



HU000227444B1

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **227 444**(13) **B1****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 01 03111**(22) A bejelentés napja: **1998. 06. 16.**(40) A közzététel napja: **2002. 04. 29.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértéktobben: **2011. 06. 28.**(51) Int. Cl.: **C07D 313/00** (2006.01)**A61K 313/35** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 98/12550

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 9902514

(30) Elsőbbségi adatok:

60/051,951 **1997. 07. 08.** **US****60/067,524** **1997. 12. 04.** **US**

(73) Jogosult(ak):

**Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, New
Jersey (US)**

(72) Feltaláló(k):

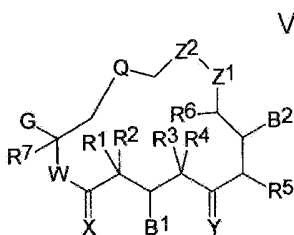
Kim, Soong-Hoon, Lawrenceville, New Jersey (US)**Johnson, James A., Plainsboro, New Jersey (US)****Vite, Gregory D., Titusville, New Jersey (US)****Borzilleri, Robert M., Lawrenceville, New Jersey (US)**

(74) Képviseelő:

**Ráthonyi Zoltán, SBGK Szabadalmi Ügyvivői
Iroda, Budapest**(54) **Epotilonszármazékok, eljárás az előállításukra és alkalmazásuk**

(57) Kivonat

A találmány tárgyát az



általános képletű vegyületek — ahol előnyösen

Q adott esetben szubsztituált oxirándiil- vagy vinilén-csoport;

G adott esetben szubsztituált alkil-, aril-, heterociklilvagy vinil-csoport;

W -NH- csoport;

X -O- vagy két hidrogénatom;

Y -O-; -H, -H; vagy -H és oxigénen vagy nitrogénen át kapcsolódó egy vagy két szubsztituens;

Z¹ és Z² metilén-csoport, vagy legfeljebb egyikük -O-;B¹, B² és az R szubsztituensek különböző alkalmas csoportok —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik és hidrátjaik, szolvátjaik vagy geometriai, optikai és sztereoizomereik, valamint alkalmazásuk és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.

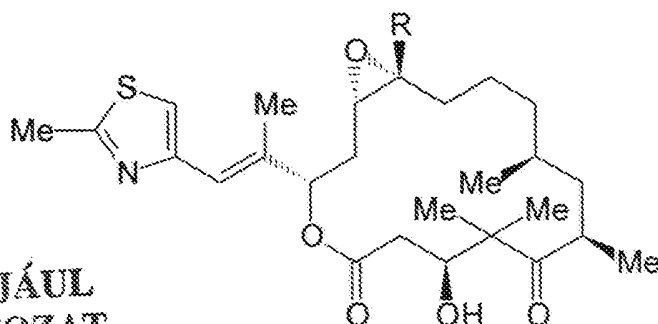
Epotilon-származékok

eljárás az előállítására és
alkalmazására

NYOMDAFÉLDÁNY

A találmány tárgyát epotilon-származékok és az előállításuk-
ra, valamint a szintézisük során köztiterméként hasznosítható
vegyületek előállítására szolgáló eljárások képezik.

Az epotilonok a makrolidok családjába tartozó, a gyógyászat-
ban hasznosítható vegyületek. Megállapították például, hogy az
epotilon A és epotilon B — ezek szerkezete a következő:



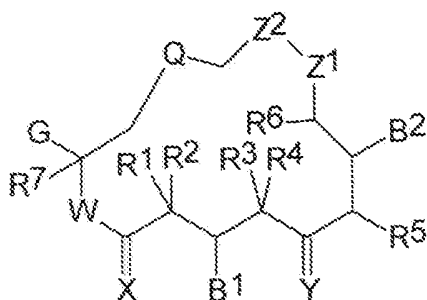
**MEGADÁS ALAPJÁUL
SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT**

(I) epotilon A R = H

(II) epotilon B R = Me

— a taxolhoz hasonlóan mikrotubulus-stabilizáló hatású, ennél
fogva a gyorsan proliferáló sejtekkel, így a daganatsejtekkel
szemben vagy más hiperproliferatív celluláris rendellenességek
esetében citotoxikus aktivitást mutat [lásd Angew. Chem. Int.
Ed. Engl. **1996**, 35, No. 13/14].

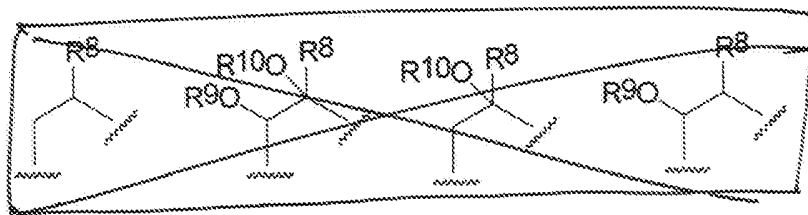
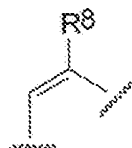
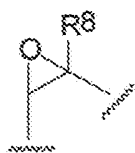
A találmány tárgyát képezik tehát az



(V)

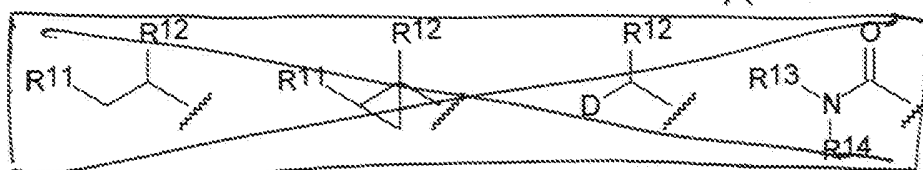
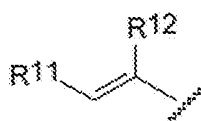
általános képletű vegyületek — amely képletben

Q jelentése az



általános képletű csoportok valamelyike;

G jelentése alkil-, szubsztituált alkil-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aril- vagy heterociklikuscsoport, vagy ~~eg~~ ^{egy}



általános képletű ~~csoportok közül választható~~ csoport;

W jelentése ~~oxigénatom vagy -NH- általános~~ képletű csoport,

X jelentése oxigénatom vagy két hidrogénatom;

Y jelentése oxigénatom, egy hidrogénatom és egy $-OR^{16}$ általános képletű csoport, két $-OR^{17}$ általános képletű csoport, $=NOR^{18}$ általános képletű csoport, egy hidrogénatom és egy NOR^{19} általános képletű csoport, egy hidrogénatom és egy $-NR^{20}R^{21}$ általános képletű csoport, két hidrogénatom vagy egy $=CHR^{22}$ általános képletű csoport; azzal a kiegészítéssel, hogy a két $-OR^{17}$ általános képletű csoport ciklusos ketált képezhet;

^{vagy}
 Z^1 és Z^2 jelentése oxigénatom, metilénecsopotr ~~-NR^{23}~~ általános képletű csoport, ~~kénatom vagy szulfonilcsoport~~; azonban Z^1 és Z^2 közül csak az egyik jelenthet heteroatomot;

B^1 és B^2 jelentése $-OR^{24}$, $-OCOR^{25}$ vagy $-O_2CNR^{26}R^{27}$ általános képletű csoport; és olyan esetben, amikor B^1 hidrogénatom ^{hidrogénatom} és Y egy

hidrogénatomot és egy hidroxicsoporthat jelent, ezek 6-tagú gyűrűs ketált vagy acetált képezhetnek;

~~jelentése $-NE^{28}R^{29}$ vagy $NR^{30}COR^{31}$ általános képletű csoport vagy telített heterociklusos csoport;~~

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{13}, R^{14}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{26}$ és R^{27}

jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil- vagy arilcsoport; és olyan esetben, amikor R^1 és R^2 alkilcsoportot jelent, ezek összekapcsolódhatnak és cikloalkilcsoportot képezhetnek; vagy amikor R^3 és R^4 alkilcsoportot jelent, ezek szintén összekapcsolódhatnak és cikloalkilcsoportot képezhetnek;

$R^9, R^{10}, R^{16}, R^{17}, R^{24}, R^{25}$ és R^{31} jelentése hidrogénatom, alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport;

$R^8, R^{11}, R^{12}, R^{28}, R^{30}, R^{33}$ és R^{34} jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, szubsztituált aril-, cikloalkil- vagy heterociklikus csoport; és

~~R^{15}, R^{23} és R^{29}~~ R^{23} jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, szubsztituált aril-, cikloalkil- vagy heterociklikus csoport, $R^{32}CO-$ vagy $R^{33}SO_2-$ általános képletű csoport,

hidroxi-, alkoxi- vagy szubsztituált alkoxicsoport — *gyógyszerészetileg elfogadható sók és hidrátjaik, szolvátjaik és sóik, szolvátjaik vagy hidrátjaik, kizárva azonban a talált vagy geometriai, optikai vagy sztereoizomereik.*

~~mágy szelinti vegyületek közül azokat az (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében~~

~~W és X jelentése oxigénatom; és~~

~~R^1, R^2 és R^7 jelentése hidrogénatom; és~~

~~R^3, R^4 és R^6 jelentése metilcsoport; és~~

~~R^8 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; és~~

~~2¹ és 2² jelentése metilencsoport; és
 G jelentése 1-metil-2-(szubsztituált-tiazolil-4-il)-vinil-csoport; és
 O jelentése azonos a fent megadottakkal.~~

Az itt következő részben ismertetjük azokat a különböző meghatározásokat és szakkifejezéseket, amelyeket a találmány leírásához használunk. A szimbólumok jelentései, hacsak valamely speciális eset kapcsán az adott helyen más meghatározást nem adunk meg, a leírás teljes terjedelmére vonatkozóan érvényesek, akár magában álló, akár nagyobb csoportok részét képező csoportokról van szó.

Az alkilcsoport megnevezés egyenes vagy elágazó láncú, szubsztituálatlan, 1-20, előnyösen 1-7 szénatomos alkilcsoportokra vonatkozik. A rövid szénláncú alkilcsoportok 1-4 szénatomos, szubsztituálatlan alkilcsoportok.

Szubsztituált alkilcsoport alatt olyan alkilcsoportokat értünk, amelyekben például 1-4 hidrogénatom helyét foglalja el valamilyen szubsztituens, és ezek a következők a következők közül kerülnek ki: halogénatom, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, hidroxil-, alkoxi-, cikloalkil-oxi-, heterociklil-oxi-, oxo-, alkanoil-, aril-oxi-, alkanoil-oxi-, amino-, alkil-amino-, aril-amino-, aralkil-amino-, cikloalkil-amino-, heterociklil-amino-, alkil- aril- vagy aralkilcsoportokkal diszubsztituált amino-, alkanoil-amino-, aroil-amino-, (aril-alkanoil)-amino-, szubsztituált alkanoil-amino-, szubsztituált aril-amino-, szubsztituált (aril-alkanoil)-amino-, merkaptó-, alkil-tio-, aril-tio-, aralkil-tio-, cikloalkil-tio-, heterociklil-tio-, alkil-szulfonil-, aril-

-szulfinil-, aralkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, aralkil-szulfonil-, szulfamoil-, szubsztituált szulfamoil-, nitro-, ciano-, karboxi-, karbamoil-, szubsztituált karbamoil-, például N-alkil-, N-aril- vagy N-aralkil-karbamoil-, alkil-, aril- vagy aralkilcsoportokkal N,N-diszubsztituált karbamoil-, alkoxi-karbonil-, aril-, szubsztituált aril-, guanidino- és heterociklil-, így indolil-, imidazolil-, furil-, tienil-, tiazolil-, pirrolidinil-, piridil- és pirimidinilcsoport vagy ezekhez hasonló. Ahol azt jeleztük, hogy a szubsztituens maga is szubsztituált, ott a további szubsztituens halogénatom, alkil-, alkoxi-, aril- vagy aralkilcsoport.

A halogénatom kifejezés fluor-, klór-, bróm vagy jódatomot egyaránt jelenthet.

Az arilcsoport meghatározás értelmezésünk szerint mono- vagy biciklusos aromás szénhidrogéncsoportot jelent, amelyben a gyűrűtag szénatomok száma 6-12. Például ilyen csoport a fenil-, naftil-, bifenilil- és difenilcsoport, és ezek mindegyike lehet szubsztituált.

Az aralkilcsoport olyan arilcsoport, amely közvetlenül egy alkilcsoportéhoz kapcsolódik, ilyen például a benzilcsoport.

A szubsztituált arilcsoport például 1-4 szubsztituenst hordozó arilcsoport, amelynek a szubsztituensei alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport, halogénatom, trifluor-metoxi-, trifluor-metil-, hidroxi-, alkoxi-, cikloalkil-oxi-, heterociklil-oxi-, alkanoil-, alkanoil-oxi-, aminos-, alkil-aminos-, aralkil-aminos-, cikloalkil-aminos-, heterociklil-aminos-, dialkil-aminos-, alkanoil-aminos-, merkapto-, alkil-tio-, cikloalkil-tio-, heterociklil-

-tio-, ureido-, nitro-, ciano-, karboxi-, karboxi-alkil-, karbamoil-, alkoxi-karbonil-, alkil-szulfinil-, aril-szulfinil-, alkil-szulfonil-, szulfamoil- és aril-oxi-csoport vagy hasonlóak közül kerülhetnek ki. A szubsztituensek maguk is halogénatommal, hidroxil-, alkil-, alkoxi-, aril-, szubsztituált aril-, szubsztituált alkil- vagy aralkilcsoporttal tovább szubsztituáltak lehetnek.

A cikloalkilcsoport megnevezés alatt adott esetben szubsztituált, telített, előnyösen 1-3 gyűrűből — ezekhez kondenzált formában még egy 3-7 szénatomos telítetlen karbociklus is kapcsolódhat — és gyűrűnként 3-7 szénatomból álló szénhidrogén-gyűrűrendszerből származtatható csoportot értünk. Példaként ezekre megnevezhetjük többek között a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, ciklodecil-, ciklododecil- és adamantilcsoportot. A szubsztituált csoportok például egy vagy több alkilcsoportot, valamint egy vagy több, az alkilcsoport szubsztituenseiként felsorolt csoportot hordozhatnak.

A heterociklilcsoport vagy heterociklusos csoport kifejezések olyan, adott esetben szubsztituált, teljesen telített vagy telítetlen, aromás vagy nemaromás, például 4-7-tagú monociklusos, 7-11-tagú biciklusos vagy 10-15-tagú triciklusos gyűrűrendszerekből származtatható csoportokra vonatkoznak, amelyekben mindenképpen megtalálható egy olyan gyűrű, amely legalább egy heteroatomot és legalább egy szénatomot tartalmaz. A heterociklusos csoport minden egyes heteroatomot tartalmazó gyűrűje a nitrogén-, oxigén- és kénatomok közül választható 1, 2 vagy 3 heteroatomot foglalhat magában, de lehet a nitrogén- és kénatom

adott esetben oxidált formában, a nitrogénatom pedig még kvaternerezett formában is jelen a molekulában. A heterociklusos csoport bármely heteroatomjával vagy szénatomjával kapcsolódhat a molekula többi részéhez.

A fenti definíció szerinti monociklusos heterociklusilcsoportok például a következők: pirrolidinil-, pirrolil-, indolil-, pirazolil-, oxetanil-, pirazolinil-, imidazolil-, imidazolinil-, imidazolidinil-, oxazolil-, oxazolidinil-, izoxazolinil-, izoxazolil-, tiazolil-, tiadiazolil-, tiazolidinil-, izotiazolil-, izotiazolidinil-, furil-, tetrahydrofuranil-, tienil-, oxadiazolil-, piperidinil-, piperazinil-, 2-oxo-piperazinil-, 2-oxo-piperidinil-, 2-oxo-pirrolidinil-, 2-oxo-azepinil-, azepinil-, 4-oxo-piperidinil-, piridil-, N-oxido-piridil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-, tetrahidropiranil-, tetrahidrotiopiranil-, 1,1-dioxo-tetrahidrotiopiranil-, morfolinil-, tiomorfolinil-, 1-oxo-tiomorfolinil-, 1,1-dioxo-tiomorfolinil-, 1,3-dioxolanil-, 1,1-dioxo-tetrahidrotienil-, dioxanil-, izotiazolidinil-, tietanil-, tiiranil-, triazinil- vagy triazolilcsoport és hasonló.

A biciklusos heterociklusilcsoportokra példaként szolgálhatnak többek között a következők: benzo-tiazolil-, benzo-oxazolil-, benzo-tiofenil-, kinuklidinil-, kinolil-, N-oxido-kinolil-, tetrahydroizokinolinil-, izokinolil-, benzimidazolil-, benzo-piranil-, indolizinil-, benzo-furanil-, kromanil-, kumarinil-, cinnolinil-, kinoxalinil-, indazolil-, pirrolo-piridinil-, furo-piridinil-, így furo[2,3-c]piridinil-, furo[3,1-b]piridinil- vagy furo[2,3-b]piridinil-, dihydroizoindolil-, benzizotiazolil-, benzi-

zoxazolil-, benzo-diazinil-, benzo-furazanil-, benzo-tiopiranil-, benzo-triazolil-, benzo-pirazolil-, dihidro-benzo-furil-, dihidro-benzo-tienil-, dihidro-benzo-tiopiranil-, dihidro-1,1-dioxo-benzo-tiopiranil-, dihidro-benzo-píranil-, indolinil-, izokromanil-, izoindolil-, naftiridinil-, ftalazinil-, piperonil-, purinil-, pirido-piridinil-, kinazolinil-, tetrahidrokinolil-, tieno-furanil-, tieno-piridinil- vagy tieno-tiofenil-csoport és hasonló.

A szubsztituált csoportok például egy vagy több, az előzőekben meghatározott alkilcsoportot, valamint egy vagy több, az alkilcsoport szubsztituenseiként felsorolt csoportot hordozhatnak, de beleértendők a kisebb heterociklusos csoportok is, például az epoxidok és az aziridinek.

A heteroatomok közé tartozik az oxigén-, a kén- és a nitrogénatom.

Az (V) általános képletű vegyületek alkálifémekkel, így nátriummal, káliummal és lítiummal, alkáliföldfémekkel, például kalciummal és magnéziummal, továbbá szerves bázisokkal, így diciklohexil-aminnal, tributil-aminnal, piridinnel és aminosavakkal, például argininnel, lizinnel és hasonlókkal sokat képezhetnek. Ezeket a sókat úgy kaphatjuk meg, hogy az (V) általános képletű vegyületek karboxicsoportjainak — ha tartalmazznak karboxicsoportot — a protonjait kicseréljük a kívánt ionra. Általában olyan reakcióközeget alkalmazunk, amelyből a só kiválik, vagy ha vizes oldatban hajtjuk végre a sóképzést, az oldatot utána bepároljuk. Más sókat a szakterület művelői előtt jól ismert eljárásokkal állíthatunk elő.

Az (V) általános képletű vegyületek sókat képeznek különböző szerves és szervetlen savakkal. Így sókat képezhetnek többek között hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, metánszulfonsavval, hidroxietánszulfonsavval, kénsavval, ecetsavval, trifluor-acetsavval, maleinsavval, benzolszulfonsavval, toluolszulfonsavval és más savakkal, például létezhetnek nitrátok, foszfátok, borátok, tartarátok, citrátok, szukcinátok, benzoátok, aszkorbátok, szalicilátok és hasonló formájában. Ezeket a sókat úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő (V) általános képletű vegyületet a kiválasztott sav egy ekvivalensnyi mennyiségével reagáltatjuk. A reagáltatást vagy olyan közegben végezzük, amelyből a só kiválik, vagy vizes közegben képezzük meg a savat, és az oldatot azután bepároljuk.

Az (V) általános képletű vegyületek a fentiekén kívül még ikerionos formában, úgynevezett belső só formájában is létezhetnek.

Az (V) általános képletű vegyületeknek lehetnek azonfelül úgynevezett "prodrug" származékai is. Bármely vegyület, amely in vivo körülmények között biológiailag aktív hatóanyaggá — itt egy (V) általános képletű vegyületté — alakul át, prodrug-származéknak tekintendő, és a találmány oltalmi körébe tartozik.

Az (V) általános képletű vegyületek létezhetnek például karbonsavészterekként. Karbonsavésztereket minden nehézség nélkül előállíthatunk azokból találmány szerinti vegyületekből, amelyeknél a gyűrűrendszer valamely részén karboxicsoport található.

A prodrug-származékok különböző formái jól ismertek a szakirodalomban, itt csupán a példa kedvéért közlünk néhány irodalmi

hivatkozást:

a) Design of Prodrugs, szerkesztő: H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); és Methods in Enzimology, Vol. 42, p. 309-396, szerkesztő: K. Widder et al. (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, szerkesztő: Krosgard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, H Bundgaard: "Design and Application of Prodrugs", p. 113-191 (1991);

c) H. Bundgaard: Advanced Drug Delivery Reviews **8**, 1-38 (1992);

d) H. Bundgaard et al.: Journal of Pharmaceutical Sciences **77**, 285 (1998); és

e) N. Kakeya et al.: Chem. Phar. Bull. **32**, 692 (1984).

Nyilván nem szorul külön magyarázatra, hogy az (V) általános képletű vegyületek szolvátjai, például hidrátjai szintén beletartoznak a találmány oltalmi körébe. Az eljárások, amelyekkel a szolvátokat előállíthatjuk, a szakterület művelői előtt általánosan ismertek.

Az (V) általános képletű vegyületek mikrotubulus-stabilizáló hatóanyagok, ennél fogva a rák különböző formái és más abnormális proliferatív betegségek kezelésére használhatók. Anélkül, hogy ezekre korlátoznánk, a találmány szerinti vegyületek például a következő betegségek esetében hasznosíthatók:

karcinómák, így a hólyag, emlő, vastagbél, vese, máj, tüdő, petefészek, hasnyálmirigy, gyomor, méh, pajzsmirigy és a bőr rákos elváltozásai, beleértve a pikkelyesesjtes karcinómát;

limfoid eredetű hematopoietikus tumorok, így leukémia, akut limfocitás leukémia, akut limfoblasztos leukémia, B-sejtes

lymphoma, T-sejtes lymphoma, Hodgkin-lymphoma, nem-Hodgkin-lymphoma, tüskéssejtes lymphoma és Burkitt-lymphoma;

mieloid eredetű hematopoietikus tumorok, így akut és krónikus mielogén leukémiák és promielocitás leukémia;

mesenchymalis eredetű tumorok, így fibrosarcoma és rhabdomyosarcoma;

más tumorok, így melanoma, seminoma, teratocarcinoma, neuroblastoma és glioma;

a központi és perifériás idegrendszer daganatai, így astrocytoma, neuroblastoma, glioma és schwannomák;

mesenchymalis eredetű tumorok, így fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma és osteosarcoma; és

más tumorok, így melanoma, xenoderma pigmentosum, keratoacantoma, seminoma, follikuláris pajzsmirigyrák és teratocarcinoma.

Az (V) általános képletű vegyületek gátolhatják a tumorok vaszkularizációját, és ezáltal is hatást gyakorolhatnak az abnormális sejtproliferációra. Az (V) általános képletű vegyületek érképződést gátló tulajdonságuk folytán a retinális vaszkularizációval kapcsolatos vakság bizonyos formái, az arthritis, különösen a gyulladásos arthritis, a sclerosis multiplex, a restenosis és a pszoriázis kezelésére szintén alkalmasak lehetnek.

Az (V) általános képletű vegyületek indukálhatják vagy gátolhatják az apoptózist, a fiziológiás sejthalál folyamatát, amelynek a normális fejlődésben és a homeosztázis fenntartásában kritikus szerepe van. Az önmésztyódési folyamat megváltozása egy sor humán betegség patogeneziséhez hozzájárul. Az (V) általános

képletű vegyületek ezért az apoptózis modulátoraiként különféle, az apoptózis aberrációjával összefüggésbe hozható humán betegségek, például a rák, és különösen, de nem kizárólag a follikuláris lymphomák, a p53 mutációival kapcsolatos karcinomák, a hormon-dependens tumorok, így a mellrák, prosztatarák és méhrák; az úgynevezett rák-megelőző elváltozások, így az öröklődő adenomatoid polyposis; a vírusfertőzések, például — a korlátozás szándéka nélkül — herpeszvírus, poxvírus, Epstein-Barr-vírus, Sindbis vírus és adenovírus okozta fertőzések; autoimmun betegségek, így — anélkül, hogy ezekre korlátoznánk — szisztémás lupus erythematosus, immun eredetű glomerulonephritis, reumatoid arthritis, pszoriázis, gyulladásos bélbetegségek és autoimmun diabetes mellitus; neurodegeneratív rendellenességek, így első sorban, de nem kizárólag Alzheimer-kór, AIDS-szel összefüggő demencia, Parkinson-betegség, amiotrófiás laterál szklerózis, retinitis pigmentosa, a gerincizomzat atrofíája és kisagyi degeneráció; AIDS, mielodiszpláziás szindróma, apláziás anémia, isémiás károsodással összefüggő koszorúértrombózisok, stroke és reperfüziós károsodás, aritmia, ateroszklerózis, toxinok vagy alkohol okozta májbetegségek, hematológiai betegségek, így — anélkül, hogy ezekre korlátoznánk — krónikus és apláziás vérszegénység, a csontváz-izom rendszer degeneratív elváltozásai, a korlátozás szándéka nélkül például osteoporosis és arthritis, továbbá aszpirin-szenzitív rhinosinusitis, cisztás fibrózis, sclerosis multiplex, vesebántalmak és rák okozta fájdalom kezelésében hasznosíthatók.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók azonfelül is-

mert rákellenes és citotoxikus hatóanyagokkal kombinációban, vagy bizonyos kezelések, például besugárzás kiegészítőjeként. Olyan esetben, amikor a kombinált gyógyszerkészítmény rögzített adagokat tartalmaz mindkét hatóanyagból, a találmány szerinti vegyület dózisa az itt később megadott tartományba esnek, a másik hatóanyagot pedig az egyébként szokásos és jóváhagyott dózisszinten alkalmazzuk. Ha a kombinált gyógyszerkészítmény formulálása valamilyen okból nehézségbe ütközik, az (V) általános képletű vegyületeket úgy is kombinálhatjuk ismert rákellenes vagy citotoxikus hatóanyagokkal és kezelésekkel, hogy ezek alkalmazása követi egymást. Különösen előnyös citotoxikus hatóanyag-kombinációt eredményez, ha a második hatóanyag a sejtciklusnak nem ugyanabban a fázisában fejti ki a hatását, mint az (V) általános képletű vegyületek, hanem például az S fázisra hatnak, míg az (V) általános képletű vegyületek a G₂ és M fázisban végbemenő folyamatokat befolyásolják.

A második hatóanyagot például a következő körből választhatjuk: timidilát szintetáz inhibitorok, a DNS-en keresztbekötéseket létesítő anyagok, topoizomeráz I és II gátlók, DNS-alkilező szerek, ribonukleozid reduktáz inhibitorok, citotoxikus faktorok, például TNF-alfa, és növekedési faktor inhibitorok, például her2-receptor monoklonális antitestek (Mab's).

A találmány szerinti vegyületek létezhetnek többszörös optikai és geometriai izomerekként, valamint sztereoizomerekként. A találmány természetesen felöleli az összes ilyen izomert és ezek elegyeit is.

A találmány szerinti vegyületeket gyógyszerészeti hordozók-

kal, hígítószerekkel és/vagy egyéb segédanyagokkal kombinálva orálisan, intravénásan vagy a bőr alá fecskendezve beadható gyógyszerkészítményekké formulálhatjuk. A gyógyszerkészítmények előállítása a klasszikus eljárásokkal történhet, az alkalmazás módjának megfelelő szilárd vagy folyékony hordozók, hígítószeres és/vagy egyéb adalékok felhasználásával. Orálisan a vegyületeket tabletta, kapszula, granulátum, por vagy hasonló készítmények formájában adhatjuk be a páciensnek. A hatóanyagokat a testtömegre számítva napi 0,05 és 200 mg/kg közötti dózisban kaphatják a betegek, előnyösen azonban a beadott napi dózis kisebb, mint 100 mg/kg, és ezt 2-4 részre osztva adagoljuk.

Különösen előnyösek azok az (V) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

Q jelentése



általános képletű csoport;

X jelentése oxigénatom;

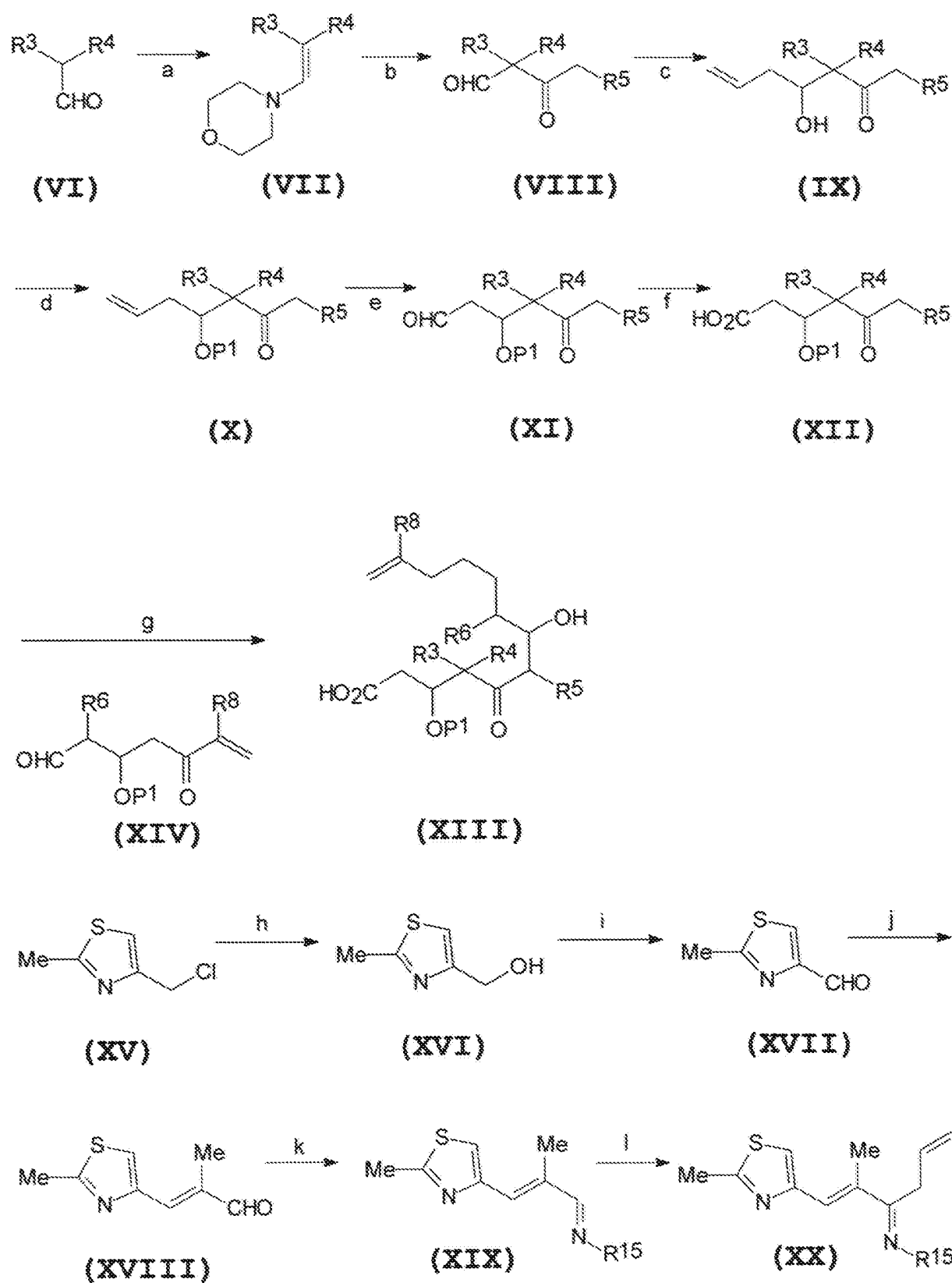
Y jelentése oxigénatom;

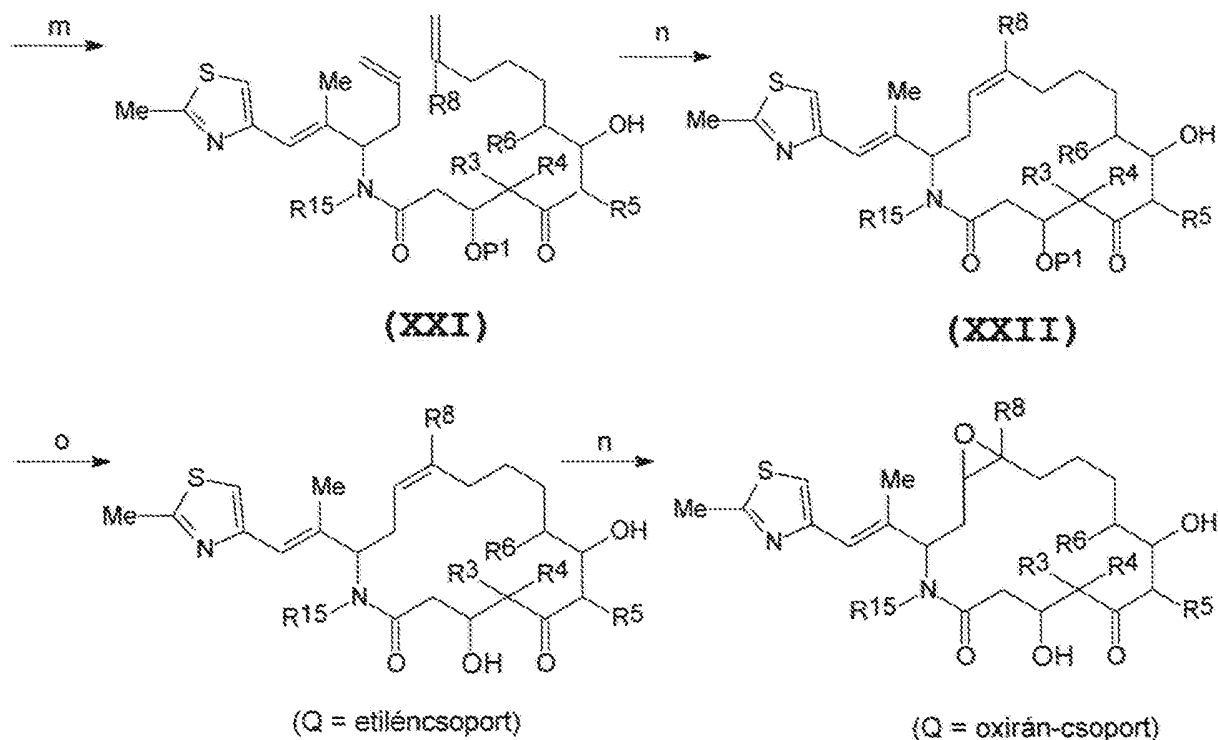
Z¹ és Z² jelentése metilénecsoport; és

W jelentése ~~NH²~~ ^{NH} általános képletű csoport.

Az (V) általános képletű vegyületek előállítását az itt következő részben reakcióvázlatok segítségével szemléltetjük. A reakcióvázlatokban R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸ és R¹⁵ jelentése a korábban megadottakkal azonos, és P¹ jelentése hidroxil-védőcsoport.

1. reakcióvázlat



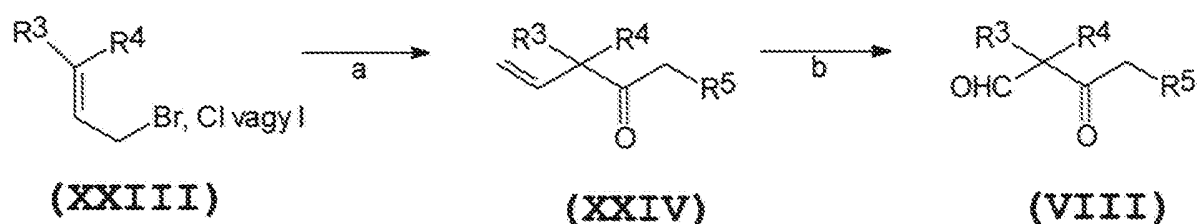


Azokat az (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében W jelentése $-NR^{15}$ általános képletű csoport, és X oxigén-atomot jelent, az 1. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő. A (XII) általános képletű vegyületek, amelyek képletében P^1 jelentése valamilyen hidroxí-védőcsoport, például (terc-butil)-dimetil-szilil-csoport, ismert eljárásokkal [lásd K.C. Nicolaou et al.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **36**, 166-168 (1997)] előállíthatók egy (VI) általános képletű vegyületből. Egy (XII) és egy (XIV) általános képletű vegyület aldol-reakciója a megfelelő (XIII) általános képletű vegyületet eredményezi. A (XIV) általános képletű vegyületek ugyancsak ismert eljárásokkal [lásd D. Schinzer et al.: *Eur. Chem. Chron.* **1**, 7-10 (1996)] állíthatók elő. A (XVIII) képletű aldehidet vagy az 1. reakcióvázlat által szemléltetett módon, vagy a szakirodalomban közölt [lásd R.E. Taylor et al.: *Tetrahedron Lett.* **38**, 2061-2064 (1997)] ismert eljárásokkal a (XV) képletű vegyületből állíthatjuk elő. A (XVIII) képletű vegyületet dehidratáló kö-

rülmények között, például katalitikus mennyiségű p-toluolszulfonsav jelenlétében egy aminnal reagáltatva, és a vizet azeotrop desztillációval eltávolítva, a megfelelő (XIX) általános képletű vegyületet kapjuk. A (XX) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XIX) általános képletű vegyületet, például allil-magnézium-bromiddal reagáltatva, allilezünk. Egy (XIII) és egy (XX) általános képletű vegyület összekapcsolása — ezt a szokásos módon, valamilyen savamid-kapcsolóreagens, így diciklohexil-karbodiimid (DCC), [(benzo-triazol-1-il)-oxi]-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-[hexafluoro-foszfát] (BOP), 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid (EDC) és 1-hidroxi-benzo-triazol (HOBT) vagy bróm-tri(pirrolidin-1-il)-foszfónium-[hexafluoro-foszfát] (PyBOP) jelenlétében végezhetjük — a megfelelő (XXI) általános képletű vegyületet eredményezi. A (XXI) általános képletű vegyületekből vagy Grubbs-katalizátor [$\text{RuCl}_2(=\text{CHPh})(\text{PCy}_3)_2$; lásd R.H. Grubbs et al.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34**, 2039 (1995)] vagy Schrock-katalizátor [lásd R.R. Schrock et al.: *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 3875 (1990)] jelenlétében, gyűrűzáródással keletkeznek a (XXII) általános képletű vegyületek. A kapott (XXI) általános képletű vegyületből a védőcsoportot eltávolítva — ha P^i (terc-butil)-dimetil-szilil-csoportot jelent, ez történhet acetonitrilben hidrogén-fluoriddal vagy tetrahidrofuránban tetrabutil-ammónium-fluoriddal — egy olyan (V) általános képletű vegyületet kapunk, amelynek a képletében Q jelentése etiléncsoport, W jelentése $-\text{NR}^{15}$ általános képletű csoport, X jelentése oxigénatom, az R^3 , R^4 , R^5 és R^6 szimbólumok pedig az előzőekben megadottakat jelentik. Egy ilyen (V) általános képletű vegyület — a képletben Q

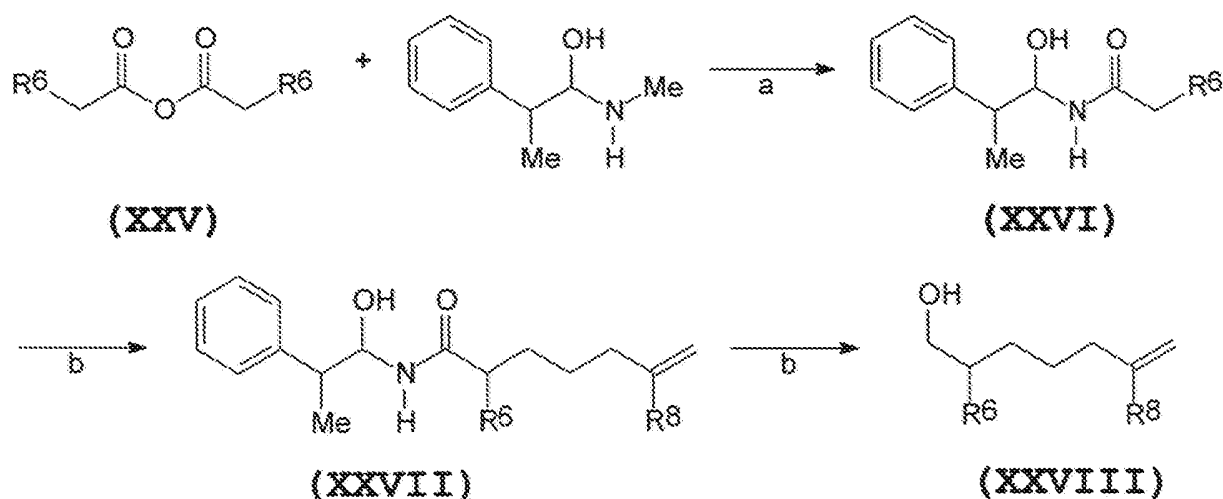
jelentése etilénecsoprt — regioszelektív epoxidációja dimetildioxiránnal a megfelelő (V) általános képletű vegyületet eredményezi, amelynek a képletében Q jelentése oxirán-diil-csoport, W jelentése $-NR^{15}-$ általános képletű csoport, X jelentése oxigénatom, R^3 , R^4 , R^5 és R^{15} pedig a korábban megadott jelentésűek.

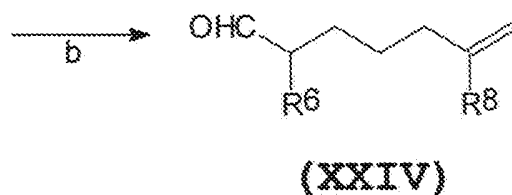
2. reakcióvázlat



Egy másik eljárásváltozatot — ezt mutatja a 2. reakcióvázlat — követve, a (VIII) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy először egy (XXIII) általános képletű vegyületet fémmagnéziummal és egy R^5CH_2COCl általános képletű savkloriddal reagáltva egy (XXIV) általános képletű vegyületet állítunk elő [lásd például C. Heathcock et al.: J. Org. Chem. **55**, 1114-1117 (1990)], majd a kapott terméket ozonolízissel egy (VIII) általános képletű vegyületté oxidáljuk.

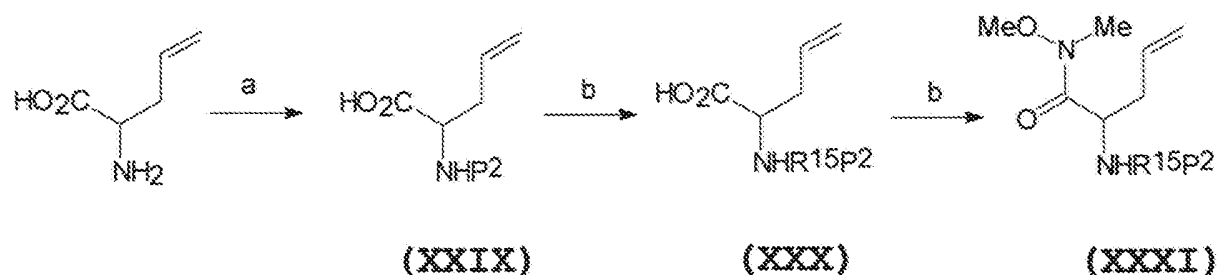
3. reakcióvázlat

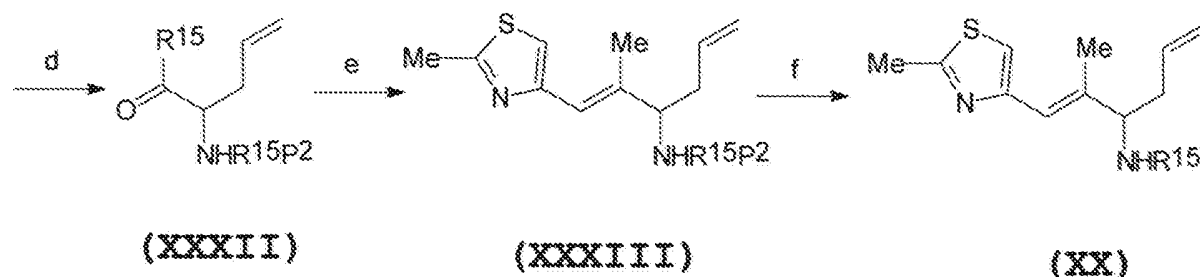




A (XIV) általános képletű vegyületek előállítására mutat be egy eljárásváltozatot a 3. reakcióvázlat. Eszerint egy (XXV) általános képletű vegyületet pszeudoefedrinnel reagáltatva, a megfelelő (XXVI) általános képletű vegyületet kapjuk. A (XXVII) általános képletű vegyületeket egy (XXVI) általános képletű vegyületből úgy állíthatjuk elő, hogy azt Meyers és munkatársai eljárását követve [lásd A. Meyers et al.: J. Am. Chem. Soc. **116**, 9361-9362 (1994)] valamilyen pentenil-halogeniddel, például 5-bróm-penténnel reagáltatjuk. A (XXVII) általános képletű vegyületek redukciója megfelelő redukálószerrel, például lítium-[trihidrido-pirrolidinil-borát]-tal egy (XXVIII) általános képletű vegyületet eredményez, amelynek az oxidációjával — oxidálószerként például piridinium-(klór-kromát)-ot használhatunk — kapjuk a várt (XIV) általános képletű vegyületet. A (XXVII) általános képletű vegyületekből közvetlenül is előállíthatjuk a (XIV) általános képletű vegyületeket, ha a redukciót például lítium-[triethoxi-hidrido-aluminát]-tal végezzük.

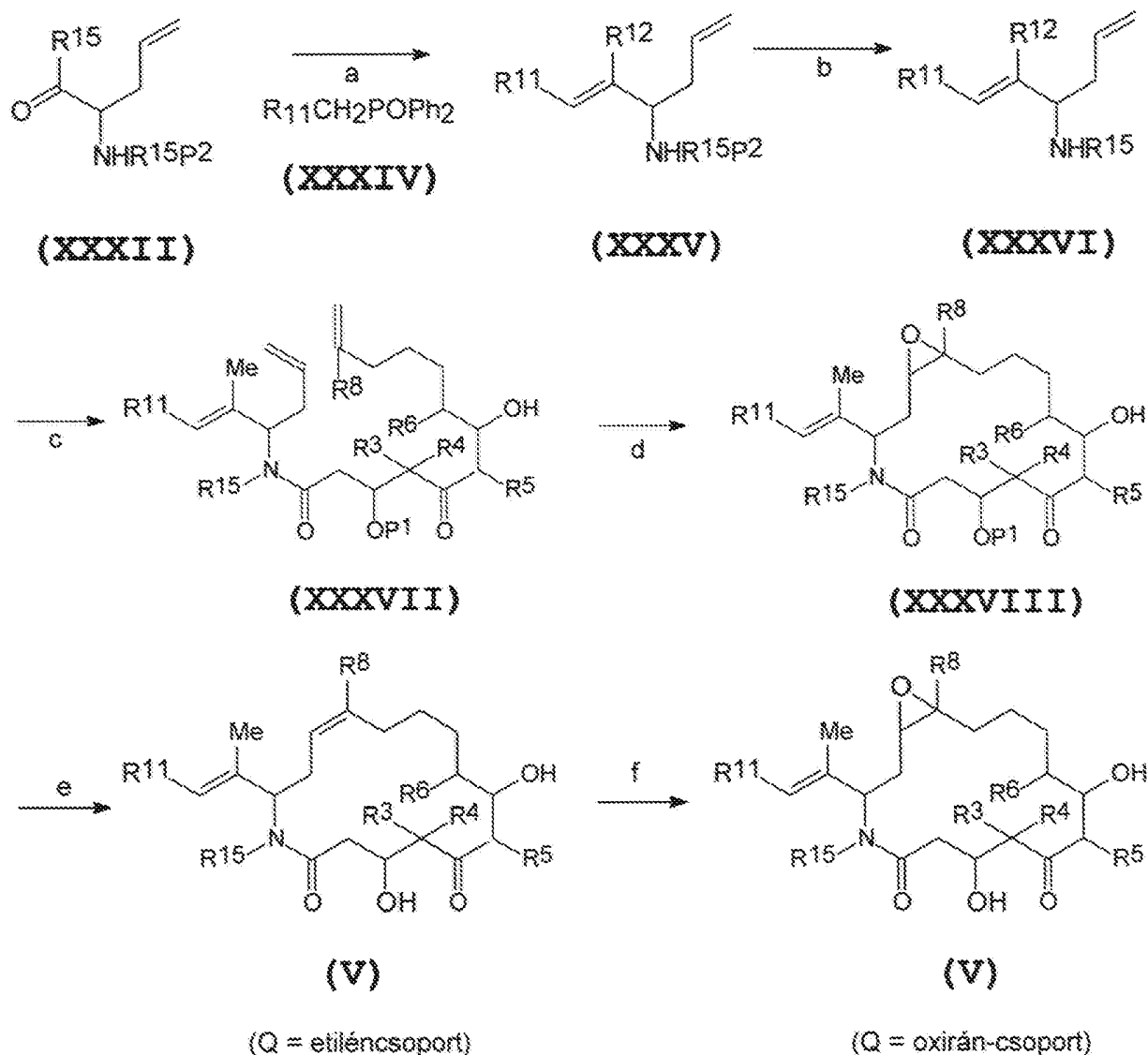
4. reakcióvázlat





Amint azt a 4. reakcióvázlat szemlélteti, a (XX) általános képletű vegyületeket allil-glicinből kiindulva is előállíthatjuk. Allil-glicinből először a szerves preparatív kémiában jól ismert módon egy (XXIX) általános képletű N-védett származékot — a képletben P² megfelelő védőcsoportot, például (terc-butoxi)-karbonil-csoportot jelent — állítunk elő. Olyan esetben, amikor R^{2a} hidrogénatomtól eltérő jelentésű, a kapott (XXIX) általános képletű vegyületet bázis, például nátrium-hidrid jelenlétében, a megfelelő alkil-halogeniddal egy (XXX) általános képletű vegyületté alkilezzük. A (XXX) általános képletű vegyületet a szokásos kapcsolóreagensek valamelyike, például 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid és 1-hidroxibenzotriazol jelenlétében N,O-dimetil-hidroxil-aminnal reagáltatva, a megfelelő (XXXI) általános képletű hidroxamátot kapjuk, amelyet egy fémorganikus reagenssel, például alkil- vagy aril-magnézium-jodiddal reagáltatva alakíthatunk át egy (XXXII) általános képletű vegyületté. A (XXXII) általános képletű vegyület Wittig-olefinezése — a Wittig-reagenst az S.E. Danishefsky és munkatársai által [lásd J. Org. Chem. **61**, 7998-7999 (1996)] leírtak szerint állítjuk elő — egy (XXXIII) általános képletű vegyületet eredményez, amelyből a védőcsoportot a szintetikus kémia ismert eljárásai valamelyikével eltávolítva, a várt (XX) általános képletű vegyületet kapjuk.

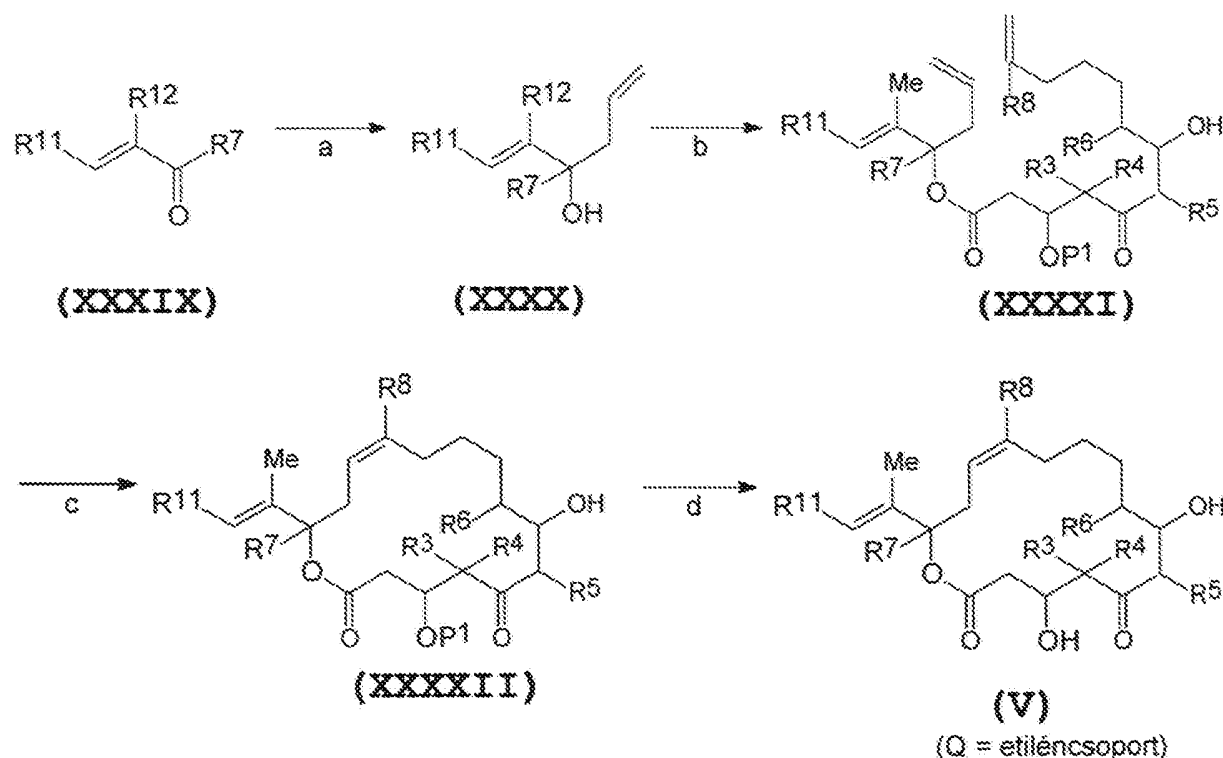
5. reakcióvázlat

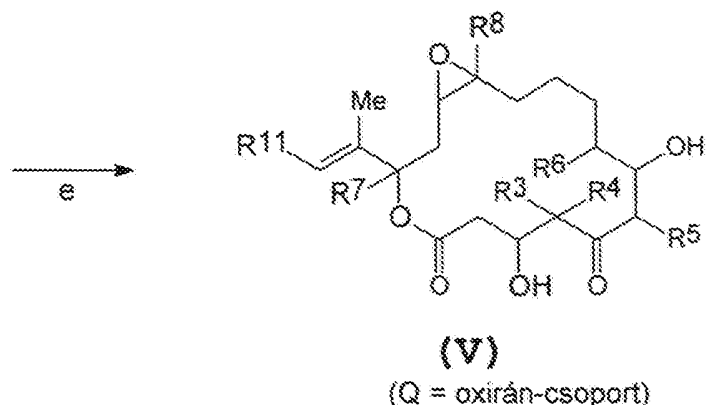


Az (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében W jelentése $-NR^{15}-$ általános képletű csoport, X jelentése oxigénatom, és G jelentése 1,2-diszubsztituált olefinből származtatható csoport, az 5. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő. Egy (XXXII) általános képletű vegyület Wittig-olefinezése — a (XXXIV) általános képletű vegyületeket a szerves szintetikus kémia ismert eljárásait követve állíthatjuk elő — egy (XXXV) általános képletű vegyületet eredményez, amelynek az amin-védőcsoportját ismert módon eltávolíthatjuk, és így megkapjuk a

megfelelő (XXXVI) általános képletű vegyületet. A kapott (XXXVI) általános képletű vegyületet a szokásos módon, valamilyen kapcsolóreagens, például 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid és 1-hidroxibenzotriazol jelenlétében összekapcsolhatjuk egy (XIII) általános képletű vegyülettel, majd az így keletkezett (XXXVII) általános képletű vegyületet az 1. reakcióvázlat tárgyalásánál, a (XXII) általános képletű vegyületek előállításával kapcsolatban ismertetett eljárást követve, átalakítjuk egy (XXXVIII) általános képletű vegyületté. A (XXXVIII) általános képletű vegyületekből az 1. reakcióvázlat o és p lépéseinek megfelelően eljárva állítjuk elő az (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében W jelentése -NR^{15} - általános képletű csoport, X jelentése oxigénatom, és G jelentése 1,2-diszubsztituált olefinből származtatható csoport.

6. reakcióvázlat

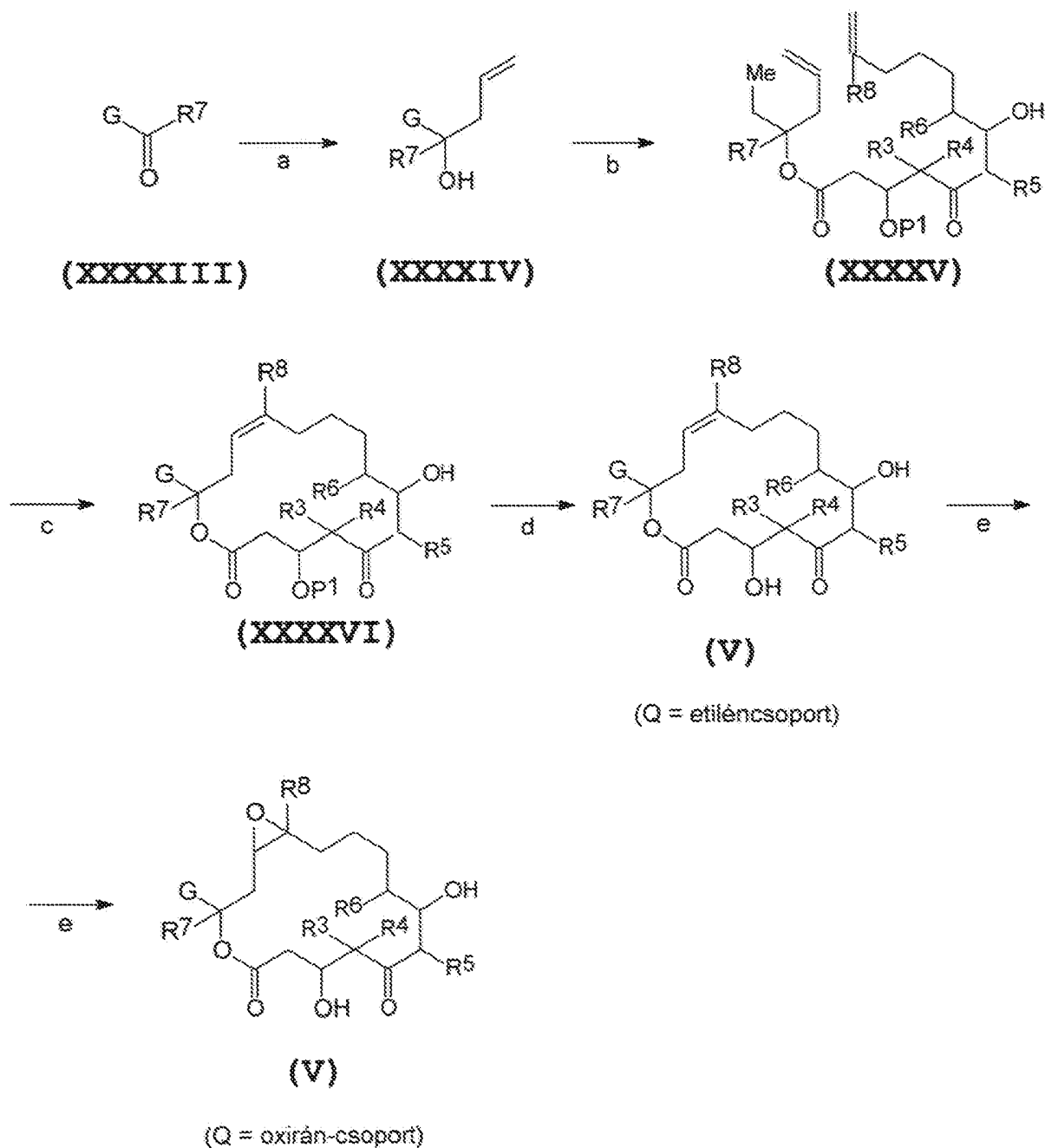




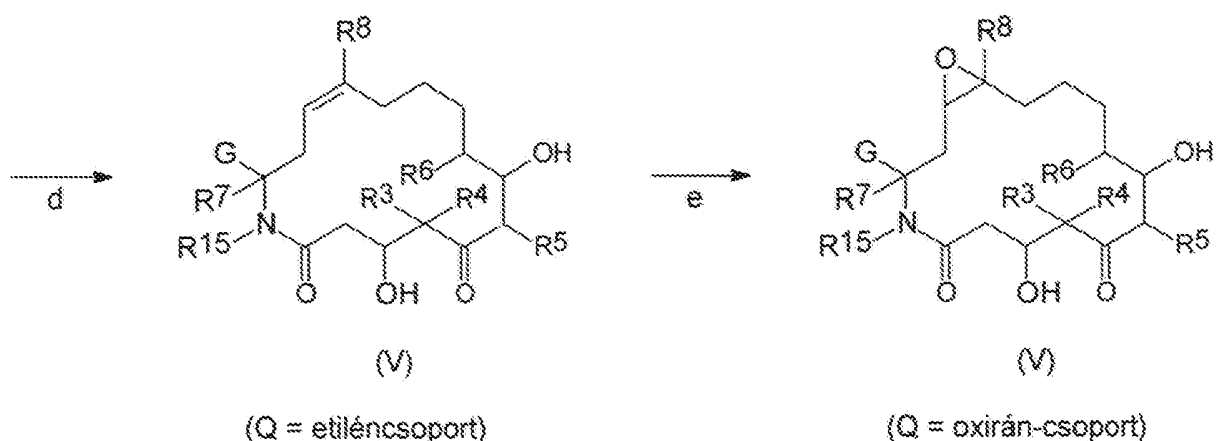
Azokat az (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében W és X jelentése oxigénatom, és G jelentése 1,2-diszubsztituált olefinből származtatható csoport, a 6. reakcióvázlat által szemléltetett módon állíthatjuk elő. Egy (XXXIX) általános képletű vegyület reagáltatása valamilyen allilezőszerrel, például allil-magnézium-bromiddal, a megfelelő (XXXX) általános képletű vegyületet eredményezi. Enantiomer-tiszta (XXXX) általános képletű vegyületeket királis reagensek reagáltatásával állíthatunk elő [lásd például R.E. Taylor et al.: *Tetrahedron Lett.* **38**, 2061-2064 (1997); K.C. Nicolaou et al.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **36**, 166-168 (1997); és G. Keck et al.: *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 8467 (1993)]. A (XXXXI) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XXXX) és (XIII) általános képletű vegyületet reagáltatunk az ismert észterezés eljárás követve, azaz diciklohexil-karbodiimid (DCC) és 4-(dimetil-amino)-piridin (DMAP) jelenlétében. A (XXXXI) általános képletű vegyületeket gyűrűzárodásos olefin-metatózissal — ezt az 1. reakcióvázlat tárgyalásakor, a (XXII) általános képletű vegyületek előállításával kapcsolatban megadott módon végezzük — alakítjuk át a megfelelő (XXXXII) általános képletű vegyületté, amelyből azután a védőcsoport eltávolításával, illetve kívánt esetben ezt

követően a termék epoxidációjával megkapjuk a várt (V) általános képletű vegyületet, amelynek a képletben W és X jelentése oxigénatom, és G jelentése 1,2-diszubsztituált olefinből származtatható csoport, illetve oxirándiilcsoport.

7. reakcióvázlat



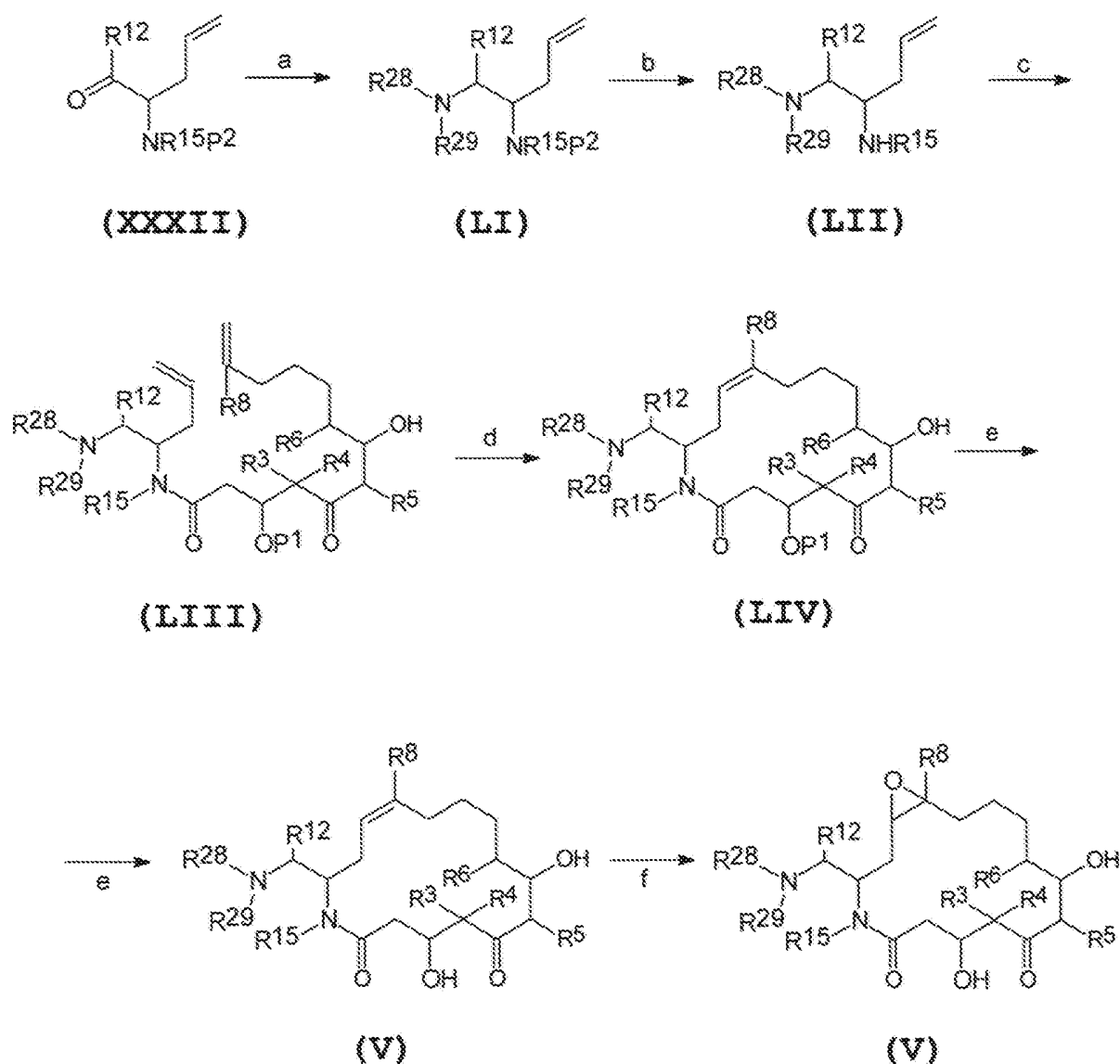
A 7. reakcióvázlat szemlélteti azoknak az (V) általános képletű vegyületeknek az előállítását, amelyek képletében W és X jelentése oxigénatom, és G jelentése alkil-, szubsztituált



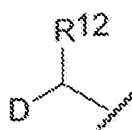
Az (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében W jelentése $-NR^{15}-$ általános képletű csoport, X jelentése oxigén-atom, és G jelentése alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, heteroaril-, bicikloaril- vagy bicikloheteroarilcsoport, a 8. reakcióvázlaton bemutatott szintézisúton állíthatjuk elő. Vízkilép-teséses körülmények között egy (XXXXIII) általános képletű vegyületet, amelynek a képletében G jelentése alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, heteroaril-, bicikloaril- vagy bicikloheteroarilcsoport, és egy amint reagáltatva, egy (XXXXVII) általános képletű vegyület keletkezik, amelyet valamilyen allilezőszerrel, például allil-magnézium-bromiddal egy (XXXXVIII) általános képletű vegyületté reagáltathatunk. A (XXXXVIII) általános képletű vegyületeket a szokásos amid-kapcsolási technikát alkalmazva, például 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid és 1-hidroxi-benzo-triazol jelenlétében egy (XIII) általános képletű savval acilezhetjük, így megkapjuk a várt (XXXXIX) általános képletű vegyületet, amelyből a korábban már ismertetett módon, gyűrűzáródással keletkezik a megfelelő (L) általános képletű vegyület. Az (L) általános képletű vegyületek az 1. reakcióvázlat-tal kapcsolatban leírtaknak megfelelően, a védőcsoport eltávolí-

tásával és ezt követő epoxidálással alakíthatók át (V) általános képletű vegyületekké.

9. reakcióvázlat



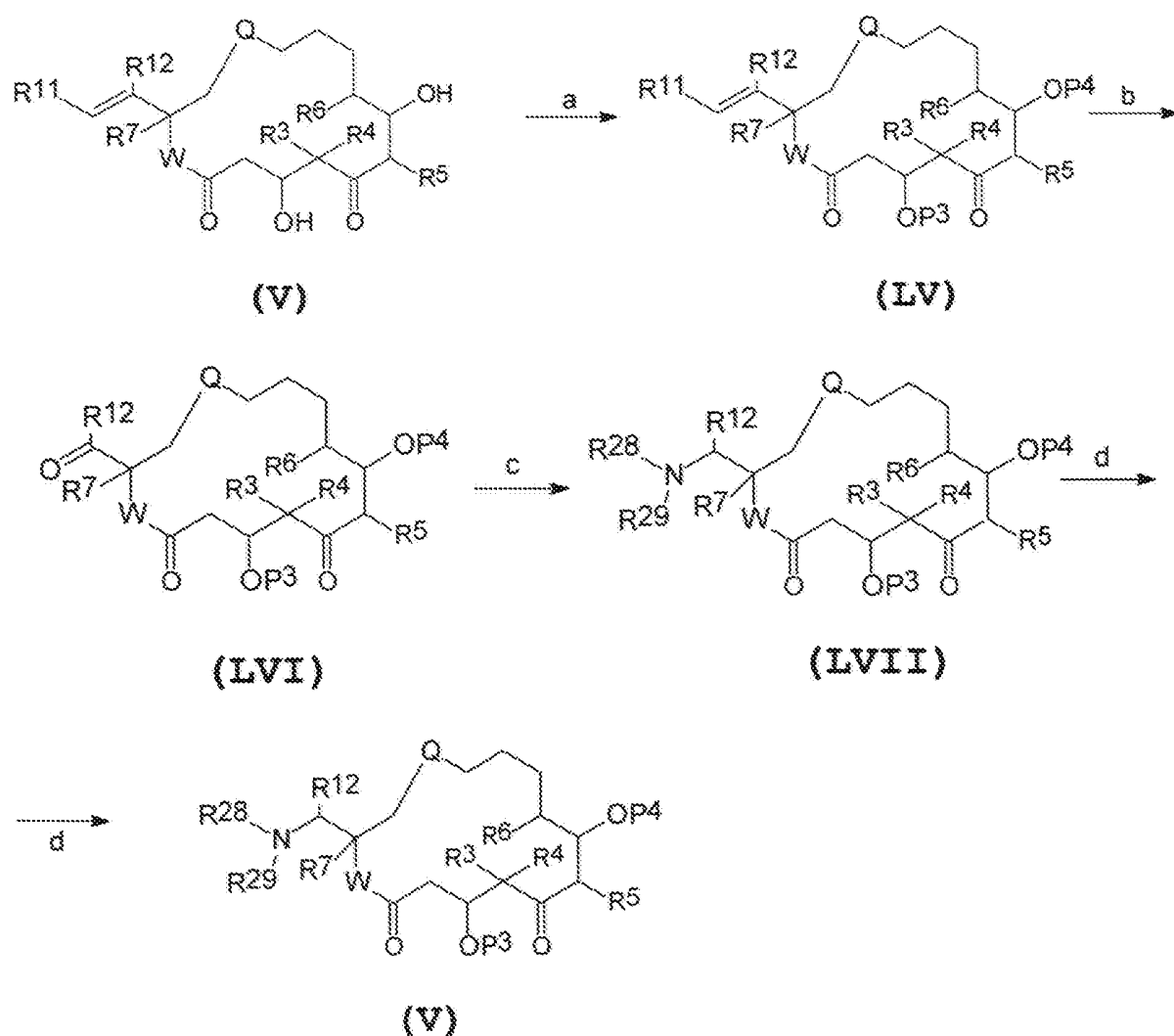
Azokat az (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében X jelentése oxigénatom, W jelentése $-NR^{15}-$ általános képletű csoport, és G egy



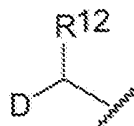
általános képletű csoportot jelent, amelyben D jelentése $-NR^{28}R^{29}$

vagy $-NR^{30}COR^{31}$ általános képletű csoport, valamint telített heterociklusos csoport, például piperidinil-, morfolinil- vagy piperazinilcsoport, a 9. reakcióvázlat által szemléltetett módon állíthatjuk elő. Egy (XXXII) általános képletű vegyület redukatív aminálása a megfelelő primér vagy szekunder aminnal, például nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát] redukálószer jelenlétében egy (LI) általános képletű vegyületet ad, amelyből azután az 1. reakcióvázlatnál leírtak szerint, az (LIII) és (LIV) általános képletű köztitermékeken keresztül juthatunk a várt (V) általános képletű vegyülethez.

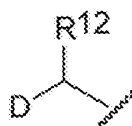
10. reakcióvázlat



Az (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében X jelentése oxigénatom, W jelentése $-NR^{15}-$ általános képletű csoport, és G egy

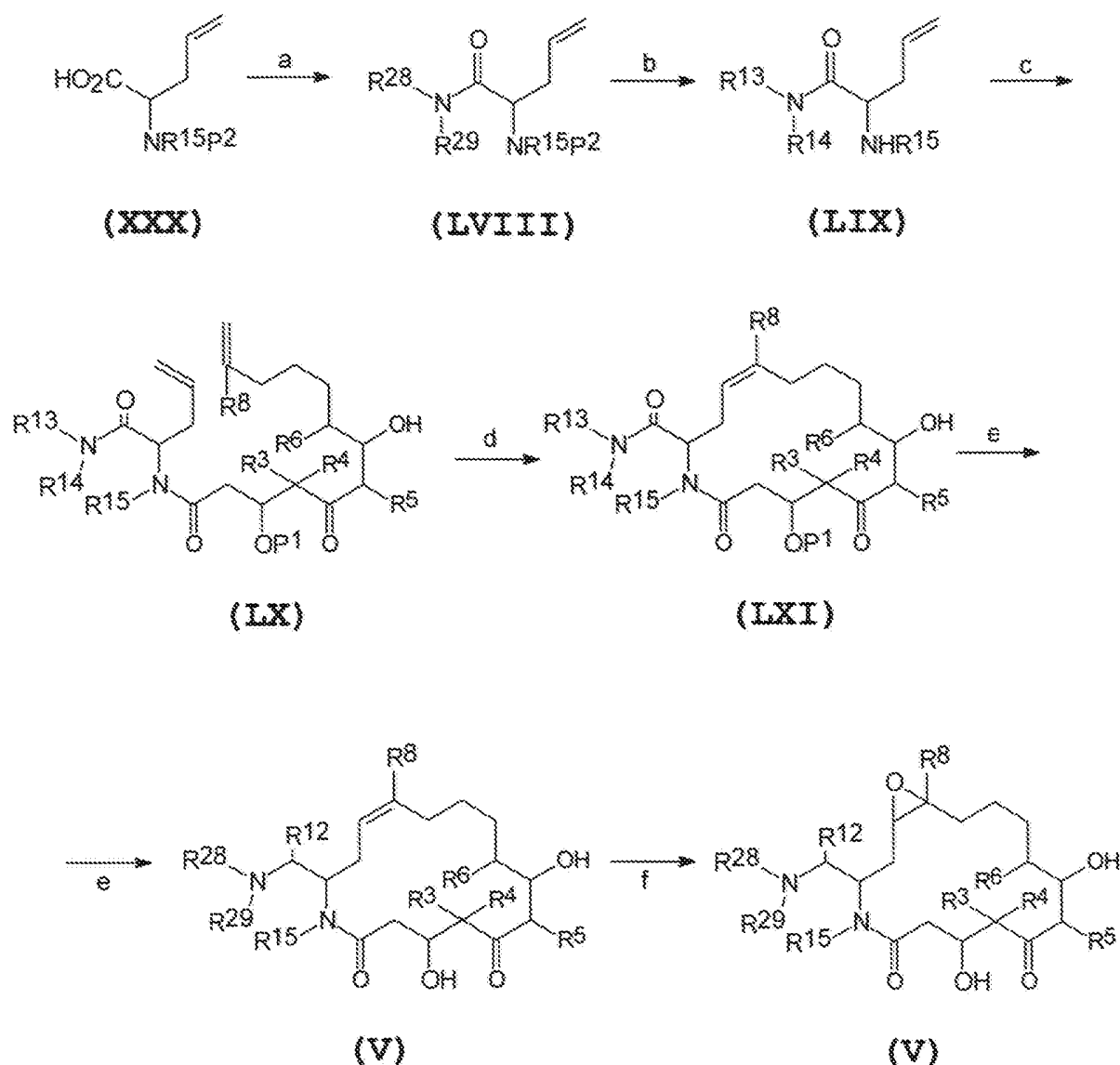


általános képletű csoportot jelent, amelyben D jelentése $-NR^{28}R^{29}$ vagy $-NR^{30}COR^{31}$ általános képletű csoport, valamint telített heterociklusos csoport, például piperidinil-, morfolinil- vagy piperazinilcsoport, egy másik eljárásváltozat követve, a 10. reakcióvázlat szerint is előállíthatjuk. Egy (V) általános képletű vegyület hidroxicsoportját megfelelő védőcsoporttal, például (terc-butil)-dimetil-szilil-csoporttal védjük, majd az így kapott (LV) általános képletű vegyületet ozonolízissel alakítjuk át egy (LVI) általános képletű vegyületté. Az (LVI) általános képletű vegyületeket alkalmas redukálószer, például nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát] jelenlétében egy aminnal reagáltatva, a megfelelő (LVII) általános képletű vegyületet kapjuk, amelyből a védőcsoport lehasításával — ez például hidrogén-fluoriddal történhet — állíthatunk elő egy olyan (V) általános képletű vegyületet, amelynek a képletében X jelentése oxigénatom, W jelentése $-NR^{15}-$ általános képletű csoport, és G egy

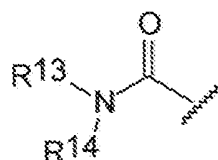


általános képletű csoportot jelent.

11. reakcióvázlat



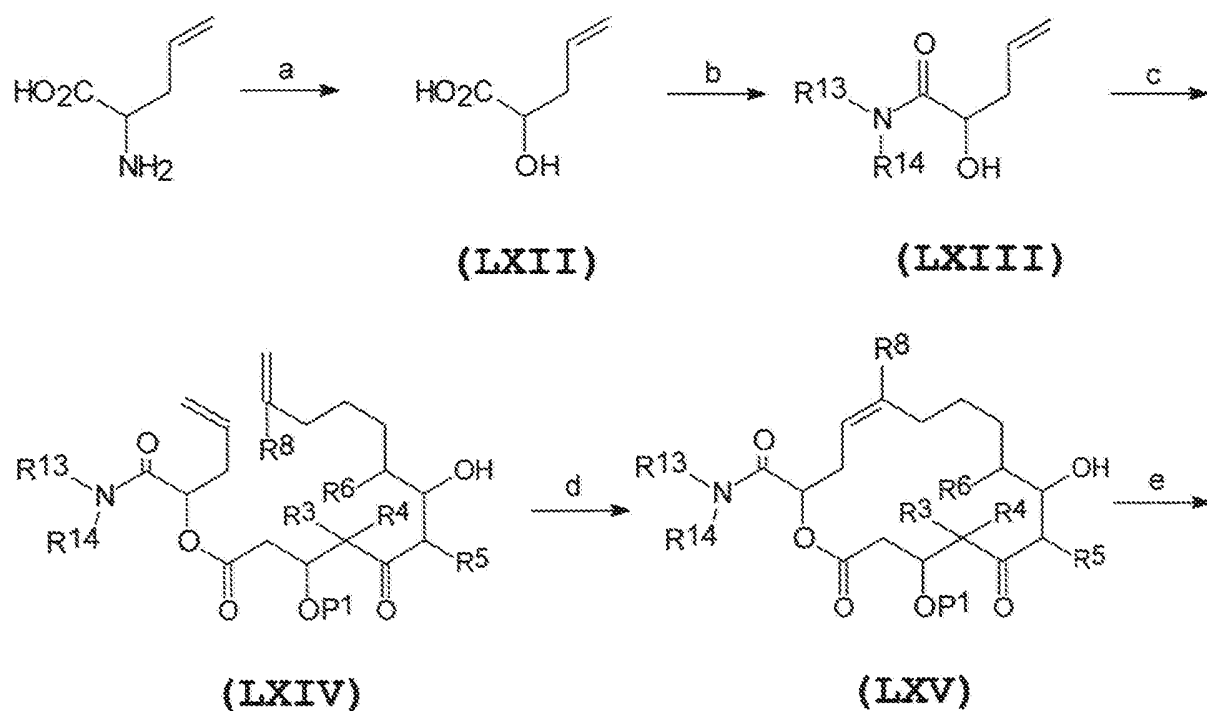
Azokat az (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében W jelentése $\text{-NR}^{15}\text{-}$ általános képletű csoport, X jelentése oxigénatom, és G egy

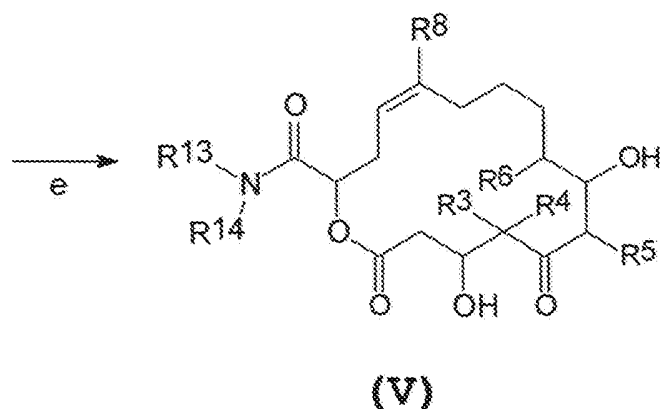


általános képletű csoportot jelent, a 11. reakcióvázlaton megadott szintézisutat követve állíthatjuk elő. Először egy (XXX)

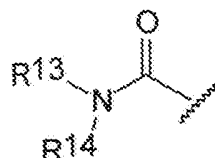
általános képletű vegyületet egy aminnal reagáltatunk ismert savamid-kapcsolóreagens, például 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid és 1-hidroxi-benzo-triazol jelenlétében, majd a kapott (LVIII) általános képletű savamid védőcsoportját, például, ha P^2 jelentése (terc-butoxi)-karbonil-csoport, trifluor-ecetsavval lehasítjuk. Ezután a jól bevált kapcsolóreagensek valamelyike, így 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid és 1-hidroxi-benzo-triazol jelenlétében a kapott (LIX) általános képletű amint egy (XIII) általános képletű savval egy (LX) általános képletű vegyületté kapcsoljuk össze, majd következik a már korábban tárgyalt gyűrűzárás, ami a megfelelő (LXI) általános képletű vegyületet eredményezi, végül az 1. reakcióvázlattal kapcsolatban leírtaknak megfelelően a (LXI) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű vegyületté alakítjuk át.

12. reakcióvázlat



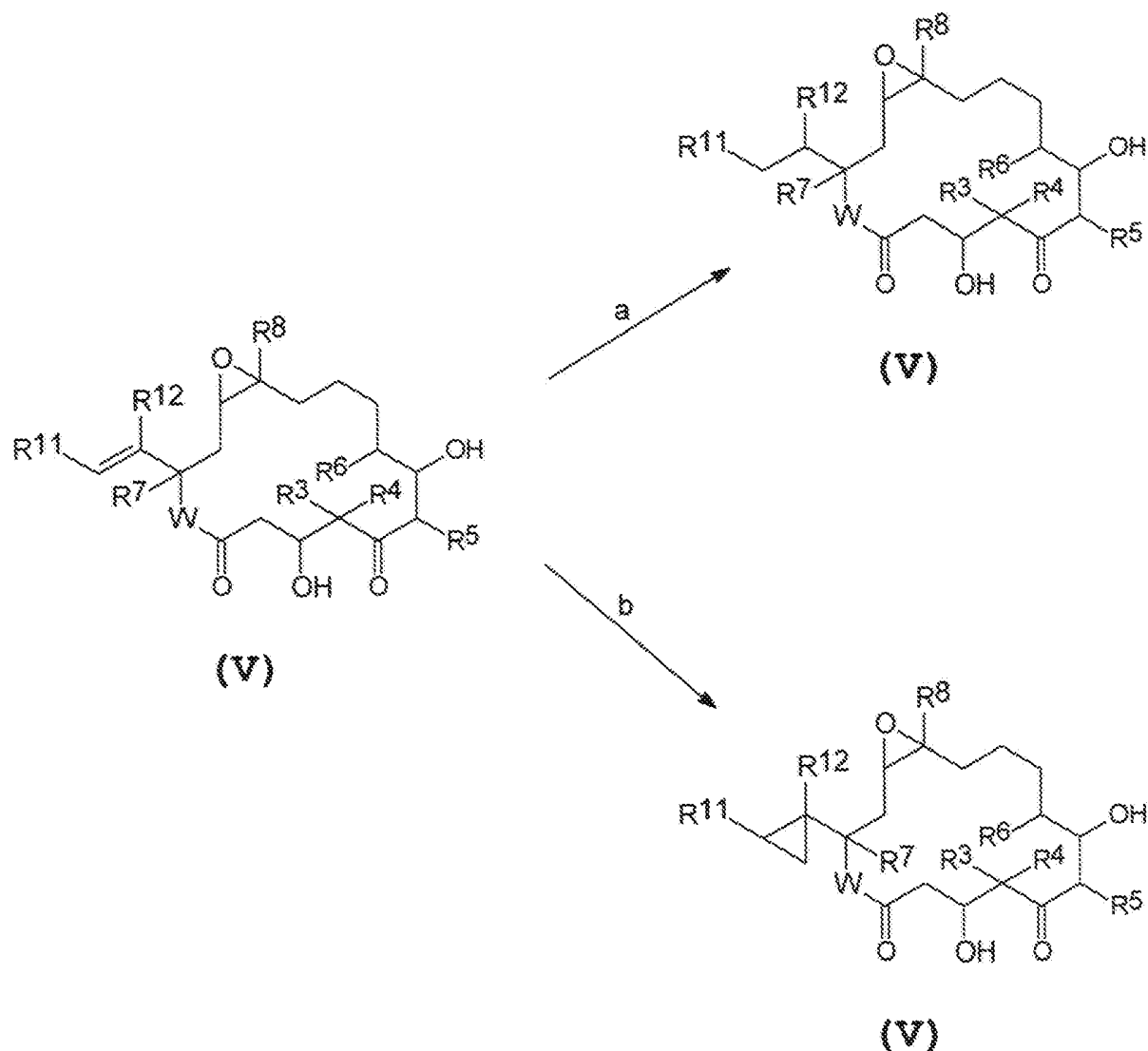


A 12. reakcióvázlat azoknak az (V) általános képletű vegyületeknek az előállítását mutatja be, amelyek képletében W jelentése oxigénatom, X jelentése oxigénatom, és G egy



általános képletű csoportot jelent. Allil-glicint salétromos-savval reagáltatva, a (LXII) képletű vegyületet kapjuk, amelyet ismert savamid-kapcsolóreagens, így 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid és 1-hidroxi-benzo-triazol jelenlétében először egy aminnal összekapcsolunk a megfelelő (LXIII) általános képletű vegyületté, majd ezt ugyancsak 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid és 1-hidroxi-benzo-triazol jelenlétében, egy (XIII) általános képletű vegyülettel egy (LXIV) általános képletű vegyületté reagáltatjuk. Az ezt követő, gyűrűzárást eredményező metatézis reakcióterméke egy (LXV) általános képletű vegyület, amelyből az 1. reakcióvázlat-tal kapcsolatban leírtak szerint kaphatjuk meg a kívánt (V) általános képletű vegyületet.

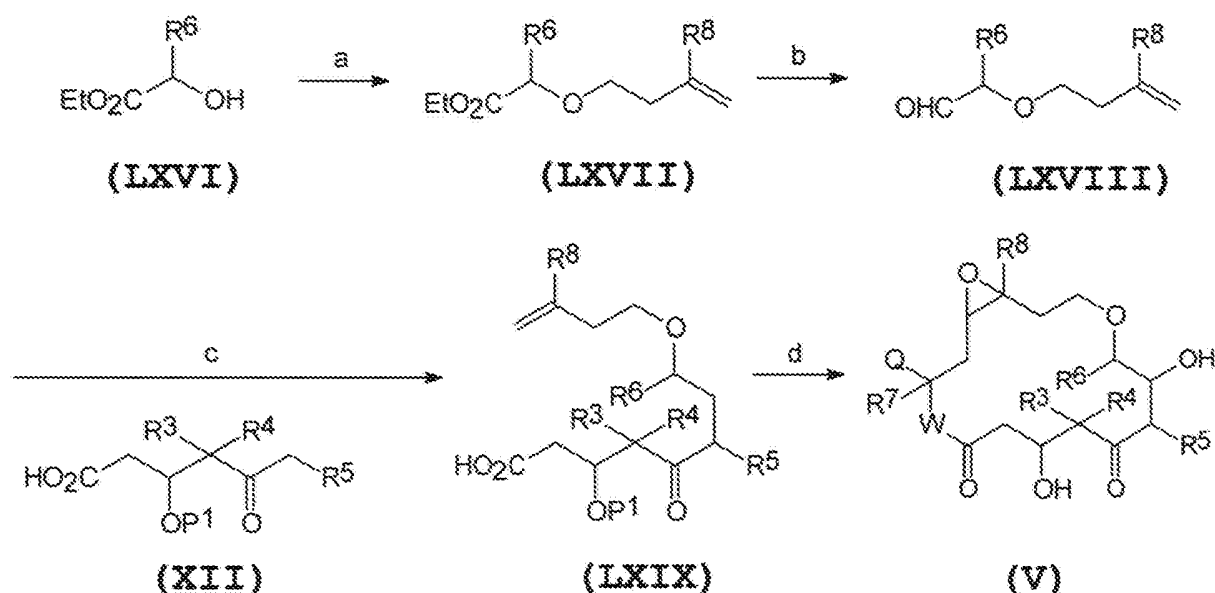
13. reakcióvázlat



Az (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében G jelentése 1,2-diszubsztituált etilcsoport, a 13. reakcióvázlat szerint, katalitikus, például csontszemes palládiumkatalizátor jelenlétében történő hidrogénezéssel azokból az (V) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, amelyek képletében G 1,2-diszubsztituált vinilcsoportot jelent. Az (V) általános képletű vegyületekből, amelyek képletben G 1,2-diszubsztituált vinilcsoportot jelent, a 4. reakcióvázlat által szemléltetett módon, metilén-dijodiddal, cink-réz-katalizált kapcsolási reakcióban elő-

állíthatjuk továbbá azokat az (V) általános képletű vegyületeket is, amelyek képletében G jelentése 1,2-diszubsztituált ciklopropilcsoport.

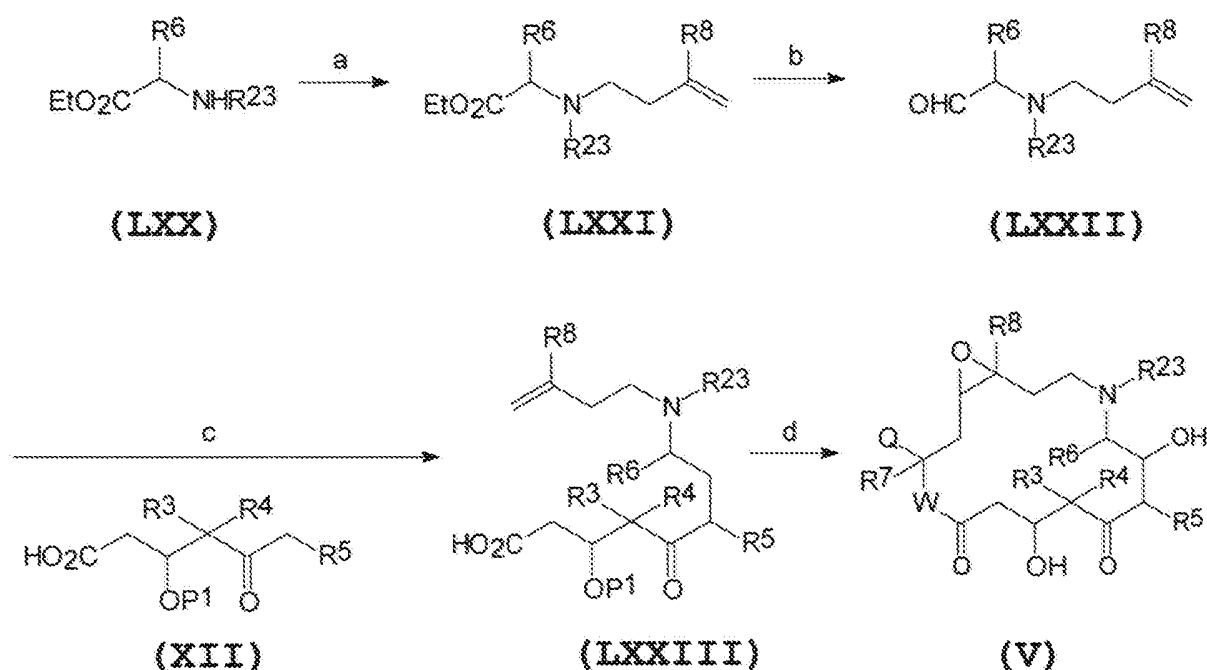
14. reakcióvázlat



Az (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Z^1 jelentése oxigénatom, a 14. reakcióvázlat által szemléltetett úton állíthatjuk elő. Először egy (LXVI) általános képletű alfa-hidroxi-észter és egy megfelelően szubsztituált (3-butenil)-(trifluor-metánszulfonát) vagy 1-bróm-3-butén és ezüst-(trifluor-metánszulfonát) reagáltatásával előállítunk egy (LXVII) általános képletű vegyületet, és azt valamilyen redukálószerrel, például diizobutil-alumínium-hidriddel egy (LXVIII) általános képletű vegyületté redukáljuk. Az (LXVIII) általános képletű vegyületeket az (LXVII) általános képletű vegyületekből egy másik eljárásváltozat szerint két lépésben is előállíthatjuk, ilyenkor az első lépésben lítium-[tetrahidrido-borát]-tal redukálunk, majd a második lépésben a kapott terméket piridínium-(klór-kromát)-tal oxidáljuk. Ha az 1. reakcióvázlat szerint járunk

el, de a (XIV) általános képletű vegyület helyett egy (LXVIII) általános képletű vegyületet reagáltatunk, megkapjuk a megfelelő (LXIX) általános képletű vegyületet, amelyből azután a fentebb már ismertetett módon olyan (V) általános képletű vegyületet állíthatunk elő, amelynek a képletében Z^1 jelentése oxigénatom.

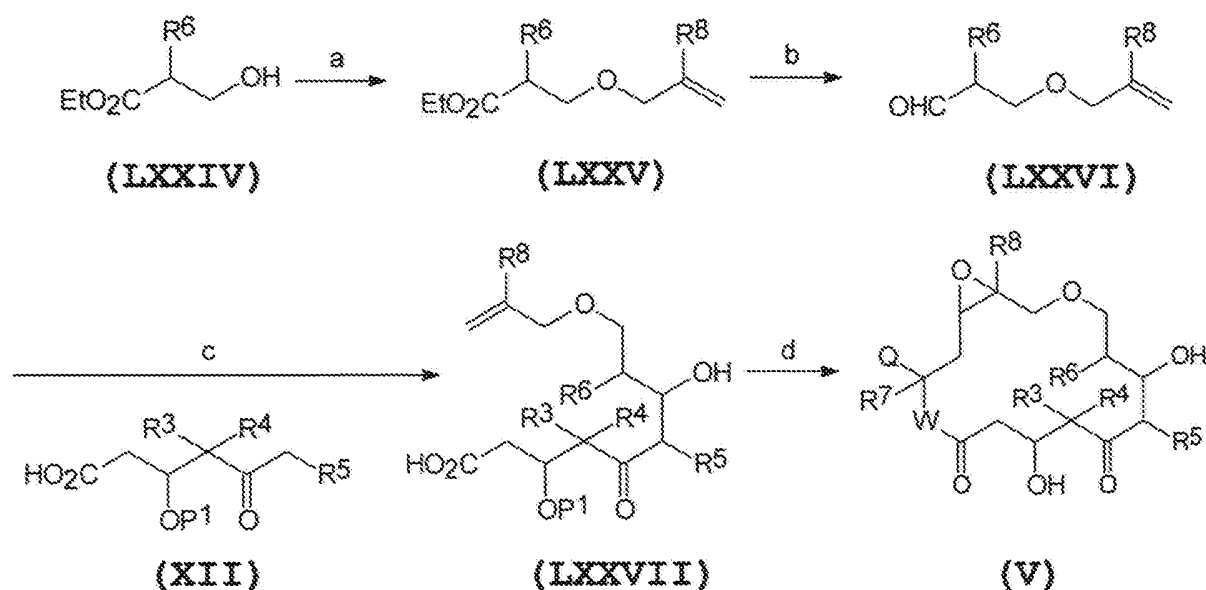
15. reakcióvázlat



Hasonlóképpen, a 15. reakcióvázlat által szemléltetett módon állíthatjuk elő az (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Z^1 jelentése $-\text{NR}^{23}-$ általános képletű csoport, de itt egy (LXX) általános képletű alfa-amino-észtert reagáltatunk egy megfelelően szubsztituált 1-bróm-3-buténnel. Az így keletkezett (LXXI) általános képletű vegyületet alkalmas redukálószerrel, például diizobutil-alumínium-hidriddel közvetlenül egy (LXXII) általános képletű vegyületté redukálhatjuk, de eljárhatunk úgy is, hogy először lítium-[tetrahidrido-borát]-tal redukáljuk a kapott (LXXII) általános képletű vegyületet, majd a terméket piridínium-(klór-kromát)-tal oxidáljuk. Ezután az 1. reakcióváz-

lat szerint járunk el, de a (XIV) általános képletű vegyület helyett egy (LXVIII) általános képletű vegyületet reagáltatunk, így megkapjuk a megfelelő (LXXIII) általános képletű vegyületet, amelyből azután a fentebb már ismertetett módon olyan (V) általános képletű vegyületet állíthatunk elő, amelynek a képletében Z^1 jelentése $-NR^{23}-$ általános képletű csoport.

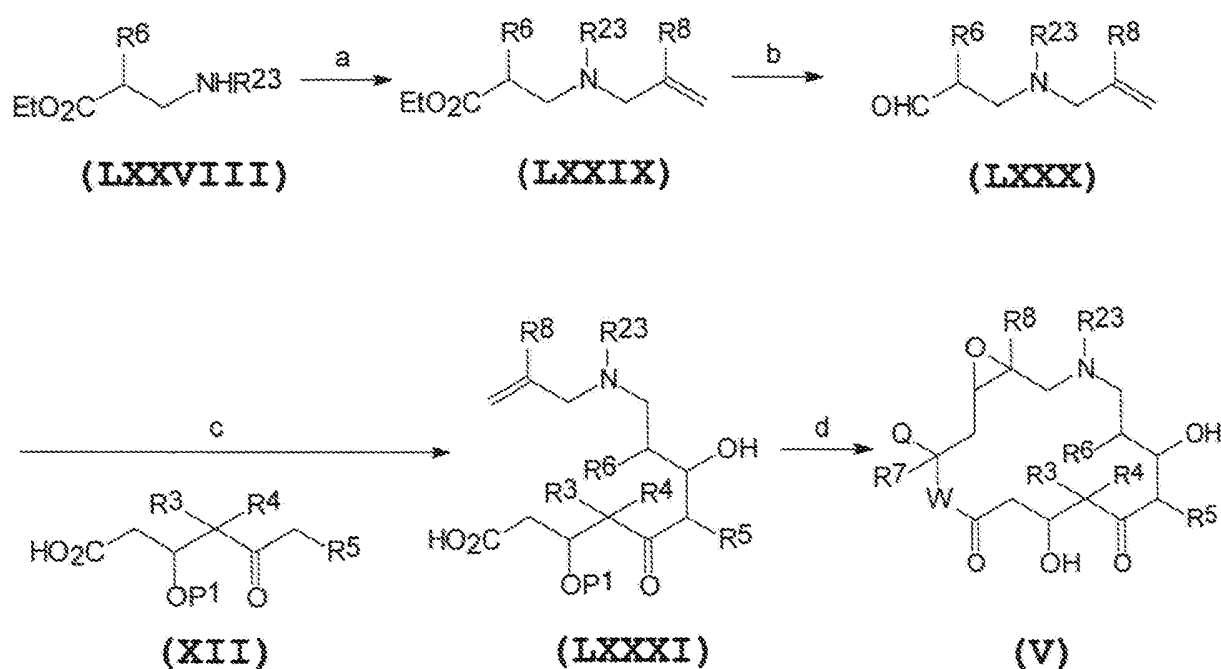
16. reakcióvázlat



A 16. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő azokat az (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Z^1 jelent oxigénatomot. Először egy (LXXIV) általános képletű béta-hidroxi-észtert valamilyen allilezőszerrel, például egy megfelelően szubsztituált allil-bromiddal — vagy egy allil-bromiddal és ezüst-(trifluor-metánszulfonát)-tal — egy (LXXV) általános képletű vegyületté reagáltatunk, amelynek a redukciója, ha redukálószerként diizobutil-alumínium-hidridet használunk, egy (LXXVI) általános képletű vegyületet eredményez. A (LXXVI) általános képletű vegyületeket egy másik eljárásváltozatot követve is előállíthatjuk, ez a változat azonban két lépésből áll: az első lépésben lítium-{tetrahydrido-borát}-tal végezzük a redukciót, majd

a terméket piridinium-(klór-kromáttal) oxidáljuk. A továbbiakban az 1. reakcióvázlatnak megfelelően járunk el, de itt a (XIV) általános képletű vegyület helyett egy (LXXVI) általános képletű vegyületet reagáltatunk, végül a kapott (LXXVII) általános képletű vegyületet a korábban már ismertetett módon alakítjuk át egy olyan (V) általános képletű vegyületté, amelynek a képletében Z^2 jelentése oxigénatom.

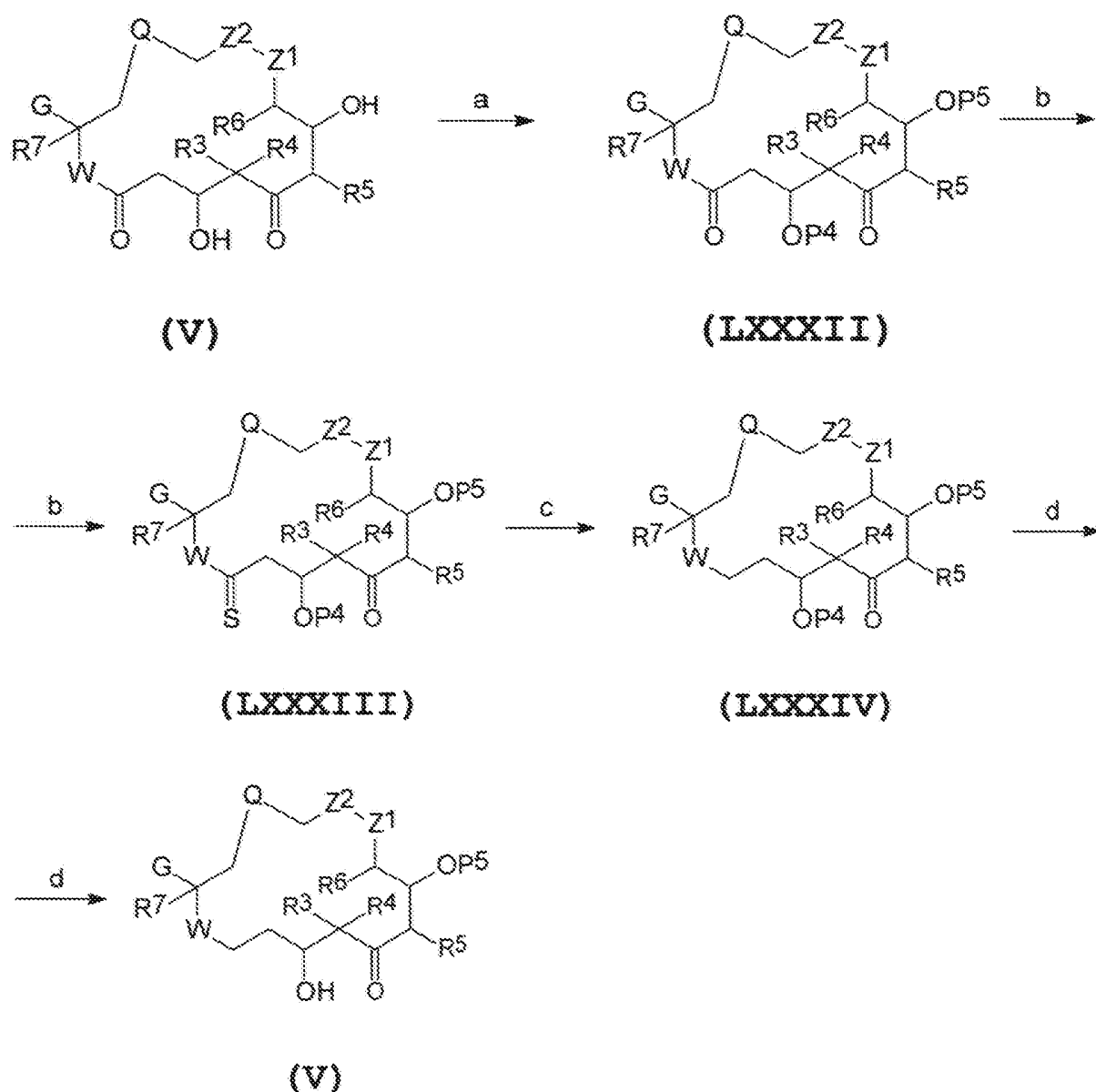
17. reakcióvázlat



Hasonlóképpen, a 17. reakcióvázlat által szemléltetett módon állíthatjuk elő azokat az (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Z^2 jelentése $-\text{NR}^{23}-$ általános képletű csoport, azonban itt egy (LXXVIII) általános képletű béta-amino-észtert reagáltatunk egy allilezőszerrel, vagyis egy megfelelően szubsztituált allil-bromiddal. A termék egy (LXXIX) általános képletű vegyület, és ezt alkalmas redukálószerrel, például diizobutil-alumínium-hidriddel közvetlenül egy (LXXX) általános képletű vegyületté redukálhatjuk, de eljárhatunk úgy is, hogy az első lépésben lítium-[tetrahydrido-borát]-tal redukáljuk a kapott

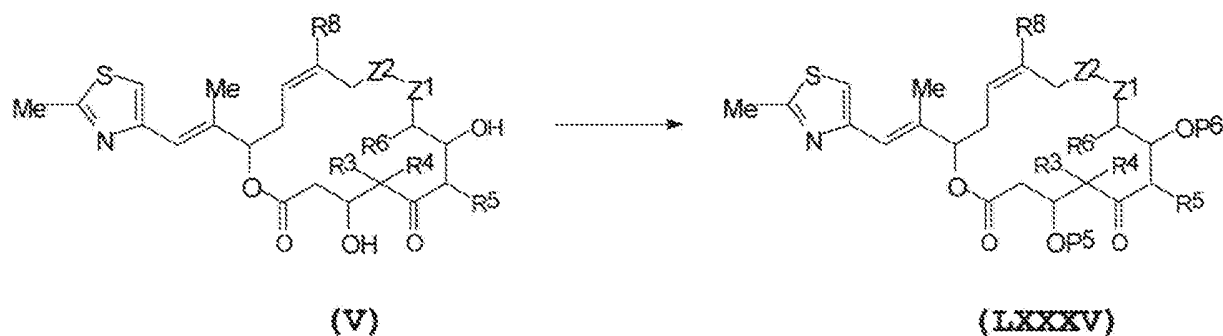
(LXXIX) általános képletű vegyületet, majd a terméket a második lépésben pírídínium-(klór-kromát)-tal oxidáljuk. Ezután az 1. reakcióvázlat szerint járunk el, de a (XIV) általános képletű vegyület helyett egy (LXXX) általános képletű vegyületet reagáltatunk, így megkapjuk a megfelelő (LXXXI) általános képletű vegyületet, amelyből azután a fentebb már ismertetett módon olyan (V) általános képletű vegyületet állíthatunk elő, amelynek a képletében Z^2 jelentése $-NR^{23}-$ általános képletű csoport.

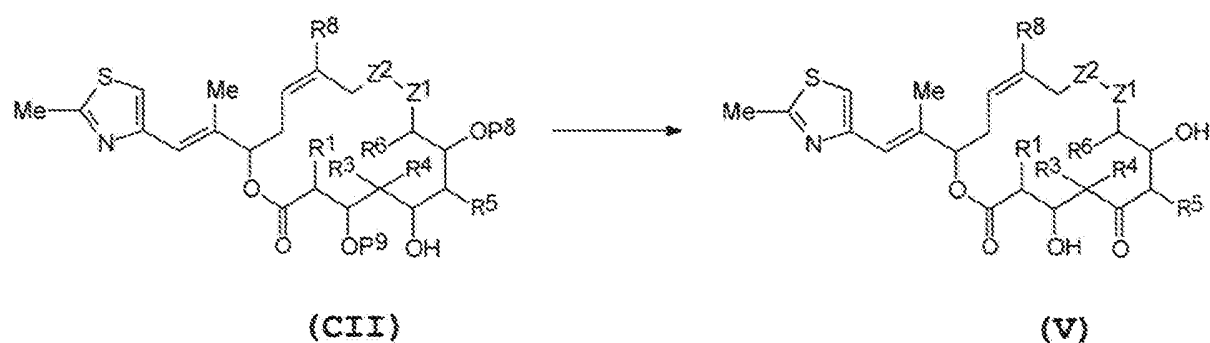
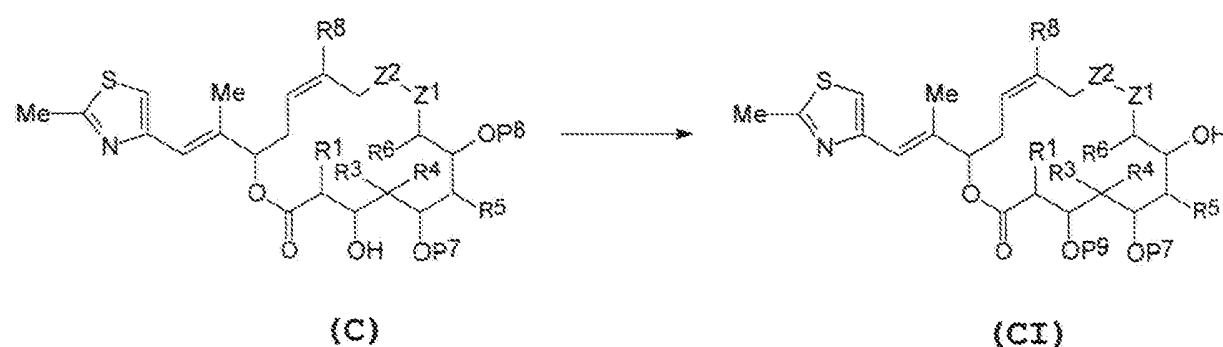
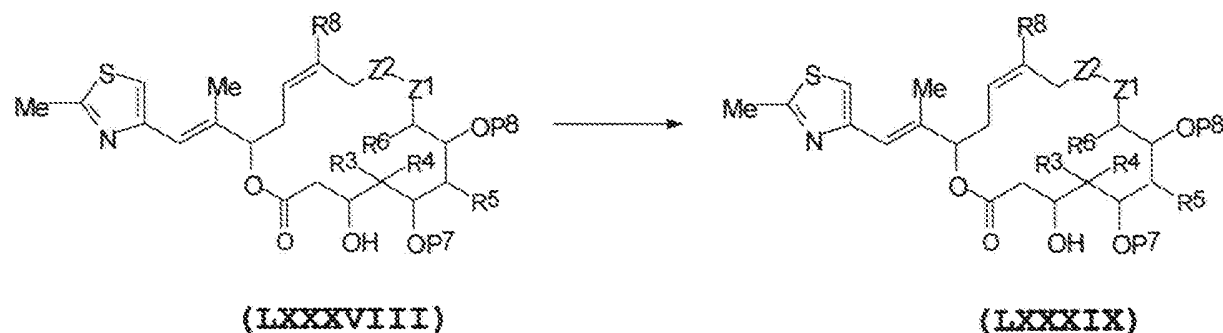
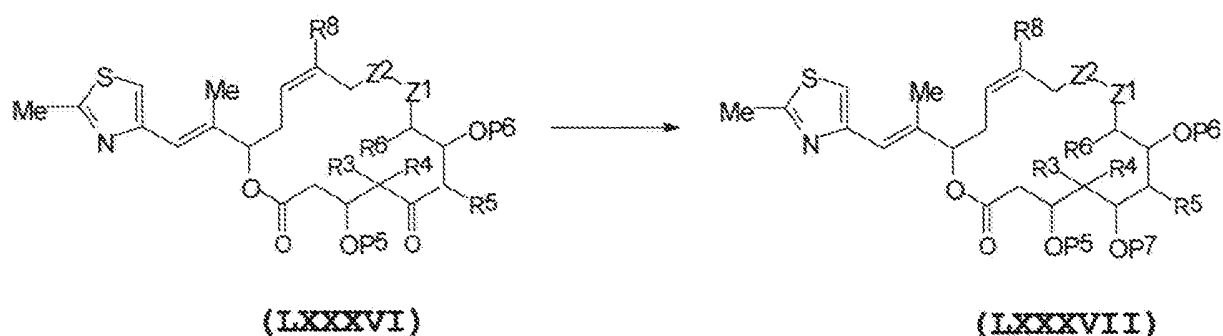
18. reakcióvázlat



Az (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében W jelentése oxigénatom vagy $-NR^{15}$ - általános képletű csoport, és Y jelentése két hidrogénatom, a 18. reakcióvázlat által szemléltetett módon állíthatjuk elő. Az (V) általános képletű vegyületeket megfelelő reagenst, például [(terc-butil-dimetil-szilil)-(trifluor-metánszulfonát)-ot alkalmazva alakíthatjuk át (LXXXII) általános képletű védett származékokká, amelyek képletében P^4 és P^5 hidroxí-védőcsoportokat jelentenek. Egy (LXXXII) általános képletű vegyület reagáltatása Lawesson-reagenssel a megfelelő (LXXXIII) általános képletű vegyületet eredményezi, és ezt a következő lépésben valamilyen redukálószerrel, például tributil-ón-hidriddel reagáltatjuk, ha W jelentése oxigénatom, illetve metil-jodidál és nátrium-[tetrahydrido-borát]-tal reagáltatjuk, ha W jelentése $-NR^{15}$ - általános képletű csoport. Ezután az így kapott (LXXXIV) általános képletű vegyület védőcsoportját — például olyan esetben, amikor P^4 és P^5 valamilyen szililcsoportot jelent, hidrogén-fluoriddal — lehasítjuk, aminek eredményeképpen egy olyan (V) általános képletű vegyülethez jutunk, amelynek a képletében W jelentése oxigénatom vagy $-NR^{15}$ - általános képletű csoport, Y pedig két hidrogénatomot jelent.

19. reakcióvázlat



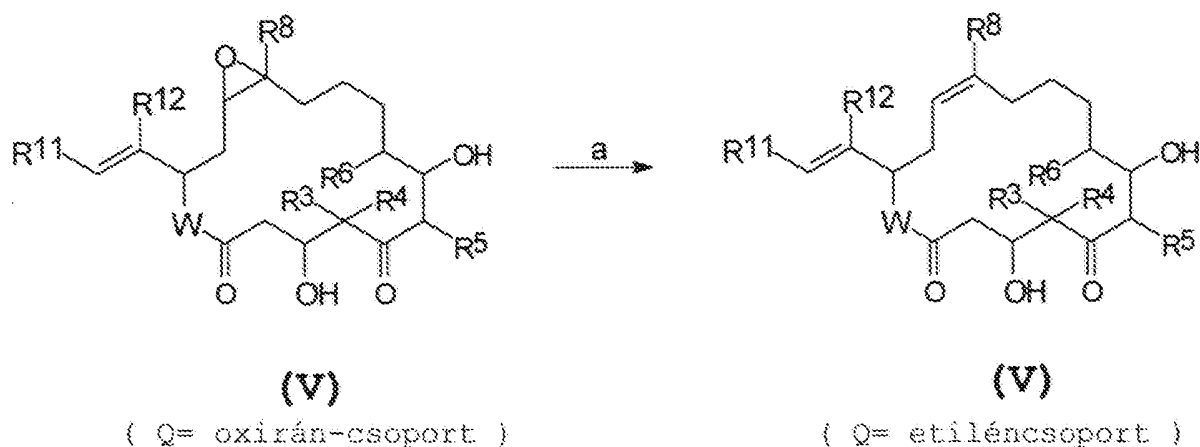


Az (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében W és Y jelentése oxigénatom, és R¹ jelentése alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport, a 19. reakcióvázlatban ábrázoltak szerint eljárva állíthatjuk elő. Egy (V) általános képletű vegyületből, megfelelő reagenst, például [(terc-butil)-dimetil-szilil]-(trifluor-

-metánszulfonát)-ot alkalmazva, (LXXXXV) általános képletű védett származékot készíthetünk, amelynek a képletében P^5 és P^6 hidroxivédőcsoportokat jelentenek. A (LXXXXV) általános képletű vegyületek reagáltatása valamilyen redukálószerrel, így nátrium-[tetrahydrido-borát]-tal, a megfelelő (LXXXXVI) általános képletű vegyületet adja, amelynek a szabad hidroxicsoportját a következő lépésben megfelelő védőcsoporttal, például 4-metoxibenzil-csoporttal láthatjuk el, (4-metoxibenzil)-(triklór-acetimidát)-ot használva reagensként. Ezután az így kapott (LXXXXVII) általános képletű vegyületből eltávolítjuk a P^5 és P^6 védőcsoportokat — ha P^5 és P^6 jelentése (terc-butil)-dimetilszilil-csoport, akkor ezek lehasítását például piridinben, hidrogén-fluoriddal végezhetjük —, miáltal egy (LXXXXVIII) általános képletű vegyülethez jutunk, és ezt (terc-butil)-klór-dimetilszilánnal reagáltatva, egy (LXXXXIX) általános képletű, szelektíven védett származékot — a képletben P^8 jelentése (terc-butil)-dimetilszilil-csoport — állíthatunk elő. A (C) általános képletű vegyületeket úgy kaphatjuk meg, hogy egy (LXXXXIX) általános képletű vegyületet először valamilyen bázissal, például lítium-diizipropil-amiddal, majd egy alkilezőszerrel, például metil-jodiddal reagáltatunk. A következő lépés ismét hidroxivédőcsoport (P^9) bevitele a molekulába, a reagens ezúttal [(terc-butil)-dimetil-(trifluor-metánszulfonát)], és a termék egy (CI) általános képletű vegyület. Ezt követően a P^7 védőcsoportot távolítjuk el — ha P^7 4-metoxibenzil-csoportot jelent, akkor ez például 5,6-diciano-2,3-diklór-1,4-benzokín (DDQ) reagenssel történhet — a (CI) általános képletű védett származék molekulá-

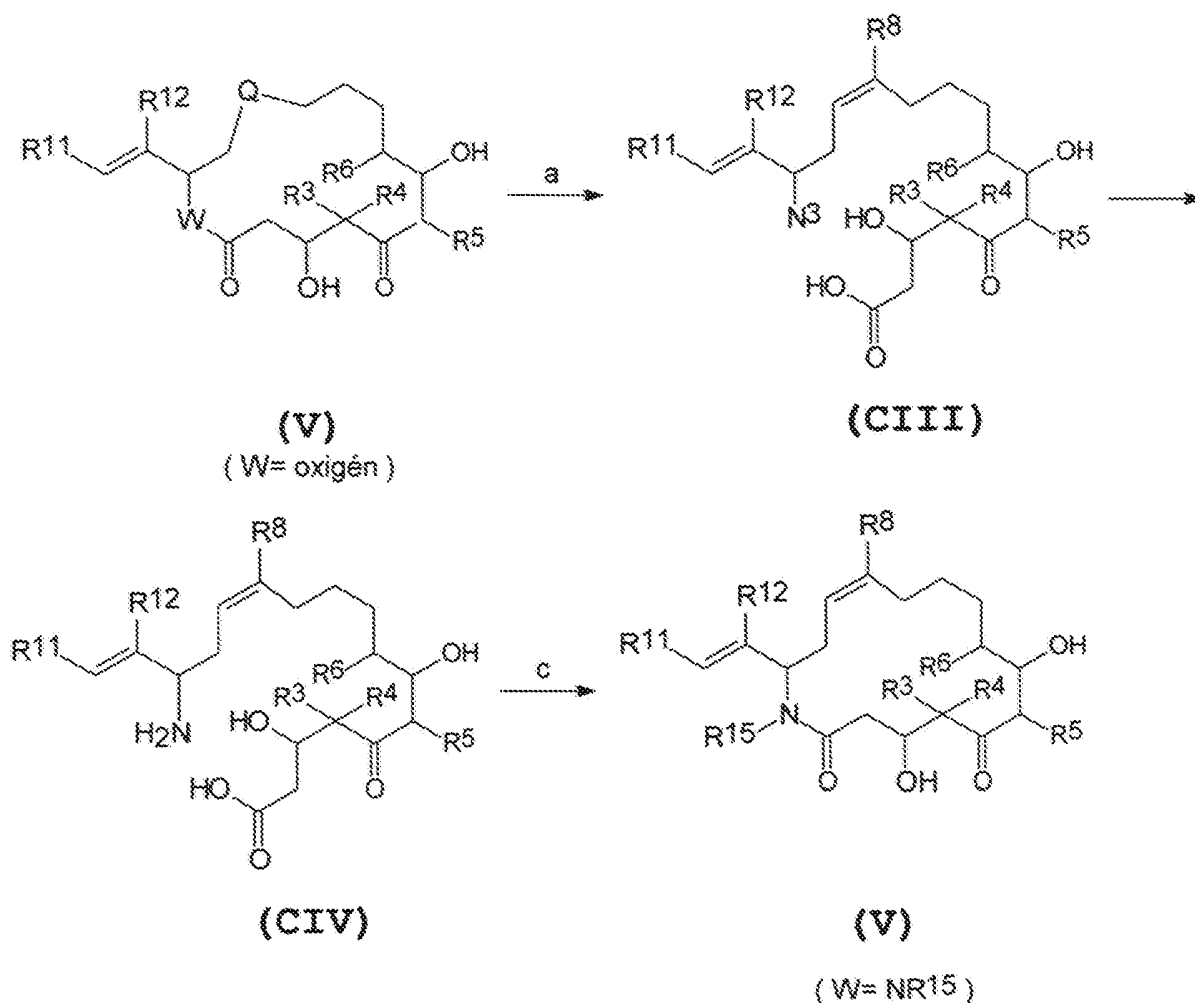
jából, majd a kapott (CII) általános képletű vegyületet például tetrapropil-ammónium-perrutenát(VII) (TPAP) és 4-metil-morfolin-N-oxid (NMO) reagensekkel oxidáljuk. Ezután a P^3 és P^3 védőcsoportok eltávolítása következik, ha ezek szililcsoportokat jelentenek, akkor például hidrogén-fluoriddal, aminek eredményeképpen egy olyan (V) általános képletű vegyületet kapunk, amelynek a képletében W és Y jelentése oxigénatom, R^1 jelentése pedig alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport. Az így előállított (V) általános képletű vegyületet az 1. reakcióvázlaton bemutatott eljárást követve, dimetil-dioxiránnal tovább oxidálhatjuk, és így a megfelelő (V) általános képletű epoxid-származékká alakíthatjuk át.

20. reakcióvázlat



Azokat az (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Q jelentése telítetlen szénhidrogéncsoport, a 20. reakcióvázlatnak megfelelően úgy állíthatjuk elő, hogy egy olyan (V) általános képletű vegyületet, amelynek a képletében X jelentése oxigénatom, és Q jelentése oxirándiilcsoport, valamilyen reaktív metallocénnel, például titanocénnel, cirkonocénnel vagy niobocénnel reagáltatunk [lásd például R. Schobert and U. Hohlein: Synlett **1990**, 465-466].

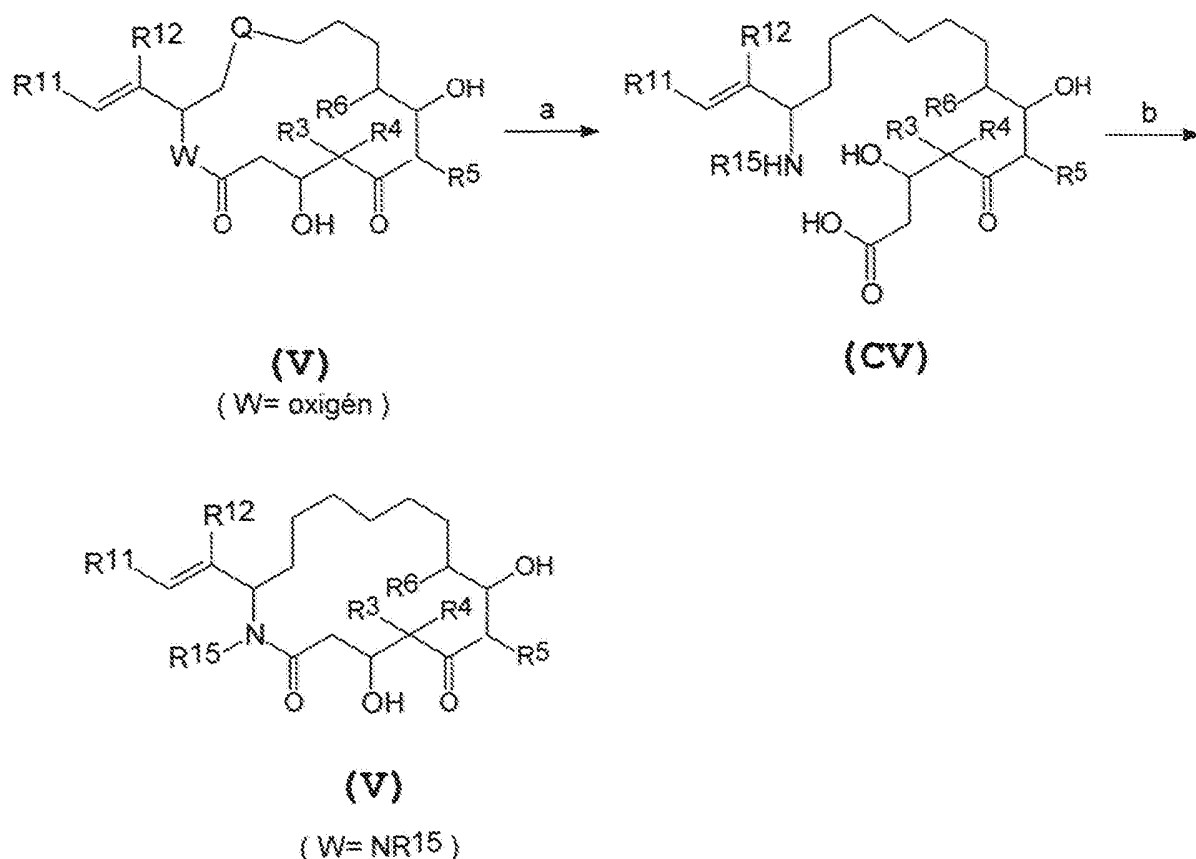
21. reakcióvázlat



A 21. reakcióvázlat által szemléltetett módon, egy olyan (V) általános képletű vegyületből, amelynek a képletében X és W jelentése oxigénatom, előállíthatjuk azokat az (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében X jelentése oxigénatom, W pedig egy $-NR^{15}$ - általános képletű csoportot jelent, amelyben R^{15} jelentése hidrogénatom. A megfelelő (V) általános képletű vegyületből, azt például palládium-[tetrakis(trifenil-foszfin)]-nal reagáltatva először egy pi-allyl-palládium-komplexet állítunk elő, majd a terméket tovább reagáltatjuk, például nátrium-aziddal egy (CIII) általános képletű vegyületté [lásd például S.-I. Murahahi et al.: J. Org. Chem. **54**, 3292 (1989)]. A kapott (CIII) általános

képletű vegyület reagáltatása valamilyen redu-kálószerrel, például trifenil-foszfinnal egy (CIV) általános képletű vegyületet eredményez, amelyet makrolaktámizációval — e célra megfelelő reagens például a difenil-foszforil-azid vagy a bróm-tri(pirrolidin-1-il)-foszfónium-[hexafluoro-foszfát] (PyBroP) — alakíthatunk át egy olyan (V) általános képletű vegyületté, amelynek a képletében X jelentése oxigénatom, és W jelentése $-NR^{15}$ általános képletű csoport, amelyben R^{15} hidrogénatomot jelent.

22. reakcióvázlat



Az (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében X jelentése oxigénatom, és W jelentése $-NR^{15}$ általános képletű csoport, amelyben R^{15} alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklil-, alkoxi- vagy szubsztituált alkoxicsoportot jelent, a 22. reakcióvázlat szerint, egy olyan (V)

általános képletű vegyületből állíthatjuk elő, amelynek a képletében X és W jelentése oxigénatom. Az (V) általános képletű kiindulási vegyületet, amelynek a képletében X és W jelentése oxigénatom, például palládium-[tetrakis(trifenil-foszfin)]-nal reagáltatva, először előállítunk egy pi-allil-palládium-komplezet, majd ezt tovább reagáltatjuk egy primér aminnal. A kapott (CV) általános képletű vegyületet azután difenil-foszforil-aziddal vagy bróm-tri(pirrolidin-1-il)-foszfónium-[hexafluoro-foszfát]-tal (PyBroP) reagáltatjuk, aminek eredményeképpen makrolaktámizáció megy végbe, és így magkapjuk a megfelelő (V) általános képletű vegyületet, amelynek a képletében X jelentése oxigénatom, és W jelentése $-NR^{15}$ általános képletű csoport, amelyben R^{15} alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklil-, hidroxil-, alkoxi- vagy szubsztituált alkoxicsoprotot jelent. Olyan esetben, amikor R^{15} jelentése hidroxicsoprot, szükséges lépés lehet még, hogy a köztitermékből, amelynek a képletében R^{15} [(terc-butil)-dimetil-szilil]-oxi-csoportot jelent, a védőcsoportot, azaz a (terc-butil)-dimetil-szilil-csoportot eltávolítsuk.

Az (V) általános képletű vegyületek biológiai aktivitását in vitro körülmények között vizsgáltuk. A vizsgálatok menete a következő:

In vitro tubulinpolimerizáció

Williams és Lee eljárását követve [lásd R.C. Williams Jr. and J.C. Lee: Preparation of tubulin from brain. Methods in Enzymology **85**, Pt. D: 376-385 (1982)] kétszer ciklizált borjú-agytubulint preparálunk és a preparátumot a felhasználásig cseppfolyós nitrogénben tároljuk. A tubulinpolimerizációs poten-

ciált Swindell és munkatársai [lásd C.S. Swindell, N.E. Krauss, S.B. Horwitz and I. Ringel: Biologically active taxol analogues with deleted A-ring side chain substituents and variable C-2' configurations. J. Med. Chem. **34**, 1176-1184 (1991)] módosított eljárását alkalmazva határozzuk meg. A módosítások részben abból állnak, hogy a tubulinpolimerizációs potenciált bármely vegyületre vonatkozóan mint hatásos koncentráció adjuk meg. A vizsgálat során 37 °C-on egy Model DU 7400 UV spektrofotométer (Beckman Instrument) mikroküvetájába bekészített, tubulint tartalmazó polimerizációs pufferhez a vizsgálandó vegyület különböző koncentrációit tartalmazó, polimerizációs pufferrel (0,1 M MES, 1 mM EGTA, 0,5 M magnézium-klorid, pH = 6,6) készített oldatát adjuk. A végső tubulinfehérje-koncentráció 1,0 mg/ml, a vizsgálati anyag koncentrációja pedig általában 2,5, 5,0 és 10 μ M. Az optikai sűrűség változásának kezdeti meredekségét 10 másodpercenkénti mérésekkel, a készülékhez tartozó program segítségével számítjuk ki, majd a lineáris szakasz kezdetét és végét legalább 3 időpont mérési eredményéből manuálisan határozzuk meg. Ilyen körülmények között a lineáris variancia általában kisebb, mint 10^{-6} , az iránytangens értéke 0,03 és 0,002 abszorbancia egység/perc között van, és a maximális abszorbancia 0,15 abszorbancia egység. A hatásos koncentráció ($EC_{0,01}$) meghatározása interpolációval történik, melynek során megkeressük azt a koncentrációt, amely 0,01 optikai sűrűség változás/perc sebességnek megfelelő kezdeti meredekséget képes indukálni. A számítás képlete:

$$EC_{0,01} = \text{koncentráció/iránytangens.}$$

Az $EC_{0,01}$ -értéket három különböző koncentrácinál kapott érté-

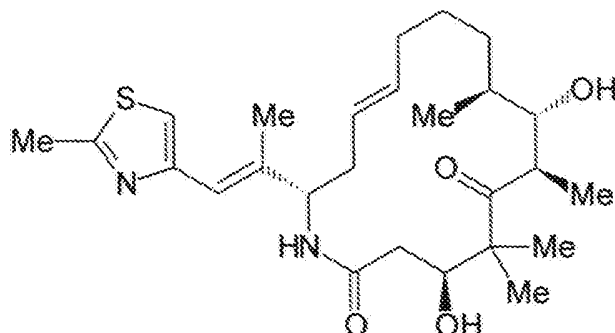
kek átlagaként fejezzük ki, és megadjuk a szórást. A találmány szerinti vegyületek esetében az $EC_{0,01}$ -értékek a 0,01 és 1000 μM közötti tartományba esnek.

In vitro citotoxicitás

A citotoxicitás vizsgálatát HCT-116 vastagbél-karcinómasejteken, az úgynevezett MTS [3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-5-[3-(karboxi-metoxi)-fenil] assay [lásd T.L. Riss et al.: "Comparison of MTT, XTT, and a novel tetrazolium compound MTS for in vitro proliferation and chemosensitivity assays", Mol. Biol. Cell 3, (Suppl.) 184a (1992)] módszerrel végeztük. A vizsgálat menete a következő. Egy 96 kísérleti helyes mikrotitráló tálcán lyukanként 4000 sejtet helyezünk el, majd 24 óra múlva a sejtenyészetekhez a vizsgálati anyag sorozat hígításait adjuk. A sejteket 72 órán át 37 °C-on inkubáljuk, azután a tenyészetekhez hozzáadunk 333 $\mu\text{g/ml}$ végső koncentrációnak megfelelő mennyiségű tetrazólium--festéket (MTS) és 25 μM végső koncentrációnak megfelelő mennyiségű elektronbefogó reagenst, N-metil-fenazónium-(metil-szulfát)-ot. A dehidrogenáz enzim az élő sejtekben az MTS-t olyan formává redukálja, amely a fényt 492 nm-nél elnyeli, és ennek mértéke spektrofotometriásan pontosan meghatározható. Minél nagyobb az abszorbancia, annál nagyobb számban található élő sejt a tenyészetben. Az eredményt IC_{50} -értékben fejezzük ki, ez a vizsgálati anyagnak azt a koncentrációját jelenti, amely a kezletlen kontrollkísérlethez képest a sejtproliferáció (azaz a 450 nm-nél mért abszorbancia) 50%-os gátlásához szükséges szükséges. A találmány szerinti vegyületek IC_{50} -értékei a 0,01 és 1000 nM közötti tartományba esnek.

Az itt következő részben a találmány szemléltetésére példákat adunk meg.

1. példa:



(4S-[4R*, 7S*, 8R*, 9R*, 15R* (E)])-4,8-Dihydroxi-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-1-aza-13(E)-ciklohexadecén-2,6-dion

a) N-(2-Metil-1-propenil)-morfolin

165,5 g (1,9 mol) morfolinhoz keverés közben 173 ml (1,9 mol) izobutiraldehidet adunk olyan ütemben, hogy a reakcióelegy hőmérséklete ne haladja meg a 30 °C-ot. A beadagolás végeztével a reakcióelegyet 2 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, aztán a lombikot felszereljük egy Dean-Stark-feltéttel. Felmelegítjük 160 °C-ra a reakcióelegyet, ezen a hőmérsékleten tartjuk 20 órán át, majd lehűtjük szobahőmérsékletre, jó hatásfokú desztillálókolonnát csatlakoztatunk a készülékhez, és a lombik tartalmát nagyvákuumban desztilláljuk. Az így kapott 135 g szintelen olaj a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 50%.

Tömegspektrum: (M+H) = 142.

b) 2,2-Dimetil-3-oxo-pentanal

44 ml (0,50 mol) propionil-kloridot feloldunk 135 ml dietil-

-éterben, majd nitrogéngáz atmoszférában, 45 perc alatt, keverés közben, 0 °C-on beadagoljuk 69 g (0,50 mol), a fenti a) pontban leírtak szerint előállított vegyület 135 ml dietil-éterrel készített oldatát. A beadagolás végeztével a reakcióelegyet 2 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, utána 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd megszűrjük, és a szűrőt 50 ml dietil-éterrel mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, a párlási maradékot felvesszük 80 ml vízben, és az oldat pH-ját 4-re állítjuk. Ezután 80 ml dietil-étert adunk a vizes oldathoz, a kétfázisú elegyet 16 óra hosszáig keverjük, majd választótölcsérbe töltjük, a nem elegyedő rétegeket elválasztjuk, és a vizes részt ötször 100 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, végül az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó nyersterméket nagyvákuumban desztillálva 10,4 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk. A termék víztiszta, színtelen olaj, a kitermelés 16%.

Tömegspektrum: (M-H) = 127.

c) 4-([(terc-Butil)-dimetil-szilil]-oxi)-5,5-dimetil-6-oxo-1-oktén

25,7 g (81 mmol) (-)-B-metoxi-diizopinokamfeil-boránt feloldunk 80 ml dietil-éterben, és 0 °C-on, nitrogéngáz atmoszférában, 1,5 óra alatt beadagolunk 77 ml (77 mmol) 1,0 M dietil-éteres allil-magnézium-bromid-oldatot. A reakcióelegyet 1 óra hosszat 25 °C-on keverjük, utána vákuumban bepároljuk, és a párlási maradékot kétszer 150 ml pentánnal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot nitrogéngáz alatt Celit-

-rétegen megszűrjük, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó B-allil-diizopinokamfeil-boránt felvesszük 200 ml dietil-éterben, az oldatot nitrogéngáz atmoszférában $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, és 1 óra alatt, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on hozzáadjuk 11,42 g (89 mmol), a fenti b) pontban leírtak szerint előállított vegyület 90 ml dietil-éterrel készített oldatát. A reakcióelegyet további 0,5 óra hosszáig keverjük, majd 1,5 ml metanol hozzáadását követően hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, azután beadagolunk 32 ml 3 M nátrium-hidroxid-oldatot, valamint 64 ml 30%-os hidrogén-peroxidot. 2 óra hosszat visszafolyatós hűtő alatt forraljuk az elegyet, utána lehűtjük szobahőmérsékletre, a nem elegyedő rétegeket elválasztjuk, és a szerves fázist 500 ml vízzel mossuk. A vizes részeket összeöntjük, kétszer 100 ml dietil-éterrel visszaextraháljuk, végül az egyesített szerves oldószeres extraktumot 100 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot feloldjuk 250 ml metilén-dikloridban, lehűtjük az oldatot $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra, hozzáadunk 93 ml (535 mmol) N,N-diizopropil-etil-amint, azután lassan, nehogy a hőmérséklet $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ fölé emelkedjék, beadagolunk 69 g (260 mmol) [(terc-butyl)-dimetil-szilil]-(trifluor-metánszulfonát)-ot. A beadagolás végeztével a reakcióelegyet 650 ml vízre öntjük, a nem elegyedő rétegeket elválasztjuk, és a vizes részt kétszer 650 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a visszamaradó nyersteget flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, először hexánnal, majd 10% etil-acetátot

és hexánt tartalmazó oldószerkeleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott 17,2 g víztiszta, szintelen olaj a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 78%. Az alkohol Mosher-észterének ^1H -NMR-analízise alapján az enantiomer felesleg 94%.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , 80 MHz, δ): 215,8; 136,1; 116,5; 52,8; 39,0; 31,9; 26,0; 22,4; 20,1; 18,1; 7,6; -3,6; -4,4.

d) 3-([(terc-Butil)-dimetil-szilil]-oxi)-4,4-dimetil-5-oxo-heptanal

10,8 g (30,8 mmol), a fenti c) pontban leírtak szerint előállított vegyület metilén-dikloriddal készített és -78°C -ra hűtött oldatán addig buborékoltatunk át ózont, amíg a kék szín megmarad, ez hozzávetőleg 1 óra múlva következik be. Ekkor 15 percig oxigént, azután újabb 30 percen át nitrogént buborékoltatunk át az oldaton, így az kitisztul. Ezt követően 10 g (38 mmol) trifenil-foszfint adunk az oldathoz, hagyjuk -35°C -ra melegedni az elegyet, majd 16 óra múlva vákuumban bepároljuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 8% etil-acetátot és hexánt tartalmazó oldószerkeleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott 8,9 g víztiszta, szintelen olaj a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 74%.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 9,75 (m, 1H); 4,53 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H); 3,40–3,60 (m, 4H); 1,10 (s, 3H), 1,07 (s, 3H); 0,98 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,07 (s, 3H); 0,04 (s, 3H).

e) 3-([(terc-Butil)-dimetil-szilil]-oxi)-4,4-dimetil-5-oxo-heptánsav

3,90 g (13,6 mmol), a fenti d) pontban leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 75 ml terc-butil-alkoholban, hoz-

záadunk 5,85 ml (55,2 mmol) 2-metil-2-butént, majd szobahőmérsékleten, cseppenként beadagoljuk 4,61 g (40,8 mmol) nátrium-klorit és 2,81 g (20,4 mmol) nátrium-dihidrogén-foszfát 15 ml vízzel készített oldatát. A reakcióelegyet 0,5 óra hosszáig keverjük, utána vákuumban bepároljuk, a párlási maradékot felveszszük 150 ml vízben és háromszor 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk, és a visszamaradó nyersterméket flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 20% etil-acetátot, 1% ecetsavat és hexánt tartalmazó oldószerkeleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott 3,79 g víztiszta, színtelen, viszkózus olaj a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 92%.

Tömegspektrum: (M+H) = 303.

f) (R,R)-N-(2-Fenil-2-hidroxi-1-metil-etil)-N,2(S)-dimetil-6-hepténsavamid

6,9 g (0,16 mol) lítium-kloridot 27,6 ml (55 mmol), heptán, etil-benzol és tetrahidrofuran elegyével készült, 2,0 M lítium-diizopropil-amid-oldatban (Aldrich) és az ehhez hozzáadott további 70 ml tetrahidrofuranban szuszpendálunk, majd -78 °C-on, 10 perc alatt, cseppenként beadagoljuk 6,0 g (27 mmol) (R,R)-N-(2-fenil-2-hidroxi-1-metil-etil)-N-metil-propionsavamid [lásd A.G. Meyers et al.: J. Am. Chem. Soc. **116**, 9361 (1994)] 30 ml tetrahidrofuranal készített oldatát. Az élénksárga reakcióelegyet 1 órán át -78 °C-on, 15 percig 0 °C-on és 5 percig 25 °C-on keverjük, utána visszahűtjük 0 °C-ra, és 5 ml tetrahidrofuranban oldva hozzáadunk 4,8 ml (40 mmol) 5-bróm-1-pentént. Ezután 0 °C-on ke-

verjük az elegyet 24 óra hosszáig, majd 100 ml telített ammónium-klorid-oldat és 100 ml etil-acetát között megoszlatjuk. A két fázist elválasztjuk, a vizes részt háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk, azután az egyesített szerves oldószeres extraktumot 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással, 4,0 x 25 cm méretű, szilikagéllal töltött oszlopon tisztítjuk, 2% metanolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószerkeleggyel végezve az eluálást. A termék halványsárga olaj, a tömege 6,9 g, a kitermelés 88%.
Tömegspektrum (ESI⁺): 290 (M+H)⁺; (ESI⁻): 288,2 (M-H)⁻.

g) (S)-2-Metil-6-heptenol

Egy 250 ml-es gömblombikba 0 °C-on bemérünk 2,6 ml (30 mmol) pirrolidint és 31 ml (30 mmol) 1,0 M tetrahidrofurános borán-tetrahidrofurán komplex oldatot. A borán-pirrolidin komplexet 25 °C-ra melegítjük, ezen a hőmérsékleten tartjuk 1 óra hosszáig, majd visszahűtjük 0 °C-ra, és cseppenként, a belső hőmérsékletet a legnagyobb elővigyázatossággal 5,5 °C alatt tartva, mintegy 30 perc alatt beadagolunk 19 ml (30 mmol) 1,6 M hexános butillítium-oldatot. A reakcióelegyet további 30 percig 0 °C-on keveredni hagyjuk, azután cseppenként, mintegy 10 perc alatt hozzáadjuk 3,0 g (10 mmol), a fenti f) pontban leírtak szerint előállított vegyület 23 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. 25 °C-on folytatjuk a kevertetést újabb 6 óra hosszáig, majd a reakcióelegyet előbb 25 ml 3 M sósav cseppenkénti beadagolásával megbontjuk, azután 200 ml 1 M sósavra öntjük és négyszer 80 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres

extraktumot telített, vizes nátrium-klorid-oldat és 1 M sósav 1:1 arányú elegyének kétszer 150 ml térfogatú mennyiségével mossuk, azután vákuumban bepároljuk. A párlási maradékhoz 200 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, a keletkezett szuszpenziót 30 percig keverjük, utána háromszor 100 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat összeöntjük, telített, vizes nátrium-klorid-oldat és 1 M nátrium-hidroxid-oldat 1:1 arányú elegyének kétszer 200 ml-nyi mennyiségével mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, végül az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A nyersterméket flash-kromatográfiás eljárással, 4,0 x 25 cm méretű, szilikagéllel töltött oszlopon tisztítjuk, melynek során gradienst képezve, 15-25% dietil-étert és pentánt tartalmazó oldószereleggyel végezzük az eluálást. Az így kapott 1,26 g színtelen olaj a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 95%. $[\alpha]_D^{25} = -11^\circ$ (c = 12; metilén-diklorid).

h) (S)-2-Metil-6-heptenal

0,24 g (1,9 mmol), a fenti g) pontban leírtak szerint előállított vegyület 6 ml metilén-dikloriddal készített oldatához 0,61 g (2,8 mmol) piridinium-(klór-kromát)-ot adunk, majd a reakcióelegyet 5 óra hosszat 25 °C-on keverjük. A keletkezett sötétbarna, viszkózus zagyot szilikagélből és Celite-ből (1,0 x 5 cm szilikagélre rétegzett 1,0 x 1 cm Celite) készített szűrőágyon átengedjük, majd a szűrőágyat 50 ml metilén-dikloriddal eluáljuk. A szűrletet vákuumban bepárolva, 0,15 g színtelen olajként kapjuk a címben megnevezett vegyületet, a kitermelés 63%. A termék eléggé tiszta ahhoz, hogy a következő reakciólépéshez felhasználjuk.

¹H-NMR-spektrum (CD₂Cl₂, 300 MHz, δ): 9,62 (s, 1H); 5,88-5,68 (m, 1H); 5,13-4,92 (m, 2H); 2,37-2,24 (m, 1H); 2,15-2,05 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 1H); 1,51-1,32 (m, 3H); 1,07 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz).

i) (3S,6R,7S,8S)-3-([(terc-Butil)-dimetil-szilil]-oxi)-7-hidroxi-4,4,6,8-tetrametil-5-oxo-12-tridecénsav

3,8 ml (7,6 mmol), heptán, etil-benzol és tetrahidrofurán elegyével készült, 2,0 M lítium-diizopropil-amid-oldat (Aldrich) és további 25 ml tetrahidrofurán elegyéhez -78 °C-on, cseppenként, mintegy 3 perc alatt hozzáadjuk 1,0 g (3,4 mmol), a fenti e) pontban leírtak szerint előállított vegyület 5 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet előbb 10 percig -78 °C-on, utána 20 percig -40 °C-on keverjük, majd visszahűtjük -78 °C-ra, és 5 ml tetrahidrofuránban oldva beadagolunk 0,56 g (4,4 mmol), a h) pontban leírtak szerint kapott vegyületet. Ezt követően hagyjuk a reakcióelegyet -40 °C-ra melegedni, 1 óra hosszat keverjük, majd 50 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldattal meghígítjuk. A két réteget elválasztjuk, és a vizes fázist négyszer 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot 100 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A visszamaradó nyersterméket előbb flash-kromatográfiás eljárással, 2,5 x 20 cm méretű, szilikagéllal töltött oszlopon tisztítjuk, melynek során gradienst képezve, 2-5% metanolt és kloroformot tartalmazó oldószereleggyel végezzük az eluálást, majd nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással, YMC S-10, ODS, 30 x 500 mm méretű oszlopon izomerekre választjuk szét a terméket, itt az eluens metanol, az áramlási sebesség 20

ml/perc. A kívánt szin-aldol, azaz a címben megnevezett vegyület tömege 0,60 g, a kitermelés 43%. A nem kívánt diasztereomer tömege 0,32 g, ez 22%-os kitermelésnek felel meg, és ezzel együtt az e) pont szerinti kindulási vegyületnek is visszkapjuk mintegy 10%-át.

Tömegspektrum (ESI⁺): 879,3 (2M+Na)⁺, 451,2 (M+Na)⁺, 429,2 (M+H)⁺; (ESI⁻): 427,3 (M-H)⁻.

A sztereokémiára vonatkozóan a szerkezet megerősítést nyert azáltal, hogy a savból előállított észtert a ¹³C-NMR- és ¹H-NMR-spektrumok alapján közvetlenül összehasonlítottuk az epotilon C szintézisének már korábban leírt, azonos intermediérével [lásd K.C. Nicolaou et al.: Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **36**, 166 (1997)].

j) (S)-2-(((terc-Butoxi)-karbonil)-amino)-4-penténsav

3,0 g (26 mmol) L-2-amino-4-penténsavat (NovaBiochem) feloldunk 200 ml 1:1 arányú tetrahidrofuran-víz elegyben, majd 0 °C-on, egymás után hozzáadunk 6,6 g (78 mmol) nátrium-hidrogén-karbonátot és 10,4 g (1,8 mmol) di(terc-butyl)-dikarbonátot. A reakcióelegyet 16 óra hosszáig 25 °C-on keverjük, azután 0 °C-ra hűtjük, telített citromsavoldattal óvatos hozzáadásával a pH-ját 4-re állítjuk, végül négyszer 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot 75 ml telített, vízes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással, 4,0 x 6 cm méretű, szilikagéllel töltött oszlopon tisztítjuk, melynek során gradienselúciót alkalmazva, 5-10% metanolt és kloroformot tartalmazó oldószer-eleggyel végezzük az eluálást. Az így kapott 5,5 g szintelen

olaj a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 99%.

Tömegspektrum (ESI⁺): 429,3 (2M-H)⁺; 214,1 (M-H)⁺.

**k) (S)-2-([(terc-Butoxi)-karbonil]-amino)-N-metil-N-metoxi-
-4-penténsavamid**

2,9 g (13 mmol), a fenti j) pontban leírtak szerint előállított vegyület 55 ml kloroformmal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához egymás után 1,4 g (15 mmol) N,O-dimetil-hidroxiil-ammónium-kloridot, 2,0 g (15 mmol) 1-hidroxi-benzo-triazolt, 4,4 ml (40 mmol) 4-metil-morfolint és 3,4 g (18 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot adunk. A reakcióelegyet fokozatosan 25 °C-ra melegítjük, 16 óra hosszáig ezen a hőmérsékleten keverjük, majd 100 ml vízre öntjük. A két réteget elválasztjuk, a vizes részt háromszor 75 ml etil-acetáttal extraháljuk, azután az egyesített szerves oldószeres extraktumot 100 ml 5%-os, vizes sósavval, 100 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 100 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással, 3,0 x 20 cm méretű, szilikagéllal töltött oszlopon tisztítjuk, melynek során gradienst képezve, 25-50% etil-acetátot és hexánt tartalmazó oldószer-eleggyel végezzük az eluálást. Az így kapott 2,5 g szintelen olaj a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 71%.

Tömegspektrum (ESI⁺): 258,9 (M+H)⁺, 202,9 (M-izobutilén), 158,9 (M-BOC); (ESI⁻): 257,2 (M-H)⁻.

l) (S)-3-([(terc-Butoxi)-karbonil]-amino)-5-hexén-2-on

2,5 g (1,0 mmol), a k) pontban leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 65 ml tetrahidrofuránban, és 0 °C-on hozzá-

adunk 8,1 ml (2,4 mmol) 3,0 M dietil-éteres metil-magnézium-bromid-oldatot. A reakcióelegyet 2,5 óra hosszáig 0 °C-on keverjük, majd 100 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldatra öntjük. A két réteget elválasztjuk, a vizes részt háromszor 75 ml etil-acetáttal extraháljuk, azután az egyesített szerves oldószeres extraktumot 75 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldattal, 75 ml vízzel és 75 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással, 3,0 x 20 cm méretű, szilikagéllal töltött oszlopon tisztítjuk, melynek során gradienst képezve, 10-25% etil-acetátot és hexánt tartalmazó oldószereleggyel végezzük az eluálást. Az így kapott 2,2 g szinte-len olaj az (S)-2-[(terc-butoxi)-karbonil]-amino)-5-hexén-2-on, a kitermelés 67%.

Tömegspektrum (ESI⁺): 213,9 (M+H)⁺, 157,9 (M-izobutilén), 113,9 (M-BOC); (ESI⁻): 212,2 (M-H)⁻.

m) (S)-4-[3-[(terc-Butoxi)-karbonil]-amino)-2-metil-1(E),5-hexadienil]-2-metil-tiazol

2,5 g (8,0 mmol) difenil-[(2-metil-tiazol-4-il)-metil]-foszfin-oxidot [lásd Danishefsky et al.: J. Org. Chem. **61**, 7998 (1996)] feloldunk 38 ml tetrahidrofuránban, majd -78 °C-on, csepenként, mintegy 5 perc alatt beadagolunk 5,2 ml (8,4 mmol) 1,6 M hexános butil-lítium-oldatot. A kapott ragyogó, narancsszínű elegyet még 15 percig -78 °C-on keverjük, azután 5 ml tetrahidrofuránban oldva hozzáadunk 0,81 g (3,8 mmol), a fenti l) pontban leírtak szerint előállított vegyületet. Újabb 10 percnyi -78 °C-on folytatott kevertetés után a hűtőfürdőt eltávolítjuk, és a

reakcióelegyet mintegy 2 óra alatt hagyjuk 25 °C-ra melegedni. Ezt követően 50 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldatra öntjük az elegyet, a két réteget elválasztjuk, és a vizes részt háromszor 50 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot egymás után 75 ml vízzel, 75 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 75 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással, 4,0 x 30 cm méretű, szilikagéllal töltött oszlopon tisztítjuk, melynek során gradienst képezve, 10-20% etil-acetátot és hexánt tartalmazó oldószerkeverékkel végezzük az elválást. Az így kapott 0,23 g színtelen olaj a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 18%, azonfelül visszakapjuk a kiindulási ketonvegyület hozzávetőleg 20-30%-át is.

Tömegspektrum (ESI⁺): 309,1 (M+H)⁺, 253,0 (M-izobutilén); (ESI⁻): 307,3 (M-H)⁻.

n) (S)-4-[3-Amino-2-metil-1(E),5-hexadienil]-2-metil-tiazol

0,15 g (0,49 mmol), a fenti m) pont alatt leírtak szerint előállított vegyülethez argongáz alatt hozzáadunk 5 ml 0 °C-os, 4,0 M dioxános hidrogén-klorid-oldatot, majd 30 percnyi reakcióidő után az elegyet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó habot feloldjuk 3 ml hideg, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban, és a vizes elegyet négyszer 10 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással, 1,0 x 5 cm méretű, szilikagéllal töltött oszlopon tisztítjuk, melynek

során gradienst képezve, 5-10% metanolt és kloroformot tartalmazó oldószerkeleggyel végezzük az eluálást. Az így kapott 88 mg szintelen olaj a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 88%.

Tömegspektrum (ESI⁺): 209,0 (M+H)⁺; (ESI⁻): 207,2 (M-H)⁻.

o) (3S,6R,7S,8S)-3-([[(terc-Butil)-dimetil-szilil]-oxi]-7-hidroxi-4,4,6,8-tetrametil-N-(S)-[2-metil-1-(2-metil-tiazol-4-il)-1(E),5-hexadienil]-5-oxo-12-tridecénsavamid

88 mg (0,42 mmol), a fenti m) pont alatt leírtak szerint előállított vegyület 1,3 ml N,N-dimetil-formamiddal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához egymás után 0,15 g (0,35 mmol), az i) pontban közöltek szerint kapott vegyületet, 49 mg (0,36 mmol) 1-hidroxi-benzo-triazolt és 0,10 g (0,52 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot adunk. A reakcióelegyet fokozatosan hagyjuk 25 °C-ra melegedni, 15 óra hosszáig keverjük, majd 3 ml vízzel meghígítjuk. A vizes keveréket háromszor 10 ml etil-acetáttal extraháljuk, azután az egyesített szerves oldószeres extraktumot 10 ml 5%-os, vizes sósavval, 10 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 10 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással, 1,5 x 20 cm méretű, szilikagéllal töltött oszlopon tisztítjuk, 2,5% metanolt és kloroformot tartalmazó oldószerkeleggyel végezve az eluálást. Az így kapott 0,17 g fehér hab a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 77%.

Tömegspektrum (ESI⁺): 619,3 (M+H)⁺.

p) (4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)])-4-([[(terc-Butil)-dimetil-szilil]-oxi]-8-hidroxi-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-1-aza-13(E)-ciklohexadecén-2,6-dion

17 mg (27 mmol), a fenti o) pontban leírtak szerint kapott vegyületet feloldunk 8,0 ml, a gázoktól megszabadított benzolban, majd az oldathoz argongáz alatt 11 mg (14 mmol) Grubb-katalizátort [bisz(triciklohexil-foszfin)-benzilidén-ruténium-diklorid; Strem Chemicals] adunk. A reakcióelegyet 15 óra hosszáig 25 °C-on keverjük, majd újabb 5,0 mg (4,5 mol) katalizátort adunk hozzá, és folytatjuk a kevertetést további 7 órán át. Ezt követően a benzolt vákuumban elpárologtatjuk, és a fekete, viszkózus maradékot felvisszük egy 1,0 x 3 cm méretű, szilikagélből készített szűrőágyra. A szűrőt 25 ml dietil-éterrel mossuk, majd az eluátumot vákuumban bepároljuk, aminek eredményeképpen elválasztható geometriai izomerek, azaz (E)- és (Z)-izomerek 5:1 arányú keverékét kapjuk. Az izomereket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással, 1 mm-es szilikagél rétegen választjuk szét, hexán, toluol és etil-acetát 1:1:1 arányú elegyével kétszer kifejlesztve a kromatogramot. Az (E)-izomer, vagyis a címben megnevezett vegyület tömege 5,1 mg, a kitermelés 34%; a (Z)-izomer tömege 1,0 mg, a kitermelés 6,7%.

Tömegspektrum [(E)-izomer] (ESI⁺): 1181,7 (2M+H)⁺, 591,4 (M+H)⁺;
 [(Z)-izomer] (ESI⁺): 1181,5 (2M+H)⁺, 613,2 (M+Na)⁺, 591,2 (M+H)⁺;
 (ESI⁻): 589,3 (M-H)⁻.

q) {4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]-4,8-Dihidroxi-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-1-aza-13(E)-ciklohexadecén-2,6-dion

Egy hozzávetőleg 2 ml térfogatú fiolába bemérünk 2,3 mg (3,9 mmol), a fenti p) pontban leírtak szerint előállított vegyületet és 0,4 ml metilén-dikloridot, azután 0 °C-on hozzáadunk 0,1 ml

trifluor-ecetsavat. A fiolát feltöltjük argongázzal, lezárjuk, a reakcióelegyet 4 óra hosszat 0 °C-on keverjük, majd 0 °C-on, argongázáramban az illékony komponenseket elpárologtatjuk. A maradékot 1 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és 1 ml etil-acetát között megoszlatjuk, a két réteget elválasztjuk, és a vizes fázist négyszer 1 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk, majd a visszamaradó nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással, 20 x 10 x 0,025 cm-es szilikagél rétegen tisztítjuk, 5% metanolt és kloroformot tartalmazó oldószerkeverékben kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott {4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]}-4,8-dihidroxi-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-1-aza-13(E)-ciklohexadecén-2,6-dion fehér film, a tömege 1,3 mg, a kitermelés 68%.

Tömegspektrum (ESI⁺): 953,5 (2M+H)⁺, 477,3 (M+H)⁺; (ESI⁻): 475,5 (M-H)⁻.

2. példa:

A korábban bemutatott reakcióvázlatok szerint állítjuk elő a következő vegyületeket.

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,13,17-trioxa-biciklo[14.1.0]heptadecán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-4,13,17-trioxa-biciklo[14.1.0]heptadecán-5,9-dion;

{ 4S-[4R*, 7S*, 8R*, 9R*, 15R* (E)] } -4, 8-dihidroxi-5, 5, 7, 9, 13-
-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -1, 10-dioxa-
-13-ciklohexadecén-2, 6-dion;

{ 4S-[4R*, 7S*, 8R*, 9R*, 15R* (E)] } -4, 8-dihidroxi-5, 5, 7, 9-
-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -1, 10-
-dioxa-13-ciklohexadecén-2, 6-dion;

{ 1S-[1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*] } -7, 11-dihidroxi-
-8, 8, 10, 12, 16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -
-4, 14, 17-trioxa-biciklo[14.1.0] heptadekán-5, 9-dion;

{ 1S-[1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*] } -7, 11-dihidroxi-
-8, 8, 10, 12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -
-4, 14, 17-trioxa-biciklo[14.1.0] heptadekán-5, 9-dion;

{ 4S-[4R*, 7S*, 8R*, 9R*, 15R* (E)] } -4, 8-dihidroxi-5, 5, 7, 9, 13-
-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -1, 11-
-dioxa-13-ciklohexadecén-2, 6-dion;

{ 4S-[4R*, 7S*, 8R*, 9R*, 15R* (E)] } -4, 8-dihidroxi-5, 5, 7, 9-
-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -1, 11-
-dioxa-13-ciklohexadecén-2, 6-dion;

{ 1S-[1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*] } -7, 11-dihidroxi-
-8, 8, 10, 12, 16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -
-4, 17-dioxa-biciklo[14.1.0] heptadekán-9-on;

{ 1S-[1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*] } -7, 11-dihidroxi-
-8, 8, 10, 12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -
-4, 17-dioxa-biciklo[14.1.0] heptadekán-9-on;

{ 1S-[1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*] } -7, 11-dihidroxi-
-3, 8, 8, 10, 12, 16-hexametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -
-4, 17-dioxa-biciklo[14.1.0] heptadekán-5, 9-dion;

{ 1S-[1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*] } -7,11-dihidroxi-
-3,8,8,10,12-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -
-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0] heptadekán-5,9-dion;

{ 4S-[4R*, 7S*, 8R*, 9R*, 15R* (E)] } -4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13,16-
-hexametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -1-oxa-
-13-ciklohexadecén-2,6-dion;

{ 4S-[4R*, 7S*, 8R*, 9R*, 15R* (E)] } -4,8-dihidroxi-5,5,7,9,16-
-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -1-oxa-
-13-ciklohexadecén-2,6-dion;

{ 1S-[1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*] } -7,11-dihidroxi-
-6,8,8,10,12,16-hexametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -
-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0] heptadekán-5,9-dion;

{ 1S-[1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*] } -7,11-dihidroxi-
-6,8,8,10,12-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -
-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0] heptadekán-5,9-dion;

{ 4S-[4R*, 7S*, 8R*, 9R*, 15R* (E)] } -4,8-dihidroxi-5,5,7,9-
-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -1-aza-
-13-ciklohexadecén-2,6-dion;

{ 1S-[1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*] } -7,11-dihidroxi-
-4,8,8,10,12,16-hexametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -
-4-aza-17-oxa-biciklo[14.1.0] heptadekán-5,9-dion;

{ 1S-[1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*] } -7,11-dihidroxi-
-4,8,8,10,12-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -
-4-aza-17-oxa-biciklo[14.1.0] heptadekán-5,9-dion;

{ 4S-[4R*, 7S*, 8R*, 9R*, 15R* (E)] } -4,8-dihidroxi-1,5,5,7,9,13-
-hexametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -1-aza-
-13-ciklohexadecén-2,6-dion;

{ 4S-[4R*, 7S*, 8R*, 9R*, 15R* (E)] } -4,8-dihidroxi-1,5,5,7,9-
-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -1-aza-
-13-ciklohexadecén-2,6-dion;

{ 1S-[1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*] } -7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -
-13-aza-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0] heptadekán-5,9-dion;

{ 1S-[1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*] } -7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -
-13-aza-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0] heptadekán-5,9-dion;

{ 4S-[4R*, 7S*, 8R*, 9R*, 15R* (E)] } -4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-
-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -10-aza-
-1-oxa-13-ciklohexadecén-2,6-dion;

{ 4S-[4R*, 7S*, 8R*, 9R*, 15R* (E)] } -4,8-dihidroxi-5,5,7,9-
-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -10-aza-
-1-oxa-13-ciklohexadecén-2,6-dion;

{ 1S-[1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*] } -7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -
-14-aza-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0] heptadekán-5,9-dion;

{ 1S-[1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*] } -7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -
-14-aza-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0] heptadekán-5,9-dion;

{ 4S-[4R*, 7S*, 8R*, 9R*, 15R* (E)] } -4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-
-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -11-aza-
-1-oxa-13-ciklohexadecén-2,6-dion;

{ 4S-[4R*, 7S*, 8R*, 9R*, 15R* (E)] } -4,8-dihidroxi-5,5,7,9-
-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil] -11-aza-
-1-oxa-13-ciklohexadecén-2,6-dion;

[1S-(1R*,3R*,7R*,10S*,11R*,12R*,16S*)] -N-fenil-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12,16-pentametil-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0] hepta-
dekán-3-karboxamid;

[1S-(1R*,3R*,7R*,10S*,11R*,12R*,16S*)] -N-fenil-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12-tetrametil-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0] heptadekán-
-3-karboxamid;

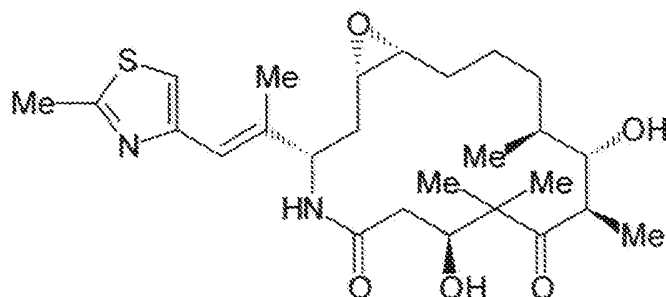
[4S-(4R*,7S*,8R*,9R*,15R*)] -N-fenil-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-
-pentametil-2,6-dioxo-1-oxa-13-ciklohexadecén-16-karboxamid;

[4S-(4R*,7S*,8R*,9R*,15R*)] -N-fenil-4,8-dihidroxi-5,5,7,9-
-tetraametil-2,6-dioxo-1-oxa-13-ciklohexadecén-16-karboxamid;

{ 1S-[1R*,3R* (E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]} -7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il) -
-ciklopropil] -4,17-dioxa-biciklo[14.1.0] heptadekán-5,9-dion;

{ 1S-[1R*,3R* (E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]} -7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-ciklopropil] -
-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0] heptadekán-5,9-dion;

3. példa:



{1S-[1R*,3R* (E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]} -7,11-Dihidroxi-
-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-
-4-aza-17-oxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion

a) (3S,6R,7S,8S,12R,13S,15S)-15-Azido-12,13-epoxi-7-hidroxi-4,4,6,8,12,16-hexametil-17-(2-metil-tiazol-4-il)-5-oxo-16-heptadecénsav

0,35 g (0,69 mmol) epotilon B 4,5 ml kigázosított tetrahidrofuránnal készített oldatához katalitikus mennyiségű, 80 mg (69 mmol) [tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(0)]-ot adunk, és a szuszpenziót argongáz alatt, 25 °C-on keverjük 30 percig. A keletkezett élénksárga, homogén oldathoz egyetlen adagban hozzáadjuk 54 mg (0,83 mmol) nátrium-azid kigázosított vízzel készített oldatát, utána a reakcióelegyet 45 °C-ra melegítjük, ezen a hőmérsékleten tartjuk 1 óra hosszáig, majd 5 ml vízzel meghígítjuk, és a vizes keveréket négyszer 7 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves oldószeres extraktumot 15 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással, 3,0 x 15 cm méretű, szilikagéllal töltött oszlopon tisztítjuk, kloroform, metanol és ecetsav 95:5,0:0,5 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott 0,23 g színtelen olaj a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 61%.

Tömegspektrum (ESI⁺): 551 (M+H)⁺; (ESI⁻): 549 (M-H)⁻.

b) (3S,6R,7S,8S,12R,13S,15S)-15-Amino-12,13-epoxi-7-hidroxi-4,4,6,8,12,16-hexametil-17-(2-metil-tiazol-4-il)-5-oxo-16-heptadecénsav

0,23 g (0,42 mmol), a fenti a) pontban leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 4,0 ml tetrahidrofuránban, majd az oldathoz 23 ml (1,25 mmol) vizet és 0,28 g (0,84 mmol), polimer hordozóra vitt trifenil-foszfint (Aldrich, a polimer 2%

divinil-benzollal térhálósított polisztirol) adunk. A szuszpenziót 25 °C-on, argongáz alatt keverjük 32 órán át, azután Celite-ből készített szűrőágyon megszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással, 1,5 x 10 cm méretű, szilikagéllal töltött oszlopon, gradienselúciót alkalmazva tisztítjuk, melynek során kloroform, metanol és ecetsav 95:5,0:0,5 arányú elegyével indítjuk, és 90:10:1,0 arányú elegyével fejezzük be az eluálást. Az így kapott 96 mg színtelen olaj a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 44%.

Tömegspektrum (ESI⁺): 525,2 (M+H)⁺; (ESI⁻): 523,4 (M-H)⁻.

Egy másik eljárásváltozatot követve, egy 25 ml-es gömblombikba bemérünk 0,26 g (0,47 mmol), a fenti a) pontban leírtak szerint előállított vegyületet és 0,13 g (50 tömeg%) platina-oxidot, argongáz alatt vízmentes etanolt adunk a lombik tartalmához, azután a fekete elegyet hidrogéngáz atmoszférában 10 órán át keverjük. A reakcióidő leteltével a lombikot nitrogéngázzal átöblítjük, és további 65 mg (25 tömeg%) platina-oxidot adunk a reakcióelegyhez. Ezután hidrogéngáz atmoszférában folytatjuk a kevertetést újabb 10 óra hosszáig, majd nitrogéngázzal átöblítjük a lombikot, a reakcióelegyet Celite-ből készített szűrőágyon megszűrjük, és a szűrőt háromszor 25 ml metilén-dikloriddal mosuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó nyers-terméket a fent leírtaknak megfelelően tisztítjuk. Ilyen módon 0,19 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk, a kitermelés 75%.

Egy még további eljárásváltozat szerint úgy járunk el, hogy 20 mg (36 mmol), a fenti a) pontban leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 0,4 ml tetrahidrofuránban, az oldathoz ar-

gongáz alatt 19 mg (73 mmol) trifenil-foszfint adunk, majd a reakcióelegyet 45 °C-ra melegítjük, ezen a hőmérsékleten keverjük 14 óra hosszáig, azután visszahűtjük 25 °C-ra. A keletkezett imino-foszforánhoz 0,1 ml 28%-os ammónium-hidroxidot adunk, ismét 45 °C-ra melegítjük az elegyet, és újabb 4 óra elteltével az illékony komponenseket vákuumban elpárologtatjuk. A párlási maradékot végül a fentebb már ismertetett módon tisztítjuk, így 13 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk, a kitermelés 70%.

**c) (1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*])-7,11-Dihidroxi-
-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-
-4-aza-17-oxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion**

0,33 g (0,63 mmol), a fenti b) pontban leírtak szerint előállított vegyület 250 ml kigázosított N,N-dimetil-formamiddal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához argongáz alatt 0,42 g (5,0 mmol) nátrium-hidrogén-karbonátot és 0,54 ml (2,5 mmol) difenil-foszforil-azidot adunk. Az így kapott szuszpenziót 24 órán át 4 °C-on keverjük, majd 0 °C-on 250 ml 7-es pH-jú foszfátpufferrel meghígítjuk és ötször 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves oldószeres extraktumot kétszer 125 ml 10%-os, vizes lítium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot először egy 2,0 x 10 cm méretű, szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, melynek során gradienst képezve, 2-5% metanolt és kloroformot tartalmazó oldószerkeleggyel eluáljuk az oszlopot, majd egy Chromatotron berendezést használva (2 mm szilikagél, GF rotor, gradienselúció 2-5%-os metanol-kloroform eleggyel) tovább tisztítjuk. Az így kapott 0,13 g szintelen olaj

a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 40%.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 6,98 (s, 1H); 6,71 (d, 1H, NH, $J = 8,1$ Hz); 6,56 (s, 1H); 4,69-4,62 (m, 1H); 4,18-4,12 (m, 1H); 4,01-3,96 (m, 1H), 3,86 (s, 1H); 3,38-3,34 (m, 1H); 2,82 (dd, 1H, $J = 5,6$ és $6,0$ Hz); 2,71 (s, 3H); 2,58 (s, 1H); 2,43 (dd, 1H, $J = 9,0$ és $14,5$ Hz); 3,34 (dd, 1H, $J = 3,0$ és $14,5$ Hz); 2,14 (s, 3H); 2,05-1,92 (m, 2H); 1,82-1,41 (multipletek sorozata, 7H); 1,35 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 1,18 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 1,14 (s, 3H); 1,00 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

Tömegspektrum (ESI^+): 507,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; (ESI^-): 505,4 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

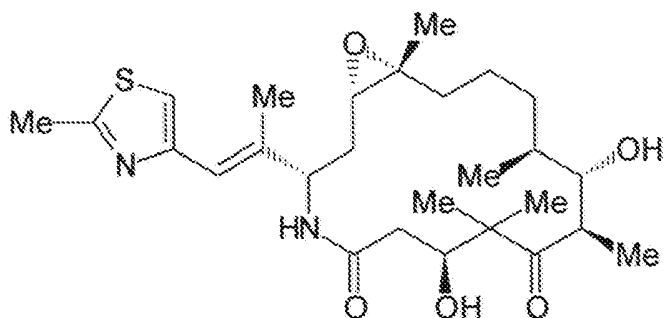
4. példa:

Eljárás az epotilon és epotilon analógok oxirángyűrűjének redukciójára

Egy kétnyakú lombikba bemérünk 24 mg (10 mmol) felaprított magnéziumforgácsot, majd a lombikot vákuumban lánggal kiszárítjuk és argongázáramban hagyjuk visszahűlni. Ezután 250 mg (1,0 mmol) bisz(ciklopentadienil)-titán-dikloridot és 5 ml tetrahidrofuránt adunk a magnéziumforgácshoz, a szuszpenziót keverés közben gyenge vákuum alá helyezzük, azután a nyomást argongázzal egyenlítjük ki. A kezdetben vörös szuszpenzió előbb megsötétedik, majd mintegy 1,5 óra elteltével, amikor a magnéziumforgács csaknem teljes mennyisége elfogyott, homogén, sötétzöld oldattá alakul át. Ekkor az oldatból pontosan kimérünk 3,5 ml-t (0,70 mmol; 3,5 ekvivalens), argongáz alatt lehűtjük -78°C -ra, és hozzáadunk 99 mg (0,20 mmol; 1 ekvivalens) epotilon A-t. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, 15 percig kever-

jük, majd az illékony komponenseket vákuumban elpárologtatjuk, és a párlási maradékot 25 g szilikagélen egymás után kétszer kromatografáljuk, 35%-os etil-acetát-hexán eleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott 76 mg halványsárga, viszkózus olaj az epotilon C, a kitermelés 80%.

5. példa:



{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-Dihidroxii-
-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-
-4-aza-17-oxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion

a) (3S,6R,7S,8S,12R,13S,15S)-15-Azido-12,13-epoxi-3,7-
-dihidroxii-4,4,6,8,16-pentametil-17-(2-metil-tiazol-4-il)-5-oxo-
-16(E)-heptadecénsav

4,97 g (10,1 mmol; 1,0 ekvivalens) epotilon A 100 ml kigázó-
sított tetrahidrofuránnal készített oldatához 1,17 g (1,01 mmol;
0,10 ekvivalens) [tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0)]-ot
adunk, és az elegyet argongáz alatt, szobahőmérsékleten keverjük
30 percig. Ezután 0,980 g (15,1 mmol; 1,5 ekvivalens) nátrium-
-azidot, majd ezt követően 10 ml kigázósított vizet adunk a re-
akcióelegyhez, és 1 óra hosszáig 45 °C-on folytatjuk a keverte-
tést. A reakcióidő leteltével az elegyet szobahőmérsékletre hűt-
jük, 300 ml etil-acetáttal és 150 ml vízzel meghígítjuk, azután

a vizes részt még háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot 150 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, 0-5% metanolt, 0,1% ecetsavat és kloroformot tartalmazó oldószereleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott 1,84 g üvegszerű, szilárd anyag a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 34,0%.

Tömegspektrum (ESI⁺): 537 (M+H)⁺; (ESI⁻): 535 (M-H)⁻.

b) (3S,6R,7S,8S,12R,13S,15S)-15-Amino-12,13-epoxi-3,7-dihidrox-4,4,6,8,16-pentametil-17-(2-metil-tiazol-4-il)-5-oxo-16(E)-heptadecénsav

1,85 g (3,44 mmol; 1,0 ekvivalens), a fenti a) pontban leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 137 ml etanolban, majd az oldathoz 1,85 g (4,30 mmol; 1,25 ekvivalens) platina-oxidot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten, hidrogéngáz atmoszférában erőteljesen keverjük 16 órán át, azután megszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Az olajos párlási maradékot egy 50 x 500 mm méretű YMC S-15 ODS oszlopon preparatív nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk, melynek során gradienst képezve, 50 ml/perc áramlási sebesség mellett, 45 perc alatt az B oldószerelegy arányát az eluensben 0%-ról 100%-ra növeljük (A oldószerelegy = 0,1% ecetsav, 5% acetonitril, 95% víz; B oldószerelegy = 0,1% ecetsav, 5% víz, 95% acetonitril). A retenciós idő 17 perc. A megfelelő frakciókat vákuumban betöményítjük, és vizes acetonitrilből liofilizálással nyeljük ki a terméket. Az így kapott 1,33 g színtelen,

szilárd anyag a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 76,0%.

Tömegspektrum (ESI⁺): 511 (M+H)⁺; (ESI⁻): 509 (M-H)⁻.

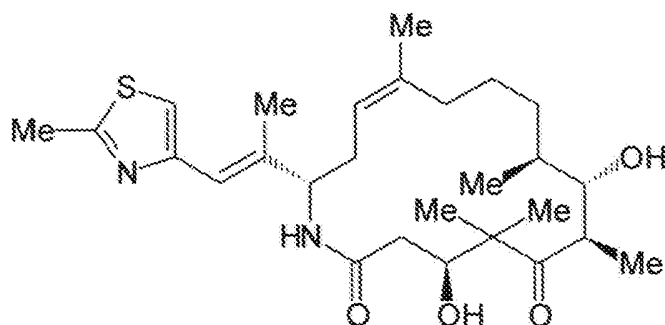
**c) {1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-Dihidroxí-
-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-
-4-aza-17-oxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion**

0,860 g (1,68 mmol; 1,0 ekvivalens), a fenti b) pontban leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 672 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban (0,00250 M), majd az oldatot 1 óra hosszáig szobahőmérsékleten gázmentesítjük. Ezt követően 0 °C-ra hűtjük az oldatot, argongáz alatt hozzáadunk 1,13 g (13,4 mmol; 4,0 ekvivalens) nátrium-hidrogén-karbonátot és 1,85 g (6,72 mmol; 8,0 ekvivalens) difenil-foszforil-azidot, azután a reakcióelegyet 16 órán át 4 °C-on keverjük. A reagáltatás végeztével az elegyet lehűtjük -60 °C-ra, és lassan beadagolunk 400 ml 7-es pH-jú foszfátpuffert, mindvégig -30 °C alatt tartva a hőmérsékletet. Az így megbontott reakcióelegyet lassan hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és a vizes keveréket előbb 1000 ml, majd négyszer 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot kétszer 500 ml 10%-os, vizes lítium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot egy 50 x 500 mm méretű YMC S-15 ODS oszlopon preparatív nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk, melynek során gradienst képezve, 50 ml/perc áramlási sebesség mellett, 45 perc alatt a B oldószerelegy arányát az eluensben 0%-ról 100%-ra növeljük (A oldószerelegy = 5% acetonitril, 95% víz; B oldószerelegy = 5% víz, 95% acetonitril). A retenciós idő 35 perc. A megfelelő frakció-

kat vákuumban betöményítjük, és vizes acetonnitrilből liofilizálással nyerjük ki a terméket. Az így kapott 0,220 g szintelen, szilárd anyag a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 26,0%.

Tömegspektrum (ESI⁺): 493 (M+H)⁺; (ESI⁻): 491 (M-H)⁻.

6. példa:



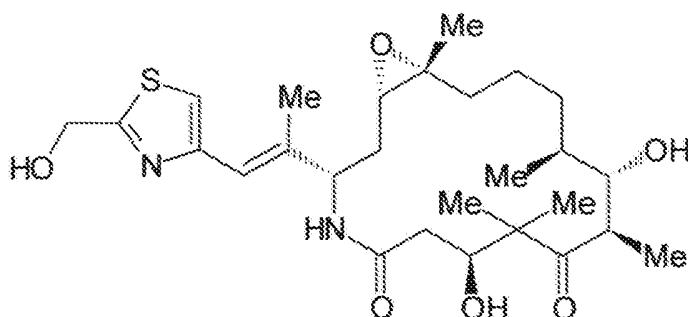
{4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]}-4,8-Dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-1-aza-13(Z)-ciklohexadecén-2,6-dion;

0,19 g (0,49 mmol; 0,5 ekvivalens) volfrám-hexakloridot feloldunk 5,0 ml tetrahidrofuránban, az oldatot lehűtjük -78 °C-ra, azután egyetlen adagban hozzáadunk 0,63 ml (1,0 mmol; 1,0 ekvivalens) 1,6 M hexános butil-lítium-oldatot. A reakcióelegyet 20 perc alatt hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, eközben a színe sötétzöldre változik, majd 0,020 g (0,039 mmol; 1 ekvivalens), a 4. példa c) pontjában leírtak szerint kapott vegyülethez szobahőmérsékleten 0,79 ml (0,079 mmol; 2,0 ekvivalens) így előállított 0,1 M volfrám-reagens-oldatot hozzáadunk. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, ezt követően 2,0 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal megbontjuk, 10 ml vízzel meghígítjuk, végül négyszer 20 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-

-szulfáton szárítjuk, szűrjük, vákuumban betöményítjük, és szervesetlen anyagok eltávolítása végett a maradékot átengedjük egy szilikagélből készített szűrőágyon. A szűrőt kloroform és metanol 19:1 arányú elegyével eluáljuk, azután az eluátumot vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó nyersterméket egy YMC-S5 ODS oszlopon preparatív nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk, melynek során gradienst képezve, 3 ml/perc áramlási sebesség mellett, 30 perc alatt a B oldószerkelet arányát az eluensben 30%-ról 100%-ra növeljük (A oldószerkelet = 5%-os vizes acetonitril; B oldószerkelet = 95%-os vizes acetonitril; 220 nm). A megfelelő frakciókat vákuumban bepároljuk, és a ragacsos, szilárd maradékot vizes acetonitrilből liofilizáljuk. Az így kapott 4,3 mg fehér, szilárd anyag a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 29%. A termék vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke: 0,57 (kloroform:metanol = 9:1; UV).

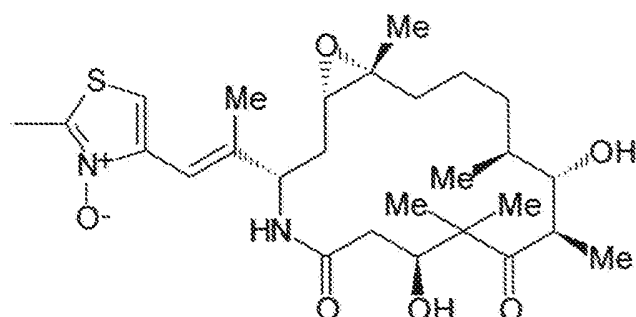
Nagyfelbontású tömegspektrum: $(M+H)^+ = 491,2934$; a számított érték: 491,29436.

7. példa:



{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-Dihidrox-
-3-{2-[2-(hidrox-metil)-tiazol-4-il]-1-metil-vinil}-8,8,10,12,16-
-pentametil-4-aza-17-oxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion

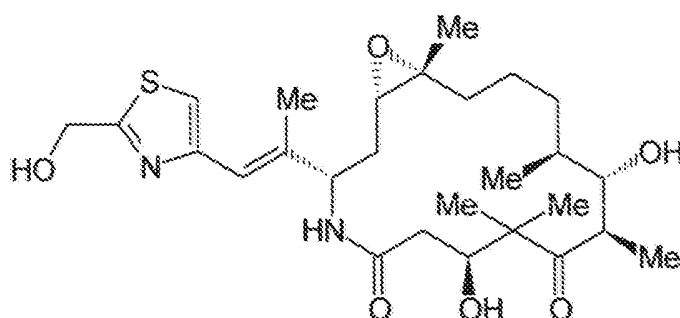
a) {1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-Dihidroxí-
-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-
-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion-N-oxid



2,0 g (3,9 mmol) epotilon B 30 ml kloroformmal készített oldatához argongáz alatt, 25 °C-on 1,0 g (5,9 mmol) 3-klór-perbenzoesavat adunk. 2 órányi reagáltatás után beadagolunk további 0,5 g (3,0 mmol) 3-klór-perbenzoesavat, folytatjuk a kevertetést újabb 2 órán át, majd a reakcióelegyet megsűrjűk, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot feloldjuk 100 ml etil-acetátban, 75 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 75 ml 5%-os, vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal és 75 ml vízzel mossuk, végül a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó nyersterméket flash-kromatográfiás eljárással, 4,5 x 30 cm méretű, szilikagéllal töltött oszlopon tisztítjuk, melynek során gradienst képezve, 2-10% metanolt és kloroformot tartalmazó oldószereleggyel eluáljuk az oszlopot. Az így kapott 1,04 g fehér, szilárd anyag a címben megnevezett vegyület, a ki-termelés 50%.

Tömegspektrum (ESI⁺): 524,3 (M+H)⁺; (ESI⁻): 522,5 (M-H)⁻.

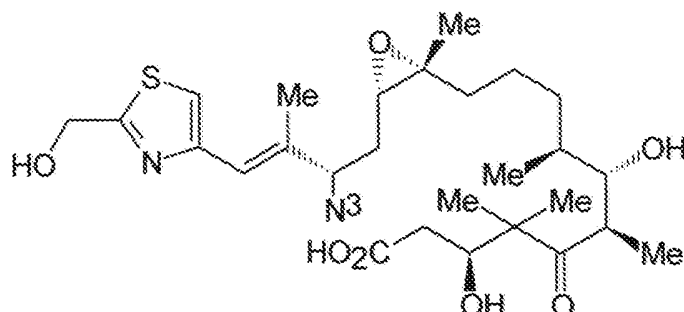
b) {1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-Dihidroxí-
-3-{2-[2-(hidroximetil)-tiazol-4-il]-1-metil-vinil}-8,8,10,12,16-
-pentametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion (epotilon F)



0,46 g (0,88 mmol), a fenti a) pontban leírtak szerint előállított vegyület 10 ml metilén-dikloriddal készített oldatához egy lezárható csőben, argongáz alatt 0,82 ml (7,0 mmol) 2,6-lutidint és 0,87 ml (6,2 mmol) trifluor-ecetsavanhidridet adunk. A reakcióedényt argongáz alatt lezárjuk, 75 °C-ra melegítjük, majd 12 perc múlva visszahűtjük 25 °C-ra, és az illékony komponenseket nitrogéngázárammal elpárologtatjuk. Ezt követően a csövet egy nagyvákuumot adó szivattyúhoz csatlakoztatjuk, 15 percig szivatjuk, azután a maradékot feloldjuk 10 ml metanolban, és hozzáadunk 1,0 ml 28-30%-os, vizes ammóniaoldatot. Az elegyet felmelegítjük 45 °C-ra, 10 percig ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó nyersterméket egy 30 x 500 mm méretű YMC S-15 ODS oszlopon preparatív nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk, izokratikus körülmények között 50%-os acetonitril-víz eleggyel végezve az eluálást. Az áramlási sebesség 20 ml/perc, a retenciós idő 28 perc. A megfelelő frakciókat vákuumban betöményítjük, és vizes acetonitrilből liofilizálással nyerjük ki a terméket. Az így kapott 0,22 g fehér, szilárd anyag a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 48%.

Tömegspektrum (ESI⁺): 524,3 (M+H)⁺, 1047,6 (2M+H)⁺; (ESI⁻): 522,5 (M-H)⁻.

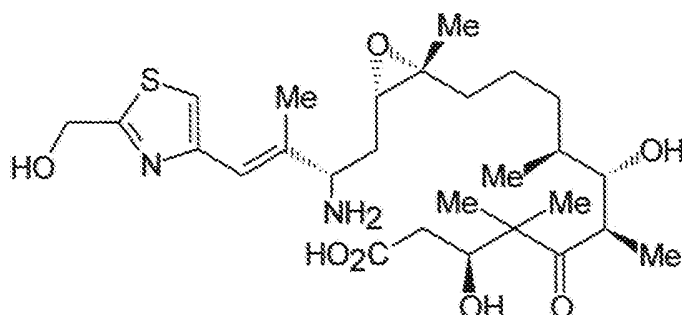
c) (3*S*, 6*R*, 7*S*, 8*S*, 12*R*, 13*S*, 15*S*)-15-Azido-12,13-epoxi-3,7-dihidroxi-17-[2-(hidroxi-metil)-tiazol-4-il]-4,4,6,8,12,16-hexametil-5-oxo-16(*E*)-heptadecénsav



0,18 g (0,34 mmol), a fenti b) pontban leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 3,0 ml kigázosított tetrahidrofuránban, az oldathoz katalitikus mennyiségű, 40 mg ($3,4 \times 10^{-2}$ mmol) [tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(0)]-ot adunk, majd a szuszpenziót 25 °C-on, argongáz alatt, 30 percig keverjük. A keletkezett élénksárga, homogén oldathoz egyszerre hozzáadjuk 27 mg (0,41 mmol) nátrium-azid 1,5 ml kigázosított vízzel készült oldatát, azután az elegyet 45 °C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 1 óra hosszáig. A reakcióidő leteltével 5 ml vízzel meghígítjuk az elegyet, és a vizes keveréket négyszer 10 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot 15 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk, és a párlási maradékot egy 2,5 x 15 cm méretű, szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, melynek során gradiens-elúciót alkalmazva az eluálást kloroform és metanol 95:5 arányú elegyével indítjuk, majd kloroform, metanol és ecetsav 95:5,0:0,5 arányú elegyével fejezzük be. Az így kapott 39 mg színtelen olaj a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 20%.

Tömegspektrum (ESI⁺): 567,4 (M+H)⁺, 1133,6 (2M+H)⁺; (ESI⁻): 565,5 (M-H)⁻, 1131,8 (2M-H)⁻.

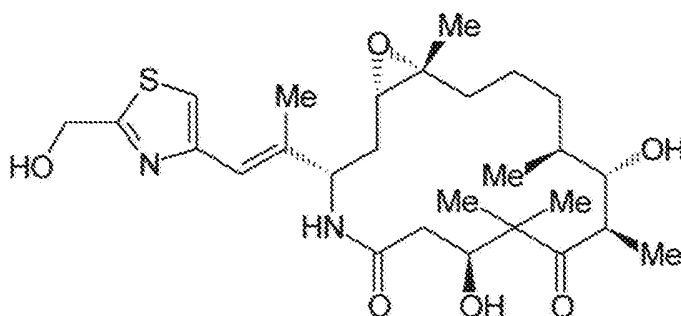
d) (3*S*, 6*R*, 7*S*, 8*S*, 12*R*, 13*S*, 15*S*)-15-Amino-12,13-epoxi-3,7-dihidroxil-17-[2-(hidroxil-metil)-tiazol-4-il]-4,4,6,8,12,16-hexametil-5-oxo-16(*E*)-heptadecénsav



Egy 10 ml-es gömblombikba bemérünk 40 mg (71 mmol), a fenti c) pontban leírtak szerint előállított vegyületet és 12 mg (30 tömeg%) platina-oxidot, argongáz alatt hozzáadunk 3 ml etanolt, majd a fekete reakcióelegyet hidrogéngáz atmoszférában 10 órán át keverjük. A reakcióidő leteltével a lombikot nitrogéngázzal átöblítjük, a reakcióelegyet nejlonmembránon megsűrjük, és a szűrőt 25 ml metanollal mossuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatva, hab formájában 29 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk, a kitermelés 76%. A termék eléggé tiszta ahhoz, hogy a következő reakciólépéshez felhasználjuk.

Tömegspektrum (LCMS): 541,3 (M+H)⁺.

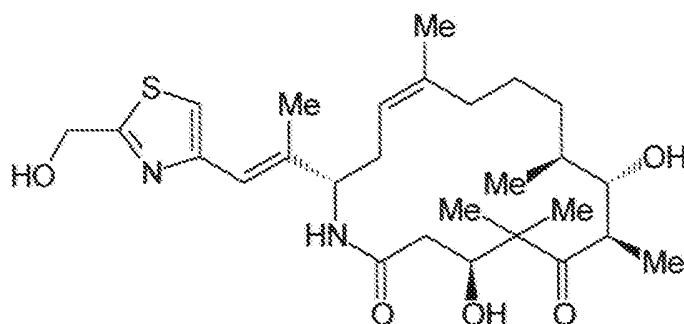
e) {1*S*-[1*R**, 3*R**(*E*), 7*R**, 10*S**, 11*R**, 12*R**, 16*S**]}-7,11-Dihidroxil-3-[2-[2-(hidroxil-metil)-tiazol-4-il]-1-metil-vinil]-8,8,10,12,16-pentametil-4-aza-17-oxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion



29 mg (54 mmol), a fenti d) pontban leírtak szerint előállí-

tott vegyületet feloldunk 21 ml kigázosított N,N-dimetil-formamidban, majd 0 °C-on, argongáz alatt beadagolunk 36 mg (0,43 mmol) szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot és 46 ml (0,21 mmol) difenil-foszforil-azidot. Az így kapott szuszpenziót 19 órán át 4 °C-on keverjük, azután lehűtjük -40 °C-ra, és óvatosan, a belső hőmérsékletet mindvégig -30 °C alatt tartva, 25 ml 7-es pH-jú foszfátpuffer-oldattal meghígítjuk. A vizes keveréket négyszer 10 ml etil-acetáttal extraháljuk, azután az egyesített szerves oldószeres extraktumot hideg, 10%-os, vizes lítium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A nyersterméket egy Chromatotron berendezést használva (1 mm szilikagél, GF rotor, gradienselúció 2-5%-os metanol-kloroform eleggyel) tisztítjuk, így szintelen olajként 9,1 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk. A kitermelés 34%.
Tömegspektrum (ESI⁺): 523,2 (M+H)⁺; (ESI⁻): 521,5 (M-H)⁻.

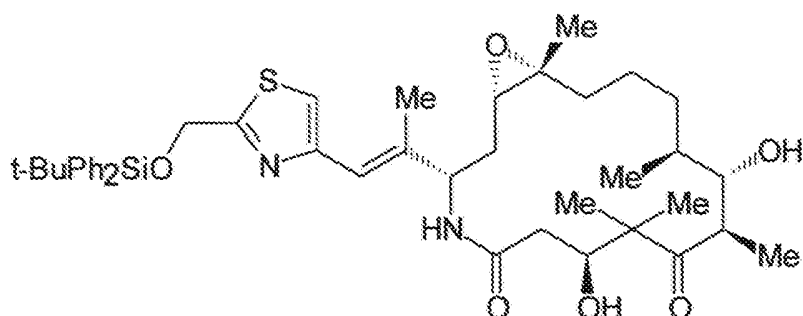
8. példa:



(4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)])-4,8-Dihidroxi-16-{2-[2-(hidroxi-metil)-tiazol-4-il]-1-metil-vinil}-5,5,7,9,13-pentametil-1-aza-13(Z)-ciklohexadecén-2,6-dion

a) (1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*])-3-[2-{2-[[[(terc-Butil)-difenil-szilil]-oxi]-metil]-tiazol-4-il}-1-

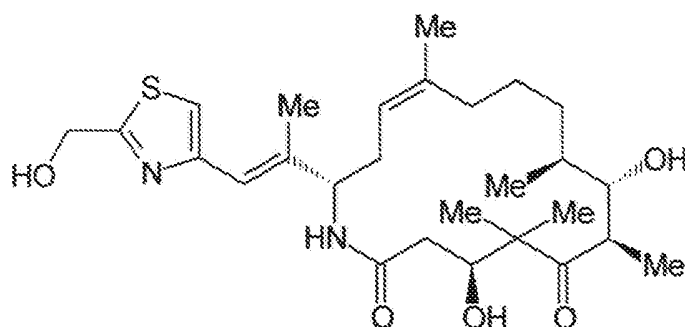
-metil-vinil]-7,11-dihidrox-8,8,10,12,16-pentametil-4-aza-17-oxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion



6,8 mg (13 mmol), a 7. példa e) pontjában leírtak szerint előállított vegyület 0,5 ml metilén-dikloriddal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához argongáz alatt 2,7 ml (20 mmol) trietil-amint, 0,2 mg (1,3 mmol) 4-(dimetil-amino)-piridint és 3,7 ml (14 mmol) (terc-butil)-difetil-klór-szilánt adunk. A reakcióelegyet fokozatosan hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 1 óra múlva ismét visszahűtjük 0 °C-ra, 1 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadásával megbontjuk, azután négyszer 2 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot 5 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással, 1,0 x 5 cm méretű, szilikagéllal töltött oszlopon tisztítjuk, melynek során gradienst képezve, 2-5% metanolt és kloroformot tartalmazó oldószereleggyel végezzük az eluálást. Az így kapott 7,0 mg szinte-len olaj a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 71%.

Tömegspektrum (ESI⁺): 761,5 (M+H)⁺; (ESI⁻): 759,7 (M-H)⁻.

b) {4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]}-4,8-Dihidrox-16-(2-[2-(hidrox-metil)-tiazol-4-il]-1-metil-vinil)-5,5,7,9,13-pentametil-1-aza-13(Z)-ciklohexadecén-2,6-dion



0,10 g (0,25 mmol) volfrám(IV)-kloridot feloldunk vízmentes tetrahidrofuránban, majd -78 °C-on, argongáz alatt hozzáadunk 0,32 ml (0,5 mmol) 1,6 M hexános butil-lítium-oldatot. A reakcióelegyet 40 perc alatt hagyjuk 25 °C-ra melegedni, utána visszahűtjük 0 °C-ra, és az így kapott sötétzöld, homogén oldatból pontosan 0,2 ml-t (20 mmol) egy hozzávetőleg 2 ml térfogatú, argongázzal elárasztott, 0 °C-on tartott fiolába viszünk át, amelybe előzőleg bemértünk 7,0 mg (9,2 mmol), a fenti a) pontban leírtak szerint előállított vegyületet. A reakcióelegyet 30 percig 25 °C-on keverjük, azután 0,5 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal megbontjuk és négyszer 1 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk, és a párási maradékot 20 x 20 x 0,025 cm méretű szilikagél rétegen preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk. A kromatogramot 5% metanolt és kloroformot tartalmazó oldószer-elegyben fejlesztjük ki, aminek eredményeképpen a címben megnevezett (13Z)-izomer szililcsoporttal védett származéka és kevés (<10%) (13E)-izomer-származék ilyen módon elválaszthatatlan keverékét kapjuk. A terméket azonnal tovább reagáltatjuk, azaz eltávolítjuk a molekulából a védőcsoportot.

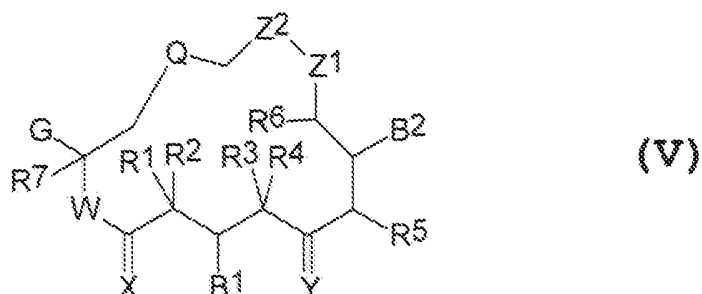
2,3 mg (3,1 mmol) fenti, szilil-védett izomerekből álló

elegyhez 25 °C-on 0,3 ml, tetrahidrofuránnal készített pufferolt piridínium-poli(hidrogén-fluorid)-oldatot (2:1:0,5 THF/piridin/HF-piridin; forgalmazza az Aldrich Chemical Co.) adunk. 1 óra múlva a reakcióelegyet 0,5 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, majd négyszer 1 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot 1 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, azután az illékony komponenseket vákuumban elpárologtatjuk. A párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással 20 x 20 x 0,025 mm méretű szilikagél rétegen tisztítjuk, 5% metanolt és kloroformot tartalmazó oldószereleggyel kifejlesztve a kromatogramot, így vékony film formájában a címben megnevezett (13Z)-izomer és kevés (<10%) (13E)-izomer elválaszthatatlan keverékét kapjuk. A termék tömege 0,96 mg, a két lépésre számított kitermelés 20%.

Tömegspektrum (ESI⁺): 507,3 (M+H)⁺; (ESI⁻): 505,6 (M-H)⁻.

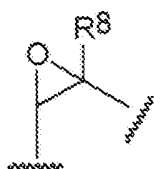
Szabadalmi igénypontok

1. Az

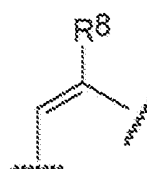


általános képletű vegyületek — amely képletben

Q jelentése az

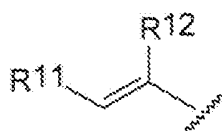


vagy



általános képletű csoportok egyike;

G jelentése alkil-, szubsztituált alkil-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aril- vagy heterociklil-csoport vagy egy



általános képletű csoport;

W jelentése -NH- képletű csoport;

X jelentése oxigén (-O-) vagy két hidrogén (H, H);

Y jelentése oxigén (-O-), egy hidrogén és egy -OR¹⁶ általános képletű csoport, két -OR¹⁷ általános képletű csoport, egy =NOR¹⁸ általános képletű csoport, egy hidrogén és egy -NHOR¹⁹ általános képletű csoport, egy hidrogén és egy -NR²⁰R²¹ általános képletű csoport, két hidrogén vagy egy =CHR²² általános képletű csoport; és a két -OR¹⁷ általános képletű cso-

port egy ciklusos ketált képezhet;

Z^1 és Z^2 jelentése metilénecsoporthoz $(-CH_2-)$ vagy oxigén $(-O-)$; ahol

Z^1 és Z^2 közül csak egyikük jelenthet heteroatomot;

B^1 és B^2 jelentése $-OR^{24}$ vagy $-OCOR^{25}$ vagy $-O_2CNR^{26}R^{27}$ általános

képletű csoport; ahol olyan esetben, amikor B^1 jelentése

$-OH$, és Y jelentése $-OH$ és $-H$, akkor egy 6-tagú gyűrűs

ketált vagy acetált képezhetnek;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{26} és R^{27} jelen-

tése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil- vagy aril-

csoport; és amikor R^1 és R^2 jelentése alkilcsoport, ezek

összekapcsolódhatnak egy cikloalkilcsoportot képezve; vagy

amikor R^3 és R^4 jelentése alkilcsoport, ezek szintén össze-

kapcsolódhatnak egy cikloalkilcsoportot képezve;

R^9 , R^{10} , R^{16} , R^{17} , R^{24} , R^{25} és R^{31} jelentése hidrogénatom, alkil-

vagy szubsztituált alkilcsoport;

R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{28} , R^{30} , R^{32} és R^{33} jelentése hidrogénatom, alkil-,

szubsztituált alkil-, aril-, szubsztituált aril-, cikloalkil-

vagy heterociklil-csoport; és

R^{29} jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, aril-,

szubsztituált aril-, cikloalkil- vagy heterociklil-csoport,

$R^{32}C(=O)-$ vagy $R^{33}SO_2-$ általános képletű csoport, hidroxil-,

alkoxil- vagy szubsztituált alkoxil-csoport;

ahol „alkilcsoport” 1-20 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot

jelent; „arilcsoport” jelentése 6-12 szénatomot tartalmazó mono-

ciklusos vagy biciklusos arilcsoport; „cikloalkilcsoport” 1-3

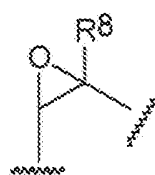
gyűrűből álló és gyűrűnként 3-7 szénatomot tartalmazó ciklo-

alkilcsoportot jelent; és a „heterociklil-csoport” adott esetben

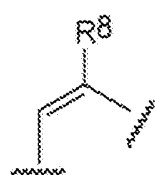
szubsztituált, 4-7-tagú monociklusos, 7-11-tagú biciklusos vagy 10-15-tagú triciklusos, az oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül választható 1-3 heteroatomot tartalmazó gyűrűrendszert jelent — és gyógyszerészetileg elfogadható sóik és hidrátjaik, szolvátjaik vagy geometriai, optikai és sztereocizomereik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

Q jelentése



vagy



általános képletű csoport;

X jelentése oxigénatom (-O-);

Y jelentése oxigénatom (-O-); és

Z¹ és Z² jelentése metilénecsoport (-CH₂-).

3. Az alábbi vegyületek által alkotott csoportból kiválasztott vegyület:

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxí-
-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-
-vinil]-4-aza-17-oxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxí-
-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-
-4-aza-17-oxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]}-4,8-dihidroxí-5,5,7,9,13-
-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-1-aza-
-13-ciklohexadecén-2,6-dion;

{4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]}-4,8-dihidroxí-5,5,7,9-tetrametil-
-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-1-aza-13-ciklohexadecén-
-2,6-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-
-4,8,8,10,12,16-hexametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-
-vinil]-4-aza-17-oxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-
-4,8,8,10,12-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-
-vinil]-4-aza-17-oxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]}-4,8-dihidroxi-1,5,5,7,9,13-hexametil-
-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-1-aza-13-ciklohexadecén-
-2,6-dion;

{4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]}-4,8-dihidroxi-1,5,5,7,9-pentametil-
-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-1-aza-13-ciklohexadecén-
-2,6-dion;

{4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]}-4,8-dihidroxi-16-{2-[2-(hidroxi-
-metil)-tiazol-4-il]-1-metil-vinil}-5,5,7,9,13-pentametil-1-aza-
-13(Z)-ciklohexadecén-2,6-dion;

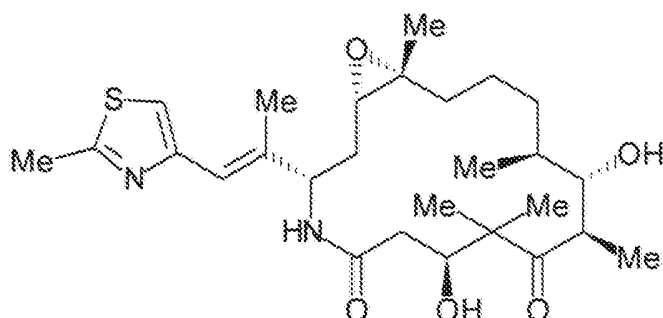
és gyógyszerészetileg elfogadható sói, szolvátjai és hidrátjai.

4. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és adott esetben alkalmas hordozót és/vagy hígítót tartalmaz.

5. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása hiperproliferatív sejtbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

6. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása angiogenezis, rákok vagy abnormális sejtszaporodással kapcsolatos egyéb betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

7. A



képletű vegyület és gyógyszerészetileg elfogadható sói és hidrátjai, szolvátjai vagy geometriai, optikai és sztereoizomerei.

8. A 6. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a rák mellrák.

9. Gyógyszerkombináció, amely egy 1-3. és 7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és egyéb rákellenes vagy citotoxikus szert tartalmaz.

10. A 9. igénypont szerinti kombináció, ahol az 1-3. és 7. igénypontok bármelyike szerinti vegyület és az egyéb rákellenes vagy citotoxikus szer egymás után vagy rögzített dózisú kombinációs formulációként adandó be.

11. A 4. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely sugárterápiával kombinációban kerül alkalmazásra.

A meghatalmazott:

[Handwritten signature]
 Kárpáti Zoltán
 vezető igazgató
 az S.B.G. és K. Szabványok Igazgatóságának
 1011 Budapest, Andrássy út 113.
 Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099