista tai molemmat; ja toinen vaihe, 30 jossa erotetaan siitä mainittu kamptotekiini tai 11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiini. Kamptotekiini tai 11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiini, joka erotettiin toisessa puhdistusmenetelmän vaiheessa, on edullisesti oleellisesti vapaa epäpuhtauksista, jotka kykenevät hidastamaan kamptotekiinin tai 11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiinin hydrausta vastaaviksi 1,2,6,7-tetrahydroanalogeikseen. Puhdistusmenetelmä voidaan toistaa samalla tai erilaisella liuottimella, jotta kasvatetaan ha-

35

luttaessa lisää kamptotekiinin tai 11-alkoksianalogin puh-
tautta.

- 5 Puhdistuskäsittely on erityisen käyttökelpoinen selllaisten
epäpuhtauksien poistamiseksi, jotka on vaikea eliminoida
keksinnön myöhemmässä kokonaisprosessin vaiheessa. Esimer-
kiksi puhdistamaton kamptotekiini, joka käsittää 85-87 %
w/w kamptotekiinia 9-12 %:n kanssa epäpuhtauksia (HPLC, PAR
(peak area ratios, piikkialuesuhteet)) voidaan puhdistaa
10 esillä olevan menetelmän mukaisesti sisältämään enemmän
kuin 96 % kamptotekiinia (HPLC, PAR). Puhdistettu kamptote-
kiini tai 11-alkoksikamptotekiini voidaan hydrata luotetta-
vammin vastaaviksi tetrahydrotuotteikseen verrattuna puh-
distamattomiin yhdisteisiin, jotka sisältävät epäpuhtauk-
15 sia, jotka hidastavat hydrausta. Tämä on erityisesti totta
kun hydrausprosessia korotetaan. Lisäksi tämä menetelmä
sallii suhteellisten pienten liuotintilavuuksien käytön
samalla kun poistetaan tehokkaasti epäpuhtauksia.
- 20 Liuottimen edulliset määrät, joita käytetään ensimmäisessä
vaiheessa, ovat noin 10 - 35 liuottimen tilavuutta kampto-
tekiinin tai 11-alkoksikamptotekiinin tilavuutta kohti.
Esimerkinomaisiin liuottimiin, joita voidaan käyttää kek-
sinnön mukaisessa puhdistuskäsittelyssä, kuuluu N,N-dime-
25 tyyliformamidi, N-metyylipyrrolidoni, etikkahappo, trifluo-
rietikkahappo, dimetyylisulfoksidi, etikkahapon ja dimetyy-
lisulfoksidin seos, etanolin ja dimetyylisulfoksidin seos
sekä etikkahapon ja suolahapon seos.
- 30 Keksinnön mukaista puhdistusmenetelmää voidaan käyttää joko
luonnollisesti tuotetun tai synteettisen kamptotekiinin
puhdistamiseksi. Liuottimia kuten esimerkinomaiset liuotti-
met edellä käytetään edullisesti. Kamptotekiini, joka saa-
daan Nothapodytes foetida -kasveista, edullisesti puhdiste-
35 taan joko etikkahaposta tai N,N-dimetyyliformamidista, joko
yhdellä puhdistuskäsittelyllä tai erityisesti ensimmäisellä
puhdistusmenetelmällä käyttämällä etikkahappoa, erityisesti

kuumaa etikkahappoa, mitä seuraa mahdollinen toinen puhdistuskäsittely, jossa edullisesti käytetään N,N-dimetyyli-formamidia, erityisesti kuumaa N,N-dimetyyliformamidia. Toinen puhdistuskäsittely saa aikaan saannon lisäkasvun

5 seuraavassa hydrausvaiheessa. On käyttökelpoista Nothapodytes foetidasta lähtöisin olevan kamptotekiinin kanssa lisätä aine, joka absorboi epäpuhtaudet, kuten aktiivihiiltä, puhdistuksen aikana, edullisesti etikkahapolla puhdistettaessa. Kamptotekiinin kanssa, joka on lähtöisin Camp-

10 totheca accuminata -puista, puhdistetaan edullisesti käyttämällä N,N-dimetyyliformamidia, erityisesti kuumaa N,N-dimetyyliformamidia. Toista puhdistuskäsittely, edullisesti kuumasta N,N-dimetyyliformamidista, voidaan käyttää suurentamaan saadun kamptotekiinin puhtautta.

15

Lämpötila, joka käytetään liuottamiseen, on edullisesti 60 °C:sta liuottimen palautusjäähdytyslämpötilaan, ja on edullisimmin noin 100 °C. Jäähdyttämistä liuottamisen jälkeen voidaan käyttää puhdistuksen suurentamiseksi. Kamptotekiini

20 tai 11-alkoksikamptotekiini voidaan esimerkiksi erottaa keksinnön mukaisen menetelmän toisessa vaiheessa sellaisella tekniikalla kuten suodatus.

Tetrahydrokamptotekiinin tai sen 11-alkoksianalogin hydraus

25 Kamptotekiinin hydraus tetrahydrokamptotekiiniksi on kuvattu esimerkiksi japanilaisessa patentissa nro 59-5188, jossa, kuten edellä on selitetty, esitetään hydrausreaktion suorittamisen etikkahapossa tai dioksaani/etikkahapossa tavallisessa paineessa ja lämpötilassa platinakatalysaattorin läsnäollessa. Sellainen menetelmä ei kuitenkaan ole täysin

30 tyydyttävä johtuen siitä tosiasiaista, että hydrattu tuote on reaktiivinen. Siten hydraus jatkuu halutun tetrahydrokamptotekiinituotteen valmistuksen ohi saaden aikaan yli-reagoituneiden tuotteiden muodostumisen. Lisäksi samalla

35 kun supra-atmosfääristen vetypaineiden käyttö, jota ei ole kuvattu edellä mainitussa japanilaisessa patentissa, olisi haluttua siitä näkökulmasta, että halutaan saada nopeampi

reaktio ja/tai suurentunut kamptotekiinin lähtöaineen kon-
versio, on keksitty, että sellaisia paineita ei voida käyt-
tää tehokkaasti sellaisessa prosessissa kuten japanilaisen
patentin prosessi, johtuen lisäkasvusta ylipelkistyneiden
5 tuotteiden muodostumisessa.

Esillä oleva keksintö tarjoaa menetelmän kamptotekiinin tai
sen 11-alkoksianalogin muuttamiseksi tetrahydrokamptotekiini-
niksi tai sen 11-alkoksianalogiksi, joka menetelmä käsittää
10 vaiheen, jossa saatetaan kamptotekiini tai 11-C₁₋₆-alkoksi-
kamptotekiini kosketuksiin vedyn ja hydrogenatiokatalysaat-
torin kanssa hydrauskatalysaattorin hidastimen läsnäolles-
sa, jolloin hidastin valitaan hydrauskatalyyttimyrkyistä.
Tässä käytetty hidastin välittää reaktiota sallien sen men-
15 nä täydelliseski samalla kun minimoidaan tai vältetään yli-
pelkistyneiden tuotteiden muodostuminen. Esillä olevan kek-
sinnön mukaisen menetelmän käyttö tarjoaa oleellisen paran-
nuksen substraatin konversiossa ja reaktion selektiivisyy-
dessä. Tetrahydrotuotteet ovat stabiileja mitä tulee lisä-
20 hydraukaseen reaktio-olosuhteissa, joihin voi kuulua supra-
ilmakehäisten vetypaineiden ja kohotettujen lämpötilojen
käyttö.

Kamptotekiini tai 11-alkoksikamptotekiini, joka on saatu
25 millä tahansa menetelmällä, edullisesti sellaiset yhdis-
teet, jotka on puhdistettu esillä olevan keksinnön mukai-
sella puhdistusmenetelmällä kuten edellä on esitetty, voi-
daan hydrata esillä olevan keksinnön mukaisesti.

Esillä olevan keksinnön mukainen hydrauskatalysaattorin hi-
dastin voidaan valita tekniikan tason tunneista yhdisteis-
tä hydrauskatalysaattoreiden myrkyttämiseksi. Esimerkin-
omaisiin hidastimiin kuuluvat rikkiyhdisteet kuten dimetyy-
lisulfoksidi (DMSO) tai tiofeeni. DMSO:n käyttö katalysaat-
35 torin hidastimena on erityisen edullista. Kun rikkiyhdis-
tettä käytetään hidastimena, se voidaan sisällyttää hyd-

rauskatalyyttiin. Rikitettyt hydrauskatalysaattorit ovat jälkimmäisen esimerkki.

5 Käytettävä katalysaattorin hidastimen määrä voidaan valita siten, että parannus substraatin konversiossa ja/tai selektiivisyydessä saavutetaan suhteessa substraatin konversioon ja/tai selektiivisyyteen, joka saadaan, kun reaktio suoritetaan hidastimen poissaollessa. Hidastimen edulliset määrät ovat noin 0,2 - 5 % hidastimen, kuten DMSO, tilavuutta reaktioväliaineen tilavuutta kohti.

15 Sopivat hydrauskatalyytit voidaan valita tekniikan tasossa tunnetuista hydrauskatalyyteistä. Esimerkinomaisia näistä ovat jalometallikatalyytit, kuten platina, mukaanlukien platinaoksidi (PtO_2), joka voidaan esipelkistää kuten käsittelemällä vedyssä etikkahapossa; palladium tai rhodium.

20 Katalyytit voivat olla kannatettuja materiaalilla kuten hiili tai alumiinioksidi. Kannatettujen katalyyttien käyttö voi sallia vähemmän kokonaismetallin käytön samalla kun säilytetään riittävä hydrausaste, ja on siten edullista. Esimerkinomaisiin sellaisiin katalyytteihin kuuluu platina hiilen pinnalla, esimerkiksi 5 % Pt/C, platina rikitettyllä hiilellä, esimerkiksi 5 % Pt/rikitetty hiili, ja platina 25 alumiinioksidilla, esimerkiksi 5 % Pt/alumiinioksidi. Platina hiilen pinnalla, erityisesti 5 % Pt/C on erityisen edullinen.

30 Käytettävä hydrauskatalysaattorin määrä voidaan valita siten, että se saa aikaan reaktion. Esimerkiksi kun käytetään 5 % Pt/C:tä hydrauskatalyyttinä, sellaisen katalysaattorin määrä, mukaanlukien tuen, joka on noin 20-110 %, erityisesti noin 50 %, painosta suhteessa kamptotekiini- tai 11-alkoksikamptotekiinisubstraatin painoon, on edullinen. 5 %:n 35 määrä Pt/C-katalysaattoria, joka sisältää arviolta 2,5 % platinaa laskettuna lähtöaineen painosta, on erityisen edullinen.

Konversio tetrahydrotuotteiksi voidaan suorittaa esillä olevan keksinnön mukaisesti sopivassa vetypaineessa, kuten käyttämällä atmosfääristä vetypainetta. Supra-atmosfäärisiä vetypaineita käytetään kuitenkin edullisesti. Näissä korke-
 5 ammissa paineissa reaktio etenee nopeammin ja/tai tarjoaa täydellisemmän lähtöaineen kulutuksen samalla kun vältetään yli-pelkistyneiden tuotteiden muodostuminen, siten että ti-
 lavuustehokkuus suuremmalla läpäisykyvyllä voidaan saavut-
 10 taa. Edullisesti voidaan käyttää suurempia vetypaineita kuin noin 35 psi. Vetypaineet noin 50 - 70 psi ovat erityi-
 sen edullisia.

Ilmakehä, joka koostuu oleellisesti vedystä, on edullinen. Esillä olevan menetelmän reaktioväliaine käsittää nestefaas-
 15 sin, joka sisältää liuottimen, johon tuote on liukoinen ja jossa katalysaattori on aktiivinen, ja jonka tilavuus on sellainen, että se sallii tehokkaan väliaineen sekoittami-
 sen ja vetyreagenssin hyvän diffuusion. Esimerkinomainen neste, joka muodostaa nestefaasin, on etikkahappo, jota
 20 edullisesti käytetään määrässä noin 10-30 tilavuutta etikkahappoa kamptotekiinin tai 11-alkoksikamptotekiinin tila-
 vuutta kohti, ollessa edullinen. Voidaan käyttää suurempia määriä kuin 30 tilavuutta etikkahappoa lähtöaineen tila-
 25 vuutta kohti, vaikka nesteväliaineen ylimäärät voivat hi-
 dastaa reaktiota.

Lämpötila, jossa reaktio suoritetaan, on edullisesti huoneenlämpötilasta 90 °C:seen, edullisimmin 40 - 80 °C. Kuumennettaessa reaktio etenee nopeammin ja täydellisemmin
 30 loppuun kuin kun se suoritetaan huoneenlämpötilassa.

Reaktioväliaineen kosketuksiin saattamisen järjestys voidaan valita kuten halutaan.

35 Lähtöaineiden hydraus voi tuottaa vastaavien tuotteidensa neljä stereoisomeeria, jotka eroavat suhteessa niiden vety-
 atomien suhteellisissa asemissa, jotka vetyatomit ovat

liittyneet siltapään hiiliatomeihin, jotka B ja C renkaat jakavat. Minkä tahansa ja kaikkien sellaisten isomeerien tuottaminen kuuluu esillä olevan menetelmän piiriin.

- 5 Esillä oleva keksintö koskee myös uusia 11-C₁₋₆-alkoksi-1,2,6,7-tetrahydrokamptotekiinivälituotteita, jotka on valmistettu tässä. Uudet välituotteet voidaan valmistaa menetelmällä, joka käsittää vaiheen, jossa saatetaan 11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiiniin kosketuksiin vedyn ja hydrauskatalysaattorin kanssa ja edullisesti hydrauskatalysaattorin hidastimen lisäkäyttäminen kuten edellä on kuvattu.

- 15 Tetrahydrotuotteiden eristys voidaan suorittaa sopivalla menetelmällä, esimerkiksi puhdistusmenettelyllä, joka on kuvattu japanilaisessa patentissa 59-5188. Edullinen menetelmä käsittää suodatuksen hydrauskatalysaattorin poistamiseksi, mitä vois seurata välittömästi kokonaisreaktiokaavion toinen vaihe, se on tetrahydrotuotteiden konversio 10-hydroksianalogeiksi, mikä on kuvattu seuraavassa.

- 20 10-hydroksikamptotekiinin tai sen 10-hydroksi-11-alkoksi-analogin hapetus

- Kaavion I kokonaisprosessin toiseen vaiheeseen kuuluu tetrahydrokamptotekiinin tai sen 11-alkoksianalogin konversio 10-hydroksikamptotekiiniksi tai sen 10-hydroksi-11-alkoksi-analogiksi. Tämän vaiheen lähtöaineet ovat edullisesti saatavilla edellä kuvatun esillä olevan menetelmän hydrausmenetelmällä.

- 30 Tetrahydrokamptotekiinin konversio 10-hydroksikamptotekiiniksi on kuvattu japanilaisessa patentissa 59-5188, jossa kuten edellä on keskusteltu, esitetään hapetusaineen käyttö, joka hapetusaine valitaan joukosta, johon kuuluu lyijy-tetra-asetatti, CAN (cerium(IV)ammoniumnitraatti), Fremyn suola (kaliumnitrosodisulfonaatti, ((KSO₃)₂NO), kromihappo
35 tai -anhydridi, dikromaattisuolat, kaliumpermanganaatti ja ferrikloridi. Japanilaisessa patentissa esitetään, että

tähän käsittelyyn käytettyihin liuottimiin kuuluvat etikkahappo, metanoli, etanoli, kloroformi, pyridiini, bentseeni, metyleenikloridi, dioksaani, THF, vesi ja trifluori-etikkahappo, ja niiden seokset. Japanilaisen patentin menetelmän on kuitenkin havaittu olevan epäedullinen siinä, että hapetus ei ole kovin selektiivinen muodostaen 10-hydroksikamptotekiinin lisäksi oleellisen määrän ei-haluttua kamptotekiinia, jotka täytyy erottaa lopullisesta tuotteesta. 10-hydroksikamptotekiinituote on itsessään myös reaktiivinen ja pyrkii tuhoutumaan japanilaisen patentin mukaisen menetelmän aikana. Lisäksi hapetusaineen, kuten lyijytetra-asetatti, käyttö voi aiheuttaa lopullisen tuotteen raskasmetallikontaminaation.

Esillä oleva menetelmä tarjoaa menetelmän tetrahydrokamptotekiinin tai sen 11-C₁₋₆-alkoksianalogin hapettamiseksi 10-hydroksikamptotekiiniksi tai sen 10-hydroksi-11-alkoksianalogiksi, joka menetelmä käsittää vaiheet, jossa saatetaan tetrahydrokamptotekiini tai 11-C₁₋₆-alkoksitetrahydrokamptotekiini kosketuksiin hapetusaineen kanssa nestemäisessä reaktioväliaineessa, jossa (a) nestemäinen reaktioväliaine käsittää nesteen, joka valitaan siten, että ainakin osa muodostuvasta 10-hydroksikamptotekiini- tai 10-hydroksi-11-alkoksikamptotekiinituotteesta saostuu mainitun reaktion aikana, sillä poikkeuksella, että kun käytetään tetrahydrokamptotekiinia lähtöaineena ja jäljempänä esitettyä hapetusainetta (b) ei käytetä, neste, jota käytetään nestemäisenä reaktioväliaineena (a) ei koostu metanolista; ja/tai (b) hapetusaine on kaliumpersulfaatti, jodibentseeni, jodosobentseenin esteri, natriumperjodaatti tai kaliumperjodaatti. Kun tetrahydrokamptotekiinia käytetään lähtöaineena ja hapetusainetta (b) ei käytetä, nestemäinen reaktioväliaine (a) edellä ei edullisesti koostu mistään seuraavista: metanoli, etanoli, kloroformi, bentseeni, metyleenikloridi, dioksaani tai vesi, yksinään.

Edellä kohdassa (a) kuvatun nestemäisen reaktioväliaineen käyttö on edullista siinä, että 10-hydroksi- ja 10-hydroksi-11-alkoksikamptotekiinituotteet saostuvat ja ovat siten oleellisesti eristettyjä, jolloin minimoidaan tai eliminoidaan haluttujen tuotteiden lisäreaktiot. Sellaista väliainetta käytettäessä kamptotekiinin tai 11-alkoksikamptotekiinin muodostuminen ei-haluttuna sivutuotteena voidaan minimoida tai välttää. Lisäksi muiden kuin haluttujen tuotteiden muodostuminen yhdisteiden ylihapetuksen kautta voidaan siten minimoida tai välttää reaktion jälkeisessä väliaineessa, jolloin tarjotaan suuresti kasvanut tuotteen saanto.

On edullista käyttää nestemäistä reaktioväliainetta (a), joka käsittää veden ja orgaanisen liuottimen seoksen, jotta saavutetaan saostuminen. Nestemäinen väliaine (a), joka käsittää veden ja orgaanisen liuottimen seoksen, voidaan saada esimerkiksi sekoittamalla vettä orgaanisen nesteen kanssa, kuten esimerkiksi etikkahapon, asetonin, N,N-dimetyyliformaldehydin tai alhaisen molekyylipainon alkoholin kuten metanoli, etanoli tai isopropanoli, suhteellisissa määrissä, jotta muodostetaan nestemäinen koostumus, jossa ainakin osa muodostuneesta 10-hydroksikamptotekiini- tai 10-hydroksi-11-alkoksikamptotekiinianalogista saostuu.

Termillä "alhaisen molekyylipainon alkoholi" edellä ja muualla tässä yhteydessä tarkoitetaan alkoholia, joka on nestemäinen lämpötilassa, jossa sitä käytetään, edullisesti C₁-C₄-alkoholi.

Edullisiin koostumuksiin nestettä varten, jota käytetään reaktioväliaineena, kuuluvat ne koostumukset, jotka sisältävät vettä ja orgaanista liuotinta, jossa veden määrä on noin 25 - 75 % tilavuudesta, laskettuna nesteen kokonaistilavuudesta. Erityisen edullinen on arviolta 1:1 veden tilavuussuhde liuottimeen kuten etikkahappo, asetonin, N,N-dimetyyliformamidi tai alhaisen molekyylipainon alkoholi.

Edullisesti tuoteyhdisteet ovat oleellisesti liukenemattomia keksinnön mukaiseen nestemäiseen reaktioväliaineeseen (a).

- 5 Lisäetu saavutetaan, kun vettä käytetään yhdessä etikkahapon kanssa nestemäisenä väliaineena. Kun käytetään etikkahappoa yksin, sekä 10-asetoksikamptotekiini tai sen 10-asetoksi-11-alkoksianalogi että 10-hydroksikamptotekiini tai sen 10-hydroksi-11-alkoksianalogi muodostuvat, edellisen asetoksiyhdisteen muodostuessa oleellisissa määrissä. Veden lisääminen minimoi tai poistaa kokonaan sellaisten asetoksiyhdisteiden määrän, joita esiintyy reaktion jälkeisessä väliaineessa, siten että erillinen hydrolyysivaihe näiden yhdisteiden muuttamiseksi 10-hydroksikamptotekiiniksi tai sen 10-hydroksi-11-alkoksianalogeikseen voidaan eliminoida haluttaessa.

- Edellä oleva hapetusaineet (b) ovat edullisia siinä, että ne ovat riittävän mietoja aiheuttaakseen vähän tai ei ollenkaan 10-hydroksi- tai 10-hydroksi-11-alkoksikamptotekiinituotteiden hajoamista lisähapettumisen kautta. Eri-tyisen edullisia hapetusaineista (b) edellä ovat jodosobentseenin esterit, esimerkiksi ne esterit, joilla on kaava $\text{PhI}(\text{OR}^7)_2$, jossa Ph on fenyyli, R^7 kussakin $-\text{OR}^7$ -ryhmässä voivat olla samoja tai erilaisia ja on vety, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^8$ tai $-\text{SO}_2-\text{R}^9$; R^8 ja R^9 ovat substituoituja tai substituomattomia hiilivetyradikaaleja; ja jossa R^7 ainakin yhdessä $-\text{OR}^7$ -ryhmistä on muu kuin vety. Esimerkinomaisia sellaisia estereitä ovat jodibentseeni(bis)trifluoriasetaatti, muodostettu esteröimällä jodosobentseeni trifluorietikkahapon kanssa, jodibentseenidiasetaatti, muodostettu esteröimällä jodosobentseeni etikkahapon kanssa, ja hydroksi(tosyylioksi)jodibentseeni, muodostettu esteröimällä jodosobentseeni toleenisulfonihapon kanssa. Näistä edullisin on jodibentseenidiasetaatti ($\text{PhI}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3)_2$).

On edullista käyttää hapetusainetta kuten on kuvattu edellä kohdassa (b), erityisesti jodibentseenidiasetaattia, kun käytetään nestemäistä väliainetta, joka on kuvattu kohdassa (a) edellä, koska saadaan erityisen hyviä tuloksia käyttämällä tätä yhdistelmää.

Hapetusaineen määrä voidaan valita reaktioon vaikuttamiseksi. Suuremmat määrät kuin kaksi (2) ekvivalenttia hapetusainetta suhteessa tetrahydrokamptotekiiniin tai 11-alkoksi-analogiinsa ovat edullisia. Hapetusaineen määrä suhteessa tetrahydrokamptotekiiniin tai sen 11-alkoksianalogiin arviolta kolme (3) ekvivalenttia on edullisin. Kun käytetään hapetusainetta (b) kuten edellä on kuvattu, nestemäistä väliainetta kuten N,N-dimetyyliformamidi, asetoni, aleman molekyylipainon alkoholi tai edullisesti etikkahappo, voidaan käyttää, vaikka nestemäinen väliaine, joka on kuvattu kohdassa (a) edellä, on edullisin.

Tetrahydrolähtöaineen annostus on edullisesti noin 2 - 10 %, erityisesti noin 5 - 10 % painosta laskettuna nestemäisen väliaineen painosta. Sopivat paineet ja lämpötilat reaktion suorittamiseksi voidaan valita, ilmakehän paineen ja ympäröivän lämpötilan ollessa edullisia. Reaktio voidaan suorittaa ilman ilmakehässä.

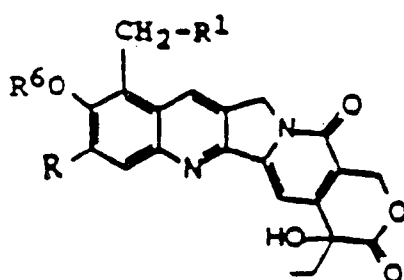
Esillä oleva keksintö koskee myös uusia 10-hydroksi-11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiinivälituotteita, joita valmistetaan tässä yhteydessä. Nämä uudet välituotteet voidaan valmistaa menetelmällä, joka käsittää vaiheen, jossa 11-C₁₋₆-alkoksi-1,2,6,7-tetrahydrokamptotekiini saatetaan kosketuksiin hapetusaineen kanssa nestemäisessä reaktioväliainessa, ja edullisesti edellä kuvatulla menetelmällä.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistus

Kaavan (I) mukaise yhdisteet valmistetaan alkaen edellä olevan kaavion I kokonaisprosessin kolmannesta vaiheesta. Tämän vaiheen 10-hydroksikamptotekiini- tai 10-hydroksi-11-

alkoksikamptotekiinilähtöaineet saadaan edullisesti edellä kuvatulla hapetusmenetelmällä. Muulla tavoin saatuja lähtöaineita voidaan kuitenkin käyttää. Esimerkiksi 10-hydroksikamptotekiini on luonnollisesti tuotettu yhdiste, jota löydetään samassa kasvissa kuin kamptotekiini. 10-metoksikamptotekiini, joka on myös eristetty samasta kasvista kuin kamptotekiini, voidaan muuttaa 10-hydroksikamptotekiiniksi palautusjäähdyttämällä vetybromidin kanssa. 10-hydroksikamptotekiinia voidaan saada myös japanilaisen patenttihakemuksen 59-5188, josta on keskusteltu edellä, mukaisessa menetelmällä pelkistämällä kamptotekiinin pyridiinirengas, mitä seuraa hapetus lyijytetra-asetaatilla. Lisäksi raseemista 10-hydroksikamptotekiinia voidaan valmistaa viitteen Wani et al., J. Med. Chem., 23, 554 (1980) mukaisella menetelmällä.

Esillä oleva keksintö tarjoaa menetelmän kaavan (I) mukaisen yhdisteiden valmistamiseksi, jossa menetelmässä lähtöaine reagoi nopeasti ja se voidaan kuluttaa oleellisesti. Erityisesti esillä oleva keksintö tarjoaa menetelmän kaavan (Ib) mukaisen yhdisten tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, kaavan (Ib) mukaisella yhdisteellä on seuraava rakenne:



(Ib)

jossa:

R on vety tai C_{1-6} -alkoksi:

R^1 on $-O-R^2$; $-S-R^3$ tai $-N-(R^4)(R^5)$;

- R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 ovat samoja tai erilaisia ja ovat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -hydroksialkyyli, C_{1-6} -dialkyyliamino- C_{2-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliamino- C_{2-6} -alkyyli, C_{2-6} -aminoalkyyli tai 3-7 jäseninen substituoimaton tai substituoitu karbosyklinen rengas, tai kun R^1 on $-N-(R^4)(R^5)$, Ryhmät R^4 ja R^5 voivat yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneenä, muodostaa substituoitun tai substituoimattoman heterosyklisen renkaan, joka voi sisältää lisäheteroaromeja; ja
- R^6 on vety; C_{1-6} -substituoimaton tai substituoitu alifaattinen radikaali; tai substituentti yhdessä happiatomin kanssa, johon se on liittynyt, muodostaen farmaseuttisesti hyväksyttävän esteriryhmän;
- jolle menetelmälle on tunnusomaista se, että
- (i) valmistetaan mainitun kaavan (Ib) mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa kaavassa R^1 on amiiniryhmä $-N-(R^4)(R^5)$ ja R^6 on vety, saattamalla 10-hydroksikamptotekiini tai 10-hydroksi-11- C_{1-6} -alkoksikamptotekiini, jossa mainittu 10-hydroksi-11- C_{1-6} -alkoksikamptotekiini saadaan patenttivaatimuksen 31 mukaisella menetelmällä, kosketuksiin kaavan (II) mukaisen yhdisteen kanssa, mainitulla kaavan (II) mukaisella yhdisteellä on seuraava rakenne:
- $$CH_2[N-N-(R^4)(R^5)]_2 \quad (II)$$
- jossa R^4 ja R^5 ovat kuten edellä on määritely kaavalle (Ib); ja
- (ii) mahdollisesti (a) valmistetaan kaavan (Ib) mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, joissa R^1 on $-O-R^2$ tai $-S-R^3$, muuttamalla vaiheessa (i) valmistetun yhdisteen amiiniryhmä ryhmäksi $-O-R^2$ tai $-S-R^3$ ja/tai (b) valmistetaan kaavan (Ib) mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa R^6 on muu kuin vety,

muuttamalla vaiheessa (i) valmistetun yhdisteen 10-aseman hydroksyyli-ryhmä ryhmäksi $-OR^6$, jossa R^6 on, vetyä lukuun ottamatta, kuten edellä on määritelty kaavalle (Ib).

- 5 Esillä olevan keksinnön edellä esitettyssä vaiheessa (ii) (a) ne yhdisteet, joissa R^1 on $-O-R^2$ tai $-S-R^3$, voidaan valmistaa esimerkiksi kuumentamalla edellä vaiheessa (i) valmistettua yhdistettä sopivan kaavan $HO-R^2$ mukaisen alkoholin tai kaavan $HS-R^3$ mukaisen tiolin kanssa, joissa kaavissa R^2 ja R^3 ovat kuten kaavalle (Ib) on määritelty, inertissä liuottimessa kuten N,N-dimetyyliformamidi. Kun halutaan valmistaa yhdisteitä, joilla on R^1 :nä ryhmä $-O-R^2$ tai $-S-R^3$, on edullista valmistaa vaiheessa (i) yhdiste, jossa R^1 :nä on ryhmä $-N(CH_3)_2$. Kun vaiheessa (i) valmistettu yhdiste on vapaa happo, pieni määrä vahvaa happoa, kuten suolahappoa, voidaan lisätä vaiheessa (ii) (a). Vaihe (ii) (a) voidaan suorittaa samanaikaisesti vaiheen (i) kanssa tai heti sen perään. Vaiheet voidaan suorittaa samanaikaisesti yhdisteiden, joissa R^1 on $-O-R^2$ tai $-S-R^3$, valmistamiseksi liittämällä sopiva alkoholi tai tioli vaiheen (i) reaktioseokseen ja joko vahvaa happoa lisätään reaktioseokseen tai amiiniryhmä on vahvan happosuolan muodossa. Vaihe (ii) (b) voidaan suorittaa vaiheen (i) jälkeen.
- 25 Mitä tulee R^6 :een, esimerkinomaisesti C_{1-6} -substituoimattomiin tai substituoiuihin alifaattisiin radikaaleihin kuuluvat suora- tai haaraketjuiset alifaattiset radikaalit ja edullisesti ovat substituomattomat tai substituoidut C_{1-4} -alkyyli-
radikaalit. Esimerkinomaisesti farmaseuttisesti hyväksyttäviin estereihin kuuluvat ne, joissa R^6 on C_{1-6} substituomaton tai substituoitu, suora- tai haaraketjuinen alifaattinen karbonyyli-
radikaali, edullisesti C_{1-4} substituomaton tai substituoitu alkylikarbonyyli-
radikaali.
- 35 Termillä "karbosyklinen rengas" tarkoitetaan täysin tyydyttynyttä, osittain tyydyttynyttä tai töysin tyydyttymätöntä rengassysteemiä.

Edullisiin kaavan (Ib) mukaisiin yhdisteisiin kuuluvat ne, joissa R^1 on dimetyyliamino, N-morfolino, N-metyylipiperatsinyyli, (4'-piperidiini)-N-piperidinyyli, sykloheksyyliamino, N-metyylianiilino, etoksi, syklopropyyliamino, N,N-dimetyyliaminoetoksi, N,N-dimetyyliaminoetyylitio, N,N-dimetyyliaminoetyyliamino tai metyyliamino. Erityisen edullisia ovat ne kaavan (Ib) mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on dimetyyliamino tai N-morfolino, erityisesti dimetyyliamino sekä niiden hydrokloridi- ja asetaattisuolat.

Reagenssien suhteellinen määrä vaiheessa (i) voidaan valita reaktioon vaikuttamiseksi. Edullisesti käytetään kaavan (II) mukaisen yhdisteen ylimäärää, kuten määrää, joka on yhtäsuuri tai 1,2 ekvivalentin ylimäärä kaavan (II) mukais-
ta yhdistettä, suhteessa 10-hydroksi- tai 10-hydroksi-11-alkoksikamptoteikiinilähtöaineeseen.

Lämpötila, jota käytetään reaktion suorittamisessa kaavan (II) mukaisen yhdisteen kanssa, on edullisesti 0 °C:een ja liuottimen palautusjäähdytyslämpötilan välillä, edullisimmin ympäröivä lämpötila. Ympäröivän lämpötilan käyttäminen minimoi suhteellisesti vähemmän stabiilin kaavan (Ib) mukaisten yhdisteiden termistä hajoamista, kuten että ne saadaan aikaan vapaan hapon muodossa tai asetaattisuolan muodossa esimerkiksi kun etikkahappoa käytetään liuottimena. Ilmakehän paine on edullinen. Reaktio voidaan suorittaa ilman ilmakehässä.

Keksinnön mukainen menetelmä kaavan (Ib) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi voidaan suorittaa liuottimessa kuten etikkahapossa. 10-hydroksi- tai 10-hydroksi-11-alkoksilähtöaineen määrä on edullisesti 4-10 % painosta laskettuna liuottimen painosta.

Keksinnön mukaisen menetelmän edullinen menetelmä käsittää erityisesti vaiheessa (i) liuottimen käytön, joka valitaan niistä liuottimista, jotka käsittävät asetonitriilin tai

alhaisen molekyylipainon alkoholin. Asetonitriili tai alhaisen molekyylipainon alkoholiliuotin voidaan sekoittaa yhden tai useamman muun orgaanisen nesteen kanssa. Kun asetonitriiliä käytetään liuottimena, sitä voidaan käyttää
 5 esimerkiksi yksin tai seoksena alhaisen molekyylipainon alkoholin kanssa tai inertin, klooratun hiilivedyn kanssa kuten metyleenikloridi. Kun käytetään alhaisen molekyylipainon alkoholia liuottimena, sitä voidaan käyttää yksin tai seoksena inertin klooratun hiilivedyn kanssa.

10

Alhaisen molekyylipainon alkoholin ja inertin klooraatun hiilivedyn seoksen käyttö liuottimena on edullista. Erityisen edullista on alhaisen molekyylipainon alkoholin, kuten 1-propanolin, ja metyleenikloridin seoksen käyttö, edullisinta suhteessa noin 5 osaa alkoholia noin 10 osaan metyleenikloridia tilavuudesta.

15

Edullisten liuotinsysteemien käytö kaavan (Ib) mukaisten yhdisteiden valmistamisessa tarjoaa etuja verrattuna sellaisen liuottimen käyttöön kuten etikkahappo, esimerkiksi siinä, että reaktio voi jatkua ilman happoa, sallien happosuolan suoran eristämisen ilman suolanvaihtoa, ja saadun tuotteen saanto voi kasvaa esimerkiksi lähtöaineen täydellisen kulutuksen kautta. Kun on haluttua saada annettu suola, suoraa sopivan hapon lisäämistä, yksin tai liuoksessa, voidaan käyttää. Lisäksi käyttämällä edellä mainittua edullista liuotinsysteemiä kamptotekiini, muodostunut epäpuhtaus, esimerkiksi edellä olevan ensimmäisen hapetusvaiheen aikana, voidaan poistaa äitiliuoksista, jolloin kasvatetaan
 20 eristetyn tuotteen puhtautta.

20

25

30

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää alla kuvatussa uudelleenkiteytysmenetelmässä. Kaavan (Ib) mukaisiin yhdisteisiin eivät kuulu sellaiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^2 , R^3 , R^4 tai R^5 ovat hydroksietyyliryhmiä. Jälkimmäiset yhdisteet voidaan saada eurooppalaisen paten-

35

tin nro 0 321 122, joka sisällytetään tähän viitteeksi, menetelmän mukaisesti.

On tunnustettu, että johtuen asymmetrisestä hiilestä kaavan (I) mukaisen yhdisteen E-renkaassa, so. hiiliatomi numero 20, optisia isomeereja voi esiintyä. S-isomeeri on edullinen isomeeri, vaikka R-isomeeri ja raseeminen seos (rasemaatti) kuuluvat myös kaavan (I) mukaisten yhdisteiden piiriin.

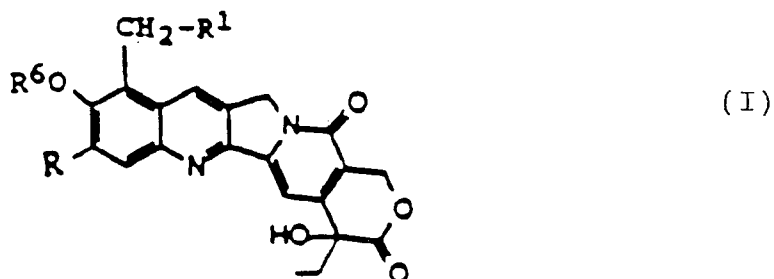
Farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja menetelmät niiden valmistamiseksi voivat alan ammattimiehet valita. Edullisiin kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin kuuluvat asetaatti, metaanisulfonyaatti ja erityisesti suolahapon suolat, kuten mono- ja dihydrokloridi. Dihydrokloridisuola voidaan muodostaa lisäämällä ylimäärä suolahappoa ja todennäköisesti tuottaa kinoliinityypen B renkaan protonaation, kuten myös R¹-ryhmän tyyppi. Esimerkinomaisesti farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin kuuluvat myös kvartääriset ammoniumsuolat, jotka voidaan esimerkiksi saada käsittelemällä edellä olevan menetelmän vaiheessa (i) saatuja yhdisteitä alkylointiaineen kanssa. Edullinen sellainen suola on kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa 9-aseman substituentti on -CH₂-N(CH₃)₃⁺. Esimerkinomaisesti kaavan (I) mukaisten yhdisteiden kvartääristen farmaseuttisesti hyväksyttäviin anioneihin kuuluvat metaanisulfonaatti ja kloridi.

Esillä oleva keksintö koskee myös uusia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R on C₁₋₆-alkoksi.

Veteen liukenevien kamptotekiinianalogien puhdistus ja eristäminen

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jotka on saatu esimerkiksi kuten edellä, voidaan puhdistaa ja eristää sellaisilla menetelmillä kuten kolonnikromatografia ja lyofilisoiminen tai

tislaaminen. Edullisesti kuitenkin yhdiste, jolla on seuraava yleisen kaavan (I) mukainen rakenne:



jossa

R on vety tai C₁₋₆-alkoksi:

R¹ on -O-R²; -S-R³ tai -N-(R⁴)(R⁵);

15 R², R³, R⁴ ja R⁵ ovat samoja tai erilaisia ja ovat vety, C₁₋₆-alkyyli, C₂₋₆-hydroksialkyyli, C₁₋₆-dialkyyliamino-C₂₋₆-alkyyli, C₁₋₆-alkyyliamino-C₂₋₆-alkyyli, C₂₋₆-aminoalkyyli tai 3-7 jäseninen substituoimaton tai substituoitu karbosyklisen rengas, tai kun R¹ on -N-(R⁴)(R⁵), ryhmät R⁴ ja R⁵ voivat yhdessä tyypiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneenä, muodostaa substituoitua tai substituoimattoman heterosyklisen renkaan, joka voi sisältää lisäheteroaromeja; ja

20

25 R⁶ on vety; C₁₋₆-substituoimaton tai substituoitu alifaattinen radikaali; tai substituentti yhdessä happiatomin kanssa, johon se on liittynyt, muodostaa farmaseuttisesti hyväksyttävän esteriryhmän;

30 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, puhdistetaan menetelmän mukaisesti, joka käsittää seuraavat vaiheet:

(a) lisätään ensimmäinen neste, joka on liuotin mainitulle yhdisteelle, sellaisessa määrässä, että ainakin osa mainitusta yhdisteestä on liuenneena, jolloin muodostuu joko liuos tai liete;

35

(b) vaiheen (a) jälkeen lisätään toinen neste kohdassa (a) saatuun liuokseen tai lietteeseen, joka neste helpottaa siihen liuonneen yhdisteen uudelleenkiteytymistä, ja uudelleenkiteytetään mainittu yhdiste; ja

5

(c) kerätään kaavan (Ib) mukainen yhdiste sen suola suodattamalla.

10 Esillä olevan menetelmän Vaiheet (a) - (c) suoritetaan edullisesti lämpötilassa, jossa välttään oleellisesti kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan epästabiilisuus.

15 Esillä olevan menetelmän puhdistusmenetelmä tarjoaa säästöjä sekä kuluissa että työssä verrattuna esimerkiksi kromatografiseen puhdistamiseen. Esillä olevalla menetelmällä saatu tuote on myös puhtampi kun kromatografisesti saatu tuote. Tuotteen eristäminen suodattamalla säästää aikaa ja työtä verrattuna esimerkiksi lyofilisoimiseen ja tuotetta on helpompi käsitellä kuin lyofilisoitua tuotetta. Lisäksi
20 tuotteen suolasisältö, kuten kloridisisältö voidaan säätää esillä olevan menetelmän aikana. Raakatuotteen kloridisisältö voi esimerkiksi vaihdella <100 % - >200 % monohydrokloridin teoreettisesta, ja se voidaan säätää arvoon, joka on arviolta monohydrokloridin.

25

Liuotin, jota käytetään vaiheessa (a), voi olla mikä tahansa liuotin, riittävässä määrässä, joka liuottaa ainakin osan kaavan (I) mukaisesta yhdisteestä tai sen suusta liuoksen tai lietteen muodostamiseksi. Edullisesti liuottimen
30 luonne ja määrä valitaan oleellisesti täydelliseen liukeneamiseen. Varovaista kuumentamista voidaan käyttää vaiheen (a) aikana, edullisesti kuumentamalla lämpötilassa, jossa oleellisesti vältetään yhdisteen epästabiilisuus, kuten lämpötila alle noin 40 °C. Liuottaminen huoneenlämpötilassa
35 on edullisinta. On edullista käyttää noin 3-15 tilavuutta liuotinta puhdistettavan yhdisteen tilavuutta kohti.

Vesi on edullinen vaiheen (a) liuotin, vaikka orgaanisia liuottimia tai veden ja sekoittuvien orgaanisten liuottimien seoksia voidaan käyttää. Laimeaa suolahappoa voidaan myös käyttää.

5

Suodatus suoritetaan edullisesti vaiheen (a) jälkeen minkä tahansa läsnäolevan ei-halutun, liukenemattoman aineen poistamiseksi. Suodatus voidaan suorittaa tunnetun tekniikan tason menetelmillä. Vaiheessa (a) saatu liuos tai liete, tai sen suodos, kun suodatusvaihe suoritetaan vaiheen (a) jälkeen, edullisesti konsentroidaan, kuten käyttämällä vakuumia. Konsentroiminen huoneenlämpötilassa on edullista.

10

15

Vaiheessa (b) lisätään nestettä, joka helpottaa liuoksen tai lietteen uudelleenkiteytymistä. On edullista ylläpitää lämpötila alle 40 °C:ssa tämän vaiheen aikana, edullisimmin huoneenlämpötilassa. Vaiheessa (b) lisätyn nesteen edulliset määrät ovat 15-60 tilavuutta nestettä puhdistettavan yhdisteen tilavuutta kohti. Esimerkkejä liuoksista, joita lisätään vaiheessa (b), ovat asetonin, asetonitriilin, alemmat alkoholit kuten metanoli, etanoli, etanoli, 1-propanoli tai 2-propanoli tai tetrahydrofuraani, 1-propanolin tai asetonin ollessa edullisia. Vaiheessa (a) liuottimen lisäys, mitä seuraa nesteen lisäys vaiheessa (b), tarjoaa etuja verrattuna esimerkiksi näiden nesteiden samanaikaiseen lisäämiseen. Vaiheen (a) dissoluutia voidaan suorittaa nopeammin ja täydellisemmin, jolloin sallitaan suodatusvaiheen käyttö liukenemattomien epäpuhtauksien poistamiseksi. Lisäksi suurentunut liukeneminen vaiheessa (a), mikä saadaan peräkkäisillä lisäyksillä, sallii liuottamisvaiheen suorituksen suhteellisen alhaisissa lämpötiloissa, jolloin minimoidaan tai vältetään puhdistettavien yhdisteiden hajoaminen.

20

25

30

35

Uudelleenkiteytettyä seosta edullisesti sekoitetaan ja/tai jäähdytetään, jotta saostetaan täysin tuoteyhdiste, joka

sitten kerätään suodattamalla. Tuote voidaan kuivata esimerkiksi vakuumissa ja/tai kuumentamalla.

5 Kaavan (I) mukaisia veteen liukenevia kamptotekiinianaloge-
ja tai niiden suoloja voidaan käyttää määrässä, joka on
tehokas inhiboimaan sellaisten kasvainsolujen kasvua, jotka
ovat herkkiä sellaiselle analogille, sen tarpeessa olevassa
eläimessä ja farmaseuttisissa koostumuksissa, jotka kykene-
vät sellaiseen inhibitioon. Kaavan (I) mukaiset sytotoksi-
10 set yhdisteet ovat voimakkaita puhdistetun topoisoмераasi
I:n inhibiittoreita. Farmaseuttiset koostumukset voivat
sisältää tahokkaan, kasvainten kasvua inhiboivan määrän
kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen suolaa ja inertin
farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai laimentimen.

15 Kaavan (I) mukainen yhdiste tai sen suola annostellaan ta-
vanomaisessa annosmuodossa, joka valmistetaan yhdistämällä
terapeuttisesti tehokas määrä yhdistettä ("aktiiviaineosa")
standardien farmaseuttisten kantajien tai laimentimien
20 kanssa tavanomaisten menetelmien mukaisesti. Näihin mene-
telmiin voi kuulua ainesosien sekoittaminen, rakeistaminen
ja puristaminen tai liuottaminen kuten on sopivaa halutulle
valmisteelle. Farmaseuttiset koostumukset voidaan valmistaa
yksikköannosmuodossa, joka on sopiva parenteraaliseen tai
25 oraaliseen annostelemiseen.

Käytettävä farmaseuttinen kantaja voi olla esimerkiksi joko
kiinteä tai nestemäinen. Esimerkkejä kiinteistä kantajista
ovat laktoosi, terra alba, sakkaroosi, talkki, gelatiini,
30 agar, pektiini, akaasia, magnesiumstearaatti, steariinihap-
po ja sellaiset. Esimerkkejä nestemäisistä kantajista ovat
siirappi, maapähkinäöljy, oliiviöljy, vesi ja sellaiset.
Samoin kantaja tai laimennin voi sisältää tekniikan tasossa
hyvin tunnettuja aikaviiveaineita, kuten glyseryylimono-
35 stearaatti tai glyseryylidistearaatti yksin tai vahan,
etyyliselluloosan, hydroksipropyylimetyyliselluloosan, me-
tyylimetakrylaatin ja sellaisten kanssa.

Laajaa farmaseuttisten muotojen valikoimaa voidaan käyttää. Siten jos käytetään kiinteää kantajaa, valmisteet voivat olla tabletoituja, laitettuna kovagelatiinikapselin sisään jauheena tai pellettimuodossa tai rakeiden tai lääketablet-
 5 tien muodossa. Kiinteän kantajan määrä voi vaihdella lajas-
 ti, mutta edullisesti se on noin 25 mg:sta noin 1 g:aan. Jos käytetään nestemäistä kantajaa, valmiste voi olla sii-
 rapin, emulsion, kovagelatiinikapselin, steriilin injektoi-
 tavan liuoksen tai suspension muodossa ampullissa tai lasi-
 10 pullossa tai vedettömän nestemäisen suspension muodossa.

Stabiilin veteen liukoisen annosmuodon saamiseksi kaavan (I) mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola liuotetaan orgaanisen tai epäorgaanisen hapon vesiliuok-
 15 seen, kuten 0,3 M meripihkahapon, tai edullisesti sitruuna-
 hapon liuos. Jos liukoista suolamuotoa ei ole saatavilla, kaavan (I) mukainen yhdiste liuotetaan sopivaan yhteisliu-
 ottimeen tai niiden seokseen. Esimerkkeihin sellaisista so-
 pivista yhteisliuottimista kuuluu niihin rajoittumatta al-
 20 koholi, propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli 300, poly-
 sorbaatti 80, glyseriini ja sellaiset konsentraatioissa
 vaihdellen 0-60 % kokonaistilavuudesta.

Koostumus voi olla myös aktiiviaiineen suolanmuodon liuoksen
 25 muodossa sopivassa vesipitoisessa vehikkelissä kuten vesi
 tai isotoninen suolaliuos tai dektroosiliuokset. Niille
 kaavan (I) mukaisille yhdisteille, joilla ei ole emäksistä
 sivuketjua 9-aasemassa, karboksylaatin alkalimetallisuola,
 kuten natriumsuola, muodostuneena E-renkaan laktonin emäk-
 30 sisessä hydrolyysissä, antaisi liukoisen suolan.

On ymmärrettävä, että todelliset edulliset kaavan (I) mu-
 kaisten yhdisteiden annokset, joita käytetään tämän keksin-
 nön mukaisissa koostumuksissa, vaihtelevat tietyn käytettä-
 35 vän kompleksin, tietyn formuloitavan koostumuksen, annoste-
 lumuodon ja tietyn paikan, isännän ja hoidettavan sairauden
 mukaan. Optimiannokset annetulle olosuhteiden setille voi-

daan varmistaa käyttämällä tavanomaisia annosmäärittelykokeita.

5 Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden parenteraalista annostelemista varten käytetty annosmäärä on noin 20 mg/m²:n odotettuun määrään kehon pinnannpinta-alasta päivää kohti yhdestä viiteen päivää. Kuintenkin annosmäärät voivat olla suurempia käytännössä. Edullisesti annostus toistetaan noin joka neljäs viikko neljä käsittelykertaa. Oraaliseen annoste-

10 miseen yleisesti käytetty annosmäärä on noin 20 mg/m²:n odotettuun määrään kehon pinnan pinta-alaa kohti päivää kohti yhdestä viiteen päivää, hoitokertojen toiston kanssa sopivin välein. Annosmäärät voivat kuitenkin olla käytännössä suurempi.

15 Menetelmä sellaisten eläinkasvainsolujen kasvun inhiboimiseksi, jotka ovat herkkiä kaavan (I) mukaiselle yhdisteelle tai sen suolalla käsittää sen, että annostellaan isäntäeläimeen, joka kantaa sellaisia kasvainsoluja, tehokas kasvaimen kasvua inhiboiva määrä sellaista yhdistettä. Käsittelyn aikana aktiivista ainesosaa voidaan annostella parenteraalisesti tai oraalisesti päivittäisesti määrässä, jolla on yleinen odotettu yläraja noin 20 mg/m² kehon pinnan pinta-alaa kohti yhdestä viiteen päivää, käsittelykerrat toistetaan sopivin väliajoin kuten edellä on keskusteltu. An-

20 nosmäärät voivat olla käytännössä suurempia.

Seuraavat esimerkit ovat lähinnä keksintöä valaisevia eikä niitä pitäisi katsoa mitenkään keksinnön piiriä rajoittaviksi.

30

Esimerkki 1

Kamptotekiinin uudelleenkitäyttyminen (kiinalainen materiaali)

35 31,3 grammaa (20S)-kamptotekiinia liuotettiin 620 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia noin 155 °C:ssa voimakkaasti sekoittaen. Liuos jäähdytettiin hitaasti ympäröivään lämpöti-

laan. Sen jälkeen, kun sitä oli sekoitettu kunnes kiteytyminen oli täydellistä, suspensio suodatettiin, jolloin saatiin vaalean keltaista sakkaa. Analyysi HPLC:llä osoitti noin 98 % kamptotekiinia kahden pienen epäpuhtauden kanssa (noin 1 % kumpaakin), joilla oli pitempi retentioaika kuin kamptotekiinilla. Näyte pestiin metanolilla ja ilmakuiutettiin. Kuivatun aineen saanto oli 24,9 g, sp. 263-265 °C (91 %:n korjattu saanto).

10 Esimerkki 2

Kamptotekiinin uudelleenkiteyttäminen (kiinalainen materiaali)

301 grammaa raakaa kamptotekiinia suspendoitiin sekoittaen 3000 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia. Seosta sekoitettiin noin 100 °C:ssa noin 14 tuntia ja jäähdytettiin hitaasti ympäröivään lämpötilaan sekoittamalla. Sakka kerättiin sopivalla menetelmällä ja pestiin metanolilla. 250 g:n vakio-painoon kuivaamisen jälkeen tuotetta lietettiin >12 tuntia 2000 ml:aan (10 tilavuutta v/w) N,N-dimetyyliformamidia 100 °C:ssa. Suspensio jäähdytettiin hitaasti sekoittaen ympäröivään lämpötilaan. Tuote kerättiin, pestiin metanolilla ja kuivattiin 236 g:n vakiopainoon (86 % kokonaissaanto korjattuna analyysiin), sp. 263-265 °C.

25 Esimerkki 3

Kamptotekiinin uudelleenkiteyttäminen (intialainen materiaali)

291 g (20S)-kamptotekiini liuotettiin sekoittamalla 10,2 litraan etikkahappoa kuumentamalla palautusjäähdytyslämpötilaan. Noin 10 % painosta aktiivihäiltä (29 grammaa) lisättiin ja kuuma suspensio suodatettiin Celiten läpi. Syntynyt seos konsentroitiin tislaamalla noin 5,8 litran tilavuuteen. Ympäröivään lämpötilaan sekoittamalla jäähdyttämisen jälkeen kiinteä tuote kerättiin, pestiin metanolilla ja kuivattiin vakiopainoon. 320 grammaa materiaalia saatiin. Näyte määritettiin 98 %:iseksi painosta kamptotekiinipitoisuudesta määritettynä HPLC:llä.

(20S)-kamptotekiinin näytteen annos (23,4 g), joka puhdistettiin edellä olevalla tavalla, sekoitettiin 234 ml:aa N,N-dimetyyliformamidia sekoittamalla ja kiinteä kamptotekiini kerättiin suodattamalla. Metanolilla pesun ja vakio-

5 painoon kuivaamisen jälkeen tuote oli >99 % kamptotekiinia HPLC:llä määritettynä.

Esimerkki 4

Kamptotekiinin uudelleenkiteyttäminen (kiinalainen materiaali)

10

1500 g (20S) kamptotekiinin kiinalaista näytettä sekoitettiin 15,0 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia 100 °C:ssa 24 tuntia. Liete jäähdytettiin sekoittamalla ympäröivään lämpötilaan 24 tunnin aikana, suodatettiin ja pestiin 2 x 7,5 litralla metanolia, jolloin saatiin vaalean keltaista kiinteää ainetta. Sakka kuivatettiin vakuumissa. Ainetta saatiin 1277 g.

15

1277 g (20S)-kamptotekiinia edellä olevasta menetelmästä sekoitettiin 12,8 litraan N,N-dimetyyliformamidiin 100 °C:ssa 24 tuntia. Liete jäähdytettiin ympäröivään lämpötilaan sekoittamalla yli 24 tuntia, suodatettiin ja pestiin 2 x 6,4 litralla metanolia. Kalpean keltainen sakka kuivatettiin vakuumissa. Ainetta saatiin 1197 g. Tuote oli >99 % painosta kamptotekiinia määritettynä HPLC:llä materiaalin standardinäytettä vasten.

20

25

Esimerkki 5

10-hydroksikamptotekiinin valmistaminen

30 (a) Tetrahydrokamptotekiinin valmistaminen

5-gallonan ruostumattoman teräksiseen, korkeapaineiseen, sekoitettuun autoklaaviin laitettiin liete, joka sisälsi 1000 g kamptotekiinia jäätetikassa. 500 grammaa 5 % platinaa hiilen pinnalla lietetynä jääteikkaan ja lisättiin reaktoriin, siten että yhteensä noin 10 litraa etikkahappoa (10 tilavuutta v/w versus kamptotekiini) käytettiin reaktiossa. 75 ml dimetyylisulfoksidia lisättiin ja reaktio sul-

35

jettiin. Typellä ilmastuksen jälkeen sekoitettuun reaktio-
seokseen johdettiin happa noin 70 psi:n paineeseen. Tätä
arvioitua vetypainetta ylläpidettiin koko seuraavan pelkis-
tyksen ajan. Reaktio lämmitettiin asteittain noin 65 °C:n
5 lämpötilaan ja vedyn ottoa tarkkailtiin varovasti. Noin 6
tunnin jälkeen vedyn otto pysäytettiin, vaikka reaktiota
olisi voitu jatkaa turvakkusestu vähintään 24 tuntia ilman
tarkkaillun tuotteen saannon pienenemistä. Reaktio jäähdy-
tettiin noin 30 °C:seen, purettiin ilmakehään ja poistet-
10 tiin reaktorista. Reaktio pestiin noin 11 litralla jääetik-
kaa. Etikkahapon kokonaistilvauus suodatettiin suspendoitu-
neen katalysaattorin poistamiseksi ja yhdistetyt tilavuudet
analysoitiin HPLC:llä tetrahydrokamptotekiinin sisällön
määrittämiseksi (arviolta 874 g, 89 %:n saanto). Sen jäl-
15 keen kun analyysi on täydellinen, tuote etikkahappoliuok-
sessa hapetettiin suoraan kuten on kuvattu.

(b) 10-hydroksikamptotekiinin valmistaminen

Arviolta puolet edellä kuvatun tetrahydrokamptotekiinin
20 etikkahappoliuosta (noin 10,4 litraa liuostilavuutta sisäl-
tään noin 398 g, 1,13 mol tetrahydrokamptotekiinia) laitet-
tiin 22-litran sekoituksella varustettuun lasiastiaan. Liu-
os konsentroitiin tislamalla noin 40 %:iin alkuperäisestä
tilavuudesta (4 litraa). Liuos laimennettiin yhtä suurella
25 määrällä tislattua vettä ja annettiin sekoittua noin 20
°C:ssa. Rasva, valkoinen saostuman suspensio muodostui.
Suspensiota sekoitettiin nopeasti samalla kun 728 g (2,0
ekv.) jodibentseeniasetaattia lisättiin nopeasti. Lievää
eksotermiaa noin 35 °C:seen havaittiin. 400 g (1,1 ekv.)
30 jodibentseenidiasetaattia lisättiin vielä kolmessa arviolta
yhtä suuressa annoksessa tunnin väliajoin. Suspensiota se-
kotettiin noin 14 tuntia sen jälkeen, kun lisäys oli täy-
dellinen. Suspensio tislattiin ja yhteensä 6 litraa 1:1
etikkahappo:vettä lisättiin useina annoksina siten, että
35 ylläpidettiin arviolta vakiotilavuus tislauksen alkuperäi-
selle annokselle. Sen jälkeen kun noin 12 litraa liuotinta
oli kerötty, tislauksen lopetettiin ja suspensiota sekoitet-

tiin ympäröivässä lämpötilassa noin 16 tuntia. Tuote kerät-
tiin ja pestiin metanolilla. Tuote kuivattiin 398 g:n va-
kiopainoon (88 %:n saanto, korjattu analysoituun pitoisuu-
teen). Tuote, sp. 267-268 °C, sisälsi noin 1 % kamptotekii-
nia.

Esimerkki 6

10-hydroksikamptotekiinin valmistaminen

1720 ml vettä lisättiin hitaasti liuokseen, jossa oli 172
grammaa (20S)-tetrahydrokamptotekiinia 1720 ml:ssa etikka-
happoa. Lisäyksen lopuksi saatiin paksua, kermanväristä
lietettä, jota oli vaikea sekoittaa.

314 g (2,0 ekvivalenttia) jodibentseeniasetaattia lisättiin
nopeasti sekoittaen noin 6 minuutin aikana. Liete muuttui
tummanvihreäksi kun lähes kaikki saostuma oli liuennut.
Viiden minuutin aikana lietteen väri hälveni keltaiseksi
mitä enemmän lietettä muodostui. Lämpötila nousi 36 °C:een
maksimiin. Sekoitusta jatkui yksi tunti huoneenlämpötilas-
sa. Tänä ajankohtana lisättiin vielä 79 grammaa (0,5 ekvi-
valenttia) jodibentseenidiasetaattia yhden minuutin aikana.
Lietettä sekoitettiin vielä yksi (1) tunti ilman merkittä-
vää eksotermiaa. Tässä ajassa 63 grammaa (0,4 ekvivalent-
tia) lisättiin lisää jodibentseeniä sekoitusta jatkaen.
vielä 1,5 lisätunnin jälkeen 16 grammaa (0,1 ekvivalenttia)
jodibentseeniä lisättiin hapettimen 3,0 ekvivalentin koko-
naislisäystä varten.

Lietettä sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Sitten
seosta kuumennettiin liuottimen tislaukseksi ilmakehän
paineessa. Yhteensä 5160 ml 1:1 etikkahappo:vesi-liuosta
lisättiin jaksoittain arviolta vakiotilavuuden säilyttämä-
iseksi suurimman osan tislauksen läpi. Lopulta liete konsen-
troitiin noin 1720 ml:n lopulliseen tilavuuteen. Alkuperäi-
nen poistettu tisle oli sameaa ja erottui kahteen faasiin
keräyksen aikana. Tisleen raskaampi faasi koostui enimmäk-
seen jodibentseenistä. Tislaus lopetettiin ja keltaista

lietettä sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 tuntia, jotta se jäähtyisi. Sakka kerättiin suodattamalla ja huuhdottiin kaksi kertaa 860 ml:n annoksilla metanolia, mitä seurasi metanolin poistaminen tislamalla. Kerätty kiinettä aine
 5 kuivattiin vakuuissa. Kuivaamisen jälkeen saatiin 171 g tuotetta (91 % eristetty saanto, korjattu tuotteen puhtautteen kuten määritettynä HPLC-analyysillä aineen standardinäytettä vasten). Eristetty tuote sisälsi noin 1 % kamptotekiinia sivutuotteena.

10

Esimerkki 7

(20S)-9-N,N-dimetyyliaminometyyli-10-hydroksikamptotekiini hydrokloridisuolan valmistaminen

22 litran pulloon laitettiin 428 g 10-hydroksikamptotekiinia.
 15 4280 ml:n metyleenikloridin ja 2140 ml 1-propanolin lisäyksen jälkeen sekoitettuun suspensioon laitettiin 259 g bis(dimetyyliamino)metaania lisättynä noin 5 minuutin aikana. Suspensiota sekoitettiin jaksottaisella HPLC:lä tarkkailemisella lähtöaineiden läsnäoloa varten. 5 tunnin jälkeen ei ollut jäljellä havaittavaa (<0,1 %) lähtöainetta.
 20 Noin 6 tunnin reaktioajan jälkeen lisättiin 514 g konsentroitua, suolahapon vesiliuosta jatkuvasti noin 2 tunnin ajan. Sekoittamista jatkettiin noin 16 tuntia. Tuote kerättiin suodattamalla ja pestiin metyleenikloridilla. Tuote
 25 kuivattiin vakuiopainoon, jolloin saatiin 415 g (91 %:n saanto) otsikon yhdistettä.

Esimerkki 8

(20S)-9-N,N-dimetyyliaminometyyli-10-hydroksikamptotekiini asetaattisuolan valmistaminen

30

2,60 mmol (20S)-10-hydroksikamptotekiinia yhdistetään 6,08 mmol:n kanssa bis(ddimetyyliamino)metaania 15,45 ml:aan etikkahappoa. Otsikon yhdiste eristetään reaktion jälkeen.

35

Esimerkki 9

(20S)-9-morfolinometyyli-10-hydroksikamptotekiini asetaattisuolan valmistaminen

Otsikon yhdiste valmistetaan esimerkin 8 menetelmän mukaisesti korvaamalla bis(N-morfolino)metaanilla bis(dimetyyliamino)metaani.

5 Esimerkki 10

(20S)-9-N-metyylipiperatsinyylimetyyli-10-hydroksikamptotekiini asetaattisuolan valmistaminen

Otsikon yhdiste valmistetaan esimerkin 8 menetelmän mukaisesti korvaamalla bis(N-metyylipiperatsinyyli)metaanilla
10 bis(dimetyyliamino)metaani.

Esimerkki 11

(20S)-9-(4'-piperidinopiperidinyyli)metyyli-10-hydroksikamptotekiini asetaattisuolan valmistaminen

15 Otsikon yhdiste valmistetaan esimerkin 8 menetelmän mukaisesti korvaamalla bis(4'-piperidinopiperidinyyli)metaanilla bis(dimetyyliamino)metaani.

Esimerkki 12

20 (20S)-9-trimetyyliammoniummetyyli-10-hydroksikamptotekiini metaanisulfonaattisuolan valmistaminen

65 mg 9-N,N-dimetyyliaminometyyli-10-hydroksikamptotekiini-asetaattisuola, kuten valmistettu esimerkissä 8, liuotetaan noin 70 ml:aan CH₂Cl₂:ta ja suodatetaan. Suodos yhdistetään
25 metyyliammoniummetanidisulfonaatin (1 ml) kanssa, jäädytetään ja osittain konsentroidaan argon virran alla. 4 tunnin jälkeen liuotin konsentroidaan puoleen tilavuuteen ja jäädytetään. Saostuma suodatetaan, liuotetaan veteen (10 ml), pestään etyyliasetaatilla (3 x 10 ml) ja sitten petrolieetterillä
30 (10 ml) ja lyofilisoidaan, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

Esimerkki 13

35 (20S)-9-syklopropyyliaminometyyli-10-hydroksikamptotekiini hydrokloridisuolan valmistaminen

9-syklopropyyliaminometyyli-10-hydroksikamptotekiiniasettaattisuola valmistetaan esimerkin 8 menetelmän mukaisesti

korvaamalla bis(syklopropyyliamino)metaanilla bis(dimetyyliamino)metaani. Asetasattisuola muutetaan otsikon hydrokloridisuolaksi trituroimalla 0,1 N HCl:llä.

5 Esimerkki 14

(20S)-9-etoksimetyyli-10-hydroksikamptotekiinin valmistaminen

Otsikon yhdiste valmistetaan palautusjäähdyttämällä (20S)-9-N,N-dimetyyliaminometyyli-10-hydroksikamptotekiini hydrokloridisuolaa, joka valmistettiin esimerkissä 7, 95 %:lla etanolilla.

Esimerkki 15

15 (20S)-9-(N-metyylianiilinometyyli)-10-hydroksikamptotekiinin valmistaminen

Otsikon yhdiste valmistettiin esimerkin 8 menetelmän mukaisesti, jossa bis(N-metyylianiilino)metaanilla korvataan bis(dimetyyliamino)metaani.

20 Esimerkki 16

(20S)-9-sykloheksyyliaminometyyli-10-hydroksikamptotekiini hydrokloridisuolan valmistaminen

Otsikon yhdiste valmistetaan esimerkin 7 mukaisella menetelmällä korvaamalla bis(sykloheksyyliamino)metaanilla bis(dimetyyliaminometaani).

Esimerkki 17

(20S)-9-N,N-dimetyyliaminoetyylitiometyyli-10-hydroksikamptotekiini hydrokloridisuolan valmistaminen

30 Seosta, jossa oli (20S)-9-N,N-dimetyyliaminometyyli-10-hydroksikamptotekiinihydrokloridisuolaa (100 mg), joka valmistettiin kuten esimerkissä 7, ja 2-dimetyyliaminoetaanitio-
lia (13 ml) kuumennettiin 85 °C:ssa argonilmakehässä viisi tuntia. Liukenematon kiinteä aine (tioliylimäärä) poistetaan suodattamalla ja suodos konsentroidaan vakuumissa öljyiseksi jäännökseksi, joka puhdistetaan käyttämällä käänteisfaasi-MPLC:tä. Tuote eluoidaan käyttämällä 5 % ja 10 %

metanolia vdessä, jolloin saadaan otsikon yhdistettä kel-
taisenä sakkana.

Esimerkki 18

5 (20S)-9-N,N-dimetyyliaminoetyylioksimetyyli-10-hydroksi-
 kamptotekiini hydrokloridisuolan valmistaminen
 Seosta, jossa on 9-N,N-dimetyyliaminometyyli-10-hydroksi-
 kamptotekiinin vapaata emästä (100 mg), joka on valmistettu
 esimerkin 7 ensimmäisen reaktiovaiheen aikana, 2-dimetyyli-
 10 aminoetanolissa (4 ml), joka sisältää kolme tippaa 3N
 HCl:ää, kuumennetaan argonilmakehässä 80 °C:ssa 24 tuntia.
 Puolijähmeää reaktioseosta käsitellään vedellä (5 ml) ja
 isopropanolilla (10 ml), sekoitetaan ja suodatetaan, jol-
 loin saadaan otsikon yhdistettä.

15

Esimerkki 19

(20S)-9-N,N-dimetyyliaminoetyyliaminometyyli-10-hydroksi-
 kamptotekiini dihydrokloridisuolan valmistaminen
 (20S)-9-N,N-dimetyyliaminoetyyliaminometyyli-10-hydroksi-
 20 kamptotekiiniasetaattisuola valmistettiin esimerkin 8 mene-
 telmän mukaisesti korvaamalla bis(dimetyyliaminoetyyliami-
 no(metaanilla bis(dimetyyliamino)metaani. Saatua asetaat-
 tisuolaa käsiteltiin vedellä (10 ml) ja isopropanolilla (10
 ml), joka sisälsi 3 N HCl:ää (3 ml). Saostunus sakka kerä-
 25 tään, pestään isopropanolilla ja kuivataan, jolloin saadaan
 otsikon yhdistettä.

Esimerkki 20

(20R,S)-9-N,N-dimetyyliaminometyyli-10-hydroksikamptotekiini
 30 asettaattisuolan valmistaminen
 Otsikon yhdiste valmistetaan kuten esimerkissä 8, paitsi,
 että lähtöaine on raseeminen 10-hydroksikamptotekiini, joka
 on valmistettu viitteen Wani et al., J. Med. Chem., 23, 554
 (1980) menetelmän mukaisesti. Raseeminen 10-hydroksikampto-
 35 tekiini voidaan valmistaa myös (20S)-10-hydroksikamptote-
 kiinistä seuraavan menetelmän mukaisesti:

(a) 10-hydroksi-20-kloori-20-deshydroksikamptotekiinin valmistaminen

7,8 g 10-hydroksikamptotekiinia suspendoitiin 780 ml:aan metyleenikloridia huoneenlämpötilassa. 16 ml pyridiiniä
 5 lisättiin, mitä seurasi 22 ml tionyylikloridia. Seosta sekoitettiin typpi-ilmakehässä. Sakka liukeni nopeasti, jolloin saatiin kirkas, kirkkaan keltaine liuos, joka muuttui ruskeaksi noin 15 tunnin aikana. liuos jäähdytettiin 0 °C:seen ja 780 ml 4 N suolahapon vesiliuosta lisättiin varovasti, jolloin saatiin tummanpunainen liete. Huoneenlämpötilaan lämmittämisen jälkeen noin 2,5 tunnin ajan kiinteä tuote kerättiin suodattamalla, pestiin vedellä ja ilmakui-
 10 vattiin, jolloin saatiin 6,57 g keltaista sakkaa, sp. 215-218 (haj.). Toinen 1,2 g:n saanto eristettiin saostamalla reaktioäitiliuottimesta.
 15

(b) 10-hydroksi-20-deshydroksikamptotekiinin valmistaminen

6,03 g edellä olevan reaktion (a) tuotetta suspendoitiin 5,15 g:n kanssa aktivoitu sinkkipölyä 300 ml:aan jäätetikkaa. Syntynyttä paksua suspensiota sekoitettiin voimakkaasti huoneenlämpötilassa. noin 24 tunnin jälkeen lisättiin 6 ml 4 N suolahapon vesiliuosta ja sekoitusta jatkettiin useita tunteja. Keltaisen oranssi liete laimennettiin 1200 ml:lla 1:1 (v/v) metanoli:metyleenikloridia, jolloin saatiin kirkkaan ruskea liuos, jossa oli hieman suspendoituneita sinkkihiukkasia. Liuos suodatettiin Celiten läpi ja konsentroitiin vakuuissa, jolloin saatiin tumman ruskeaa sakkaa. Kiinteä tuote pestiin hyvin vedellä, eristettiin suodattamalla ja ilmakui-
 20 vattiin 5,36 g:n vakiopainoon, sp. 292 °C (haj.).
 25
 30

(c) (20R,S)-10-hydroksihydroksikamptotekiinin valmistaminen

2,51 g edellä olevan menetelmän (b) tuotetta liuotettiin 25 ml:aan N,N-dimetyyli-formamidia ja 1,6 ml 40 % dimetyyliamiinin vesiliuosta lisättiin, jolloin saatiin hyvin tumma liuos. Seosta sekoitettiin ympäröivässä lämpötilassa kun ilmaa kuplitettiin liuokseen. 5,5 tunnin jälkeen reaktio-
 35

seos laimennettiin 75 ml:lla vettä, jolloin saatiin keltaisen ruskeaa saostumaa. Kiinteä tuote kerättiin suodattamalla, pestiin vedellä ja ilmakuivattiin 1,97 g:n vakiopainoon. Tätä ainetta käytettiin raseemisen otsikon yhdisteen valmistamiseksi kuten on kuvattu esimerkissä 8.

Esimerkki 21

(20S)-9-N,N-dimetyyliaminometyyli-10-hydroksikamptotekiini dihydrokloridisuolan valmistaminen

9-N,N-dimetyyliaminometyyli-10-hydroksikamptotekiini asetaattisuola (0,389 g), joka valmistettiin kuten esimerkissä 8, liuotetaan 0,4 N suolahappoon (6 ml), lyofilisoidaan ja pumpataan korkean vakuumin alla 40 tuntia, jolloin saatiin otsikon yhdiste.

Esimerkki 22

(20S)-9-N,N-dimetyyliaminometyyli-10-hydroksikamptotekiini hydrokloridisuolan uudelleenkiteyttäminen

101 grammaa otsikon yhdisteen hydrokloridisuolaa (sisältää 84,0 g vapaata emästä) liuotettiin sekoittamalla ympäröivässä lämpötilassa 100 ml:aan deionisoitua vettä. Syntynyt ohut liete suodatettiin Celite-kerroksen läpi. 500 ml lisää vettä käytettiin suodatinkakun pesemiseksi ja kirkkaat nesteet yhdistettiin. Nesteet konsentroitiin tislamalla alennetussa paineessa noin $\frac{1}{2}$ tuntia. Paksu, keltainen liete syntyi. Liete laimennettiin asteittain sekoittamalla lisäämällä 3000 ml asetonia. Kalpean keltaista suspensiota sekoitettiin ympäröivässä lämpötilassa yhteensä 16 tuntia. Kiinteä tuote kerättiin suodattamalla ja kuivattiin vakuu-
missa vakiopainoon. Saatiin 86,8 g tuotetta (91 % saanto korjattuna vapaaemäsisältöön), sp. 229-230 °C.

Esimerkki 23

(20S)-9-N,N-dimetyyliaminometyyli-10-hydroksikamptotekiini hydrokloridisuolan uudelleenkiteyttäminen

124 grammaa otsikon yhdistettä (sisältäen 90 grammaa vapaata emästä) sekoitettiin ympäröivässä lämpötilassa 1240 ml:n

5 kanssa deionisoitua vettä. Syntynyt hieno liete suodatet-
tiin Celiten läpi. Suodatinkakun vedellä pesun jälkeen yh-
distetyt vesikerrokset konsentroitiin $\frac{1}{2}$ tilavuuteen ja sit-
ten laimennettiin 1860 ml:lla (15 tilavuutta v/w) 1-propa-
nolia. Liuos konsentroitiin vakuumitisolaamalla samalla kun
se atseotropoitiin vielä 3720 ml:lla (30 tilavuutta v/w) 1-
propanolia lisättynä annoksittain. Tislausta jatkettiin
noin 1860 ml:n (15 tilavuutta v/w) lopulliseen tilavuuteen.
10 Suspensiota sekoitettiin ympäröivässä lämpötilassa useita
tunteja täydelliseksi kiteyttämiseksi. Kiinteä tuote kerät-
tiin ja kuivattiin vakiopainoon. Saatua tuote painoi 113 g
(92 % saanto, korjattu vapaemäsisältöön), sp. 229-230 °C.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kamptotekiinin tai 11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiinin puhdistamiseksi, **tunnettu** siitä, että se käsittää ensimmäisen vaiheen, jossa saatetaan seos, joka sisältää
5 kamptotekiinia tai 11-C₁₋₆-kamptotekiinia ja sen epäpuhtauksia, kosketuksiin liuottimen kanssa, jossa mainittu liuotin kykenee erottamaan mainitusta seokseta muut alkaloidit kuin mainitun kamptotekiinin tai 11-C₁₋₆-kamptotekiinin samoin kuin epäpuhtaudet, jotka kykenevät hidastamaan
10 mainitun kamptotekiinin tai 11-C₁₋₆-kamptotekiinin hydrausta vastaaviksi 1,2,6,7-tetrahydroanalogeikseen; ja

liuotetaan ainakin osa mainitusta kamptotekiinista tai 11-C₁₋₆-kamptotekiinista tai mainitut epäpuhtaudet, tai molemmat; sekä
15

toisen vaiheen, jossa erotetaan mainittu kamptotekiini tai 11-C₁₋₆-kamptotekiini siitä.

20 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että kamptotekiini tai 11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiini, joka erotetaan toisessa vaiheessa, on oleellisesti vapaa epäpuhtauksista, jotka hidastavat kamptotekiinin tai 11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiinin hydrausta vastaaviksi 1,2,6,7-tetrahydroanalogeikseen.
25

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu liuotin on N,N-dimetyyliformamidi, N-metyylipyrrolidoni, etikkahappo, trifluorietikkahappo, dimetyylisulfoksidi, etikkahapon ja dimetyylisulfoksidin seos,
30 etanolin ja dimetyylisulfoksidin seos, tai etikkahapon ja suolahapon seos.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että ensimmäisessä vaiheessa käytetään luonnollisesti tuotettua kamptotekiinia.
35

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu kamptotekiini on tuotettu lajin Nothapodytes foetida kasvissa ja mainitussa ensimmäisessä vaiheessa käytetty liuotin on etikkahappo.

5

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu kamptotekiini on, etikkahapossa puhdistuksen jälkeen, vielä ainakin osittain liuonneena N,N-dimetyyliformamidiin ja erottuneena siitä.

10

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että lisätään aine epäpuhtauksien absorboimiseksi.

15

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu aine, joka lisätään epäpuhtauksien absorboimiseksi, on valkaisuhiili.

20

9. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu kamptotekiini on tuotettu lajin Camptotheca accuminata puusta, ja ensimmäisessä vaiheessa käytetty liuotin on N,N-dimetyyliformamidi.

25

10. Menetelmä kamptotekiinin tai 11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiinin hydraamiseksi 1,2,6,7-tetrahydrokamptotekiinin tai vastaavan 11-C₁₋₆-alkoksi-1,2,6,7-tetrahydrokamptotekiinin, saamiseksi, **tunnettu** siitä, että saatetaan kamptotekiini tai 11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiini kosketuksiin vedyn ja hydrauskatalysaattorin kanssa hydrauskatalysaattorin hidastimen läsnäollessa, jossa mainittu hidastin valitaan hydrauskatalysaattorimyrkyistä.

30

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu hydrauskatalysaattorin hidastin on rikkiyhdiste.

35

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu hydrauskatalyysaattorin hidastin on dimetyylisulfoksidi.

5 13. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu hydrauskatalyysaattori on jalometalli.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu hydrauskatalyysaattori on platina.

10 15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu platina on kannatettu hiilen pinnalle tai alumiinioksidin pinnalle.

15 16. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu hydraus suoritetaan supraatmosfäärisen vetypaineen alla.

20 17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu paine valitaan paineista, jotka ovat suurempia kuin 35 psi.

25 18. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että käytetään nestemäistä reaktioväliainetta, johon mainittu tetrahydrokamptotekiini tai 11-C₁₋₆-alkoksitetrahydrokamptotekiini on liukoinen.

30 19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu nestemäinen reaktioväliaine käsittää etikkahapon.

35 20. Menetelmä kamptotekiinin tai 11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiinin hydrogenoimiseksi 1,2,6,7-tetrahydrokamptotekiinin tai vastaavan 11-C₁₋₆-alkoksi-1,2,6,7-tetrahydrokamptotekiinin, vastaavasti, saamiseksi, **tunnettu** siitä, että saatetaan kamptotekiini tai 11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiini, jossa mainittu kamptotekiini tai 11-alkoksikamptotekiini on oleellisesti puhdas epäpuhtauksista, jotka hidastavat hydrausta,

kosketuksiin vedyn ja hydrauskatalysaattorin kanssa hydrauskatalysaattorin hidastimen läsnäollessa, jossa mainittu hidastin valitaan hydrauskatalysaattorimyrkyistä.

5 21. Yhdiste, **tunnettu** siitä, että se on 11-C₁₋₆-alkoksi-1,2,6,7-tetrahydrokamptotekiini.

22. Menetelmä 1,2,6,7-tetrahydrokamptotekiinin tai 11-C₁₋₆-alkoksi-1,2,6,7-tetrahydrokamptotekiinin hapettamiseksi 10-
 10 hydroksikamptotekiinin tai vastaavan 10-hydroksi-11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiinin saamiseksi, **tunnettu** siitä, että saate-
 taan tetrahydrokamptotekiini tai 11-alkoksitetrahydrokamptotekiini kosketuksiin hapetusaineen kanssa nestemäisessä
 reaktioväliaineessa, jossa (a) mainittu nestemäinen reaktio-
 15 tioväliaine käsittää nesteen valittuna siten, että ainakin osa muodostuneesta 10-hydroksikamptotekiini- tai 10-hydrok-
 si-11-alkoksikamptotekiinista saostuu mainitun reaktion aikana, sillä poikkeuksella, että kun tetrahydrokamptotekiini-
 nina käytetään lähtöaineena ja jäljempänä esitettyä hape-
 20 tusainetta (b) ei käytetä, neste, jota käytetään mainittuna nestemäisenä reaktioväliaineena (a) ei koostu metanolista; ja/tai (b) mainittu hapetusaine on kaliumpersulfaatti, jodibentseeni, jodosobentseenin esteri, natriumperjodaatti tai kaliumperjodaatti.

23. Patenttivaatimuksen 22 mukainen menetelmä, **tunnettu**
 siitä, että kun käytetään tetrahydrokamptotekiinia lähtö-
 aineena ja hapetusainetta (b) ei käytetä, neste, jota käytetään mainittuna nestemäisenä reaktioväliaineena (a), ei
 30 sisällä yhtään etanolia, kloroformia, bentseeniä, metyleenikloridia, dioksaania tai vettä yksistään.

24. Patenttivaatimuksen 22 mukainen menetelmä, **tunnettu**
 siitä, että mainittu tuote on oleellisesti liukenematon
 35 mainittuun nestemäiseen reaktioväliaineeseen (a).

25. Patenttivaatimuksen 22 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu nestemäinen reaktioväliaine (a) käsitteää veden ja orgaanisen liuottimen seoksen.

5 26. Patenttivaatimuksen 25 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu orgaaninen liuotin on etikkahappo, asetoni, N,N-dimetyyliformamidi tai alhaisen molekyylipainon alkoholi.

10 27. Patenttivaatimuksen 22 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu nestemäinen reaktioväliaine on nestemäinen reaktioväliaine (a) ja mainittu hapetusaine on hapetusaine (b).

15 28. Patenttivaatimuksen 22 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu hapetusaine on jodosobentseenin esteri.

20 29. Patenttivaatimuksen 28 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu esteri on esteri, jolla on kaava $\text{PhI}(\text{OR}^7)_2$, jossa Ph on fenyyli, R^7 kussakin $-\text{OR}^7$ -ryhmässä voi olla sama tai erilainen ja on vety, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^8$ tai $-\text{SO}_2-\text{R}^9$; R^8 ja R^9 ovat substituoimattomia tai substituoituja hiilivetyradikaaleja; ja jossa R^7 ainakin yhdessä mainituista $-\text{OR}^7$ -ryhmistä on muu kuin vety.

25

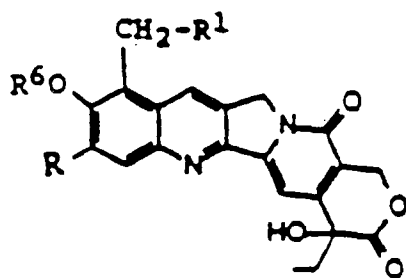
30 30. Patenttivaatimuksen 29 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu esteri on jodibentseeni(bis)trifluori-asetaatatti, jodibentseenidiasetaatti tai hydroksi(tosyylioksi)jodibentseeni.

35 31. Menetelmä 1,2,6,7-tetrahydrokamptotekiinin tai 11- C_{1-6} -alkoksi-1,2,6,7-tetrahydrokamptotekiinin hapettamiseksi 10-hydroksikamptotekiinin tai vastaavan 10-hydroksi-11- C_{1-6} -alkoksikamptotekiinin saamiseksi, **tunnettu** siitä, että saateetaan tetrahydrokamptotekiini tai 11-alkoksitetrahydrokamptotekiini, jossa mainittu tetrahydrokamptotekiini tai 11-

alkoksitetrahydrokamptotekiini on saatu patenttivaatimuksen
 20 mukaisella menetelmällä, kosketuksiin hapetusaineen
 kanssa nestemäisessä reaktioväliaineessa, jossa (a) mainit-
 tu nestemäinen reaktioväliaine käsittää nesteen valittuna
 5 siten, että ainakin osa muodostuneesta 10-hydroksikamptote-
 kiini- tai 10-hydroksi-11-alkoksikamptotekiinista saostuu
 mainitun reaktion aikana, sillä poikkeuksella, että kun
 tetrahydrokamptotekiinin käytetään lähtöaineena ja jäljem-
 pänä esitettyä hapetusainetta (b) ei käytetä, neste, jota
 10 käytetään mainittuna nestemäisenä reaktioväliaineena (a) ei
 koostu metanolista; ja/tai (b) mainittu hapetusaine on ka-
 liumpersulfaatti, jodibentseeni, jodosobentseenin esteri,
 natriumperjodaatti tai kaliumperjodaatti.

32. Yhdiste, tunnettu siitä, että se 10-hydroksi-11-C₁₋₆-al-
 koksikamptotekiini.

33. Menetelmä kaavan (Ib) mukaisen yhdisteen tai sen far-
 maseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, maini-
 20 tulla kaavan (Ib) mukaisella yhdisteellä on seuraava raken-
 ne:



(Ib)

jossa:

R on vety tai C₁₋₆-alkoksi:

R¹ on -O-R²; -S-R³ tai -N-(R⁴)(R⁵);

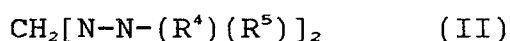
R², R³, R⁴ ja R⁵ ovat samoja tai erilaisia ja ovat vety,
 C₁₋₆-alkyyli, C₃₋₆-hydroksialkyyli, C₁₋₆-dialkyyliamino-C₂₋₆-

alkyyli, C₁₋₆-alkyyliamino-C₂₋₆-alkyyli, C₂₋₆-aminoalkyyli tai 3-7 jäseninen substituoimaton tai substituoitu karbosyklisen rengas, tai kun R¹ on -N-(R⁴)(R⁵), Ryhmät R⁴ ja R⁵ voivat yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat liittyneenä, muodostaa substituoitua tai substituoimattoman heterosyklisen renkaan, joka voi sisältää lisäheteroaromeja; ja

R⁶ on vety; C₁₋₆-substituoimaton tai substituoitu alifaattinen radikaali; tai substituentti yhdessä happiatomin kanssa, johon se on liittynyt, muodostaen farmaseuttisesti hyväksyttävän esteriryhmän;

tunnettu siitä, että

(i) valmistetaan mainitun kaavan (Ib) mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa kaavassa R¹ on amiiniryhmä -N-(R⁴)(R⁵) ja R⁶ on vety, saattamalla 10-hydroksikamptotekiini tai 10-hydroksi-11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiini, jossa mainittu 10-hydroksi-11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiini saadaan patenttivaatimuksen 31 mukaisella menetelmällä, kosketuksiin kaavan (II) mukaisen yhdisteen kanssa, mainitulla kaavan (II) mukaisella yhdisteellä on seuraava rakenne:



jossa R⁴ ja R⁵ ovat kuten edellä on määritely kaavalle (Ib); ja

(ii) mahdollisesti (a) valmistetaan kaavan (Ib) mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, joissa R¹ on -O-R² tai -S-R³, muuttamalla vaiheessa (i) valmistetun yhdisteen amiiniryhmä ryhmäksi -O-R² tai -S-R³ ja/tai (b) valmistetaan kaavan (Ib) mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa R⁶ on muu kuin vety, muuttamalla vaiheessa (i) valmistetun yhdisteen 10-aseman

hydroksyyliiryhmä ryhmäksi $-OR^6$, jossa R^6 on, vetyä lukuunottamatta, kuten edellä on määritelty kaavalle (Ib).

34. Patenttivaatimuksen 33 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että vaiheessa (ii) mainittu amiiniryhmä $-N-(R^4)(R^5)$ muutetaan ryhmäksi $-O-R^2$ kuumentamalla vaiheessa (i) valmistettua yhdistettä kaavan $HO-R^2$ mukaisen alkoholin kanssa, jossa kaavassa R^2 on kuten patenttivaatimuksessa 33 on määritelty.

10

35. Patenttivaatimuksen 33 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että vaiheessa (ii) mainittu amiiniryhmä $-N-(R^4)(R^5)$ muutetaan ryhmäksi $-S-R^2$ kuumentamalla vaiheessa (i) valmistettua yhdistettä kaavan $HS-R^3$ mukaisen tiolin kanssa, jossa kaavassa R^2 on kuten patenttivaatimuksessa 33 on määritelty.

15

36. Patenttivaatimuksen 33 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että R^1 manitussa kaavan (Ib) mukaisessa yhdisteessä on dietyyliamino, N-morfoliino, N-metyylipiperatsinyyli, (4'-piperidiini)N-piperidinyyli, sykloheksyliamino, N-metyylianiilino, etoksi, syklopropyyliamino, N,N-dimetyyliaminoetoksi, N,N-dimetyyliaminoetyylitio, N,N-dimetyyliaminoetyyliamino, tai metyyliamino.

25

37. Patenttivaatimuksen 36 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että R_1 on dimetyyliamino tai N-morfoliino.

38. Patenttivaatimuksen 33 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että vaihe (i) suoritetaan nestemäisessä väliaineessa, joka käsittää asetonitriilin tai alhaisen molekyyliä sisältävän alkoholin.

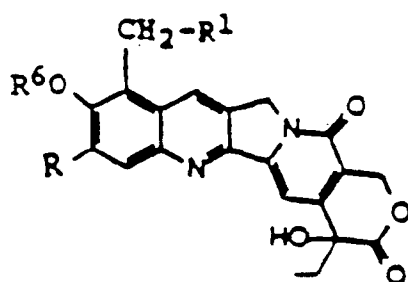
30

39. Patenttivaatimuksen 38 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu nestemäinen väliaine käsittää alhaisen molekyyliä sisältävän alkoholin ja inertin klooratun hiilivedyn.

35

40. Patenttivaatimuksen 39 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että mainittu nestemäinen väliaine käsittää alhaisen molekyylipainon alkoholin valittuna C₁-C₄-alkoholeista ja metyleenikloridin.

41. Menetelmä kaavan (Ib) mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, mainitulla kaavan (Ib) mukaisella yhdisteellä on seuraava rakenne:



(Ib)

jossa

R on vety tai C₁₋₆-alkoksi:

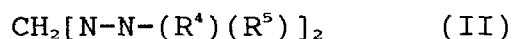
R¹ on -O-R²; -S-R³ tai -N-(R⁴)(R⁵);

R², R³, R⁴ ja R⁵ ovat samoja tai erilaisia ja ovat vety, C₁₋₆-alkyyli, C₃₋₆-hydroksialkyyli, C₁₋₆-dialkyyliamino-C₂₋₆-alkyyli, C₁₋₆-alkyyliamino-C₂₋₆-alkyyli, C₂₋₆-aminoalkyyli tai 3-7 jäseninen substituoimaton tai substituoitu karbosyklisen rengas, tai kun R¹ on -N-(R⁴)(R⁵), Ryhmät R⁴ ja R⁵ voivat yhdessä tyypiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneenä, muodostaa substituoitua tai substituoimattoman heterosyklisen renkaan, joka voi sisältää lisäheteroaromeja; ja

R⁶ on vety; C₁₋₆-substituoimaton tai substituoitu alifaattinen radikaali; tai substituentti yhdessä happiatomin kanssa, johon se on liittynyt, muodostaen farmaseuttisesti hyväksyttävän esteriryhmän;

tunnettu siitä, että

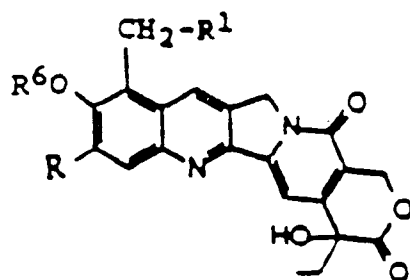
(i) valmistetaan mainitun kaavan (Ib) mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa kaavassa R¹ on amiiniryhmä -N-(R⁴)(R⁵) ja R⁵ on vety, saattamalla 10-hydroksikamptotekiini tai 10-hydroksi-11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiini, jossa mainittu 10-hydroksi-11-C₁₋₆-alkoksikamptotekiini saadaan patenttivaatimuksen 31 mukaisella menetelmällä, kosketuksiin kaavan (II) mukaisen yhdisteen kanssa, mainitulla kaavan (II) mukaisella yhdisteellä on seuraava rakenne:



jossa R⁴ ja R⁵ ovat kuten edellä on määrittely kaavalle (Ib); ja

(ii) mahdollisesti (a) valmistetaan kaavan (Ib) mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, joissa R¹ on -O-R² tai -S-R³, muuttamalla vaiheessa (i) valmistetun yhdisteen amiiniryhmä ryhmäksi -O-R² tai -S-R³ ja/tai (b) valmistetaan kaavan (Ib) mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa R⁶ on muu kuin vety, muuttamalla vaiheessa (i) valmistetun yhdisteen 10-aseman hydroksyyli-ryhmä ryhmäksi -OR⁶, jossa R⁶ on, vetyä lukuun ottamatta, kuten edellä on määritetty kaavalle (Ib).

42. Menetelmä kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan puhdistamiseksi ja eristämiseksi, mainitulla kaavan (Ib) mukaisella yhdisteellä on seuraava rakenne:



(I)

jossa

R on vety tai C_{1-6} -alkoksi:

R^1 on $-O-R^2$; $-S-R^3$ tai $-N-(R^4)(R^5)$;

R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 ovat samoja tai erilaisia ja ovat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -hydroksialkyyli, C_{1-6} -dialkyyliamino- C_{2-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliamino- C_{2-6} -alkyyli, C_{2-6} -aminoalkyyli tai 3-7 jäseninen substituoimaton tai substituoitu karbosyklinen rengas, tai kun R^1 on $-N-(R^4)(R^5)$, Ryhmät R^4 ja R^5 voivat yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat liittyneenä, muodostaa substituoitua tai substituoimattoman heterosyklisen renkaan, joka voi sisältää lisäheteroaromeja; ja

R^6 on vety; C_{1-6} -substituoimaton tai substituoitu alifaattinen radikaali; tai substituentti yhdessä happiatomin kanssa, johon se on liittynyt, muodostaen farmaseuttisesti hyväksyttävän esteriryhmän;

tunnettu siitä, että

(a) lisätään ensimmäinen nestem, joka on liuotin mainitulle yhdisteelle, sellaisessa määrässä, että ainakin osa mainitusta yhdisteestä on liuenneena, jolloin muodostuu joko liuos tai liete;

(b) vaiheen (a) jälkeen lisätään toinen neste kohdassa (a) saatuun liuokseen tai lietteeseen, joka neste helpottaa

siihen liuonseen yhdisteen uudelleenkiteytymistä, ja uudelleenkiteytetään mainittu yhdiste; ja

5 (c) kerätään kaavan (Ib) mukainen yhdiste sen suola suodattamalla.

43. Patenttivaatimuksen 42 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että vaiheet (a) - (c) suoritetaan lämpötilassa, joka oleellisesti välttää mainitun kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan epästabiilisuuden.

44. Patenttivaatimuksen 42 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että vaiheessa (a) käytetään lämpötilaa alle noin 40 °C liuottamiseen.

15 45. Patenttivaatimuksen 42 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että vaiheessa (a) mainitun ensimmäisen nesteen määrää käytetään täydellisen liukenemisen saavuttamiseksi.

20 46. Patenttivaatimuksen 42 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että vaiheessa (a) mainittu ensimmäinen neste käsitteää veden.

25 47. Patenttivaatimuksen 42 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että vaiheessa (b) mainittu toinen neste käsittää nesteen, joka on aseton, asetonitriili, alempi alkoholi tai tetrahydrofuraani.

30 48. Patenttivaatimuksen 42 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että vaiheessa (a) muodostunut mainittu liuos tai liete konsentroidaan ennen uudelleenkiteytystä.

35 49. Patenttivaatimuksen 42 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että vaiheen (a) jälkeen suoritetaan suodatusvaihe liukenemattoman materiaalin poistamiseksi.

50. Menetelmä kaavan (Ib) mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan puhdistamiseksi ja eristämiseksi, jossa mainittu yhdiste on kuten se on määritelty patenttivaatimuksessa 41 ja saatu patenttivaatimuksen 41 mukaisella menetelmällä, **tunnettu** siitä, että se käsittää vaiheet:

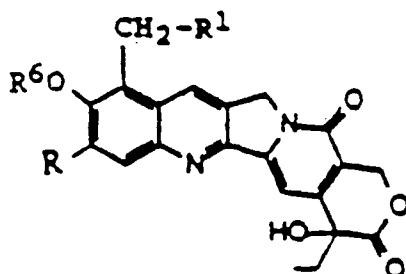
(a) lisätään ensimmäinen neste, joka on liuotin mainitulle yhdisteelle, sellaisessa määrässä, että ainakin osa mainitusta yhdisteestä liukenee, jolloin muodostuu joko liuos tai liete;

(b) vaiheen (a) jälkeen lisätään toinen neste kohdassa (a) saatuun liuokseen tai lietteeseen, joka neste helpottaa siihen liuonneen yhdisteen uudelleenkiteytymistä, ja uudelleenkiteytetään mainittu yhdiste; ja

(c) kerätään kaavan (Ib) mukainen yhdiste sen suola suodattamalla.

51. Patenttivaatimuksen 42 mukaisella menetelmällä puhdistettu yhdiste.

52. Menetelmä kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, mainitulla kaavan (I) mukaisella yhdisteellä on seuraava rakenne:



(I)

jossa:

R on C_{1-6} -alkoksi:

R^1 on $-O-R^2$; $-S-R^3$ tai $-N-(R^4)(R^5)$;

R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 ovat samoja tai erilaisia ja ovat vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -hydroksialkyyli, C_{1-6} -dialkyyliamino- C_{2-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliamino- C_{2-6} -alkyyli, C_{2-6} -aminoalkyyli; tai 3-7 jäseninen substituoimaton tai substituoitu karbo-
syklinen rengas, tai kun R^1 on $-N-(R^4)(R^5)$, ryhmät R^4 ja R^5 voivat yhdessä typpiätomien kanssa, johon ne ovat liittyneenä, muodostaa substituoitua tai substituoimattoman hetero-
syklisen renkaan, joka voi sisältää lisäheteroaromeja; ja

R^6 on vety; C_{1-6} -substituoimaton tai substituoitu alifaattinen radikaali; tai substituentti yhdessä happiatomien kanssa, johon se on liittynyt, muodostaen farmaseuttisesti hyväksyttävän esteriryhmän.

53. Farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että se käsittää patenttivaatimuksen 51 mukaisen yhdisteen, jossa R on vety, ja inertin, farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai laimentimen.

54. Farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että se käsittää patenttivaatimuksen 51 mukaisen yhdisteen, jossa R on C_{1-6} -alkoksi, ja inertin, farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai laimentimen.

55. Farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että se käsittää patenttivaatimuksen 52 mukaisen yhdisteen ja inertin, farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai laimentimen.

56. Menetelmä kasvainsolujen kasvun inhiboimiseksi, **tunnettu** siitä, että annostellaan isäntäeläimeen, joka kantaa mainittuja kasvainsoluja, patenttivaatimuksen 51 mukaista yhdistettä määrä, joka on tehokas mainittuun inhibitioon.