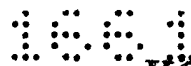


2679/9r

1557M

72648



KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

# K i v o n a t

(3-Keto-tetrahydrofuran-2-il)-etanal-származékok és eljárás  
ezek előállítására

BIOCURE LIMITED, Aberdeen GB

A bejelentés napja: 1994. 03. 22.

Elsőbbsége: 1993. 03. 31. (9306741.1) GB

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB94/00579

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/22849

A találmány tárgyát az (Ia) általános képletű (3-keto-tetrahydrofuran-2-il)-etanal-származékok és előállításuk képezi, ahol a képletben R hidrogénatom, hidroxicsoporth, alkilcsoport vagy acilcsoport vagy más, legfeljebb 6-szénatomos, legalább egy heteroatomot tartalmazó funkciós csoport.

A vegyületek általában keto-enol tautomer párok formájában fordulnak elő, az (Ia) általános képlet a racém keto-formát szemlélteti.

A találmány szerinti vegyületek gyógyszerkészítményekké feldolgozva tumorok visszafejlesztésére, forradásos (sebhelyes) szövetek gyógyítására, és mint az immunrendszert ingerlő anyagok, a sejtek működészavarainak a kezelésére használhatók.

Jelölés: (Ia)

P95 02679

1557M

1557M

1557M

A

Képviselő: Gödölle, Kékes, Mészáros & Szabó  
Szabadalmi és Védjegy Iroda  
1024 Budapest, Keleti Károly u. 13/b.

(3-Keto-tetrahydrofuran-2-yl)-etanal-származékok és eljárás  
ezek előállítására

BIOCURE LIMITED, Aberdeen, GB

Feltalálók: HENDRY Neil Geddes Clarkson, Skene, GB

A bejelentés napja: 1994. 03. 22.

Elsőbbsége: 1993. 03. 31. (9306741.1) GB

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB94/00579

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/22849

A találmány tárgyát új vegyületek, eljárások ezek előállítására és orvosi felhasználásuk képezik.

Számos javaslat felmerült ugyan a sejtes működészavar (diszfunkció) megoldására, például olyan állapotokban, amelyeket a "rák" általános kifejezés foglal magába, de ezeknél rendszerint műtétet alkalmaztak, kiegészítve például kemoterápiás vagy radioterápiás kezeléssel. Ezek azonban

nemkívánatos mellékhatásokat is okoznak, így hajhullást, az immunrendszer elnyomását vagy egyéb toxikus hatásokat. Így számos esetben a páciens egészsége jelentős kárt szenvedhet a kezelés eredményeképpen. Állandóan növekszik az igény az orvostudományban felhasználható, fiziológiásan elfogadható, kis toxicitású szerek kidolgozására.

Más területeken, a sérülés vagy műtét utáni szövet-regeneráció (újraképződés) lehet nem kielégítő, forradásos szövetek túlzott képződése miatt. Kívánatos lenne egy módszer a szövetnövekedés szabályozására, a forradásos szövetek képződésének minimumra csökkentése céljából.

A találmány egyik célja kiküszöbölni vagy enyhíteni a fenti hátrányokat olyan vegyületek kidolgozásával, amelyek előnyös fiziológiai hatásokkal és a sejtek növekedését szabályozó funkciókkal rendelkeznek.

A találmány szerint (Ia) általános képletű vegyületeket állítunk elő, a vegyületek általában keto-enol tautomer párként fordulnak elő, ennek racém keto-formáját szemlélteti az (Ia) általános képlet - a képletben

R hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, acilcsoport vagy más funkciós csoport, legfeljebb 6 szénatommal, amely legalább egy heteroatomot tartalmaz, és ez az atom közvetlenül kapcsolódhat a  $\beta$ -szénatomhoz - ,

a vegyületek lehetnek a jelzett aciklusos formában vagy ciklusos formában, mint a keto-enol tautomer származékok egyensúlyi formája, és ezek anomer formáiban, beleértve az enantiomereket, ha R hidrogénatom és a diasztereoizomereket, ha R valamely másik csoport. Így a csoport lehet hidroxilcsoport, primer vagy szekunder aminocsoport, amidcsoport, acilcsoport, kéntartalmú csoport stb.

A fenti vegyületek az alábbiakban részletesen ismertetett szintézissel előállíthatók, ahol az előnyös vegyületre hivatkozunk, amely mint keto-enol tautomer pár létezik, a racém keto-forma az (Ia) általános képletű vegyületnek felel meg, amelyben R hidrogénatom, vagyis (3-keto-tetrahidrofuran-2-il)-etanal. Miközben nem kívánunk valamely elmélet által kötve lenni, a csatolt ábra a

találmány szerinti vegyületek között megállapított egyensúlyt vagy molekuláris elrendezési viszonyokat szemlélteti (ha  $R = H$ ). Hangsúlyoznunk kell azonban, hogy lehetnek párhuzamos, hozzájáruló közbenső termékek, vagy reakcióműveletek, amelyek nincsenek specifikusan azonosítva egy ilyen szemléltető ábrán. Érthető, hogy ha  $R$  hidrogénatom, akkor különféle enantiomerek léteznek, de ha  $R$  nem hidrogénatom, nyilvánvalóan diasztereomer összefüggés van bizonyos bemutatott vegyületepárok között.

A terápiásan értékes vegyületeket a találmány szerint például úgy állítjuk elő, hogy transz-hex-3-én-1,6-diolt jódd-éterezési reakciónak vetünk alá, így a megfelelő 3-jódtetrahidrofuránt kapjuk, amely megtartja a szabad  $\alpha$ -hidroxilcsoportot, ezt meg kell védeni az ezt követő reakcióhoz, a jódt eltávolításához, így cisz-3-hidroxitetrahidrofuránt kapunk, ennek a védőcsoportját eltávolítjuk és a vegyületet Swern oxidációnak vetjük alá, így az előállítani kívánt racém (3-keto-tetrahidrofurán-2-il)-etanolhoz jutunk.

Ugyanezek a vegyületek állíthatók elő egy megfelelő dihidrofuránból kiindulva, amely a 2-helyzetben védett primer alkohol oldalláncot tartalmaz. Így az egyik mód ezeknek a terápiásan hatásos vegyületeknek az előállítására az, hogy a védett alkohol oldallánccal szubsztituált dihidrofuránt oxidációnak vetjük alá, króm-alapú reagenst használva, így a megfelelő savat kapjuk, ezt jódlaktonizálási körülményeknek vetjük alá, így a cisz,-cisz,transz-triszubsztituált jódt-laktont kapunk, amely a jódt eltávolítása után a cisz,cisz,cisz-triszubsztituált hidroxil-laktont eredményezi, ez redukálható, így laktolt kapunk, amely egyensúlyban van a megfelelő nyíltláncú aldehiddel.

A találmány szerinti eljárásban előnyös, ha az  $\alpha$ -hidroxilcsoportot egy lipofil trihidrokarbil-szilil-származékot használva védjük meg, reagensként például tripropil-szilil-kloridot alkalmazva.

A találmány szerinti eljárást a példákkal szemlél-

tetjük. A szakember számára nyilvánvaló, hogy az eljárás más változatai is alkalmazhatók, és más kiindulási anyagok is használhatók, anélkül, hogy a találmány tárgyától eltérnénk.

#### Példák

A hivatkozások megkönnyítése céljából a kiindulási anyagok, a közbelső termékek és a cél szerinti végtermékek kémiai szerkezetét külön lapon tüntetjük fel. Valamennyi vegyületnek adtunk egy hivatkozási számot, ezt használjuk a leírásban és a kísérleti részben.

Racém (3-keto-tetrahidrofurán-2-il)-etanal (8. számú vegyület) (Ia általános képlet) kémiai szintézise

transz- $\beta$ -Hidromukonsavat (1. számú vegyület) észterezünk, így kapjuk a transz- $\beta$ -hidromukonsav-dimetil-észtert (2. számú vegyület) lényegileg kvantitatív kitermeléssel, metanolt használva, savas katalízissel. A kapott vegyületet lítium-alumínium-hidriddel redukáljuk transz-hex-3-én-1,6-diollá (3. számú vegyület), a kitermelés 90 %. A diolt (3. számú vegyület) jód-éterezési reakciónak vetjük alá, így 78 %-os kitermeléssel kapjuk a transz-diszubsztituált tetrahidrofuránt (4. számú vegyület). A primer hidroxilcsoportot átalakítjuk a megfelelő lipofil triizopropilszilil-származékká (6. számú vegyület) 75 %-os kitermeléssel. A jódot kálium-peroxidot használva eltávolítjuk, a konfiguráció inverziójával, így 17 %-os kitermeléssel kapjuk a cisz-diszubsztituált tetrahidrofuránt (7. számú vegyület). (Ebből a reakcióból kapjuk még a monoszubsztituált dihidrofuránt (9. számú vegyület) is 25 %-os kitermeléssel.) A 7. számú vegyület védőcsoportját eltávolítva a diolt (5. számú vegyület) kapjuk 30 %-os kitermeléssel.

Az alábbiakban azt szemléltetjük, hogyan alakíthatjuk át mind a diolt (5. számú vegyület), mind a szililcsoporttal védett származékot (7. számú vegyület) a cél szerinti molekulává (8. számú vegyület) oxidációval, a Swern reakció körülményei között; azaz oxalil-kloriddal, dimetil-

szulfoxiddal, metilén-dikloriddal,  $-20^{\circ}\text{C}$ -on, majd az így kapott vegyületet trietil-aminnal kezelve.

#### A kísérletek részletezése

##### 1. transz- $\beta$ -Hidromukonsav-dimetil-észter (2. számú vegyület)

50,25 g (0,349 mol) transz- $\alpha$ -hidromukonsavat (1) 250 ml vízmentes metanolban feloldunk. Az oldathoz 2 csepp tömény sósavat adunk, és az oldatot visszafolyatós hűtő alkalmazásával 4 órán át melegítjük. Az oldószert vákuumban ( $40^{\circ}\text{C}/13,3 \text{ mbar} = 10 \text{ mmHg}$ ) lepároljuk, így kapjuk a diészttert mint halványsárga olajat. A nyers, sárga színű terméket 200 ml dietil-éterben feloldjuk, az oldatot 2x100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 2x100 ml vízzel és 100 ml sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 47,57 g (80 %) 2. számú vegyületet kapunk mint igen halványsárga színű olajat.

##### $^1\text{H}$ -MMR-spektrum (250,133 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm tetrametil-szilánból (TMS-ből)

3,12 (4H, dd,  $J=5,4, 1,0 \text{ Hz}$   $2\times\text{CH}_2$ )

3,69 (6H, s,  $2\times\text{OMe}$ )

5,69 (2H, m,  $\text{CH}=\text{CH}$ )

##### $^{13}\text{C}$ -MMR Spektrum (62.512 MHz)

( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm TMS-ből

37,5 (2x alliles C)

51,7 (2x C az O mellett)

125,8 (2x olefines C)

171,9 (2x karboxi C).

##### 2. transz-Hex-3-én-1,6-diol (3. számú vegyület)

10,4 g (60,5 mol) észtert (2. számú vegyület) 30 ml

tetrahidrofuránban feloldunk, és az oldatot keverés közben 250 ml tetrahidrofuránban szuszpendált 3,45 g (90,9 mmol) lítium-alumínium-hidridhez adjuk. Az elegyet még 1,5 órán át keverjük, majd 4,4 g nátrium-szulfát-dekahidrátot adunk hozzá és még 30 percig keverjük. Ezután a keveréket leszűrjük, és a maradékot 4x200 ml tetrahidrofuránnal mossuk. Mindegyik mosás extrahálja a maradékot, amit az oldószerben legalább 30 percig erélyesen keverünk. A mosófolyadékokat egyesítjük az eredeti szűrlettel, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Így 6,4 g (55 mmol, 91 % kitermelés) nyers transz-hex-3-én-1,6-diolt (3. számú vegyület) kapunk halványsárga színű olaj alakjában, amely további tisztítás nélkül felhasználásra megfelel. Az egyesített szűrleteket csökkentett nyomáson bepároljuk, így 0,65 g (5,6 mmol, 90 % kitermelés) transz-hex-3-én-1,6-diolt (3. számú vegyület) kapunk színtelen olaj alakjában.

$^1\text{H}$ -MMR-spektrum (250,133 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ ppm TMS-ből;

2,25 (4H, m alliles H)

kb. 2,8 (2H, s OH)

3,64 (4H, m, H az O mellett)

5,50 (2H, m, olefines H);

$^{13}\text{C}$ -MMR-spektrum (65,512 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm TMS-ből;

35,8 (2x alliles C)

61,4 (2xC az O mellett)

129,3 (2x olefines C)

171,9 (2x karboxi C);

Tömegspektrum: CI ( $\text{NH}_3$ )  $m/z = 134$  ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ )

117 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

3. transz-2-(2-Hidroxi-etil)-3-jód-tetrahidrofurán (4. számú vegyület)

120 mg (1,03 mmol) diolt (3. számú vegyület) 10 ml acetonitrilben feloldunk. Az oldatban 0,83 g (9,9 mmol) nátrium-hidrogén-karbonátot szuszpendálunk, és az elegyet 0°C-on 10 percig keverjük. Ezután 0,78 g (3,07 mmol) jódot adunk az elegyhez, és 0°C-on még 6 órán át keverjük. A reakciókeverékhez ezután nátrium-tioszulfát-oldatot adunk, amíg a jód színe eltűnik, és a keveréket 2x30 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, és vákuumban bepároljuk, így sárga színű olaj alakjában 196 mg (78%) 4. számú vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-MMR-spektrum (250,133 MHz) (CDCl<sub>3</sub>)

δ ppm TMS-ből;

1,67 (1H, m, H nem az O mellett)

2,09 (1H, m, H nem az O mellett)

kb. 2,2 (1H, széles s, OH)

2,30 (1H, m, H nem az O mellett)

2,54 (1H, m, H nem az O mellett)

3,81 (3H, m, H az O vagy J mellett)

3,93 (2H, m, H az O vagy J mellett)

4,15 (1H, m, H az O vagy J mellett);

<sup>13</sup>C-MMR-spektrum (62,512 MHz) (CDCl<sub>3</sub>)

?δ ppm TMS-ből:

23,1 (C nem az O mellett)

34,7 (C nem az O mellett)

38,1 (C a J mellett)

60,7 (C az O mellett)

67,3 (C az O mellett)

87,4 (C az O mellett);

Tömegspektrum: CI(NH<sub>3</sub>) m/z = 260 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)

243 (M+H<sup>+</sup>);



IR-spektrum (KBr pasztilla):

$$\nu = 3412 \text{ (OH)}, 2941, 2879, 1734 \text{ cm}^{-1}.$$

4. transz-2-(Triizopropil-szililoxi-etil)-3-jód-tetrahidrofurán (6. számú vegyület)

0,9 g (4,1 mmol) 4. vegyületet és 0,95 g (5,0 mmol) triizopropil-szilil-kloridot 0°C-on feloldunk 10 ml N,N-dimetil-formamidban. Ehhez az oldathoz hozzáadjuk 0,6 g (8,8 mmol) imidazol 5 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatát, a reakcióelegyet 24 órán át keverjük, és ez alatt az idő alatt hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A keveréket 50 ml vízbe öntjük, és 50 ml petroléterrel extraháljuk. A szerves fázist 2x50 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk, így csaknem tiszta terméket kapunk. A terméket flash-kromatográfiával oszlopon tisztítjuk, eluensként 5:95 arányú etil-acetát/petroléter keveréket használva. Így 1,1 g (75 %) cím szerinti szilil-tetrahidrofuránt (6. számú vegyület) kapunk.

$^1\text{H}$ -MMR-spektrum (250,133 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm TMS-ből:

1,05 (21H, m,  $3 \times \text{C}_3\text{H}_7$ )

1,65 (1H, m, H nem az O mellett)

2,00 (1H, m, H nem az O mellett)

2,31 (1H, m, H nem az O mellett)

2,58 (1H, m, H nem az O mellett)

3,72-4,05 (5H, m, H-ek az O vagy J mellett)

4,21 (1H, m, H az O vagy J mellett);

$^{13}\text{C}$ -MMR spektrum (65,512 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm TMS-ből:

12,2 ( $\text{CHCH}_3$ )

18,3 ( $\text{CHCH}_3$ )

24,2 (C nem az O mellett)

36,4 (C a J mellett)

38,5 (C nem az O mellett)  
60,4 (C az O mellett)  
67,0 (C az O mellett)  
85,7 (C az O mellett);

Tömegspektrum: CI ( $\text{NH}_3$ )  $m/z = 399$  (N+H)

355 ( $\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7$ );

IR-spektrum (KBr pasztilla):

$\nu = 2941, 2866, 1464, 1385, 1250, 1100 \text{ cm}^{-1}$ ;

Vékonyréteg kromatogram:

lemez: szilikagél 60 F<sub>254</sub>, 0,2 mm vastagréteg  
alumíniumon (Merck)

Kimutatás: metanolos kénsavval

Oldószer-rendszer: etil-acetát (60-80 °C  
forráspontú petroléter (1:1)

Egyetlen folt,  $R_f = 0,89$ .

5. cisz-2-[2-(Triizopropil-szilil-oxi)-etil]-3-  
-hidrox-tetrahidrofurán (7. számú vegyület) és  
2-(2-triizopropil-szilil-oxi)-etil-2,5-dihidrofurán  
(9. számú vegyület)

1,01 g (2,5 mmol) szililcsoporttal védett jód-furanil-  
etanolt (6. számú vegyület) feloldunk 50 mg 18-korona-6-ot  
tartalmazó vízmentes N,N-dimetil-formamidban. A reakció-  
elegyhez 0,32 g (4,5 mmol) kálium-peroxidot adunk, és az  
elegyet argon atmoszférában szobahőmérsékleten 16 órán át  
keverjük. Ezután 30 ml vizet adunk a reakciókeverékhez és 50  
ml 60-80 °C forráspontú petroléterrel extraháljuk. A szerves  
fázist 2x20 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton  
szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A 0,84 g maradékot  
flash-kromatográfiás szilikagél-oszlopra visszük, amit 4:1  
arányú petroléter/aceton keverékkel eluálunk. Két  
vegyületet izolálunk ( $R_f = 0,8$  és  $0,4$ ), a polárisabb

vegyület a 7. számú alkohol (122 mg, 17 %), a kevésbé poláris a 9. számú dihidrofurán (193 mg, 25 %).

A 7. számú vegyület jellemzői:

$^1\text{H}$ -MMR-spektrum (250,133 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm TMS-ból:

1,09 (21H, m,  $\text{C}_3\text{H}_7$ )

2,03 (4H, m,  $\text{CH}_2$  nem az O mellett)

3,77 (3H, m, H-ek az O mellett)

3,91 (m, 1H, H az O mellett)

4,03 (m, 1H, az O mellett)

4,35 (m, 1H, az O mellett);

$^{13}\text{C}$ -MMR-spektrum (62,512 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm TMS-ból:

11,7 ( $\text{CHCH}_3$ )

17,8 ( $\text{CH}_3$ )

31,8 (C nem az O mellett)

34,7 (C nem az O mellett)

60,5 (C az O mellett)

66,0 (C az O mellett)

72,0 (C az O mellett)

82,9 (C az O mellett):

Tömegspektrum: CI ( $\text{NH}_3$ )  $m/z$  = 289 (M+H)

245 (M- $\text{C}_3\text{H}_7$ );

IR-spektrum (KBr pasztilla):

$\nu$  = 3429 (OH), 2941, 2866, 1641, 1464, 1385  $\text{cm}^{-1}$ ;

Vékonyréteg-kromatogram:

lemez: szilikagél 60 F<sub>254</sub>, 0,2 mm vastag réteg, alumíniumon (Merck)

kimutatás: metanolos kénsavval,

oldószer-rendszer: etil-acetát/60-80°C forráspontú petroléter (1:1)

egyetlen folt,  $R_f$  = 0,33

## A 9. számú vegyület jellemzői:

<sup>1</sup>H-MMR-spektrum (250,133 MHz) (CDCl<sub>3</sub>)

δ ppm TMS-ból:

1,00 (21H, m, 3x C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)

1,78 (2H, m, H-ek nem az O mellett)

3,82 (2H, m, H-ek az O mellett)

4,62 (2H, m, alliles H-ek, az O mellett)

4,96 (1H, m, alliles H, az O mellett)

5,86 (2H, m, olefines H-ek);

<sup>13</sup>C-MMR-spektrum (62,512 MHz)δ ppm 12,2 (3xCHCH<sub>3</sub>)18,3 (3CH<sub>3</sub>)

39,7 (C nem az O mellett)

60,6 (C az O mellett)

75,0 (C az O mellett)

126,2 (olefines C)

130,5 (olefines C)

IR-spektrum (KBr pasztilla):

ν = 2941, 2890, 1464, 1251, 1084 cm<sup>-1</sup>;Tömegspektrum: CI (NH<sub>3</sub>) m/z = 271 (M+H)227 (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>);

Vékonyréteg kromatogram:

lemez: szilikagél 60 F<sub>254</sub>, 0,2 mm vastag réteg, alumíniumon (Merck)

kimutatás: metanolos kénsavval bepermetezve

oldószer-rendszer: éter/60-80°C forráspontú petroléter (3:2)

egyetlen folt, R<sub>f</sub> = 0,91.6. cisz-2-(2-Hidroxi-etil)-3-hidroxi-tetrahidrofurán  
(5. számú vegyület)

0,23 g (0,80 mmol) cisz-2-[triizopropil-szilil-oxi)-etil]-3-hidroxi-tetrahidrofuránt (7. számú vegyület) feloldunk 20 ml tetrahidrofuránban, és 1 mólos tetrahidrofurános

tetrabutyl-ammónium-fluorid-oldattal (1 ml, 1 mmol) kezeljük. Az elegyet szobahőmérsékleten 24 órára félretesszük. Ezután a reakciókeveréket vákuumban bepároljuk, és a maradékot flash-kromatográfiával oszlopon tisztítjuk, az eluens 1:1 arányú petroléter/aceton keverék. A céltermék diolt (5. számú vegyület) szintelen olaj alakjában izoláljuk. A kitermelés 0,08 g (76 %).

$^1\text{H}$ -MMR-spektrum (250,133 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm TMS-ból:

1,94 (3H, m, H-ek nem az O mellett)

2,19 (1H, m, H nem az O mellett)

kb. 2,8 (2H, OH)

3,64-3,89 (4H, m, H-ek az O mellett)

4,03 (1H, m, H az O mellett)

4,30 (1H, m, H az O mellett);

$^{13}\text{C}$ -MMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm TMS-ból:

31,1 (C nem az O mellett)

35,0 (C nem az O mellett)

60,1 (C az O mellett)

66,0 (C az O mellett)

72,5 (C az O mellett)

82,6 (C az O mellett);

IR spektrum (KBr pasztilla)

$\nu = 3377, 2949, 2883, 2241, 1703, 1440, 1062 \text{ cm}^{-1}$ ;

Tömegspektrum: CI ( $\text{NH}_3$ )  $m/z = 150$  ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )

133 ( $\text{M}+\text{H}$ );

Vékonyréteg-kromatogram:

lemez: szilikagél 60  $\text{F}_{254}$ , 0,2 mm vastag réteg, alumíniumon (Merck)

kimutatás: etanolos kénsavval bepermetezve

oldószer-rendszer: petroléter/aceton, 1:1

egyetlen folt,  $R_f = 0,05$ .

7. (3-keto-tetrahydrofuran-2-il)-etanal (8. számú vegyület) előállítás

0,12 ml (1,4 mmol) oxalil-klorid oldatához argon atmoszférában, 60°C-on keverés közben 2 ml metilén-dikloridban oldott 0,18 (2,67 mmol) dimetil-szulfoxidot adunk. A fenti elegyhez 2 perc múlva 0,07 g (0,53 mmol) diolt (5. számú vegyület) adunk 2 ml metilén-dikloridban oldva, és az elegyet még 40 percig keverjük. Ezután 0,8 ml (5,7 mmol) N,N-diizopropil-etil-amint adunk a reakciókeverékhez és a keveréket hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni. Az illó komponenseket szobahőmérsékleten csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopra visszük és flash-kromatografáljuk, az eluens 60-80°C forráspontú petroléter/aceton (3:2). Így 47 mg halványsárga színű olajat kapunk.

<sup>1</sup>H-MMR-spektrum (250,133 MHz) (CDCl<sub>3</sub>)

δ ppm TMS-ből:

9,71 (1H, m)

4,36 (1H, dt, J = 4 Hz, 11 Hz)

4,10 (1H, m)

4,04 (1H, m)

3,00 (1H, ddd, J = 0,5 Hz, 4 Hz, 18 Hz)

2,85 (1H, ddd, J = 1 Hz, 7 Hz, 19 Hz)

2,73 (1H, m)

2,53 (1H, m):

<sup>1</sup>H-MMR-spektrum (250,133 MHz) (D<sub>2</sub>O)

δ ppm TMS-ből:

9,59 (s)

5,66 (m)

5,19 (t, J = 5,8 Hz)

3,8 - 4,4 (m)

1,8 - 3,2 (m);

$^{13}\text{C}$ -MMR spektrum ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm TMS-ból:

22,1  
25,4  
39,3  
40,8  
40,9  
41,1  
41,8  
47,5  
50,2  
67,8  
70,6  
70,7  
79,7  
87,5  
87,6  
90,8  
97,3  
102,9  
103,3  
116,0  
117,8  
167,0  
223,1

$^{13}\text{C}$ -DEPT135-MMR-spektrum ( $\text{D}_2\text{O}$ )

$\delta$  ppm TMS-ból

22,1 (-)  
25,4 (-)  
39,3 (+)  
40,8 (+)  
40,9 (+)  
41,1 (+)  
41,8 (+)  
47,5 (-)  
50,2 (-)  
67,8 (+)

70,6 (+)  
70,7 (+)  
79,7 (-)  
87,5 (-)  
87,6 (-)  
102,9 (-)  
103,3 (-)

Megjegyzés: (+) pozitív csúcsot, és (-) negatív csúcsot jelent

Ebben a DEPT135 spektrumban a  $\text{CH}_3$  és CH rezonanciák a csúcsok egy csoportját képezik, a  $\text{CH}_2$  rezonanciák egy második csoportot képeznek, és a kvaterner szénatomok nem mutatkoznak. Az a megállapodás, hogy a  $\text{CH}_3$  és CH rezonanciákat pozitívnak és a  $\text{CH}_2$  rezonanciákat negatívnak vesszük. Ebben a spektrumban egy egyedi csúcsot nem lehetett kijelölni, és így az abszolút (+) vagy (-) hozzárendelések önkényesek (tetszés szerintiek), de a relatív hozzárendelések korrektek.

Az MMR-spektrumok vízben kiváltképpen bonyolultak. Úgy gondoljuk, ez annak a következménye, hogy vizes oldatban az eredeti vegyület különböző izomerjeinek az egyensúlyi keveréke képződik.

$^{13}\text{C}$ -MMR-spektrum ( $\text{D}_6$ -benzol)

$\delta$  ppm TMS-ból:

20,1  
22,6  
30,2  
36,1  
44,9  
64,8  
74,5  
96,5  
162,1  
197,7  
205,0



IR-spektrum (vékony film)

$\nu = 1757, 1719, 1157, 1093, 1061 \text{ cm}^{-1};$

Vékonyréteg-kromatogram:

lemez: szilikagél 60F<sub>254</sub>, 0,2 mm vastag réteg  
alumíniumon (Merck)

kimutatás: etanolos kénsavval bepermetezve

oldószer-rendszer: metilén-diklorid/aceton, 1:1

$R_f = 0,67.$

Azok az anyagok, amelyek a szintetizált, cél szerinti vegyületek szerkezetével rendelkeznek, különböző rákos sejtvonalak in vitro tenyészetekéhez adva a dózistól függő sejtpusztulást idéznek elő, amint azt az alábbi táblázatok szemléltetik. (A rövidítések jelentését a táblázatok után foglaljuk össze).

Statisztikai szignifikancia: \*P < 0,05 \*\*P < 0,001

I. táblázat

| Sejt vonal          | Sejt szám (kontroll %) |                   |                   |                   |                  |      |
|---------------------|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|------|
| Dózis (µg/ml)       | Kontroll               | 0,5               | 1,0               | 1,5               | 2,0              | 5,0  |
| HeLa<br>(1,4)**     | 14498<br>(100)         | 12165<br>(83,9)** | 10932<br>(75,4)** | 7453<br>(51,4)**  | 4675<br>(32,2)** | 201  |
| MOLT4<br>  (91,2)** | 4978<br>(100)          | 4543<br>(78,8)**  | 3920<br>(53,7)**  | 2674<br>(34,2)**  | 1701<br>(12,4)** | 619  |
| WIL2<br>(7,1)**     | 9880<br>(100)          | 8431<br>(85,3)**  | 5810<br>(58,8)**  | 2459<br>(24,9)**  | 1591<br>(16,1)** | 705  |
| PA-1<br>  (84,3)**  | 13369<br>(100)         | 11346<br>(84,9)** | 11276<br>(77,3)** | 10338<br>(72,4)** | 9678<br>(20,9)** | 2729 |

II. táblázat

| Sejt vonal         | Sejt szám (kontroll %) |                  |                  |                  |                  |      |
|--------------------|------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------|
| Dózis (µg/ml)      | Kontroll               | 2,0              | 5,0              | 7,5              | 10,0             | 20,0 |
| KNOS/NP<br>(3,4)** | 11168<br>(100)         | 9442<br>(84,5)** | 6356<br>(56,9)** | 2469<br>(22,1)** | 862<br>(7,7)**   | 380  |
| CaSki<br>(4,7)**   | 4939<br>(100)          | 4401<br>(89,1)** | 4617<br>(93,5)   | 3495<br>(70,8)** | 2800<br>(56,7)** | 234  |
| PC3<br>(5,9)**     | 6725<br>(100)          | 5908<br>(87,9)*  | 4532<br>(67,4)** | 2211<br>(32,9)** | 627<br>(9,3)**   | 399  |
| WiDr<br>(2,8)**    | 6427<br>(100)          | 5845<br>(90,9)*  | 5762<br>(89,6)*  | 5097<br>(79,3)** | 3826<br>(59,5)** | 178  |
| G361<br>(4,9)**    | 4685<br>(100)          | 1679<br>(35,8)** | 314<br>(6,7)**   | 159<br>(3,4)**   | 142<br>(3,0)**   | 230  |

A táblázatokban használt rövidítések jelentései a következők:

|         |                                    |
|---------|------------------------------------|
| HeLa    | = Humán nyaki karcinóma (rák)      |
| MOLT4   | = Humán T-sejt leukémia            |
| WIL2    | = Humán B limfoblasztóma           |
| PA-1    | = Humán petefészek teratokarcinóma |
| KHOS/NP | = Humán csonttrák                  |
| CaSkI   | = Humán nyaki epidermoid karcinóma |
| PC3     | = Humán prosztatata adenokarcinóma |
| ViDr    | = Humán vastagbél adenokarcinóma   |
| G361    | = Humán rosszindulatú melanoma     |

A találmány szerinti vegyületeknek lehet inherens hatása, vagy aktiválódhatnak a testben, például makrofágok vagy máj-mikroszómák révén.

Ezeknek az anyagoknak a terápiás alkalmazása a szokásos vizsgálatokat követően történhet, és a szokásos formákban adhatók be, szükség esetén gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagokkal, oldószerekkel, töltőanyagokkal, kötőanyagokkal, gélképző szerekkel stb. a megfelelő orális dózisformákká készíthetők el, így tablettákká, pirulákká, kapszulákká, porokká, helyi alkalmazásra szolgáló készítményekké, mint amilyenek a krémek, zselék, sprék, stb. és más beadási formákká, így szuszpenziókká vagy oldatokká, transzdermális, intramuszkuláris vagy más, injekcióban beadható készítményekké. A vegyületek alkalmazhatók tumor visszafejlesztési terápiában, a forradásos (sebhelyes) szövetek gyógyításában és mint az immunrendszert ingerlő szerek, a sejtes működészavarok befolyásolására.

## Szabadalmi igénypontok

1. Az (Ia) általános képletű vegyületek, amelyek általában mint keto-enol-tautomer párok fordulnak elő, ezek közül a racém keto-forma az, amelyet az (Ia) általános képlet szemléltet, a képletben R hidrogénatom, hidroxil-csoport, rövidszénláncú alkilcsoport, acilcsoport vagy más, legfeljebb 6-szénatomos funkciós csoport, amely legalább egy heteroatomot tartalmaz, és ez az atom a  $\beta$ -szénatomhoz közvetlenül kapcsolódhat.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben a funkciós csoport egy primer vagy szekunder amino-, amid-, acilcsoport vagy egy kéntartalmú csoport.

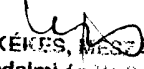
3. (3-Keto-tetrahidrofurán-2-il)-etanal.

4. Eljárás a (3-keto-tetrahidrofurán-2-il)-etanal előállítására, azzal jellemezve, hogy transz-3-hexén-1,6-diolt jód-éterezési reakciónak vetünk alá, így a megfelelő 3-jód-tetrahidrofuránt állítjuk elő, amely szabad  $\alpha$ -hidroxil-csoportot tartalmaz, ezt az  $\alpha$ -hidroxil-csoportot védőcsoportot használva megvédjük a következő reakció alatt, amikor a jódot eltávolítjuk, így kapjuk a cisz-3-hidroxit-tetrahidrofuránt, amelynek védőcsoportját eltávolítjuk és Swern oxidációnak vetjük alá, és így az előállítani kívánt racém (3-keto-tetrahidrofurán-2-il)-etanalt kapjuk.

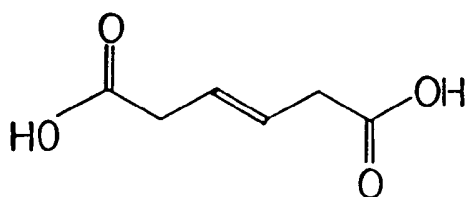
5. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy kiválasztunk egy megfelelő dihidrofuránt, amely a 2-helyzetben védett primer alkohol-oldalláncot tartalmaz, a védett alkohol-oldallánccal szubsztituált dihidrofuránt oxidációnak vetjük alá, krómalapú reagenst használva, így a megfelelő savat kapjuk, ezt a savat jód-laktonizálási körülményeknek vetjük alá, így egy cisz,cisz,-transz-trisubsztituált jód-laktont kapunk, majd a jódot eltávolítva a cisz,cisz,cisz-trisubsztituált

hidroxi-laktont kapjuk, ez redukálható, és így juthatunk a laktolhoz, amely a megfelelő nyílt láncú aldehiddel egyensúlyban van.

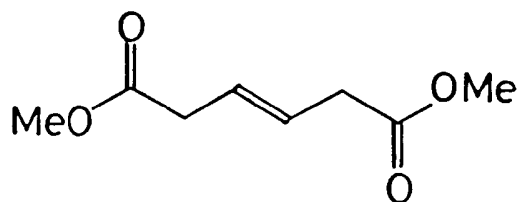
A meghatalmazott

  
GÖDÖLLE, KÉKES, Mészáros & SZABÓ  
Szabadalmi és Védjegy Iroda  
1024 Budapest, Keleti Károly u. 13/b  
Mészáros Enikő  
szabadalmi ügyvivő

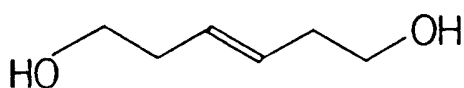
1/2



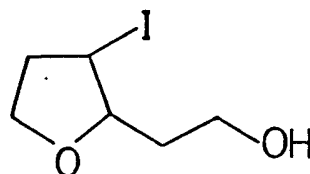
1. számú vegyület



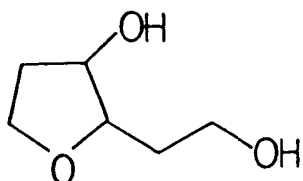
2. számú vegyület



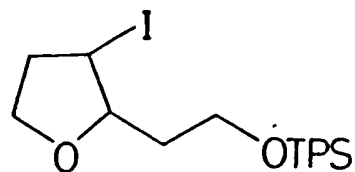
3. számú vegyület



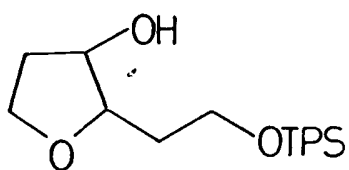
4. számú vegyület



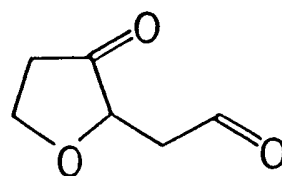
5. számú vegyület



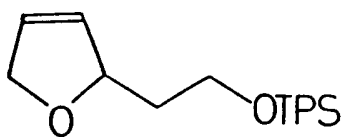
6. számú vegyület



7. számú vegyület



8. számú vegyület



9. számú vegyület

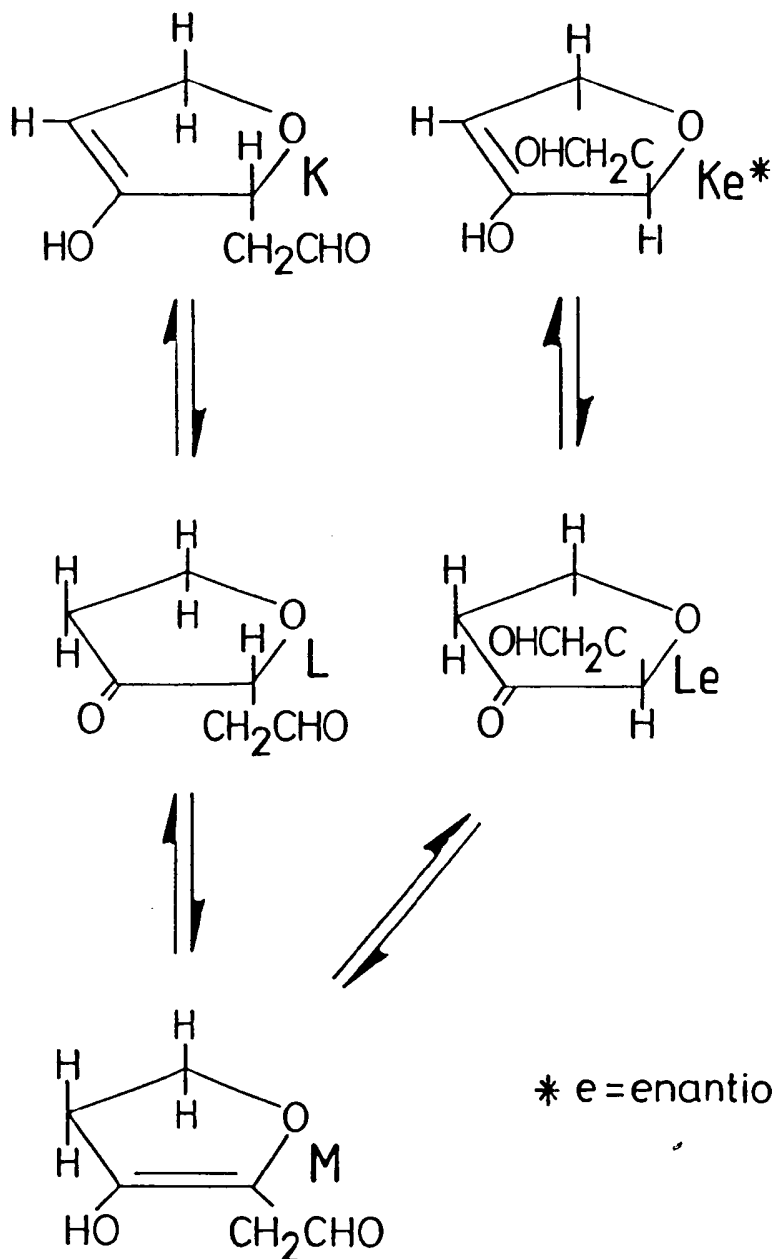
2679/95

72648

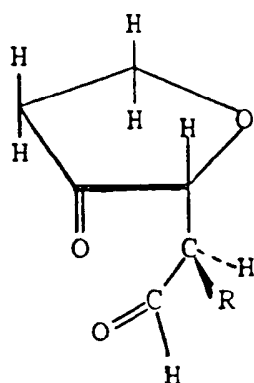
1881

212

ÖZZETÉLEL  
FELDÁNY



\* e = enantiomer



(Ia)

GÓDOLLE, KÉKES, Mészáros & SZABÓ  
Szabadalmi és Védjegy Iroda  
1024 Budapest, Keleti Károly u. 13/b  
Mészáros Enikő  
szabadalmi ügyvivő