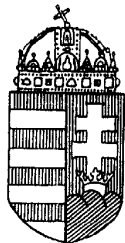


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

202 547 B

(22) Bejelentés napja: 1988.08.03.

(21) 4081/88

(33) US

(32) 1987.08.04. 1988.05.27.

(31) 081,493 199,731

(51) Int Cl⁵

C 07 H 17/04

A 61 K 31/70

(41) (42) Közzététel napja: 1989.02.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma

a Szabadalmi Közlönyben: 1991.03.28. SZKV 91/03.

(72) Feltalálók:

Saulnier, Mark G., Middletown, Connecticut,
Senter, Peter D., Seattle, Washington,
Kadow, John F., Meriden, Connecticut (US)

(73) Szabadalmaz:

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

(54) ELJÁRÁS

**EPI-PODOFILLOTOXIN-GLÜKOZID-4'-FOSZFÁT-SZÁRMAZÉKOK ÉS ILYEN
HATÓANYAGOT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a (IV) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászati lagelfogadható, bázisokkal alkotott sói előállítására.

A (IV) általános képletben

R⁶ jelentése hidrogénatom, és

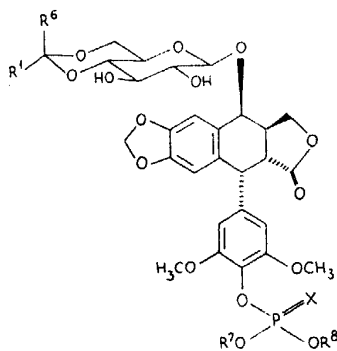
R¹ jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcso-

port,

X jelentése oxigénatom vagy kénatom, és

R⁷ és R⁸ jelentése hidrogénatom fenilcsoport, vagy trihalogén-etilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek daganatellenes hatásúak.



(IV)

A leírás terjedelme: 7 oldal, 4 ábra

HU 202 547 B

A jelen találmány tárgya eljárás az epi-podofil-lotoxin-glükozidok daganatellenes hatású 4'-foszfát-származékai, valamint az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A VP-16 jelzésű (I/ általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése metilcsoport) és a VM-26 jelzésű tenipozid (I/ általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 2-tienil-csoport) a klinikai gyakorlatban használatos rákellenes szerek, amelyeket a (II) képletű, a természetben előforduló lignán-származékból a podofillotoxinból származtathatunk le. Az etopozidot és tenipozidot magába foglaló vegyület-családot esetenként a „4'-demetil-e-pi-podofillotoxin-glükozidok” néven említik. Az etopozid és a tenipozid hatásosnak bizonyult a rák különféle fajtáinak kezelésében, ezek például a hererák, kisesejtes tüdőrák, továbbá a petefészek, emlő, pajzsmirigy, hólyag, agy rákos megbetegedései, ezenkívül a nem-limfocitás leukémia és a Hodgkin-féle betegség.

Az etopozidot és a tenipozidot, valamint az ezek előállítására szolgáló eljárást a 3,408,441 számú amerikai egyesült államokbeli leírás (feltalálók: Wartburg és munkatársai) és a 3,524,844 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (feltalálók: Keller-Juslen és munkatársai) ismertetik. Az említett két leírásban ismertetett vegyületek, és különösen az etopozid és tenipozid szolgál a jelen találmány szerinti epi-podofillotoxin-glükozid-4'-foszfát-származékok előállításának kiindulási anyagául.

A hidroxilcsoportot tartalmazó gyógyászati hatóanyagok hatástartamának meghosszabbítására már korábban is alkalmazták a foszforilezést. A foszforilezett származékokat azután in vivo (az élő szervezetben) egy foszfátáz enzim lehasíthatja, és így a hatásos alappolekula szabadá válik. A foszfátokat mint lehetséges prodrugokat röviden tárgyalja az alábbi összefoglaló cikk: „Rational for Design of Biologically Reversible Drug Derivatives: Prodrugs” (A biológiai körülmények között megfordítható módon átalakítható gyógyszer-származékok tervezésének alapjai: prodrugok, Sinkula és Yalkowsky, J. Pharm. Sci (1975), 64, 181-210., 189-191.). Ismertek daganatellenes hatóanyagok foszfátjai, például a kamptotecin (Japan Kokai, 21-95, 394 és 21-95, 393, Derwent Abst. No. 87-281016, illetve 87-281015) és daunorubicin (4,185,111 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

A (III) képletű podofillotoxin-foszfát-dinátrium-sót Seligman és munkatársai előállították. Ezt a foszfátot azonban a prosztánsav-foszfátáz-enzim nem hidrolizálta el, és e vegyület toxicitása nem volt kisebb, mint a kiindulási anyagként használt podofillotoxiné (Cancer Chemotherapy Report Part I (1975), 59, 233-242.).

A jelen találmány tárgya eljárás a 4'-demetil-e-pi-podofillotoxin-glükozidok daganatellenes hatású foszfát-észtereinek előállítására. A 4'-demetil-e-pi-podofillotoxin-glükozidoknak különösen a dihidrogén-foszfátjai és ezek sói vízben igen jól oldódó vegyületek, ami farmakológiai szempontból lényegesen előnyösebb, mint az ugyanezen vegyület-családdhoz tartozó hatóanyagok, az etopozid és tenipozid, amely utóbbiak csak igen kis mértékben ol-

dódnak vízben.

A jelen találmány tárgya eljárás a 4'-demetil-e-pi-podofillotoxin-glükozidok (IV) általános képletű 4'-foszfát-származékai és ezek gyógyászati el-fogadható sói előállítására, ahol a (IV) általános képletben

5

R^6 jelentése hidrogénatom,

R^1 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-csoport,

10

X jelentése oxigénatom vagy kénatom, és

R^7 és R^8 jelentése hidrogénatom, fenilcsoport vagy trihalogén-etilcsoport.

15

A (IV) általános képletű vegyületek lehetnek monoanionos vagy dianionos sók. A kation lehet valamely fém-ion, mint például egy alkálifém-ion vagy alkáli-földfém-ion, vagy valamely más, szokásos fém-ion, vagy pedig valamely szerves, nitrogénatomot tartalmazó csoport, mint például ammónium-, mono-, di- vagy trialkil-ammónium-ion vagy piridinium-ion. Előnyös kationok például a nátrium-, kálium-, lítium-, cézium-, magnézium-, kalcium-, alumínium-, ammónium- és a mono-, di- és/vagy trialkil-ammón

az etopozid-4'-foszfát-dinátrium-sót, vagyis az (Va) képletű vegyületet jelöli.

A 4'-demetil-epi-podofilotoxin-glükozidok fenolos hidroxilcsoportját foszfor-oxikloriddal vagy tiofoszforil-kloriddal foszforilezhetjük, és így a (VII) általános képletű, megfelelő diklór-foszfátokhoz vagy diklór-tiofoszfátokhoz jutunk. A foszforilezési reakciót valamely alkalmas, vízmentes, szerves oldószerben, például acetonitrilben, és előnyösen egy tercier amin bázis, például N,N-diizopropil-etil-amin jelenlétében végezzük. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel követjük, ennek segítségével meghatározhatjuk azt a legkedvezőbb reakcióidőt, amely alatt a termék megjelenik, és a kiindulási anyag eltűnik, vagy figyelhetjük mindkét folyamatot. Tapasztalataink szerint e reakció időtartama körülbelül 4 óra és körülbelül 72 óra között változik. Úgy tűnik, hogy a szükséges reakcióidő összefüggésben van a felhasznált foszfortartalmú reagens minőségével.

A (VII) általános képletű 4'-diklór-foszfát-származékok sokféle módon felhasználható közttermékek, amelyeket azután nukleofil reagensekkel reagáltatva számos foszfát- és tiofoszfát-származékot állíthatunk elő. Így, ha e közttermékeket elhidrolizáljuk, foszfátokhoz jutunk, és bázisok jelenlétében a oszfátok sóit kapjuk. Így például, ha egy (VII) általános képletű vegyületet vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat feleslegével kezelünk, akkor a megfelelő 4'-foszfát-dinátrium-sót vagy 4'-tiofoszfát-dinátrium-sót kapjuk; használhatjuk valamely más kation, például a kálium vagy ammónium hidrogén-karbonátját is, így a megfelelő sókhoz jutunk.

A foszfát-triészterek olyan (IV) általános képletű vegyületek, ahol

R^7 és R^8 jelentése hidrogénatomtól eltérő, e vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy 4'-demetil-epi-podofilotoxin-glükozidot egy halogén-foszfát-difenil-észterrel, vagyis egy $Hal-P(X)(OR^7)(OR^8)$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk. Azt találtuk, hogy e reakciót a leghatékonyabban acetonitrilben, egy szerves trialkil-amin típusú bázis, és előnyösen diizopropil-etil-amin jelenlétében végezhetjük el. A kiindulási epi-podofilotoxin-glükozidra számítva legalább egy egyenértéknyi mennyiségű halogén-foszfátot és amin-bázist használunk, de előnyösen a molárisan egyenértéknyi mennyiséghez képest kis feleslegben alkalmazzuk mindkét említett reagenst. A reakciót elvégezhetjük bármely olyan hőmérsékleten, amelyen a termék kialakulhat, úgy tűnik azonban, hogy a szo-

bahőmérsékletnél kissé magasabb hőmérsékleten, például 30–40 °C elősegíti a reakció végbemenetelét, e reakció több napot is igénybe vehet.

A (IV) általános képletű foszfát-triésztereket át alakíthatjuk más (IV) általános képletű vegyületekké és ezek sóivá. Így például a (IV) általános képletű, ahol

R^7 és R^8 jelentése egyaránt hidrogénatom, dihidroxi-foszfátokká úgy állíthatjuk elő, hogy a (IV) általános képletű, ahol

R^7 és R^8 jelentése egyaránt fenilcsoport, difenil-észterekké katalitikusan hidrogénezzük.

A (IV) általános képletű, ahol

R^7 és R^8 jelentése egyaránt hidrogénatom, dihidroxi-foszfátokat úgy alakíthatjuk át bázissokkal képzett sóikká, hogy e vegyületeket a megfelelő bázisokkal, például nátrium-hidrogén-karbonáttal, ammónium-hidrogén-karbonáttal vagy szerves aminokkal reagáltatjuk. Egy másik módszer szerint a sókat előállíthatjuk oly módon is, hogy a dihidroxi-foszfátokat valamely, a kívánt kationt tartalmazó ioncserélő gyantával töltött oszlopon csurgatjuk át.

Megvizsgáltuk a jelen találmány szerinti jellemző vegyületek daganatellenes hatását az átültethető egér P388 leukémiával szemben. Valamennyi kísérlethez nőstény, CDF₁ törzsbeli egereket használtunk, az egereket a P388 egér leukémia 10⁶ ascitessejtet tartalmazó inokulumával fertőztük. Az etopozid-4'-foszfáttal, ennek dinátrium-sójával, valamint az etopozid-4'-tiofoszfát-dinátrium-sóval végzett kísérletekben a daganatsejteket és a hatóanyagot egyaránt intravénásan adagoltuk. Valamennyi többi kísérletben a daganatsejteket is, és a hatóanyagot is intraperitoneál

I. Táblázat folytatása
Daganatellenes hatás egér P388 leukémiával szemben

Vegyület	Dózis* (mg/kg/inj.)	Adagols módja	Átlagos túlélési idő (nap)	Vizsgált/ kontroll, %
INTRAPERITONEÁLISAN BEVITT DAGANATSEJTEK				
2. példa (Etopozid)	240 60	IP IP	16,5 25,0	165 250
3. példa (Etopozid)	200 100	IP IP	15,5 27,0	155 270
7. példa (Etopozid)	240 100	IP IP	25,0 26,0	250 260
9. példa (Etopozid)	150 100	IP IP	19,5 24,0	217 267

* – A hatóanyagokat az 5. é 8. napon adtuk be, amennyiben ezt külön nem adjuk meg
(az 1. napnak a daganatsejtekkel való fertőzés napját tekintjük).

IV – intravénás adagolás

IP – intraperitoneális adagolás.

Kimutattuk, hogy a jelen találmány szerinti daganatellenes vegyületek hatásosak a kísérleti állatokba átültetett daganatokkal szemben. Különösen az (Va) képletű vegyület (etopofos) a P388 leukémiával végzett vizsgálatban szignifikánsan erősebb daganatellenes hatást mutat, mint az etopozid. Ez a szelektív hatóanyag, az etopozid vízben jól oldódó prodrugja, míg az etopozid in vitro (az élő szervezetten kívül) mérsékelt daganatellenes hatást mutat. Ez a prodrug az élő szervezetben az alkális foszfátáz enzim hatására gyorsan elhasad, és ennek során etopozid szabadul fel. Az így felszabadult etopozid citotoxicitása (a sejtekre kifejtett toxicitása) azonos az alap-hatóanyagával.

Ennek megfelelően, a jelen találmány szerinti vegyületek alkalmazásával gátolhatjuk emlősök daganatos betegségeit, és e célból egy daganatos betegségben szenvedő egyednek valamely (IV) általános képletű, daganatellenes hatású vegyületnek a daganatot gátló dózisát adjuk be. A hatóanyagot valamely szokásos, önmagában ismert úton vihetjük be a szervezetben, például, de nem kizárólag intravénán (a vénába), intramuszkulárisan (izomba), intratumorálisan (a daganatba), intraarteriálisan (az artériába), intralimfatikusan (a nyirokrendszerbe) vagy orálisan (szájon át).

A jelen találmány tárgya továbbá eljárás olyan gyógyászati készítmények előállítására, amelyek valamely (IV) általános képletű vegyületet tartalmaznak, egy gyógyászati elfogadható vivőanyag kíséretében. Az ilyen daganatellenes készítmény lehet bármely olyan gyógyszerforma, amelyet a kívánt módon lehet adagolni. Ilyen készítmények például az orálisan adagolt, szilárd halmazállapotú készítmények, mint például a tabletták, kapszulák, pilulák, porok és granulátumok, az orálisan adagolt, cseppfolyós halmazállapotú készítmények, mint például az oldatok, szuszpenziók, szirupok, továbbá a parenterálisan (a gyomor- és bélrendszer megkerülésével) adagolható készítmények, például steril oldatok, szuszpenziók, vagy emulziók. E készítményeket előállíthatjuk steril, szilárd formában is, e formákat közvetlenül a felhasználás előtt steril víz-

ben, fiziológias só-oldatban, vagy valamely más, steril, injektálható közegben oldjuk.

A szakemberek könnyen meghatározhatják egy adott emlős gazdaszervezet esetében optimálisan alkalmazható dózisokat és kezelési rendeket. Természetesen nyilvánvaló, hogy a ténylegesen alkalmazott dózis az adott készítménytől, az adott hatóanyagtól, az alkalmazás módjától és az adott helytől, betegtől és kezelni kívánt betegségtől függ. Ebből a szempontból számos olyan tényezőt figyelembe veszünk, amelyek módosítják a hatóanyag hatását, ilyen tényezők például az életkor, testsúly, nem, étrend, az adagolás ideje, az adagolás módja, a kiürülés sebessége, a beteg állapota, a gyógyszer-kombináció, érzékenységi reakciók és a betegség súlyossága.

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban – a találmány oltalmi körének szűkítése nélkül – példákkal szemléltetjük. A találmány oltalmi körét kizárólag a szabadalmi igénypontok szabják meg.

verővel keverjük és melegítjük, míg a szilárd részek majdnem teljesen feloldódnak. A kapott oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, és hozzáadunk 2,36 ml (13,5 mmól) N,N-diizopropil-etil-amint. Ezután az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és egy fecskendő segítségével 30 másodperc alatt hozzáadunk 666 mg (4,34 mmól) foszforil-kloridot. Ezután hagyjuk az elegyet lassan, 2–3 óra alatt szobahőmérsékletre melegedni, és a reakcióelegyet további 63 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána a reakcióelegy 20 térfogat%-nyi részletét kivesszük, és dietil-aminnal kezeljük. A reakcióelegy többi részét 6,0 g (71,4 mmól) nátrium-hidrogén-karbonát 110 ml ionmentesített vízzel készült oldattal kezeljük. Az elegyet 80 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd 20 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat, 125 ml ionmentesített víz és 350 ml etil-acetát kétfázisú elegye között megosztjuk. A szerves részt még egyszer 50 ml ionmentesített vízzel kirázzuk, az egyesített, vizes részeket 250 ml etil-acetáttal mossuk, majd a vizes részbe beoldódott szerves oldószerek eltávolítása céljából az elegyet 1 órán át 67 Pa nyomáson, szobahőmérsékleten tartjuk. Ezután a vizes elegyet felvisszük egy 4 cm átmérőjű és 15 cm hosszú oszlopra, amelyet C₁₈ (oktadecil-szilán) szilikagéllel töltünk, a töltéshez metanolt használunk, majd a kész oszlopot vízzel hozzuk egyensúlyba. Miután az oszlopra felvittük a fenti vizes elegyet, az oszlopot először 175 ml vízzel eluáljuk, ily módon eltávolítjuk a szerves részeket, majd ezután víz és metanol 4 : 1 arányú elegyével eluáljuk a terméket. A kapott frakciókról az oldószert 67 Pa nyomáson ledesztilláljuk, ily módon szintelen, szilárd anyag formájában 744 mg (hozam: 36%) tiszta, cím szerinti vegyületet kapunk. Eljárhatunk úgy is, hogy a frakciókat fagyaszttva szárítjuk, ily módon nagyon habos, kis sűrűségű, szilárd anyag formájában kapjuk a tiszta, cím szerinti vegyületet.

IR-spektrum (KBr): 3426, 1775, 1593, 1505, 1486, 1337, 1239, 1191, 1122, 1078, 1034, 983, 927, 888, 876, 851, 840, 697, 684, 664, 547 cm⁻¹.

¹H-NMR-spektrum (360 MHz, D₂O), delta: 6,93 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 5,93 (d, 2H), 5,09 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 4,83 (q, 1H, J = 5,0 Hz), 4,68 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,62 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 4,47–4,35 (m, 2H), 4,24 (dd, 1H, J = 4,4 és 10,4 Hz), 3,64 (s, 6H), 3,68–3,52 (m, 3H), 3,44–3,30 (m, 3H), 3,17–3,07 (m, 1H), 1,31 (d, 3H, J = 5,0 Hz).

¹³C-NMR-spektrum (90 MHz, D₂O), delta: 178,5 151,8, 148,1, 146,1, 135,0, 132,6, 130,9, 127,4, 109,9, 109,5, 107,4, 101,3, 100,4, 99,6, 79,2, 73,7, 72,7, 72,2, 69,1, 67,1, 65,4, 55,6, 42,8, 40,3, 37,5, 18,8.

³¹P-NMR-spektrum (146 MHz, D₂O), delta: 3,79.

Tömegspektrum (gyorsatom-ütköztetési módszer): m/e = 713 (M⁺ + H). C₂₉H₃₁Na₂O₁₆P: M⁺ = 712.

Analízis a C₂₉H₃₁Na₂O₁₆P képlet alapján:
számított: C: 48,89, H: 4,39, Na: 6,45;
talált*: C: 48,72, H: 4,56, Na: 6,56%.

* = A Karl Fischer-féle meghatározás szerint talált 8,16% vízre átszámítva.

2. példa

Etopozid-4'-tiofoszfát-dinátrium-só

/(Vb) képletű vegyület/

2,04 g (3,47 mmól) etopozid 175 ml vízmentes acetonitrillel készült szuszpenzióját mágneses keverővel keverjük és melegítjük, míg az oldatlan részek majdnem teljesen feloldódnak. A kapott oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd hozzáadunk 2,00 ml (11,5 mmól) N,N-diizopropil-etil-amint. Ezután az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és egy fecskendő segítségével, 30 másodperc alatt hozzáadunk 0,720 g (4,17 mmól) tiofoszforil-kloridot. Ezt követően hagyjuk a reakcióelegyet lassan, 2–3 óra alatt szobahőmérsékletre melegedni, és további 16 órán át szobahőmérs

klór-foszfátot adunk hozzá. Újabb 27 órás, 40–45 °C hőmérsékleten végzett keverés után az elegyhez újabb 0,40 ml (1,93 mmól) difenil-klór-foszfátot adunk, és további 22 órán át 40–45 °C hőmérsékleten tartjuk az elegyet. Utána hozzáadunk 20 ml izopropanolt, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a szilárd maradékot megosztjuk 500 ml diklór-metán és 400 ml víz között. A vizes részt további 100 ml diklór-metánnal kirázzuk, az egyesített szerves részeket 250 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és nátrium-szulfát és magnézium-szulfát keverékén megszáritjuk. Az oldószert egy forgó rendszerű desztilláló készüléken ledesztilláljuk, és a maradékot szilikagélen, gyorskromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként 2–3% metanolt tartalmazó diklór-metánt használunk. Ily módon szintelen, szilárd anyag formájában 12,50 g (hozam: 85%) tiszta, cím szerinti vegyületet kapunk.

Tömegspektrum (gyorsatom-ütköztetési módszer): m/e (relatív intenzitás): 820 ($M + H$)⁺.

IR-spektrum (KBr): 3460, 2925, 1775, 1601, 1490 cm^{-1} .

¹H-NMR-spektrum ($CDCl_3$), delta: 7,28 (m, 8H), 7,15 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,95 (m, 2H), 4,85 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,22–4,13 (m, 2H), 3,72–3,60 (m, 1H), 3,48 (s, 6H), 3,54–3,28 (m, 3H), 3,23 (dd, $J = 14,2; 5,3$ Hz, 1H), 2,78 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H).

Analízis a $C_{41}H_{41}O_{16}P$ képlet alapján:
számított: C: 60,00, H: 5,04;
talált: C: 60,20, H: 5,16%.

4. példa

Etopozid-4'-foszfát

/(IV) általános képletű vegyület, ahol

R^1 jelentése metilcsoport,

R^6 jelentése hidrogénatom, és

R^7 és R^8 jelentése egyaránt hidrogénatom/

X oxigénatom

0,79 g (0,962 mmól), a 3. példában leírt módon előállított etopozid-4'-difenil-foszfát 95 ml vízmentes etanollal készült oldatához hozzáadunk 0,198 g (0,87 mmól), egy frissen felbontott üvegből származó platina-oxidot (Aldrich Chemical Co.). A kapott elegyet egy Parr-féle készülékben 4 órán át $3,15\text{--}3,5 \cdot 10^4$ Pa nyomáson, szobahőmérsékleten hidrogénezük. Utána a katalizátort egy celit szűrőrétegen kiszűrjük, és a szűrőréteget etanollal mossuk. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot 14 órán át csökkentett nyomáson, foszfor-pentoxid felett szárítjuk. Ily módon fehérszínű, szilárd anyag formájában 0,627 g (hozam: 94%) kívánt terméket kapunk.

Tömegspektrum (gyorsatom-ütköztetési módszer): m/e (relatív intenzitás) = 669 ($M + H$)⁺.

IR-spektrum (KBr): 3440, 2930, 1778, 1604, 1498 cm^{-1} .

¹H-NMR-spektrum ($DMSO-d_6$), delta: 6,93 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,94 (m, 2H), 5,17 (széles s, 1H), 4,86 (d, $J = 3,93$ Hz, 1H), 4,64 (q, $J = 7,5; 5,8$ Hz, 1H), 4,51–4,42 (m, 2H), 4,20 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,01 (dd, $J = 12,1; 5,3$ Hz, 1H), 3,51 (s, 6H), 3,51–2,75 (m, 7H), 2,83 (m, 1H), 1,16 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H).

¹³C-NMR-spektrum ($DMSO-d_6$), delta: 174,5, 151,2, 151,1, 147,7, 146,2, 126,1, 132,3, 128,8, 109,

tanol 4 : 1 arányú elegyével eluáljuk. A megfelelő frakciókat fagyasztva szárítjuk, ily módon habos, fehérszínű, szilárd anyag formájában 1,90 g (hozam: 61%) tiszta, cím szerinti vegyületet kapunk.

SZABADALMIIGÉNYPONTOK

1. Eljárás a (IV) általános képletű, ahol R^6 jelentése hidrogénatom, és R^1 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, X jelentése oxigénatom vagy kénatom, és R^7 és R^8 jelentése hidrogénatom, fenilcsoport, vagy trihalogénmetilcsoport, vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
 - a) az olyan (IV) általános képletű vegyületek bázisokkal képzett sóinak előállítására, ahol R^7 és R^8 jelentése a fenti, egy bázis jelenlétében hidrolizáljuk, valamely (VIII) általános képletű, ahol R^1 és R^6 jelentése a fenti, vegyületet valamely, a sósav megkötésére alkalmas reagens jelenlétében egy $P(X)Cl_3$ általános képletű, ahol X jelentése a fenti, vegyülettel reagáltatunk, majd a keletkezett (VII) általános képletű vegyületet, ahol R^1 és R^6 jelentése a fenti, egy bázis jelenlétében hidrolizáljuk,
 - b) az olyan (IV) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 és R^6 a fenti R^7 és R^8 egyaránt fenilcsoport vagy trihalogénmetilcsoport és X oxigénatom valamely (VIII) általános képlet. ahol R^1 és R^6 a fenti, vegyületet difenil-klór-foszfáttal vagy bisz(trihalogén-etil)-klór-foszfáttal reagáltatunk, és kívánt esetben a kapott (IV) általános képletű vegyületet, redukáljuk, és így (IV) általános képletű, ahol R^1 és R^6 a fenti, R^7 és R^8 hidrogénatom, és X oxigénatom, állítunk elő, és kívánt esetben egy keletkezett szabad vegyületet sójává alakítunk. (Elsőbbsége: 1988.05.27.)
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás a (IV) általános képletű, ahol R^7 és R^8 jelentése egyaránt hidrogénatom, és R^1 , R^6 és X jelentése a fenti, vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki. (Elsőbbsége: 1987.08.04.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (IV) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^7 , R^8 és Y az 1. igénypontban megadott, R^6 jelentése hidrogénatom, és R^1 jelentése metilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki. (Elsőbbsége: 1988.05.27.)
4. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (IV) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X az 1. igénypontban megadott, R^7 és R^8 jelentése egyaránt hidrogénatom, R^6 jelentése hidrogénatom, és R^1 jelentése metilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki. (Elsőbbsége: 1987.08.04.)
5. A 4. igénypont szerinti eljárás olyan (IV) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^7 és R^8 a 4. igénypontban megadott, R^7 és R^8 jelentése egyaránt hidrogénatom, és X jelentése oxigénatom, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki. (Elsőbbsége: 1987.08.04.)
6. A 4. igénypont szerinti eljárás olyan (IV) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^7 és R^8 a 4. igénypontban megadott, R^7 és R^8 jelentése egyaránt hidrogénatom, és X jelentése kénatom, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki. (Elsőbbsége: 1987.08.04.)
7. Az 1. igénypont szerinti eljárás a (IV) általános képletű vegyületek - ahol R^1 , R^6 , X , R^7 és R^8 az 1. igénypontban megadott - nátrium-sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki. (Elsőbbsége: 1988.05.27.)
8. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (Va) képletű etopozid-4'-foszfát-dinátrium-só előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki. (Elsőbbsége: 1988.05.27.)
9. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (Vb) képletű etopozid-4'-tiofoszfát-dinátrium-só előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki. (Elsőbbsége: 1988.05.27.)
10. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1-9. igénypontok bármelyike szerint előállított (IV) általános képlet szerinti vegyületet - ahol R^1 , R^6 , R^7 , R^8 és X az 1. igénypontban megadott - vagy sóját legalább egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyaggal szokásos dózisformává alakítunk. (Elsőbbsége: 1988.05.27.)

