

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)
186282

Nemzetközi osztályozás:

(51) NSZO₄
C 07 D 519/00

A bejelentés napja: (22) 1980. VII. 16. (21) (1775/80)

Elsőbbsége: (32) 1979. VII. 17. (31) (79/18 453)
(33) Franciaország

Közzététel napja: (41) (42) 1983. XII. 28.

Megjelent: (45) 1987. X. 31.



Feltalálók: (72)

Potier Pierre kutató vegyész, Bois d'Arcy, Langlois
Nicole kutató vegyész, Bures S. Yvette, Langlois Yves
kutató vegyész, Bures S. Yvette, Andriamialisoa
Ratremaniana Zo kutató vegyész, Les Ulis, Mangeney
Pierre kutató vegyész, Párizs, Franciaország

Szabadalmasé (73)

Agence Nationale de Valorisation
de la Recherche (Anvar), Neuilly
sur Seine, Franciaország

(54) Eljárás bisz-indol-vegyületek előállítására

1

2

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű vegyületek előállítására, az I általános képletben

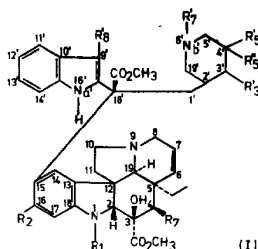
R₁' jelentése hidrogénatom vagy hidroxycsoport,
R₂' jelentése hidrogénatom vagy hidroxycsoport, vagy
R₃' és R₅ közösen kettős kötést alkot,
R₄' jelentése hidrogénatom vagy etilcsoport,
R₇' jelentése hidrogénatom, metil-, ciano- vagy ciano-
metilén-csoport,
R₈' jelentése metil-, metoxi-, hidroxi vagy metoxi-metilén-
csoport,
R₁ jelentése metil- vagy formilcsoport,
R₂ jelentése metoxycsoport,
R₇ jelentése metoxi-karbonil-csoport.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy

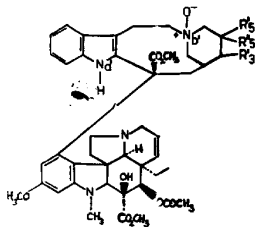
a) egy II általános képletű vegyület — a képletben a
szubsztituensek jelentése megegyezik az 1. igénypont
tárgyi körében az I általános képletű vegyületek szubsztituenseinek jelentéseivel — egy immóniumiont képező
5 reagenssel reagáltatnak, és a kapott immóniumiont
legalább egy nukleofil reagenssel reagáltatják, majd a
megfelelő I általános képletű vegyületet elkülönítik;
vagy

b) egy IV általános képletű vegyületet — a képletben
10 a szubsztituensek jelentése a fenti, X jelentése pedig
halogénatom, hidroxi-, hidroperoxi- vagy 1—4 szén-
atomos alkanoil-oxi-csoport — egy nukleofil reagenssel
reagáltatják, majd a megfelelő I általános képletű vegyületet elkülönítik.

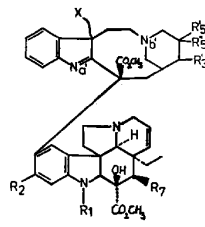
15 A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek
daganatellenes gyógyszerként használhatók fel.



(II)



(III)



(IV)

186282

A találmány tárgya eljárás új bisz-indol-vegyületek és ilyen vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Egy ideje ismeretes, hogy egyes természetes alkaloidák — például a vinblasztin —, amelyek a Catharantus több fajtájából, különösen a *C. roseus*-ból különíthetők el, daganatellenes hatással rendelkeznek.

Mínthogy ezen alkaloidák csak igen kis mennyiségben vannak jelen a növényekben, kísérleteket tettek e vegyületek aktívabb származékainak előállítására (lásd BSM 5487 M, 6668 M; a 22 218 095 számú francia szabadalmi leírás). A 7 443 221 és 7 711 081 számú francia szabadalmi leírásokban olyan szintéziseket javasolnak, amelyekkel ugyanilyen szerkezetű, de más szubsztituenseket tartalmazó új vegyületeket állítanak elő.

Mindazonáltal az eddig ismert vegyületek megőrizték a vinblasztin alapszerkezetét.

A találmány tárgya eljárás elsősorban daganatellenes hatással rendelkező, a vinblasztintól eltérő alapszerkezetű, új vegyületek előállítására. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek az I általános képlettel jellemezhetők.

Az (I) általános képletben

R'_3 jelentése hidrogénatom,

R'_3 és R'_5 közösen kettős kötést alkot,

R'_5 jelentése etilcsoport,

R'_7 jelentése hidrogénatom, metil-, ciano- vagy ciano-metilén-csoport,

R'_8 jelentése metil-, metoxi-, hidroxil- vagy metoxi-metilén-csoport,

R_1 jelentése metil- vagy formilcsoport,

R_2 jelentése metoxycsoport,

R_7 jelentése acetiloxi-csoport.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyületeket az a) eljárás szerint úgy állítjuk elő, hogy

1. egy (II) általános képletű vegyületet — ahol a szubsztituensek jelentése a fenti — egy immóniumiont képző reagenssel reagáltatunk, és

2. a kapott immóniumiont egy vagy több nukleofil reagenssel kezeljük, majd elkülönítjük a megfelelő (I) általános képletű vegyületet.

Immóniumiont képző reagens példák az ecetsavanhidrid és a trifluor-ecetsavanhidrid.

Az 1. lépést előnyösen vízmentes szerves oldószerben, például klórozott oldószerben (diklór-metánban, diklór-etánban, vagy kloroformban) hajtjuk végre.

A reakció lefolytatásához előnyösen -5°C és $+5^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékletet (például 0°C hőmérsékletet) alkalmazunk.

A 2. lépést előnyösen oldószerben, célszerűen szerves oldószerben, például metanolban, etanolban, tetrahidrofuranban, dioxánban, dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, hexametil-foszforsavtriamidban, acetónitrilben, kloroformban, vagy diklór-metánban hajtjuk végre.

A 2. lépés szobahőmérsékleten végrehajtható.

Azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előállításánál, amelyekben az R'_7 és R'_8 csoport valamilyen metilénhiddel kapcsolódó csoportot jelent, olyan nukleofil reagens(ek)et használunk, amely(ek) e csoportokat az immóniumban megvédi(k) a ledisszociálástól. (Ezeknek az immóniumionoknak az előállítását a 7 824 569 számú francia szabadalmi leírásban ismertetik.)

Maga a 2. lépésben használt oldószer is szolgálhat nukleofil reagensként — ilyen például a metanol és az etanol, amennyiben R'_7 és R'_8 jelentése alkoxi-metilén-csoport — a megfelelő alkoxycsoportok ledisszociálása-nak megakadályozására.

A védendő szubsztituensek típusától függően a következő nukleofil reagens is alkalmazható: alkálifém-bór-hidridekből kapott hidridionok, cianidionok, tiolát-, tiofenolát- vagy fenolátionok, valamilyen amin, ammónia és valamilyen karboxilátion.

Amennyiben az R'_7 és/vagy R'_8 szubsztituensek egyike hidrogénatom, az immóniumiont lúgos oldatban, például nátrium-karbonát vizes oldatában kezeljük.

Ha az 1. és a 2. lépésben különböző oldószereket használunk, akkor az 1. lépés reakcióelegyből a 2. lépés előtt el kell távolítanunk az oldószert. Ezt például desztillálással végezhetjük el.

Az 1. és 2. lépéseket oldószerben is végrehajthatjuk. Ebben az esetben az 1. lépést hajtjuk végre a vízmentes oldószerben, és a 2. lépés végrehajtása végett ehhez adjuk hozzá a nukleofil reagenst.

Az I általános képletű vegyület ismert szétválasztási eljárások segítségével különíthető el, például úgy, hogy az I általános képletű vegyületet klórozott szénhidrogén oldószerrel, például kloroformmal extraháljuk, majd az I általános képletű vegyületet a kloroformos fázisból preparatív kromatográfiás eljárással nyerjük ki.

A szétválasztásból általában lehetséges egy redukcióval III általános képletű vegyülettől alakítható melléktermék kinyerése, amely azután recirkuláltható.

A II általános képletű vegyületek ismertek (lásd az idézett szabadalmi leírásokat) vagy a III általános képletű vegyületekből ismert eljárásokkal állíthatók elő, különösen oxidációval, például oldószerrel hígított perbenzoesavakkal, elsősorban kloroformban vagy diklór-metánban oldott m-klór-perbenzoesavval.

A III általános képletű vegyületek ismertek vagy a fent említett szabadalmi leírásokban ismertetettek szerint állíthatók elő.

A találmány értelmében az I általános képletű vegyületeket a b) eljárás szerint úgy állítjuk elő, hogy egy IV általános képletű vegyületet — amelynek képletében a szubsztituensek jelentése a fenti, míg X jelentése halogénatom, hidroxil-, hidroperoxi- vagy alkanoil-oxi-csoport — egy vagy több nukleofil reagenssel reagáltatunk, és a reakciót vizes oldatban vagy szerves oldószerben hajtjuk végre.

A találmány szerinti eljárás végrehajtható katalizátor nélkül, de a reakció katalizálható ezüstókból — például ezüst-perkloráttól, ezüst-tetrafluor-boráttól, ezüst-trifluor-acetáttól vagy ezüst-acetáttól — származó Ag^+ -ionokkal, valamint savas reagenssekkel, például szervetlen savakkal (így sósavval).

A víz távollétében vagy jelenlétében használt oldószer valamilyen szerves oldószer lehet. Megfelelő szerves oldószer a metanol, etanol, tetrahidrofuran, dioxán, dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid, hexametilén-foszforsav-triamid, acetónitril, kloroform és diklór-metán.

A reakcióhőmérséklet előnyösen 0°C és 100°C között van.

Az alkalmazott nukleofil reagens lehetnek alkálifém-bór-hidridekből kapott hidridionok, cianidionok, tiolát-, tiofenolát- vagy fenolátionok, valamilyen amin, ammónia, alkohol vagy ammónia. Maga az oldószer is

szolgálhat nukleofil reagensként, ilyen például a metanol és az etanol.

Az I általános képletű vegyület az a) eljárásnál ismertettek szerint különítható el.

A IV általános képletű vegyületek ismertek (7 902 981 számú francia szabadalmi leírás), és a megfelelő III általános képletű vegyületekből állíthatók elő, mely utóbbiakat az idézett szabadalmi leírások ismertetik.

Az A és B reakcióvázlat a találmány szerinti a), illetve b) eljárást mutatja be. Az előállítási példákban előforduló és az alábbi jelzésekkel ellátott vegyületek általános képleteiben egyes szubsztituensek jelentése a következő:

- 11 vegyület (1. példa): az (I) általános képletben
 R'_5 jelentése C_2H_5 ,
 $R'_5 + R'_3$ jelentése kettős kötés,
 R'_7 jelentése CH_2CN ,
 R'_8 jelentése CH_2OCH_3 ;
 12 vegyület (2. példa): az (I) általános képletben
 R'_5 jelentése C_2H_5 ,
 $R'_5 + R'_3$ jelentése kettős kötés,
 R'_7 jelentése CH_3 ,
 R'_8 jelentése CH_3 ;
 13 vegyület (3. példa): az (I) általános képletben
 R'_5 jelentése C_2H_5 ,
 $R'_5 + R'_3$ jelentése kettős kötés,
 R'_7 jelentése CH_3 ,
 R'_8 jelentése CH_2OCH_3 ;
 14 vegyület (4. példa): az (I) általános képletben
 R'_5 jelentése C_2H_5 ,
 $R'_5 = R'_3$ jelentése H,
 R'_7 jelentése CH_2CN ,
 R'_8 jelentése CH_2OCH_3 ;
 15 vegyület (5. példa): az (I) általános képletben
 R'_5 jelentése C_2H_5 ,
 $R'_5 = R'_3$ jelentése H,
 R'_7 jelentése H,
 R'_8 jelentése CH_2OH ;
 IIa vegyület (1. példa): (II) általános képletű vegyületben
 R'_5 jelentése C_2H_5 ,
 $R'_5 + R'_3$ jelentése kettős kötés;
 IIb vegyület (4. példa): (II) általános képletű vegyületben
 R'_5 jelentése C_2H_5 ,
 $R'_5 = R'_3$ jelentése H.

A találmány szerinti a) és b) eljárások további részleteit az alábbi példákban mutatjuk be.

1. példa

Δ -3',4'-Anhidro-vinkaleukoblasztin- N_b -oxid
 [= (IIa) képletű anhidrovinblasztin- N_b -oxid]
 előállítása

180 mg (1,04 mmol) m-klór-perbenzoesavat 0°C -on, keverés közben és argonatmoszférában egyszerre hozzáadunk 748 mg (0,94 mmol) Δ -3',4'-anhidro-vinkaleukoblasztin (IIIa) 10 ml diklór-metánnal készült oldatához. A reakcióelegyet 30 percig hagyjuk állni 0°C -on. Ezután a reakcióelegyet 100 ml kloroformmal felveszszük, majd a szerves fázist négyszer 3 ml, 40 g/l koncentrációjú vizes nátrium-hidrogénkarbonáttal mossuk. Ezt követően a szerves fázist nátrium-kloriddal telített

vízzel semlegesséig (háromszor 10 ml) mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. Ily módon 712 mg Δ -3',4'-anhidro-vinkaleukoblasztin- N_b -oxidot kapunk (kitermelés: 93%).

UV szinkép (λ [nm], ϵ): 213, 268, 289, 293, 310.

NMR ^1H (400 MHz; $\delta=0$ ppm TMS; J (Hz): 9,50 (s, 1H, C_3 -OH); 8,19 (s, 1H, Na' -H); 7,70 (d, 1H, J=7,5, C_{14} -H vagy C_{14}' -H); 7,19 és 7,14 (C_{12} -H és C_{13} -H); 7,07 (d, J=7,5, C_{14}' -H vagy C_{11} -H); 6,43 (s, 1H, C_{14} -H); 6,11 (s, 1H C_{17} -H); 5,84 (dd, 1H $J_{7,6}=10$ Hz és $J_{8,7}=4,5$, C_7 -H); 5,44 (1H, C_3 -H); 5,41 (s, 1H, C_4 -H); 5,27 (d, 1H $J_{7,6}\approx 10$ Hz, C_6 -H); 4,51 (m, 2H); 4,32 (d, 1H) és 3,98 (d, 1H, N_b -CH); 3,48 (s, 3H); 3,78 (s, 3H) és 3,69 (s, 3H, C_{16} -OCH₃, C_3 CO₂CH₃ és C_{18} , CO₂CH₃); 2,62 (s, 3H, Na-CH₃); 2,09 (s, 3H, OCOCH₃); 1,06 (t, 3H, $J_{21,20}=7$ Hz, C_{21} -H) és 0,64 (t, 3H $J_{21,20}\approx 7$ Hz, C_{21} -H).

Tömegszinkép: 808, 806, 792 (M-16), 777, 761, 733, 669, 633, 631, 612, 611, 610, 510, 469, 282, 222, 200, 193, 144, 136, 135, 122, 121 (fő csúcs), 108 és 107.

7',8'-szeko-7'-Ciano-8'-metoxi-anhidrovinblasztin
 (11) előállítása

145 mg (0,18 mmol), vízmentes diklór-metánban feloldott anhidrovinblasztin- N_b -oxidot (IIa) argonatmoszférában egy órán át kezelünk 0,12 ml (0,83 mmol) trifluor-ecetsav-anhidriddel. Az oldószer melegítés nélkül vákuummal történő eltávolítása után a maradékot feloldjuk kálium-cianid metanollal készült, telített oldatában. Ezt az oldatot két órán át keverjük 20°C -on, majd telített vizes nátrium-klorid oldatba öntjük és háromszor 50 ml kloroformmal extraháljuk. Nátrium-szulfáton való szárítás, szűrés és a kloroformos oldat csökkentett nyomáson végzett bepárlása után a száraz maradékot vékonyréteg-kromatográfiás lemezen végzett preparatív kromatográfiás eljárással tisztítjuk (eluens: kloroform és metanol 93 : 7 arányú elegye), így 82 mg 11 vegyületet kapunk (kitermelés: 54%).

Az 11 vegyület fizikai állandói:

$[\alpha]_D^{20} = +7^\circ$ (etanol, c=0,6).

IR szinkép: 3411, 2960, 1740, 1620.

UV szinkép: 222 (37 000), 264 (11 200), 296 (8000), 318 (váll) (5600).

Tömegszinkép m/e: 863 ($M^+ + 14$), 849 (M^+), 819, 817, 790, 658, 656, 798, 379, 282, 258, 244, 222, 161, 135, 122, 121, 10.

NMR szinkép (240 MHz): 7,61 és 7,37 (d, J=7 és d, J=7,5, 2H, aromás indolos H), 7,14 (m, 2H, aromás indolos H), 7,12 és 5,97 (2s, 2H, C_{14} -H és C_{17} -H), 5,91 (dd, $J_{7,6}=9,5$, $J_{8,7}=3,5$, C_7 -H), 5,58 (s, 1H, C_4 -H), 5,40 (d, $J_{7,6}=9,5$, 1H, C_6 -H), 4,87 (m, 1H, C_3 -H), 4,29 és 4,19 (2d, $J_{8,8'b}=12$, 2H, C_8 -H₂), 3,75, 3,61 és 3,36 (3s, 9H, C_{16} -OCH₃, C_3 CO₂CH₃ és C_{18} CO₂CH₃) 3,07 (s, 3H, CH₂-OCH₃), 0,84 és 0,76 (2t, 6H, C_{21} -H₃ és C_{21}' -H₃).

2. példa

7',8'-szeko-Anhidrovinblasztin (12) előállítása

98 mg (0,12 mmol), vízmentes diklór-metánban feloldott anhidrovinblasztin- N_b -oxidot (IIa) argonatmosz-

férában, egy órán át és 0 °C-on 0,08 ml (0,5 mmol) trifluor-ecetsav-anhidriddel kezelünk. Ezt követően az oldószert melegítés nélkül, csökkentett nyomáson lehajtjuk, majd a maradékot feloldjuk 2 ml metanolban, és 7 mg nátrium-ciano-bór-hidriddel 30 percen át redukáljuk. Ezután a maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk (eluens: kloroform és metanol 90 : 10 arányú elegye). Ily módon 24 mg anhidrovinblasztint (IIIa) (24%) és 33 mg 12 vegyületet (35%) különítünk el.

A 12 vegyület fizikai állandói:

$[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$ (etanol, $c=0,5$).

IR színekép: 3460, 2960, 1740, 1610.

UV színekép: 218 (13 000), 263 (5980), 288 (4700), 296 (4700).

CD: 248 (+), 215 (+), 200 (-). (cirkuláris dikroizmus).

Tömegszínekép m/e : 808, 794 (M^+), 735, 657, 635, 598, 527, 282, 288, 152, 135, 122.

NMR színekép (240 MHz): 7,41 és 7,29 (2d, $J=7,5$, 2H, aromás indolos H), 7,06 (m, 2H, aromás indolos H), 6,90 és 6,00 (2s, 2H, $C_{14}-H$ és $C_{17}-H$), 5,85 (dd, $J_{7,6}=9,5$ és $J_{8,7}=3,5$, 1H, C_7-H), 5,46 (s, 1H, C_4-H), 5,32 (d, $J_{7,6}=9,5$, 1H, C_6-H), 4,90 (s, széles, 1H, C_3-H), 3,76, 3,61 és 3,53 (s, 9H, $C_{16}-OCH_3$, $C_3CO_2CH_3$ és $C_{18}CO_2CH_3$), 2,66 (s, 3H, N_a-CH_3), 2,24 (s, 3H N_b-CH_3), 2,08 (s, 3H, $OCOCH_3$), 1,95 (s, 3H, C_9-CH_3), 0,87 és 0,63 (2t, $J_{21,20}=7,5$ 6H, $C_{21}-H_3$ és $C_{21}-H_3$).

3. példa

7',8'-szeko-8'-Metoxi-anhidrovinblasztin (13) előállítás

Az anhidrovinblasztin- N_b -oxidot ugyanúgy kezeljük, mint a 12 vegyület előállításakor, majd metanolban feloldott, fölös mennyiségű nátrium-bór-hidriddel redukáljuk. Ezután preparatív rétegekromatográfiás eljárással (eluens: kloroform és metanol 90 : 10 arányú elegye) tisztítva 13 vegyületet (30%) és anhidrovinblasztint (IIIa) (25%) kapunk.

A 13 vegyület fizikai állandói:

$[\alpha]_D^{20} = -7,3^\circ$ (etanol, $c=0,6$).

IR színekép: 3405, 2950, 1745, 1620.

UV színekép: 220 (37 100), 263 (11 400), 284 (9100), 292 (8500), 314 (5700).

CD: 257 (+), 215 (+), 200 (-).

Tömegszínekép m/e : 838, 824 (M^+), 808, 794, 793, 792, 748, 734, 656, 598 (100%), 336, 282, 151, 135, 122.

NMR színekép (240 MHz): 7,41 és 7,29 (2d, $J=7,5$, 2H, aromás indolos H), 7,03 (m, 2H, aromás indolos H), 6,98 és 6,00 (2s, 2H, $C_{14}-H$ és $C_{17}-H$), 5,90 (dd, $J_{7,6}=9,5$ és $J_{8,7}=3,5$, 1H, C_7-H), 5,54 (s, 1H, C_4-H), 5,40 (d, $J_{7,6}=9,5$, 1H, C_6-H), 5,02 (s, széles, 1H, C_3-H), 4,39 (dd, $J_{8'a,8'b}=11$, 2H, C_8-H), 3,75, 3,62 és 3,48 (3s, 9H, $C_{16}-OCH_3$, $C_3CO_2CH_3$ és $C_{18}CO_2CH_3$), 3,10 (s, 2H, C_8-OCH_3), 2,71 (s, 3H, N_a-CH_3), 2,38 (s, 3H, N_b-CH_3), 2,16 (s, 3H, $OCOCH_3$), 0,98 és 0,85 (2t, $J_{21,20}=7,5$, 6H, $C_{21}-H_3$ és $C_{21}-H_3$).

4. példa

4'-Dezoxi-leurozidin- N_b -oxid (IIb) előállítása

45 mg (0,056 mmol) 4'-dezoxi-leurozidin (IIIb) 1 ml vízmentes diklórmetánnal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 13 mg (0,07 mmol) p-nitro-perbenzoesavat. 10 perc elteltével a reakcióelegyet 1 ml vizes nátrium-karbonát oldattal ($c=40$ g/l) felvesszük, majd kloroformmal háromszor extraháljuk. A fenti eljárás után preparatív rétegekromatográfiás eljárással tisztítva (eluens: kloroform és metanol 90 : 10 arányú elegye) 38 mg 4'-dezoxi-leurozidin- N_b -oxidot (83%) kapunk.

A termék állandói:

UV színekép: 228, 268, 286, 296, 312.

Tömegszínekép m/e : 822, 808, 794, 792, 612, 610, 468, 282, 138, 135 (100%), 124, 122, 121.

NMR színekép (60 MHz): 9,5 (s, 1H, C_3-OH), 7,9 (s, széles, 1H, N_a-H), 7,3–6,8 (m, aromás 4H), 6,3 és 6,0 (2s, 2H, $C_{14}-H$ és $C_{17}-H$), 5,6 (m, 1H, C_7-H), 5,3 (s+m, 2H, C_4-H és C_6-H), 3,7 és 3,5 (s, 3H, N_a-CH_3), 2,0 (s, 3H, $OCOCH_3$), 0,8 (m, 6H, $C_{21}-H_3$ és $C_{21}-H_3$).

7',8'-szeko-7'-Ciano-8'-metoxi-4'-dezoxi-leurozidin (14) előállítása

37 mg (0,045 mmol) 4'-dezoxi-leurozidin- N_b -oxid 0,6 ml vízmentes diklór-metánnal készült oldatát 0 °C-on és argonatmoszférában 0,03 ml (0,21 mmol) trifluor-ecetsav-anhidriddel kezeljük. Egy óra után a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és feloldjuk 2,5 ml vízmentes metanolban. Ehhez az oldathoz 0 °C-on hozzáadunk 25 mg kálium-cianidot. 30 perc elteltével a reakcióelegyet vízzel felvesszük és kloroformmal extraháljuk. A szokásos kezelés után a 38 mg maradékot preparatív rétegekromatográfiás eljárással tisztítjuk (eluens: kloroform és metanol 93 : 7 arányú elegye); így 19 mg 14 vegyületet (51%) kapunk.

A termék fizikai állandói:

IR színekép: 3300, 2950, 2300, 1740.

UV színekép: 220 (58 000), 264 (11 800), 284 (9900), 295 (9100), 315 (6000) (váll).

CD: 295 (–3,8), 285 (–3,8), 255 (+15,2), 228 (+9,5), 205 (–22,8).

NMR színekép (60 MHz): 9,8 (s, széles, N_a-H vagy OH), 7,2–7,0 (m, aromás 5H), 6,0 (s, 1H, $C_{14}-H$ vagy $C_{17}-H$), 5,5 (s, 1H, C_4-H), 5,4 (s, 1H, C_6-H), 4,2 (s, széles, 2H, C_7-H vagy C_8-H), 3,8, 3,65, 3,45 és 3,05 (4s, 12H, OCH_3 , $C_3-CO_2CH_3$, $C_{18}-CO_2CH_3$ és C_8-OCH_3), 2,65 (s, 3H, N_a-CH_3), 2,05 (s, 3H, $OCOCH_3$), 0,65 (m, 6H, $C_{21}-H_3$ és $C_{21}-H_3$).

Tömegszínekép m/e : 851 (M^+), 821, 819, 690, 660, 282 (100%), 222, 163 (100%), 138 (100%), 136, 135 (100%), 124, 122, 121.

5. példa

7',8'-szeko-7'-Demetil-8'-hidrox-4'-dezoxi-leurozidin (15) előállítása

70 mg (0,09 mmol) 4'-dezoxi-leurozidin- N_b -oxid 0,67 ml vízmentes diklór-metánnal készült oldatához keverés közben és argonatmoszférában hozzáadunk

0,065 ml (0,45 mmol) trifluor-ecetsavanhidridet. Egy óra elteltével a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd a maradékot feloldjuk 5 ml tetrahidrofuranban. Hozzáadunk vizet nátrium-karbonát oldatot (40 g/l; 0,012 ml), és a reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten. Az 1. példában ismertetett kloroformos extrahálás után a maradékot preparatív rétegekromatográfiás eljárással tisztítjuk (eluens: kloroform és metanol 90 : 10 arányú elegye), így 16 mg 15 vegyületet (23%) kapunk.

A termék fizikai állandói:

IR színek: 3400, 2950, 1740.

UV színek: 222 (50 000), 265 (14 000), 285 (12 000), 292 (11 200), 310 (7000) (váll).

CD: 295 (−4,0), 287 (−4,0), 260 (+18,3), 225 (+16,6), 215 (−18,0).

Tömegszínek m/e: 810, 796, 794, 764, 750, 738, 736, 598, 577, 522, 480, 282, 144, 138 (100%), 135 (100%), 125, 124 (100%), 122, 121.

NMR színek (250 MHz): 8,70 (s, 1H, N_a—H vagy OH), 7,55–7,0 (m, aromás 4H), 7,02 és 5,97 (2s, 2H, C₁₄—H és C₁₇—H), 5,91 (m, 1H, C₇—H), 5,49 (s, 1H, C₄—H), 5,34 (d, J_{7,6}=7,5, 1H, C₆—H), 4,28 (s, széles, 2H, C₈—H), 3,79, 3,66 és 3,42 (3s, 9H, OCH₃, C₃CO₂CH₃ és C₁₈CO₂CH₃), 2,70 (s, 3H, N_a—CH₃), 2,12 (s, 3H, OCOCH₃), 0,70 és 0,52 (2t, 6H, J=7, C₂₁—H₃).

6. példa

7',8'-szeko-8'-Metoxi-anhidrovinblasztin előállítás (b) eljárás

66 mg (0,08 mmol) anhidrovinblasztin-7'-klór-indolenin — melyet a 7 902 981 számú francia szabadalmi leírás szerint állítunk elő (amely a 7 824 586 számú szabadalmi bejelentés 1978. VIII. 24-én kelt póttanúsítványa) — 7 cm³ vízmentes tetrahidrofuranal készült oldatához hozzáadunk 18 mg ezüst-tetrafluoroborátot, majd az elegyet 5 órán át keverjük 40 °C-on. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson lehajtjuk. 2 cm³ metanol hozzáadása, fölös mennyiségű nátrium-bór-hidriddel való redukálás után az 1. példában ismertetett módon kloroformos extrakcióval tisztítjuk. 34 mg dimer 13 vegyületet (50 %) kapunk.

A találmány szerinti I általános képletű vegyületek daganatellenes tulajdonságokkal rendelkeznek, ezért felhasználhatók számos daganatos megbetegedés, például leukémia kezelésére.

A találmány tárgyát képezi az I általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítása is.

A példák szerinti vegyületek in vivo és in vitro farmakológiai vizsgálatainak eredményeit az alábbiakban ismertetjük.

Tubulin polimerizációjának gátlása

A tubulin a vinblasztin típusú daganatellenes indolvasz alkaloidák receptora a sejtben.

A tubulin könnyen kivonható sertések agyából, ahol az oldható fehérjék 10%-át alkotja.

A tubulin polimerizációja ultraibolya spektrofotométerrel könnyen nyomon követhető 350 nm-en. A vizsgált anyagoknál meghatároztuk a maximális polimerizációs sebességet — ezt vinblasztin típusú inhibitorok hozzáadásával csökkentettük — és meghatároztuk az I₅₀ koncentrációt (vagyis a polimerizációs sebességet felére csökkentő inhibitor-koncentrációt). A terméknek egy másik hatását is vizsgáltuk: nagyobb dózisoknál a polimerizáció teljes leállítása után (elektronmikroszkóppal) megfigyelhető a tubulin spirális felcsavarodása, egy spirális formába való átalakulása. Meghatároztuk az S₅₀ koncentrációt (amelynél a jelenség 50%-ban figyelhető meg).

A kapott eredményt minden egyes termékre összehasonlítottuk a referenciaként használt vinblasztinra kapott eredményekkel.

Úgy találtuk, hogy a fentemlített kísérleti eredmények és az állati daganatok esetében kapott eredmények igen jó korrelációt mutatnak. Így az alábbi táblázatban a 10^{−5} nagyságrendű vagy kisebb I₅₀, illetve S₅₀ értékekkel rendelkező vegyületek gyógyászati szempontból figyelemre méltóak.

Vegyületek	I ₅₀ [mol/liter]	S ₅₀ [mol/liter]
Vinblasztin	1,70 × 10 ^{−6}	9,0 × 10 ^{−6}
11	3,40 × 10 ^{−6}	4,5 × 10 ^{−6}
12	2,38 × 10 ^{−4}	—
13	5,10 × 10 ^{−6}	6,7 × 10 ^{−6}
14	6,40 × 10 ^{−5}	—
15	1,70 × 10 ^{−5}	—

A találmány tárgyát képezik továbbá olyan gyógyászati készítmények is, amelyek valamely I általános képletű új vegyületet vagy azok sóját tartalmazzák bármilyen egyéb semleges vagy fiziológiailag aktív, gyógyászatilag elfogadható termékkel együtt.

Ezek a készítmények bármilyen kiszerezési formában előállíthatók, amely alkalmas a tervezett adagolási módhoz.

A találmány szerinti készítményeket parenterális adagolás céljára steril vizes vagy nemvizes oldatok, szuszpenziók vagy emulziók formájában állíthatjuk elő. Oldószerként, illetve közegként használhatunk propilén-glikolt, polietilén-glikolt, növényi olajokat, különösen olívaolajat, továbbá injektálható szerves észtereket, előnyösen etil-oleátot. Ezek a készítmények tartalmazhatnak adalékanyagokat, előnyösen nedvesítőszereket, emulgeálószereket és diszpergálószereket. A sterilizálás több módszerrel is elvégezhető, például bakteriológiai szűrő segítségével, sterilizálószereknek a készítménybe történő beépítésével, besugárzással vagy hevítéssel. A készítmények előállíthatók steril szilárd anyag formájában is, amelyek steril vízben vagy bármilyen egyéb steril injektálható közegben az alkalmazás időpontjában feloldhatók vagy diszpergálhatók.

Az új vegyületek, illetve azok sói hatásosak a szilárd és folyadék halmazállapotú daganatok, különösen emberi rákbetegségek kezelésében. A felnőttek napi dózisa 10–20 mg.

A találmány szerinti készítményt az alábbi példával mutatjuk be.

Példa

Előállítunk egy 10 mg/cm³ hatóanyagot tartalmazó készítményt úgy, hogy 1 g I képletű vegyületet feloldunk 100 cm³ aprotropén fiziológiás vizes oldatban. A kapott oldatot 1 cm³-es részletekben aseptikusan 2 cm³-es ampullákba osztjuk szét. Az egyenként 10 mg hatóanyagot tartalmazó ampullákat lezárjuk.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására — az (I) általános képletben
 R'_3 jelentése hidrogénatom,
 R'_3 és R'_4 közösen kettős kötést alkot,
 R'_5 jelentése etilcsoport,
 R'_7 jelentése hidrogénatom, metil-, ciano- vagy ciano-metilén-csoport,
 R'_8 jelentése metil-, hidroxi-metilén- vagy metoxi-metilén-csoport,
 R_1 jelentése metil-csoport,
 R_2 jelentése metoxycsoport,
 R_7 jelentése acetiloxi-csoport,
 azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet — a képletben a szubsztituensek jelentése megegyezik az 1. igénypont tárgyi körében az (I) általános képletű vegyületek szubsztituenseinek jelentéseivel — 1. lépésben adott esetben oldószeres közegben egy immóniumiont képező reagenssel reagáltatunk, és a kapott immóniumiont a 2. lépésben legalább egy nukleofil reagenssel reagáltatjuk, majd a megfelelő (I) általános képletű vegyületet elkülönítjük; vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet — a képletben a szubsztituensek jelentése a fenti, X jelentése pedig halogénatom, hidroxil-, hidroperoxi- vagy 1—4 szénatomos alkanol-oxi-csoport — egy nukleofil reagenssel vizes vagy szerves oldószeres közegben reagáltatunk, majd a megfelelő (I) általános képletű vegyületet elkülönítjük.

2. Az 1. igénypont a) eljárásának fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy immóniumiont képező reagensként valamilyen savanhidridet használunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy savanhidridként trifluor-ecetsav-anhidridet használunk.

4. Az 1. igénypont a) eljárásának fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az immóniumion-képzést vízmentes szerves oldószerben hajtjuk végre.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy vízmentes oldószerként valamilyen vízmentes klórozott szénhidrogént használunk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy vízmentes klórozott szénhidrogénként vízmentes diklór-metánt használunk.

7. Az 1. igénypont a) eljárásának fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az immóniumion-képzést -5°C és $+5^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

8. Az 1. igénypont a) eljárás 2. lépésének fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a nukleofil reagenst oldószerként alkalmazzuk.

9. Az 1. igénypont a) eljárásának fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy nukleofil reagensként etanolt vagy metanolt használunk.

10. Az 1. igénypont a) eljárásának fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az immóniumion képzését követően a reakcióelegyet bepároljuk és azután hajtjuk végre a nukleofil reagenssel való kezelést.

11. Az 1. igénypont a) eljárásának fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyület elkülönítését az a) eljárás 2. lépésében kapott reakcióelegyből klórozott szénhidrogén oldószerrel végzett extrakcióval és kromatográfiás elválasztással hajtjuk végre.

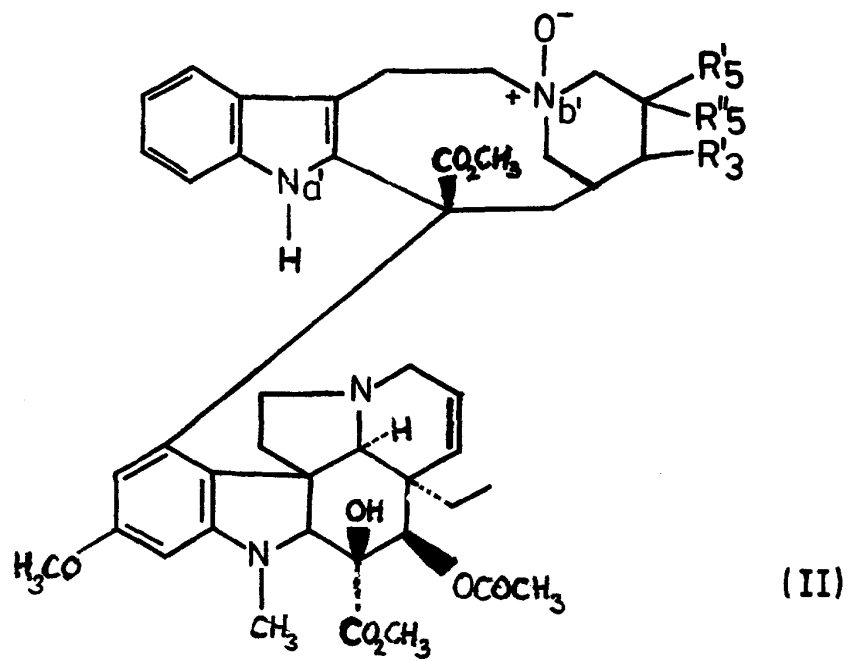
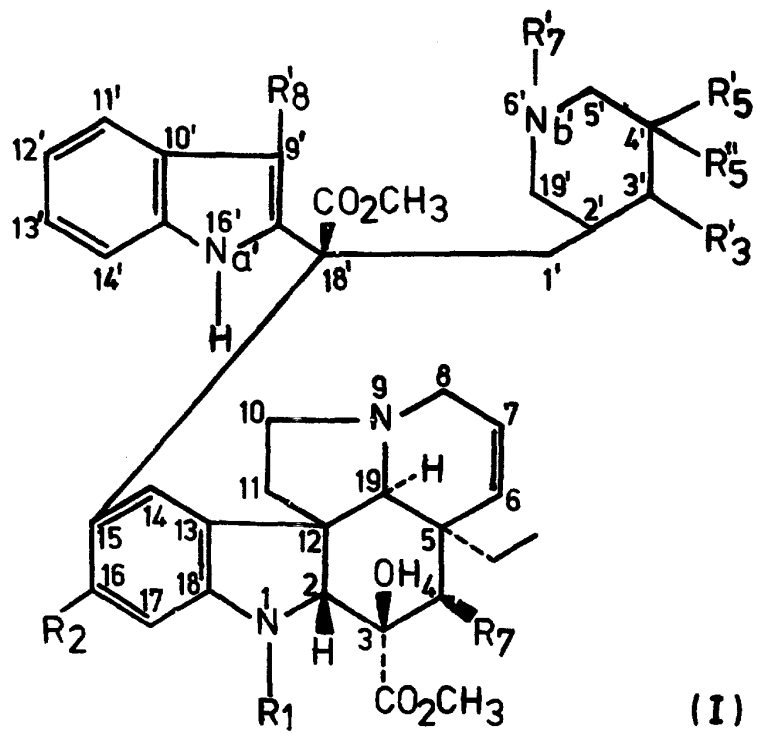
12. Az 1. igénypont b) eljárásának fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy nukleofil reagensként etanolt vagy metanolt alkalmazunk.

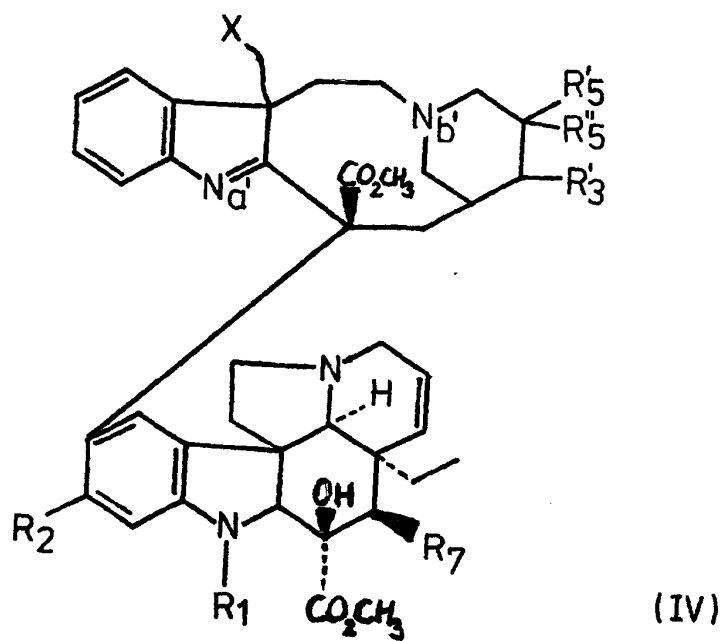
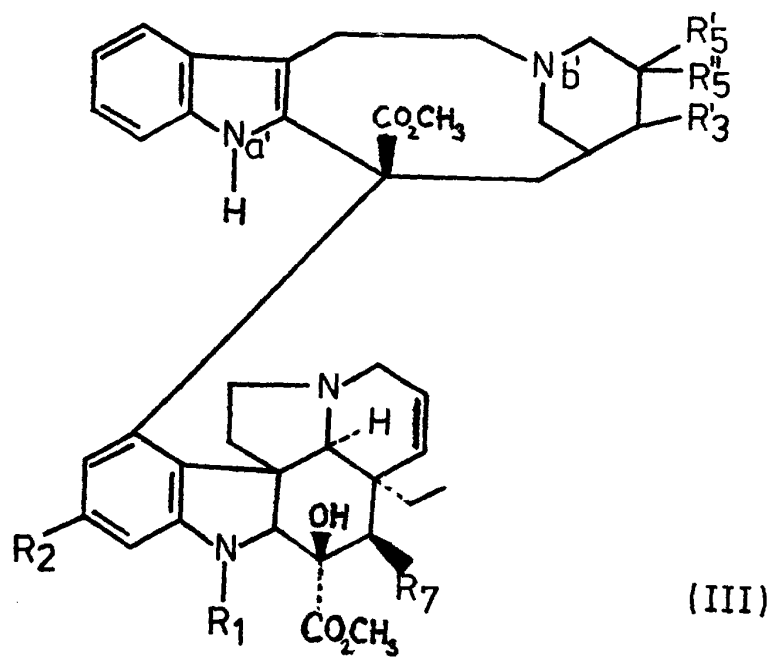
13. Az 1. igénypont b) eljárásának fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy szerves oldószerként metanolt, etanolt, kloroformot, diklór-metánt vagy tetrahidrofurant használunk.

14. Eljárás daganatellenes hatású gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy legalább egy, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben

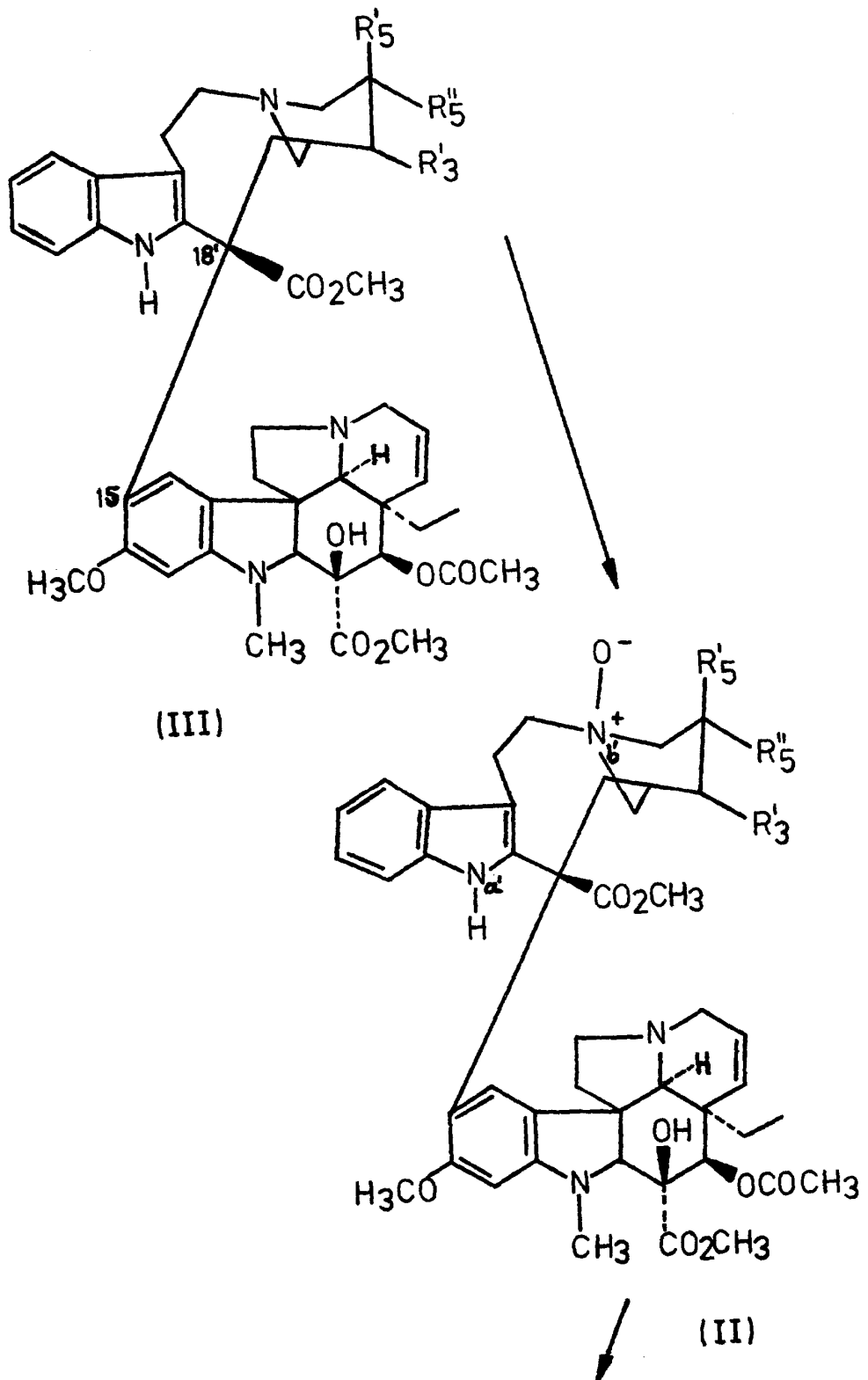
R'_3 jelentése hidrogénatom,
 R'_3 és R'_4 közösen kettős kötést alkot,
 R'_5 jelentése etilcsoport,
 R'_7 jelentése hidrogénatom, metil-, ciano- vagy ciano-metilén-csoport,
 R'_8 jelentése metil-, hidroxi-metilén- vagy metoxi-metilén-csoport,

R_1 jelentése metil-csoport,
 R_2 jelentése metoxycsoport,
 R_7 jelentése acetiloxi-csoport,
 a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal keverünk össze és gyógyászati készítménnyé kizserejük.

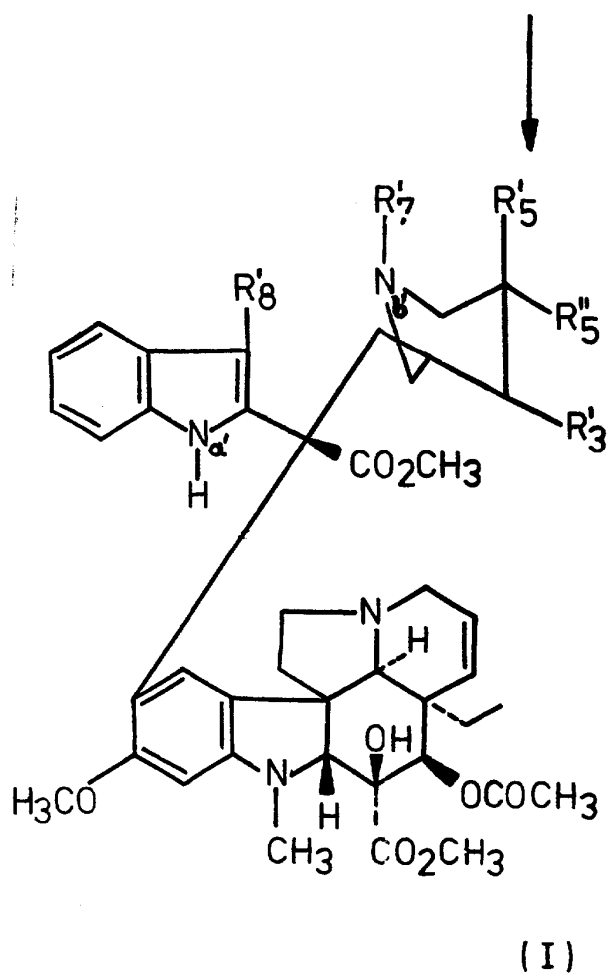




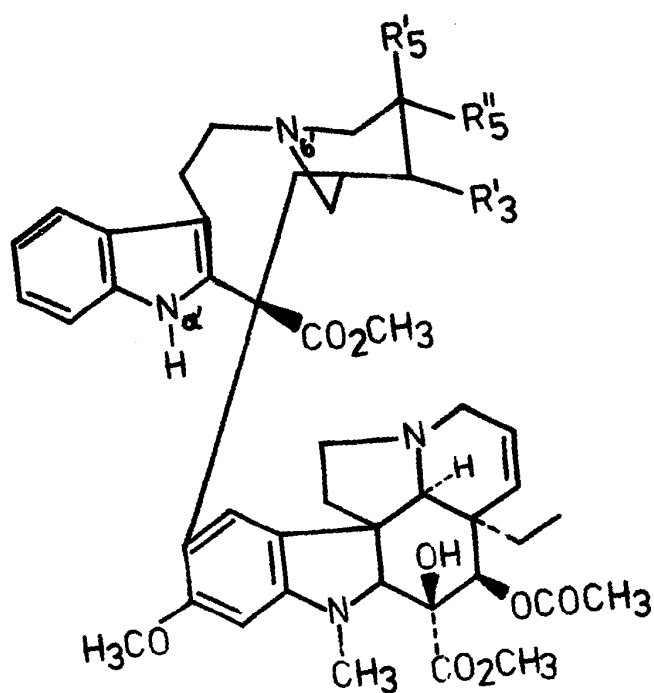
A reakcióvázlat



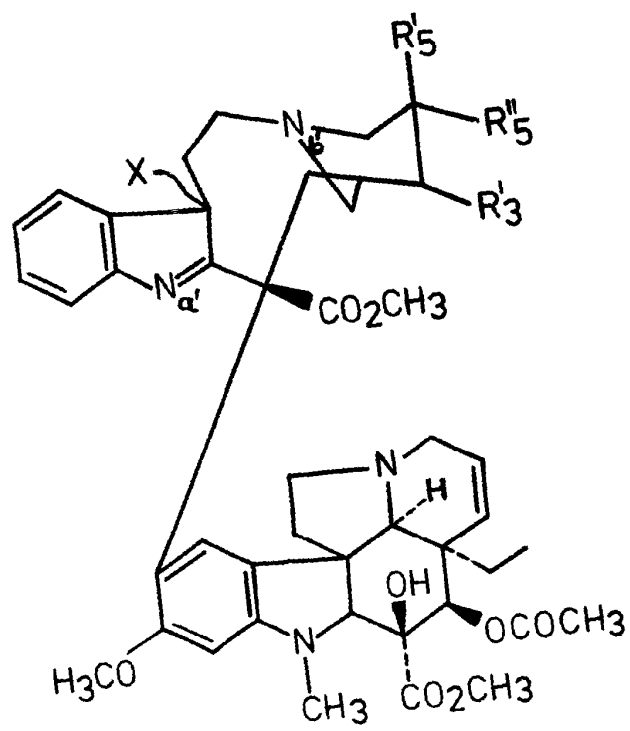
A reakcióvázlat folytatása



B reakcióvázlat



(III)



(IV)

B reakcióvázlat folytatása

