



H U 0 0 0 2 2 1 3 4 2 B 1

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszám: P 98 02662
 (22) A bejelentés napja: 1996. 06. 05.
 (30) Elsőbbségi adatok:
 08/461,675 1995. 06. 05. US
 (86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 96/09578
 (87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 96/39411

(40) A közzététel napja: 1999. 05. 28.
 (45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
 Közlönyben: 2002. 09. 30.

(11) Lajstromszám:

221 342 B1

(51) Int. Cl.⁷

C 07 H 5/04

C 07 H 15/00

C 07 H 17/00

(72) Feltalálók:

Christ, William J., Andover, Massachusetts (US)
 Kawata, Tsutomu, Andover, Massachusetts (US)
 Kobayashi, Seiichi, Tsushiura-shi, Ibaraki-ken
 (JP)
 Rossignol, Daniel P., Andover, Massachusetts
 (US)

(73) Szabadalmaz:

Eisai Co., Ltd., Tokió (JP)

(74) Képviselő:

dr. Kiss Ildikó, DANUBIA Szabadalmi és
 Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

Endotoxémia kezelésére és megelőzésére alkalmas
szubsztituált lipopoliszacharidok

KIVONAT

Az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R¹ jelentése (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) vagy (h) általános képletű csoport, ahol

J, K és Q jelentése egymástól függetlenül 1–15 szénatomos alkilcsoport,

L jelentése O, NH vagy CH₂,

M jelentése O vagy NH és

G jelentése NH, O, S, SO vagy SO₂;R² jelentése 5–15 szénatomos alkilcsoport;R³ jelentése 5–15 szénatomos acilcsoport vagy (i), (j), (k), (l) vagy (m) általános képletű csoport, aholE jelentése NH, O, S, SO vagy SO₂,

A, B és D jelentése egymástól függetlenül 1–15 szénatomos alkilcsoport;

R⁴ jelentése 4–20 szénatomos alkilcsoport vagy (n) általános képletű csoport, ahol

U és V jelentése egymástól függetlenül 2–15 szénatomos alkilcsoport és

W jelentése hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport;

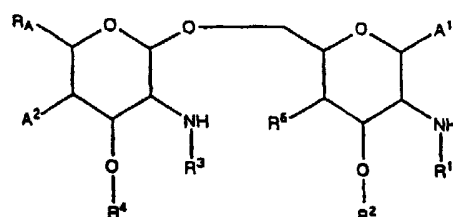
R_A jelentése R⁵ vagy R⁵–O–CH₂,

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy –J', –J'–OH,
 –J'–O–K', –J'–O–K'–OH vagy
 –J'–O–PO(OH)₂ általános képletű csoport, ahol
 J' és K' jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport;

R⁶ jelentése hidroxilcsoport, halogénatom, 1–5 szénatomos alkoxycsoport vagy 1–5 szénatomos aciloxi-csoport;

A¹ és A² jelentése egymástól függetlenül OH, (o) képletű csoport, vagy (p), (q) vagy (r) általános képletű csoport, amelyekben

Z jelentése 1–10 szénatomos alkilcsoport – és gyógyászati lág elfogadható sóik endotoxémia (például szepszis, szep tikémia és a szepszises sokk különféle formái) megelőzésére és kezelésére alkalmazhatók. Ismertetik a fenti vegyületek előállítását is.



(I)

A találmány olyan vegyületekre vonatkozik, amelyek endotoxinok hatásának profilaktikus vagy gyógyászati kezelésére alkalmazhatók, beleértve a sepszist, szepszémia, endotoxémiát és a sepszis sokk különböző formáit.

Közelebbről, a találmány a lipid-A analógjaira vonatkozik, amelyek endotoxémia inhibitoraként alkalmazhatók.

A Gram-negatív bakteriémia gyakorisága az Amerikai Egyesült Államokban becsült értékek szerint körülbelül 100 000–300 000 eset/év, a halálozási arány 30–60%. A fenti betegség elsődleges kemoterápiás kezelésére szokásosan antibiotikumokat alkalmaznak; azonban ezek baktericid hatása a baktérium szétesését, és ezzel egyidejűleg endotoxin, azaz a bakteriális külső membrán lipopoliszacharid maradékának (LPS) felszabadulását eredményezheti. A felszabadult LPS számos patofiziológias eseményt indukál emlősökben (amelyeket összefoglalóan Gram-negatív endotoxémiának vagy sepszisszindrómának neveznek). Ezek közé tartozik a láz, az általános gyulladás, a szóródott intravaszkuláris koaguláció (DIC), hipotenzió, akut veseelégtelenség, akut nehézlégzés szindrómái (ARDS), hepatocelluláris károsodás és szívelégtelenség.

Noha az endotoxin sepszises sokkot indukál, közvetlen toxikus hatást nem, vagy csak kismértékben fejt ki szövetekre; éppen ellenkezőleg, egy immunbiológiai választ indít el, amely citokinek, például tumor-nekrózis faktor (TNF), interleukin-1, interleukin-6 és interleukin-8, és egyéb biológiai mediátorok, például salétromsav-oxid, valamint szekunder mediátorok sorozata (például prosztaglandinok, leukotriének, interferonok, vérlemezke-aktiváló faktor, endorfinok és kolóniastimuláló faktorok) felszabadulásának kaskádjához vezet. A fenti citokinek és gyulladás mediátorok patofiziológias koncentrációinak kialakulása befolyásolja a vazomotoros tónust, a mikrovaszkuláris permeabilitást, és a leukociták és vérlemezkék aggregációját, amely szisztémás gyulladásos válasz szindrómának (SIRS) és sepszises sokknak nevezett szindrómát okoz.

A bakteriális lipopoliszacharid molekula három fő régióval rendelkezik: egy hosszú szénláncú poliszachariddal (O antigén), egy magrégióval és egy lipid-A régióval. A teljes lipopoliszacharid molekula, valamint annak egyes komponensei toxikus hatással rendelkeznek a fent ismertetettek szerint. A fenti toxikus hatások legtöbbje azonban a lipid-A résznek tulajdonítható. Szerkezetileg a lipid-A egy hosszú szénláncú zsírsavakkal acilezett, difoszforilezett diszacharidból áll.

Az endotoxinnal kapcsolatos betegségekre alkalmazott gyógymódok általában a gyulladásos válasz szabályozására irányulnak. Ilyen terápiák közé tartozik a kortikoszteroidos kezelés, amelyet az endotoxin által közvetített sejtmembránsérülés enyhítésére és bizonyos biológiai mediátorok termelésének csökkentésére alkalmaznak; a bakteriális LPS semlegesítésére alkalmas antitestek adagolása; hipotenziót csökkentő szerekkel végzett kezelés vagy naloxonnal végzett kezelés, amely valószínűleg a sepszises szindrómával kapcsolatos hipotenzív hatásokat blokkolja; és nemszteroid gyulladás-

gátló szerekkel végzett kezelés, amelynek célja a ciklooxigenázok teljes gátlása, és ezáltal bizonyos másodlagos mediátorok, például prosztaglandinok és tromboxán termelésének csökkentése.

5 Azonban a fenti ismert gyógymódok egyike sem eredményezte a sepsziszből és a sepszissokk-szindrómából eredő morbiditás és mortalitás szignifikáns csökkenését. Ezért régóta szükség van olyan szerre, amelyekkel a fenti betegség kielégítően kezelhető.

10 Az USSN 07/935050 számon 1992. augusztus 25-én benyújtott szabadalmi leírásban (amelynek tartalmát leírásunkba referenciaként beépítettük) Christ és munkatársai endotoxémia kezelésére alkalmazható diszacharidvegyületeket ismertetnek, például a B531 képletű vegyületet.

15 Lipopoliszacharid vegyületeket ismertetnek továbbá például Macher és munkatársai (GB 2179945 számú szabadalmi leírás), Meyers és munkatársai (GB 2220211 számú szabadalmi leírás), Shiba és munkatársai (EP 172581 számú szabadalmi leírás), Anderson és munkatársai (US 4495346 számú szabadalmi leírás) és Shiba és munkatársai (US 5066794 számú szabadalmi leírás).

20 A találmány sepszis, sepszises sokk, endotoxémia és ezzel kapcsolatos rendellenességek kezelésére alkalmas új lipopoliszacharid analógokra vonatkozik. A találmány szerinti vegyületek gyógyászati alkalmazásra előnyös tulajdonságokkal, például fokozott farmakológiai szelektivitással, hatékonysággal és különösen fokozottan hosszantartó hatással rendelkeznek. A találmány szerinti vegyületek egyik képviselője az (I-1) képletű 1. vegyület.

30 A találmány továbbá a fenti vegyületek alkalmazására vonatkozik, LPS által mediált rendellenességek kezelésére és megelőzésére. Ezen rendellenességek közé tartozik például a sepszis, szepszémia (többek között endotoxémia), Gram-negatív bakteriémiából eredő endotoxémia [az ezzel járó tünetekkel, így lázzal, általános gyulladással, szóródott intravaszkuláris koagulációval, hipotenzióval, akut nehézlégzési szindrómával, felnőttkori nehézlégzési szindrómával (ARDS), hepatocelluláris károsodással és/vagy szívelégtelenséggel együtt], és a sepszises sokk különféle formái (például az endotoxikus sokk). Tehát a találmány szerinti vegyületek különféle típusú organizmusok (beleértve a Gram-negatív baktériumokat is) által okozott fertőzésekre adott lokalizált vagy szisztémás gyulladásos válaszok profilaktikus vagy gyógyászati kezelésére, és a Gram-negatív baktériumok vagy az endotoxin belekből történő transzlokációjával kapcsolatos betegségek megelőzésére és kezelésére alkalmazhatók.

45 A fenti rendellenességeket összefoglalóan szisztémás gyulladásos válasz szindrómának vagy SIRS-nek nevezik [a fenti kifejezéseket részletesen lásd Bone és munkatársai, *Chest* 101, 1644–1655 (1992)].

50 A leírásban alkalmazott kifejezéseket az alábbiak szerint értelmezzük kivéve, ha ezt kifejezetten másképp definiáljuk.

60 Alkilcsoport alatt alifás, szerves csoportokat értünk, amelyek elágazó vagy egyenes szénláncúak, és adott

esetben egy vagy több halogénatommal lehetnek szubsztituálva az alkilánc bármely helyzetében. Alkilcsoport alatt értjük az egy szabad vegyértékkel rendelkező csoportokat, például a $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ csoportot és az alkilencsoportokat is, amelyek két szabad vegyértékkel rendelkeznek, ilyen például a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ csoport. Szakember számára magától értetődő, hogy az egy vagy két szabad vegyértéket értelemszerűen alkalmazzuk kémiaiilag stabil vegyületek leírására.

A leírásban prodrug alatt olyan vegyületeket értünk, amelyek kisebb saját aktivitással rendelkeznek, mint maga a gyógyszer, de egy biológiai rendszerbe történő beadagolásuk után ezekből gyógyszerhatóanyag keletkezik vagy spontán kémiai reakció, vagy enzim által katalizált vagy metabolikus reakció következtében. Különböző prodrugokat, például az acil-észtereket, karbonátokat, foszfátokat és uretánokat említhetjük a példa kedvéért. A fenti csoportokat a korlátozás szándéka nélkül, csak példaként említettük a különféle, szakemberek által ismert prodrugokra. Az (I) általános képletű vegyületek fenti prodrugjai a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Gyógyászatiilag elfogadható só alatt az (I) általános képletű vegyület olyan sóit értjük, amelyek a találmány szerinti vegyületek és egy szerves vagy szervetlen sav vagy bázis reagáltatásából származnak. Az (I) általános képletű vegyületek alkalmazhatók mind nemionizált, mind sóformában. Gyakorlatban a sóforma alkalmazása egyenértékű a bázisforma alkalmazásával, mind a két forma a találmány oltalmi körébe tartozik.

Geometriai izomerek alatt transz- vagy cisz-izomereket értünk, amelyek szakemberek számára ismertek. Az összes geometriai izomer a találmány oltalmi körébe tartozik.

A találmány szerinti vegyületek tartalmazhatnak továbbá aszimmetrikus szénatomokat, és ennek következtében sztereoizomerek, mind enantiomerek, mind diasztereomerek formájában létezhetnek. A találmány oltalmi körébe tartoznak az összes sztereoizomerek és azok elegyei is. A leírásban ismertetett előállítási példákban a legelőnyösebb izomert állítjuk elő. Magától értetődően a cukoramaradékon kívül további aszimmetrikus szénatomok is jelen lehetnek az (I) általános képletű vegyületekben, például az oldalláncokban. Ez esetben az összes így keletkezett diasztereomer a találmány tárgykörébe tartozik.

Az ábrákat röviden az alábbiakban ismertetjük.

Az 1. ábrán látható a TNF- α felszabadulásának gátlása az 1. vegyület által, ami a tumor nekrozis faktor (TNF) LPS által mediált indukciójának a találmány szerinti vegyület általi gátlását illusztrálja humán teljes vérben.

A 2. ábrán egy szer antagonistá hatékonyságának meghatározására alkalmazott általános séma látható a teljes vérben, különböző időközön keresztül tartó inkubálás után.

A 3. ábrán látható a találmány szerinti tesztvegyület TNF- α inhibitor hatása az idő függvényében, ami bizonyítja, hogy az 1. vegyület LPS antagonistaként hosszabban tartó hatással rendelkezik, mint a B531 ve-

gyület. Ezek az adatok 7 egymástól független kísérlet átlagát jelentik, minden egyes kísérletet három párhuzamossal végeztünk.

A találmányt részletesen az alábbiakban ismertetjük.

Új lipopoliszacharidok

A találmány egyrészt szubsztituált lipopoliszacharidok új alkalmazására vonatkozik, amelyek közé tartoznak az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

10 R^1 jelentése (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) vagy (h) általános képletű csoport, ahol

J, K és Q jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–15 szénatomos alkilcsoport,

15 L jelentése O, NH vagy CH_2 ,

M jelentése O vagy NH és

G jelentése NH, O, S, SO vagy SO_2 ;

R^2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 5–15 szénatomos alkilcsoport;

20 R^3 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 5–15 szénatomos alkilcsoport, vagy (i), (j), (k), (l) vagy (m) általános képletű csoport, ahol

E jelentése NH, O, S, SO vagy SO_2 ,

25 A, B és D jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–15 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 4–20 szénatomos alkilcsoport, vagy (n) általános képletű csoport, ahol

30 U és V jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 2–15 szénatomos alkilcsoport és

W jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport;

35 R_A jelentése R^5 vagy $R^5-\text{O}-\text{CH}_2$,

R^5 jelentése hidrogénatom vagy $-\text{J}'$, $-\text{J}'-\text{OH}$, $-\text{J}'-\text{O}-\text{K}'$, $-\text{J}'-\text{O}-\text{K}'-\text{OH}$ vagy $-\text{J}'-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$ általános képletű csoport, ahol

40 J' és K' jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport;

R^6 jelentése hidroxilcsoport, halogénatom, 1–5 szénatomos alkoxycsoport vagy 1–5 szénatomos aciloxi-csoport;

45 A^1 és A^2 jelentése egymástól függetlenül OH, (o) képletű csoport, vagy (p) vagy (r) általános képletű csoport, amelyekben

Z jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–10 szénatomos alkilcsoport –;

valamint ezek gyógyászatiilag elfogadható sói.

A fenti (I) általános képletű vegyületek kiviteli alakjai közé tartoznak az alábbiak, vagy azok kombinációi:

55 R^2 jelentése 8–15 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport;

R^2 jelentése 9–12 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport;

60 R^2 jelentése 10 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport;

A¹ és A² jelentése egymástól függetlenül OH vagy –O–PO(OH)₂;
 R⁶ jelentése hidroxilcsoport;
 R⁵ jelentése 1–5 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport;
 R¹ jelentése (a), (b), (e) vagy (h) általános képletű csoport, ahol
 J, K és Q jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú 1–15 szénatomos alkilcsoport;
 R³ jelentése (i) vagy (j) általános képletű csoport, ahol
 A, B és D jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú 1–15 szénatomos alkilcsoport;
 a kettős kötések az R³-ban cisz-konfigurációjúak;
 a kettős kötések az R³-ban transz-konfigurációjúak;
 R⁴ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 4–20 szénatomos alkilcsoport, vagy (n) általános képletű csoport, amelyben
 U jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 2–5 szénatomos alkilcsoport,
 V jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 5–12 szénatomos alkilcsoport és
 W jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport;
 R_A jelentése R⁵; és
 R_A jelentése R⁵–O–CH₂–.
 További kiviteli alakokban
 A¹ és A² jelentése egymástól függetlenül OH vagy –O–PO(OH)₂;
 R¹ jelentése (a), (b), (e) vagy (h) általános képletű csoport, amelyekben
 J, K és Q jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–15 szénatomos alkilcsoport;
 R² jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 8–15 szénatomos alkilcsoport;
 R³ jelentése (i) vagy (j) általános képletű csoport, amelyekben
 A, B és D jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–15 szénatomos alkilcsoport;
 R⁴ jelentése (n) általános képletű csoport, ahol
 U jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 2–5 szénatomos alkilcsoport,
 V jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 5–12 szénatomos alkilcsoport és
 W jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport; és
 R⁵ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport; és
 R⁶ jelentése hidroxilcsoport.
 Egy másik kiviteli alakban
 A¹ és A² jelentése egymástól függetlenül –O–PO(OH)₂;
 R¹ jelentése (a), (b), (e) vagy (h) általános képletű csoport, amelyekben
 J és Q jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport és

K jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 8–15 szénatomos alkilcsoport;
 R² jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 8–15 szénatomos alkilcsoport;
 5 R³ jelentése (i) általános képletű csoport, amelyben
 A jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 5–12 szénatomos alkilcsoport és
 B jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 6–12 szénatomos alkilcsoport;
 10 R⁴ jelentése (n) általános képletű csoport, amelyben
 U jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 2–5 szénatomos alkilcsoport,
 V jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 5–12 szénatomos alkilcsoport és
 15 W jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport; és
 R⁵ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport; és
 20 R⁶ jelentése hidroxilcsoport.
 Egy másik kiviteli alakban
 A¹ és A² jelentése –O–PO(OH)₂;
 R¹ jelentése (b), (e) vagy (h) általános képletű csoport, amelyekben
 25 J és Q jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–3 szénatomos alkilcsoport és
 K jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 10–12 szénatomos alkilcsoport;
 30 R² jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 9–12 szénatomos alkilcsoport;
 R³ jelentése (i) általános képletű csoport, amelyben
 A jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 8–12 szénatomos alkilcsoport és
 35 B jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 6–10 szénatomos alkilcsoport;
 R⁴ jelentése (n) általános képletű csoport, amelyben
 U jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 2–4 szénatomos alkilcsoport,
 40 V jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 5–12 szénatomos alkilcsoport és
 W jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–3 szénatomos alkilcsoport; és
 R⁵ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–3 szénatomos alkilcsoport; és
 45 R⁶ jelentése hidroxilcsoport.
 Egy további kiviteli alakban
 A¹ és A² jelentése –O–PO(OH)₂;
 R¹ jelentése (s) képletű csoport;
 50 R² jelentése –(CH₂)₉CH₃;
 R³ jelentése (t) képletű csoport;
 R⁴ jelentése (u) képletű csoport;
 R⁵ jelentése –CH₃ és
 R⁶ jelentése hidroxilcsoport.
 55 A találmány tárgykörébe tartoznak azok a vegyületek is, amelyekben R¹ és R³ szulfonilcsoportot tartalmaznak, azaz olyan vegyületek, amelyekben a fenti oldalláncokban lévő karbonilcsoportot SO₂-csoport helyettesíti. Ezeket a vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a megfelelően szubsztituált alkoholos cukrot megfelelő
 60

alkil-szulfonil-kloriddal reagáltatjuk. Így R^1 és R^3 jelentése (x), (y), (w), (z), (aa), (bb), (cc) vagy (dd) általános képletű csoport is lehet, amelyekben A, B, D, E, J, K, L, Q és M jelentése a fent megadott.

A találmány tárgykörébe tartoznak továbbá azok a vegyületek is, amelyekben az R^3 oldalláncban lévő telítettség nem kettős vagy hármas szén-szén-kötés, hanem egy adott esetben szubsztituált aromás csoport, azaz az olyan vegyületek, amelyekben

R^3 jelentése (ee), (ff) vagy (gg) általános képletű csoport, ahol

E jelentése NH, O, S, SO vagy SO_2 ,

A jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–15 szénatomos alkilcsoport,

D jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–15 szénatomos alkilcsoport,

F jelentése H, $-OT$, NT^1T^2 , $-CO_2T$ vagy fenilcsoport, ahol

T, T^1 és T^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport

B jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–15 szénatomos alkilcsoport.

Általában előnyösek azok a vegyületek, amelyekben

R^1 jelentése (b), (e) vagy (h) általános képletű csoport, amelyekben

J, K és Q jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–15 szénatomos alkilcsoport;

R^2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 8–12 szénatomos alkilcsoport;

R^3 jelentése (i) vagy (j) általános képletű csoport, amelyekben

A, B és D jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–15 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése (n) általános képletű csoport, amelyben

U jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 2–5 szénatomos alkilcsoport,

V jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 4–10 szénatomos alkilcsoport és

W jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom, $-J'$ vagy $-J'OH$ általános képletű csoport, amelyekben

J' jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport;

R^6 jelentése hidroxilcsoport, halogénatom vagy 1–5 szénatomos acil-oxi-csoport;

A^1 és A^2 jelentése egymástól függetlenül OH vagy (o) képletű csoport;

valamint ezek gyógyszerileg elfogadható sói.

Legelőnyösebbek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R^1 jelentése (b) vagy (h) általános képletű csoport, amelyekben

J jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport és

K jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 9–14 szénatomos alkilcsoport;

R^2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 8–12 szénatomos alkilcsoport;

5 R^3 jelentése (i) általános képletű csoport, amelyben

A jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 6–12 szénatomos alkilcsoport és

B jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 4–8 szénatomos alkilcsoport;

10 R^4 jelentése (n) általános képletű csoport, amelyben

U jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 2–4 szénatomos alkilcsoport,

V jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 5–9 szénatomos alkilcsoport és

15 W jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–3 szénatomos alkilcsoport;

R^5 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–3 szénatomos alkilcsoport;

R^6 jelentése hidroxilcsoport;

20 A^1 és A^2 jelentése (o) képletű csoport;

valamint ezek gyógyszerileg elfogadható sói.

A találmány az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárásokra is vonatkozik. A leírásban ismertetünk olyan általános szintetikus eljárásokat, amelyek alkalmasak a különféle módon szubsztituált találmány szerinti vegyületek előállítására. A találmány tárgykörébe tartozó egyik vegyület, az 1. vegyület előállítását az alábbiakban ismertetjük.

A kiindulási anyagok és reaktánsok többsége szakemberek számára jól ismert. Az alábbi előállítási eljárásban ismertetett bizonyos kiindulási anyagokat és reaktánsok egy részét részletesen Christ és munkatársai írták le a 07/935050 számon bejelentett US 5530113 számú szabadalmi leírásban, amelynek tartalmát leírásunkba referenciaként beépítettük.

A találmány szerinti vegyületek egyik előállítási módját az alábbiakban ismertetjük. Noha ebben a példában az 1. vegyület előállítását ismertetjük, megfelelő kiindulási anyagok alkalmazásával állíthatjuk elő a találmány szerinti egyéb analógokat is. Ezért ez az előállítási eljárás valójában egy általános előállítási eljárás.

Így például a 22. reakciólépésben megfelelő alkilezőszerek alkalmazásával az R^1 szubsztituens jelentésében szerkezetileg eltérő analógokat állíthatunk elő.

Az R^2 jelentésére megadott csoportok bevitelét a 15. reakciólépésben megfelelő alkilezőszer alkalmazásával biztosíthatjuk.

Ezen túlmenően a 25. reakciólépésben az itt ismertetett reaktánsot megfelelő reaktánssal helyettesítve olyan analógokat állíthatunk elő, amelyek R^3 jelentésében eltérő csoportot tartalmaznak.

Az R_A oxigénezett oldallánc nélküli analógokat az alább ismertetett szintetikus eljárás szakemberek által jól ismert kisebb módosításaival állíthatjuk elő. Az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására például, amelyekben R_A jelentése metilcsoport, a 8. reakciólépés termékében, a tozilátban ezt a távozó csoportot jódatommal helyettesíthetjük a Finklestein-reakcióban. 60 A jódevyületet fémcinkkel kezelve dehalogénezhetjük,

így kapjuk az R_A jelentésében metilcsoportot tartalmazó vegyületet.

Az R^4 oldallánc szintézisére egy példát az alábbiakban ismertetünk. Ebben az oldalláncban különféle változtatásokat úgy érhetünk el, hogy az eredeti kiindulási anyagot megfelelő kiindulási anyaggal helyettesítjük. Így például az oldallánc hosszúságát vagy elágazását a megfelelő kiindulási anyag alkalmazásával befolyásolhatjuk. Így megfelelő tozilátok alkalmazása a 6. reakciólépésben különböző R^4 csoportokat tartalmazó (I) általános képletű vegyületekhez vezet (1. reakcióvázlat).

A 2. reakcióvázlatban bemutatott szintézis általános reakcióutakat biztosít a találmány szerinti vegyületek előállítására (az előállítási eljárás részleteit tekintve lásd a kiviteli példákat).

Noha véleményünk szerint a 2. reakcióvázlat szerinti 1. eljárás a találmány szerinti vegyületek előállítására előnyös különféle faktorok miatt, amelyek közé tartozik például az olcsóbb kiindulási anyagok alkalmazása, a magasabb hozam és a kevésbé toxikus kémiai szerek alkalmazása azonban az alább ismertetett 2. eljárás (3–6. reakcióvázlat) szintén alkalmazható a találmány szerinti vegyületek előállítására.

A reakciók és kiindulási anyagok többsége szakemberek számára jól ismert. A találmány szerinti 2. eljárás bizonyos reakcióit és kiindulási anyagait részletesen Christ és munkatársai ismertetik az US 07/935050 számon bejelentett szabadalmi leírásban, amelynek tartalmát leírásunkba referenciaként beépítettük. Noha ebben a példában az 1. vegyület előállítását ismertetjük, megfelelő kiindulási anyagok alkalmazásával a találmány szerinti egyéb analógokat is előállíthatjuk. Ezért a szintézis valóban általános eljárást jelent.

Így például az U képletű köztitermék előállítására egy másik alkilezőszert alkalmazva az R^1 szubsztituensben szerkezetileg eltérő analógokat állíthatunk elő.

Az R^2 jelentésére megadott csoport O képletű köztitermék előállításában a megfelelő alkilezőszer alkalmazásával szabályozható.

Ezenkívül az E képletű köztitermék helyett megfelelő másik vegyületet alkalmazva a G képletű köztitermék előállításában, R^3 jelentésében eltérő analógokat állíthatunk elő.

Az R^4 oldallánc előállítását az alábbiakban szemléltetjük (3. reakcióvázlat). A fenti oldallánc variációinak előállítását úgy érhetjük el, hogy a kiindulási anyagot egyéb megfelelő kiindulási anyaggal helyettesítjük. Így például a fenti oldallánc hosszúsága vagy elágazása megfelelő kiindulási anyag alkalmazásával szabályozható. (A szintézis részleteit a kiviteli példákban ismertetjük.)

A molekula „bal oldali” részének előállítását a 4. reakcióvázlat szerint végezhetjük.

Az 1. vegyület „jobb oldali” részének előállítását az 5. reakcióvázlat szerinti eljárással hajthatjuk végre.

A molekulának ezt a két részét azután a 6. reakcióvázlat szerinti eljárással összekapcsolva állítjuk elő az 1. vegyületet.

A találmány tárgyát képezik a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények is.

A találmány szerinti lipid-A analógokat olyan dózisban adagolhatjuk, amelyek a célsejtek LPS aktiválásának megfelelő gátlását biztosítják; ezek a dózisok általában előnyösen 0,01–50 mg/beteg, még előnyösebben 0,05–25 mg/beteg, és legelőnyösebben 1–12 mg/beteg tartományban változtathatók. A fenti dózisokat legelőnyösebben 3 napon keresztül adagoljuk folyamatos infúzió formájában.

Parenterális adagolás alatt szubkután, intravénás, intramuszkuláris és intraarteriális injekciókat értünk különféle infúziós technikákkal. Az intraarteriális és intravénás injekciót katéteren keresztül adagoljuk. Bizonyos indikációk esetén előnyösek azok az adagolási módszerek, amelyekkel a kezelendő szövethez vagy szervhez gyors eljutást biztosíthatunk, ilyenek például endotoxémia kezelésére az intravénás injekciók.

A hatóanyagot tartalmazó gyógyászati kompozíciók bármely kívánt adagolási módra megfelelő formában lehetnek.

A találmány szerinti vizes szuszpenziók a hatóanyagot vizes szuszpenziók előállítására megfelelő segédanyagokkal összekeverve tartalmazzák. Ilyen segédanyagok például a szuszpendálószerke, így például a nátrium-karboxi-metil-cellulóz, metil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz, nátrium-alginát, poli(vinil-pirrolidon), tragantgyanta és akácméza; és a diszpergáló- vagy nedvesítőszerek, például a természetben előforduló foszfatidon (például lecitin), alkilén-oxidok zsírsavakkal alkotott kondenzációs termékei [például poli(oxi-etilén)-sztearát], etilén-oxid hosszú szénláncú alifás alkoholokkal alkotott kondenzációs termékei [például heptadeka(etilén-oxi)-cetanol], etilén-oxid zsírsavakból és hexit-anhidridből származó parciális észterekkel alkotott kondenzációs termékei [például poli(oxi-etilén)-szorbitán-monooleát]. A vizes szuszpenziók egy vagy több konzerválószerrel, például etil- vagy n-propil-p-hidroxi-benzoátot is tartalmazhatnak.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előnyösen steril, injektálható készítmények, például steril, injektálható vizes vagy olajos szuszpenziók formájában. Ezeket a szuszpenziókat szakemberek számára ismert módon állíthatjuk elő, megfelelő diszpergáló- vagy nedvesítőszerek és szuszpendálószerke alkalmazásával, amelyeket a fentiekben ismertetünk. A steril, injektálható készítmények nemtoxikus, parenterálisan elfogadható hígítószerekkel vagy oldószerekkel előállított steril, injektálható oldatok vagy szuszpenziók, például 1,3-butándiollal készült oldatok formájában, vagy liofilizált porok is lehetnek. Elfogadható hordozóanyagok és oldószerek például a víz, a Ringer-oldat, és az izotóniás nátrium-klorid-oldat. Ezenkívül oldószerként vagy szuszpendáló közegként alkalmazhatunk steril, fixált olajokat is. Erre a célra bármely steril, fixált olaj alkalmazható, így például szintetikus mono- vagy digliceridek. Ezenkívül zsírsavakat, például olajsavat is alkalmazhatunk az injektálható készítmények előállítására.

A parenterális adagolásra megfelelő készítmények közé tartoznak a vizes és nemvizes izotóniás steril injekciós oldatok is, amelyek antioxidánsokat, bakteriosztatikumokat és olyan oldott anyagokat tartalmazhatnak,

amelyek a készítményt a kezelendő beteg vérével izotóniássá teszik; megfelelő készítmények továbbá a vizes és nemvizes steril szuszpenziók is, amelyek szuszpendálószerkeket és sűrítőszerkeket tartalmazhatnak. A készítményeket egységdózisban, vagy több dózist tartalmazó, lezárt tartályokban, például ampullákban vagy csövekben szerelhetjük ki, és fagyasztva szárított (lyofilizált) állapotban tárolhatjuk, amelyhez csak a steril, cseppfolyós hordozóanyagot, például injekciókészítésre alkalmas vizet kell hozzáadni közvetlenül az alkalmazás előtt. A frissen készített injekciós oldatokat és szuszpenziókat a fent ismertetett steril porokból állíthatjuk elő.

Magától értetődik azonban, hogy az adott beteg kezelésére alkalmazható specifikus dózisszint különféle

faktoroktól függően változhat, beleértve az adott esetben alkalmazott vegyület aktivitását, a kezelendő beteg életkorát, testtömegét, általános egészségi állapotát és nemét; az adagolás idejét és módját; a kiürülés sebességét; és a korábban alkalmazott egyéb gyógyszereket; valamint a kezelendő betegség súlyosságát.

A találmány szerinti vegyületeket és azok előállítását, valamint alkalmazását részletesebben az alábbi példákkal illusztráljuk. Ezeket a példákat a korlátozás szándéka nélkül mutatjuk be. Magától értetődő, hogy a szakember számára kézenfekvő változtatások szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak.

A találmány szerinti vegyületeket a vegyület számával azonosítjuk az 1. táblázatnak megfelelően.

1. táblázat
(I) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	A ¹ /A ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R _A	R ⁶
1.	OPO(OH) ₂	COCH ₂ CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(OCH ₃)(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH
2.	OPO(OH) ₂	COCH ₂ CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(OH)(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH
3.	OPO(OH) ₂	COCH ₂ CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃	CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(OH)(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH
4.	OPO(OH) ₂	COCH ₂ CHOH(CH ₂) ₁₀ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(OH)(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH
5.	OPO(OH) ₂	COCH ₂ CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH
6.	OPO(OH) ₂	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(OH)(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH
7.	OPO(OH) ₂	CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(OH)(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH
8.	OPO(OH) ₂	COCH ₂ CH(OCH ₃)(CH ₂) ₁₀ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(OCH ₃)(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH
9.	OPO(OH) ₂	COCH ₂ CH(OCH ₃)(CH ₂) ₁₀ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(OH)(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH
10.	OPO(OH) ₂	COCH ₂ CH(OH)(CH ₂) ₁₀ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(OCH ₃)(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH
11.	OPO(OH) ₂	COCH ₂ CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(OCH ₃)(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₃	OH

Kémiai példák

Hacsak egyébként nem említjük, az összes reakciót inert atmoszférában hajtottuk végre. A köztitermékek és végtermékek spektrumanalízisük (például magmágneses rezonancia, spektroszkópia és/vagy tömegspektroszkópia) alapján a feltételezett szerkezettel rendelkeznek. A reakciók lefolyását szilikagélen vékonyréteg-kromatográfiás eljárással mutattuk ki. A preparatív kromatográfiát – hacsak másként nem említjük – szilikagélen végeztük.

1. vegyület előállítása az 1. eljárással

Az érzékeny reakciókat nitrogénatmoszférában és száraz berendezésben játszottuk le, és vízmentes nátrium-szulfátot alkalmaztunk szárítószerként, hacsak másként nem említjük. Az összes termék megfelelő magmágneses rezonancia spektrumot mutatott.

(1) képletű vegyület tisztítása

5 kg anyagot szilikagélen kromatografálunk, és hexán és etil-acetát gradiensevel (100%→33% hexán) eluáljuk. A tiszta frakciókat egyesítjük, és 97–100 °C-on, 19,35 Pa nyomáson desztilláljuk. 4513 g tisztított anyagot kapunk.

(2) képletű vegyület előállítása (7. reakcióvázlat)

4500 g (22,2 mol) (1) képletű észter 12,6 l tetrahidrofuránal készült, jéghideg oldatához 27 mol nátrium-hidroxidot adunk 10,8 l vízben. Az elegyet rövid ideig keverjük, majd hozzáadunk 2,5 l tömény sósavoldatot. A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist etil-acetáttal újra extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak. A termék lassan kristályosodik. 2983 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér por formájában.

(2) képletű vegyület tisztítása

15,8 mol (2) képletű sav 33 l acetonitrillel készült oldatához 16,7 mol diciklohexil-amint adunk. Az oldatot 60 °C-ra melegítjük, majd egy éjszakán keresztül hűlni hagyjuk. A kristályokat összegyűjtjük, és kétszer mossuk oldószerrel, majd acetonitrilből átkristályosítjuk 12 kg Amberlite IR–120 Plus (előzetesen metanollal mosva) 24 l etil-acetáttal és 24 l vízzel készült szuszpenziójához hozzáadjuk a fenti sót. Az elegyet néhány órán keresztül keverjük, majd a szerves fázist elválasztjuk. A vizes fázist 12 l etil-acetáttal újra extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és koncentrálnak. 2997 g fehér, szilárd anyagot kapunk.

(3) képletű vegyület előállítása (8. reakcióvázlat)

8 l 1 mol/l koncentrációjú, tetrahidrofuránal készült, meleg (körülbelül 67 °C-os) lítium-alumínium-hidrid-oldathoz lassan hozzáadjuk 1 kg (2) képletű sav 4 l tetrahidrofuránal készült oldatát. Az oldatot egy éjszakán keresztül hűlni hagyjuk. Az oldatot lassan hozzáadjuk 5 l 1 mol/l koncentrációjú, vizes sósavoldathoz. Az elegyet 12 l toluollal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószeret vákuumban eltávolítjuk. A kapott szirupot 103 °C-on desztilláljuk. 914 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga olaj formájában.

(4) képletű vegyület előállítása (9. reakcióvázlat)

913,8 g (3) képletű diol 3 l piridinnel készült, 0 °C-os oldatához 3 l trietil-amint adunk, majd hozzáadjuk 1 kg tozil-klorid 1,5 l piridinnel és 1,5 l trietil-aminnal készült oldatát. Az elegyet egy éjszakán keresztül melegedni hagyjuk, majd 16 l 6 mol/l koncentrációjú, vizes sósavoldat és 8 l metilén-klorid hideg oldatába öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist további metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószeret vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kétszer kromatografáljuk, és hexán/etil-acetát gradienssel (9:1→1:6) eluáljuk. 642 g cím szerinti tozilatot kapunk.

(5) képletű vegyület előállítása (10. reakcióvázlat)

8,68 mol 60%-os, olajos nátrium-hidrid-diszperzió 1,15 l dimetil-formamiddal és 1,1 l tetrahidrofuránal készült szuszpenziójához lassan hozzáadjuk 1,139 kg (4) képletű tozilatot és 7,7 kg metil-jodidot 1,15 l dimetil-formamidban és 1,1 l tetrahidrofuránban. Az elegyet egy éjszakán keresztül keverjük, majd 3 l dimetil-formamiddal hígítjuk, és lassan telített, vizes ammónium-klorid-oldathoz adjuk. Az elegyet 8 l hexánnal extraháljuk, az extraktumot vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószeret eltávolítjuk. Narancssárga/barna olajat kapunk. Az olajat szilikagélen kromatografáljuk, és hexán/etil-acetát gradienssel (100:0→6:1) eluáljuk. 940 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga olaj formájában.

(7) képletű vegyület előállítása (11. reakcióvázlat)

1019 g (6) képletű amino-cukor 5 l metanollal készült szuszpenziójához 1080 ml 25%-os, metanollal készült nátrium-metilát-oldatot (5 mol) adunk, majd 610 ml etil-trifluor-acetátot. Az elegyet egy éjszakán keresztül keverjük, és az oldószeret vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot izopropanollal eldörzsöljük. Az elegyet szűrjük, és a maradékot további izopropanollal mossuk. 1369 g cím szerinti terméket kapunk.

(8) képletű vegyület előállítása (12. reakcióvázlat)

1300 g (7) képletű hidroxi-cukor 4 l piridinnel készült szuszpenziójához 79 g dimetil-amino-piridint, majd 2713 ml acetsavanhidridet adunk. Az elegyet egy éjszakán keresztül keverjük. Az oldószeret vákuumban eltávolítjuk. Hozzáadjuk 5×500 ml toluolt, és az oldószeret vákuumban újra eltávolítjuk. A kapott szilárd anyagot szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást 1/1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végezzük. 1479 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

(9) képletű vegyület előállítása (13. reakcióvázlat)

1479 g (8) képletű acilezett cukor 8 l metilén-kloriddal készült oldatához 764 ml allil-alkoholt adunk, majd lassan hozzáadjuk 976 ml ön-tetrakloridot. Az elegyet egy éjszakán keresztül keverjük, majd lassan 7,5 l jéghideg vízbe öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist további metilén-kloriddal mossuk. Az egyesített szerves fázisokat vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk, és vákuumban koncentrálnak. A maradékot 7,5 kg szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást hexán/etil-acetát gradienssel (4/1→1/1) vé-

gezzük. 1327 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga olaj formájában.

(10) képletű vegyület előállítása (14. reakcióvázlat)

1322 g (9) képletű védett cukor 8,5 l metanollal készült, jéghideg oldatához 1 óra alatt hozzáadunk 437 ml 25%-os metanosos nátrium-metilát-oldatot. A kapott elegyet 1740 g előzetesen mosott Amberlite IR-120 Plus gyantát adunk. Az elegyet szűrjük, koncentrálnuk és a maradékot szilikagélén kromatografáljuk, az eluálást metanollal végezzük. 907 g cím szerinti terméket kapunk.

(11) képletű vegyület előállítása (15. reakcióvázlat)

A (10) képletű triolt 7,5 l acetonban szuszpendáljuk, hozzáadunk 85 g kámforszulfonsavat, majd lassan hozzáadunk 965 ml 2,2-dimetoxi-propánt. Az elegyet egy éjszakán keresztül keverjük, majd hozzáadunk 51 ml trietil-amint. Az oldószert vákuumban eltávolítva barna, szilárd anyagot kapunk, amelyet szilikagélén kromatografálunk. Az eluálást hexán/etil-acetát gradienssel (3/1→2/1) végezzük. 842 g cím szerinti vegyületet kapunk piszkosfehér színű, gumyszerű anyag formájában).

(12) képletű vegyület előállítása (16. reakcióvázlat)

82 g 60%-os olajos nátrium-hidrid-diszperzió 2,2 l tetrahydrofuránnal és 580 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához 351 g (5) képletű tozilatot, majd 400 g (11) képletű szabad alkoholt adunk 1360 ml tetrahydrofurán és 360 ml dimetil-formamid elegyében. Az elegyet egy éjszakán keresztül keverjük, az elegyet jégen lehűtjük, metanolt, majd 2 l vizet adunk hozzá. Az elegyet etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és koncentrálnuk. A kapott elegyet szilikagélén kromatografáljuk. Az eluálást hexán/etil-acetát gradienssel (19/1→1/1) végezzük. 711 g cím szerinti vegyületet kapunk.

(13) képletű vegyület előállítása (17. reakcióvázlat)

48%-os vizes hidrogén-fluorid-oldat 1500 ml acetonitrillel készült elegyéhez teflonlombikban 613 g (12) képletű kiindulási anyag 750 ml acetonitrillel és 750 ml metilén-kloriddal készült oldatát adjuk. Az elegyet 1 órán keresztül keverjük, majd 8 l vízbe öntjük. Az elegyet 4×2 l metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk, és vákuumban koncentrálnuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk. Az eluálást metilén-klorid/metanol gradienssel (39/1→9/1) végezzük. 519 g cím szerinti vegyületet kapunk.

(14) képletű vegyület előállítása (18. reakcióvázlat)

577 g (13) képletű diol 5 l piridinnel készült oldatához 339 g tozil-kloridot és 14,5 g N,N-dimetil-amino-piridint adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 napon keresztül keverjük, majd 14 l 1 mol/l koncentrációjú, hideg, vizes sósavoldatba öntjük. Az elegyet 2×5 l metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, és koncentrálnuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk, az eluálást hexán/etil-acetát gradienssel (6/1→1/1) végezzük. 632 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga szirup formájában, amely állás közben lassan kristályosodik.

(15) képletű vegyület előállítása (19. reakcióvázlat)

1825 ml metanollal készült 25%-os nátrium-metoxid-oldat 1365 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 85 °C-on 714 g (14) képletű tozilatot adunk 1365 ml dimetil-formamidban 1,25 óra alatt. Az elegyet 30 percen keresztül keverjük, majd 4 °C-ra hűtjük, és 1 mol/l koncentrációjú vizes sósavoldat és 4,6 kg jég jéghideg elegybe öntjük. Az elegyet 30 peren keresztül keverjük, és szűrjük. A szűrletet 2 l vízzel mossuk, az egyesített vizes fázisokat 2×4 l etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, és koncentrálnuk. A maradékot szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, az eluálást hexán/etil-acetát gradienssel (3/1→1/1) végezzük. 549 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga-fehér, szilárd anyag formájában.

(16) képletű vegyület előállítása (20. reakcióvázlat)

A reakciót argonatmoszférában játszadjuk le. 139 g kálium-terc-butoxid 440 ml dimetil-szulfoxiddal készült oldatához hozzáadjuk 247 g (15) képletű cukor 440 ml vízmentes dimetil-szulfoxiddal készült oldatát. Az elegyet 85 °C-on 1,5 órán keresztül melegítjük, majd 250 ml vizet adunk hozzá, és az elegyet 85 °C-on tartjuk egy éjszakán keresztül, majd jeges fürdőn lehűtjük. Az elegyet 3,5 l sóoldatba öntjük, és 3×750 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és koncentrálnuk. 560 g cím szerinti vegyületet kapunk barna olaj formájában.

(17) képletű vegyület előállítása (21. reakcióvázlat)

199 g (16) képletű szabad amin 780 ml tetrahydrofuránnal és 390 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal készült elegyéhez 157 g Troc-Cl-t adunk. Fél óra elteltével az elegyet lassan 500 ml 40%-os vizes metil-amin-oldat és 3 l víz elegybe öntjük. Az elegyet 2×1750 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és koncentrálnuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk. Az eluálást hexán/etil-acetát gradienssel (5/1→1/1) végezzük. 287 g (100%) cím szerinti vegyületet kapunk sárga-piszkosfehér színű, szilárd anyag formájában.

(18) képletű vegyület előállítása (22. reakcióvázlat)

Az előző lépésben kapott (17) képletű hidroxi-cukor 2 l metilén-kloriddal készült oldatához 155,6 g tetrazolt, majd 182 ml diallil-diizopropil-foszforamidit adunk. Fél óra elteltével az elegyet 455,6 g Oxone® (kálium-peroxi-monoszulfát), 1,25 l víz és 2,5 l tetrahydrofurán jéghideg elegybe öntjük. 15 perc elteltével az elegyet jéghideg, 10%-os, vizes nátrium-tioszulfát-oldatba öntjük. 15 perc múlva az elegyet 2 l metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist metilén-kloriddal újra extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk, az eluálást hexán/etil-acetát gradienssel (6/1→2/1) végezzük. 205,7 cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga szirup formájában.

(19) képletű vegyület előállítása (23. reakcióvázlat)

400 ml 48%-os, vizes hidrogén-fluorid-oldat 1,2 l acetonitrillel készült oldatához teflonedényben hozzáadjuk 138,8 g (18) képletű cukor 500 ml metilén-kloriddal készült oldatát. Az elegyet egy éjszakán keresztül

keverjük, 3 l vízzel hígítjuk és 2,4 l metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást hexán/etil-acetát gradienssel (2/1→1/1), majd metilén-klorid/metanol gradienssel (19/1→9/1) végezzük. 129,2 g cím szerinti vegyületet kapunk viaszos, gumyszerű anyag formájában.

(21) képletű vegyület előállítása (24. reakcióvázlat)

450 g 1-dekanol 685 ml trietil-aminnal és 1125 ml metilén-kloriddal készült, jéghideg oldatához 330 ml mezil-kloridot adunk. A hűtőfürdőt 1,5 óra múlva eltávolítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékhoz 2,5 l 1 mol/l koncentrációjú vizes sósavoldatot adunk. Az elegyet 3 × 2 l metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást 1/1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végezzük. 651 g cím szerinti terméket kapunk.

(22) képletű vegyület előállítása (25. reakcióvázlat)

60%-os, ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzió 1 l tetrahydrofuránnal és 470 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenzióhoz 1 óra alatt hozzáadjuk a (11) képletű alkohol 280 ml dimetil-formamiddal és 1 l tetrahydrofuránnal készült oldatát. Ezután 15 perc alatt hozzáadunk 470 g (21) képletű mezilátot. 2 nap elteltével az elegyhez 400 ml metanolt, majd 4 kg jeget és 4 l vizet adunk. Az elegyet 2 × 4 l etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Az eluálást hexán/etil-acetát gradienssel (39/1→2/1) végezzük. 618 g cím szerinti vegyületet kapunk.

(23) képletű vegyület előállítása (26. reakcióvázlat)

520 g (22) képletű cukor, 5,2 l jégcet és 1,3 l víz elegyét egy éjszakán keresztül keverjük. Az oldatot 7,5 l vízbe öntjük és szűrjük. A szűrletet 3 × 500 ml toluallal, vákuumban végzett azeotropos desztillálással szárítjuk. 458 g cím szerinti vegyületet kapunk.

(24) képletű vegyület előállítása (27. reakcióvázlat)

A reakciót argonatmoszférában játszátjuk le. 295 g kálium-terc-butoxid 1 l dimetil-szulfoxiddal készült szuszpenzióhoz hozzáadjuk 340 g (23) képletű cukor 1,5 l dimetil-szulfoxiddal készült oldatát. Az elegyet 85 °C-on 1,25 órán keresztül melegítjük, majd hozzáadunk 1,4 l 3 mol/l koncentrációjú, vizes kálium-hidroxid-oldatot és az elegyet 85 °C-on egy éjszakán keresztül keverjük. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és 3,5 l sóoldat és 3,5 l víz elegyébe öntjük. Az elegyet háromszor extraháljuk metilén-kloriddal, szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást metilén-klorid/metanol gradienssel (19/1→4/1) végezzük. 740 g cím szerinti terméket kapunk.

(25) képletű vegyület előállítása (28. reakcióvázlat)

740 g (24) képletű amino-cukor 338 g benzofenon-iminnel készült oldatát 45 °C-on egy éjszakán keresztül melegítjük. Az elegyet szilikagélen kromatografáljuk, és hexán/etil-acetát gradienssel (39/1→1/1) eluáljuk.

371 g cím szerinti terméket kapunk halványsárga, szilárd anyag formájában.

(26) képletű vegyület előállítása (29. reakcióvázlat)

366 g (25) képletű diol-cukor 1,3 l dimetil-formamiddal készült oldatához 118 g imidazolt, majd 117 g terc-butil-dimetil-szilil-kloridot adunk. 5 perc elteltével az elegyet 1,4 l vizes telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük. Az elegyet etil-acetáttal háromszor extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Az eluálást hexán/etil-acetát gradienssel (49/1→4/1) végezzük. 446 g cím szerinti vegyületet kapunk szirup formájában.

(27) képletű vegyület előállítása (30. reakcióvázlat)

437 g (26) képletű alkohol 3 l toluallal készült oldatához 225 ml piridint adunk, és az oldatot jeges fürdőn lehűtjük. Hozzáadunk 531 ml 1,9 mol/l koncentrációjú toluallal készült foszgénoldatot, és az elegyet 10 percen keresztül keverjük. Ezután hozzáadunk 469 ml allil-alkoholt. 40 perc elteltével 2,3 l telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk a reakcióelegyhez és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást hexán/etil-acetát gradienssel (49/1→4/1) végezzük. 441 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga szirup formájában.

(28) képletű vegyület előállítása (31. reakcióvázlat)

431 g (27) képletű cukor 200 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához 330 ml jégcetet és 110 ml vizet adunk. A reakcióelegyet 3 órán keresztül keverjük, jégen lehűtjük és hozzáadunk 6,6 l 1 mol/l koncentrációjú, vizes nátrium-hidroxid-oldatot. Az elegyet 2 × 2 l metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást metilén-klorid/metanol gradienssel (19/1→4/1) végezzük. 309 g cím szerinti amint kapunk szirup formájában.

(29) képletű vegyület előállítása (32. reakcióvázlat)

309 g (28) képletű amino-cukor 3 l metilén-kloriddal készült, jéghideg oldatához 435 g 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot (EDC), majd 10 perc múlva 275 g karbonsavat adunk. 10 perc elteltével az elegyet telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist metilén-kloriddal újra extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást hexán/etil-acetát gradienssel (19/1→3/1) végezzük. 338 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga szirup formájában.

(30) képletű vegyület előállítása (33. reakcióvázlat)

11 ml 48%-os, vizes hidrogén-fluorid-oldat 293 ml acetonitrillel készült oldatához 4,6 g szilikagélt adunk, majd hozzáadunk 146,7 g (29) képletű cukrot 147 ml metilén-kloridban oldva. 0,5 óra elteltével az elegyet 975 ml vízzel hígítjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist metilén-kloriddal újra extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A ma-

radékot szilikagélén kromatografáljuk, az eluálást hexán/etil-acetát gradienssel (5/1→0/1) végezzük. 110,4 g cím szerinti terméket kapunk piszkosfehér, viaszos, szilárd anyag formájában.

(31) képletű vegyület előállítása (34. reakcióvázlat)

129 g (19) képletű cukor 500 g triklór-acetonitrillel készült oldatához 240 g kálium-karbonátot adunk. Az elegyet 1,5 órán keresztül keverjük és diatómaföldön átszűrjük. A szűrőréteget metilén-kloriddal mossuk, és a szűrleteket egyesítjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk, az eluálást hexán/etil-acetát gradienssel (1/1→0/1) végezzük. 145,7 g cím szerinti terméket kapunk sárga, gumiszerű anyag formájában.

(33) képletű vegyület előállítása (35. reakcióvázlat)

145,7 g (31) képletű cukrot és 109,2 g (32) képletű cukrot 3×200 ml toluolból végzett bepárlással azeotroposan szárítunk. A két cukor 750 ml metilén-kloriddal készült oldatát 62,7 g ezüst-triflát 130 ml metilén-kloriddal készült, jéghideg oldatához adjuk. Az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és egy éjszakán keresztül keverjük. Az elegyet telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és nátrium-tioszulfát-oldat elegyében öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist metilén-kloriddal mossuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélén kétszer kromatografáljuk, az eluálást hexán/etil-acetát gradienssel (5/1→1/1) végezzük. 189,56 g cím szerinti terméket kapunk ragacsos hab formájában.

(34) képletű vegyület előállítása (36. reakcióvázlat)

188,7 g (33) képletű diszacharid 590 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához 457,6 g cinkport, majd 395 ml jégecetet adunk. 0,5 óra elteltével az elegyet diatómaföldön átszűrjük, és a szűrőréteget tetrahydrofuránnal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 4×250 ml benzollal végzett desztillálással azeotroposan szárítjuk. 223,1 g cím szerinti terméket kapunk rózsaszín, gumiszerű anyag formájában.

(35) képletű vegyület előállítása (37. reakcióvázlat)

223,1 g (34) képletű cukor 1,3 l tetrahydrofuránnal készült oldatához 37,5 g nátrium-hidrogén-karbonát 250 ml vízzel készült oldatát adjuk. Ezután hozzáadunk 67,4 g cisz-11-oktadecénoil-kloridot. 10 perc elteltével az elegyet etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk, az eluálást hexán/etil-acetát gradienssel (2/1→0/1) végezzük. 160,2 g cím szerinti terméket kapunk halványsárga viasz formájában.

(36) képletű vegyület előállítása (38. reakcióvázlat)

161,3 g (35) képletű cukor 215 ml metilén-kloriddal készült oldatát teflonedényben lévő 150 ml 48%-os hidrogén-fluorid és 474 ml acetonitril oldatához adjuk. 4 óra elteltével az elegyet 500 ml vízbe öntjük. Az elegyet metilén-kloriddal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélén kroma-

tografáljuk, az eluálást metilén-klorid/etil-acetát/metanol gradienssel (500/500/20→500/500/160) végezzük. Cím szerinti vegyületet kapunk sárga, viaszos gumiszerű anyag formájában.

(37) képletű vegyület előállítása (39. reakcióvázlat)

719 mg (36) képletű cukrot metilén-kloridban oldunk, és hozzáadunk 1,4 g nátrium-szulfátot. Az oldatához 189 µl diallil-diizopropil-foszforamidit és 162 mg tetrazolt adunk, 10 percen keresztül keverjük, majd -78 °C-ra lehűtjük. Cseppenként hozzáadjuk 192 mg m-klór-peroxi-benzoészav 4 ml metilén-kloriddal készült oldatát. Az elegyet vizes nátrium-tioszulfát-oldattal, majd vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk. 660 mg cím szerinti terméket kapunk.

1. vegyület (nátriumsó) előállítása (40. reakcióvázlat)

166 mg tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) 2 ml 10/1 arányú tetrahydrofurán/ecetsav eleggyel készült oldatához hozzáadjuk 660 mg (38) képletű közttermék 3 ml fenti oldószerezellel készült oldatát. 30 perc elteltével további tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0)-t adunk hozzá. Újabb 1,5 óra elteltével toluolt adunk az elegyhez, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Az elegyet dietil-amino-etil-cellulózon kromatografálva tisztítjuk. A tisztított elegyet 0,1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatban oldjuk, 0,45 µm pórusméretű steril szűrőn átszűrjük, és YMC-Pack ODS-AP oszlopon nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással (HPLC) tisztítjuk. 130 mg 1. vegyületet kapunk.

Az 1. vegyület analitikai adatai az alábbiak:

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 5,3 (1H, m); 4,6 (1, m); 4,0 (m, m); 3,9 (1H, d); 3,7 (1H, t); 3,6 (1H, t); 3,4 (3H, s); 3,3 (3H, t); 2,6 (2H, t); 2,3 (2H, m); 2,0 (2H, m); 1,7–1,2 (m, m); 0,9 (6H, t).

³¹P-NMR (CD₃OD) δ: 4,71, 398.

1. vegyület előállítása 2. eljárással

1. példa

B képletű közttermék előállítása

15 g A képletű közttermék (amelyet Christ és munkatársai eljárása szerint állítunk elő, EP-A 9239057.5) 150 ml diklór-metán szuszpenziója és 29,2 g 48%-os HBF₄ elegyéhez jéges fürdőn történő hűtés közben 165 ml TMSCHN₂-t (TMS: trimetil-szilil) adunk 2 mol/l koncentrációjú, hexános oldat formájában. Az elegyet addig keverjük, amíg a reakció TLC szerint majdnem teljesen lejátszódik, ezután 20 ml metanolt, majd 10 ml ecetsavat adunk a reakcióelegyhez. Az elegyhez vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, és metilén-kloriddal extraháljuk. Az elegyet vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk. 14,9 g cím szerinti B képletű köztterméket kapunk.

2. példa

C képletű közttermék előállítása

14,9 g B képletű közttermék 100 ml metilén-kloriddal készült, hideg (0 °C-os) oldatához lassan hozzá-

adunk 140 ml diizobutil-alumínium-hidridet 1 mol/l koncentrációjú, hexános oldat formájában, amíg a reakció TLC analízis szerint teljesen lejátszódik. A reakcióelegyet 100 ml 1 n vizes sósavoldattal hígítjuk, majd 50 ml tömény sósavoldatot adunk hozzá. A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist diklór-metánnal újra extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mosuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban koncentrálnak. A maradékot szilikagélén kromatográfiásan tisztítjuk. 12,06 g cím szerinti C képletű köztiterméket kapunk.

3. példa

D képletű köztitermék előállítása

10,64 g C képletű köztitermék 40 ml metilén-kloriddal készült oldatához 15,75 ml trietil-amint, 11,86 g p-toluolszulfonil-kloridot és 690 mg dimetil-amino-piridint adunk. A kapott szuszpenziót addig keverjük, amíg a reakció vékonyréteg-kromatográfiás analízis szerint teljesen lejátszódott, majd vízzel hígítjuk, és metilén-kloriddal extraháljuk. Szilikagélén végzett kromatográfiás tisztítás után 18,7 g D képletű köztiterméket kapunk.

4. példa

E képletű köztitermék előállítása

18,7 g D képletű köztitermék 200 ml acetonnal készült oldatához 24,6 g nátrium-jodidot adunk. A reakcióelegyet 1,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot víz és hexán között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert eltávolítjuk. Szilikagélén végzett kromatográfiás tisztítással 15,4 g E képletű köztiterméket kapunk szintelen folyadék formájában.

5. példa

F képletű köztitermék előállítása

Ezt a vegyületet Christ és munkatársai eljárása szerint állítjuk elő (EP-A 92309057.5 számú szabadalmi leírás).

6. példa

G képletű köztitermék előállítása

18,6 g képletű köztitermék és 15,4 g E képletű köztitermék hexánnal készült oldatához 23,9 g ezüst-oxidot adunk, és az elegyet egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet lehűtjük, diatómaföldön átszűrjük, az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélén kromatografáljuk. 21 g G képletű köztiterméket kapunk szintelen szirup formájában.

7. példa

H képletű köztitermék előállítása

21 g G képletű köztitermék metilén-kloriddal készült, hideg (0 °C-os) oldatához cseppenként hozzáadunk 3,5 ml 48%-os tetrafluor-bórsavat. 5 perc elteltével az elegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, és sóoldattal mossuk. Az elegyet vákuumban koncentrálnak, és szilikagélén kromatografáljuk.

18,7 g H képletű köztiterméket kapunk szintelen szirup formájában.

8. példa

I képletű köztitermék előállítása

17,6 g H képletű köztitermék 105 ml tiszta metil-joddal készült oldatához 83 g ezüst-oxidot adunk. Az elegyet egy éjszakán keresztül keverjük, majd hexánnal hígítjuk, és diatómaföldön átszűrjük. Az elegyet vákuumban koncentrálnak, és a maradékot 40 ml metilén-kloridban oldjuk. Az elegyet 0 °C-ra hűtjük, hozzáadunk 2,44 g imidazolt és 4,7 ml terc-butil-dimetil-szilil-kloridot. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül keverjük, és 150 ml nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és szilikagélén kromatografáljuk. 10,5 g I képletű köztiterméket kapunk szintelen szirup formájában.

9. példa

J képletű köztitermék előállítása

100 ml I képletű köztiterméket metilén-kloridban oldunk, hozzáadunk 7,4 ml diallil-diizopropil-foszforamidot, majd 6,37 g tetrazolt. Az elegyet lehűtjük, és 20 percen keresztül keverjük. 15 perc alatt hozzáadjuk 24,2 mmol meta-klór-peroxi-benzoészav 50 ml metilén-kloriddal készült szuszpenzióját, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét -60 °C alatt tartjuk. Nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá, és a szerves fázist elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Szilikagélén végzett kromatográfiás tisztítással 14 g J képletű köztiterméket kapunk szintelen szirup formájában.

10. példa

K képletű köztitermék előállítása

39,5 g di(tio-fenil)-ón – amelyet Christ és munkatársai (EP-A 92309057.5 számú szabadalmi leírás) módszere szerint állítunk elő – 235 ml metilén-kloriddal készült szuszpenziójához 12 ml tiofenolt adunk. Az elegyhez 15 perc alatt trietil-amint adunk cseppenként. Az így kapott „ónreagens” elegy egy részét (150 ml) 15 perc alatt cseppenként hozzáadjuk 12,9 g J képletű köztitermék 25 ml metilén-kloriddal készült oldatához. A maradék ónreagenst 30 perc alatt adjuk a reakcióelegyhez, a reakció teljes lejátszatása érdekében. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, és 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal és sóoldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot kromatografálva tisztítjuk. 11,1 g cím szerinti K köztiterméket kapunk sárga szirup formájában.

11. példa

L képletű köztitermék előállítása

11,1 g K képletű köztitermék és 7,1 ml piridin 80 ml metilén-kloriddal készült, hideg oldatához 2,9 ml triklór-etil-klór-formiátot adunk, és az elegyet egy éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, a szerves fázist

elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Kromatográfiás tisztítással 12,96 g L képletű közti-terméket kapunk halványsárga, szilárd anyag formájában.

12. példa

M képletű közti-termék előállítása

12,96 g L képletű közti-terméket metilén-kloridban oldunk. A kapott oldathoz 6 ml/l koncentrációjú, acetonitrilrel készült hidrogén-fluorid-oldatot adunk, és az elegyet 4 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, majd a szerves fázist elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Kromatográfiás tisztítással 10,9 g cím szerinti M képletű közti-terméket kapunk, borostyánsárga szirup formájában.

13. példa

N képletű közti-termék előállítása

9,5 g M képletű közti-termék 50 ml triklór-acetonitrilrel készült oldatához 15 g kálium-karbonátot adunk, és az elegyet 10 percen keresztül keverjük. Az elegyet diatómaföldön átszűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Kromatográfiás tisztítással 14,5 g cím szerinti N képletű közti-terméket kapunk, amelyet a 19. példában azonnal felhasználunk.

14. példa

O képletű közti-termék előállítása

160 g F képletű közti-termék 475 ml hexánnal és 474 ml jód-dekánnal készült oldatához 723 g ezüst-oxidot adunk. Az elegyet 70 °C-on sötétben 2 órán keresztül melegítjük, és diatómaföldön átszűrjük. Az oldatot vákuumban koncentrálnak, és a maradékot kromatografálva tisztítjuk. 221 cím szerinti O képletű közti-terméket kapunk szintelen olaj formájában.

15. példa

P képletű közti-termék előállítása

30 g O képletű közti-termék 90 ml metilén-kloriddal és 90 ml acetonitrilrel készült oldatához 9 ml 48%-os vizes hidrogén-fluorid-oldatot adunk 81 ml acetonitrilben. Az elegyet 30 percen keresztül keverjük, majd hozzáadunk 350 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot. Az elegyet metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot kromatografáljuk. 30 g P képletű közti-terméket kapunk sárga olaj formájában.

16. példa

Q képletű közti-termék előállítása

30 g P képletű közti-termék és 10,2 g imidazol 500 ml metilén-kloriddal készült, hideg (0 °C-os) oldatához 10,85 g (terc-butil)-dimetil-szilil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 1,5 órán keresztül keverjük, majd 400 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldatba öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban el-

távolítjuk, és a maradékot kromatografáljuk. 34,5 g Q képletű közti-terméket kapunk szintelen szirup formájában.

5 17. példa

R képletű közti-termék előállítása

32,2 g Q képletű közti-termék és 184 ml piridin 213 ml toluollal készült, hideg (0 °C-os) oldatához 1,94 mol/l koncentrációjú, toluollal készült foszgenoldatot adunk. 20 perc elteltével a reakcióelegyhez 31 ml allil-alkoholt adunk, és az elegyet 30 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyhez vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, a szerves fázist elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Kromatográfiás tisztítással 36,9 g R képletű közti-terméket kapunk szintelen szirup formájában.

18. példa

S képletű közti-termék előállítása

2,4 ml 48%-os, vizes hidrogén-fluorid-oldat 48 ml acetonitrilrel készült oldatához 20 g R képletű közti-termék 24 ml metilén-kloriddal készült oldatát adjuk, és az elegyet egy éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, a szerves fázist elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Kromatográfiás tisztítás után 11 g S képletű közti-terméket kapunk szintelen szirup formájában.

30

19. példa

T képletű közti-termék előállítása

8,97 g S képletű közti-terméket és 14,5 g N képletű közti-terméket 20 ml toluolban oldunk, és az elegyet az oldószer azeotropos eltávolításával szárítjuk. Ezt az eljárást háromszor megismételjük. A szárított elegyet ezután 50 ml metilén-kloridban oldjuk, és lassan hozzáadjuk 5,8 g ezüst-triflát 50 ml metilén-kloriddal készült oldatához. Az elegyet 10 percen keresztül keverjük, majd hozzáadunk 250 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot, és 250 ml 10%-os, vizes nátrium-tioszulfát-oldatot. A szerves fázist elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Kromatográfiás tisztítás után 13 g T képletű közti-terméket kapunk halványsárga szirup formájában.

20. példa

U képletű közti-termék előállítása

A T képletű közti-termék 10 ml metilén-kloriddal készült oldatához lassan 12 ml 0,5 mol/l koncentrációjú, metilén-kloriddal készült ón(II)-tris(benzotiolát)-tri-
50 etil-amin komplexet adunk. 10 perc elteltével újabb ekvivalens ónreagenst adunk a reakcióelegyhez. 15 perc elteltével 250 ml etil-acetátot adunk a reakcióelegyhez, és 250 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk. Az elegyet vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban koncentrálnak. A maradékhoz toluolt adunk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott olajat a következő reakciólépésben további tisztítás nélkül használjuk fel.
60

21. példa

V képletű köztitermék előállítás

2 mmol U képletű köztitermék 5 ml metilén-klorid-dal készült, 0 °C-ra hűtött oldatához 997 mg 3-keto-tetradekánsavat adunk, amelyet Christ és munkatársai módszere szerint állítunk elő (EP-A 92309057.5 számú szabadalmi bejelentés), majd 1,5 g 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot adunk hozzá, és az elegyet körülbelül 30 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyet 150 ml metilén-kloriddal hígítjuk, 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás, majd bázikus alumínium-oxidon végzett kromatográfiás tisztítás után 1,64 g V képletű köztiterméket kapunk.

22. példa

W képletű köztitermék előállítás

1,45 g V képletű köztitermék 5 ml jégecettel készült oldatát 14 g cink/réz elempár 10 ml ecetsavval készült szuszpenziójához adjuk erős keverés közben. Az elegyet 15 percen keresztül keverjük, majd további 10 g cink/réz elempárt adunk hozzá. 15 perc elteltével az elegyet diatómaföldön átszűrjük, majd a szűrőt etil-acetáttal mossuk. Az egyesített mosófolyadékokat toluollal hígítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot bázikus alumínium-oxidból és szilikagélből álló kétrétegű elegyen kromatografálva tisztítjuk, a kapott W általános képletű köztiterméket további tisztítás nélkül használjuk fel.

23. példa

X képletű köztitermék előállítás

1,02 mmol W képletű köztiterméket és 575 mg ciszvakénsavat 5 ml toluolban oldunk háromszor, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A szárított maradékot 3 ml metilén-kloridban oldjuk, hozzáadunk 780 mg 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot, és az elegyet 3 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet metilén-kloriddal hígítjuk, és közvetlenül kromatografáljuk. 734 mg X képletű köztiterméket kapunk. A szennyezett frakciók további kromatográfiás tisztításával további 58 mg terméket kapunk.

24. példa

Y képletű köztitermék előállítás

785 mg X képletű köztitermék 10 ml metilén-klorid-dal készült oldatához 48%-os, vizes hidrogén-fluorid-oldatot adunk 15 ml acetonitrilben. Az elegyet 90 percen keresztül keverjük, 50 ml metilén-kloriddal hígítjuk, vízzel, majd vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. Az elegyet vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és kromatografáljuk. 719 mg Y képletű köztiterméket kapunk.

25. példa

Z képletű köztitermék előállítás

719 mg Y képletű köztiterméket metilén-kloridban oldunk, és hozzáadunk 1,4 g nátrium-szulfátot. 189 µl

diallil-diizopropil-foszfór-amidit és 162 mg tetrazol hozzáadása után az elegyet 10 percen keresztül keverjük, majd -78 °C-ra lehűtjük. Cseppenként hozzáadjuk a 192 mg m-klór-peroxi-benzoészav 4 ml metilén-klorid-dal készült oldatát. A reakcióelegyet vizes nátrium-tioszulfát-oldattal és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk. 660 mg Z képletű köztiterméket kapunk.

26. példa

1. vegyület előállítás

166 mg tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(O) 2 ml 10:1 arányú tetrahydrofurán/ecetsavveleggyel készült oldatához 660 mg Z képletű köztitermék 3 ml fenti eleggyel készült oldatát adjuk. 30 perc elteltével további tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(O)-t adunk az elegyhez. További 1,5 óra elteltével a reakcióelegyhez toluolt adunk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Az elegyet dietil-amino-etil-cellulóz kromatográfiásan tisztítjuk. A tisztított elegyet 0,1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatban oldjuk, 0,45 µm méretű steril szűrőn átszűrjük, és YMC-Pack ODS-AP oszlopon nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk. 130 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

A fenti módon előállított vegyületek és köztitermékek analitikai adatait az alábbiakban ismertetjük.

1. vegyület:

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 5,3 (1H, m); 4,6 (1, m); 4,0 (m, m); 3,9 (1H, d); 3,7 (1H, t); 3,6 (1H, t); 3,4 (3H, s); 3,3 (3H, t); 2,6 (2H, t); 2,3 (2H, m); 2,0 (2H, m); 1,7–1,2 (m, m); 0,9 (6H, t).

³¹P-NMR (CD₃OD) δ: 4,71, 3,98.

35 Tömegspektrumok:

1. vegyület: (M+Na)⁺ = 1333
2. képletű vegyület: (M+3 Na)⁺ = 1363
3. képletű vegyület: (M+3 Na)⁺ = 1365
5. képletű vegyület: (M+Na)⁺ = 1303
6. képletű vegyület: (M+Na)⁺ = 1359
7. képletű vegyület: (M+Na)⁺ = 1305
8. képletű vegyület: (M+3 Na)⁺ = 1393
10. képletű vegyület: (M+Na)⁺ = 1425

G képletű köztitermék:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: d, (1H); 3,9–3,7 (m, többszörös); 3,65 (t, 1H); 3,37 (s, 3H); 3,2 (m, 2H); 1,75 (q, 2H); 1,52 (s, 3H); 1,4 (s, 3H); 1,3 (széles m, többszörös); 0,95 (s, 9H); 0,9 (t, 3H) és 0,2 (d, 6H).

H képletű köztitermék:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,58 (d, 1H); 4,09 (m, 2H); 3,9 (dd, 1H); 3,75 (dd, 1H); 3,7 (m, 1H); 3,5 (t, 1H); 3,37 (s, 3H); 3,23 (t, 1H); 3,05 (t, 1H); 1,8 (m, 2H); 1,68 (m, 1H); 1,5 (m, 1H); 1,3 (széles m, többszörös); 0,95 (s, 9H); 0,9 (t, 3H); 0,2 (d, 6H).

55 I képletű köztitermék:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,52 (d, 1H); 4,05 (m, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,67 (t, 1H); 3,5 (t, 1H); 3,45 (s, 3H); 3,35 (s, 3H); 3,25 (t, 1H); 3,05 (t, 1H); 1,8 (m, 2H); 1,65 (m, 1H); 1,5 (m, 1H); 1,3 (széles s, m); 0,95 (s, 9H); 0,2 (s, 6H).

J képletű köztitermék:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5,95 (m, 2H); 5,35 (d, 1H); 5,22 (d, 1H); 4,6 (q, 2H); 4,5 (d, 1H); 4,32 (q, 1H); 3,9–3,75 (m, 3H); 3,7 (dd, 1H); 3,65 (dd, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,38 (s, 3H); 3,33 (s, 3H); 3,27 (t, 1H); 3,2 (t, 1H); 1,9–1,75 (m, 3H); 1,5 (m, 1H); 1,3 (széles m, többszörös); 0,95 (s, 9H); 0,9 (t, 3H); 0,2 (s, 6H).

L képletű köztitermék:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5,95 (d, 1H); 5,4 (d, 2H); 5,25 Z (d, 2H); 4,95 (d, 1H); 4,7 (q, 2H); 4,55 (q, 2H); 4,32 (q, 1H); 3,9–3,75 (m, 3H); 3,7 (dd, 1H); 3,65 (dd, 1H); 3,55 (m, 1H); 3,4 (m, 1H); 3,4 (s, 3H); 3,3 (s, 3H); 3,25 (m, 1H); 1,75 (m, többszörös); 1,5–1,4 (m, 2H); 1,3 (széles s, többszörös); 0,95–0,9 (széles s, 12H); 0,2 (d, 6H).

M képletű köztitermék

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5,95 (m, 2H); 5,75 (d, 1H); 5,4 (d, 1H); 5,25 (d, 2H); 4,75–4,65 (dd, 2H); 4,6 (q, 1H); 4,3 (q, 1H); 4,1 (m, 2H); 3,9 (m, 2H); 3,65 (m, 1H); 3,4 (s, 3H); 3,25 (s, 3H); 1,75 (széles m, 2H); 1,55–1,4 (m, 2H); 1,3 (széles s, többszörös); 0,9 (t, 3H).

O képletű köztitermék:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,5 (d, 1H); 3,8 (dd, 1H); 3,78 (m, 2H); 3,6 (m, többszörös); 3,2 (m, 2H); 1,5 (s, 3H); 1,4 (s, 3H); 1,3 (széles s, többszörös); 0,95 (s, 9H); 0,9 (t, 3H); 0,18 (d, 6H).

P képletű köztitermék:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,5 (d, 1H); 3,75 (dd, 2H); 3,6 (q, 2H); 3,5 (t, 1H); 3,3 (m, 1H); 3,2 (t, 1H); 3,0 (t, 1H); 1,6 (m, 2H); 1,25 (széles s, többszörös); 0,95 (s, 9H); 0,9 (t, 3H); 0,18 (d, 6H).

Q képletű köztitermék:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,5 (d, 1H); 3,82 (t, 2H); 3,7 (m, 2H); 3,6 (t, 1H); 3,3 (m, 1H); 3,2 (t, 1H); 3,05 (q, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,3 (széles s, többszörös); 0,95 (s, 9H); 0,88 (s, 9H); 0,85 (t, 3H); 0,2 (d, 6H); 0,1 (d, 6H).

R képletű köztitermék:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5,9 (m, 1H); 5,4–5,25 (dd, 2H); 4,75 (t, 1H); 4,6 (d, 2H); 4,45 (d, 1H); 3,75 (q, 1H); 3,7 (d, 2H); 3,53 (q, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,25 (t, 1H); 3,15 (t, 1H); 1,5 (t, 2H); 1,25 (s, többszörös); 0,95 (s, 9H); 0,85 (m, 12H); 0,2 (s, 6H); 0,07 (s, 6H).

S képletű köztitermék:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5,9 (m, 1H); 5,4–5,25 (dd, 2H); 4,75 (t, 1H); 4,6 (d, 2H); 4,52 (d, 1H); 3,7 (m, többszörös); 3,65–3,6 (dd, 2H); 3,55 (q, 1H); 3,4 (m, 1H); 3,28 (t, 1H); 3,2 (t, 1H); 1,5 (t, 2H); 1,3 (s, többszörös); 0,9 (s, 9H); 0,85 (t, 3H); 0,2 (s, 6H).

T képletű köztitermék:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5,9 (m, 3H); 5,6 (d, 1H); 5,4–5,2 (m, 6H); 4,8 (d, 1H); 4,7–4,6 (m, 2H); 4,55 (q, 1H); 4,5 (d, 1H); 4,3 (q, 1H); 3,8–3,7 (m, többszörös); 3,6 (dd, 1H); 3,5 (m, többszörös); 3,35 (s, 3H); 3,2 (s, 3H); 3,15 (t, 1H); 1,7 (m, 2H); 1,5 (m, 2H); 1,3 (s, többszörös); 0,95 (t, 6H); 0,2 (t, 6H).

V képletű köztitermék:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,3 (d, 1H); 5,95 (m, 3H); 5,6 (d, 1H); 5,4–5,2 (m, 6H); 4,95 (d, 1H); 4,8 (d, 1H); 4,7–4,5 (m, többszörös); 4,3 (q, 1H); 3,9–3,65 (m, többszörös); 3,6 (m, többszörös); 3,45 (t, 1H); 3,4 (t, 3H); 3,35 (s, 2H); 3,28 (3H); 2,5 (t, 2H); 1,8 (m, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 1,3 (széles s, többszörös); 0,95–0,8 (m, 18H); 0,15 (d, 6H).

X képletű köztitermék:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,3 (d, 1H); 5,95 (m, 4H); 5,4–5,2 (m, 8H); 4,95 (d, 1H); 4,8 (d, 1H); 4,7 (t, 1H); 4,6 (d, 1H); 4,55 (q, 1H); 4,3 (q, 1H); 4,1 (t, 1H); 3,9 (q, 1H); 3,8 (t, 1H); 3,7–3,5 (m, többszörös); 3,45 (t, 1H); 3,35 (s, 3H); 3,3 (s, 2H); 3,28 (s, 3H); 2,5 (t, 2H); 2,2 (t, 1H); 2 (d, 1H); 1,7 (q, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,3 (s, többszörös); 0,95–0,8 (m, 21); 0,15 (d, 6H).

Y képletű köztitermék:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6,65 (d, 1H); 6,55 (d, 1H); 5,905 (m, 5H); 5,7 (m, 1H); 5,4–5,2 (m, 12H); 4,8 (m, 2H); 4,6 (d, 1H); 4,5 (m, 10H); 4,3 (q, 1H); 4,1 (m, 1H); 3,85–3,45 (m, többszörös); 3,4 (s, 3H); 3,35 (s, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,2 (t, 1H); 2,5 (dd, 2H); 2,2 (t, 2H); 2 (m, többszörös); 1,7–1,2 (m, többszörös); 0,9 (t, 12H).

Biológiai példák

A bakteriális LPS és a bakteriális lipid-A is tumor nekrozis faktor (TNF), IL-1β, IL-6 és IL-8, valamint egyéb citokinek és celluláris mediátorok termelődését váltja ki humán teljes vérben és humán makrofág sejtvonalakban. A fenti citokinek patofiziológiás mennyiségeinek termelődése fontos szerepet játszik a szisztémás gyulladásos válasz szindróma és szepszises sokk kialakulásában. A találmány szerinti lipopoliszacharid analógok gátolják a citokinek LPS és/vagy lipid-A által mediált termelődését, amelyet az alábbi kísérletekkel bizonyítottunk.

*A) példa**LPS által indukált citokintermelődés gátlása in vitro*

A humán teljes vért Rose és munkatársai módszere szerint preparáltuk és vizsgáltuk [Rose és munkatársai, *Infection and Immunity* 63, 833–839 (1995)]. A HL-60 sejteket 10% magzati borjúsérummal és antibiotikumokkal kiegészített RPMI közegben tenyésztettük, és 0,1 μmol/l 1,25-dihidroxi-kolekalciferollal (D3 vitamin; Biomol Research Laboratories, Plymouth Meeting, PA) végzett kezeléssel indukáltuk a makrofágokká történő differenciálódást, és vizsgáltuk az LPS által mediált IL-8 termelődést. Röviden, bakteriális LPS-t (például *E. coli* 0111:B4-ből; Sigma Chemicals, St. Luis, MO) 10 ng/ml koncentrációban, vagy lipid-A-t (Daiichi Chemicals, Tokió, Japán) adagoltunk 10-szeres töménységű oldatai formájában, Ca⁺⁺- és Mg⁺⁺-mentes Hank-féle kiegyensúlyozott sóoldatban (CMF-HBSS; Gibco). Azokban a kísérletekben, amelyekben a találmány szerinti analógokat vizsgáltuk, az analógot közvetlenül az LPS vagy lipid-A CMF-HBSS-ben történő hoz-

záadása előtt adtuk a reakcióelegyhez (például 0 és 100 $\mu\text{mol/l}$ közötti koncentrációban, 10-szeres töménységű aliquotként). A reakcióelegyet 3 órán keresztül inkubáltuk, majd a teljes vérből preparáltuk a plazmát, vagy a tenyészet felülúszóját eltávolítottuk, és ELISA vizsgálókészlet (Genzyme, Cambridge MA) alkalmazásával a gyártó előírásai szerint megvizsgáltuk az indukált citokinek jelenlétét. A fenti célra azonban bármely standard ELISA készlet alkalmazható. A kísérleteket legalább kétszer elvégeztük, három párhuzamos alkalmazásával.

A lipid-A analógok a koncentrációtól függő módon gátolták az LPS által indukált TNF termelődést humán teljes vérben. A vizsgált analógok közül az 1. vegyületet találtuk a leghatékonyabb vegyületnek. Az eredményeket az 1. ábrán ábrázoljuk. Az 1. vegyület LPS által indukált TNF termelődésre kifejtett gátló hatásának IC_{50} értéke körülbelül 1,5 nmol/l . Az egyéb analógok, így a 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9. és 10. vegyület is gátolta az LPS által indukált TNF termelődést. Ezen vegyületek IC_{50} értéke 1,5 nmol/l és 159 nmol/l között volt. Az 1. vegyület HL-60 (humán makrofágszerű) sejtekben is gátolta az LPS által indukált IL-8 termelődést. Az IL-8 képződésének gátlása 1 nmol/l vagy annál több 1. vegyület jelenlétében teljes volt akár LPS-t, akár lipid-A-t alkalmaztunk antagonistaként.

A találmány szerinti vegyületek hasonlóképpen gátolták az LPS által indukált egyéb citokinek termelődését is humán teljes vérben még akkor is, ha a fenti citokinek az LPS beadása után néhány órával képződtek. Így például az IL-1 β és IL-6 legalább 4 órát igényel a maximális koncentráció eléréséhez, míg az IL-8-nak az LPS beadagolása után legalább 10 órára van szüksége a maximum szint eléréséhez. A fenti módszerek alkalmazásával a találmány szerinti vegyületeket 0 és 10 $\mu\text{mol/l}$ közötti koncentrációban, és az LPS-t 10 ng/ml koncentrációban adagoltuk. A TNF, IL-1 β , IL-6 és IL-8 képződésének gátlását az idő függvényében mértük az LPS beadása után. A citokinek termelődésének fenti gátlását szintén koncentrációtól függőnek találtuk, de a citokinek szintézisének gátlása minden esetben 90%-nál nagyobb volt az 1. vegyület 10 nmol/l , vagy annál nagyobb koncentrációi jelenlétében az LPS beadagolása után 24 órán keresztül.

B) példa

Vegyületek fennmaradása humán teljes vérben

Noha a találmány szerinti vegyületek némelyike nem ürül ki gyorsan a keringésből, aktivitása idővel csökken, felezési idejük 1–3 óra. Az antagonisták hatékonyság fenntartása érdekében ez a gyors deaktiválás folyamatos adagolást tesz szükségessé. A deaktiválás tanulmányozása vezetett egy módszer kifejlesztéséhez a vegyületek humán teljes vérben történő deaktiválódásának in vitro meghatározására. A vizsgálatot úgy végezzük, hogy a lipid-A antagonistákat a vérrel különböző időn keresztül előinkubáljuk, majd hozzáadjuk az LPS-t a fentiek szerint, 3 órán keresztül inkubáljuk a mintát, majd meghatározzuk a felszabadult citokinek. A fenti vizsgálat sémája a 2. ábrán látható.

A fenti vizsgálat alkalmazásával kimutattuk, hogy a B531 (amelyet Christ és munkatársai ismertettek az US 07/935050 számú szabadalmi leírásban) deaktiválódik (azaz aktivitását az előinkubálás idejének növelésével elveszti). A 3. ábrán látható, hogy az 1. vegyület is deaktiválódik, de nagyobb aktivitása és kisebb deaktiválódási sebessége miatt 6 óra elteltével is hatékony, míg a B531 csak közvetlenül beadagolása után az. Ezek az adatok 7 független kísérlet átlagát jelentik, az egyes kísérleteket három párhuzamossal végeztük.

C) példa

TNF vagy IL-6 termelődés gátlása in vitro állatmodellrendszerekben

A találmány szerinti vegyületek tengerimalacból, patkányból és egérből izolált teljes vérben vagy makrofágokban gátolják az LPS által indukált TNF vagy IL-6 termelődést. A Hartley-White tengerimalacból (Elm Hill Breeders, Chelmsford, MA) és C57BL/6 egérből (Jackson Labs, Bar Harbor, ME) származó makrofágokat a primer immunizálásnak alávetett állatok hasából izoláltuk. A primer immunizálást úgy hajtottuk végre, hogy az egereknek intraperitoneálisan 2 mg *Bacillus calmette guerin* (BCG; RIBI Immunochemical Research, Inc., Hamilton, MT) injektáltunk 10 mg/ml koncentrációjú fiziológiás sóoldatból, míg a tengerimalacoknak 2 mg BCG-t injektáltunk 7 ml dózistérforatban, ásványolajban. Az injektálás után 3 nappal az állatok hasából szokásos módszerekkel izoláltuk a peritoneális makrofágokat. A sejteket tenyésztőlemezekre 2–3 órán keresztül hagytuk megtapadni, majd 10% magzati borjúsérumot tartalmazó RPMI 1640 közegben tenyésztettük, és 10 ng/ml végkoncentrációban LPS-t adtunk hozzá a fent ismertetett módon. A gátló hatás kimutatására a találmány szerinti vegyületeket (0 és 100 $\mu\text{mol/l}$ koncentráció között) közvetlenül az LPS hozzáadása előtt adtuk a tenyésztőközeghez. 3 órás inkubálási periódus után meghatároztuk a tengerimalac, egér és patkány TNF szinteket és/vagy IL-6 szinteket vagy ELISA-val, vagy a tengerimalac makrofágokból felszabaduló TNF esetén citolitikus biovizsgálattal [Lymphokines 2, 235 (1981)]. Egér peritoneális makrofágokban az 1. vegyület kiváló gátló hatást fejtett ki (IC_{50} =16 nmol/l IL-6-ra és 20 nmol/l TNF-re); tengerimalac makrofágokban a TNF felszabadulásra az IC_{50} érték 0,3 nmol/l , míg patkány peritoneális makrofágokban a TNF felszabadulásra az IC_{50} érték 11 nmol/l volt.

D) példa

In vivo vizsgálatok

BCG-vel primer módon immunizált egereket [Vogel S. és munkatársai, *J. Immunology* 124, 2004–2009 (1980)] alkalmaztunk in vivo vizsgálati rendszerként a lipid-A analógok gátló hatásának kimutatására az

1) LPS-sel indukált TNF termelődésre és az

2) LPS-sel indukált letalitásra,

az alábbiak szerint.

5 hetes hím C57BL/6 egerek (supra) primer immunizálását a farokvénába intravénásan adott 2 mg

BCG-vel végeztük. Az injektálás után 10 nappal *E. coli* LPS-t (supra) adtunk pirogénmentes 5%-os glükózoldatban (Otsuka Pharmaceuticals Inc., Tokió, Japán) intravénásan a BCG-vel primer módon immunizált egerek farokvénájába. Az LPS-t 1–3 µg/egér dózisban adagoltuk, mint a TNF termelődés, mind a mortalitás vizsgálátára. A tesztvegyületet az injektált LPS-oldat komponenseként adagoltuk, egerenként 3 és 300 µg közötti koncentrációkban. A plazmát az LPS injektálása után 1 órával preparáltuk, és a TNF-et a fent ismertetett ELISA eljárással vizsgáltuk. A sepszis sokkból eredő mortalitást az LPS injektálása után 36 órával jegyeztük fel.

A találmány szerinti vegyületek hatékonyan gátolták a TNF termelődést az LPS beadása után. A 10. és az 1. vegyület hatékonyan gátolta a TNF képződést in vivo egerben ($ED_{50}=5$, illetve 10,6 µg/egér). A 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8. és 9. vegyület szintén gátolta a TNF termelődést, az ED_{50} érték 10 és 200 µg/egér közötti volt az 5. és 6. vegyületre, a 7. vegyület ED_{50} értéke >100 volt.

Tengerimalacokon végzett párhuzamos kísérletekben ezek az analógok szintén hatékonyan gátolták az LPS által indukált TNF termelődést in vivo (az optimális ED_{50} értékek 2,3 és 6,1 µg/tengerimalac között volt az 1., 7. és 10. vegyületre).

A találmány szerinti lipid-A analógok gyógyszerek hatóanyagaként bármely LPS által mediált gyulladás vagy rendellenesség kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatók. Ilyen rendellenességek például – a korlátozás szándéka nélkül – az alábbiak: Gram-negatív bakteriemiából származó endotoxémia (vagy sepszis szindróma), (kísérő tüneteivel, így lázzal, általános gyulladással, szóródott intravaszkuláris koagulációval, hipotenzióval, akut veseelégtelenséggel, akut nehézlégzés-szindrómával, hepatocelluláris károsodással és/vagy szívelégtelenséggel); és a látens vagy aktív virális fertőzések (például HIV-1, citomegalovírusok, herpesz simplex vírus és influenzavírus által okozott fertőzés) LPS által mediált súlyosbodása.

A lipid-A analógot rendszerint gyógyszeratilag elfogadható készítményben, például adott esetben 5% glükózt tartalmazó fiziológiás sóoldatban oldva adagoljuk. Ha a lipid-A analógot virális fertőzések kezelésére alkalmazzuk, megfelelő virucid szerekekkel együtt is adagolhatjuk. A lipid-A analógot fagyaszttva szárított készítményként tárolhatjuk.

A lipid-A analógokat olyan dózisokban adagoljuk, amelyek a célsejtekben az LPS aktiválás megfelelő gátlását biztosítják; általában ez 0,01–50 mg/beteg/nap, még előnyösebben 0,05–25 mg/beteg/nap, legelőnyösebben 1–12 mg/beteg/nap dózisnak felel meg.

A gyógyszer injekció vagy infúzió formájában, a lehető leggyorsabban kell beadni, ha a SIRS-t diagnosztizáltuk, klinikai előrejelzők, például APACHE pontozás [Knaus és munkatársai, *Chest* 100, 1619–1636 (1991) és Knaus és munkatársai, *JAMA*, 1233–1241 (1993)] vagy egyéb klinikai előrejelzések alapján. Ezenkívül az injekciót vagy infúziót a lehető leggyorsabban kell beadni az endotoxinokkal történő érintkezés után, vagy a

szisztémás Gram-negatív baktériumos fertőzés diagnosztizálása után különösen, ha a szisztémás Gram-negatív fertőzésnek egy még gyorsabb és korai diagnosztikai indikátora rendelkezésre áll.

A találmány szerinti hatóanyagok profilaktikus indikációi közé tartozik azok alkalmazása egy várható endotoxinos fertőzés esetén. Ez akkor mehet végbe, ha

1) fokozott valószínűsége van a szisztémás vagy lokalizált Gram-negatív bakteriális fertőzésből származó endotoxinok szisztémás (vérbeni) felszaporodásának (például sebészeti beavatkozás során);

2) fokozott az eshetősége annak, hogy az endotoxinok vérbeni koncentrációja növekedni fog. A normális fiziológiás állapotban az endotoxin csak minimális mennyiségben jut át a bélendotéliumon a zsigeri kerin-gésbe. Az átjutott endotoxint ezután rendszerint a máj (és lehetséges, hogy egyéb sejtek vagy szervek is) kiüríti a szervezetből. A vérben az endotoxin koncentrációja akkor növekedhet, ha csökken az endotoxin máj (vagy egyéb endotoxint kiválasztó sejtek vagy szervek) általi kiürülésének sebessége. A béltranszlokáció fokozódása a bél ischaemiája, hipoxiája, traumája vagy egyéb, a bél bevonatának integritását okozó sérülés (vagy drog, vagy alkohol által okozott mérgezés) következtében mehet végbe. Az endotoxin vérszintje akkor fokozódik, amikor a májfunkció egy betegség (cirrhosis), sérülés (sebészeti beavatkozás vagy trauma) vagy időleges eltávolítás (például májtranszplantáció során) csökken;

3) gyulladásos választ eredményező, belső eredetű endotoxinoknak van kitéve a szervezet akután vagy krónikusan; ezt inhalálás vagy az endotoxin felvételének egyéb módja okozhatja. Az SIRS-indukáló endotoxin felvételének egyik példája a kukoricaporláz [Schwartz és munkatársai, *Am. J. Physiol.* 267, 609–617 (1994)], amely a gabonaiparban dolgozó munkások esetén fordul elő, például az amerikai közép-nyugaton. Az ilyen munkásokat profilaktikusan kezelhetjük, például a találmány szerinti, aeroszol formájában lévő készítmény naponta történő inhalálásával a munka megkezdése előtt, például a mezőn vagy a gabonaelevátoroknál.

Az egyéb profilaktikus és terápiás alkalmazások többségében intravénás infúziót vagy bólusz injekciót alkalmazunk. Az injekció a legelőnyösebb, de a farmakokinetikai igények szükségessé tehetik bizonyos esetekben az infúzió alkalmazását is.

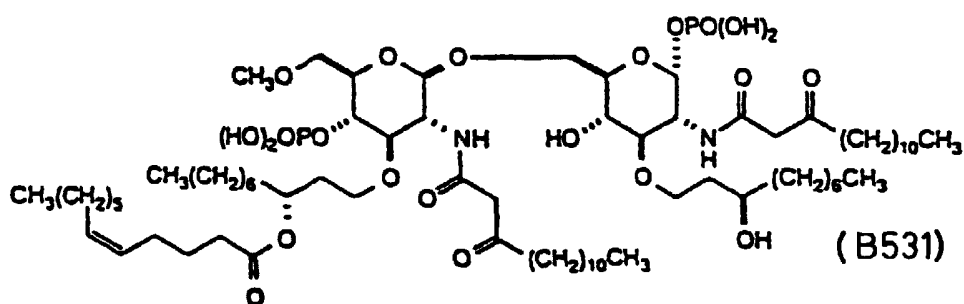
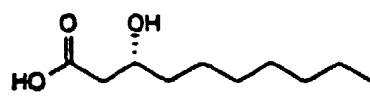
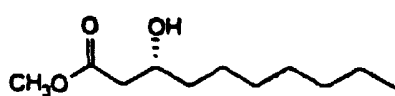
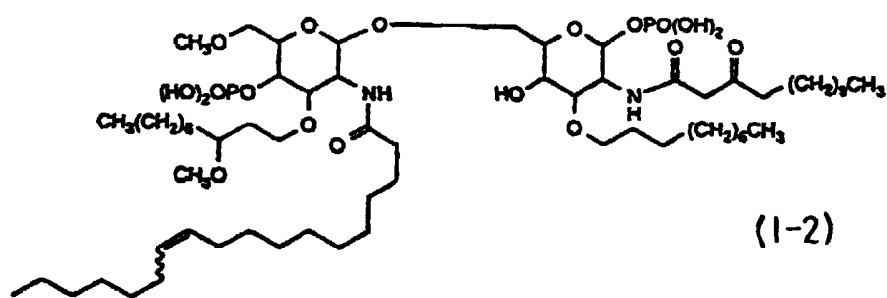
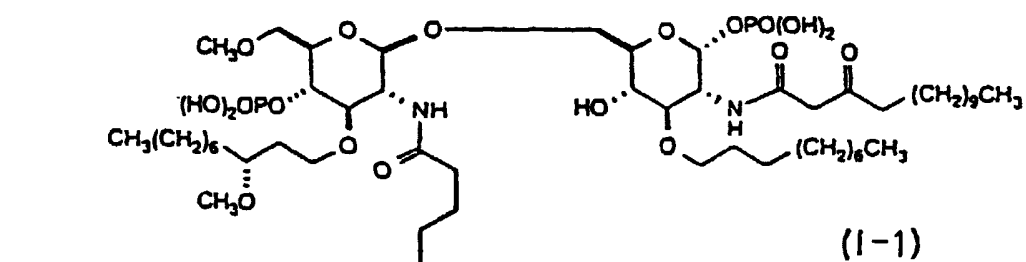
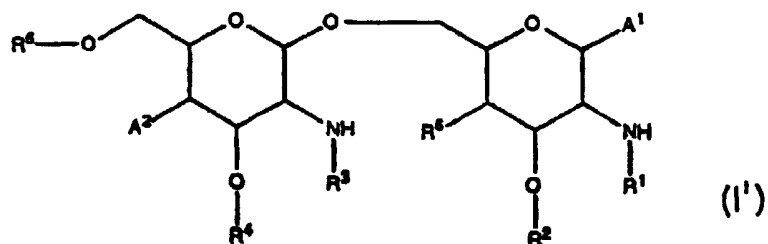
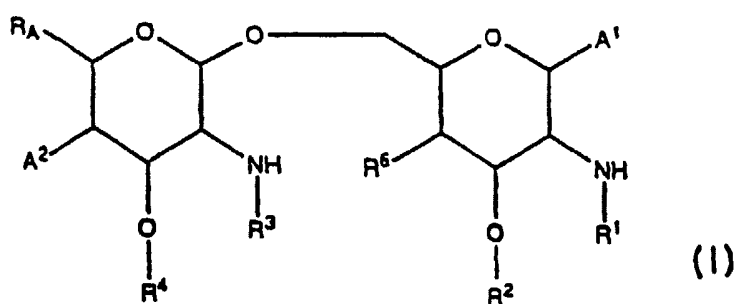
A kezelést az SIRS diagnosztizálása után a lehető leggyorsabban el kell kezdeni, és legalább 3 napon keresztül kell folytatni, vagy addig, amíg a mortalitás rizikója az elfogadható szintre csökken.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek – a képletben
R¹ jelentése (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) vagy (h) általános képletű csoport, ahol
J, K és Q jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–15 szénatomos alkilcsoport,
L jelentése O, NH vagy CH₂,

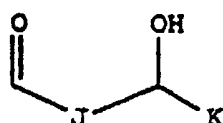
- M jelentése O vagy NH és
G jelentése NH, O, S, SO vagy SO₂;
- R² jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 5–15 szénatomos alkilcsoport
- R³ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 5–15 szénatomos acilcsoport, vagy (i), (j), (k), (l) vagy (m) általános képletű csoport, ahol
E jelentése NH, O, S, SO vagy SO₂,
A, B és D jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–15 szénatomos alkilcsoport;
- R⁴ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 4–20 szénatomos alkilcsoport, vagy (n) általános képletű csoport, ahol
U és V jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 2–15 szénatomos alkilcsoport és
W jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport;
- R_A jelentése R⁵ vagy R⁵–O–CH₂,
R⁵ jelentése hidrogénatom vagy –J', –J'–OH, –J'–O–K', –J'–O–K'–OH vagy –J'–O–PO(OH)₂ általános képletű csoport, ahol J' és K' jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport;
- R⁶ jelentése hidroxilcsoport, halogénatom, 1–5 szénatomos alkoxics csoport vagy 1–5 szénatomos aciloxi-csoport;
- A¹ és A² jelentése egymástól függetlenül OH, (o) képletű csoport, vagy (p), (q) vagy (r) általános képletű csoport, amelyekben
Z jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1–10 szénatomos alkilcsoport – és gyógyászatiilag elfogadható sóik.
2. Az 1. igénypont szerinti (I') általános képletű vegyületek – a képletben
- R¹ jelentése (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) vagy (h) általános képletű csoport, ahol
J, K és Q jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–15 szénatomos alkilcsoport,
L jelentése O, NH vagy CH₂,
M jelentése O vagy NH és
G jelentése NH, O, S, SO vagy SO₂;
- R² jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 5–15 szénatomos alkilcsoport;
- R³ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 5–15 szénatomos acilcsoport, vagy (i), (j), (k), (l) vagy (m) általános képletű csoport, ahol
E jelentése NH, O, S, SO vagy SO₂,
A, B és D jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–15 szénatomos alkilcsoport;
- R⁴ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 4–20 szénatomos alkilcsoport, vagy (n) általános képletű csoport, ahol
U és V jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 2–15 szénatomos alkilcsoport és
- W jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport;
- R⁵ jelentése hidrogénatom vagy –J', –J'–OH, –J'–O–K', –J'–O–K'–OH vagy –J'–O–PO(OH)₂ általános képletű csoport, ahol J' és K' jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport;
- R⁶ jelentése hidroxilcsoport, halogénatom, 1–5 szénatomos alkoxics csoport vagy 1–5 szénatomos aciloxi-csoport;
- A¹ és A² jelentése egymástól függetlenül OH, (o) képletű csoport, vagy (p), (q) vagy (r) általános képletű csoport, amelyekben
Z jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–10 szénatomos alkilcsoport – és gyógyászatiilag elfogadható sóik.
3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R² jelentése 8–15 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport.
4. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R² jelentése 9–12 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport.
5. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R² jelentése 10 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport.
6. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A¹ és A² jelentése egymástól függetlenül OH vagy –O–PO(OH)₂.
7. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R⁶ jelentése hidroxilcsoport.
8. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R⁵ jelentése 1–5 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport.
9. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R¹ jelentése (a), (b), (e) vagy (h) általános képletű csoport, ahol J, K és Q jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–15 szénatomos alkilcsoport.
10. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R³ jelentése (i) vagy (j) általános képletű csoport, ahol A, B és D jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–15 szénatomos alkilcsoport.
11. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben a kettős kötések az R³-ban cisz-konfigurációjúak.
12. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben a kettős kötések az R³-ban transz-konfigurációjúak.
13. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R⁴ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 4–20 szénatomos alkilcsoport, vagy (n) általános képletű csoport, amelyben
U jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 2–5 szénatomos alkilcsoport,
V jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 5–12 szénatomos alkilcsoport és
W jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport.
14. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A¹ és A² jelentése egymástól függetlenül OH vagy –O–PO(OH)₂;

- R¹ jelentése (a), (b), (e) vagy (h) általános képletű csoport, amelyekben
J, K és Q jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–15 szénatomos alkilcsoport;
- R² jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 8–15 szénatomos alkilcsoport;
- R³ jelentése (i) vagy (j) általános képletű csoport, amelyekben
A, B és D jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–15 szénatomos alkilcsoport;
- R⁴ jelentése (n) általános képletű csoport, ahol
U jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 2–5 szénatomos alkilcsoport,
V jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 5–12 szénatomos alkilcsoport és
W jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport; és
- R⁵ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport; és
- R⁶ jelentése hidroxilcsoport.
15. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben
A¹ és A² jelentése egymástól függetlenül $-O-PO(OH)_2$;
- R¹ jelentése (a), (b), (e) vagy (h) általános képletű csoport, amelyekben
J és Q jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport és
K jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 8–15 szénatomos alkilcsoport;
- R² jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 8–15 szénatomos alkilcsoport;
- R³ jelentése (i) általános képletű csoport, amelyben
A jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 5–12 szénatomos alkilcsoport és
B jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 6–12 szénatomos alkilcsoport;
- R⁴ jelentése (n) általános képletű csoport, amelyben
U jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 2–5 szénatomos alkilcsoport,
- V jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 5–12 szénatomos alkilcsoport és
W jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport; és
- R⁵ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–5 szénatomos alkilcsoport; és
R⁶ jelentése hidroxilcsoport.
16. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben
A¹ és A² jelentése $-O-PO(OH)_2$;
- R¹ jelentése (b), (e) vagy (h) általános képletű csoport, amelyekben
J és Q jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–3 szénatomos alkilcsoport és
K jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 10–12 szénatomos alkilcsoport;
- R² jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 9–12 szénatomos alkilcsoport;
- R³ jelentése (i) általános képletű csoport, amelyben
A jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 8–12 szénatomos alkilcsoport és
B jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 6–10 szénatomos alkilcsoport;
- R⁴ jelentése (n) általános képletű csoport, amelyben
U jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 2–4 szénatomos alkilcsoport,
V jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 5–10 szénatomos alkilcsoport és
W jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–3 szénatomos alkilcsoport; és
- R⁵ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–3 szénatomos alkilcsoport; és
R⁶ jelentése hidroxilcsoport.
17. A 2. igénypont szerinti vegyületek közül az (I-2) képletű vegyület, vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója.
18. A 2. igénypont szerinti vegyületek közül az (I-1) képletű vegyület, vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója.

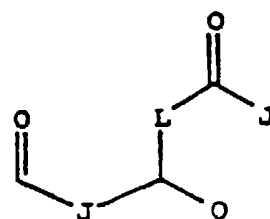




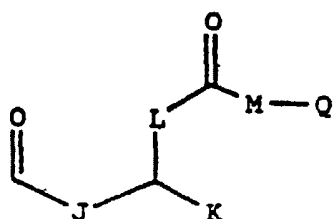
(a)



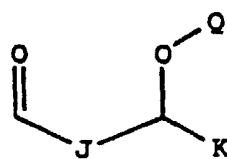
(b)



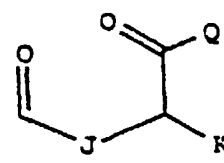
(c)



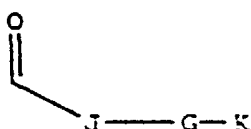
(d)



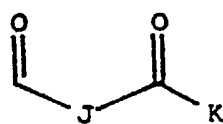
(e)



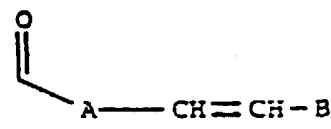
(f)



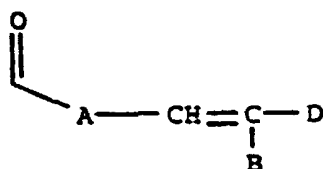
(g)



(h)



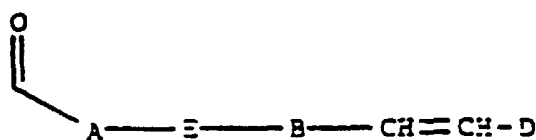
(i)



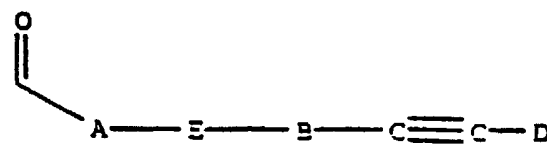
(j)



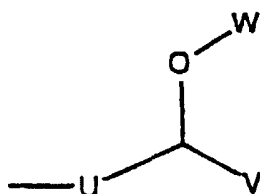
(k)



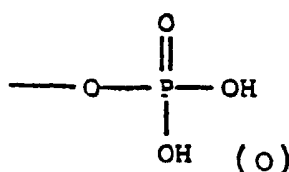
(l)



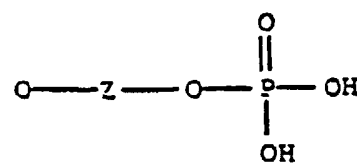
(m)



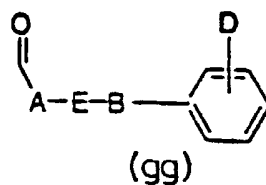
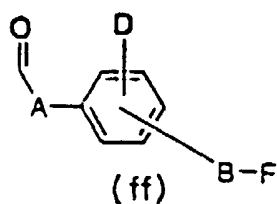
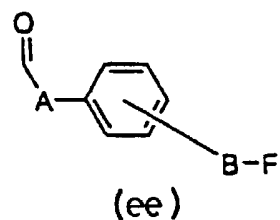
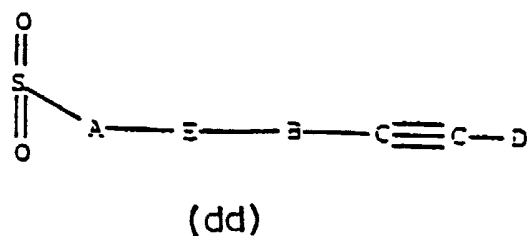
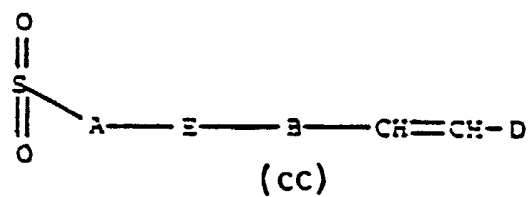
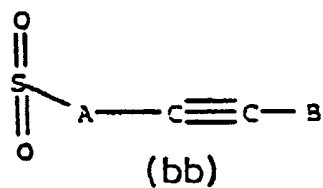
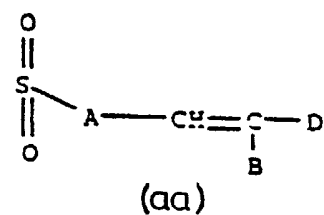
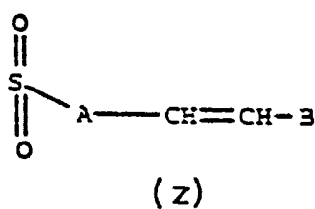
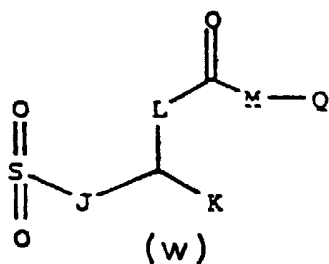
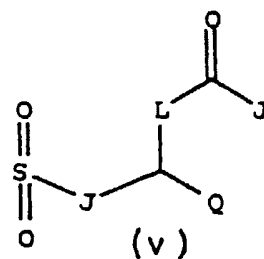
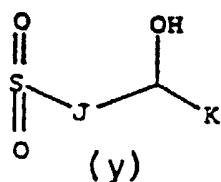
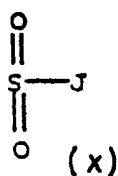
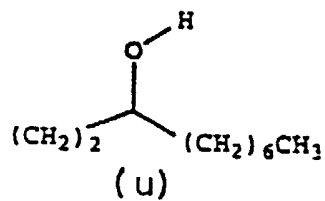
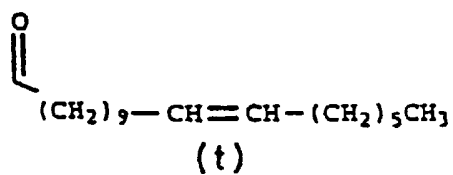
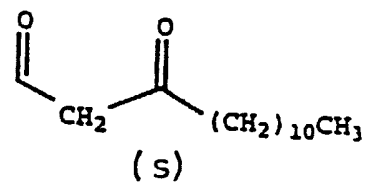
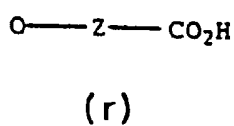
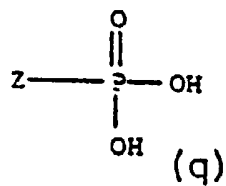
(n)



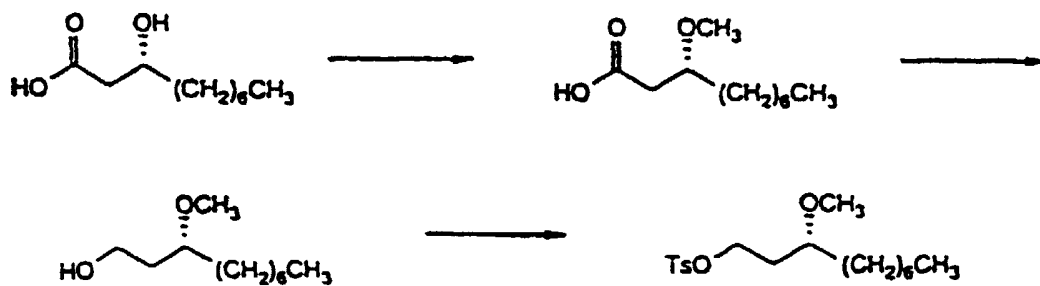
(o)



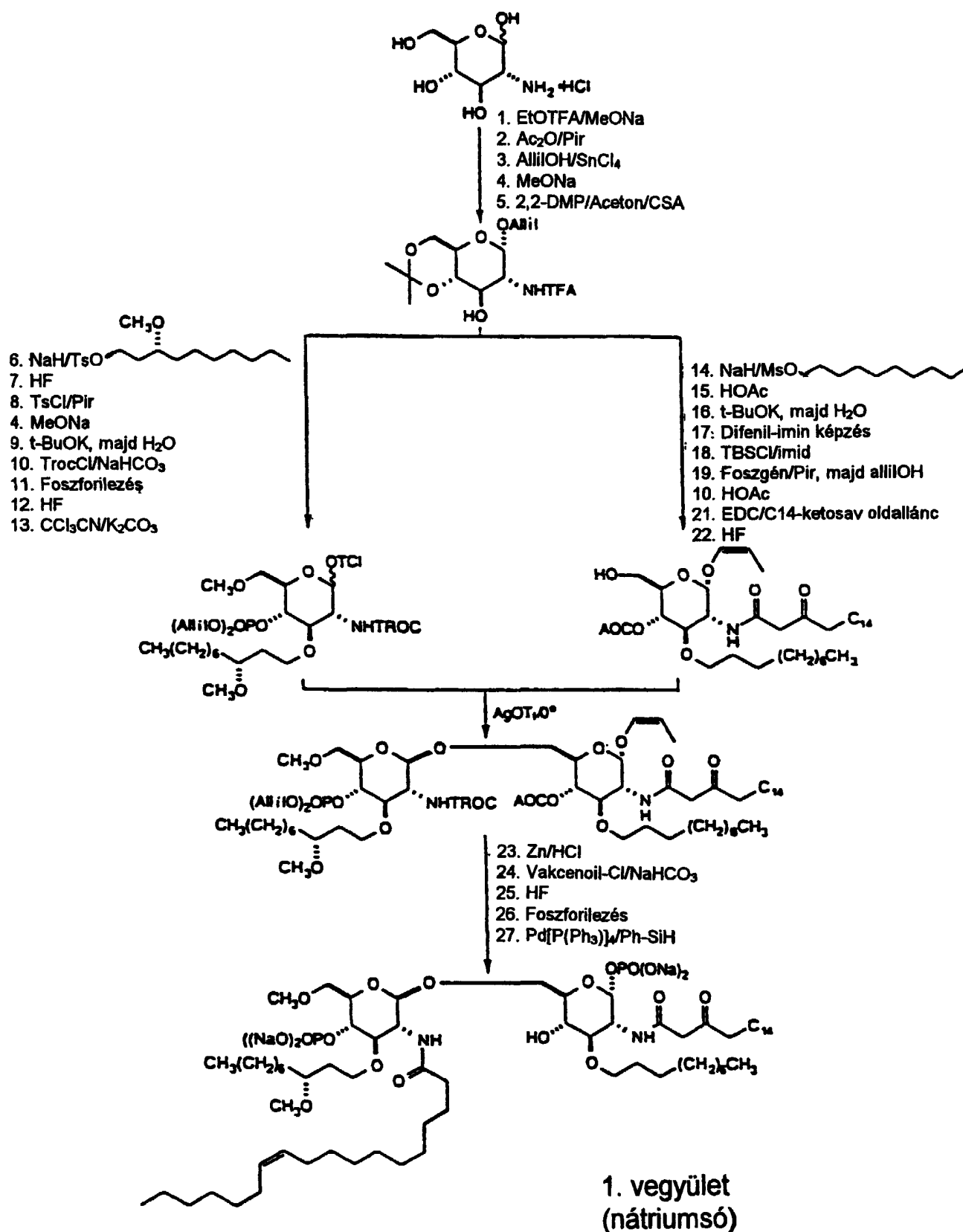
(p)



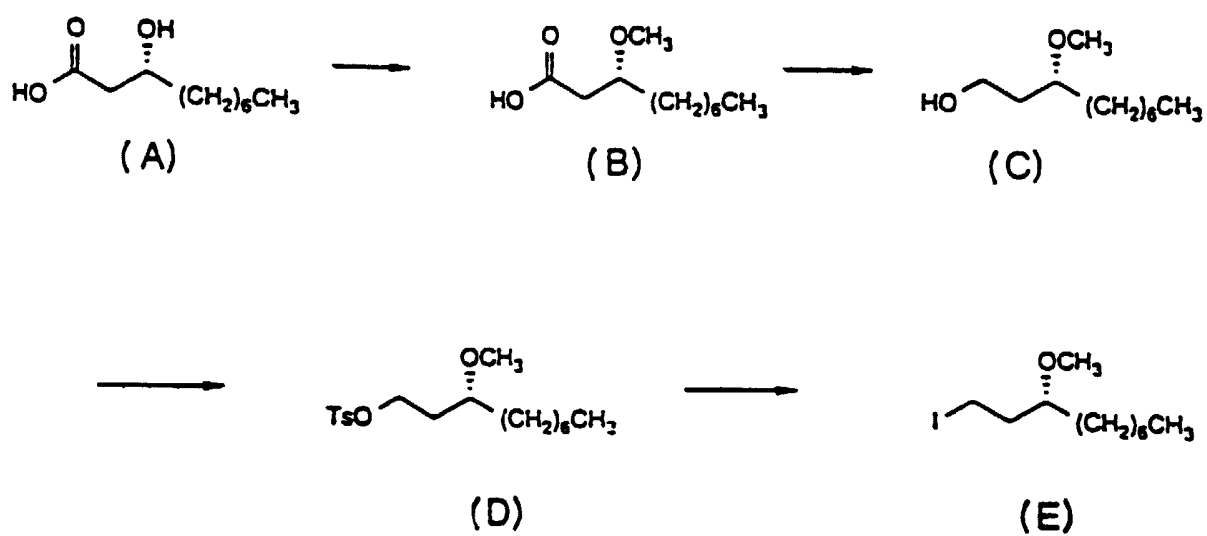
1. reakcióvázlat



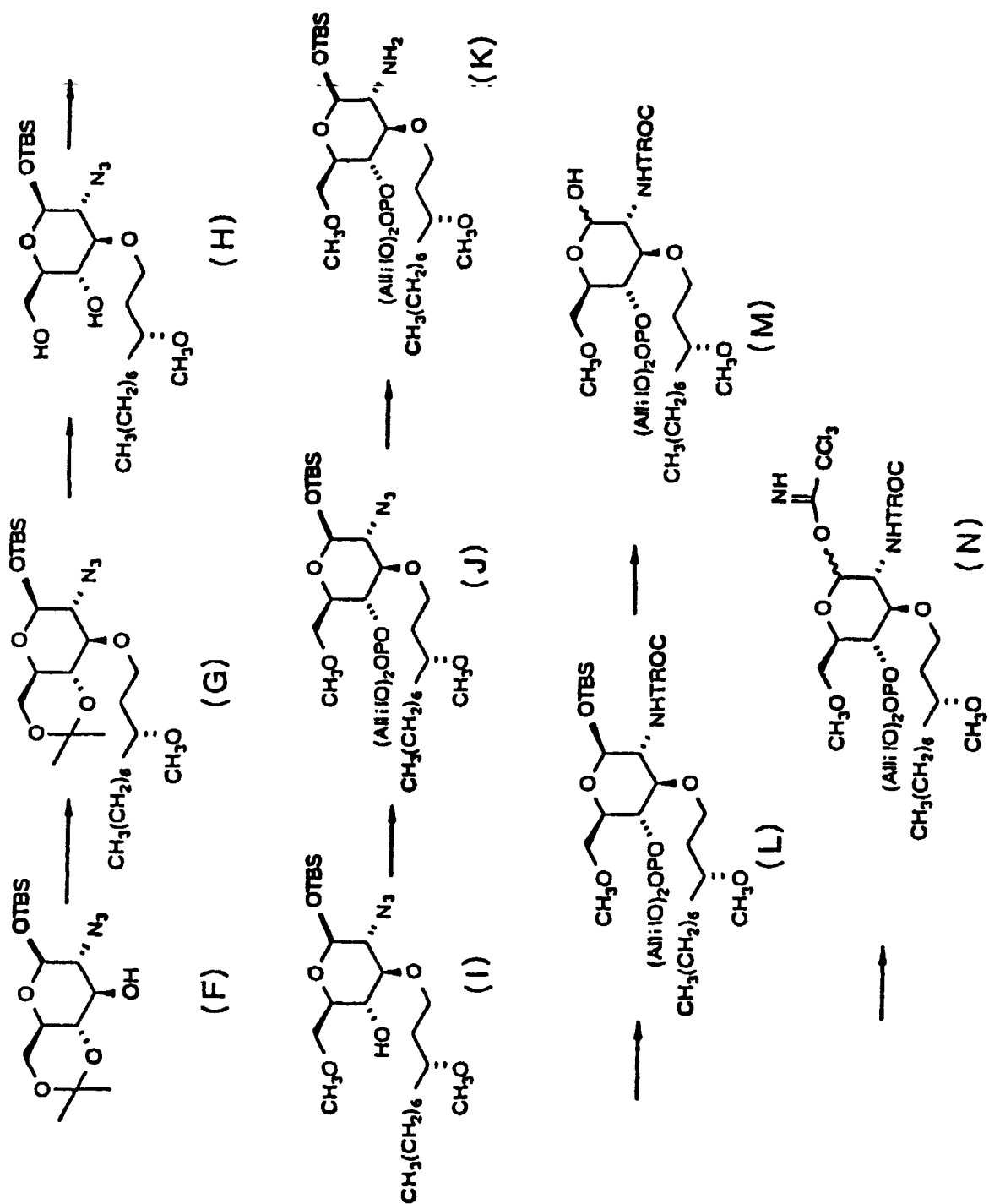
2. reakcióvázlat



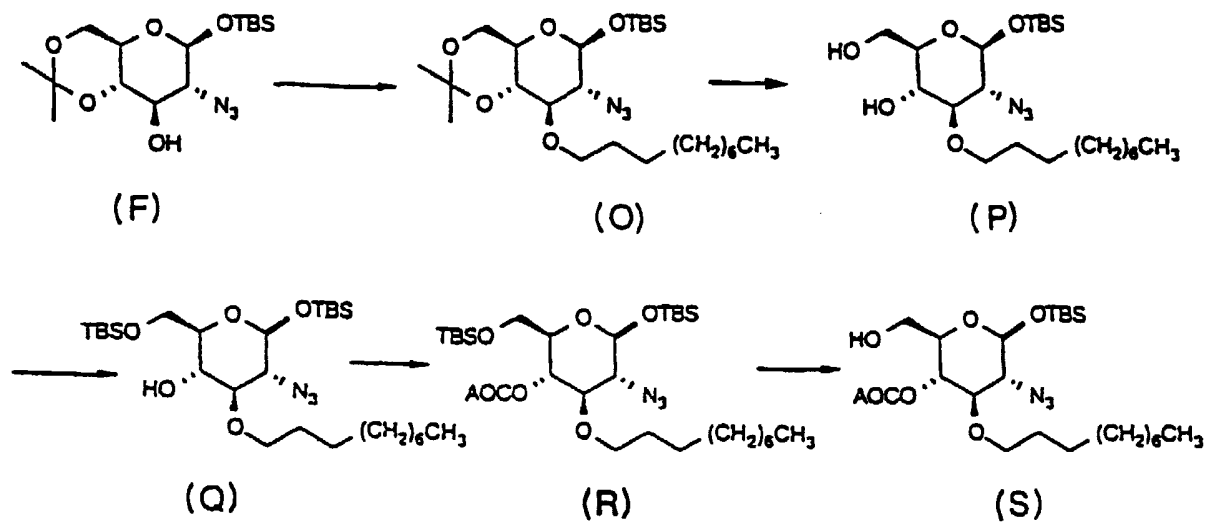
3. reakcióvázlat



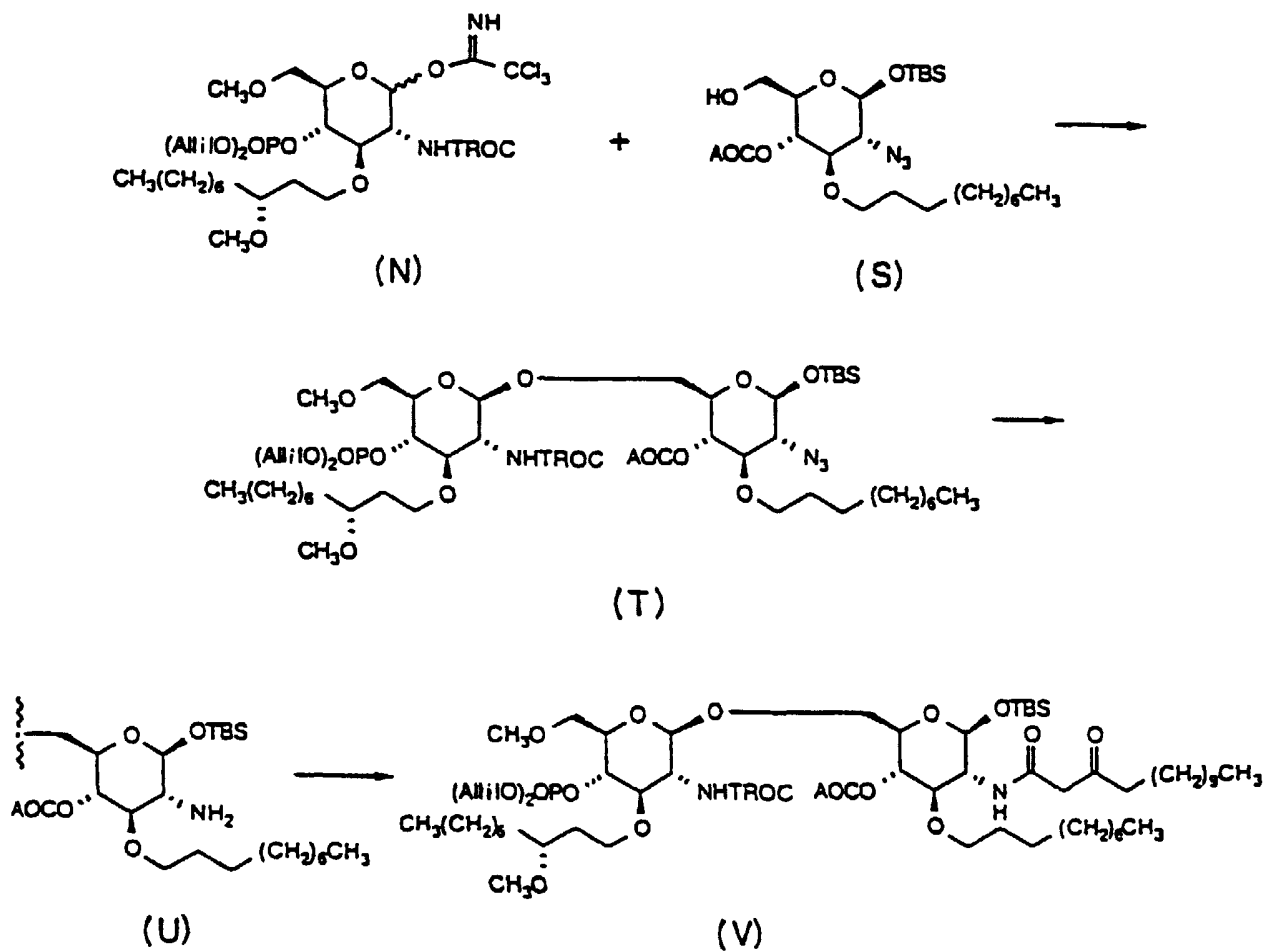
4. reakcióvázlat



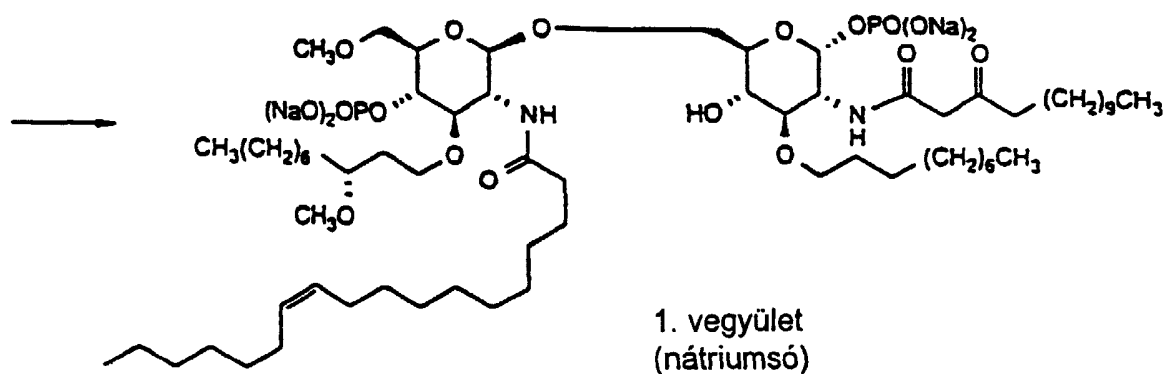
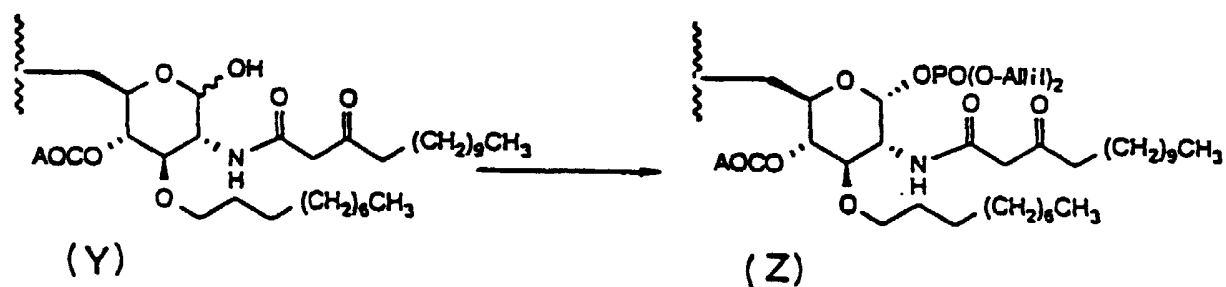
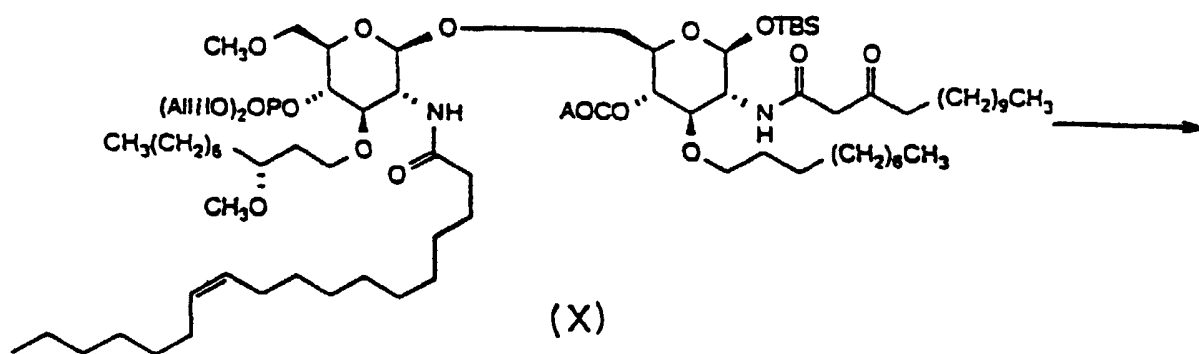
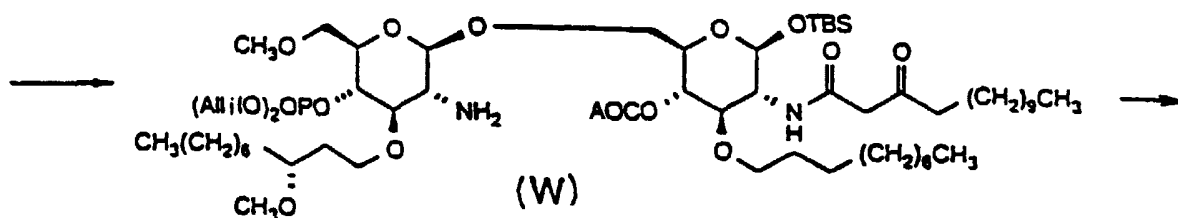
5. reakcióvázlat



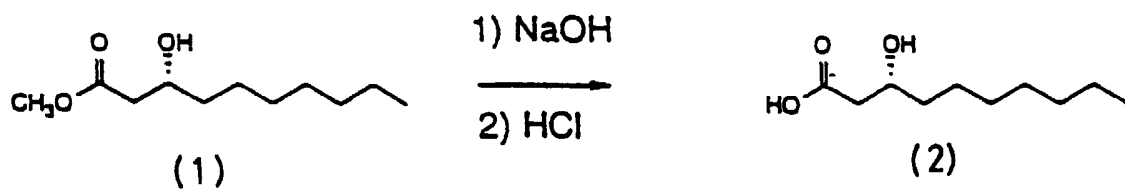
6. reakcióvázlat



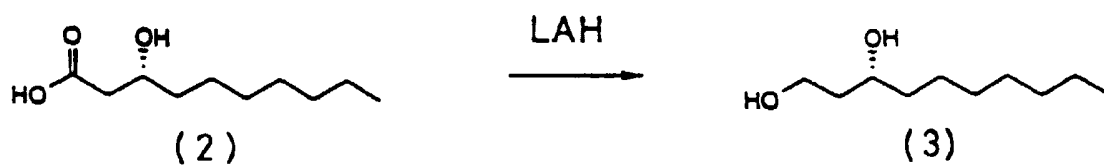
6. reakcióvázlat folytatása



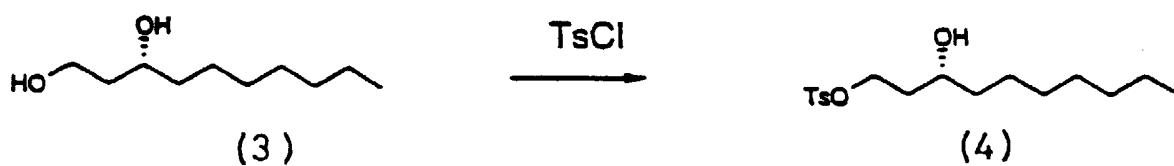
7. reakcióvázlat



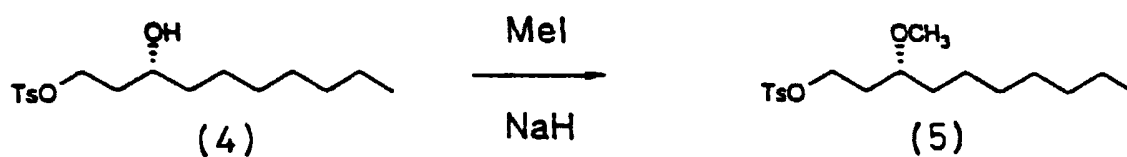
8. reakcióvázlat



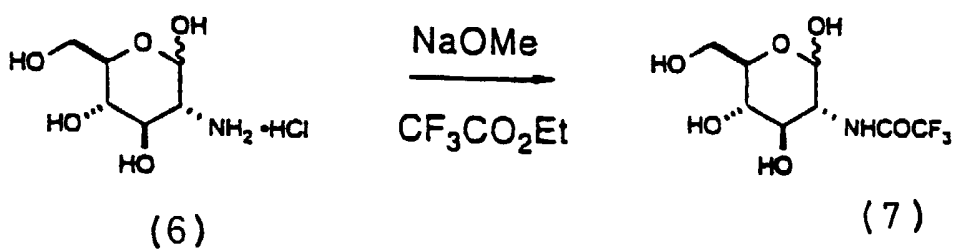
9. reakcióvázlat



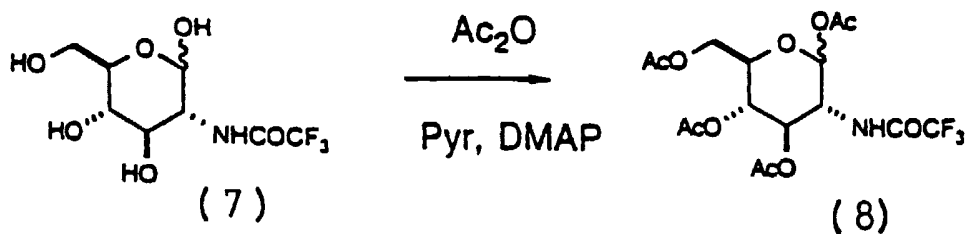
10. reakcióvázlat



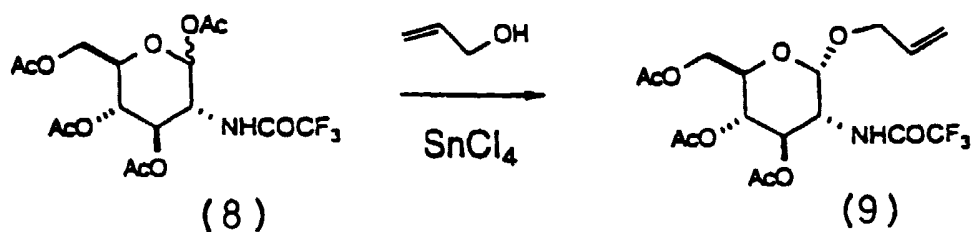
11. reakcióvázlat



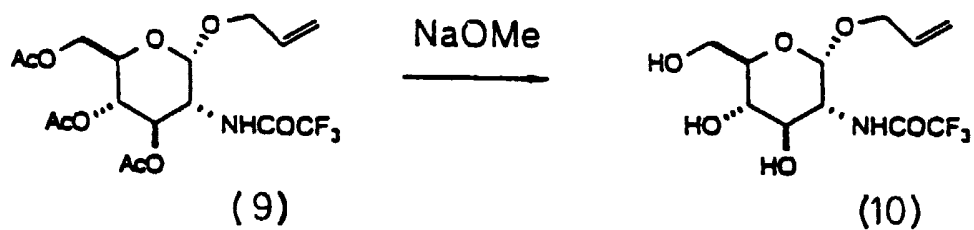
12. reakcióvázlat



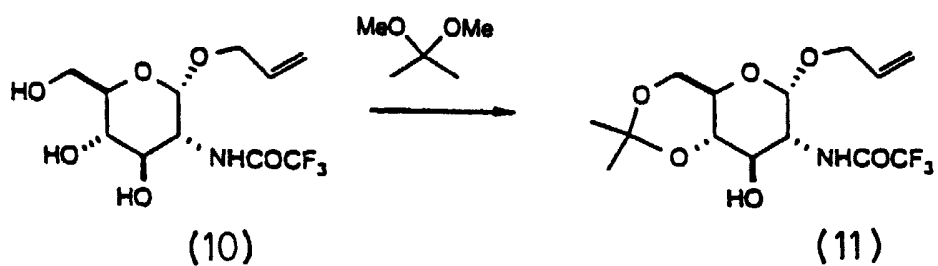
13. reakcióvázlat



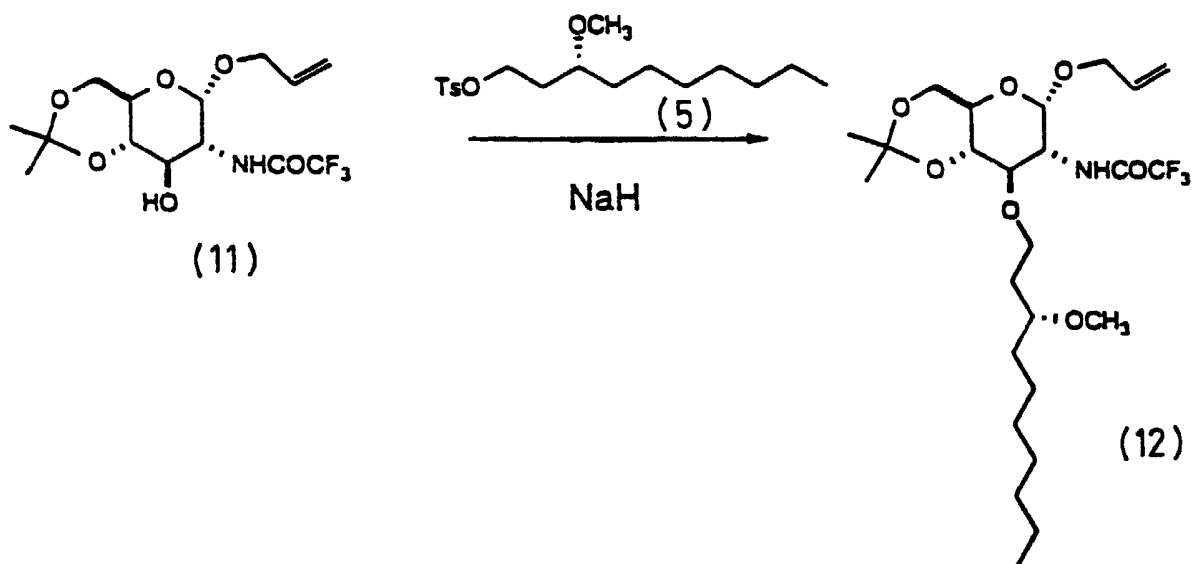
14. reakcióvázlat



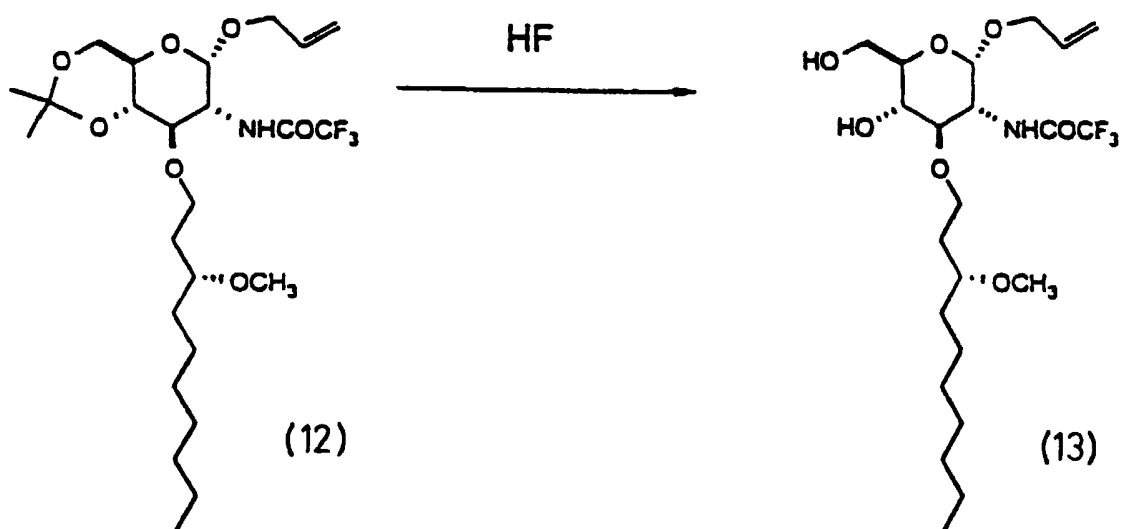
15. reakcióvázlat



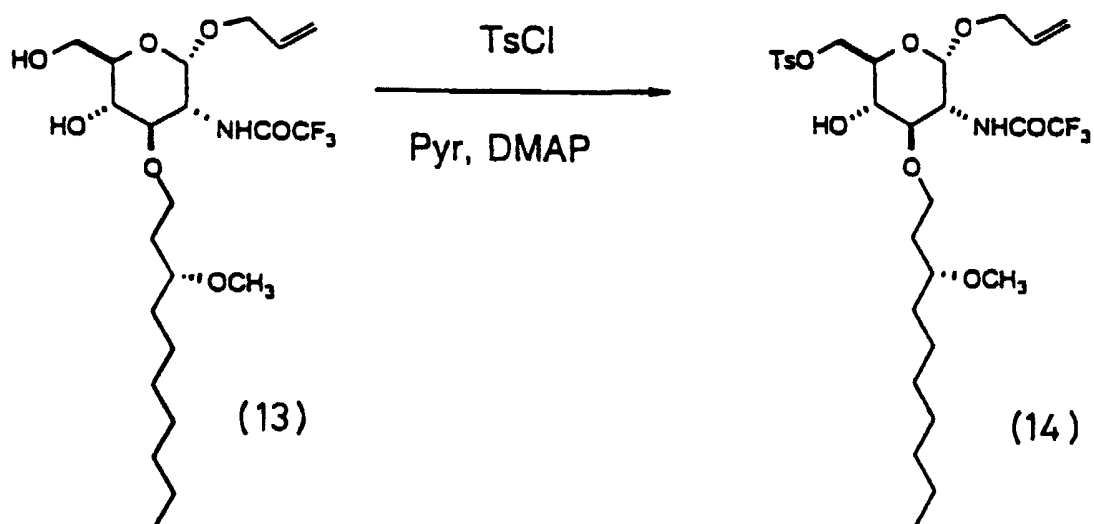
16. reakcióvázlat



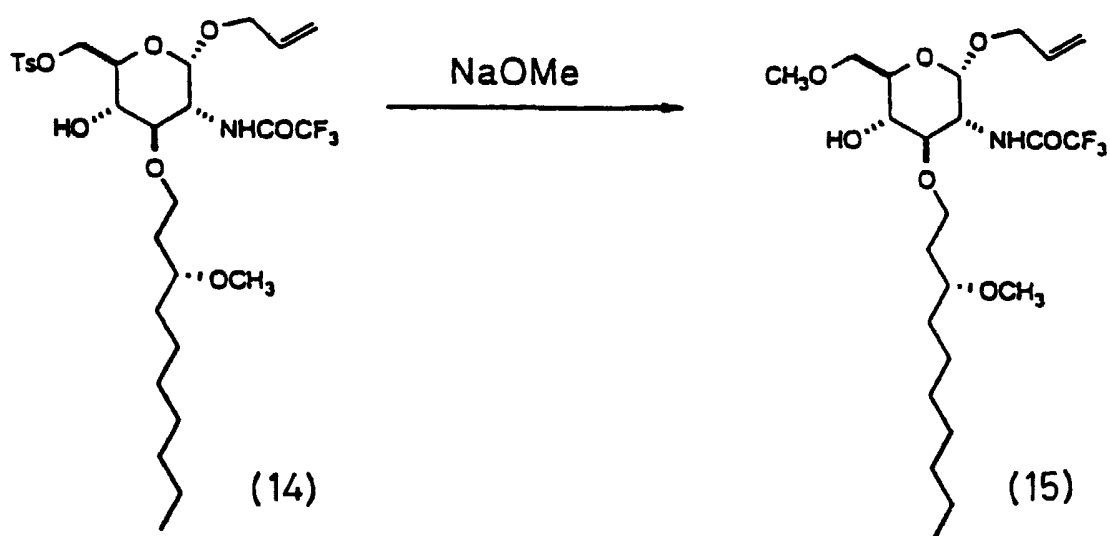
17. reakcióvázlat



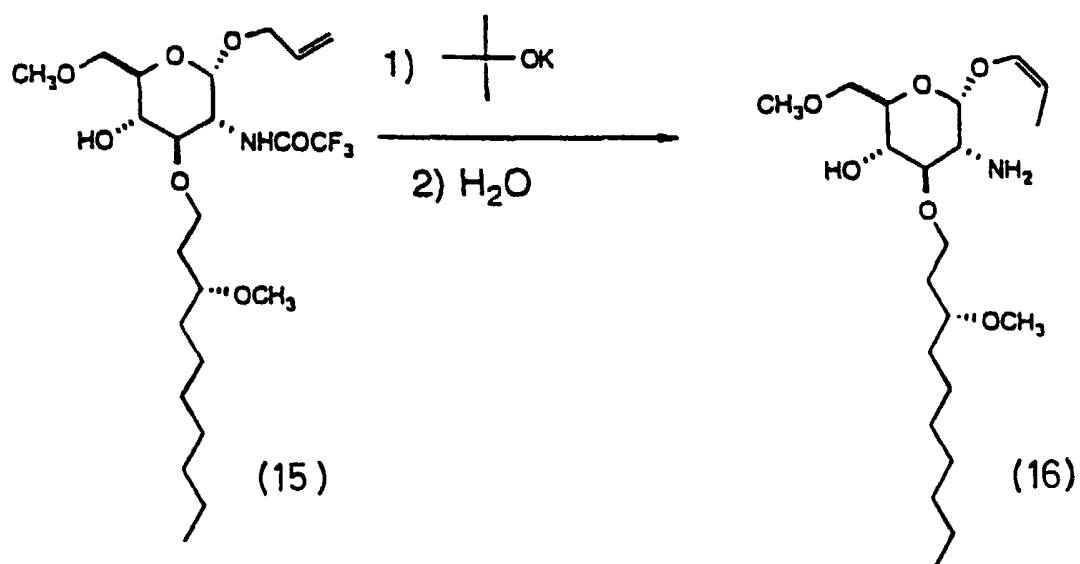
18. reakcióvázlat



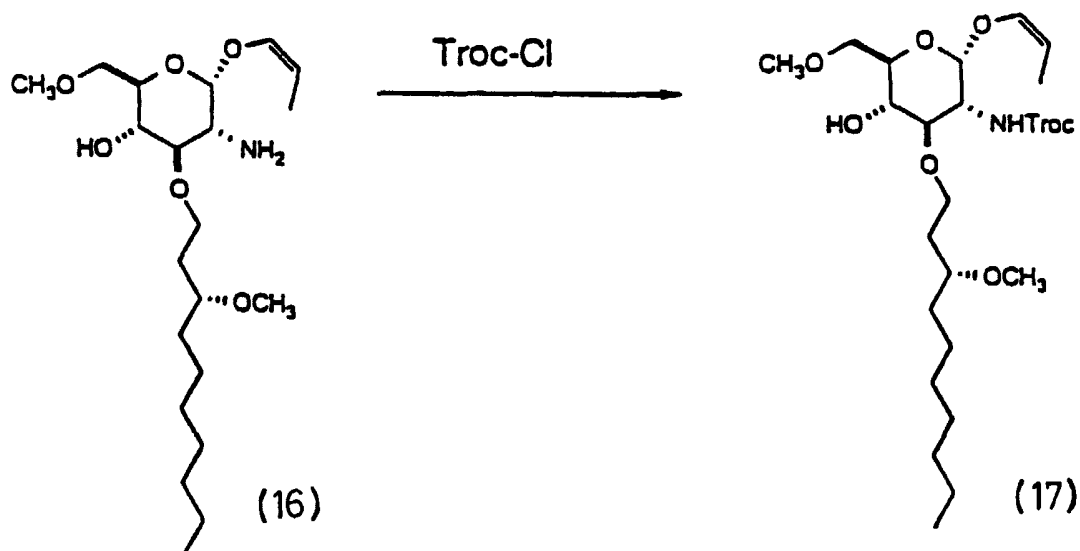
19. reakcióvázlat



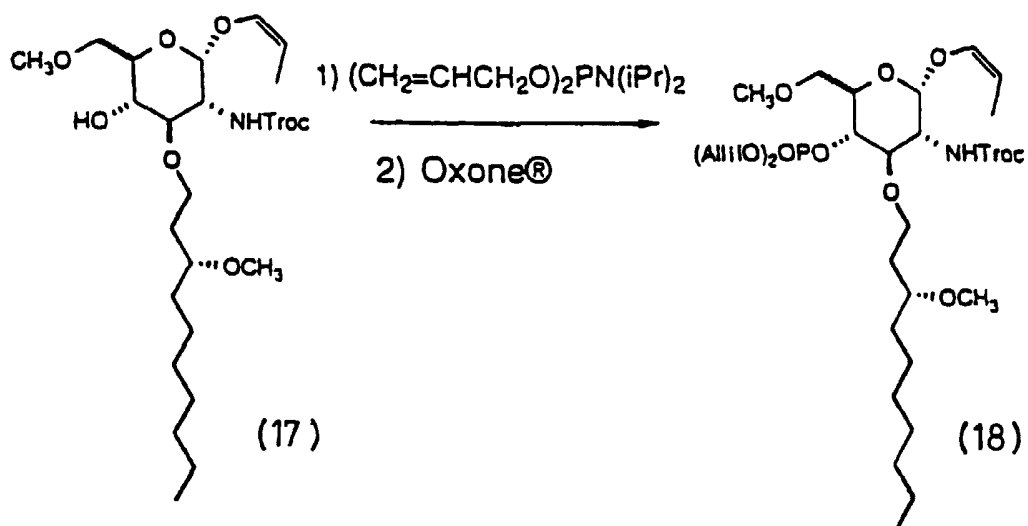
20. reakcióvázlat



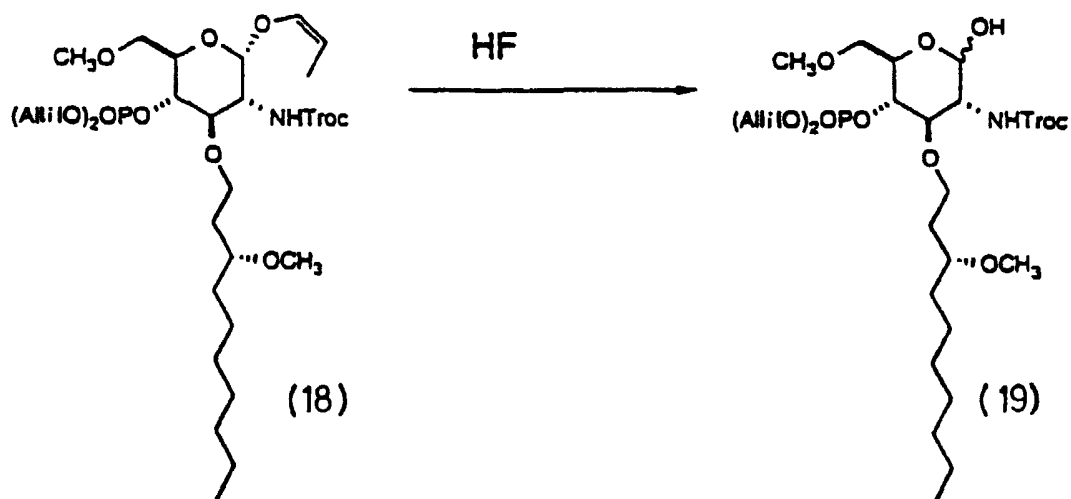
21. reakcióvázlat



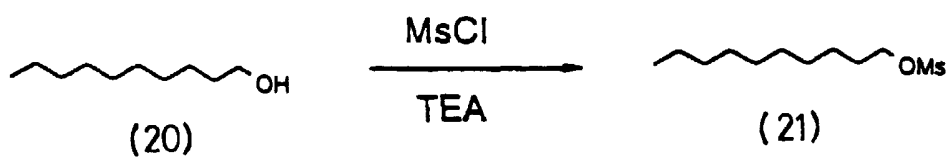
22. reakcióvázlat



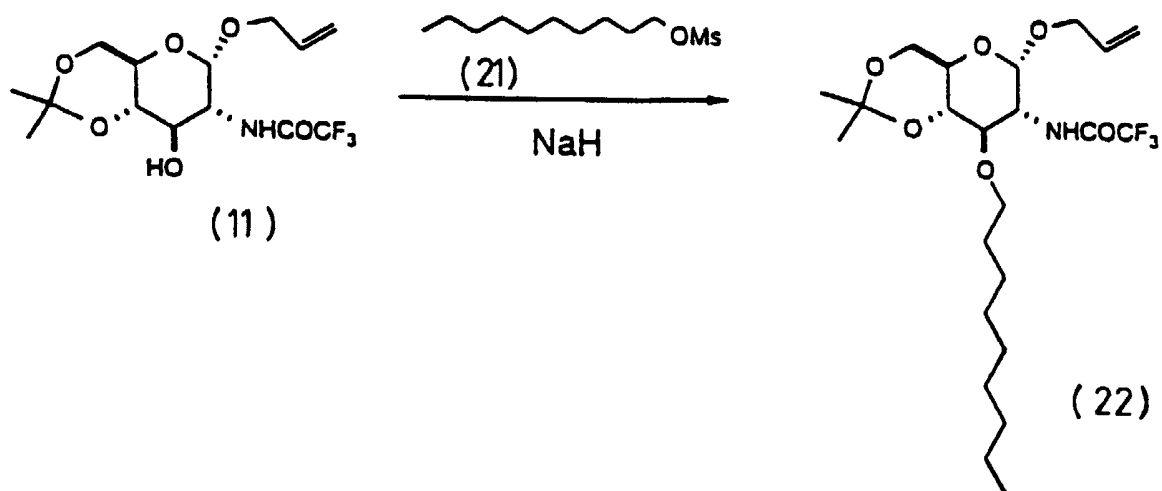
23. reakcióvázlat



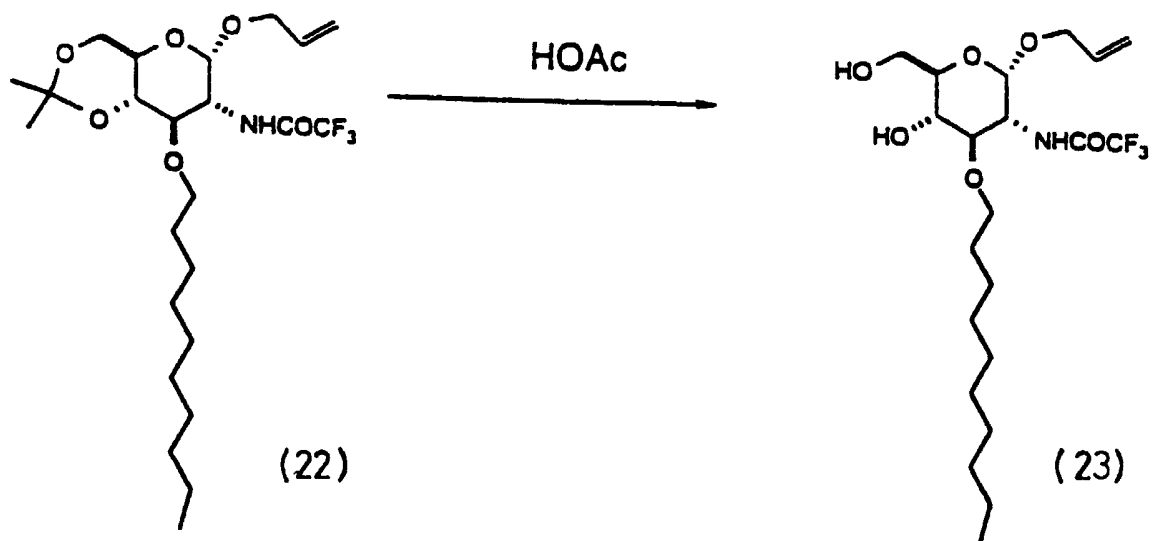
24. reakcióvázlat



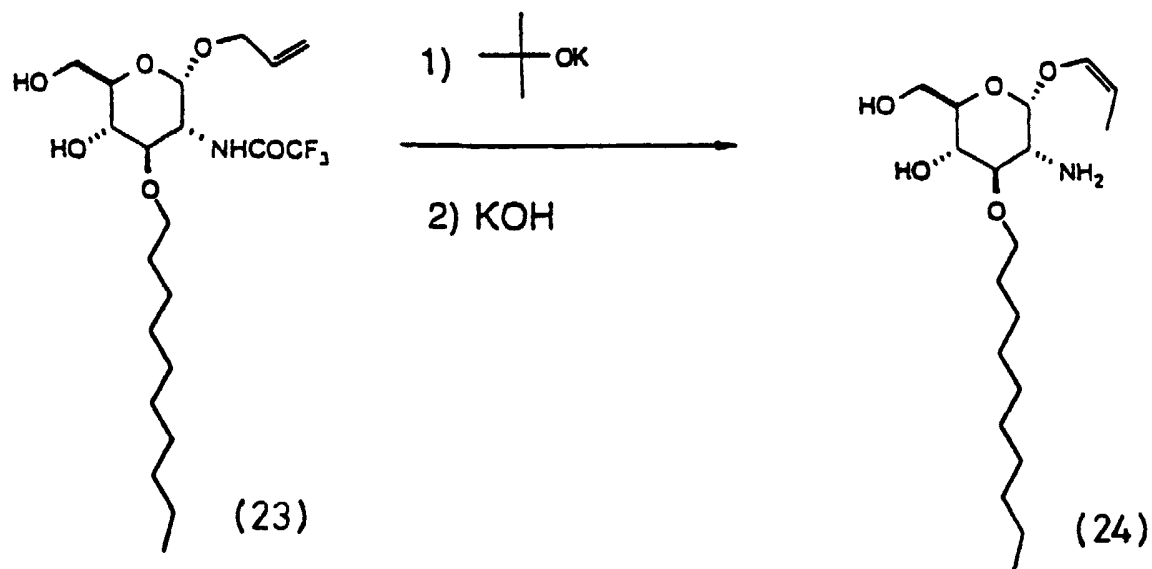
25. reakcióvázlat



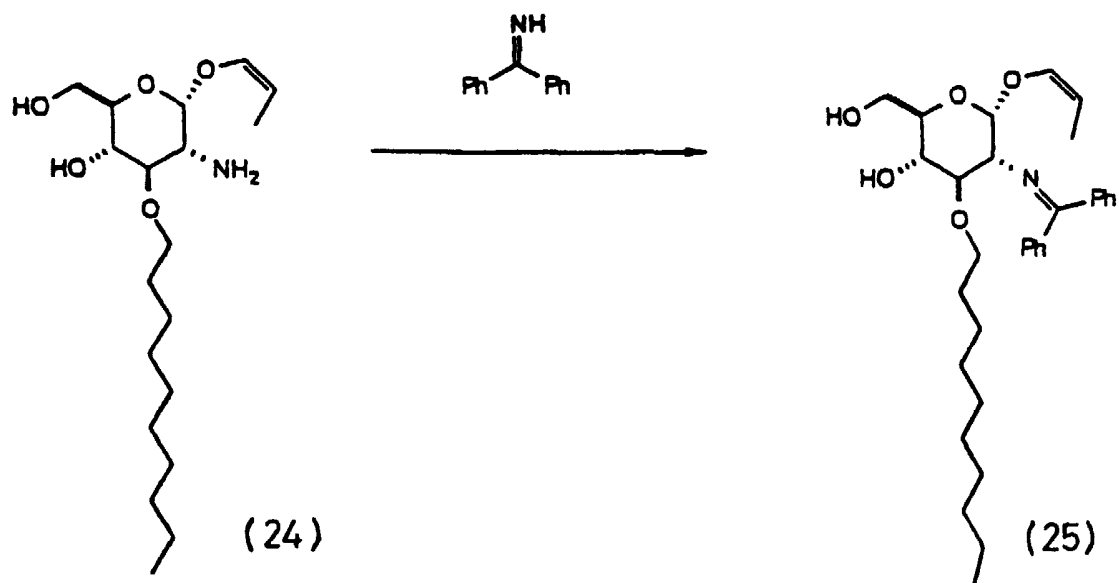
26. reakcióvázlat



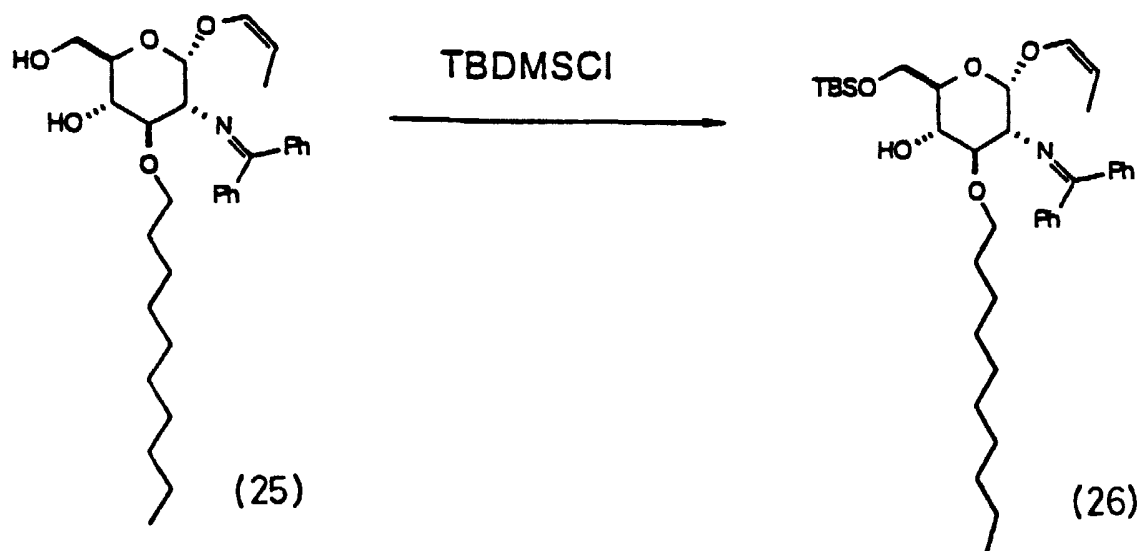
27. reakcióvázlat



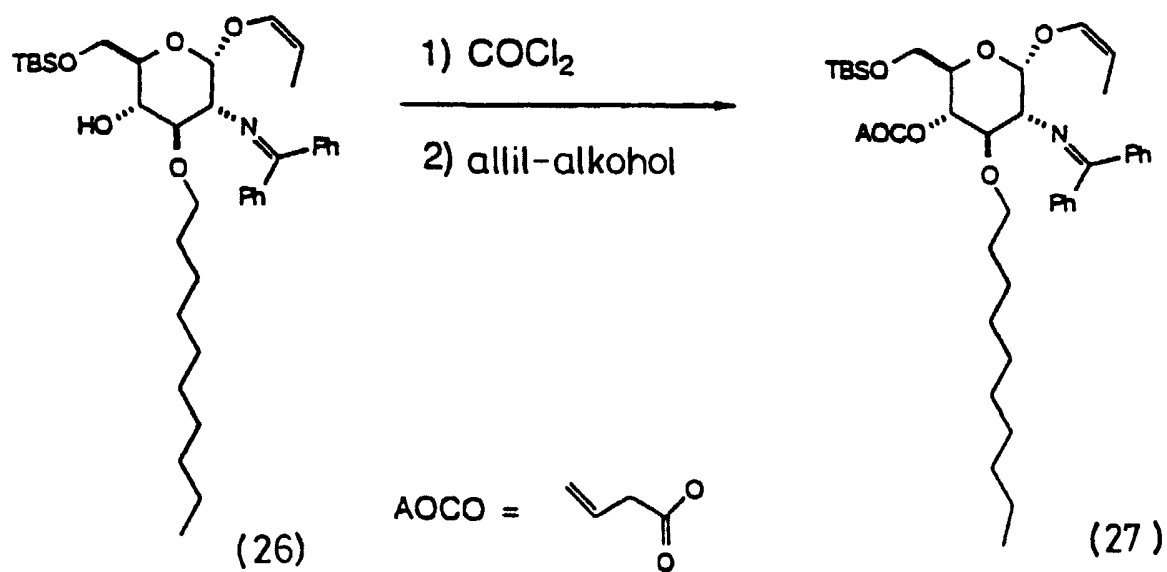
28. reakcióvázlat



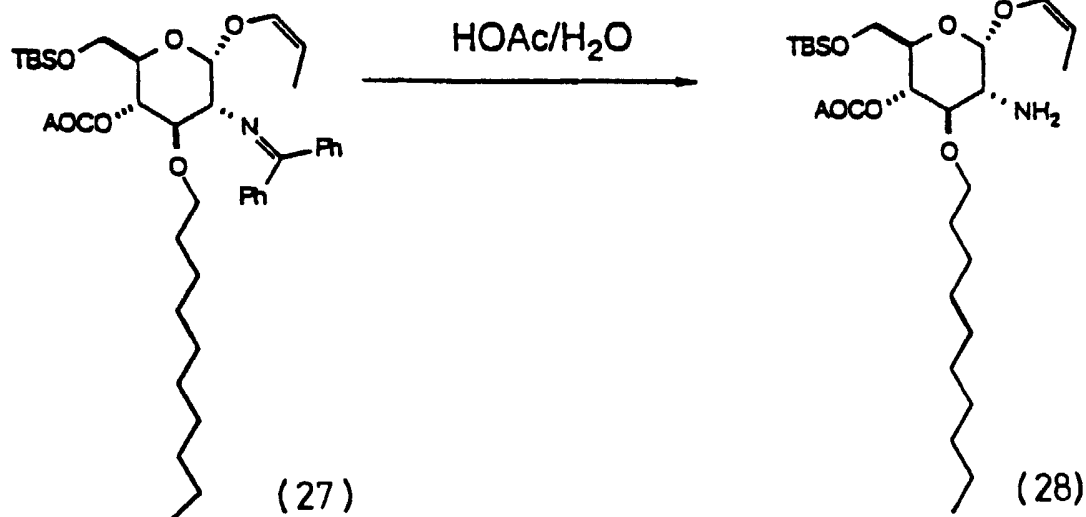
29. reakcióvázlat



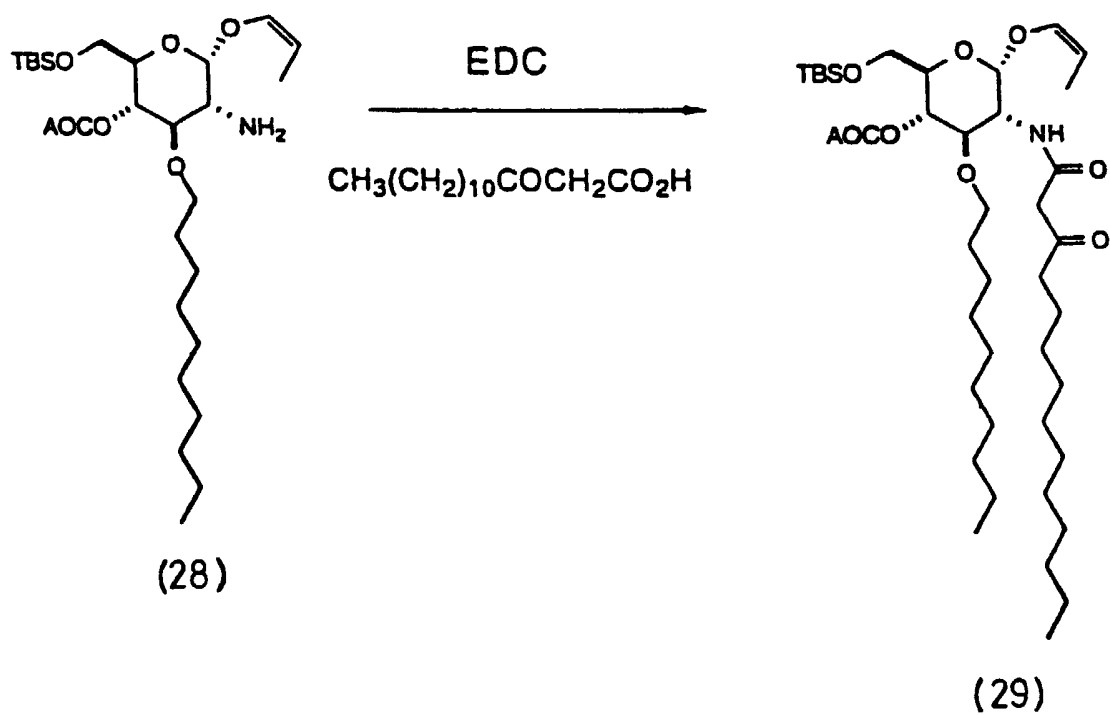
30. reakcióvázlat



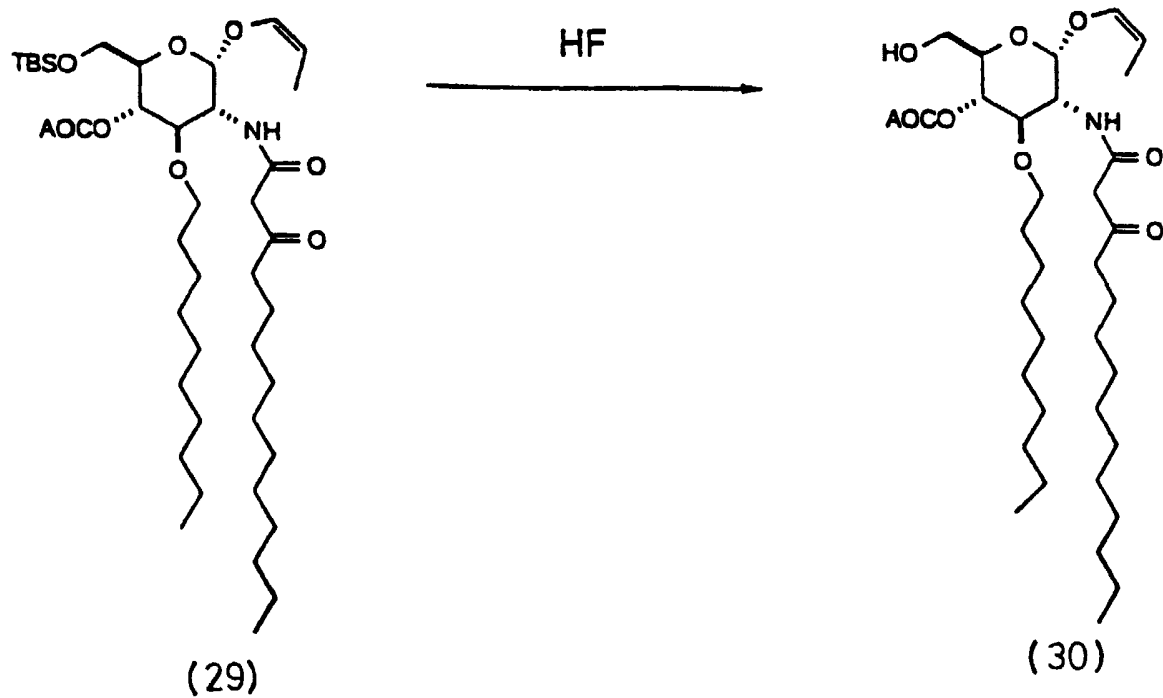
31. reakcióvázlat



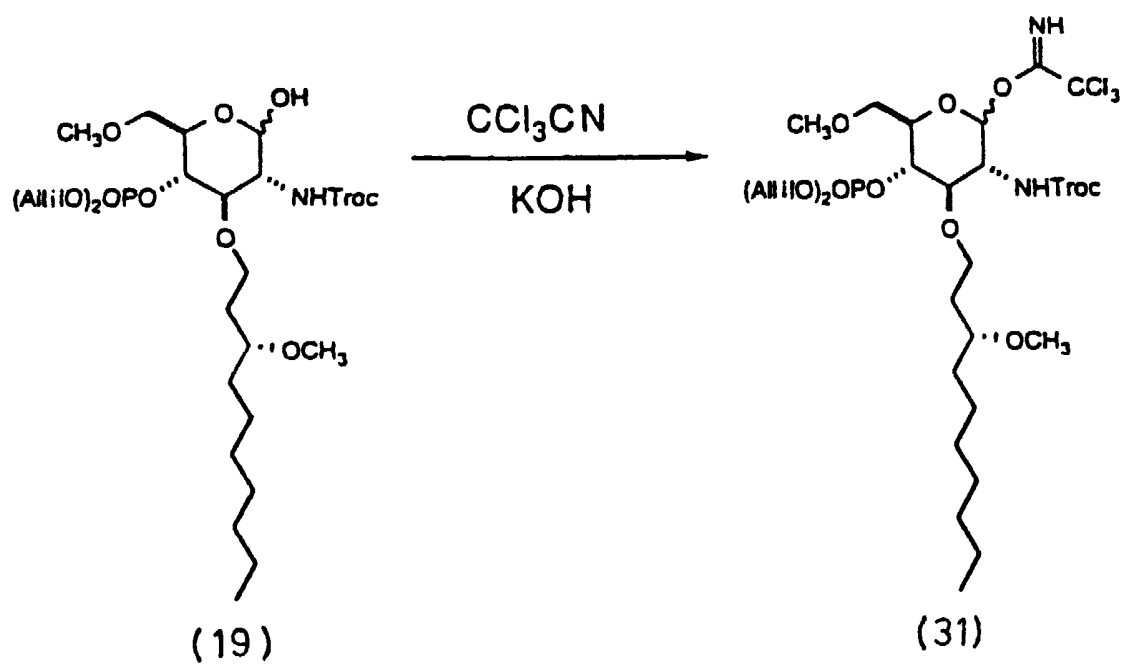
32. reakcióvázlat



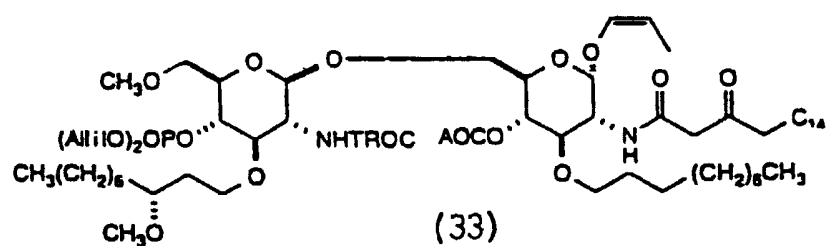
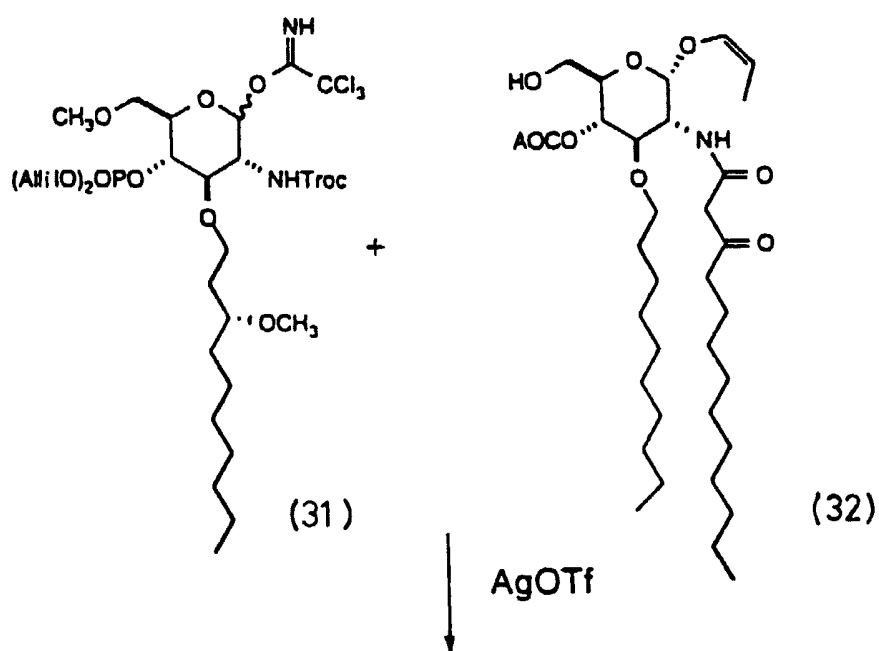
33. reakcióvázlat



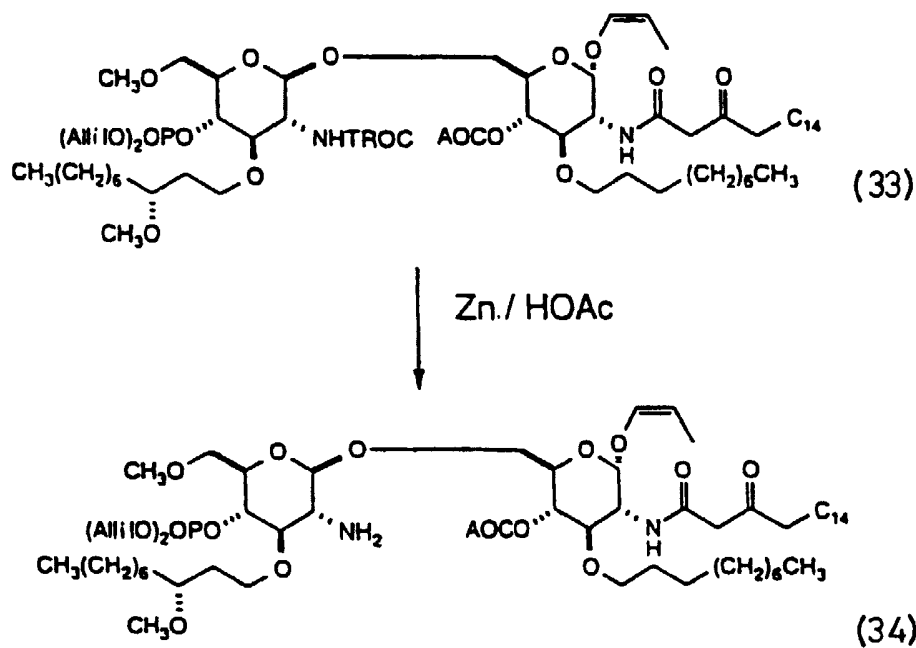
34. reakcióvázlat



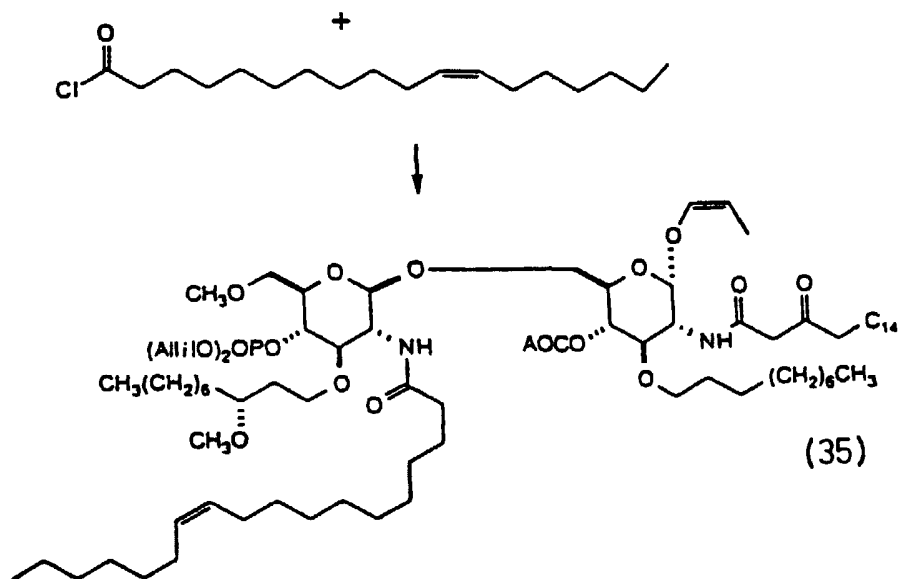
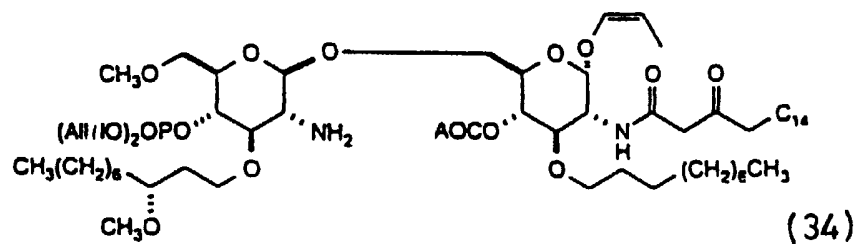
35. reakcióvázlat



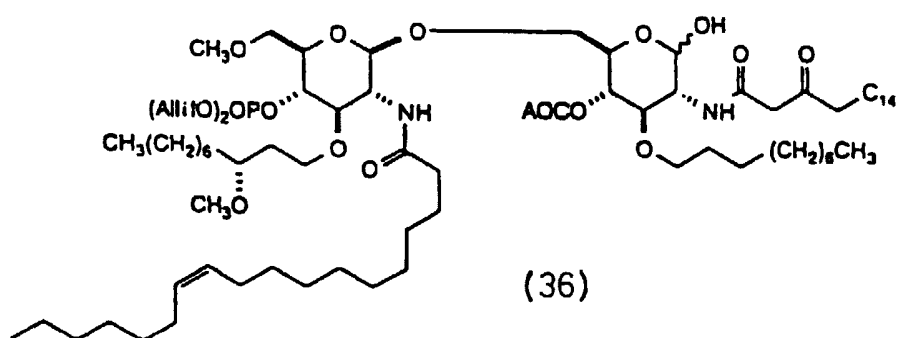
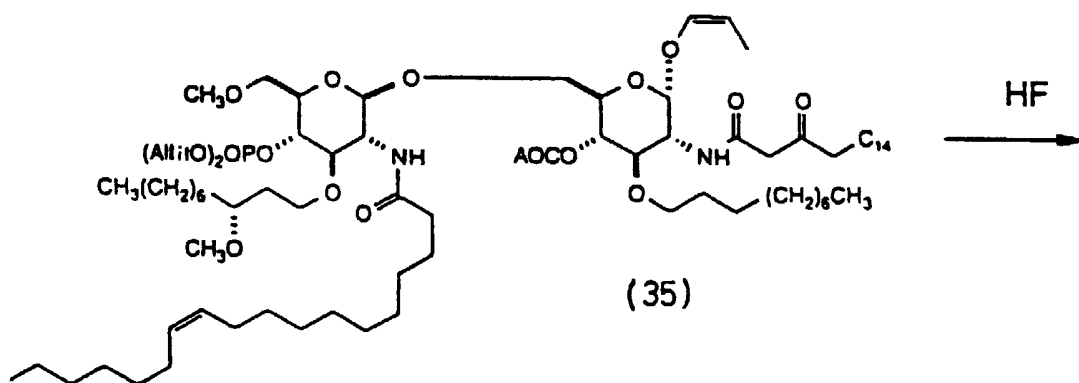
36. reakcióvázlat



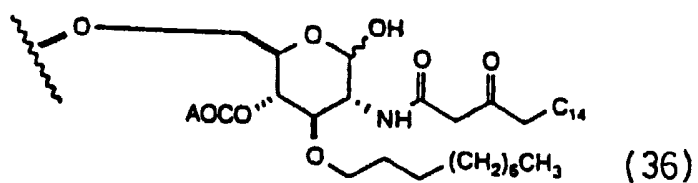
37. reakcióvázlat



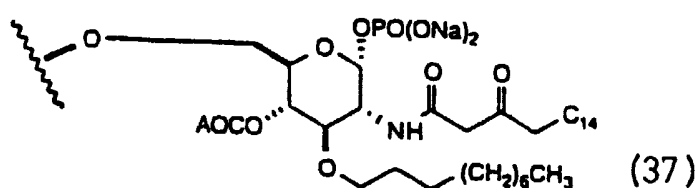
38. reakcióvázlat



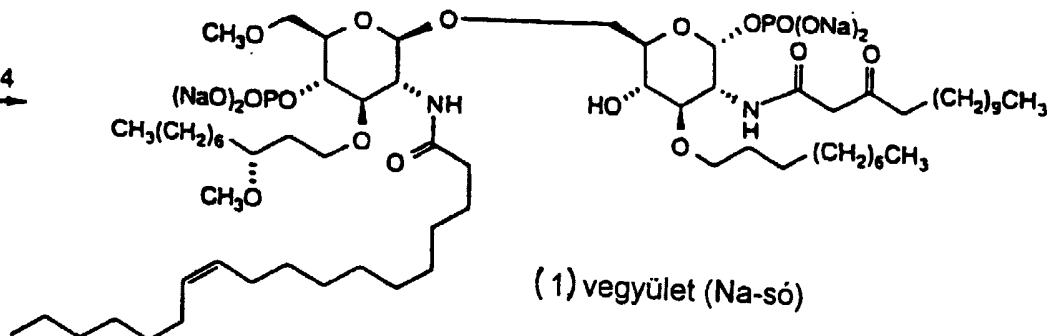
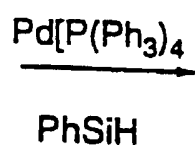
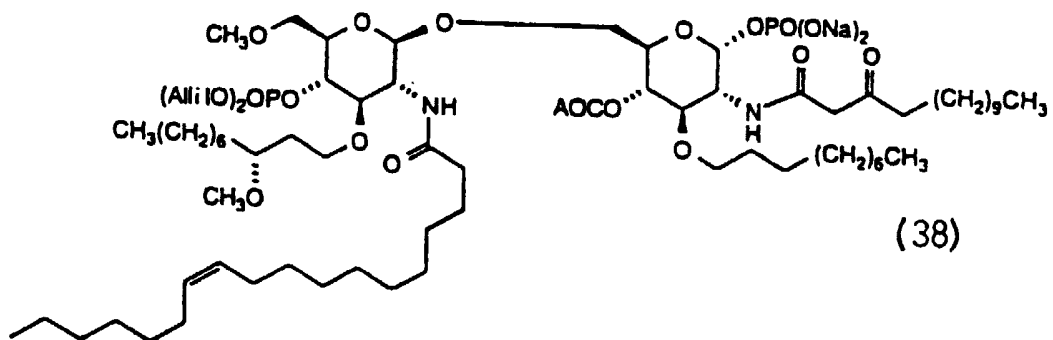
39. reakcióvázlat

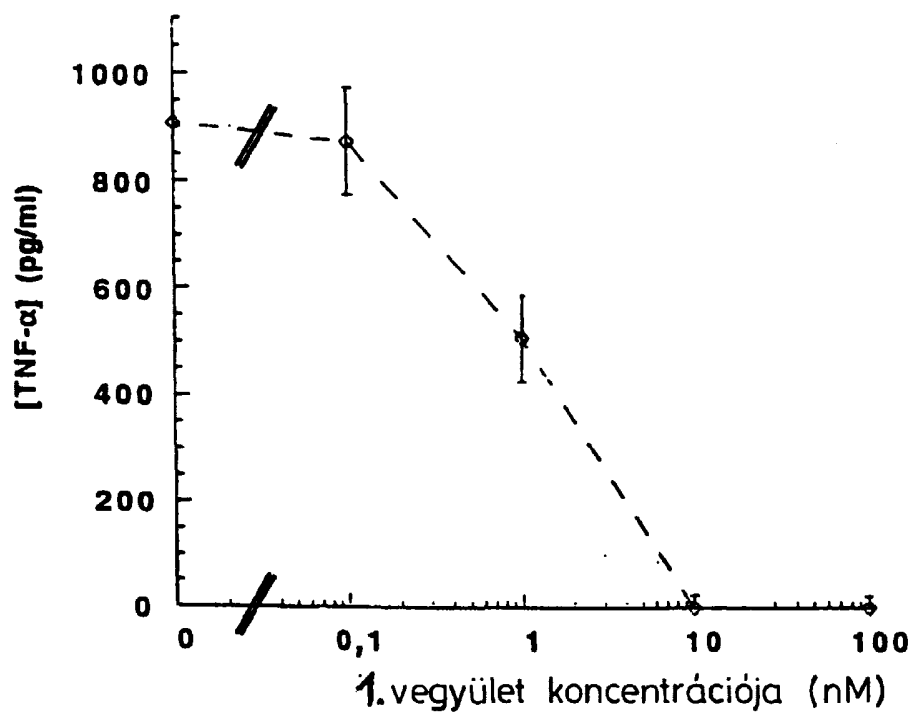


Foszforilezés



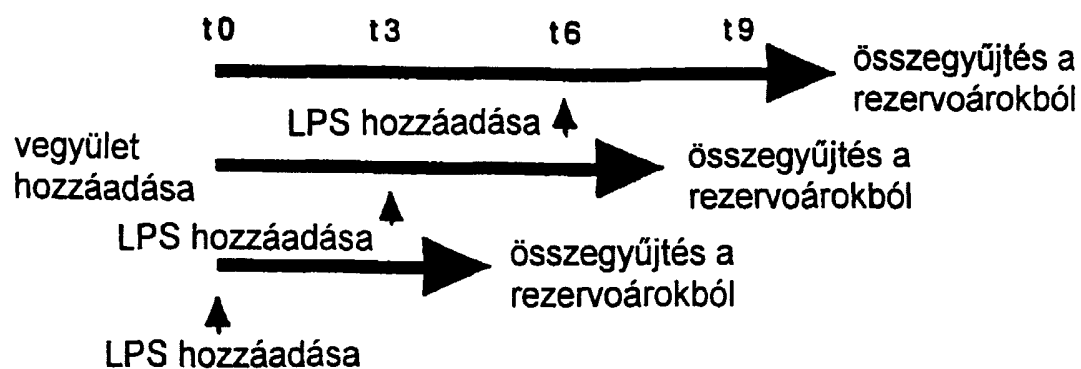
40. reakcióvázlat



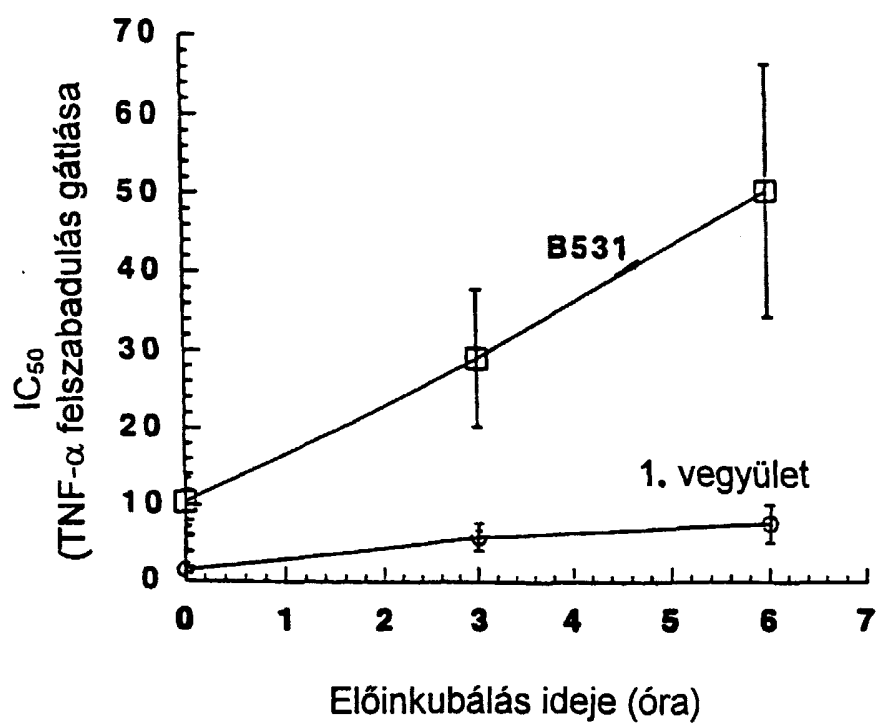


1. ábra

INKUBÁLÁS IDEJE (óra)



2. ábra



3. ábra