



HU000230646B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **230 646**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 02 01188**(22) A bejelentés napja: **2000. 05. 15.**(40) A közzététel napja: **2002. 07. 29.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2017. 05. 29.**(51) Int. Cl.: **C07D 515/00** (2006.01)(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:
PCT/GB 00/01852(87) A nemzetközi közzétételi szám:
WO 0069862

(30) Elsőbbségi adatok: 9911345.8 1999. 05. 14. GB 9918178.6 1999. 08. 02. GB 9923632.5 1999. 10. 06. GB 0001063.7 2000. 01. 17. GB	(73) Jogosult(ak): Pharma Mar, S.A., Madrid (ES)
(72) Feltalálók(k): Cuevas, Carmen, Madrid (ES) Perez, Marta, Madrid (ES) Francesch, Andres, Madrid (ES) Fernandez, Carolina, Madrid (ES) Chicharro, Jose Luis, Madrid (ES) Gallego, Pilar, Madrid (ES) Zaruelo, Maria, Madrid (ES) de la Calle, Fernando, Madrid (ES) Manzanares, Ignacio, Madrid (ES)	(74) Képvisező: Danubia Szabadalmi és Jogi Iroda Kft., Budapest

(54) **Félszintetikus eljárások és új vegyületek**

(57) Kivonat

A találmány (XVIIb) általános képletű gyűrűszerkezetű vegyületek, különösen ekteinaszcidin vegyületek félszintetikus előállításai eljárásaira vonatkozik (XVIIb) általános képletű vegyületből kiindulva, ahol a képletben jellemzően

R¹ jelentése aminometilénecsoport, védett aminometilénecsoport, derivatizált aminometilénecsoport, hidroximetilénecsoport, védett hidroximetilénecsoport vagy derivatizált hidroximetilénecsoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom, vagy

R¹ és R⁴ együtt meghatározott áthidaló spiro gyűrűrendszert alkot;

R⁵ jelentése -H vagy -OH,

R⁷ jelentése -OCH₃ és R⁸ jelentése -OH vagy R⁷ és R⁸ együtt -O-CH₂-O- csoportot alkot,

R¹² jelentése -H, -CH₃ vagy -CH₂CH₃;

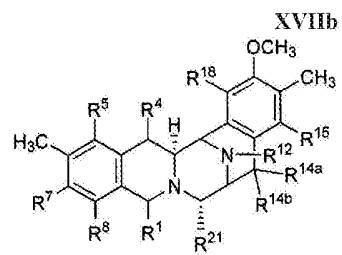
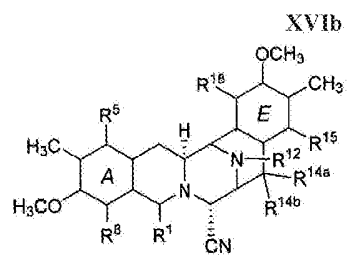
R^{14a} és R^{14b} jelentése egyaránt -H, vagy ezek közül az egyik -H és a másik -OH, -OCH₃, vagy -OCH₂CH₃, vagy R^{14a} és

R^{14b} együtt ketocsoportot alkot, és

R¹⁵ jelentése -H vagy -OH;

R¹⁸ jelentése -H vagy -OH;

R²¹ jelentése -H, -OH vagy -CN.



Félszintetikus eljárások és új vegyületek

A találmány szintetikus eljárásokra, közelebbről félszintetikus eljárásokra vonatkozik.

A 309 477 számú európai szabadalom ekteinaszcidin 729, 743, 745, 759A, 759E és 770-re vonatkozik. Az ekteinaszcidin vegyületekről ismertették, hogy antibakteriális és más hasznos tulajdonságaik vannak. Az ekteinaszcidin 743 most klinikai kísérletek alatt áll, mint daganat elleni szer.

Az ekteinaszcidin 743-nak komplex trisz(tetrahidroizokinolin-fenol) szerkezete van, amelyet az (I) általános képlet jellemez.

Jelenleg az Ekteinaszcidin turbinata tengeri székállat extraktumaiból izolálják. A hozam alacsony, és alternatív megoldásokat kerestek.

Ekteinaszcidin származékok előállítására szolgáló szintetikus eljárásokat ismertetnek az 5 721 362 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban. Az igényelt eljárás hosszú és komplikált, 38 példát ismertetnek, melyek mindannyian egy lépés az ekteinaszcidin 743 eléréséhez szükséges előállítási lépéssorozatban.

Az 5 721 362 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom 25. igénypontja egy adott (II) képletű fenolvegyület köztitermékre vonatkozik, mely vegyületet mi is (II) köztitermék vagy Int-II néven említünk. Ez a (II) szerkezeti képlettel jellemezhető bisz(tetrahidroizokinolin-fenol) szerkezettel rendelkezik, ahol MOM jelentése metoximetil helyettesítő és TSDPS jelentése 3,5-t-butil-difenilszilil helyettesítő.

A II. köztitermékben lehetséges egy másik érdekes daganatellenes szer, a ftalaszcidin előállítása, lásd Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 96, 3496-3501 (1999). A ftalaszcidin egy (III) képletű bisz(tetrahidroizokinolin-fenol)-származék.

Az ekteinaszcidin 743-ban az 1,4-hidnak a (IV) képlettel jellemezhető szerkezete van.

Más ismert ekteinaszcidinek közé tartoznak egy másfajta áthidalt gyűrűrendszerrel rendelkező vegyületek, mint ahogyan azt az ekteinaszcidin 722 és 736 esetén látjuk, ahol a hid szerkezete az (V) képlettel jellemezhető; vagy ahogyan az ekteinaszcidin 583 és 597 esetén látjuk, ahol a hid szerkezete a (VI) képlettel jellemezhető; és az ekteinaszcidin 594 és 596 esetén, ahol a hid a (VII) szerkezeti képlettel jellemezhető.

Ezeknek, és a rokon vegyületeknek a teljes szerkezetét ismertetik a *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9017-9023 (1996) szakirodalmi helyen. Ezt a cikket a Kitanítás részeként tekintjük.

Ismertek olyan további vegyületek is, amelyekben hiányzik az át-hidalt gyűrűrendszer. Ide tartoznak a bisz(tetrahydroizokinolinon) antitumor-antimikrobiális antibiotikumok, a safracinok és a saframicinok és a tengeri természetes termékek, a renieramicinok és a xesztomicin, amelyeket tenyésztett mikrobákból vagy szivacsokból izolálnak. Ezek mindegyike egy közös dimer tetrahydroizokinolin szénvázal rendelkezik. Ezeket a vegyületeket négy típusba osztályozhatjuk, az I-IV típusokba, az aromás gyűrűk oxidációs mintájának szempontjából.

Az I típusú dimer izokinolinonok a (VIII) szerkezeti képlettel rendelkeznek, és ezek a legáltalánosabban előfordulóak ebben a vegyületosztályban, lásd az alábbi 1. táblázatot.

1. táblázat
I-es típusú saframicin antibiotikumok szerkezete
[(VIII) általános képletű vegyületek]

Vegyület	Szubsztituens					
	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R ^{25a}	R ^{25b}	R ^{25c}
saframicin A	H	H	CN	O	O	CH ₃
saframicin B	H	H	H	O	O	CH ₃
saframicin C	H	OCH ₃	H	O	O	CH ₃
saframicin G	H	OH	CN	O	O	CH ₃
saframicin H	H	H	CN	OH	CH ₂ COCH ₃	CH ₃
saframicin S	H	H	OH	O	O	CH ₃
saframicin Y ₂	H	H	CN	NH ₂	H	CH ₃
saframicin Yd ₁	H	H	CN	NH ₂	H	C ₆ H ₅
saframicin Ad ₁	H	H	CN	O	O	C ₆ H ₅
saframicin Yd ₂	H	H	CN	NH ₂	H	H
saframicin Y _{2b}	H	Q ^b	CN	NH ₂	H	CH ₃
saframicin Y _{2b-2}	H	Q ^b	CN	NH ₂	H	C ₆ H ₅
saframicin AH ₁	H	H	CN	Ha	OHa	CH ₃
saframicin AH ₁ Ac	H	H	CN	H	OAc	CH ₃
saframicin AH ₁	H	H	CN	OHa	Ha	CH ₃
saframicin AH ₁ Ac	H	H	CN	OAc	H	CH ₃
saframicin AR ₁	H	H	H	H	OH	CH ₃

^a A jelölések felcserélhetőek

^b Ahol Q jelentése (IX) képletű csoport.

I-es típusú aromás gyűrűket figyelhetünk meg a saframycin A, B és C-ben; a G-ben és H-ban; és az S-ben, amelyek *Streptomyces lavendulae*-ből izolálhatók mellékkomponensekként. A saframycin A egy cianoszármazéka, amelyet cianokinonaminnak neveznek, ismert az 59/225189 és 60/084238 számú japán (Kokai) szabadalmi leírásokból. A saframycin Y₁-et, Yd₁-et, Ad₁-et és Yd₂-t *S. lavendulae*-ből állították elő irányított bioszintézissel a tenyésztőközeg megfelelő kiegészítésével. A saframycin Y₂₆ és Y₂₆₋₁ dimereket, amelyek az egyik egység 25-ös szénatomján levő nitrogénatomnak a másik gyűrű 14-es szénatomjához való kapcsolódásával képződnek, szintén előállították *S. Lavendulae* kiegészített tápközegéből. A saframycin AR₁ (= AH₁), ami a saframycin A 25-ös szénatomján mikrobás redukcióval képződött termék, amelyet a *Rhodococcus amidoophilus* termel, előállítható a saframycin A nem sztereoselektív kémiai redukciójával is nátrium-borohidriddel epimerek 1:1 arányú elegyeként, majd ezt követően kromatográfiás elválasztással (a másik izomer az AH₁ kevésbé poláris). A saframycin AR₁ további redukció termékét a 21-deciano-25-dihidro-saframycin A (= 25-dihidrosaframycin B) ugyanazzal a mikrobiális konverzióval állították elő. A saframycin A egy másik típusú mikrobiális átalakításával *Nocardia* fajok alkalmazásával saframycin B-t kaptak, és további redukció *Mycobacterium* fajokkal saframycin AH₁Ac-t eredményezett. A saframycin AH₁ és AH₁ 25-O-acetátjait szintén előállították kémiailag, biológiai vizsgálatok céljából.

(X) általános képletű I-es típusú vegyületeket is izoláltak tengeri szivacsokból, lásd II. táblázat.

II. táblázat

Tengeri szivacsokból származó I-es típusú vegyületek szerkezete [(X) általános képletű vegyületek]

	Szubsztituens			
	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R
renieramicin A	OH	H	H	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramicin B	OC ₂ H ₅	H	H	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramicin C	OH	O	O	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramicin D	OC ₂ H ₅	O	O	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramicin E	H	H	OH	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramicin F	OCH ₃	H	OH	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
xesztomicin	OCH ₃	H	H	-CH ₃

A renieramicin A-D vegyületeket egy Mexikóban gyűjtött szivacs, egy *Reniera* faj antimikrobás extraktumából izolálták a biogenetikusan

rokon monomer izokinolinokkal, a renieronnal és rokon vegyületekkel együtt. A renieramicin A szerkezetét kezdetben a 3-as, 11-es és 13-as szénatomon fordított sztereokémiai elrendezéssel jellemezték. Azonban az ¹H-NMR adatok gondos vizsgálata új, rokon vegyületek, a Palau-ban gyűjtött ugyanabból a szivacsból izolált renieramicin E és F szerkezetére vonatkozóan feltárta, hogy a renieramicinek gyűrűkapcsolódása megegyezett a saframincékével. Ez az eredménye ahhoz a következtetéshez vezetett, hogy a renieramicin A-D vegyületek korábban jelzett sztereokémiai elrendeződésének ugyanolyannak kell lennie, mint a saframincének.

A mesztomicint egy szivacsban, egy Sri Lanka vizeiből gyűjtött *Xestospongia* fajban találták.

A (XI) általános képletű redukált hidrokinongyűrűvel rendelkező II-es típusú vegyületek közé tartozik a saframycin D és F, amelyeket *S. lavendulae*-ből izoláltak, és a saframycin Mx-1 és Mx-2, amelyeket *Mycrococcus xanthus*-ből izoláltak. Lásd III. táblázat.

III. táblázat

II-es típusú vegyületek [(XI) általános képletű vegyületek]

Vegyület	Szubsztituens					
	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R ^{25a}	R ^{25b}	R ^{25c}
saframycin D	O	O	H	O	O	CH ₃
saframycin F	O	O	CN	O	O	CH ₃
saframycin Mx-1	H	OCH ₃	OH	H	CH ₃	NH ₂
saframycin Mx-2	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	NH ₂

A III-es típusú váz a safracin A és B antibiotikumokban található, amelyeket tenyésztett *Pseudomonas fluorescens*-ből izoláltak. Ezek a (XII) általános képletű antibiotikumok egy tetrahydroizokinolin-kinon alegységből és egy tetrahydroizokinolinfenol alegységből állnak, ahol R²¹ jelentése hidrogénatom a safracin A-ban és hidroxilcsoport a safracin B-ben.

A saframycin R-t, a IV-es típusú vázként osztályozott egyetlen vegyületet szintén *S. lavendulae*-ből izoláltak. Ez a (XIII) képletű vegyület, amely egy hidrokinon gyűrűből áll egy glikolészter oldallánccal az egyik fenolos oxigéneken, elképzelhetőleg a saframycin A prodrugja mérsékelt toxicitása miatt.

Ez az összes ismert vegyület egy (A)-(E)-vel jelzett 5 gyűrűből álló kondenzált rendszerrel rendelkezik, amelyet a (XIV) szerkezeti képletben mutatunk be. Az A és E gyűrűk fenolosak az ektetinaszolidinokban és néhány más vegyületben, míg más vegyületekben, különösen a

saframicinekben az A és E gyűrűk kinonosak. Az ismert vegyületekben a B és D gyűrűk tetrahydro, míg a C gyűrűk perhydro gyűrűk.

Továbbra is szükség van új hatóanyagokra, amelyek az ismert vegyületek kondenzált 5-tagú gyűrűrendszerével rendelkeznek, és alternatív szintetikus eljárásokra az ekteinaszcidin vegyületek és rokon származékok előállítására. Az ilyen szintetikus eljárások gazdaságosabb útvonalakat jelenthetnek az ismert daganatellenes hatóanyagok előállításához, valamint lehetővé teszik új hatóanyagok előállítását.

Az alábbiakban röviden ismertetjük a találmány szerinti megoldást.

A találmány egyik aspektusa egy ismert vegyület, a safracin B vagy más néven kinonamin alkalmazására vonatkozik félszintetikus szintézisben.

Általánosabban a találmány félszintetikus eljárásokra vonatkozik ekteinaszcidin vagy más tetrahydroizokinolinfenol vegyületek közti-termékeinek, származékainak és rokon szerkezeteinek előállítására, természetes bisz(tetrahydroizokinolin) alkaloidokból kiindulva. A félszintetikus eljárások alkalmas kiindulási anyagai közé tartoznak a saframicin és safracin antibiotikumok osztályai, amelyek hozzáférhetőek különböző baktérium táptalajokból, valamint a renieramicin és xesztomicin vegyületek osztályai, amelyek tengezi szivacsokból nyerhetőek.

A kiindulási anyagok a (XV) általános képlettel jellemezhetők, ahol a képletben

R^1 jelentése amidometilénecsoport, így például $-CH_2-NH-CO-CR^{2a}R^{2b}R^{2c}$, ahol R^{2a} és R^{2b} ketocsoportot alkot, vagy az egyikük $-OH$, $-NH_2$ vagy $-OCOCH_3$ -csoport, és a másik $-CH_2COCH_3$, $-H$, $-OH$ vagy $-COOCH_3$ -csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha R^{2a} jelentése $-OH$ vagy $-NH_2$, akkor R^{2b} jelentése nem lehet $-OH$, és R^{2c} jelentése $-H$, $-CH_3$, vagy $-CH_2CH_3$, vagy R^1 jelentése aciloximetilénecsoport, így például $-CH_2-O-CO-R$, ahol R jelentése $-C(CH_3)=CH-CH_3$, vagy $-CH_3$;

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül $-H$, $-OH$ vagy $-COOCH_2OH$ -csoport, vagy R^5 és R^6 jelentése egyaránt ketocsoport, és az A gyűrű p-benzokinon gyűrű;

R^{1a} és R^{1b} jelentése egyaránt $-H$, vagy az egyikük $-H$, és a másik $-OH$, $-OCH_3$ vagy $-OCH_2CH_3$, vagy R^{1a} és R^{1b} együtt ketocsoportot alkot,

R^{1c} és R^{1d} jelentése egymástól függetlenül $-H$, $-OH$ vagy R^5 és R^6 egyaránt ketocsoportot alkotnak, és az A gyűrű p-benzokinon-gyűrű, és

R^{21} jelentése $-OH$ vagy $-CN$.

Ezeknek a vegyület osztályoknak egy még általánosabb szerkezeti képletét az (A) képlettel írhatjuk le, ahol az $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ és R_{10} helyettesítők egymástól függetlenül H, OH, OCH_3 , CN, =O, CH_3 , ahol X jelenti a különböző amid vagy észter funkcionálisokat, amelyeket az említett természetes termékek tartalmaznak; ahol minden szaggatott kör egy, kettő vagy három, adott esetben jelen lévő kettőskötést jelent.

A találmány tehát felszintetikus eljárásokra vonatkozik köztitermékek, többek között ll. köztitermék előállítására, és így ekteinaszcidin vegyületek, valamint ftalasszcidin és további vegyületek előállítására. A találmány szerinti felszintetikus eljárások mindegyike több átalakítási lépést foglal magában a kívánt termék létrehozása céljából. Minden egyes lépés önmaga egy találmány szerinti eljárás. A találmány nem korlátozódik a példákban említett eljárásokra, és alternatív eljárások hozhatók létre például alkalmas esetben az átalakítási lépések sorrendjének megváltoztatásával.

A találmány közelebbről (XVI) általános képletű 21-ciano kiindulási anyagokra vonatkozik, ahol a képletben R^i, R^j, R^k, R^{13} és R^{14} jelentése a korábban megadott.

Más (XVI) általános képletű vegyületek, amelyek a 21-helyzetben különböző szubsztituenseket tartalmaznak, szintén lehetséges kiindulási anyagok lehetnek. Általában véve bármely olyan származék, amelyből nukleofil helyettesítéssel előállítható a (XV) általános képletű vegyületek 21-hidroxilcsoportja, ahol R^{21} jelentése cisz hidroxilcsoport, egy ilyen vegyület. Az alkalmas 21-szubsztituensek közé tartoznak, de nem korlátozódnak ezekre, az alábbiak:

merkaptocsoport,

alkilcsoport (amelyben az alkilcsoport 1-6 szénatomot tartalmaz),

arilcsoport (amelyben az arilcsoport 6-10 szénatomot tartalmaz, és lehet szubsztituálatlan vagy 1-5-szörösen szubsztituált például az alábbi helyettesítőkkal: 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoilcsoport, halogénatom, merkaptocsoport és nitrocsoport),

aminocsoport;

mono- vagy dialkilaminocsoport (ahol az alkilcsoport vagy mindkét alkilcsoport 1-6 szénatomot tartalmaz),

mono- vagy diarilaminocsoport (ahol az arilcsoport, illetve a két arilcsoport a fentiekben az arilcsoportoknál megadott definíciók szerinti),

$-C(R^9)(R^9)-C(=O)R^9$ képletű α -aril-karbonilcsoport, ahol

R^a és R^b jelentése hidrogénatom, 1-20 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport (a fentiekben az ariltiocsoportoknál megadott definíció szerinti), aralkilcsoport (amelyben az alkilcsoport 1-4 szénatomot tartalmaz, és egy a fentiekben az ariltiocsoportoknál megadott definíció szerinti arilcsoporttal szubsztituált), azzal a megkötéssel, hogy R^a és R^b egyike hidrogénatom,

R^c jelentése hidrogénatom, 1-20 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport (a fentiekben az ariltiocsoportoknál megadott definíció szerinti), aralkilcsoport (amelyben az alkilcsoport 1-4 szénatomot tartalmaz, és egy, a fentiekben az ariltiocsoportoknál megadott definíció szerinti arilcsoporttal szubsztituált), 1-6 szénatomos alkoxycsoport, aminocsoport, vagy a korábbi definíció szerinti mono- vagy dialkilaminocsoport.

Tehát a találmány egy még általánosabb aspektusa olyan eljárásokra vonatkozik, ahol az első lépés Z1-származék előállítására nukleofil reagens alkalmazásával. Az ilyen vegyületeket a továbbiakban Z1-Nuc vegyületeknek nevezzük.

A Z1-cianocsoport jelenléte szükséges bizonyos végtarmékekhez, különösen az ekteinaszcidin 770-hez és a ftalaszcidinhez, míg más végtarmékek esetén védőcsoportként szerepel, amely könnyen átalakítható más szubsztituenssé, például az ekteinaszcidin 743 vagy a Z1-hidroxi-ftalaszcidin esetén Z1-hidrozilcsoporttá. A Z1-cianovegyület kiindulási anyagként való alkalmazása hatékonyan stabilizálja a molekulát a későbbi szintetikus lépések során, míg adott esetben el nem távolítjuk. Más Z1-Nuc vegyületek rendelkeznek ezzel és más előnyökkel.

A találmány egyik fontos aspektusa (XVI) általános képletű Z1-ciano-vegyületek alkalmazására vonatkozik bisz- vagy trisz(tetrahidroizokinolifenol) vegyületek előállításánál. Az így előállítható termékek közé tartoznak köztitermékek, így például a II. köztitermék, és az ekteinaszcidinnek és ftalaszcidinnek, valamint rokon szerkezetű új és ismert vegyületek.

Az előnyös kiindulási anyagok közé tartoznak azok a (XV) általános képletű vegyületek, amelyekben R^{1a} és R^{1b} jelentése egyaránt hidrogénatom. Az előnyös kiindulási anyagok közé tartoznak az olyan (XV) és (XVI) általános képletű vegyületek is, amelyekben R^{1c} jelentése hidrogénatom. Az előnyös kiindulási anyagok közé tartoznak továbbá az olyan (XV) vagy (XVI) általános képletű vegyületek is, amelyekben az E gyűrű fenolos gyűrű. Előnyös kiindulási anyagok közé tartoznak ezen kívül olyan (XV) vagy (XVI) általános képletű vegyületek is, amelyek-

ben az R^5 , R^6 , R^{15} és R^{18} közül legalább egy, előnyösen legalább kettő vagy három jelentése hidrogénatom.

A találmány vonatkozásában alkalmas kiindulási anyagok közé tartoznak például a saframicin A, saframicin B, saframicin C, saframicin G, saframicin H, saframicin S, saframicin Y₁, saframicin Yd₁, saframicin Ad₁, saframicin Yd₂, saframicin AH₂, saframicin AB₂Ac, saframicin AH₁, saframicin AH₂Ac, saframicin AR₂, renieramicin A, renieramicin B, renieramicin C, renieramicin D, renieramicin E, renieramicin F, zesztomicin, saframicin D, saframicin F, saframicin Mx-1, saframicin Mx-2, safracin A, safracin B és saframicin R. Az előnyös kiindulási anyagok a 21-helyzetben cianocsoportot tartalmaznak R^{21} csoportként.

A találmány egy különösen előnyös aspektusa olyan félszintetikus eljárásokra vonatkozik, amelyekben az átalakítási lépéseket safracin B-re alkalmazzuk.

A safracin B gyűrűszerkezete közeli rokonságban áll az ekteinaszcidínkével. Ez a vegyület ugyanazzal az ötgűrűs szerkezettel, és a jobboldali aromás gyűrűn, az E gyűrűn ugyanazzal a szubsztitúciós mintával rendelkezik. A safracin B továbbá nagyon közeli hasonlóságokat mutat az ET-743 totálszintézisében bizonyos szintetikus köztitermékekkel, különösen a 11. köztitermékkel. Az ilyen köztitermék jól ismert eljárásokkal átalakítható ET-743-má. A safracin B szintetikus átalakítása 11. köztitermékkel tehát egy félszintetikus eljárást jelent ET-743 előállítására.

Találmányunk tehát ebből a safracin B vegyületből előállított 11. köztitermékre, valamint a 11. köztitermékéből származó vegyületekre, különösen ekteinaszcidin vegyületekre vonatkozik. A találmány továbbá safracin B-ből előállított ftalaszcidinre vonatkozik. A találmány továbbá safracin B alkalmazására vonatkozik 11. köztitermék, ftalaszcidin, ekteinaszcidin vegyületek és más találmány szerinti köztitermék előállítására. A találmány továbbá más javasolt kiindulási anyagokból származó, itt ismertetett vegyületekre vonatkozik, és azoknak a vegyületeknek az alkalmazására ilyen vegyületek előállítására.

A találmány szerinti legelőnyösebb kiindulási anyagok 21-cianocsoportot tartalmaznak. A jelenleg legelőnyösebb találmány szerinti vegyület a 2 képletű vegyület. Ezt a vegyületet közvetlenül safracin B-ből állítjuk elő, és a félszintetikus eljárás kulcsfontosságú köztitermékékként tartjuk számon.

A találmány egy rokon aspektusa cianosafracin B-re vonatkozik, melyet a *Pseudomonas fluorescens* egy safracin B-t termelő fajtájának fermentációjával, és a tenyésztett baktérium táptalaj cianidionok al-

kalkázásával végzett feldolgozásával állítunk elő. A *Pseudomonas fluorescens* előnyös fajtája az A2-2, FERM BP-14 fajta, amelyet az EP 055 299 számú európai szabadalmi irat szerinti eljárásban alkalmaznak. A cianidion egy alkalmas forrása a kálium-cianid. Egy jellegzetes feldolgozásban a táptalajt szűrjük és feleslegben vett cianidiont adunk hozzá. Megfelelő ideig tartó, például 1 órán át tartó keverés után a pH-t a lágos tartományban visszük, mondjuk 9,5-ös értékre, és egy szerves extrakcióval nyers extraktumot kapunk, amelyet tovább tisztíthatunk cianosafracin B előállítására céljából.

A kétségek elkarölése végett megemlítjük, hogy az ebben a szabadalmi leírásban jelzett sztereoekémiák a természetes termékek pontos sztereoekémiájáról való ismereteinken alapulnak. Amennyiben a hozzárendelt sztereoekémiában hibát fedeznek fel, akkor a megfelelő javítást az ebben a szabadalmi leírásban előforduló összes képletnél javítani kell. Továbbá amennyiben a szintézist lehetséges módosítani, a találmány kiterjed a sztereocizomerekre is.

A találmány szerinti termékek jellegzetesen (XVIIa) vagy (XVIIb) általános képlettel jellemezhetők, ahol a képletekben

R^1 jelentése adott esetben védett vagy derivatizált aminometilén-csoport, adott esetben védett vagy derivatizált hidroximetilén-csoport, így például a (XV) általános képletnél megadott R^1 csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom,

vagy

R^3 és R^4 együtt (IV), (V), (VI) vagy (VII) képletű csoportot alkot;

R^5 jelentése -H vagy -OH,

R^6 jelentése $-OCH_3$ és R^7 jelentése -OH vagy R^7 és R^8 együtt $-O-CH_2-O-$ csoportot alkot,

R^{10a} és R^{10b} jelentése egyaránt -H, vagy ezek közül az egyik H és a másik -OH, $-OCH_3$, vagy $-OCH_2CH_3$, vagy R^{10a} és R^{10b} együtt ketocsoportot alkot, és

R^{15} jelentése -H vagy -OH;

R^{21} jelentése -H, -OH vagy -CN;

és ezek származékai, többek között acil-származékai, különösen ahol R^5 jelentése acetiloxi vagy más aciloxycsoport, amely legfeljebb 4 szénatomot tartalmaz, és ideértve az olyan származékokat, ahol a 12-es helyzetben levő $-NCH_2-$ csoportot $-NH$ vagy $-NCH_2CH_3$ csoport helyettesít, és az olyan származékokat, ahol a (VI) képletben szereplő $-NH_2$ csoport adott esetben derivatizált.

A (XVIIa) vagy (XVIIb) általános képletekben R^1 jelentése jellegzetesen aminometilén-, amidometilén-csoport vagy R^3 és R^4 együtt (IV) vagy (V) képletű csoportot alkot. Az alkalmas amidometilén-csoportok

közé tartozik a $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}_2$ képletű, alaninból származó csoport, és hasonló csoportok, amelyek más aminosavakból származnak, különösen D- vagy L-glicinből, valinból, leucinből, izoleucinből, fenilalaninból, tirozinból, triptofánból, metioninból, ciszteinből, aszpartátból, aszparaginból, glutaminsavból, glutaminból, lizinből, argininből, prolinból, szerinből, treoninból, hisztidinből vagy hidroxiprolinból. Az R^1 csoport egy általános képlete tehát a $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{aa}$, ahol aa jelentése aminosavból származó acilcsoport.

Az R^1 csoport acilezett lehet egy $-\text{NH}_2$ csoporton, és például N-acil-származékok képezhetők a $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ és a $\text{CH}_2-\text{NH}-\text{aa}$ csoportokból. Az acilszármazékok lehetnek N-acil- vagy N-tiocil-származékok, valamint gyűrűs amidok. Az acilcsoportok szemléltetésképpen lehetnek például alkancil-, haloalkancil-, arilalkancil-, alkencil-, heterociklil-acil-, aroil-, arilaroil-, haloaril-, nitroaroil- vagy más acilcsoportok. Az acilcsoportok lehetnek $-\text{CO}-\text{R}^2$ általános képletűek, ahol R^2 különféle csoportokat jelenthet, így például alkil-, alkoxi-, alkilén-, arilalkil-, arilalkilén-, aminosav acil- vagy heterociklusos csoportot, melyek mindegyike adott esetben helyettesítve lehet halogénatommal, ciano-, nitro-, karboxialkil-, alkoxi-, aril-, ariloxi-, heterociklusos-, heterocikliloxi-, alkil-, amino- vagy szubsztituált aminosocsoporttal. Más acilezőszerek közé tartoznak az izotiocianátok, így például az aril-izotiocianátok, különösen a fenilizotiocianát. Az R^2 alkil-, alkoxi- vagy alkilén-csoportjai 1-6 vagy 12 szénatomot tartalmaznak, és lehetnek egyenesek, elágazóak vagy gyűrűsek. Az arilcsoportok jellegzetesen a fenilcsoport, a bifenilcsoport vagy a naftilcsoport. A heterociklusos csoportok lehetnek aromásak, vagy részlegesen vagy teljesen telítetlenek, és alkalmas módon 4-6 gyűrűs atomot tartalmaznak, még előnyösebben 5-6 gyűrűs atomot egy vagy több nitrogén-, kén- vagy oxigén közül választott heteroatommal együtt.

A teljesség igénye nélkül jellegzetes R^2 csoportok az alkil-, haloalkil-, alkoxialkil-, haloalkoxialkil-, arilalkilén-, haloalkil-arilalkilén-, acil-, haloacil-, arilalkil-, alkenil- és aminosavból lezármaztatott csoportok. Például $\text{R}^2-\text{CO}-$ lehet acetil-, trifluoracetil-, 2,2,2-triklóretoxikarbonil-, izovalerilkarbonil-, transz-3-(trifluormetil)cinnamoilkarbonil-, heptafluorbutirilkarbonil-, dekanoilkarbonil-, transz-cinnamoilkarbonil-, butirilkarbonil-, 3-klórpropionilkarbonil-, cinnamoilkarbonil-, 4-metilcinnamoilkarbonil-, hidrocinnamoilkarbonil- vagy transz-hexanoilkarbonil- vagy alanil-, arginil-, aszpartil-, aszparagil-, cisztil-, glutamil-, glutaminil-, glicil-, hisztidil-, hidroxiprolil-, izoleucil-, leucil-, lizil-, metionil-, fenilalanil-, prolil-, szeril-, treonil-, tirozil-, tripto-

fil-, tirozil-, valilcsoport, valamint más, kevésbé ismert aminosavak acilcsoportjai, valamint ftálimido vagy más gyűrűs amidokból származó csoport. Más példák találhatók a felsorolt védőcsoportok között.

Az olyan vegyületek, ahol $-CO-R^8$ jelentése aminosavból származó csoport, és egy aminocsoportot tartalmaz, önmaguk is képezhetnek acilszármazékokat. Az alkalmas N-acil-csoportok közé tartoznak a dipeptidok, amelyek aztán önmaguk is N-acil-származékokat képezhetnek.

Az egyik variációban, amely köztitermékekre vonatkozik, az A gyűrű egy módosított, hogy a (XX) és (XXI) általános képlet szerinti alszerkezetet valósítja meg, amelyet később részletesen ismertetünk.

Egy köztitermékekre vonatkozó másik variációban az R^1 csoport lehet (KIX) általános képletű vegyületből lezármaztatott $-CH_2O-CO-CFu-$
 $-CH_2-S-Prot^3$ csoport, ahol $Prot^3$ és Fu a megadott jelentések szerinti. Egy ilyen esetben R^7 és R^8 oximetilénoxi-csoportot alkot. Az R^{10} csoport általában védett. R^{11} jelentése általában cianocsoport.

Előnyösen R^{12a} és R^{12b} jelentése hidrogénatom. Előnyösen R^{13} jelentése hidrogénatom. Az O-acil-származékok alkalmas módon alifás O-acil-származékok, különösen 1-4 szénatomos acilszármazékok, és jellegzetesen O-acetil-csoport, nevezetesen az 5-helyzetben.

A fenolok és hidroxilcsoportok alkalmas védőcsoportjai közé tartoznak éterek és észterek, így például alkil-, alkozialkil-, ariloxi-alkil-, alkozialkoxi-alkil-, alkilszililalkoxi-alkil-, alkilbicoalkil-, arilbicoalkil-, azidoalkil-, cianoalkil-, kloralkil-, heterociklusos csoport, arilacil-, haloarilacil-, cikloalkil-alkil-, alkenil-, cikloalkil-, alkilarilalkil-, alkoziarilalkil-, nitroarilalkil-, haloarilalkil-, alkilaminokarbonilarilalkil-, alkilszulfonilarilalkil-, alkilszilil- és más éterek, és arilacil-, aril-alkil-karbonát, alifás karbonát, alkilszulfonilarilalkil-karbonát, alkil-karbonát, aril-haloalkil-karbonát, aril-alkenil-karbonát, aril-karbamát, alkil-foszfínil-, alkilfoszfínotioil-, aril-foszfínotioil-, aril-alkil-szulfonát és más észterek. Az ilyen csoportok adott esetben helyettesítettek lehetnek az előbbieken az R^3 -nél említett csoportokkal.

Az aminok alkalmas védőcsoportjai közé tartoznak a karbonátok, amidok és más védőcsoportok, így például alkil-, arilalkil-, szulfo-, halo-arilalkil-, haloalkil-, alkilszililalkil-, arilalkil-, cikloalkilalkil-, alkilarilalkil-, heterociklilalkil-, nitroarilalkil-, acilaminoalkil-, nitroarilditioarilalkil-, dícikloalkilkarboxamidoalkil-, cikloalkil-, alkenil-, arilalkenil-, nitroarilalkenil-, heterociklilalkenil-, heterociklil-, hidroxiheterociklil-, alkilditio-, alkoxi- vagy halo- vagy alkilszulfonil-arilalkil-, heterociklilacil- vagy más karbamátok, és alkanoil-, haloalkanoil-, arilalkanoil-,

alkenoil-, heterociklilacil-, aroil-, arilaroil-, halcaroil-, nitroaroil-, és más amidok, valamint alkil-, alkenil-, alkilszililalkoxi-alkil-, alkoxilalkil-, cianoalkil-, heterociklil-, alkoziarilalkil-, cikloalkil-, nitroaril-, arilalkil-, alkoxi- vagy hidroxil-arilalkil-csoport és sok más csoport. Az ilyen csoportok adott esetben helyettesítve lehetnek a fentiekben Eⁱ-nél megadott csoportokkal.

Az ilyen védőcsoportokra példákat adunk az alábbi táblázatokban.

Hidroxilcsoport védésére szolgáló csoportok

Éterek	Rövidítés
metil	
metoximetil	MOM
benziloximetil	BOM
metoxietoximetil	MEM
2-(trimetilszilil)etoximetil	SEM
metiltiometil	MTM
feniltiometil	PTM
azidometil	
cianometil	
2,2-diklór-1,1-difluoretil	
2-klóretil	
2-brómetil	
tetrahidropiránil	THP
1-etoxietil	EE
fenacil	
4-brómfenacil	
ciklopropilmetil	
allil	
propargil	
izopropil	
ciklohexil	
t-butil	
benzil	
2,6-dimetilbenzil	
4-metoxibenzil	MFM vagy FME
o-nitrobenzil	
2,6-diklórbenzil	
3,4-diklórbenzil	
4-(dimetilamino)karbonilbenzil	
4-metilszulfonilbenzil	Msib
9-antrilmetil	

4-pikolil
heptafluor-p-tolil
tetrafluor-4-piridil

trimetilszilil	TMS
t-butildimetilszilil	TBDMS
t-butildifenilszilil	TBDPS
triizopropilszilil	TIPS

Észterek

aril-formiát	
aril-acetát	
aril-levulinát	
aril-pivaloát	ArOPv
aril-benzoát	
aril-9-fluorokarboxilát	

aril-metil-karbonát	
1-adamantil-karbonát	
t-butil-karbonát	BGC-OAr
4-metilszulfonilbenzil-karbonát	MSz-OAr
2,4-dimetilpent-3-il-karbonát	Doc-OAr
aril-2,2,2-triklóretil-karbonát	
aril-vinil-karbonát	
aril-benzil-karbonát	
aril-karbamát	

dimetil-foszfinil	Omp-OAr
dimetilfoszfinetioll	Mpt-OAr
difenilfoszfinetioll	Dpt-OAr

aril-metánszulfonát
aril-toluolszulfonát
aril-2-formilbenzolszulfonát

-NH₂-csoport védésére szolgáló csoportok

Karbamátok	Rövidítés
metil	
etil	
9-fluorenilmetil	Fmoc
9-(2-szulfo)fluorenilmetil	
9-(2,7-dibróm)-fluorenilmetil	

17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenilmetil	Tbfmoc
2-klór-3-indenilmetil	Climoc
benz[f]indén-3-ilmetil	Bimoc
2,7-di-t-butyl[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahid- rótoxantil)]metil	LSD-Tmoc
2,2,2-triklóretil	Troc
2-trimetilszililietil	Teoc
2-feniletíl	hZ
1-(1-adamantil)-1-metiletíl	Adpoc
2-klóretil	
1,1-dimetil-2-klóretil	
1,1-dimetil-2-brómetil	
1,1-dimetil-2,2-dibrómetil	DE-t-SOC
1,1-dimetil-2,2,2-triklóretil	TCBOC
1-metil-1-(4-bifenil)etil	Epic
1-(3,5-di-t-butylfenil)-1-1-metiletíl	t-Burmeoc
2-(2'- és 4'-piridil)etil	Fyoc
2,2-bisz(4'-nitrofenil)etil	Bupeoc
n-(2-pivaloilamino)-1,1-dimetiletíl	
2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletíl	NpSSPeoc
2-(n,s-diciklohexilkarboxamido)etil	
t-butyl	BOC
1-adamantil	1-Adoc
2-adamantil	2-Adoc
vinil	Voc
allil	Alloc vagy Alloc
1-izopropilallil	Ipaoc
cinnamil	Coc
4-citrocinnamil	Noc
3-(3'-piridil)prop-2-enil	Faloc
8-kinolil	
s-hidrozipiperidinil	
alkilditio	
benzil	Cbz vagy Z
p-metoxibenzil	Moz
p-nitrobenzil	PNZ
p-brómbenzil	
p-klórbenzil	
2,4-diklórbenzil	
4-metilszulfonilbenzil	Msz
9-antrilmetil	

difenilmetil
fenotiazinil-(10)-karbonil
n'-p-tolulszulfonilaminokarbonil
n'-fenilaminotio karbonil

Amidok

formamid
acetamid
klóracetamid
trifluoracetamid TFA
fenilacetamid
3-fenilpropánamid
pent-4-enamid
pikolinamid
3-piridilkarboxamid
benzamid
p-fenilbenzamid
n-ftálimid
n-tetraklórftálimid TCP
4-nitro-*n*-ftálimid
n-ditiászukcinimid DTS
n-2,3-difenilmaleimid
n-2,5-dimetilpirrol
n-2,5-bisz(trimetopropilsziloxil)pirrol BIPSOP
n-1,1,4,4-tetrametildisziliszaciklopentán adduktum STABASE
1,1,3,3-tetrametil-1,3-diszilaizoidolin BSB

Különleges -NH védőcsoportok

n-metilamin
n-butilamin
n-allilamin
n-(2-trimetilszilil)etoxi]metilamin SEM
n-3-acetoxipropilamin
n-cianometilamin
n-(1-izopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-il)amin
n-2,4-dimetoxibenzilamin Emb
2-szanorbornének
n-2,4-dinitrofenilamin
n-benzilamin Bn
n-4-metoxibenzilamin MEM

<i>n</i> -2,4-dimetozi-benzilamin	DMFM
<i>n</i> -2-hidroxi-benzilamin	Hbn
<i>n</i> -(difenilmetil)amino	DPM
<i>n</i> -bisz(4-metoxifenil)metilamin	
<i>n</i> -5-dibenzoszuberilamin	DSS
<i>n</i> -trifenilmetilamin	Tr
<i>n</i> -[(4-metoxifenil)difenilmetil]amino	MMTr
<i>n</i> -9-fenilflarenilamin	Pf
<i>n</i> -ferrocenilmetilamin	Fcm
<i>n</i> -2-pikolilamin- <i>n</i> '-oxid	
<i>n</i> -1,1-dimetiltiocetilénamin	
<i>n</i> -benzilidénamin	
<i>n</i> - <i>p</i> -metoxibenzilidénamin	
<i>n</i> -difenilmetilénamin	
<i>n</i> -(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciklohexenil)amin	
<i>n</i> -nitroamin	
<i>n</i> -nitrosoamin	
difenilfoszfinsamid	Dpp
dimetiltiofoszfinamid	Mpt
difeniltiofoszfinamid	Fpt
dibenzil-foszforamidát	
2-nitrobenzolszulfenamid	Nps
<i>n</i> -1-(2,2,2-trifluor-1,1-difenil)etilszulfenamid	TDE
3-nitro-2-piridinszulfenamid	Npys
<i>p</i> -toluolszulfonamid	Ts
benzolszulfonamid	

A safracin B alanin oldalláncot tartalmaz. A találmány egyik aspektusa szerint azt találtuk, hogy a szabad aminoszoport Boc csoporttal történő védelme fontos előnyöket nyújt.

A találmány szerinti jellegzetes ekteinaszcidin vegyületek közé tartoznak a (XVIII) általános képletű vegyületek, ahol R^1 és R^2 (IV), (V), (VI) vagy (VII) képletű csoportot, még közelebbről (IV) vagy (V) képletű csoportot alkot, R^{2a} jelentése -H, -OH vagy -CN, még közelebbről -OH vagy -CN; és ezek acil származékai, még jellemzőbben 5-acil-származékai, többek között az 5-acetil-származékok.

Ekteinaszcidin 743 és rokon vegyületek előállítása

Általában a 21-ciano kiindulási vegyület ekteinaszcidin terméké, például (XVIII) képletű vegyületté történő átalakítása az alábbi lépéseket tartalmazza:

- a) szükség esetén az E gyűrű kinonrendszerét fenolrendszerre alakítjuk át,
- b) szükség esetén az A gyűrű kinonrendszerét fenolrendszerre alakítjuk át,
- c) az A gyűrű fenolrendszerét metiléndioxifenol gyűrűvé alakítjuk át,
- d) a B gyűrű 1-es helyzete és 4-es helyzete között (IV), (VI) vagy (VII) képletű áthidalt spiro gyűrűs szerkezetet képzünk, és
- e) megfelelő módon származékot képzünk, például acilezést hajtunk végre.

Az a) lépést, azaz az E gyűrű kinon rendszerének szükség esetén fenol rendszerre történő átalakítását végrehajthatjuk szokásos redukciós eljárással. Egy alkalmas reagensrendszer a hidrogén szénhordozós palládiumkatalizátorral, bár más redukáló rendszerek is alkalmazhatók.

A b) lépés, vagyis a szükség esetén az a) gyűrű kinon rendszerének fenol rendszerre történő átalakítása az a) lépéssel analóg, így további részletezés nem szükséges.

A c) lépést, vagyis az A gyűrű fenolrendszerének átalakítását metiléndioxifenol gyűrűvé végrehajthatjuk különböző módokon, adott esetben a b) lépéssel együtt. Például egy A kinon gyűrűt demetilizhetünk a 7-helyzetű metoxi szubsztituensnél, és dihidrokinolinná redukálhatjuk és csapdázhatjuk alkalmas elektrofil reagenssel, például CS_2Br_2 , $BrCH_2Cl$ alkalmazásával vagy más kétértékű reagenssel, amely közvetlenül a metiléndioxí gyűrűrendszert szolgáltatja, vagy egy kétértékű reagenssel, például tiokarbonil-dimidazollal, amely szubsztituált metiléndioxí gyűrűrendszert szolgáltat, amelyet ezután a kívánt gyűrűvé alakíthatunk.

A d) lépést jellegzetesen az 1-helyzetben megfelelő helyettesítéssel hajtjuk végre, hídképző reagenssel, amely részt vehet a kívánt híd létrehozásában, a 4-helyzetben exendo kinon metidet képezve, és lehetővé téve a metid reagáltatását az 1-helyettesítővel, és ezáltal az áthidalt szerkezet kialakulását. Az előnyös hídképző reagensek a (KIX) általános képlettel jellemezhetőek, ahol Fu egy védett funkciós csoportot jelent, így például $-NProt^{k}$ vagy $OProt^{kb}$ csoportot; $Prot^k$ jelentése védőcsoport, és a pontozott vonal adott esetben jelen lévő kettőskötést jelöl.

Alkalmas módon a metidet úgy képezzük, hogy először hidroxilcsoportot építünk be a 10-helyzetbe az A és B gyűrűk összekapcsolódásánál, így a (XX) képletű rész szerkezetet kapjuk, vagy még előnyösebben a (XXI) képletű rész szerkezetet kapjuk, ahol az R'' csoportot a

kívánt (IV), (V), (VI) vagy (VII) csoport közül választjuk. Az első két ilyen csoportnál az R" jellegzetesen $-CHF_2-CH_2-SProt^3$ formájú. A védőcsoportok ezután eltávolíthatók és módosíthatók alkalmas módon a kívánt vegyület előállításának céljából.

A d) lépésre egy jellegzetes eljárást találunk az 5 721 362 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, amelyet a kitüntetés részeként tekintünk. Különösen hivatkozunk az említett amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 8. oszlopában lévő szakaszra, az 1. lépésre és a 33. példára, valamint a kapcsolódó szakaszokra.

Az e) lépésben a származékképzés magában foglalhat acilezést, például R^3-CO -csoporttal, valamint a $12-NCH_3$ csoport átalakítását $12-NH$ vagy $12-NCH_2CH_3$ csoporttá. Az ilyen átalakítást végrehajthatjuk a többi lépés előtt vagy után, rendelkezésre álló eljárások alkalmazásával.

Szemléltetésképpen megemlítjük, hogy megvalósítható a 2 képletű cianosafracin B vegyület átalakítása ET-743-má, ami egy rövidebb és egyszerűbb utat jelent az ET-743 előállítására a korábban ismertetett eljárásokhoz képest. A cianosafracin B átalakítható 25 köztitermékke; és ebből a származékból lehetséges számos ciszteinszármazék beépítése, amely később átalakítható ET-743-má. Az előnyös cisztein-származékokra példaként említhetjük a 29 és 37 köztitermékeket (Int-29 és Int-37).

A 29 vegyület alkalmazásával végzett, ET-734 előállítására szolgáló retroszintetikus analízist az 1. reakcióvázlaton mutatjuk be.

Az 1. reakcióvázlatot követően lehetséges ET-743 előállítása 21 egymást követő lépésben. Az eljárás során cianosafracin B-t 25 köztitermékke alakítunk egy reakció sorozat útján, amely alapvetően magában foglalja (1) az A gyűrűn levő metoxicsoprot eltávolítását, (2) az A gyűrű redukálását és metilén-dioxid csoport képzését ugyanebben a reakcióedényben, (3) az 1-es szénatomon levő amid funkciós csoport hidrolizisét, (4) a kapott aminocsoport átalakítását hidroxilcsoporttá. Az eljárás továbbá kiküszöböli a 25 vegyület B gyűrűjének 1-helyzetében levő primer alkohol funkciós csoport védését és a védőcsoport eltávolítását azáltal, hogy 29 cisztein maradékot alkalmazunk 27 köztitermék előállításához. A 29 ciszteinszármazék aminocsoportja β, β, β -triklóretoxikarbonil védőcsoporttal védett, annak érdekében, hogy összeférhető legyen a meglévő allilcsoportokkal és MOM csoportokkal. A 27 köztiterméket közvetlenül oxidáljuk és ciklizáljuk. Ezek a körülmények, valamint a szintézis későbbi szakaszaiban egy másféle védőcsoport-eltávolítási stratégia miatt ez az út új, és ipa-

ri fejlesztésre alkalmasabb, mint az 5 721 362 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban ismertetett eljárás.

A 2-ciano vegyület átalakítása 25 köztitermékke általában az alábbi lépéseket tartalmazza (lásd II. reakcióvázlat):

a 2 képletű vegyületet terc-butoxikarbonil-anhidriddel reagáltatjuk 14 képletű védett vegyület előállítására céljából;

a 14 képletű vegyületet 15 képletű di-védett vegyületté alakítjuk át úgy, hogy brómmetil-metil-éterrel és izopropil-etil-aminnal reagáltatjuk acetonitrilben;

a 15 vegyületben a kinon rendszer metoxicsoportját szelektíven eltávolítjuk, így nátrium-hidroxid metanolos oldatával való reagáltatással 16 képletű vegyületet kapunk;

a 16 képletű vegyületet 18 képletű metiléndioxid vegyületté alakítjuk az alábbi előnyös lépéssorozat alkalmazásával: (1) a 16 vegyület kinonocsoportját 10% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor alkalmazásával hidrogéngáz atmoszférában redukáljuk; (2) a hidrokinon köztitermékét 17 képletű metiléndioxid vegyületté alakítjuk át brómkróm-metánnal és cézium-karbonáttal való reagáltatással hidrogéngáz atmoszférában; (3) a 17 vegyületet 18 képletű vegyületté alakítjuk át úgy, hogy a hidroxilcsoportot OCH_2R csoportként védjük. Ezt a reakciót $BrCH_2R$ alkalmazásával és cézium-karbonáttal hajtjuk végre, ahol R jelentése lehet arilcsoport, $CH=CH_2$ vagy OR' csoport stb.;

a 18 vegyület terc-butoxikarbonil és metiloximetil védőcsoportjait eltávolítjuk, így hidrogénklorid dioxidos oldatával végzett reagáltatással 19 képletű vegyületet kapunk. Ezt a reakciót végrehajthatjuk úgy is, hogy a 18 vegyületet trifluor-ecetsav diklórmetánnal készült oldatával elegyítjük;

a 19 vegyület fenil-izotiocianáttal való reagáltatásával 20 képletű tiokarbamid vegyületet állítunk elő;

a 20 képletű vegyületet 21 képletű aminos vegyületté alakítjuk át hidrogénklorid dioxidos oldatával való reagáltatással;

a 21 képletű vegyületet 22 képletű N-Troc származékká alakítjuk át triklóretil-klórformiáttal és piridinnel való reagáltatással;

a 22 vegyületet brómmetil-metil-éterrel és diizopropil-etil-aminnal reagáltatva 23 képletű védett hidroxilvegyületet állítunk elő;

a 23 képletű vegyületet 24 képletű N-H-származékká alakítjuk át ecetsavval és cinkkel való reagáltatással;

a 24 képletű vegyületet 25 képletű hidroxilvegyületté alakítjuk át nátrium-nitráttal való reagáltatással ecetsavban. Alternatív módon nitrogén-tetraoxidot is alkalmazhatunk ecetsav és acetonitril elegy-

ben, majd ezt követően nátrium-hidroxidos kezelést hajtunk végre. Használhatunk továbbá nátrium-nitritet ecetsav-anhidrid és ecetsav elegyében, majd ezt követően nátrium-hidroxidos kezelést.

A 25 köztitermék átalakítása 29 ciszteinszármazék alkalmazásával ET-743 vegyületté általában az alábbi lépéseket foglalja magában (lásd III. reakcióvázlat):

a 24 képletű vegyületet 30 képletű származékká alakítjuk át a primer hidroxil funkció 29 képletű (S)-N-2,2,2-triklóretoxikarbonil-S-(9H-fluoren-9-ilmetil)ciszteinnel való védésével;

a védett 30 képletű vegyületet 31 képletű fenolszármazékká alakítjuk át az allilcsoport tributil-ón-hidriddel és diklór-palládium-biaz(trifenilfoszfínnal) való hasításával;

a 31 képletű fenolvegyületet 32 képletű vegyületté alakítjuk benzolszelénsav-anhidriddel alacsony hőmérsékleten;

a 32 képletű hidroxilvegyületet 33 képletű laktonná alakítjuk az alábbi lépéssorozattal: (1) a 32 képletű vegyületet 2 ekvimoláris mennyiségben trifilsav-anhidriddel és 5 ekvimoláris mennyiségben vett DMSO-val reagáltatjuk; (2) ezt követően 8 ekvimoláris mennyiségben vett diizopropil-etil-aminnal reagáltatjuk, (3) ezt követően 4 ekvimoláris mennyiségben vett t-butil-alkohollal reagáltatjuk; (4) ezt követően 7 ekvimoláris mennyiségben vett 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidínnel reagáltatjuk; (5) ezt követően 10 ekvimoláris mennyiségben vett ecetsav-anhidriddel reagáltatjuk; a 33 képletű laktont 34 képletű hidroxilvegyületté alakítjuk át az MOM védőcsoport TMSI-vel végzett eltávolítása útján;

a 34 képletű vegyületről lebasítjuk az N-triklóretoxi-karbonil-csoportot Zn/AcOH-val való reagáltatással, így 35 képletű vegyületet kapunk;

a 35 aminovegyületet a megfelelő 36 α -keto laktón vegyületté alakítjuk át N-metil-piridinium-karboxaldehid kloriddal, majd ezt követően DBU-val való reagáltatással;

ET-770-et állítunk elő 36 képletű vegyület 3-hidroxi-4-metoxifeniletil-aminnal való reagáltatásával;

ET-770-et ET-743-má alakítunk át ezüst-nitráttal való reagáltatással AcN/H₂O elegyében.

A fentiekben ismertetett eljárást a 25 köztitermék ET-743-má való átalakítására alkalmas módon módosíthatjuk más cisztein-származékok, például a 2-metoximetoxi-3-(9H-fluoren-9-ilmetil)-tio-propénsav nevű, 37 képletű vegyület alkalmazásával. Ez a vegyület már tartalmaz egy beépített ketocsoportot enoléter formájában, míg a más cisztein analógokban aminocsoport van, amelyet később kell átalakítani.

ketocsoporttá transzaminálási reakcióval 55-60%-os mérsékelt hozammal. Tehát a 37 képletű vegyület alkalmazása lehetséges az egymást követő lépésekből álló szintézis hozamának lényeges növelésére, mivel nem kerül sor transzaminálási lépésre.

A 25 köztitermék vegyület ET-743-má való átalakítása 37 cisztein származék alkalmazásával hasonló módon és hasonló reagensekkel végrehajtható, mint 29 cisztein származékkal, az f) és g) átalakítások kivételével. A reakciósorozatot a IV. reakcióvázlaton mutatjuk be.

A 38 vegyületet átalakíthatjuk az 5 721 362 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban ismertetett 12 képletű köztitermék 37 képletű köztitermékkel való reagáltatásával, amely az említett szabadalmi leírásban ismertetett eljáráshoz képest javulást jelent.

Ftalaszcidin és rokon vegyületek előállítása

A találmányban a termékek kulcsfontosságú, (XX) általános képlettel jellemezhető osztályába tartozik a ftalaszcidin, ahol a (XX) általános képletben

R¹ jelentése amidometilénecsoport;

R² jelentése kisméretű oxi-oldallánc; és

R³ jelentése cianocsoport vagy hidroxilcsoport.

A ftalaszcidin esetén R¹ jelentése ftálimidometilénecsoport, R² jelentése acetoxycsoport és R³ jelentése cianocsoport. Más R¹ csoportok közé tartoznak a mono- és di-N-szubsztituált amidometilének, valamint más gyűrűs amidometilének, és az R² csoportok közé tartoznak továbbá 1-4 szénatomos acilcsoportok, valamint 1-4 szénatomos alkilcsoportok.

A 21-ciano vegyület átalakítása ftalaszcidinné vagy (XX) általános képletű rokon vegyületekké általában az alábbi lépéseket foglalja magában:

- a) szükség esetén az E gyűrű kinon rendszerét átalakítjuk fenol rendszerre,
- b) az A gyűrű 5-helyzetében -R² csoportot alakítunk ki;
- c) a E gyűrű 1-helyzetében R¹ csoportot alakítunk ki, és
- d) szükség esetén az A gyűrű kinon rendszerét fenol rendszerre alakítjuk,
- e) az A gyűrű fenol rendszerét metiléndiozifenol gyűrűvé alakítjuk át.

Ezek a lépések sok tekintetben hasonlítanak az ekteinaszcidinek képzésénél megadott lépésekre. A c) lépés jellemzően magában foglalja egy -CH₂NH₂ csoport kialakítását az 1-helyzetben, és ennek acilezését.

A ftalaszcidin előállítható a cianosafracin B 25 köztitermékkel való átalakításánál ismertetett köztitermék alkalmazásával. Például

a 21 és 17 köztitermékek alkalmas kiindulási anyagok ftalaszcidin előállításához.

Mint ahogyan az V. reakcióvázlaton bemutatjuk, a ftalaszcidin szintetikus előállítási eljárása 21 köztitermékből mint kiindulási anyagból az alábbi egymást követő lépéseket tartalmazza:

a 21 képletű vegyületet 27 képletű vegyületté alakítjuk át ftálsavanhidriddel való reagáltatással diklórmetánban és karbodiimidazolban;

a 27 képletű vegyületet ftalaszcidinné alakítjuk át tributil-ón-hidriddel és diklór-palládium-bisz(trifenilfoszfin)-nal vagy lúgos közeggel való reagáltatással, majd ezt követően acetil-kloriddal való reagáltatással.

A VI. reakcióvázlaton bemutatottak szerint ftalaszcidin szintetikus előállítási eljárása 17 köztitermékből kiindulva az alábbi egymást követő lépéseket tartalmazza:

a 17 képletű vegyület hidroxilcsoportját acetil-kloriddal és piridinnel acetilezzük, így 42 képletű acilezett köztiterméket kapunk;

a 42 képletű vegyületről eltávolítjuk a *tert*-butoxi-karbonil- és a metiloximetil védőcsoportokat, így hidrogén-klorid dioxános oldatával való reagáltatással 43 képletű vegyületet kapunk. Ezt a reakciót végrehajthatjuk úgy is, hogy a 42 vegyületet trifluoressav diklórmetános oldatával elegyítjük;

44 képletű tiokarbamid vegyületet állítunk elő 43 vegyület fenil-izotiocianáttal való reagáltatásával;

a 44 képletű vegyületet 45 képletű aminná alakítjuk át hidrogén-klorid dioxános oldatával való reagáltatással;

a 45 képletű vegyületet ftalaszcidinné alakítjuk át ftálsavanhidriddel való reagáltatással diklórmetánban és karbonil-diimidazolban.

11. köztitermék és rokon köztitermékek előállítása

A retroszintetikus analízist az (IB) reakcióvázlaton mutatjuk be.

A találmányban a köztitermékek egy kulcsfontosságú csoportjába tartozik a 11 köztitermék, és ez a csoport a (XXI) általános képlettel jellemezhető, ahol Prot¹ és Prot² hidroxi-védőcsoportok, előnyösen egymástól különbözőek. Jellegzetesen Prot¹ jelentése ..., jellegzetesen Prot² jelentése Magában a 11 köztitermékben a Prot¹ jelentése metoximetil-csoport és Prot² jelentése *t*-butildifenilszilil-csoport.

A 21-ciano vegyület átalakítása 11 köztitermékké vagy (XXI) képletű köztitermékekké általában az alábbi lépéseket foglalja magában:

- a) szükség esetén az E gyűrű kinon rendszerét fenol rendszerre alakítjuk át;
- b) az E gyűrű 18-helyzetében -CProt¹ csoportot képezünk;

- c) a B gyűrű 1-helyzetében $-\text{CH}_2-\text{OProt}^2$ csoportot képezünk; és
- d) szükség esetén az A gyűrű kinon rendszerét fenol rendszerre alakítjuk át;
- e) az A gyűrű fenol rendszerét metiléndiozifenol gyűrűvé alakítjuk át.

A b) lépés, azaz az $-\text{OProt}^1$ csoport kiépítése az E gyűrű 18-helyzetében a fenolcsoport jellegzetes védési reakciója, és nincs szükség különösebb magyarázatra. A megfelelő körülményeket a védőcsoport természetétől függően választjuk meg. A többi lépés hasonló a többi reakciókhoz.

A c) lépést, azaz a $-\text{CH}_2-\text{OProt}^2$ csoport kiépítését a B gyűrű 1-helyzetében normális esetben az 1-helyzetben $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ csoport képzésével, majd ezt követően az amin funkció hidroxilcsoporttal történő átalakításával és védésével hajtjuk végre. Tehát ha a kiindulási anyag $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ képletű csoportot tartalmaz, akkor el kell távolítani az N-acilcsoportot. Ha a kiindulási anyagban az R^1 csoport $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}$ képletű csoport, akkor adott esetben nincs szükség annak megváltoztatására egy olyan ekvianszoidin terméké váló átalakításhoz, amelyben az R^1 helyettesítő ugyanaz. Más termékek esetén el kell távolítani az O-acilcsoportot. Az ilyen dezacilizációkra különféle eljárások állnak rendelkezésre. Az egyik variációban a dezacilizációt és a hidroxil funkciócsoport átalakítását egy lépésben hajtjuk végre. Ezután a hidroxilcsoportot acilizálhatjuk, vagy más módon átalakíthatjuk megfelelő R^1 csoport létrehozása céljából.

Az 5 721 362 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban szintetikus eljárásokat ismertetnek ET-743 előállítására hosszú, soklépéses szintézis útján. Ennek a szintézisnek az egyik köztitermék a 11 köztitermék. A cianosafracin B kiindulási anyagként való alkalmazásával lehetséges 11 köztitermék előállítása, mégpedig sokkal rövidebb úton, és ezáltal javítható az ET-743 előállítására szolgáló eljárás.

A cianosafracin B átalakítható 25 köztitermékékké a fent ismertetett eljárásokkal. A 25 köztitermék közül az alábbi lépések alkalmazásával kaphatunk 11 köztiterméket (lásd VII. reakcióvázlat):

a 25 képletű vegyület terc-butil-difenil-szilil-kloriddal való reagáltatásával bázis jelenlétében 26 képletű védett hidroxilvegyületet állítunk elő; végül a 26 vegyületben tributil-ón-hidrid és triklór-palládium-bisz-trimetilfoszfin alkalmazásával hasítjuk az allilcsoportot, így 11 köztiterméket kapunk.

A találmány szerinti szintetikus eljárások egyik megvalósítási módja safracin B 11 köztitermékékké váló átalakítására vonatkozik, mely

átalakítás a VIII. reakcióvázlat módosítását és kiterjesztését jelenti, és az alábbi egymást követő lépéseket tartalmazza:

az 1 képletű vegyületet (Safracin B-t) sztereospecifikusan átalakítjuk 2 képletű vegyületté úgy, hogy a hidroxilcsoportot szelektíven cianocsoportra cseréljük savas közegben kálium-cianidral való reagáltatása útján;

3 képletű tiokarbamid vegyületet állítunk elő a 2 képletű vegyület fenil-izotiocianáttal való reagáltatásával;

a 3 képletű tiokarbamid vegyületet 5 képletű acetamiddá alakítjuk át savas közegben végzett hidrolízis, majd ezt követően ecetsav-anhidrid hozzáadása útján; a 4 képletű köztitermék aminvegyületet elkülöníthetjük úgy, hogy a savas közegben végzett hidrolízist nátrium-hidrogén-karbonáttal kvencseljük, de ez a köztitermék nagy mértékben instabil, és gyorsan átalakul egy öttagú gyűrűs iminóé, amelyet 6 képletű vegyületnek nevezünk;

7 képletű védett vegyületet állítunk elő brómmetil-metil-éterrel és diizopropil-etil-aminnal való reagáltatással diklórmetánban;

a 7 képletű vegyület kinon gyűrűjén levő metoxycsoportot szelektíve demetilizzuk 8 képletű vegyület előállítására céljából nátrium-hidroxid metanolos oldatával való reagáltatással;

a 8 képletű vegyületet 9 képletű metiléndioxi-vegyületté alakítjuk át az alábbi előnyös lépéssorozattal: (1) a 8 képletű vegyület kinon csoportját 10% tértartalmú szénhordozós palládiumkatalizátorral hidrogén atmoszférában redukáljuk; (2) a hidrokinon köztitermékét 9 képletű metiléndioxi-vegyületté alakítjuk át brómklorometánnal és cézium-karbonáttal való reagáltatással hidrogéngáz atmoszférában; (3) a 9 képletű vegyületet 10 képletű vegyületté alakítjuk át a szabad hidroxilcsoport OCH_2R csoportként történő védésével BrCH_2R -rel és cézium-karbonáttal való reagáltatással, ahol R jelentése lehet arilcsoport, $\text{CH}=\text{CH}_2$, OR' , stb.;

a 10 képletű vegyület acetamidcsoportját a 11 képletű vegyület megfelelő hidroxilcsoportjává alakítjuk át nitrogén-tetroxiddal való reagáltatással ecetsav és ecetsav-anhidrid elegyében, majd ezt követően nátrium-hidroxiddal való kezeléssel; alternatív módon használhatunk nátrium-nitritet ecetsav-anhidrid és ecetsav elegyében, majd ezt követően nátrium-hidroxidos kezelést alkalmazunk; alternatív módon a 10 képletű vegyület acetamid csoportját primer amincsoporttá alakíthatjuk át hidrazinnal vagy Boc_2O -val, DMAP-val, majd ezt követően hidrazinnal való reagáltatással; az ilyen primer aminet ezután a megfelelő hidroxilcsoporttá alakítjuk át (11 képletű vegyület) a primer aminocsoport oxidatív átalakításával a megfelelő aldehiddé 4-formil-

-1-metilpiridínium-benzolszulfonáttal vagy más piridínium ionnal, majd ezt követően DBU-val vagy más bázissal való kezeléssel és további hidrolizálással, és ezt követően az aldehidet redukáljuk megfelelő hidroxilcsoporttá lítium-alumínium-hidriddel vagy más redukálószerrel;

26 képletű védett vegyületet állítunk elő t-butil-difenilszilil-kloriddal és dimetilaminopiridínnel való reagáltatással diklórmetánban;

a 26 képletű szililezett vegyületet 11 köztitermékkel alakítjuk át az OCS_2 védőcsoport eltávolításával redukatív körülmények vagy savas körülmények között. Jellemző eljárások a palládiumfeketéssel hidrogén-gáz atmoszférában végzett reagáltatás vagy vizes TFA-val vagy tributil-ón-hidriddel és diklór-bisz(trifenil-foszfín-palládium)-mal végzett reakció.

Egy másik előnyös módszer szerint a 2 képletű cianovegyületet 11 köztitermékkel alakíthatjuk át a II. reakcióvázlat kiterjesztésével, amely az alábbi további lépéseket tartalmazza:

26 képletű védett hidroxilvegyületet állítunk elő 25 képletű vegyület terc-butil-difenil-szilil-kloriddal való reagáltatásával bázis jelenlétében;

a 26 képletű vegyületben az allilcsoportot hasítjuk tributil-ón-hidriddel és diklór-palládium-bisz-trifenil-foszfínnel, így 11 képletű köztiterméket kapunk.

Aktív vegyületek előállítása

A cianosafracin B átalakítható számos köztitermékkel és származékkal, amelyek potenciálisan daganatellenes terápiás aktivitással rendelkeznek. Ezeket a köztitermékeket előállíthatjuk a már ismertetett vegyületekből, vagy alkalmazhatunk alternatív útvonalakat.

Az itt ismertetett köztitermékek közé tartozik a 47 vegyület és számos amid származékot állíthatunk elő a 45 vagy 43 vegyületek alkalmazásával.

A VIII. reakcióvázlatnál ismertettük a 47 képletű vegyület előállítását az alábbi lépéssorozattal:

3 képletű tiokarbamid vegyületet állítunk elő a 2 képletű vegyület fenil-izotiocianáttal való reagáltatásával;

a 3 képletű tiokarbamid vegyületet 5 képletű acetamiddá alakítjuk át savas közegben végzett hidrolízis, majd ezt követően ecetsav-anhidrid hozzáadása útján; a 4 képletű köztitermék aminovegyületet elkülöníthatjuk úgy, hogy a savas közegben végzett hidrolízist nátrium-hidrogén-karbonáttal kvencseljük, de ez a köztitermék nagy mérték-

ben instabil, és gyorsan átalakul egy öttagú gyűrűs iminné, amelyet 6 képletű vegyületnek nevezünk;

7 képletű védett vegyületet állítunk elő brómmetil-metil-éterrel és diizopropil-etil-aminnal való reagáltatással diklórmetánban;

a 7 képletű vegyület kinon gyűrűjén levő metoxicsoportot szelektíven demetilezzük 8 képletű vegyület előállítására céljából nátrium-hidroxid metanolos oldatával való reagáltatással;

a 8 képletű vegyületet 10 képletű metiléndioxi-vegyületté alakítjuk át az alábbi előnyös lépéssorozattal: (1) a 8 képletű vegyület kinon csoportját 10% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátorral hidrogén atmoszférában redukáljuk; (2) a hidrokinon köztiterméket 9 képletű metiléndioxi vegyületté alakítjuk át brómklórmetánnal és cézium-karbonáttal való reagáltatással hidrogéngáz atmoszférában; (3) a 9 képletű vegyületet 10 képletű vegyületté alakítjuk át a szabad hidroxilcsoport alliloxi csoportként történő védésével allil-bromiddal és cézium-karbonáttal való reagáltatással;

a 9 képletű vegyületet 46 képletű acetil-származékká alakítjuk át acetil-kloriddal való reagáltatással piridinben;

a 46 képletű vegyületet 47 képletű nem védett vegyületté alakítjuk át sósavval való reagáltatással dioxánban.

Más hasznos amid köztitermék származékokat a már ismertetett 45 köztitermékéből állítjuk elő a IX. reakcióvázlaton bemutatott módon.

A második lépés opcionális. Ez az eljárás a találmány fontos része, különösen ahol R jelentése egy korábban definiált R² csoport. Továbbá, a VIII. reakcióvázlatot könnyen kiszélesíthetjük, lehetővé téve (XXIII) általános képletű vegyületek előállítását azáltal, hogy a kiindulási anyagban az 5-helyzetbe egy másik csoportot viszünk be, akár egy olyan csoportot, amelyet a végtermékbe szánunk, vagy egy olyan csoportot, amelyet eltávolíthatunk, vagy másképp módosíthatunk a kívánt csoport létrehozása céljából.

A 45 képletű vegyületből analógok egy csoportja állítható elő az alábbi lépéssorozattal:

a 45 képletű vegyület aminocsoportját acilessük acil-származékok széles választékával, így a megfelelő amidokat kapjuk, ahol az előnyös acilcsoportok az acetil-, cinnamill-klorid, p-trifluorcinnamill-klorid, íovaleril-klorid-fenilizotiocianát vagy aminosavak, vagy más példák, amelyeket az előzőekben az R²CO- csoportra adtunk meg;

a cianocsoportot hidroxilcsoporttá alakítjuk át ezüst-nitráttal való reakcióval AcN/H₂O elegyében.

Más hasznos amid köztitermékeket állítunk elő a már ismertetett 43 köztitermékéből a X. reakcióvázlaton bemutatott módon.

A 43 képletű vegyületből érdekes származékok egy másik csoportja állítható elő az alábbi lépéssorozattal:

(a) a 43 képletű vegyület aminos csoportját acilezzük acilszármazékok széles választékával, így a megfelelő amidokat kapjuk, ahol az előnyös acilcsoportok az acetil-, cinnamoil-klorid, p-trifluorcinnamoil-klorid, lovaleril-klorid vagy aminosavak, vagy más példák, amelyeket az előzőekben az R⁶CO- csoportra adtunk meg;

(b) a cianocsoportot hidroxilcsoporttá alakítjuk át ezüst-nitráttal való reakcióval AcN/H₂O elegyében.

Új köztitermék vegyületek

Az előző magyarázatok fényében látható, hogy a találmány új köztitermék vegyületekre is vonatkozik. Az A gyárúttól függően a köztitermék (XXIIa) vagy (XXIIb) általános képletűek, ahol

R³ jelentése -CH₂NH₂ vagy -CH₂OH csoport, vagy ezek védett vagy derivatizált változata és R⁴ jelentése hidrogénatom, vagy

R³ és R⁴ együtt (IV), (VI) vagy (VII) általános képletű csoportot alkot,

R⁵ jelentése -OH vagy ennek védett vagy derivatizált változata,

R^{14a} és R^{14b} jelentése egyaránt -H, vagy a kettő közül az egyik jelentése -H és a másik jelentése -OH, vagy ennek védett vagy derivatizált változata, -OCH₃, -OCH₂CH₃; vagy R^{14a} és R^{14b} együtt ketocsoportot alkot,

R¹² jelentése -H, -CH₃ vagy -CH₂CH₃;

R¹³ jelentése -OH vagy ennek védett vagy derivatizált változata;

R¹⁸ jelentése -OH vagy ennek védett vagy derivatizált változata; és

R²¹ jelentése -H, -OH vagy -CN.

Az egyik megvalósítási módban R³, R⁵, R^{14a}, R^{14b}, R¹⁵ és R¹⁸ legalább egyike védett vagy derivatizált csoport.

A találmány egyik variációjában az R³ csoport 3,5-t-butildifenil-szilil szubsztituensből eltérő, és/vagy az R¹³ csoport nem metoximetil-csoport.

Előnyösen R³ jelentése -CH₂NH₂ vagy -CH₂OH csoport, vagy egy ilyen csoport védett vagy derivatizált változata és R⁴ jelentése H, vagy R³ és R⁴ együtt (IV) általános képletű csoportot alkot.

Előnyösen R^{14a} és R^{14b} jelentése egyaránt -H.

A köztitermék egy előnyös osztályába tartozik az általunk 25 vegyületnek nevezett vegyület.

Az előnyös osztály tehát egy olyan általános képletű osztály, ami megfelel a 25 vegyület képletének, azzal az eltéréssel, hogy az MOM csoportot bármely más védőcsoport helyettesítheti.

Más előnyös köztitermékek közé tartoznak az általunk 45 és 47 vegyületnek nevezett vegyületek. Más N-acil-származékok könnyen előállíthatók a 45 képletű vegyületből, és ezek is a találmány fontos részét alkotják. Az alkalmas acilcsoportok közé tartoznak a korábban említettek. A megfelelő 21-hidroxi vegyületek szintén hasznosak és az általunk talált aktív vegyületek közé tartoznak.

Új aktív vegyületek

Azt találtuk továbbá, hogy bizonyos találmány szerinti vegyületek, amelyeket kezdetben köztitermékként állítottunk elő, különleges aktivitással rendelkeznek rákos megbetegedések, így például a leukémia különböző formái, a tüdőrák, a vastagbélrák, a veserák és a melanóma kezelésében.

Tehát a találmány lehetővé teszi rákos betegségben szenvedő emlősök, különösen emberek kezelését azért, hogy az érintett egyednek terápiásan hatásos mennyiségű találmány szerinti vegyületet vagy ebből készült gyógyászati készítményt adunk be.

A találmány továbbá gyógyászati készítményekre vonatkozik, melyek hatóanyagként egy vagy több találmány szerinti vegyületet tartalmaznak, a találmány továbbá kiterjed az ilyen készítmények előállítási eljárására is.

A gyógyászati készítmények közé tartozik például bármely szilárd (tabletta, pirula, kapszula, granulátum, stb.) vagy folyadék (oldatok, szuszpenziók vagy emulziók) orális, topikális vagy parenterális beadásra alkalmas kompozícióban, és ezek tartalmazhatják a tiszta vegyületet vagy azt bármely hordozóanyaggal vagy más gyógyászatiilag aktív vegyülettel kombinációban. Ezeknek a készítményeknek sterilnek kell lenniük parenterális beadás esetén.

A találmány szerinti vegyületeket vagy készítményeket beadhatjuk bármilyen alkalmas módon, így például intravénás infúzióval, orális készítményként, intraperitoneális és intravénás beadással. Előnyösen az infúziós beadás ideje legfeljebb 24 óra, még előnyösebben 2-12 óra, legelőnyösebben 2-6 óra. Különösen előnyösek az olyan rövid infúziós idők, melyek lehetővé teszik, hogy a kezelést végrehajtsuk anélkül, hogy a betegnek egy éjszakára bent kéne maradnia a kórházban. Azonban az infúzió ideje lehet 12-24 óra, vagy szükség esetén akár még hosszabb idő is. Az infúziót beadhatjuk alkalmas időközönként, mondjuk 2-4 hetenként. A találmány szerinti vegyületet tartalmazó gyógyászati készítményeket beadhatjuk liposzómák útján vagy nanogömbös kapszulákban, nyújtott hatóanyagleadású készítményekben vagy más szokásos bejuttatási módokon.

A vegyületek helyes dózisa függ az adott készítménytől, a beadás módjától, az adott helyzettől, a kezelendő egyéntől és daganattól. Más befolyásoló tényezők az életkor, a testtömeg, a nem, az étrend, a beadás ideje, a kiválasztás sebessége, a beteg állapota, a hatóanyagok kombinációja, a reagálási érzékenység és a betegség súlyossága, amelyeket figyelembe kell venni. A beadást végrehajthatjuk folyamatosan vagy periodikusan a maximális tolerált dózison belül.

A találmány szerinti vegyületeket és készítményeket alkalmazhatjuk más hatóanyagokkal együtt kombinációs terápia céljából. A más hatóanyagok részét lehetnek ugyanannak a készítménynek, vagy beadhatók különálló készítményként ugyanabban az időpontban, vagy egy eltérő időpontban. A másik hatóanyag milyensége nem különösebben korlátozott, és az alkalmas hatóanyag jelöltek közé tartoznak az alábbiak:

a) antimitotikus hatással rendelkező hatóanyagok, különösen azok, amelyek a sejt vázelemeit célozzák, ideértve a mikrotubulus modálókat, így például a taxán hatóanyagokat (így például taxol, paklitaxel, taxotex, docetaxel), a podophylotoxínokat vagy vinka alkaloidokat (vinkrisztin, vinblasztin);

b) antimetabolit hatóanyagok, így például 5-fluoruracil, citarabin, gemcitabin, purinanalogok (így például pentosztatin, metotrexát);

c) alkilezőszerek, így például nitrogénmustárok (például ciklofoszfamid vagy ifoszfamid);

d) a DNS-t célzó hatóanyagok, így például az antraciklin hatóanyagok, így az adriamicin, doxorubicin, farmorubicin vagy epirubicin;

e) a topoisomérázokat célzó hatóanyagok, így például az etopozid;

f) hormonok és hormon agonisták vagy antagonisták, így például ösztrogének, antiösztrogének (tamoxifen és rokon vegyületek), és androgének, flutamid, leuprorelin, goserelin, ciprotron vagy oktretid;

g) hatóanyagok, amelyek a jelátvitelt célozzák a daganatos sejtekben, többek között antitestzármasok, így például herceptin;

h) alkilezőszerek, így például platina-hatóanyagok (ciszplatin, karbonplatin, oxaliplatin, paraplatin) vagy nitrozokarbamidok,

i) olyan hatóanyagok, amelyek potenciálisan befolyásolják a daganatok áttételét, így például mátrix metalloproteináz inhibitorok,

j) genterápiás és antiszensz hatóanyagok,

k) antitest terápiás hatóanyagok,

m) más tengeri eredetű biológiailag aktív vegyületek, különösen dideminek, például aplidin,

m) szteroidanalógok, különösen dezametazon,

- n) gyulladáscellenes hatóanyagok, különösen dexametazon; és
- o) anti-emetikus hatóanyagok, különösen dexametazon.

A találmány lehetővé teszi, hogy a vegyületeket kezelésekben alkalmazzuk, és a találmány kiterjed a vegyületek alkalmazására rákos megbetegedések kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

Citotoxikus aktivitás

Sejttenyészetek

A sejteket a logaritmikus szaporodás fázisában tartottuk Eagle-féle minimális esszenciális tápközegben, mely tartalmaz Earle-féle kiegyensúlyozott sókombinációt, 2,0 mM L-glutamint, nem-esszenciális aminosavakat, de nem tartalmaz nátrium-hidrogén-karbonátot (EMEM/nea); a tápközegét kiegészítettük továbbá 10% magzati borjászérummal (FCS), 10^{-2} M nátrium-hidrogén-karbonáttal és 0,1 g/l össz-mennyiségben vett penicillin-G + sztreptomycin-szulfát kombinációval.

A fenti vegyületek antitumor hatásának megállapítására és összehasonlítására egy szűrővizsgálatot hajtottunk végre, mely a Bergeon és munkatársai [Raymond J. Bergeron, Paul F. Cavanaugh, Jr., Steven J. Kline, Robert G. Hughes, Jr., Gary T. Elliot, Carl W. Porter: "Antineoplastic and antiherpetic activity of spermidine catecholamide iron chelators", *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 121, 843-854, (1984)] által leírt módszer az adott célra adaptált változata. Az antitumor hatás kimutatásához használt sejtek: P-388 (DEA/2 egérből származó limfoid neoplazma sejtek szuszpenziós tenyésztete), A-549 (humán tüdőrák sejt egyrétegű tenyésztete), HT-29 (humán vastagbélrák sejt egyrétegű tenyésztete) és MEL-28 (humán melanoma sejt egyrétegű tenyésztete).

A P-388 sejteket 16 mm-es lyukakba osztottuk szét; minden lyuk 1×10^4 sejtet, 1 ml MEM 5FSC-t és meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmazott. Kontrollként a sejtkultúrák egy külön csoportját hatóanyag nélkül hagytuk annak ellenőrzésére, hogy a sejtek a növekedés logaritmikus fázisában maradtak-e. Mindenből két párhuzamos mérést végeztünk. 37 °C-on, 10 térfogat % CO_2 -t tartalmazó 99 % relatív páratartalmú atmoszférában való háromnapos inkubálás után közelítő IC_{50} -értékeket határoztunk meg a hatóanyag jelenlétében történt sejtszaporulatot a kontroll sejtszaporulattal összehasonlítva.

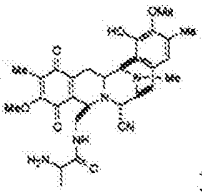
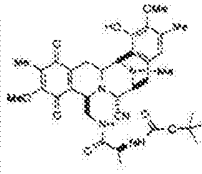
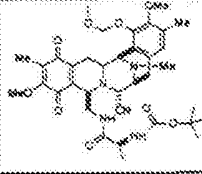
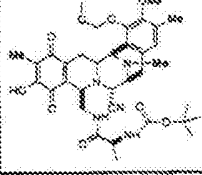
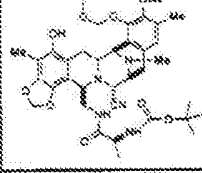
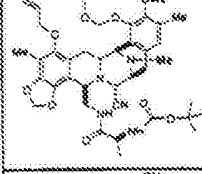
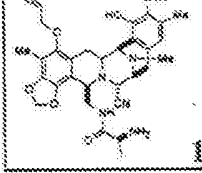
Az A-549, HT-29 és MEL-28 sejteket 16 mm-es lyukakba osztottuk szét; minden lyuk 2×10^4 sejtet, 1 ml MEM 10FSC-t és meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmazott. Kontrollként a sejtkultúrák egy külön csoportját hatóanyag nélkül hagytuk annak ellenőrzésére, hogy a sejtek a növekedés logaritmikus fázisában maradtak-e. Mindenből két

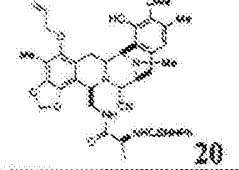
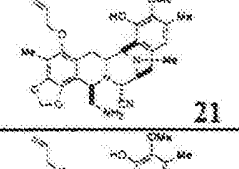
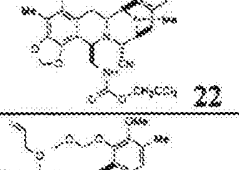
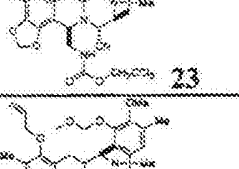
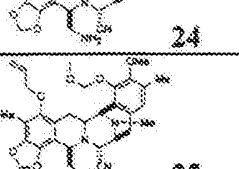
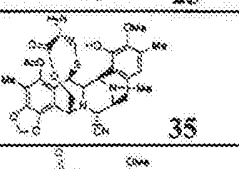
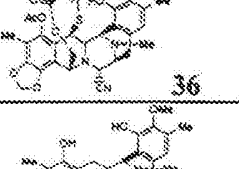
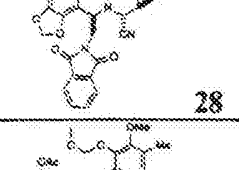
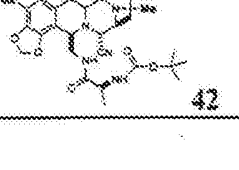

párhuzamos mérést végeztünk. 37 °C-on, 10 térfogat % CO₂-t tartalmazó 98 % relatív páratartalmú atmoszférában való háromnapos inkubálás után a lyukakat megfestették 0,1% kristályibolyával. Közelítő IC₅₀-értékeket határoztunk meg a hatóanyag jelenlétében történt sejtszaporulatot a kontroll sejtszaporulattal összehasonlítva.

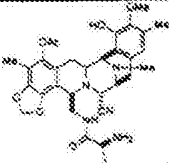
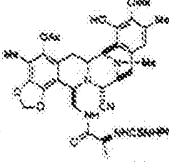
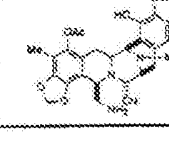
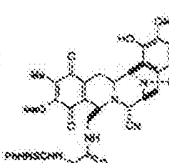
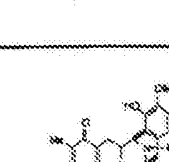

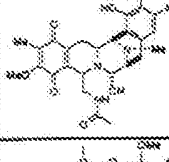
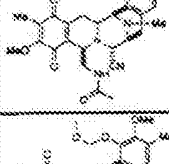
1. Raymond J. Bergeron, Paul F. Cavanaugh, Jr. Steven J. Kline, Robert G. Hughes, Jr., Gary T. Elliott és Carl W. Porter: Antineoplastic and antiherpetic activity of spermidine catecholamide iron chelators. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **121 (3)**, 848-854 (1984);

2. Alan C. Schroeder, Robert G. Hughes, Jr. és Alexander Bloch: Effects of Acyclic Pyrimidine Nucleoside Analogues. *J. Med. Chem.*, **24**, 1078-1083 (1981).

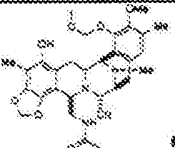
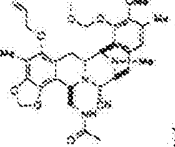
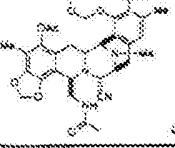
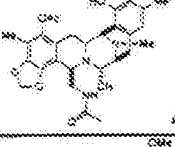
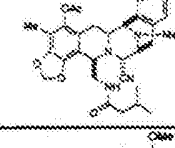
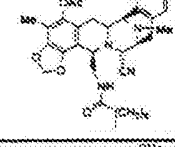
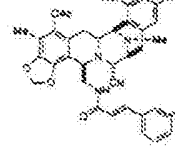
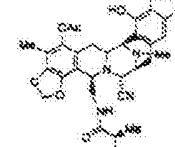
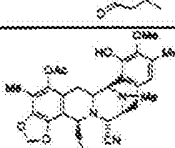
Citotoxikus aktivitás

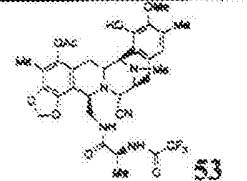
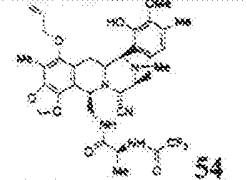
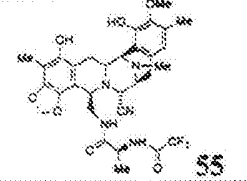
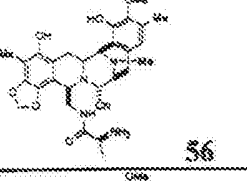
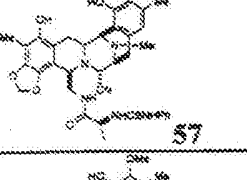
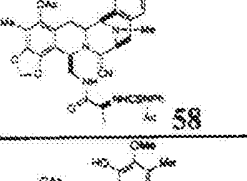
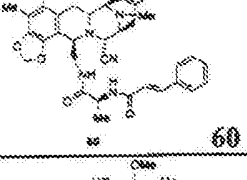
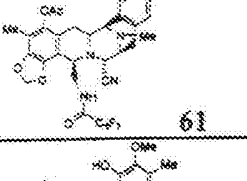
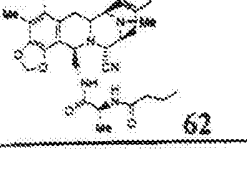
Vegyület	IC ₅₀ (μM)					
	P-388	A-549	HT-29	MEL-28	CV-1	DU-145
 <p>2</p>	0.009	0.018	0.018	0.018	0.023	
 <p>14</p>	0.15	>0.15	0.15	>0.15		
 <p>15</p>	1.44	1.44	1.44	1.44		
 <p>16</p>	>1.5	>1.5	>1.5	>1.5		
 <p>17</p>	1.4	1.4	1.4	1.4		
 <p>18</p>	0.01	0.01	0.01	0.01		
 <p>19</p>	0.08	0.16	0.01	0.16		

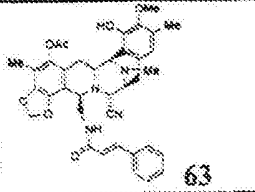
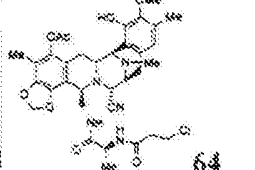
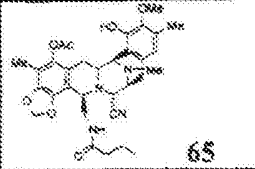
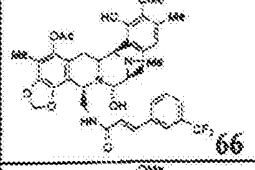
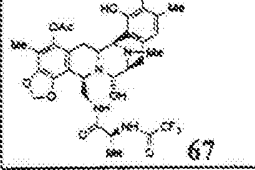
 20	0.01	0.01	0.01	0.01		
 21	0.019	0.019	0.019	0.019		
 22	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014
 23	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13
 24	0.18	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
 25	0.2	0.2	0.2	0.2		0.2
 35	0.008	0.008	0.008	0.008		
 36	0.01	0.01	0.01	0.01		
 28	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
 42	0.13	0.13	0.13	0.13		0.13

 43	0.008	0.016	0.008	0.008		0.016
 44	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 45	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01
 3	0.015	0.015	0.015	0.015	0.018	
 6	2.171	2.171	2.171	2.171	2.171	
 5	0.005	0.005	0.005	0.005		
 7	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	
 28	>9	>18.1	>18.1	>18.1	>18.1	

>

 9	>1.77	>1.77	>1.77	>1.77	>1.77
 10	>1.65	>1.65	>1.65	>1.65	>1.65
 46	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016
 47	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
 48	0.0008	0.001	0.0008	0.0008	0.001
 49	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007
 50	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
 51	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
 52	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

 53	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 54	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 55	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01
 56	0.18	0.9	0.18	0.8		0.9
 57	0.14	0.14	0.14	0.14		0.14
 58	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 60	0.001	0.001	0.0005	0.001		0.0005
 61	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 62	0.001	0.001	0.0005	0.0005		0.001

	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	0.0001	0.0005	0.0001	0.0001	0.0005
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001

Ezekből az aktivitási adatokból, és más megfontolások alapján látható, hogy a találmány szerinti aktív vegyületek közé tartozik a (XXIII) általános képletű előnyös vegyületosztály, ahol

R^1 jelentése korábban a (XVIIb) általános képletnél megadott, és előnyösen mérsékelt méretű derivatizált aminometilénecsoport;

R^2 jelentése a korábban a (XVIIb) általános képletnél megadott, és előnyösen kisméretű derivatizált hidroxilcsoport,

R^{12} jelentése a korábban megadott és előnyösen $-CH_3$ csoport és

R^{21} jelentése hidroxilcsoport vagy cianocsoport.

R^3 jelentése alkalmas módon hidrofób csoport, amelyben tehát nincsen szabad amino-, hidroxil- vagy más hidrofil funkcionális csoport. R^4 jelentése jellegzetesen $-CH_2-NH-CO-R^5$ képletű csoport, ahol R^5 jelentése a korábban megadott, de előnyösen egyenes láncú 20 szénatomnál rövidebb, még előnyösebben 15 vagy 10 szénatomnál rövidebb láncú csoport, ahol egy 1,4-feril egységet 4 atomlanc hosszúságúnak tekintünk, és hasonló megfontolásokat alkalmazunk más gyűrűs csoportok esetén (például egy 1,2-ciklohexilcsoport kettő lánchosszúságú) és a kevesebb mint 10, 15 vagy 20 atomot tartalmazó lineáris lánccsal is

szubsztituált lehet. Az adatok közelebbről arra utalnak, hogy egyensúlyt kell megtartani egy ilyen R^3 -CO- csoport hiánya és egy nagy terjedelmes csoport jelenléte között.

Az egyik variáció szerint előnyösnek tartjuk, ha R^1 gyűrűs csoportoktól, különösen aromás csoportoktól mentes. Egy rokon variációban a találmány szerint nem állítunk elő olyan vegyületeket, amelyeket ismertetnek a *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **96**, 3496-3051 (1999) szakirodalmi helyen, amelyet a kitanítás részeként tekintünk. Az általunk előnyösnek tartott R^1 csoportok közül kizárjuk a megfelelő CH_2R_2 szubsztituenseket, amelyeket az említett cikkben az 1. táblázatban felsorolnak, különösen R_2 -re az A, B, C és D csoportokat.

R^2 jelentése előnyösen acetylcsoporthoz tartozó.

Különösen előnyös vegyületekben az R^1 csoport egy $-NH_2$ csoportra acilézett, és például N-acil-származékokat állíthatunk elő $-CH_2NH_2$ és $-CH_2-NH-$ csoportokból. Az acilszármazékok lehetnek N-acil vagy N-tioacil-származékok. Az acilcsoportok lehetnek $-CO-R^2$ általános képletűek, ahol R^2 jelentése a korábban megadott, és a jelzett kitételeknek megfelelő. Az alkalmas acilcsoportok közé tartozik az alanil-, arginil-, aszpartil-, aszparagil-, cisztil-, glutamil-, glutaminil-, glicil-, hisztidil-, hidroxiprolil-, izoleucil-, leucil-, lizil-, metionil-, fenilalanil-, protil-, szeril treonil-, tirozil-, triptofil-, tirozil-, valilcsoport valamint más aminosavból származó acilcsoportok. Az ilyen aminosavakból származó acilcsoportok előnyösen az aminos csoporton derivatizáltak hidrofobicitás biztosítása céljából.

Egy variációban az R^1 csoport egy derivatizált hidroximetilénecsoporthoz tartozó. Hasonló megfontolások alkalmazandók, mint a derivatizált aminometilénecsoporthoz tartozó.

Az aktív vegyületekre tekintettel egy fontos találmány szerinti eljárás az A) reakcióvázlaton bemutatott eljárás, ahol R^3 jelentése a végtermékben a (XXIII) képletnél megadott, és a kiindulási anyagban ettől eltérő lehet, amelyet az eljárás részeként alakítunk át a kívánt csoporttá,

R^{10} jelentése a végtermékben hidroxilcsoport, de a kiindulási anyagban lehet védett hidroxilcsoport, amelyet az eljárás során alakítunk át hidroxilcsoporttá,

R^{12} jelentése a végtermékben ugyanaz, mint a kiindulási anyagban, vagy az eljárás részeként átalakítható,

R^{21} jelentése a végtermékben a korábban megadott, és ha hidroxilcsoport, akkor az az eljárás részeként cianocsoportból is képezhető,

R^9 jelentése a korábban megadott, és az eljárás részeként tovább acilezhetjük, így a korábban tárgyalt acilezett R^9 csoport szerepel a végtermékben.

R^5 jelentése előnyösen a kiindulási anyagban acetyl-csoport vagy más kisméretű acyl-csoport, és nem változtatjuk a reakció folyamán. R^{18} jelentése előnyösen hidroxil-csoport a kiindulási anyagban, és nem változtatjuk meg a reakció során. R^{12} jelentése előnyösen $-CH_3$ csoport a kiindulási anyagban, és nem változtatjuk meg a reakció során. R^{21} jelentése a végtermékben a korábban megadott, és hogyha hidroxil-csoport, akkor cianocsoportból képezhetjük az eljárás részeként. R^8 jelentése a végtermékben előnyösen a korábban, a (XXIII) általános képletű vegyületekkel kapcsolatosan megadott.

Egy másik fontos találmány szerinti eljárás a B) reakcióvázlaton bemutatott reakció.

Egy másik fontos találmány szerinti eljárás a C) reakcióvázlaton bemutatott reakció.

Egy másik fontos találmány szerinti eljárás magában foglalja azt a reakciót, amelyben egy R^1 aminometilencsoportot hidroximetilencsoporttá alakítunk át.

Egy másik fontos találmány szerinti eljárás magában foglalja azt a reakciót, amelyben egy hidroximetilén R^3 csoportot tartalmazó vegyületet (XIX) általános képletű reagenssel reagáltatunk, ahol Fu jelentése védett funkciós csoport, Prot³ jelentése védőcsoport, és a pontozott vonal adott esetben jelen lévő kettőskötést jelöl.

Egy másik fontos találmány szerinti eljárás magában foglalja egy (XVI) általános képletű 21-cianovegyület előállítására szolgáló reakciót, amely egy (XV) általános képletű vegyület - ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^{10a} , R^{10b} , R^{12} és R^{13} jelentése a korábban megadott és R^{21} jelentése hidroxil-csoport - és egy cianidion forrás reagáltatását foglalja magában a kívánt 21-cianovegyület előállítása céljából.

Továbbá számba vesszük azokat az eljárásokat is, amelyben más nukleofil-tartalmú vegyületeket alkalmazunk, hasonló (XVI) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a 21-helyzet egy másik nukleofil csoporttal, azaz 21-Nuc csoporttal védett. Egy (XVI) általános képletű 21-Nuc vegyület, mely a 21-helyzetben alkil-amino szubsztituenst tartalmaz, például előállítható egy (XV) általános képletű vegyület - ahol R^{21} jelentése hidroxil-csoport - és egy alkalmas alkil-amin reagáltatásával. Egy, a 21-helyzetben alkil-amin szubsztituenst tartalmazó (XVI) általános képletű 21-Nuc vegyületet előállíthatunk úgy is, hogy egy (XV) általános képletű vegyületet - ahol R^{21} jelentése hidroxil-csoport - egy alkalmas alkántiollal

reagáltatunk. Alternatív módon egy, a 21-helyzetben α -karbonilalkil szubsztituenst tartalmazó (XVI) általános képletű 21-Nuc vegyületet előállíthatunk úgy, hogy a (XV) általános képletű vegyületet, ahol R^{21} jelentése hidroxilcsoport, alkalmas karbonilvegyülettel reagáltatunk jellegzetesen bázis jelenlétében. Más szintetikus eljárások rendelkezésre állnak más 21-Nuc vegyületek előállítására.

Egy másik fontos találmány szerinti eljárás magában foglalja egy találmány szerinti 21-cianovegyület kezelését 21-hidroxivegyület előállítására céljából. Az ilyen vegyületek fontos *in vivo* tulajdonságokkal rendelkeznek.

1. példa

(1. reakcióvázlat)

21,53 g (39,17 mmol) **2** vegyület 200 ml etanollal készült oldatához hozzáadunk 7,7 g (35,25 mmol) terc-butoxikarbonil-anhidridet, és az elegyet 7 órán át 23 °C-on keverjük. Ezután a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen hexán és etil-acetát 6:4 térfogatarányú eleggyével, így sárga szilárd anyag formájában 20,6 g mennyiségben 81% hozammal **14** vegyületet kapunk.

R_f : 0,52 (etil-acetát: $CHCl_3$ 5:2).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,49 (s, 1H), 6,32 (bs, 1H), 5,26 (bs, 1H), 4,60 (bs, 1H), 4,14 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,34 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,18-3,00 (m, 5H), 2,44 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,86 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 185,5, 180,8, 172,7, 155,9, 154,5, 147,3, 143,3, 141,5, 135,3, 130,4, 129,2, 127,5, 120,2, 117,4, 116,9, 80,2, 60,7, 60,3, 58,5, 55,9, 55,8, 54,9, 54,4, 50,0, 41,6, 40,3, 29,0, 25,3, 24,0, 18,1, 15,6, 8,5, ESI-MS m/z : a $C_{14}H_{19}N_3O_6$ képletre számított: 649,7, talált $(M+H)^+$: 650,3.

2. példa

(2. reakcióvázlat)

20,6 g (31,75 mmol) **14** képletű vegyület 159 ml acetónitrilrel készült oldatához keverés közben 0 °C-on hozzáadunk 82,96 ml (476,2 mmol) diizopropil-etil-amint, 25,9 ml (317,5 mmol) metoximetilén-bromidot és 155 mg (1,27 mmol) dimetilaminopiridint. Az elegyet 23 °C-on 24 órán át keverjük. A reakcióelegyet 0 °C-on kvencseljük vizes 0,1 N ósavsóval (750 ml, pH = 5), és 2x400 ml diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen hexán és etil-acetát 4:1 arányú eleggyétől hexán

és etil-acetát 3:2 arányú elegyéig terjedő gradiens elúcióval, így sárga szilárd anyag formájában 17,6 g mennyiségben 83% hozammal 15 képletű vegyületet kapunk.

Rf: 0,39 (hexán:etil-acetát 3:7).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,73 (s, 1H), 5,35 (bs, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,50 (bs, 1H), 4,25 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,84 (bs, 1H), 3,82-3,65 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,20-3,00 (m, 5H), 2,46 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,29 (s, 9H), 0,93 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 185,4, 180,9, 172,4, 155,9, 154,5, 149,0, 148,4, 141,6, 135,1, 131,0, 129,9, 127,6, 124,4, 123,7, 117,3, 99,1, 79,3, 60,7, 59,7, 58,4, 57,5, 56,2, 55,9, 55,0, 54,2, 50,0, 41,5, 39,9, 28,0, 25,2, 24,0, 18,1, 15,6, 8,5.

ESI-MS m/z: a $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_6$ képletre számított: 693,8. Talált (M+H) $^+$: 694,3.

3. példa

(3. reakcióvázlat)

1,6 ml metanolban 8 g (11,5 mmol) 15 képletű vegyületet tartalmazó lombikhoz hozzáadunk 3,2 liter vizes 1 N nátrium-hidroxid-oldatot 0 °C-on. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük ezen a hőmérsékleten, majd 6 M sósavoldattal kvencseljük pH = 5 eléréséig. Az elegyet 3x1 liter etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen, diklórmetántól diklórmetán és etil-acetát 2:1 arányú elegyéig terjedő gradiens elúcióval, így 5,3 mg mennyiségben 68% hozammal a 15 képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,48 ($\text{CH}_2\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 7:3, RP-C18)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,73 (s, 1H), 5,43 (bs, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,54 (bs, 1H), 4,26 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,84 (bs, 1H), 3,80-3,64 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,22-3,06 (m, 5H), 2,49 (d, $J = 18,6$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,45-1,33 (m, 1H), 1,19 (s, 9H), 1,00 (br d, $J = 6,6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 184,9, 180,9, 172,6, 154,7, 151,3, 149,1, 148,6, 144,7, 132,9, 131,3, 129,8, 124,5, 123,7, 117,3, 116,8, 99,1, 79,4, 59,8, 58,6, 57,7, 56,2, 55,6, 54,9, 54,5, 50,1, 41,6, 40,1, 28,0, 25,3, 24,4, 18,1, 15,7, 8,0.

ESI-MS m/z a $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_6$ képletre számított: 679,7. Talált (M+H) $^+$: 680,3.

4. példa

(4. reakcióvázlat)

1,8 g (2,64 mmol) **16** képletű vegyület 221 ml DMF-fel készült gázmentesített oldatához hozzáadunk 360 mg 10% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort, és hidrogéngáz atmoszférában (légköri nyomás) keverjük 45 percig. A reakcióelegyet celiten keresztül szűrjük argongáz atmoszféra alatt 2,58 g (7,92 mmol) vízmentes Cs_2CO_3 -at tartalmazó lombikba. Ezután hozzáadunk 3,40 ml (52,8 mmol) brómklóretánt, és a csövet lezárjuk és 100 °C-on 2 órán át keverjük. A reakcióelegyet hűtjük, celit lemezen keresztül szűrjük és diklóretánnal mossuk. A szerves fázist bepároljuk és nátrium-szulfáton szárítjuk, így a **17** képletű vegyületet barna olajként kapjuk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

Rf: 0,36 (hexán:etil-acetát 1:5, SiO_2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,68 (s, 1H), 6,05 (bs, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,40 (bs, 1H), 5,31-5,24 (m, 2H), 4,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,07 (bs, 1H), 4,01 (bs, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,64-2,96 (m, 5H), 2,65 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 0,87 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172,1, 162,8, 154,9, 149,1, 145,7, 135,9, 130,8, 129,7, 125,1, 123,1, 117,8, 100,8, 99,9, 76,6, 59,8, 59,2, 57,7, 57,0, 56,7, 55,8, 55,2, 49,5, 41,8, 40,1, 36,5, 31,9, 31,6, 29,7, 28,2, 26,3, 25,0, 22,6, 18,2, 15,8, 14,1, 8,8.

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_8$ képletre számított: 693,34. Talált $(M+H)^+$: 694,3.

5. példa

(5. reakcióvázlat)

1,83 g (2,65 mmol) **15** képletű vegyület 13 ml DMF-fel készült oldatát tartalmazó lombikba 0 °C-on bemérünk 2,6 g (7,97 mmol) Cs_2CO_3 -at és 1,15 ml (13,28 mmol) allil-bromidot. A kapott elegyet 23 °C-on keverjük 1 órán át. A reakcióelegyet celit lemezen keresztül szűrjük és diklóretánnal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen kloroform és etil-acetát 1:4 arányú eleggyel, így fehér szilárd anyag formájában 1,08 mg mennyiségben 56% hozammal a **18** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,36 (CHCl_3 : etil-acetát 1:3).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,70 (s, 1H); 6,27-6,02 (m, 1H); 5,94 (s, 1H); 5,83 (s, 1H); 5,37 (dd, $J_1 = 1,01$ Hz, 1H), (bs, 1H), 5,25 (dd, $J_1 = 1,0$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,91 (bs, 1H),

4,25-4,22 (m, 1H), 4,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 4,08 (d, $J = 2A$ Hz, 1H), 4,00 (bs, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,56-3,35 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 2H), 3,05-2,96 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2,63 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,24 (s, 9H), 0,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172,0, 154,8, 148,8, 148,6, 148,4, 144,4, 138,8, 133,7, 130,9, 130,3, 125,1, 124,0, 120,9, 117,8, 117,4, 112,8, 112,6, 101,1, 99,2, 73,9, 59,7, 59,3, 57,7, 56,9, 56,8, 56,2, 55,2, 40,1, 34,6, 31,5, 28,1, 26,4, 25,1, 22,6, 18,5, 15,7, 14,0, 9,2. ESI-MS m/z : a $C_{33}H_{51}N_3O_6$ képletre számított: 733,4. Talált $(M+H)^+$: 734,4.

6. példa

(6. reakcióvázlat)

0,1 g (0,137 mmol) **18** képletű vegyület 2 ml dioxánnal készült oldatához hozzáadunk 1,46 ml, dioxánnal készült 4,2 M hidrogén-klorid oldatot, és az elegyet 23 °C-on 1,2 órán át keverjük. A reakcióelegyet 0 °C-on 60 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kvencseljük, és 2x70 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szánitjuk és vákuumban bepároljuk, így fehér szilárd anyag formájában 267 mg mennyiségben 95% hozammal a **19** képletű vegyületet kapjuk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő reakciókban.

Rf: 0,17 (etil-acetát:metanol 10:1, SiO_2)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,49 (s, 1H), 6,12-6,00 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,34 (dd, $J = 1,0$ Hz, $J = 17,4$ Hz, 1H), 5,25 (dd, $J = 1,0$ Hz, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,18-3,76 (m, 5H), 2,74 (s, 3H), 3,71-3,59 (m, 1H), 3,36-3,20 (m, 4H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,60 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 1H), 0,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 175,5, 148,4, 146,7, 144,4, 142,4, 138,9, 133,7, 131,3, 128,3, 120,8, 117,9, 117,4, 113,8, 112,4, 101,1, 74,2, 60,5, 59,1, 56,5, 56,1, 56,3, 56,0, 55,0, 50,5, 41,6, 39,5, 29,5, 26,4, 24,9, 21,1, 15,5, 9,33.

ESI-MS m/z : a $C_{22}H_{29}N_3O_6$ képletre számított: 589. Talált $(M+H)^+$: 590.

7. példa

(7. reakcióvázlat)

250 mg (0,42 mmol) **19** képletű vegyület 1,5 ml diklórometánnal készült oldatához hozzáadunk 0,3 ml (2,51 mmol) fenil-izotiocianátot, és az elegyet 23 °C-on 1 órán át keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen, hexántól hexán és etil-acetát 5:1 arányú

elegyéig terjedő gradiens előcíóval, így fehér szilárd anyagként 270 mg mennyiségben 87% hozammal a 20 képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,56 (CHCl₃:etil-acetát 1:4),

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (bs, 1H), 7,45-6,97 (m, 4H), 6,10 (s, 1H), 6,08-6,00 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,40 (dd, J = 1,5 Hz, J = 17,1 Hz, 1H), 3,38 (bs, 1H), 5,23 (dd, J = 1,5 Hz, J = 10,5 Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,19-4,03 (m, 5H), 3,71 (s, 3H), 3,68-3,17 (m, 4H), 2,90 (dd, J = 7,8 Hz, J = 19,3 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,99 (dd, J = 12,3 Hz, J = 16,5 Hz, 1H), 0,81 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 178,4, 171,6, 148,6, 146,8, 144,3, 142,7, 138,7, 136,2, 133,6, 130,7, 129,8, 126,6, 124,2, 124,1, 120,9, 120,5, 117,7, 117,4, 116,7, 112,6, 112,5, 101,8, 74,0, 60,6, 59,0, 57,0, 56,2, 56,1, 55,0, 53,3, 41,4, 39,7, 26,3, 24,9, 18,3, 15,5, 9,2.

ESI-MS m/z: a C₂₉H₄₄N₂O₆S képletre számított: 724,8. Talált (M+H)⁺: 725,3.

8. példa

(8. reakcióvázlat)

270 mg (0,37 mmol) 20 képletű vegyület 1 ml dioxánnal készült oldatához hozzáadunk 3,5 ml, dioxánnal készült 4,2 N hidrogén-klorid oldatot, és a reakcióelegyet 23 °C-on 30 percig keverjük. Ezután hozzáadunk 20 ml etil-acetátot és 20 ml vizet, és a szerves fázist ülepitjük. A vizes fázist 60 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal lúgosítjuk (pH = 8) 0 °C-on, majd 2x50 ml diklórometánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot nátrium-szulfáton szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen, etil-acetát és metanol 5:1 arányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 158 mg mennyiségben 82% hozammal a 21 képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,3 (etil-acetát:metanol 1:1),

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,45 (s, 1H), 6,12-6,03 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,38 (dd, J₁ = 1,2 Hz, J₂ = 17,1 Hz, 1H), 5,24 (dd, J₁ = 1,2 Hz, J₂ = 10,5 Hz, 1H), 4,23-4,09 (m, 4H), 3,98 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,90 (bs, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,36-3,02 (m, 5H), 2,72-2,71 (m, 2H), 2,48 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,85 (dd, J₁ = 11,7 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 148,4, 146,7, 144,4, 142,8, 138,8, 133,8, 130,5, 128,8, 121,5, 120,8, 118,0, 117,5, 116,9, 113,6, 112,2,

101,1, 74,3, 60,7, 59,9, 58,8, 56,6, 56,5, 55,3, 44,2, 41,8, 29,7, 26,5, 25,7, 15,7, 9,4.

ESI-MS m/z: a $C_{22}H_{23}N_4O_5$ képletre számított: 518,3. Talált (M+H)⁺: 519,2.

9. példa

(9. reakcióvázlat)

0,64 g (1,22 mmol) 21 képletű vegyület 6,13 ml diklórmetánnal készült oldatához -10 °C-on hozzáadunk 0,104 ml (1,28 mmol) piridint és 0,177 ml (1,28 mmol) 2,2,2-triklóretil-klórformiátot. Az elegyet ezen a hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd a reakcióelegyet 10 ml 0,1 N sósavoldat hozzáadása útján kvencseljük és 2x10 ml diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen hexán és etil-acetát 1:2 arányú elegyével, így fehér hab szilárd anyag formájában 0,84 g mennyiségben 98% hozammal a 22 vegyületet kapjuk.

Rf: 0,57 (etil-acetát:metanol 5:1),

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,50 (s, 1H), 6,10-6,00 (m, 1H), 6,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,73 (bs, 1H), 5,37 (dq, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 17,1 Hz, 1H), 5,26 (dq, J₁ = 1,8 Hz, J₂ = 10,2 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,22-4,10 (m, 4H), 4,19 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,37-3,18 (m, 5H), 3,04 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 18 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,85 (dd, J₁ = 12,3 Hz, J₂ = 15,9 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 154,3, 148,5, 146,7, 144,5, 142,8, 139,0, 133,8, 130,7, 129,7, 121,3, 120,8, 117,8, 117,7, 116,8, 112,7, 101,2, 77,2, 74,3, 60,7, 59,9, 57,0, 56,4, 55,3, 43,3, 41,7, 31,6, 26,4, 25,3, 22,6, 15,9, 14,1, 9,4.

ESI-MS m/z: a $C_{22}H_{23}Cl_3N_4O_5$ képletre számított: 694,17. Talált (M+H)⁺: 695,2.

10. példa

(10. reakcióvázlat)

0,32 g (0,46 mmol) 22 képletű vegyület 2,33 ml acetonitrillal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 1,62 ml (9,34 mmol) diizopropil-etil-amint, 0,57 ml (7,0 mmol) brómmetil-metil-étert és 6 mg (0,046 mmol) dimetilaminopiridint. Az elegyet 30 °C-on melegítjük 10 órán át. Ezután a reakcióelegyet 30 ml diklórmetánnal hígítjuk, és 10 ml 5-ös pH-értékű vizes sósavoldatba öntjük. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és az oldatot csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és az így kapott maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyével,

így fehér hab szilárd anyag formájában 0,304 g mennyiségben 88% hozammal a **23** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,62 (hexán:etil-acetát 1:3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,73 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,94 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,39 (dq, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 17,1$ Hz, 1H), 5,26 (dq, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,61 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4,55 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4,22-4,11 (m, 4H), 4,03 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,38-3,21 (m, 5H), 3,05 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2,65 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,79 (dd, $J_1 = 12,3$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154,3, 148,6, 148,4, 144,5, 139,0, 133,6, 130,6, 130,1, 125,07, 124,7, 124,0, 121,1, 117,7, 112,6, 101,2, 99,2, 77,2, 74,4, 74,1, 59,8, 59,8, 57,7, 57,0, 56,8, 56,68, 55,3, 43,2, 41,5, 26,4, 25,2, 15,9, 9,3.

ESI-MS a $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_5$ képletre számított: 738,20. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 739,0.

11. példa

(11. reakcióvázlat)

0,304 g (0,41 mmol) **23** képletű vegyület 4 ml 90%-os ecetsavval készült szuszpenziójához 0,2 g (6,67 mmol) cinkport adunk, és a reakcióelegyet 7 órán át 23 °C-on kaverjük. Az elegyet celit lemezen keresztül szűrjük, amelyet diklórmetánnal mosunk. A szerves fázist 15 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (pH = 9) mosuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, így fehér szilárd anyag formájában 0,191 g mennyiségben 83% hozammal a **24** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,3 (etil-acetát:metanol 5:1),

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,69 (s, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,90 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,83 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,39 (dq, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 17,1$ Hz, 1H), 5,25 (dq, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,22-4,09 (m, 3H), 3,98 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,37-3,17 (m, 3H), 3,07 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,48 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,90 (dd, $J_1 = 12,3$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H). ^{13}C -NMR: δ (75 MHz, CDCl_3): δ 148,5, 148,2, 144,3, 138,7, 133,7, 130,7, 129,9, 125,0, 123,9, 121,3, 117,9, 117,5, 113,6, 112,0, 101,0, 99,2, 74,0, 59,8, 59,7, 58,8, 57,6, 57,0, 56,2, 55,2, 44,2, 41,5, 31,5, 26,4, 25,6, 22,5, 16,7, 14,0, 9,2.

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5$ képletre számított: 562,66. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 563,1.

12. példa

(12. reakcióvázlat)

20 mg (0,035 mmol) **24** képletű vegyület 0,7 ml vízzel és 0,7 ml THF-fel készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 12 mg (0,17 mmol) NaNO₂-t és 0,06 ml 90%-os vizes ecetsav oldatot, és az elegyet 0 °C-on 3 órán át keverjük. 5 ml diklórmetánnal hígítjuk, majd a szerves fázist 1 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen, hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 9,8 mg mennyiségben 50% hozammal a **25** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,34 (hexán:etil-acetát 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,71 (s, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,42 (dq, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 17,1 Hz, 1H), 5,28 (dq, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 10,2 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,26-4,09 (m, 3H), 4,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,67-3,32 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (dd, J₁ = 2,7 Hz, J₂ = 15,9 Hz, 1H), 3,12 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 18,0 Hz, 1H), 2,51 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,83 (dd, J₁ = 12,3 Hz, J₂ = 15,9 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148,7, 148,4, 138,9, 133,7, 131,1, 129,4, 125,1, 123,9, 120,7, 117,6, 117,5, 113,2, 112,3, 101,1, 99,2, 74,0, 63,2, 59,8, 59,7, 57,9, 57,7, 57,0, 56,5, 55,2, 41,6, 29,6, 26,1, 25,6, 22,6, 15,7, 9,2.

ESI-MS a C₂₁H₂₇N₃O₇ képletre számított: 563,64. Talált (M+H)⁺: 564,1.

13. példa

(13. reakcióvázlat)

2,0 g (5,90 mmol) kiindulási anyagot hozzáadunk 354 mg (8,86 mmol) nátrium-hidrid 40 ml THF-fel készült szuszpenziójához 23 °C-on, majd a szuszpenziót 1,135 ml (8,25 mmol) allil-klórformiáttal kezeljük 23 °C-on, majd 3 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraljuk. A szuszpenziót hűtjük, szűrjük, és a szilárd anyagot 100 ml etil-acetáttal mossuk és a szűrletet bepároljuk. A nyers olajat 100 ml hexánnal eldörzsöljük, és egy éjszakán át 4 °C-on tartjuk. Ezután az oldószert ülepedni hagyjuk, és a hálványsárga szuszpenziót 20 ml diklórmetánnal kezeljük és 100 ml hexánnal kicsapatjuk. 10 perc elteltével az oldószert ismét dekantáljuk. A műveletet addig ismételjük, amíg fehér szilárd anyag meg nem jelenik. A fehér szilárd anyagot kiszűrjük és szárítjuk, így fehér szilárd anyag formájában 1,80 g mennyiségben 65% hozammal a **29** képletű vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,74 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 5,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,11 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,17 (dd, $J = 6,0$ Hz, $J = 2,7$ Hz, 2H), 3,20 (dd, $J = 5,4$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 173,6, 152,7, 144,0, 139,7, 137,8, 126,0, 125,6, 123,4, 119,3, 73,4, 52,4, 45,5, 35,8, 33,7.

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{S}$ képletre számított: 474,8. Talált $(\text{M}+\text{Na})^+$: 497,8.

14. példa

585 mg (1,03 mmol) **25** vegyület és 1,47 g (3,11 mmol) **29** képletű vegyület elegyét 3x10 ml vízmentes toluollal azeotrópos desztillációnak vetünk alá. A **25** és **29** képletű vegyület 40 ml vízmentes diklórmetánnal készült oldatához 633 mg (5,18 mmol) DMAP-t és 994 mg (5,18 mmol) EDC·HCl-t adunk 23 °C-on. A reakcióelegyét 23 °C-on 3 órán át keverjük. Az elegyét 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal megosztásnak vetjük alá, és a fázisokat elválasztjuk. A vízes fázist 50 ml diklórmetánnal mossuk. Az egyesített szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A nyersteget gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk etil-acetát és hexán 1:3 arányú elegyével, így halvány krémessárga szilárd anyag formájában 1,00 g mennyiségben 95% hozammal a **30** képletű vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,92 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,79 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 5,29 (dq, $J = 10,3$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,73 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,36-3,96 (m, 9H), 3,89 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,94 (m, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,83 (dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 11,9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 169,7, 154,0, 148,8, 148,4, 145,7, 144,5, 140,9, 139,0, 133,7, 130,9, 130,6, 127,6, 127,0, 124,8, 124,6, 124,1, 120,8, 119,9, 118,2, 117,7, 117,3, 112,7, 112,1, 101,3, 99,2, 74,7, 73,9, 64,4, 59,8, 57,7, 57,0, 56,8, 55,4, 53,3, 46,7, 41,4, 36,5, 34,7, 31,5, 26,4, 24,9, 22,6, 15,7, 14,0, 9,1.

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$ képletre számított: 1020,4. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 1021,2.

15. példa

(15. reakcióvázlat)

845 mg (0,82 mmol) **30** képletű vegyület, 500 mg (8,28 mmol) ecetsav és 29 mg (0,04 mmol) $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ 20 ml vízmentes diklórmetánnal

készült oldatához 23 °C-on cseppenként hozzáadunk 650 mg (2,23 mmol) Bu_3SnH -t. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten keverjük 15 percig, buborékolás. A nyers anyagot 50 ml vízzel kvencseljük és 3x50 ml diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A nyersanyagot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyétől 1:3 arányú elegyéig terjedő gradienssel, így halvány krémes sárga szilárd anyag formájában 730 mg mennyiségben 90% hozammal a **31** képletű vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,36 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 9,0$, 1H), 4,75 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,48 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,89 (m, 1H), 3,86 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 4H), 2,67 (s, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,51 (dd, $J = 14,3$ Hz, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,83 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 168,2, 152,5, 148,1, 146,2, 144,4, 144,3, 143,3, 139,6, 134,6, 129,7, 129,6, 126,2, 125,6, 123,4, 123,3, 121,6, 118,5, 116,3, 110,7, 110,2, 105,1, 99,4, 98,5, 75,2, 73,3, 61,7, 58,4, 57,9, 56,3, 56,1, 55,1, 54,7, 53,9, 51,3, 45,2, 40,1, 35,6, 33,3, 24,8, 23,3, 14,5, 7,3.

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{49}\text{H}_{49}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ képletre számított: 980,3. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 981,2.

16. példa

(16. reakcióvázlat)

310 mg (0,32 mmol) **31** képletű vegyület 15 ml diklórmetánnal készült oldatához -10 °C hőmérsékleten hozzáadunk 165 mg (0,32 mmol) 70%-os benzolszelénsav-anhidrid 7 ml vízmentes diklórmetánnal készült oldatát egy kanál segítségével, miközben a hőmérsékletet -10 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet -10 °C-on 5 percig keverjük. Ezen a hőmérsékleten hozzáadunk 30 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot. A vízes fázist további 40 ml diklórmetánnal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A nyers anyagot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk etil-acetát és hexán 1:5 arányú elegyéből 1:1 arányú elegyéig terjedő gradienssel, így halvány krémszínű sárga szilárd anyag formájában 284 mg mennyiségben 91% hozammal (HPLC: 91,3%) **32** képletű vegyületet kapunk két izomer 65:35 arányú keverékeként, amelyet felhasználunk a következő lépésben.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (Izomerek elegye) 7,76 (m, 4H), 7,65 (m, 4H), 7,39 (m, 4H), 7,29 (m, 4H), 6,62 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,79-5,63 (m, 6H), 5,09 (s, 1H), 5,02 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,80-4,63 (m, 8H), 4,60 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,38 (d, $J = 12,8$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,27 (dd, $J = 12,8$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,16-3,90 (m, 10H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,33-2,83 (m, 14H), 2,45-2,18 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,17 (s, 6H), 1,77 (s, 6H), 1,67 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (Izomerek elegye) 168,6, 168,4, 158,6, 154,8, 152,8, 152,5, 147,3, 147,2, 146,8, 144,1, 144,0, 140,8, 139,7, 137,1, 129,8, 129,3, 128,4, 128,7, 126,5, 125,5, 123,7, 123,6, 123,5, 123,4, 122,2, 121,3, 118,3, 115,8, 115,5, 110,2, 106,9, 103,5, 103,2, 100,1, 99,6, 97,9, 97,7, 93,8, 73,4, 70,9, 69,2, 64,9, 62,5, 59,3, 58,9, 58,4, 56,7, 56,3, 56,2, 55,4, 55,2, 55,1, 54,9, 54,7, 54,3, 54,1, 53,8, 52,8, 45,5, 40,5, 40,0, 39,8, 35,8, 35,5, 33,9, 33,7, 30,1, 28,8, 24,2, 24,1, 21,2, 14,5, 14,4, 12,7, 6,0, 5,7.

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_8$ képlet alapján számított: 996,3. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 997,2.

17. példa

(17. reakcióvázlat)

A reakcióedényt kétszer kihevítjük, vákuum/argongáz váltakozással többször tisztítjuk és argongáz atmoszférában tartjuk a reakcióhoz. 39,1 μl (0,55 mmol, 5 ekvimoláris mennyiség) DMSO 4,5 ml vízmentes diklórmetánnal készült oldatához cseppenként hozzáadunk 37,3 μl (0,22 mmol, 2 ekvimoláris mennyiség) trifilsav-anhidridet -78 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet -78 °C-on 20 percig keverjük, majd -78 °C-on karól segítségével hozzáadjuk 110 mg (0,11 mmol, HPLC: 91,3%) 31 képletű vegyületet vízmentes diklórmetánban (a fő hozzáadáshoz 1 ml, + 0,5 ml a mosáshoz). A hozzáadás ideje alatt a hőmérsékletet -78 °C-on tartjuk mindkét lombikban, és a szín sárgáról barnára változik. A reakcióelegyet -40 °C-on 35 percig keverjük. Ez alatt az időtartam alatt az oldat színe sárgáról sötétzöldre változott. Ezután cseppenként hozzáadunk 153 μl (0,88 mmol, 8 ekvimoláris mennyiség) $^i\text{Pr}_3\text{NEt}$ -et, és a reakcióelegyet 0 °C-on tartjuk 45 percen át, és az oldat színe ez alatt az idő alatt barnára változik. Ezután cseppenként hozzáadunk 41,6 μl (0,44 mmol, 4 ekvimoláris mennyiség) t-butanolt és 154,6 μl (0,77 mmol, 7 ekvimoláris mennyiség) 2-t-butil-1,1,3,3-tetrametil-guanidínt és a reakcióelegyet 23 °C-on 40 percig keverjük. Ezután cseppenként hozzáadunk 104,3 μl (1,10 mmol, 10 ekvimoláris mennyiség) ecetsav-anhidridet, és a reakcióelegyet 23 °C-on tartjuk

még 1 órán át. Ezután a reakcióelegyet 20 ml diklórmetánnal hígítjuk, 50 ml telített vizes ammónium-klorid-oldattal, 50 ml nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 50 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk. Az egyesített szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, etil-acetát és hexán 1:3 arányú elegyétől 1:2 arányú elegyig terjedő gradienssel, így halványsárga szilárd anyag formájában 54 mg mennyiségben 58% hozammal a **33** vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,85 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,20 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,82 (d, $J = 12,2$, 1H), 4,63 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,35-4,17 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 168,5, 167,2, 152,7, 148,1, 147,1, 144,5, 139,6, 139,1, 130,5, 129,0, 123,7, 123,5, 123,3, 119,8, 116,5, 112,1, 100,6, 97,8, 73,3, 60,5, 59,4, 59,2, 58,3, 57,6, 57,4, 56,1, 53,3, 53,1, 40,6, 40,0, 31,0, 22,2, 18,9, 14,4, 8,1.

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$ képletre számított: 842,1. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 843,1.

18. példa

(18. reakcióvázlat)

12 mg (0,014 mmol) **33** képletű vegyület 1,2 ml száraz diklórmetánnal és 1,2 ml HPLC minőségű acetonnitrillel készült oldatához 23 °C-on hozzáadunk 21 mg (0,14 mmol) nátrium-jodidot, és 15,4 mg (0,14 mmol) frissen (kalcium-hidriden, atmoszférikus nyomáson) desztillált trimetilszilil-kloridot. A reakcióelegy narancssárga színűvé válik. 15 perc elteltével az oldatot 10 ml diklórmetánnal hígítjuk, és 3x10 ml frissen vizes telített $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Halványsárga szilárd anyag formájában 13 mg mennyiségben kvantitatív hozammal a **34** képletű vegyületet kapjuk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,85 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,27 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,03 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 12,2$, 1H), 4,63 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,27 (bs, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ képletre számított: 798,1. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 799,1.

19. példa

(19. reakcióvázlat)

13 mg (0,016 mmol) **34** képletű vegyület ecetsav és víz 90:10 térfogatarányú elegyéből 1 ml-rel készült oldatához 5,3 mg (0,081 mmol) cinkport adunk 23 °C-on. A reakcióelegyet 70 °C-on melegítjük 6 órán át. Ezután 23 °C-ra hűtjük, 20 ml diklórometánnal hígítjuk és 15 ml tetített vízes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 15 ml vízes tri-
etil-amin oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, szilika-NH₂-vel etil-acetát és hexán 0:100 - 50:50 arányig terjedő gradiensevel, így halványsárga szilárd anyag formájában 6,8 mg mennyiségben, a két lépésre 77% hozammal a **35** képletű vegyületet kapjuk.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,51 (s, 1H), 6,03 (dd, J = 1,3 Hz, J = 26,5 Hz, 2H), 5,75 (bs, 1H), 5,02 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 1,9 Hz, J = 11,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,26 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174,1, 169,4, 147,8, 145,4, 142,9, 140,8, 140,1, 131,7, 130,2, 129,1, 128,3, 126,4, 118,3, 117,9, 113,6, 111,7, 101,7, 61,2, 59,8, 59,2, 58,9, 54,4, 53,8, 54,4, 41,3, 41,5, 34,1, 23,6, 20,3, 15,5, 9,4.

ESI-MS m/z: a C₂₁H₂₄N₄O₂S képletre számított: 622,7. Talált (M+H)⁺: 623,2.

20. példa

(20. reakcióvázlat)

49 mg (0,08 mmol) **36** képletű vegyület és 46,2 mg (0,27 mmol) 2-[3-hidroxi-4-metoxifenil]etil-amin 2,5 ml etanolal készült oldatához 23 °C-on hozzáadunk 105 mg szilikagélt. A reakcióelegyet 23 °C-on 14 órán át keverjük. Hexánnal hígítjuk, és kromatográfiás oszlopra öntjük és etil-acetát és hexán 1:3 arányú elegyétől 1:1 arányú elegyig terjedő gradiensevel eluáljuk, így halványsárga szilárd anyag formájában 55 mg mennyiségben 90% hozammal **ET-770**-et kapunk.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,60 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,02 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,57 (bs, 1H), 4,32 (bs, 1H), 4,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 2,1 Hz, J = 11,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,10 (ddd, J = 4,0 Hz, J = 10,0 Hz, J = 11,0 Hz, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,61 (m,

1H), 2,47 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,04 (s, 3H).

ESI-MS m/z a $C_{20}H_{24}N_4O_{10}S$ képletre számított: 770,7. Talált (M+H)⁺: 771,2.

22. példa

(22. reakcióvázlat)

22 mg (0,042 mmol) **21** képletű vegyület 0,8 ml diklórmetánnal készült oldatához hozzáadunk 6,44 mg (0,042 mmol) ftálsavanhidridet és a reakcióelegyet 2 órán át 23 °C-on keverjük. Ezután hozzáadunk 1 mg (0,006 mmol) karbonil-diimidazolt, majd az elegyet 23 °C-on 7 órán át keverjük. Ezután hozzáadunk 5,86 mg (0,035 mmol) karbonil-diimida-zolt, és a reakcióelegyet 23 °C-on keverjük további 17 órán át. Az oldatot 15 ml diklórmetánnal hígítjuk és 15 ml 0,1 N sósavoldattal mos-suk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot gyors oszlop-kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen hexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 26,4 mg mennyiségben 96% hozammal a **27** képletű vegyületet kapjuk.

R_f 0,58 (etil-acetát).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,73-7,64 (m, 4H), 6,40 (s, 1H), 6,12-6,01 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,37 (dd, J₁ = 1,8 Hz, J₂ = 17,4 Hz), 5,23 (dd, J₁ = 1,8 Hz, J₂ = 10,5 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,22-4,15 (m, 3H), 4,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,27-3,16 (m, 2H), 3,05 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 18,3 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,80 (dd, J₁ = 11,4 Hz, J₂ = 15 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167,7, 148,9, 146,4, 144,2, 142,6, 139,5, 134,0, 133,5, 132,0, 131,0, 128,3, 123,0, 121,3, 120,9, 118,1, 117,5, 116,8, 113,6, 112,4, 100,8, 74,5, 60,6, 60,5, 57,7, 56,6, 55,6, 55,5, 42,3, 41,7, 26,6, 25,5, 15,9, 9,46.

ESI-MS m/z: a $C_{18}H_{23}N_5O_7$ képletre számított: 648,79. Talált (M+H)⁺: 649,3.

23. példa

(23. reakcióvázlat)

26 mg (0,041 mmol) **27** képletű vegyület 11 ml diklórmetánnal készült oldatához 23 °C-on hozzáadunk 11 ml ecetsavat, 2,36 mg (PFh₃)₂PdCl₂-t és 28 ml (0,10 mmol) Bu₃SnH-t. Ezen a hőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd a reakcióelegyet gyors oszlopra ontjuk szilikagélre, és hexántól hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyéig terjedő

gradienssel elválik, így fehér szilárd anyag formájában 24,7 mg mennyiségben 99% hozammal a 28 képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,33 (hexán:etil-acetát 2:1),

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,75-7,70 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,92 (bs, 1H), 5,50 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,0 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,45 (bs, 1H), 4,23-4,19 (m, 2H), 4,10-4,09 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,26-3,20 (m, 1H), 3,14-3,09 (m, 1H), 3,98 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 2,61 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,85 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 15,3$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 167,8, 146,4, 145,1, 143,9, 142,7, 137,1, 133,5, 131,9, 130,8, 129,4, 122,9, 120,8, 118,0, 116,8, 114,0, 113,4, 106,4, 100,4, 60,6, 60,5, 57,8, 56,6, 55,5, 55,2, 42,6, 41,5, 25,6, 25,5, 15,8, 8,9.

ESI-MS m/z: a $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2$ képletre számított: 608,6. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 609,2.

24. példa

(24. reakcióvázlat)

357 mg (0,58 mmol) 28 képletű vegyület 3 ml diklórmetánnal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 41,58 μl (0,58 mmol) acetyl-kloridot és 47,3 μl (0,58 mmol) piridint. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd az oldatot 15 ml diklórmetánnal hígítjuk és 15 ml 0,1 N sósavoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk RP-18 oszlopon acetónitril és víz 60:40 arányú elegyével, így 354 mg mennyiségben 94% hozammal fehér szilárd anyag formájában ftalaszcidint kapunk.

Rf: 0,37 ($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 7:3, RP-18).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,72-7,68 (m, 2H), 7,67-7,63 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,69 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,64 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,30 (bs, 1H), 4,25-4,21 (m, 2H), 4,02 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,64-3,62 (m, 5H), 3,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 3,02 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2,76 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H), 2,63 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,0 (s, 3H), 1,73 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 15,3$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168,5, 167,6, 146,2, 144,2, 142,5, 141,0, 140,5, 133,4, 131,8, 130,7, 129,2, 120,9, 120,8, 117,9, 116,4, 113,6, 101,1, 60,4, 60,0, 57,0, 56,3, 55,6, 55,4, 41,6, 41,5, 26,5, 25,2, 20,2, 15,7, 9,4.

ESI-MS m/z: a $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ képletre számított: 650. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 651,2.

25. példa

(25. reakcióvázlat)

300 mg (0,432 mmol) 17 képletű vegyület 2 ml diklórmetánnal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 30,7 µl (0,432 mmol) acetyl-kloridot és 34,9 µl (0,432 mmol) piridint. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük ezen a hőmérsékleten, majd az oldatot 15 ml diklórmetánnal hígítjuk és 15 ml 0,1 N sósavoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, így fehér szilárd anyag formájában 318 mg mennyiségben 100% hozammal a 42 képletű vegyületet kapjuk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő reakcióban.

Rf: 0,5 (etil-acetát:metanol 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,66 (s, 1H), 5,93 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,42 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,98 (bs, 1H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,33 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,75-2,70 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,70 (dd, J₁ = 11,7 Hz, J₂ = 15,6 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H), 0,59 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 172,0, 168,3, 162,3, 148,2, 144,4, 140,4, 140,2, 130,9, 130,5, 125,3, 123,4, 120,8, 117,6, 112,7, 111,7, 101,4, 99,1, 79,2, 59,5, 58,8, 57,5, 57,4, 56,4, 55,5, 55,0, 41,3, 39,0, 28,2, 26,4, 24,6, 19,9, 18,4, 15,4, 9,1.

ESI-MS m/z: a C₂₈H₄₀N₃O₁₀ képletre számított: 735,82, Talált (M+H)⁺: 736,3.

26. példa

(26. reakcióvázlat)

318 mg (0,432 mmol) 42 képletű vegyület 2,16 ml diklórmetánnal készült oldatához hozzáadunk 1,33 ml (17,30 mmol) trifluor-acetsavat, és a reakcióelegyet 23 °C-on 3,5 órán át keverjük. A reakcióelegyet 0 °C-on 60 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kvencseljük, és 2x70 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen etil-acetát és metanol 20:1 térfogatarányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 154 mg mennyiségben 60% hozammal a 43 képletű vegyületet kapjuk.

R_f: 0,22 (etil-acetát:metanol 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,47 (s, 1H), 6,22 (bs, 1H), 5,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,08-4,06 (m, 2H), 4,01 (bs,

1H), 3,69 (s, 3H), 3,49 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,26-3,22 (m, 1H), 2,95 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2,80-2,76 (m, 2H), 2,58 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,77 (dd, $J_1 = 12,3$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H), 0,90 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 174,8, 169,0, 146,8, 144,4, 142,8, 140,5, 140,2, 131,1, 129,8, 120,8, 120,5, 117,1, 112,9, 111,6, 101,5, 60,3, 59,0, 56,5, 56,3, 55,6, 55,1, 50,2, 41,6, 39,5, 26,8, 26,3, 24,9, 20,2, 15,4, 9,2,

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$ képletre számított: 591,65. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 592,3.

27. példa

(27. reakcióvázlat)

154 mg (0,26 mmol) 43 képletű vegyület 1,3 ml diklórometánnal készült oldatához hozzáadunk 186 μl (1,56 mmol) fenil-izotiocianátot, és az elegyet 23 °C-on 2 órán át keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen: gradiens elúciót végezve hexántól kezén és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyelig, így fehér szilárd anyag formájában 120 mg mennyiségben 63% hozammal a 44 képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,41 (etil-acetát:metanol 5:1),

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,17 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 3H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,98 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,87 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,52 (bs, 1H), 4,54 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H), 3,80 (bs, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,40 (bs, 1H), 3,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,16 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,82-2,61 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,60 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H), 0,82 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (15 MHz, CDCl_3) δ 178,5, 171,9, 168,7, 146,7, 144,5, 142,6, 140,6, 140,3, 136,3, 131,0, 129,9, 128,9, 126,7, 124,4, 120,9, 120,6, 117,7, 116,6, 112,7, 111,9, 101,4, 60,4, 58,7, 57,5, 56,1, 55,7, 55,1, 53,3, 41,4, 38,8, 26,3, 24,4, 20,2, 18,1, 15,3, 9,2.

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ képletre számított: 726,3. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 727,3.

28. példa

(28. reakcióvázlat)

120 mg (0,165 mmol) 44 képletű vegyület 0,9 ml dioxánnal készült oldatához hozzáadunk 1,8 ml dioxánnal készült 5,3 N sósavoldatot, és a reakcióelegyet 23 °C-on 2,5 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegy-

hez hozzáadunk 10 ml diklórmetánt és 5 ml vizet, és a szerves fázist dekantáljuk. A vizes fázist 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal lúgosítjuk (pH = 8) 0 °C-on, majd 2x15 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk, így fehér szilárd anyag formájában 75 mg mennyiségben 87% hozammal a 45 képletű vegyületet kapjuk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a további reakciókban.

Rf: 0,23 (etil-acetát:metanol 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,43 (s, 1H), 5,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,91 (bs, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,34-3,25 (m, 2H), 3,05 (dd, J₁ = 1,8 Hz, J₂ = 8,1 Hz, 1H), 2,80-2,73 (m, 3H), 2,46 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,79 (dd, J₁ = 12,6 Hz, J₂ = 16,2 Hz, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168,7, 146,7, 144,4, 142,9, 140,4, 130,4, 128,9, 121,1, 120,9, 117,8, 116,8, 113,6, 111,5, 101,4, 67,6, 60,5, 59,8, 58,4, 56,6, 55,8, 55,3, 43,6, 41,8, 31,3, 25,6, 20,2, 15,6, 9,2.

ESI-MS m/z: a C₂₉H₃₂N₂O₈ képletre számított: 520,58. Talált (M+H)⁺: 521,2.

29. példa

(29. reakcióvázlat)

10 mg (0,02 mmol) 45 képletű vegyület 0,4 ml diklórmetánnal készült oldatához hozzáadunk 2,84 mg (0,02 mmol) ftálsavanhidridet, és a reakcióelegyet 2 órán át 23 °C-on keverjük. Ezután hozzáadunk 0,5 mg (0,003 mmol) karbonildiimidazolt, és az elegyet 23 °C-on 7 órán át keverjük. Ezután hozzáadunk 2,61 mg (0,016 mmol) karbonildiimidazolt, és a reakcióelegyet 23 °C-on további 17 órán át keverjük. Az oldatot 10 ml diklórmetánnal hígítjuk és 5 ml 0,1 N sósavoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk RP-18 oszlopon acetonitril és víz 60:40 térfogatarányú elegyével, így 11,7 mg mennyiségben 93% hozammal fehér szilárd anyag formájában ftalaszoidint kapunk.

Rf: 0,37 (CH₃CN:H₂O 7:3, RP-18).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,72-7,68 (m, 2H), 7,67-7,63 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,30 (bs, 1H), 4,25-4,21 (m, 2H), 4,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,64-3,62 (m, 5H), 3,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 3,02 (dd,

$J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2,76 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 16,6$ Hz, 1H), 2,63 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,0 (s, 3H), 1,73 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 15,3$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168,5, 167,6, 146,2, 144,2, 142,5, 141,0, 140,5, 133,4, 131,8, 130,7, 129,2, 120,9, 120,8, 1 17,9, 1 16,4, 1 13,6, 101,1, 60,4, 60,0, 57,0, 56,3, 55,6, 55,4, 41,6, 41,5, 26,5, 25,2, 20,2, 15,7, 9,4.

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ képletre számított: 650. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 651,2.

30. példa

(30. reakcióváslat)

0,18 mg (0,032 mmol) 25 képletű vegyület 0,05 ml DMF-fel készült oldatához hozzáadunk 0,5 mg (0,004 mmol) DMAP katalizátort, 5 mg (0,02 mmol) imidazolt és 12,5 μl (0,049 mmol) terc-butil-difenil-szilil-kloridot 0 °C-on, és a reakcióelegyet 6 óra át 23 °C-on keverjük. 0 °C-on hozzáadunk 10 ml vizet, és a vizes fázist hexán és etil-acetát 1:10 térfogatarányú elegyből 2x10 ml-rel extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szárjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyersterméket gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen hexán és etil-acetát 3:1 térfogatarányú eleggyel, így fehér szilárd anyag formájában 27 mg mennyiségben 88% hozammal a 26 képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,29 (hexán:etil-acetát 3:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,61-7,58 (m, 2 h), 7,42-7,28 (m, 8H), 6,71 (s, 1H), 6,19-6,02 (m, 1H), 5,78 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,64 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,40 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 17,1$ Hz, 1H), 5,27 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz, 1H), 5,13 (s, 2 h), 4,45 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,17-4,06 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 9,9$ Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,42-3,21 (m, 4H), 3,10 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 17,7$ Hz, 1H), 2,70 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,89 (m, 1H), 0,87 (s, 9H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 148,5, 148,3, 148,1, 144,0, 139,0, 135,6, 135,4, 133,8, 133,1, 132,6, 130,5, 130,3, 129,6, 129,4, 127,5, 127,4, 125,1, 124,3, 121,6, 118,5, 117,5, 112,9, 111,7, 100,8, 99,2, 74,0, 67,7, 61,5, 59,6, 59,0, 57,7, 57,1, 55,4, 41,6, 29,6, 26,6, 25,5, 18,8, 15,8, 9,2.

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}$ képletre számított: 801,3. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 802,3.

31. példa

(31. reakcióvázlat)

7 mg (0,0087 mmol) **26** képletű vegyület 0,15 ml diklórmetánnal készült oldatához hozzáadunk 2,5 μ l (0,044 mmol) ecetsavat, 0,5 mg ($6,96 \times 10^{-4}$ mmol) $(\text{PPb}_2)_2\text{PdCl}_2$ -t és 3,5 μ l (0,013 mmol) Bu_3SnH -t 23 °C-on. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 1 órán át keverjük. Az oldatot hexán és etil-acetát 5:1 térfogatarányú elegyből 0,5 ml-rel hígítjuk, majd gyorskromatográfiás szilikagél oszloppra visszük, és hexán és etil-acetát 5:1 térfogatarányú elegyétől 1:1 térfogatarányú elegyéig terjedő gradienssel eluáljuk, így fehér szilárd anyag formájában 5 mg mennyiségben 75% hozammal **ET-11**-et kapunk.

Rf: 0,36 (hexán:etil-acetát 1:5, szilika).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,56 (m, 2 H), 7,41-7,25 (m, 8H), 6,67 (s, 1H), 5,72 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,38 (d, $J = 5,75$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (dd, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 10,4$ Hz, 1H), 3,38-3,26 (m, 3H), 3,11 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 15,7$ Hz, 1H), 3,01 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 17,9$ Hz, 1H), 2,70 (d, $J = 17,9$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,69 (dd, $J_1 = 12,1$ Hz, $J_2 = 15,7$ Hz, 1H), 0,9 (s, 9H).

^{13}C -NMR: δ (75 MHz, CDCl_3): δ 149,0, 147,4, 145,3, 144,3, 136,3, 135,7, 135,4, 133,2, 130,9, 130,5, 129,6, 129,5, 127,5, 125,0, 118,6, 112,5, 112,1, 105,7, 100,5, 99,8, 68,5, 61,5, 59,7, 58,8, 57,7, 56,9, 56,5, 55,4, 41,7, 26,6, 26,2, 25,5, 19,9, 15,8, 14,2, 9,7.

ESI-MS m/z: a $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$ képletre számított: 761. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 762.

32. példa

(32. reakcióvázlat)

3,0 g (5,46 mmol) **2** képletű vegyület és 3,92 ml (32,76 mmol) fenil-izotiocianát 27 ml diklórmetánnal készült oldatát 23 °C-on 1,5 órán át keverjük. A reakcióelegyet 10 ml diklórmetán és 5 ml víz között megosztásnak vetjük alá. A szerves fázist nátrium-szulfáton szarítjuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen, gradiens elúciót végzünk kezántól hexán és etil-acetát 2:3 térfogatarányú elegyéig, így sárga szilárd anyag formájában 3,29 g mennyiségben 88% hozammal a **3** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,27 (ACN:H₂O 3:2, RP-C18);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,77 (bs, 1H), 7,42-7,11 (m, 5H), 6,65 (d, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,6-5,5 (m, 1H), 4,19-4,14 (m, 2 H), 4,08 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,87-3,65 (m, 6H), 3,77 (s, 3H), 3,37-2,98 (m,

8H), 2,50 (d, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,96 (d, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,81-1,75 (m, 1H), 0,96 (d, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 185,7, 180,9, 178,9, 172,0, 155,7, 147,1, 143,2, 142,4, 136,0, 135,1, 130,5, 129,9, 129,3, 128,5, 126,9, 124,4, 120,2, 117,4, 116,3, 77,1, 60,9, 58,6, 56,2, 55,8, 55,0, 54,6, 53,5, 41,7, 40,3, 25,1, 24,5, 18,4, 15,8, 8,7.

ESI-MS m/z a $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ képletre számított: 684,8. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 685,2.

33. példa

{33. reakcióvázlat}

0,143 g (0,208 mmol) **3** képletű vegyület 150 ml, dioxánnal készült 6,5 M sósavoldattal készült oldatát 23 °C-on 6 órán át keverjük. Ezután 3 ml toluolt adunk a reakcióelegyhez, és a szerves fázist dekantáljuk. A maradékot 3 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát és 3x3 ml kloroform között megosztásnak vetjük alá. A szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk, így a cím szerinti vegyületet **4** képletű és **6** képletű vegyület 90:10 arányú keverékeként kapjuk, amely állás közben lassan **6** képletű vegyületté ciklizálódik.

Rf: 0,4 (etil-acetát:metanol 5:1, szilika).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,45 (s, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,79 (m, 2 h), 3,75 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,20-3,00 (m, 3H), 2,87 (d, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,43 (d, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,72-1,5 (m, 3H).

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ képletre számított: 478,5. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 479,2.

34. példa

{34. reakcióvázlat}

0,143 g (0,208 mmol) **3** képletű vegyület 150 ml, dioxánnal készült 6,5 M hidrogén-klorid oldattal készült oldatát 23 °C-on 1 órán át keverjük. Az oldószer elpárolgatásával kapott maradékot gyors oszlop-kromatográfiás eljárással tisztítjuk etil-acetát, metanol és trietil-amin 100:25:0,1 arányú elegyével, így sárga szilárd anyag formájában 80 mg mennyiségben 83% hozammal a **6** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,26 (ACN:H₂O 3:2, RP-C18).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 6,46 (s, 1H), 5,9 (bs, 1H) 4,67 (dd, $J = 9,3$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,93 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,8 (m, 2 h), 3,77 (s, 3H), 3,45 (m, 2 h), 3,08 (dd, $J = 17,9$ Hz, $J = 3,6$ Hz, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,55 (d, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 186,2, 162,1, 154,9, 146,9, 145,3, 143,0, 130,1, 129,4, 128,1, 125,0, 121,4, 116,4, 116,2, 66,6, 60,7, 60,7, 60,1, 59,6, 58,8, 55,6, 54,9, 41,9, 25,3, 24,7, 15,7, 8,9.

ESI-MS m/z: a $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ képletre számított: 460,5. Talált (M+H) $^+$: 461,1.

35. példa

(35. reakcióvázlat)

2,38 g (3,47 mmol) **3** képletű vegyület 5 ml dioxánnal készült oldatához hozzáadunk 34 ml, dioxánnal készült 5,3 N hidrogén-klorid oldatot, és a reakcióelegyet 23 °C-on 45 percig keverjük. Ezután hozzáadunk 51 mg (539,5 mmol) Ac_2O -t, és a reakcióelegyet 4 órán át keverjük. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük és 300 ml telített vizes Na_2CO_3 oldat és 300 ml etil-acetát között megosztásnak vetjük alá ezen a hőmérsékleten. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen, gradiens előciót végzünk diklórmetántól és etil-acetát 1:2 térfogatarányú elegyéig, így sárga szilárd anyag formájában 1,75 g mennyiségben 97% hozammal az **5** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,53 (ACN:H $_2$ O 3:2, RP-C18);

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 6,51 (s, 1H), 5,98 (bs, 1H), 4,84 (dd, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,85 (bs, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (d, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,93 (m, 2 h), 2,44 (d, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,60-1,50 (m, 2 h), 1,29 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 185,9, 180,8, 169,9, 160,2, 156,2, 147,0, 143,1, 140,4, 136,1, 130,6, 129,6, 127,9, 120,4, 117,2, 61,0, 60,7, 58,6, 56,1, 55,7, 55,1, 54,3, 41,8, 41,1, 25,7, 23,9, 22,2, 15,7, 8,7.

ESI-MS m/z: a $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6$ képletre számított: 520,6. Talált (M+H) $^+$: 521,1.

36. példa

(36. reakcióvázlat)

1,75 g (3,36 mmol) **5** képletű vegyület 17 ml diklórmetánnal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 11,71 ml (67,23 mmol) diizopropil-etil-amint, 20 mg (0,17 mmol) DMAP-t és 4,11 ml (50,42 mmol) brom-metil-metil-étert. 6 órán át 23 °C-on tartjuk, majd a reakcióelegyet 50 ml diklórmetán és 25 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztásnak vetjük alá. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyersterméket gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk.

juk, RP-18 oszlopon acetonitril és víz 1:1 arányú elegyével, így sárga szilárd anyag formájában 1,32 g mennyiségben 70% hozammal a 7 képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,34 (ACN:H₂O 2:3, RP-C18).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,74 (s, 1H), 5,14 (s, 2 h), 4,82 (m, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,0 (m, 1H), 3,83 (m, 2 h), 3,7 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,2-2,95 (m, 6H), 2,43 (d, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,5-1,4 (m, 2 h), 1,31 (s, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 185,9, 180,7, 169,6, 156,2, 148,9, 148,5, 140,3, 136,2, 131,3, 130,1, 127,7, 124,6, 123,7, 117,3, 99,5, 99,2, 60,9, 59,7, 58,8, 57,7, 56,4, 55,7, 55,0, 54,2, 51,0, 41,6, 41,0, 40,5, 25,5, 23,9, 22,3, 19,3, 15,6, 14,6, 9,6.

ESI-MS m/z: a C₂₀H₂₂N₂O₇ képletre számított: 564,6. Talált (M+H)⁺: 565,3.

37. példa

(37. reakcióvázlat)

0,37 g (0,65 mmol) 7 képletű vegyület 74 ml metanollal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 130 ml 1 M nátrium-bidroxid-oldatot. A reakcióelegyet 15 percig keverjük, majd 0 °C-on 6 M szőcsavoldattal kvencseljük 5-ös pH-érték eléréséig. A reakcióelegyet 3x50 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk RP-C18 oszlopon acetonitril és víz 1:1 térfogatarányú elegyével, így sárga olaj formájában 232 mg mennyiségben 65% hozammal a 8 képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,5 (ACN:H₂O 3:2, RP-C18).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,75 (s, 1H), 5,15 (s, 2 h), 4,86 (m, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,88-3,81 (m, 2 h), 3,70 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,18-3,08 (m, 2 h), 3,03-2,97 (m, 1H) 2,47 (d, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,57-1,46 (m, 2h), 1,33 (s, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 185,3, 180,6, 175,9, 170,1, 151,5, 148,9, 148,6, 143,3, 133,7, 131,5, 129,9, 124,7, 123,5, 117,1, 117,0, 99,2, 59,8, 59,7, 57,8, 56,3, 55,3, 54,9, 54,3, 41,5, 40,7, 29,6, 25,5, 24,4, 22,2, 20,7, 15,7, 9,0.

ESI-MS m/z: a C₂₀H₂₄N₂O₇ képletre számított: 550,6. Talált (M+H)⁺: 551,2.

38. példa

(38. reakcióvázlat)

240 mg (0,435 mmol) **8** képletű vegyület 30 ml DMF-fel készült gázmentesített oldatához hozzáadunk 48 mg 10% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort, és a reakcióelegyet hidrogéngáz atmoszférában (légköri nyomáson) 1 órán át keverjük. A reakcióelegyet celit lemezen keresztül szűrjük argongáz alatt egy Schlenk csőbe szintelen oldatként, amely 240 mg (0,739 mmol) vízmentes Ca_2CO_3 -at tartalmaz. Ezután hozzáadunk 0,566 ml (8,71 mmol) brómklórometánt. A kémcsövet lezárjuk, és 90 °C-on 3 órán át keverjük. A reakcióelegyet hűtjük és celiten keresztül szűrjük és diklórometánnal mossuk. A szerves fázist töményítjük és nátrium-szulfáton szárítjuk, így barna olaj formájában **9** képletű vegyületet kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

Rf: 0,36 (SiO₂, hexán:etil-acetát 1:5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,71 (s, 3H), 5,89 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,63 (bs, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,65 (s, 6H), 3,59-3,47 (m, 4H), 3,37-3,27 (m, 2 h), 3,14- 2,97 (m, 2 h), 2,62 (d, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,72 (m, 1 H), 1,36 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169,8, 149,1, 147,4, 145,5, 136,2, 130,9, 130,8, 125,0, 122,9, 117,7, 112,6, 111,8, 106,4, 100,8, 99,8, 59,8, 59,9, 57,7, 56,6, 56,4, 55,8, 55,2, 41,6, 40,1, 29,6, 25,9, 25,0, 22,6, 15,6, 8,8,

ESI-MS m/z: a C₂₉H₃₂SiN₄O₄ képletre számított: 564,6. Talált (M+H)⁺: 565,3.

39. példa

(39. reakcióvázlat)

Egy lombikba, amely 245 mg (0,435 mmol) **9** képletű vegyületet tartalmaz, 4 ml DMF-ben, 0 °C-on bemérünk 425 mg (1,30 mmol) cézium-karbonátot és 376 µl (4,35 mmol) allil-bromidot, és az elegyet 23 °C-on 1 órán át keverjük. A reakcióelegyet celiten keresztül szűrjük és 25 ml diklórometán és 10 ml víz között megosztásnak vetjük alá. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk, és a kapott maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen, kloroform és etil-acetát 1:2 térfogatarányú elegyével, így sárga olaj formájában 113 mg mennyiségben 43% hozammal a **10** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,36 (hexán:etil-acetát 1:5).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,74 (s, 1H), 6,3-6,0 (m, 1H), 5,94 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 5,43-5,36 (m, 2 h), 5,22 (s, 2 h), 5,00 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,17-4,01 (m, 1H), 3,98 (m, 2 h), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,62-3,51 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 3H), 3,09 (dd, 1H), 2,56 (d, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,24-2,10 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,24 (bs, 3H).

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 169,4, 148,8, 148,3, 139,1, 138,7, 130,9, 130,3, 128,2, 120,2, 117,7, 113,1, 112,6, 101,3, 99,3, 74,1, 59,7, 59,3, 57,8, 57,0, 56,1, 56,1, 55,2, 41,6, 41,0, 40,9, 29,7, 26,3, 22,5, 15,6, 9,3.

ESI-MS m/z: a $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6$ képletre számított: 604,7. Talált (M+H) $^+$: 605,3.

40. példa

(40. reakcióvázlat)

22 mg (0,039 mmol) **9** képletű vegyület 0,2 ml diklórmetánnal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 2,79 μl (0,039 mmol) acetyl-kloridot és 3,2 μl (0,039 mmol) piridint. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd az oldatot 10 ml diklórmetánnal hígítjuk és 5 ml 0,1 N sósavoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, így fehér szilárd anyag formájában 22 mg mennyiségben 93% hozammal a **46** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,4 (hexán:etil-acetát 1:5).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,74 (s, 1H), 5,97 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 5,7$ Hz, 2 h), 5,04 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H) 4,90 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,01 (bs, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,50-3,44 (m, 2 h), 3,38-3,36 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,00 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 18,0$ Hz, 1H), 2,79 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 2,60 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,68 (dd, $J_1 = 11,7$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H).

ESI-MS m/z: a $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6$ képletre számított: 606,67. Talált (M+H) $^+$: 607,3.

41. példa

(41. reakcióvázlat)

8 mg (0,013 mmol) **46** képletű vegyület 0,1 ml dioxánnal készült oldatához hozzáadunk 0,5 ml, dioxánnal készült 5,3 N hidrogén-klorid oldatot, és a reakcióelegyet 23 °C-on 1 órán át keverjük. Ezután az oldatot 5 ml diklórmetánnal hígítjuk, és 3 ml 0,1 N hidrogén-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűr-

jük és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, így fehér szilárd anyag formájában 5 mg mennyiségben 70% hozammal a 47 képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,4 (hexán:etil-acetát 1:5).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6,51 (s, 1H), 5,97 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,97 (bs, 1H), 4,11 (bs, 1H), 4,04-4,02 (m, 2 h), 3,75 (s, 3H), 3,65 (d, $J = 2,1$ Hz, 2 h), 3,56-3,30 (m, 2 h), 3,04 (dd, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2,80 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 2,59 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,76 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_7$ képletre számított: 562,61. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 563,3.

42. példa

(42. reakcióvázlat)

10 mg (0,0192 mmol) 45 képletű vegyület 0,3 ml diklórmetánnal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 2,34 μl (0,0192 mmol) izovaleril-kloridot, és 1,55 μl (0,0192 mmol) piridint. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd az oldatot 5 ml diklórmetánnal hígítjuk, és 3 ml 0,1 N sósavoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen hexán és etil-acetát 1:2 térfogatarányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 11 mg mennyiségben 95% hozammal a 48 képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,12 (hexán:etil-acetát 1:2).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,50 (s, 1H), 5,98 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,02 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,02 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,86-3,28 (m, 3H), 3,04 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18,3$ Hz, 1H), 2,78 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 2,55 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,84-1,68 (m, 2 h), 1,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 h), 0,69 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,62 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7$ képletre számított: 604,69. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 605,3.

43. példa

(43. reakcióvázlat)

10 mg (0,0192 mmol) 45 képletű vegyület 0,3 ml diklórmetánnal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 2,34 μl (0,0192 mmol) izovaleril-kloridot, és 1,55 μl (0,0192 mmol) piridint. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd az oldatot 5 ml diklórmetánnal hígítjuk, és 3 ml

0,1 N sósavoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen hexán és etil-acetát 1:2 térfogatarányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 12,4 mg mennyiségben 96% hozammal a 49 képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,7 (etil-acetát:metanol 10:1),

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,50 (s, 1H), 5,98 (d, $J = 1,5\text{ Hz}$, 1H), 5,91 (d, $J = 1,5\text{ Hz}$, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,08 (t, $J = 5,4\text{ Hz}$, 1H), 4,10 (d, $J = 1,5\text{ Hz}$, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,40-3,27 (m, 3H), 3,03 (dd, $J_1 = 8,1\text{ Hz}$, $J_2 = 18,6\text{ Hz}$, 1H), 2,78 (d, $J = 13,2\text{ Hz}$, 1H), 2,57 (d, $J = 18,3\text{ Hz}$, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,79 (dd, $J_1 = 12,0\text{ Hz}$, $J_2 = 16,5\text{ Hz}$, 1H), 1,73-1,42 (m, 4H), 1,33-1,18 (m, 10H), 1,03 (m, 2 H), 0,97 (t, $J = 6,6\text{ Hz}$, 3H).

ESI-MS m/z: a $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ képletre számított: 674,83. Talált (M+H)⁺: 675,5.

44. példa

(44. reakcióvázlat)

14,5 mg (0,0278 mmol) 45 képletű vegyület 0,3 ml diklórometánnal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 4,76 μl (0,0278 mmol) transz-3-trifluorometil-cinnamoil-kloridot, és 2,25 μl (0,0278 mmol) piridint. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd az oldatot 5 ml diklórometánnal hígítjuk és 3 ml 0,1 N sósavoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 18,7 mg mennyiségben 94% hozammal az 50 képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,64 (etil-acetát:metanol 5 : 1),

^1H NMR (300 MHz, CH_3OD) δ 7,74-7,55 (m, 4H), 7,23 (d, $J = 16,0\text{ Hz}$, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,12 (d, $J = 16,0\text{ Hz}$, 1H), 6,07 (d, $J = 0,9\text{ Hz}$, 1H), 5,96 (d, $J = 0,9\text{ Hz}$, 1H), 4,39 (d, $J = 2,4\text{ Hz}$, 1H), 4,07-4,05 (m, 1 H), 3,81 (bs, 1H), 3,46-3,51 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,09 (br d, $J = 12,0\text{ Hz}$, 1H), 2,94-2,85 (m, 2 H), 2,74 (d, $J = 18,3\text{ Hz}$, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,84-1,75 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_2): δ 168,7, 165,3, 146,5, 144,7, 142,6, 140,6, 138,0, 135,9, 131,0, 130,9, 129,1, 128,6, 125,8, 125,7, 124,5, 124,4, 122,7, 121,2, 117,8, 116,8, 113,0, 112,0, 101,7, 60,4, 59,1, 56,5, 56,4, 55,6, 55,3, 41,8, 40,3, 26,6, 25,1, 20,3, 15,4, 9,3.

ESI-MS m/z: a $C_{26}H_{27}F_3N_3O_2$ képletre számított: 718,72. Talált (M+H)⁺: 719,3.

45. példa

(45. reakcióvázlat)

33 mg (0,0557 mmol) **43** képletű vegyület 0,4 ml diklórmetánnal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 6,79 µl (0,0557 mmol) izovaleril-kloridot, és 4,5 µl (0,0557 mmol) piridint. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd az oldatot 5 ml diklórmetánnal hígítjuk, és 3 ml 0,1 N sósavoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen hexán és etil-acetát 1:2 térfogatarányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 34 mg mennyiségben 91% hozammal az **51** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,09 (hexán:etil-acetát 1:2),

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,46 (s, 1H), 6,10 (bs, 1H), 5,99 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,30 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,10-4,05 (m, 3H), 3,81 (bs, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (bs, 1H), 3,38-3,36 (m, 1H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,00 (dd, J₁ = 8,0 Hz, J₂ = 18,0 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,95-1,90 (m, 3H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,76 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

ESI-MS m/z: a $C_{26}H_{27}N_3O_2$ képletre számított: 676,77. Talált (M+H)⁺: 676,3.

46. példa

(46. reakcióvázlat)

33 mg (0,0557 mmol) **43** képletű vegyület 0,4 ml diklórmetánnal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 9,32 µl (0,0557 mmol) transz-3-trifluormetil-cinnamoil-kloridot, és 4,5 µl (0,0557 mmol) piridint. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd az oldatot 5 ml diklórmetánnal hígítjuk, és 3 ml 0,1 N sósavoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen hexán és etil-acetát 1:2 térfogatarányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 40 mg mennyiségben 92% hozammal az **52** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,21 (hexán:etil-acetát 1:2),

¹H NMR (300 MHz, CD₂OD) δ 7,74-7,47 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 6,40 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,47 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,12-4,09 (m, 3H), 3,93 (bs, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,00 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 18,3 Hz, 1H), 2,79-2,78 (m,

1H), 2,65 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H) 2,29 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,84-1,80 (m, 1H), 0,85-0,84 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171,9, 168,9, 164,4, 146,9, 144,6, 143,0, 140,5, 140,5, 139,3, 135,7, 131,1, 131,0, 129,4, 129,1, 126,0, 124,1, 124,0, 122,4, 121,1, 120,7, 120,6, 117,7, 116,9, 112,8, 112,0, 101,6, 60,6, 59,3, 57,1, 56,3, 55,9, 55,2, 49,0, 41,7, 49,9, 26,5, 25,1, 20,2, 18,4, 15,7, 9,3.

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_8$ képletre számított: 789,8. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 790,3.

47. példa

(47. reakcióváslat)

10 mg (0,0169 mmol) **43** képletű vegyület 0,2 ml diklórometánnal készült oldatához 23 °C-on hozzáadunk 2,38 μl (0,0169 mmol) trifluor-ecetsav-anhidridet. A reakcióelegyet 5 órán át keverjük, majd az oldatot 8 ml diklórometánnal hígítjuk és 3 ml 0,1 N sósavoldattal mosunk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot gyors oszlop-kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen hezán és etil-acetát 3:2 térfogatarányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 10,7 mg mennyiségben 93% hozammal az **53** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,57 (etil-acetát:metanol 5:1).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,45 (s, 1H), 6,00 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,87 (bs, 1H), 5,32 (bs, 1H), 4,12 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,75-3,56 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,25 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,00 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 18,0$ Hz, 1H), 2,77 (dd, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H), 2,68 (d, $J = 18,6$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,75 (dd, $J_1 = 11,4$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H), 0,69 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170,1, 168,6, 156,0, 147,0, 144,6, 143,0, 140,6, 140,4, 131,0, 129,4, 120,9, 120,7, 117,6, 116,8, 12,4, 112,1, 101,6, 60,5, 59,0, 57,1, 56,3, 55,6, 55,2, 48,7, 41,6, 39,4, 26,5, 24,9, 20,2, 17,9, 15,4, 9,2.

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_8$ képletre számított: 687,63. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 688,66.

48. példa

(48. reakcióváslat)

11 mg (0,0169 mmol) **19** képletű vegyület 0,2 ml diklórometánnal készült oldatához 23 °C-on hozzáadunk 2,38 μl (0,0169 mmol) trifluor-ecetsav-anhidridet. A reakcióelegyet 5 órán át keverjük, majd az ol-

datot 5 ml diklórometánnal hígítjuk és 3 ml 0,1 N sósavoldattal mosuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot gyors oszlop-kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen hexán és etil-acetát 3:2 térfogatarányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 10,7 mg mennyiségben 93% hozammal az 54 képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,6 (etil-acetát:metanol 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,95 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,32 (m, 2 h), 5,21 (m, 1H), 4,11 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (m, 2 h), 3,51 (m, 1H), 3,37 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,22 (m, 2 h), 3,03 (dd, 1H, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18,3$ Hz, 1H), 2,60 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,86 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 16,2$ Hz, 1H), 0,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170,0, 156,0, 149,4, 147,1, 144,3, 143,0, 138,7, 133,8, 130,5, 129,4, 120,6, 120,4, 117,6, 117,5, 117,0, 113,5, 112,5, 112,4, 101,1, 74,1, 66,8, 60,4, 59,3, 56,9, 56,6, 56,3, 55,4, 48,7, 41,6, 40,1, 26,2, 25,0, 17,6, 15,4, 9,1.

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7$ képletre számított: 685,69. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 686,3.

49. példa

(49. reakcióvázlat)

100 mg (0,145 mmol) 54 képletű vegyület 4 ml diklórometánnal készült oldatához 23 °C-on hozzáadunk 40 ml ecetsavat, 8,4 mg (0,012 mmol) $(\text{PF}_6)_2\text{PdCl}_2$ -t és 151 ml (0,56 mmol) Bu_4SnH -t. Ezen a hőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd a reakcióelegyet gyorskromatográfiás szilikagél oszlopra öntjük, és gradiens elúciót végzünk hexántól hexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú elegyéig, így fehér szilárd anyag formájában 90 mg mennyiségben 96% hozammal az 55 képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,6 (hexán:etil-acetát 1:2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,90 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,82 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,37 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,66-3,53 (m, 2 h), 3,37-3,31 (m, 2 h), 3,19-3,15 (d, $J = J = 11,7$ Hz, 1H), 3,08-3,00 (m, 2 h), 2,56 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,91 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H), 0,84 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170,1, 156,3, 147,3, 144,9, 144,4, 143,3, 136,7, 130,7, 129,3, 120,6, 117,6, 117,4, 114,4, 112,1, 107,7, 101,0.

85,8, 60,5, 59,3, 56,5, 56,4, 56,2, 55,2, 48,9, 41,6, 40,9, 25,7, 25,3, 18,0, 15,6, 8,7.

ESI-MS m/z: a $C_{20}H_{25}F_3N_2O_7$ képletre számított: 645,63. Talált $(M+H)^+$: 646,2.

50. példa

(50. reakcióvázlat)

200 mg (0,288 mmol) **17** képletű vegyület 1,44 ml diklórmetánnal készült oldatához hozzáadunk 888 μ l (11,93 mmol) trifluor-ecetsavat, és a reakcióelegyet 4 órán át 23 °C-on keverjük. A reakcióelegyet 0 °C-on 60 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kvencseljük, és 2x70 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk, így 147 mg mennyiségben 93% hozammal fehér szilárd anyag formájában az **56** képletű vegyületet kapjuk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő reakciókban.

Rf: 0,19 (etil-acetát:metanol 5:1).

1H NMR (300 MHz, CD_2OD): δ 6,48 (s, 1H), 5,88 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,52-2,96 (m, 7H), 2,68 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,85 (dd, $J_1 = 11,7$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_2OD): δ 173,2, 149,1, 145,6, 144,9, 138,0, 132,2, 130,6, 121,4, 119,6, 117,4, 114,3, 109,2, 102,5, 82,3, 60,4, 58,4, 58,3, 57,8, 56,6, 50,1, 42,3, 41,6, 27,8, 26,2, 19,5, 15,5, 9,8.

ESI-MS m/z: a $C_{22}H_{25}N_2O_8$ képletre számított: 549,62. Talált $(M+H)^+$: 550,3.

51. példa

(51. reakcióvázlat)

10 mg (0,018 mmol) **56** képletű vegyület 0,4 ml diklórmetánnal készült oldatához hozzáadunk 13 μ l (0,109 mmol) fenil-izotiocianátot, és a reakcióelegyet 23 °C-on 1,5 órán át keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen, gradiens elúciót végzünk hexántól hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyéig, így fehér szilárd anyag formájában 8 mg mennyiségben 65% hozammal az **57** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,57 (etil-acetát:metanol 10:1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88 (bs, 1H), 7,41-7,36 (m, 2 h), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,02-7,00 (d, J = 7,8 Hz, 2 h), 6,71 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,17 (bs, 1H), 5,93 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,83

(d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,55 (bs, 1H), 5,20-5,17 (m, 1H), 4,16 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,05 (bs, 1H), 4,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,35 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,28-3,19 (m, 2 h), 3,12-2,97 (m, 2 h), 2,50 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,15-2,09 (dd, $J_1 = 11,4$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 0,88 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 178,5, 171,7, 147,2, 145,0, 144,3, 143,3, 137,0, 135,7, 130,6, 130,4, 129,6, 127,5, 124,3, 120,6, 117,7, 117,2, 115,3, 112,1, 108,3, 100,9, 60,9, 59,5, 56,7, 56,5, 56,2, 55,2, 54,1, 41,7, 41,1, 26,3, 25,4, 18,5, 15,8, 9,0.

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ képletre számított: 684,81. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 685,3.

52. példa

{52. reakcióváslat}

45 mg (0,065 mmol) 57 képletű vegyület 0,5 ml diklórmetánnal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 4,67 μl (0,065 mmol) acetil-kloridot és 5,3 μl (0,065 mmol) piridint. A reakcióelegyet 3 órán át keverjük, majd az oldatot 10 ml diklórmetánnal hígítjuk és 5 ml 0,1 N sósavoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szűrjük, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk RP-18 oszlopon acetonitril és víz 40:60 térfogatarányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 14 mg mennyiségben 28% hozammal az 58 képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,34 ($\text{CH}_2\text{CN} : \text{H}_2\text{O}$ 7:15).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,18-7,15 (m, 2h), 6,58 (s, 1H), 6,00 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,89 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,37 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,23 (bs, 1H), 4,07 (bs, 2 h), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,46-3,41 (m, 2 h), 3,24-3,20 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,87-2,75 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,85 (dd, $J_1 = 11,4$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H), 1,66 (s, 3H), 0,82 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 182,6, 174,3, 171,0, 146,6, 144,6, 142,7, 142,3, 140,7, 140,2, 131,3, 129,8, 129,3, 128,9, 128,8, 121,5, 120,4, 117,3, 116,6, 112,8, 112,0, 111,3, 101,5, 60,5, 59,0, 57,6, 56,2, 55,9, 55,3, 55,1, 41,6, 39,4, 27,8, 26,5, 24,8, 20,2, 17,1, 15,5, 9,3,

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ képletre számított: 768,88. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 769,2.

53. példa

(53. reakcióvázlat)

130 mg (0,189 mmol) 57 képletű vegyület 1 ml dioxánnal készült oldatához hozzáadunk 1,87 ml, dioxánnal készült 5,3 N hidrogén-klorid-oldatot, és a reakcióelegyet 23 °C-on 4 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadunk 15 ml diklórmetánt és 10 ml vizet, és a szerves fázist dekantáljuk. A vizes fázist 60 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal lúgosítjuk (pH = 8) 0 °C-on, majd 2x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk, így fehér szilárd anyag 63 mg mennyiségben 70% hozammal az 59 képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,15 (etil-acetát:metanol 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 6,67 (s, 1H), 5,99 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,10 (bs, 1H), 4,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,25 (dd, J₁ = 3,6 Hz, J₂ = 9,3 Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,71-3,64 (m, 2 h), 3,50 (dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 15,9 Hz, 1H), 3,42-3,37 (m, 2 h), 3,16 (dd, J₁ = 3,8 Hz, J₂ = 12,9 Hz, 1H), 2,57 (dd, J₁ = 9,3 Hz, J₂ = 12,9 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,91 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 15,9 Hz, 1H),

ESI-MS m/z: a C₂₄H₃₀N₄O₈ képletre számított: 478,5. Talált (M+H)⁺: 479,3.

54. példa

(54. reakcióvázlat)

20 mg (0,338 mmol) 43 képletű vegyület 0,3 ml diklórmetánnal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 5,63 mg (0,0338 mmol) cinnamoil-kloridot és 2,73 ml (0,0338 mmol) piridint. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd az oldatot 10 ml diklórmetánnal hígítjuk és 5 ml 0,1 N sósavoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélén, etil-acetát és metanol 20:1 térfogatarányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 22 mg mennyiségben 90% hozammal a 60 képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,56 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,51 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,36-7,35 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,36 (brd, J = 15,9 Hz, 2H), 6,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,90 (brd, J = 1,5 Hz, 2H), 5,42 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,12-4,07 (m, 3H), 3,96-3,95 (m, 1H), 3,73 (bs, 3H), 3,58 (bs, 2H), 3,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,0 (dd, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 17,7 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,67 (d, J = 16,5

Hz, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,82 (dd, $J_1 = 11,4$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H), 0,83 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H),

$^{13}\text{C-NMR}$: δ (75 MHz, CDCl_3): δ : 172,0, 165,0, 146,9, 144,6, 143,1, 141,0, 140,5, 134,8, 131,0, 129,7, 129,1, 128,8, 127,8, 125,5, 123,8, 123,0, 121,1, 120,5, 117,7, 116,9, 112,8, 112,0, 101,9, 60,6, 59,2, 57,1, 56,4, 55,9, 55,3, 48,8, 41,7, 40,0, 26,5, 25,1, 20,3, 18,5, 15,7, 9,3.

ESI-MS m/z a $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$ képletre számított: 721,8. Talált $(M+H)^+$: 722,3.

55. példa

{55. reakcióvázlat}

19 mg (0,0364 mmol) 45 képletű vegyület 0,3 ml diklórmetánnal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 5,44 μg (0,0364 mmol) heptafluorbutil-kloridot és 2,95 μl (0,0364 mmol) piridint. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd az oldatot 10 ml diklórmetánnal hígítjuk és 5 ml 0,1 N sósavoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen, etil-acetát és metanol 20:1 térfogatarányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 11,7 mg mennyiségben 45% hozammal a 61 képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,76 (EtOAc:MeOH 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6,46 (s, 1H), 6,12 (bs, 1H), 5,98 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,93 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,72 (bs, 1H), 4,13-4,11 (m, 2H), 4,0 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,98-3,96 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,39 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,39-3,28 (m, 2H), 3,09 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18,0$ Hz, 1H), 2,80 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 2,46 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,80 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 16,2$ Hz, 1H).

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_7\text{N}_3\text{O}_7$ képletre számított: 716,6. Talált $(M+H)^+$: 717,2.

56. példa

{56. reakcióvázlat}

24 mg (0,04 mmol) 43 képletű vegyület 0,3 ml diklórmetánnal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 4,15 μl (0,04 mmol) butiril-kloridot és 3,28 μl (0,04 mmol) piridint. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd az oldatot 10 ml diklórmetánnal hígítjuk és 5 ml 0,1 N sósavoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen, etil-acetát és metanol 20:1 térfogatarányú elegyével, így fehér szilárd

anyag formájában 24 mg mennyiségben 90% hozammal a **62** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,35 (EtOAc:MeOH 5:1),

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6,47 (s, 1H), 6,10 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,0 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,86 (bs, 1H), 5,31 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,11-4,06 (m, 3H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,38 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,0 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 17,4$ Hz, 1H), 2,79 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 2,63 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,0 (s, 3H), 1,80 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H), 1,58 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,76 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ képletre számított: 661,64. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 662,3.

57. példa

{57. reakcióvázlat}

19 mg (0,0364 mmol) **43** képletű vegyület 0,3 ml diklórmetánnal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 6,06 mg (0,0364 mmol) cinnamoil-kloridot és 2,95 μl (0,0364 mmol) piridint. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd az oldatot 10 ml diklórmetánnal hígítjuk és 5 ml 0,1 N sósavoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szűrjük, szűrjük, és az oldószart csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen, etil-acetát és metanol 20:1 térfogatarányú eleggyével, így fehér szilárd anyag formájában 20,1 mg mennyiségben 85% hozammal a **63** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,65 (EtOAc:MeOH 5:1),

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,29 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 6,01 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,73 (bs, 1H), 5,24 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,12-4,08 (m, 3H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,58 (bs, 3H), 3,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,98 (dd, $J_1 = 6,1$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,84 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H).

ESI-MS m/z : a $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_7$ képletre számított: 650,72. Talált $(\text{M}+\text{H})^+$: 651,2.

58. példa

{58. reakcióvázlat}

20 mg (0,0338 mmol) **43** képletű vegyület 0,3 ml diklórmetánnal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 3,22 μl (0,0338 mmol) 3-klórpropionil-kloridot és 2,73 μl (0,0338 mmol) piridint. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd az oldatot 10 ml diklórmetánnal hígítjuk és 5 ml 0,1 N sósavoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-

-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen, etil-acetát és metanol 20:1 térfogatarányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 20,5 mg mennyiségben 89% hozammal a **64** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,32 (EtOAc:hexán 3:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 6,48 (s, 3H), 6,28 (m, 1H), 5,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,86 (bs, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,08-4,07 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,72-3,53 (m, 5H), 3,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,00 (dd, J₁ = 9,1 Hz, J₂ = 18,0 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,50 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,0 (s, 3H), 1,79 (dd, J₁ = 12,3 Hz, J₂ = 14,8 Hz, 1H), 0,81 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

59. példa

(59. reakcióvázlat)

19 mg (0,0364 mmol) **43** képletű vegyület 0,3 ml diklórmetánnal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 3,78 µl (0,0364 mmol) butiril-kloridot és 2,95 µl (0,0364 mmol) piridint. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd az oldatot 10 ml diklórmetánnal hígítjuk és 5 ml 0,1 N sósavoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen, etil-acetát és metanol 20:1 térfogatarányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 19 mg mennyiségben 87% hozammal a **64** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,60 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 6,50 (s, 1H), 5,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,01 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,10-4,09 (m, 1 H), 4,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,03-4,02 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,29 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,02 (dd, J₁ = 7,8 Hz, J₂ = 17,7 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,56 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,78 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 15,9 Hz, 1 H), 1,63 (s, 3H), 1,53-1,46 (m, 2H), 1,28-1,16 (m, 2H), 0,68 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

ESI-MS m/z: a C₂₂H₂₉N₃O₇ képletre számított: 590,67. Talált (M+H)⁺: 591,2.

60. példa

(60. reakcióvázlat)

31,7 mg (0,044 mmol) **50** képletű vegyület 1,5 ml acetonitril és 0,5 ml víz elegyével készült oldatához hozzáadunk 225 mg (1,32 mmol) ezüst-nitrátot, és a reakcióelegyet 23 °C-on 17 órán át keverjük. Ez-

után hozzáadunk 10 ml nátrium-klorid-oldatot és 10 ml vizes telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot 0 °C-on, és az elegyet 15 percig keverjük, celitén keresztül szűrjük és 20 ml diklórmetánnal mossuk. Az oldatot dekantáljuk és a szerves fázist vákuumban bepároljuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen etil-acetát és metanol 5:1 arányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 16 mg mennyiségben 51% hozammal a **66** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,26 (EtOAc:MeOH 5:1),

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,66-7,42 (m, 4H), 7,20 (bs, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,97 (b, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,76 (bs, 1H), 5,28 (bs, 1H), 4,54 (bs, 1H), 4,43 (bs, 1H), 4,00 (bs, 1H), 3,68-3,57 (m, 4H), 3,47 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,92 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 17,7 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,76 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 16,2 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: a C₂₇H₃₄F₃N₃O₈ képletre számított: 709. Talált (M⁺-17): 692,3.

61. példa

(61. reakcióváslat)

57 mg (0,0828 mmol) **53** képletű vegyület 1,5 ml acetonitril és 0,5 ml víz elegyével készült oldatához hozzáadunk 650 mg (3,81 mmol) ezüst-nitrátot, és a reakcióelegyet 23 °C-on 24 órán át keverjük. Ezután hozzáadunk 10 ml nátrium-klorid-oldatot és 10 ml vizes telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot 0 °C-on, és az elegyet 15 percig keverjük, celitén keresztül szűrjük és 20 ml diklórmetánnal mossuk. Az oldatot dekantáljuk és a szerves fázist vákuumban bepároljuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen etil-acetát és metanol 5:1 arányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 28 mg mennyiségben 50% hozammal a **67** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,28 (EtOAc:MeOH 10:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,47 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,35 (bs, 1H), 4,51 (bs, 1H), 4,41 (bs, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 4,00 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (bs, 1H), 3,46 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,95 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 18,3 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,68 (dd, J₁ = 12 Hz, J₂ = 15,6 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

ESI-MS m/z: a $C_{22}H_{27}F_3N_3O_6$ képletre számított: 678,66, Talált ($M^+ - 17$): 661,2.

62. példa

(62. reakcióvázlat)

32 mg (0,0529 mmol) **48** képletű vegyület 1,5 ml acetonitril és 0,5 ml víz elegyével készült oldatához hozzáadunk 270 mg (1,58 mmol) ezüst-nitrátot, és a reakcióelegyet 23 °C-on 24 órán át keverjük. Ezután hozzáadunk 10 ml nátrium-klorid-oldatot és 10 ml vizes telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot 0 °C-on, és az elegyet 15 percig keverjük, celitén keresztül szűrjük és 20 ml diklórmetánnal mossuk. Az oldatot dekantáljuk és a szerves fázist vákuumban bepároljuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen etil-acetát és metanol 5:1 arányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 18 mg mennyiségben 56% hozammal a **68** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,40 (EtOAc:MeOH 5:1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,50 (s, 1H), 5,95 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,01 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,17-3,15 (m, 1H), 2,96 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 18,0$ Hz, 1H), 2,70 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 2,40 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 2H), 0,89-0,82 (m, 1H), 0,69 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,58 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

63. példa

(63. reakcióvázlat)

27 mg (0,04 mmol) **51** képletű vegyület 1,5 ml acetonitril és 0,5 ml víz elegyével készült oldatához hozzáadunk 204 mg (1,19 mmol) ezüst-nitrátot, és a reakcióelegyet 23 °C-on 24 órán át keverjük. Ezután hozzáadunk 10 ml nátrium-klorid-oldatot és 10 ml vizes telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot 0 °C-on, és az elegyet 15 percig keverjük, celitén keresztül szűrjük és 20 ml diklórmetánnal mossuk. Az oldatot dekantáljuk és a szerves fázist vákuumban bepároljuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen etil-acetát és metanol 5:1 arányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 10 mg mennyiségben 38% hozammal a **69** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,38 (EtOAc:MeOH 5:1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,48 (s, 1H), 6,16 (bs, 1H), 5,98 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,89 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,33 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,11-4,09 (m, 1H), 4,00 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H),

3,78 (s, 3H), 3,41-3,32 (m, 3H), 3,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,94 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 18,3$ Hz, 1H), 2,70 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,00-1,86 (m, 3H), 1,73 (m, 1H), 0,87 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H).

64. példa

(64. reakcióvázlat)

15 mg (0,023 mmol) **63** képletű vegyület 1,5 ml acetonitril és 0,5 ml víz elegyével készült oldatához hozzáadunk 118 mg (0,691 mmol) ezüst-nitrátot, és a reakcióelegyet 23 °C-on 24 órán át keverjük. Ezután hozzáadunk 10 ml nátrium-klorid-oldatot és 10 ml vizes telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot 0 °C-on, és az elegyet 15 percig keverjük, celiten keresztül szűrjük és 20 ml diklórmetánnal mossuk. Az oldatot dekantáljuk és a szerves fázist vákuumban bepároljuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen etil-acetát és metanol 5:1 arányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 20,1 mg mennyiségben 85% hozammal a **70** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,43 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,28 (m, 5H), 6,48 (s, 1H), 5,98 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,75 (bs, 1H), 5,38 (brd, 1H), 5,30 (bs, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,02 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,73-3,65 (m, 5H), 3,46-3,40 (m, 2H), 3,17 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,94 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 1,1$ Hz, 1H), 2,73 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 2,45 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,77 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 15,3$ Hz, 1H).

65. példa

(65. reakcióvázlat)

25 mg (0,042 mmol) **65** képletű vegyület 1,5 ml acetonitril és 0,5 ml víz elegyével készült oldatához hozzáadunk 215,56 mg (1,269 mmol) ezüst-nitrátot, és a reakcióelegyet 23 °C-on 24 órán át keverjük. Ezután hozzáadunk 10 ml nátrium-klorid-oldatot és 10 ml vizes telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot 0 °C-on, és az elegyet 15 percig keverjük, celiten keresztül szűrjük és 20 ml diklórmetánnal mossuk. Az oldatot dekantáljuk és a szerves fázist vákuumban bepároljuk. A maradékot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen etil-acetát és metanol 5:1 arányú elegyével, így fehér szilárd anyag formájában 16 mg mennyiségben 65% hozammal a **71** képletű vegyületet kapjuk.

Rf: 0,0,5 (EtOAc:MeOH 5:2),

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,50 (s, 1H), 5,95 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,13 (bs, 1H), 4,45 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,37 (bs, 1H),

4,11 (brd, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,49-3,35 (m, 1H), 3,24 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,15 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,95 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 17,7$ Hz, 1H), 2,70 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 2,40 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,52-1,17 (m, 2H), 0,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Fermentációs eljárások

A) példa

1% glükózt, 0,25% marha extraktumot, 0,5% bacto-peptont, 0,25% nátrium-kloridot és 0,8% kalcium-karbonátot tartalmazó YMP3 oltóközeget beoltottunk a *Pseudomonas fluorescens* A2-2 törzsébe tartozó mikroorganizmus fagyasztott vegetatív állományból 0,1%-nyi mennyiségben, és forgó rázóberendezésen (250 fordulat/perc) inkubáltuk 27 °C-on. 30 órán át tartó inkubálás után az oltott tenyészetet egy kevert edényes fermentorba adagoltuk 2% dextrózból, 4% mannitból, 2% szárított sörálesztőből (Vitalavor®, Biolux, Belgium), 1% $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -ből, 0,04% K_2HPO_4 -ből, 0,8% KCl-ből, 0,001% FeCl_3 -ből, 0,1% L-Tyr-ből, 0,8% CO_2Ca -ből, 0,05% PFG-2000-ből, és 0,2% habzásgátló szilikonból (ASSAF-100, RHODIA, UK) álló termelő közeggel. A stabilizálást 122 °C-on végeztük 30 percen át. A beoltott térfogat 2 térfogattal volt. A hőmérséklet 27 °C volt a 0. órától 16. óráig, és 24 °C a 16. órától az utolsó folyamatiig (41 óra). Az oldott oxigénnyomás 25% volt. A pH-t 6,0 értékre szabályoztuk hig kénsavoldattal a 28. órától a végső folyamatiig. A túlnyomás 0,5 bar volt. 1% mannitot vagy szorbitot adtunk hozzá a 16. órától az utolsó folyamatiig (2 napon át tartó futtatásnál) és 2%-ot a 3 napos fermentációs eljárásához.

41 vagy 64 óra elteltével a fermentációs táptalajt extrahálni kell a safracin B visszanyeréséhez, vagy KCN-es kezelést kell végezni a tisztított táptalajban a safracin B-ciano visszanyeréséhez.

B) példa

Cianosafracin B kinyerése a nyers extraktumból

Egy tisztítás vagy szűrés a fermentációs táptalajból 6-os pH- α eltávolítja a szilárd anyagokat. A tisztított táptalaj pH-ját hig nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítottuk be, és kétszer extraháltuk 2:1 térfogatarányban etil-acetáttal, metilén-kloriddal vagy butil-acetáttal. Az extrakciót egy kevert edényben hajtottuk végre 20 percen át, és az elegy hőmérsékletét 8 és 10 °C között tartottuk. A két fázist folyadék-folyadék centrifugálással elválasztottuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk vagy fagyasztottuk, majd szűrtük a jég eltávolítása céljából. Ezt a szerves fázist

(etil-acetátos fázist) bepároltuk, míg nyers olaj extraktumot nem kaptunk.

C) példa

Cianosafracin B kinyerése a tisztított táptalajból

Egy tisztítás vagy szűrés a fermentációs táptalajból 6-os pH-en eltávolítja a szilárd anyagokat. A tisztított táptalaj pH-ját tömény ecetsavval 3,9-re állítottuk be. Hozzáadtunk 0,5 g/l kálium-cianidot a tisztított táptalajhoz, és 20 °C-on inkubáltuk 1 órán át keverés közben. Ezután a hőmérsékletet 15 °C-ra csökkentettük és a pH-t 9,5-re állítottuk be híg nátrium-hidroxid-oldattal és 2:1,5 térfogatarányban etil-acetáttal extraháltuk. Az extrakciót egy kevert edényben hajtottuk végre 20 percen át, és az elegy hőmérsékletét 8 és 10 °C között tartottuk. A két fázist folyadék-folyadék centrifugálással elválasztottuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk vagy fagyasztottuk, majd szűrtük a jég eltávolítása céljából. Ezt a szerves fázist (etil-acetátos fázist) bepároltuk, míg nyers olaj extraktumot nem kaptunk. Ezt az extraktumot gyors oszlopkromatográfiás eljárással tisztítottuk szilikagélen, gradiens elúciót végeztünk etil-acetát és metanol 20:1 térfogatarányú elegyétől 10-től 8:1 térfogatarányú elegyéig. Így kvantitatív mennyiségben a 2 vegyületet kaptuk halványárga szilárd anyag formájában.

RF: 0,55 (etil-acetát:metanol 5:1); $t_R = 19,9$ min [HPLC, Delta Pack C4, 5 μ m, 300 A, 150x3 mm, $\alpha = 215$ nm, áramlási sebesség: 0,7 ml/perc, hőmérséklet: 50°C, gradiens: CH_3CN -aq, NaOAc (10 mM) 85% - 70% (20')];

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,54 (dd, $J_1 = 4,4$ Hz, $J_2 = 6,4$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (bs, 1H), 3,65 (ddd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, $J_3 = 9,9$ Hz, 1H), 3,35 (br, d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,15-2,96 (m, 4H), 2,92 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,47 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,64 (ddd, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 11,1$ Hz, $J_3 = 14,1$ Hz, 1H), 0,79 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 186,0 (q), 175,9 (q), 156,2 (q), 146,8 (q), 142,8 (q), 140,7 (q), 136,6 (q), 130,5 (q), 128,8 (q), 127,0 (q), 120,5 (s), 117,4 (q), 116,5 (q), 60,8 (t), 60,4 (s), 58,7 (t), 56,2 (s), 55,7 (s), 54,8 (s), 54,8 (s), 54,4 (s), 50,0 (s), 41,6 (t), 39,8 (d), 25,2 (d), 24,4 (d), 21,2 (t), 15,5 (t), 8,4 (t),

ESI-MS m/z: a $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_8$ képletre számított: 549,6. Talált $(\text{M}+\text{Na})^+$: 572,3.

D) példa

2% dextrózból, 4% mannitból, 2% száraz sörélesztőből, 1% ammónium-szulfátból, 0,04% kálium-szekunder-foszfátból, 0,8% kálium-kloridból, 0,001% vas(III)-klorid-6-hidrátból, 0,1% L-tirozinból, 0,8% kalcium-karbonátból, 0,05% poli(propilén-glikol) 2000-ből és 0,2% habzágató ASSAF 1000-ből álló 50 liter közeget egy összesen 75 literes kapacitású fermentorba mérünk, és sterilizálás után beoltjuk 2% oltó kultúrával az A2-2 törzsből (FERM BP-14), és levegőztetve tenyésztjük keverés közben 27 °C és 24 °C közötti hőmérsékleten 64 órán át (a levegőztetés üteme 75 liter/perc, és a keverés 350 és 500 fordulat/perc közötti). A pH-t hig kénsav automatikus betáplálásával szabályozzuk a 27. órától az eljárás végéig. A 16. órától az utolsó folyamatig 2% mannitot adunk hozzá. Az így kapott 45 liter tenyésztett közegből a sejteket centrifugálással eltávolítjuk, majd pH-ját 9,5-re állítjuk be, és hig nátrium-hidroxiddal és 25 liter etil-acetáttal extraháljuk kétszer. Az elegyet egy kevert edénybe visszük át 8 °C-on 20 percre. A két fázist folyadék - folyadék centrifugálással elválasztjuk. A szerves fázisokat -20 °C-on hűtjük és a jeget kiszűrjük belőle, és bepároljuk, míg 40 g olajos sötét nyers extraktumot nem kapunk. A cianid-csoport bevitele és tisztítás után 3,0 g olajos saffrain B-t kapunk.

E) példa

2% dextrózból, 4% mannitból, 2% száraz sörélesztőből, 1% ammónium-szulfátból, 0,02% kálium-szekunder-foszfátból, 0,2% kálium-kloridból, 0,001% vas(III)-klorid-6-hidrátból, 0,1% L-tirozinból, 0,8% kalcium-karbonátból, 0,05% poli(propilén-glikol) 2000-ből és 0,2% habzágató ASSAF 1000-ből álló 50 liter közeget egy összesen 75 literes kapacitású fermentorba mérünk, és sterilizálás után beoltjuk 2% oltó kultúrával az A2-2 törzsből (FERM BP-14), és levegőztetve tenyésztjük keverés közben 27 °C és 24 °C közötti hőmérsékleten 41 órán át (a levegőztetés üteme 75 liter/perc, és a keverés 350 és 500 fordulat/perc közötti). A pH-t hig kénsav automatikus betáplálásával szabályozzuk a 28. órától az eljárás végéig. A 16. órától az utolsó folyamatig 1% mannitot adunk hozzá. Az így kapott 45 liter tenyésztett közegből a sejteket centrifugálással eltávolítjuk, majd pH-ját 3,9-re állítjuk be 200 ml tömény ecetsavval. 1 óra keverés elteltével 20 °C-on hozzáadunk 25 g 97%-os kálium-cianidot. A pH-t 9,5-re állítjuk be 1500 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal. Ezután 35 liter etil-acetáttal extraháljuk. Az elegyet egy kevert edénybe visszük át 8 °C-on 20 percre. A két fázist folyadék-folyadék centrifugálással elválasztjuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, míg 60 g olajos sötét nyers extraktumot nem kapunk.

Kromatografálás után 4,9 g ciano safrancin B-t kapunk.

Referenciák

309,477 sz. európai szabadalom.

5,721,362 amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás.

Sakai, R., Jares-Erijman, E.A., Manzanares, I., Elípe, M.V.S., és Rinehart, K.L. *J. Am. Chem. Soc.* (1996) **118**, 9017-9023.

Martinez, E.J., Owa, T., Schreiber, S.L. és Corey, E.J. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1999, **96**.

Japanese Kokai JP-A2 59/225189.

Japanese Kokai JP-A2 60/084268.

Arai, T.; Kubo, A. *The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology*; Brossi, A. szerkesztő; Academic, New York (1983), **21**, 56-110. oldal.

Remers, W. A.: *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; **2**, Wiley; New York, 1988. 93-118. oldal.

Gulavita N. K.; Scheuer, P. J.; Desilva, E. D.: *Abst, Indo-United States Symp, on Bioactive Compounds from Marine Organisms, Goa, India, Feb, 23-27, 1989*, 28. oldal.

Arai, T.; Takahashi, K.; Kubo, A. J.: *Antibiot*, **30**, 1015-1018, (1977).

Arai, T.; Takahashi, K.; Nakahara, S.; Kubo, A.: *Experientia*, **36**, 1025-1028 (1980).

Mikami, Y.; Takahashi, K.; Yazawa, K.; Hour-Young, C.; Arai, T.; Saito, N.; Kubo, A. J.: *Antibiot*, **41**, 734-740, (1988).

Arai, T.; Takahashi, K.; Ishiguro, K.; Yazawa, K. J.: *Antibiot*, **33**, 951-960 (1980).

Yazawa, K.; Takahashi, K.; Mikami, Y.; Arai, T.; Saito, N.; Kubo, A.: *J. Antibiot*, **39**, 1639-1650 (1986).

Arai, T.; Yazawa, K.; Takahashi, K.; Maeda, A.; Mikami, Y.: *Antimicrob, Agent Chemother*, **25**, 5-11 (1985).

Takahashi, K.; Yazawa, K.; Kishi, K.; Mikami, Y.; Arai, T.; Kubo, A.: *J. Antibiot*, **35**, 196-201 (1982).

Yazawa, K.; Asacka, T.; Takahashi, K.; Mikami, Y.; Arai, T.: *J. Antibiot*, **35**, 915-917 (1982).

Frincke, J. M.; Faulkner, D. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 265-269 (1982).

He, H. Y.; Faulkner, D. J., *J. Org. Chem.* **54**, 5822-5824, (1989).

Kubo, A.; Saito, N.; Kitahara, Y.; Takahashi, K.; Tazawa, K.; Arai, T. *Chem Pharm, Bull*, **35**, 440-442 (1987).

Trowitzsch-Kienast, W.; Irschik, H.; Reichenback, H.; Wray, V.; Höfle, G.: *Liebigs Ann. Chem*, 475-481 (1988).

Dceda, Y.; Idemoto, H.; Hirayama, F.; Yamamoto, K.; Iwao, K.; Asano, T.; Munakata, T. J.: *Antibiot*, **35**, 1279-1283 (1983).

Asacka, T.; Yazawa, K.; Mikami, Y. Arai, T.; Takahashi, K.: *J. Antibiot*, **35**, 1708-1710 (1982).

Lown, J. W.; Hanstock, C. C.; Joshua, A. V.; Arai, T.; Takahashi, K.: *J. Antibiot*, **36**, 1184-1194 (1983).

Munakata és munkatársai: 4 400 752 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (1984).

Y, Ikeda és munkatársai: *The Journal of Antibiotics*, **XXXVI**, 10. szám, 1284, (1983).

R. Cooper, S. Unger, *The Journal of Antibiotics*, **XXXVIII**, 1. szám, (1985).

Corey és munkatársai, 5 721 362 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (1998).

Corey és munkatársai: *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 9202-92034, (1996).

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **96**, 3496-3501 (1999).



Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (XVIIb) általános képletű vegyület vagy olyan származékai, ahol a (XVIIb) általános képletű vegyület R^5 csoportjában lévő -OH acil derivatizált és/vagy a (VI) képletű csoportban lévő -NH₂ acil derivatizált, előállítására, ahol a képletben

R^4 jelentése aminometilénecsoport, védett aminometilénecsoport, acil derivatizált aminometilénecsoport, hidroximetilénecsoport, védett hidroximetilénecsoport vagy acil derivatizált hidroximetilénecsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom,
vagy

R^1 és R^2 együtt (IV), (V), (VI) vagy (VII) képletű csoportot alkot;

R^6 jelentése -H vagy -OH,

R^7 jelentése -OCH₃ és R^8 jelentése -OH vagy R^7 és R^8 együtt -O-CH₂-O- csoportot alkot,

R^{12} jelentése -H, -CH₃ vagy -CH₂CH₃;

R^{14a} és R^{14b} jelentése egyaránt -H, vagy ezek közül az egyik -H és a másik -OH, -OCH₃, vagy -OCH₂CH₃, vagy R^{14a} és R^{14b} együtt ketocsoportot alkot, és

R^{15} jelentése -H vagy -OH;

R^{18} jelentése -H vagy -OH;

R^{21} jelentése -H, -OH vagy -CN;

(XVIIb) képletű 21-cianovegyületből kiindulva, ahol a képletben

R^1 jelentése amidometilénecsoport vagy aciloximetilénecsoport,

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül -H, -OH vagy -OCOCH₂OH csoport, vagy R^5 és R^6 jelentése egyaránt ketocsoport, és az A gyűrű p-benzokinon gyűrű;

R^{12} jelentése -H, -CH₃ vagy -CH₂CH₃;

R^{14a} és R^{14b} jelentése egyaránt -H, vagy a kettő közül az egyik jelentése -H és a másik jelentése -OH, -OCH₃ vagy -OCH₂CH₃; vagy R^{14a} és R^{14b} együtt ketocsoportot alkot; és

R^{15} és R^{18} jelentése egymástól függetlenül -H, -OH vagy R^5 és R^6 egyaránt ketocsoportot alkotnak, és az E gyűrű p-benzokinon-gyűrű;

azzal a megszorítással, hogy az A vagy E gyűrű közül legalább az egyik jelentése p-benzokinon-gyűrű;

ahol az eljárás reakciói igény szerint tartalmazzák az alábbi lépéseket:

- a) az E gyűrűhöz egy kinonrendszert fenolrendszerre alakítunk;
- b) az A gyűrűhöz egy kinonrendszert fenolrendszerre alakítunk;

- c) az A gyűrűhöz a fenolrendszert metiléndioxifanol gyűrűvé alakítjuk;
- d) a B gyűrű 1- és 4-helyzetén keresztül (IV), (V), (VI) vagy (VII) képletű áthidaló spiro gyűrű rendszert alakítunk ki;
- e) acilezünk;
- f) az R¹² helyén -CH₃ csoportot tartalmazó vegyületet olyan vegyületté alakítunk, ahol R¹² jelentése -H vagy -CH₂CH₃; és
- g) a 21-ciano szubsztituenszt -H vagy -OH szubsztituenssé alakítjuk; a kivánt (XVIIIb) képletű vegyület előállításához.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, ahol az a) lépésben az E gyűrűhöz egy kinonrendszernek fenolrendszerré történő átalakításához redukciót végzünk hidrogén és palládium-szén katalizátor alkalmazásával.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, ahol a b) lépésben az A gyűrűhöz egy kinonrendszernek fenolrendszerré történő átalakításához redukciót végzünk hidrogén és palládium-szén katalizátor alkalmazásával.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, amely legalább a b), c), e) és g) lépéseket tartalmazza.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol R³ és R⁴ együtt (IV), (V), (VI) vagy (VII) képletű csoportot alkot, és a d) lépésben a B gyűrű 1- és 4-helyzetén keresztül áthidaló spiro gyűrű rendszer kialakításához az 1-helyzetbe áthidaló reagenssel egy szubsztituenszt viszünk be, a 4-helyzetben exendo kinonmetidet alakítunk ki és a metidet az 1-helyzet szubsztituensséval reagáltatjuk az áthidaló spiro gyűrű rendszer kialakításához.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, ahol az áthidaló reagens (XIX) általános képletű vegyület, ahol Fu jelentése védett funkciós csoport, Prot³ jelentése védőcsoport és a pontozott vonal adott esetben jelenlévő kettőskötést jelez.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, ahol Fu jelentése -NHProt^{4a} vagy -OProt^{4b} csoport, ahol Prot^{4a} jelentése aminvédőcsoport, és Prot^{4b} jelentése hidroxilvédőcsoport.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, ahol az áthidaló reagens Int-29 vagy Int-37.

9. Az 5-8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol a metidin kialakítása tartalmazza azt a lépést, hogy az A és B gyűrűk kapcsolódásánál a 10-helyzetbe hidroxilcsoportot viszünk be (XX) képletű szer-

kezeti részlet kialakításához, ahol R" jelentése a kívánt (IV), (V), (VI) vagy (VII) képletű csoport kialakításához megválasztott.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, ahol az A és B gyűrűk kapcsolódásánál a hidroxilcsoportnak a 10-helyzetbe történő bevitelével (XXI) képletű szerkezeti részletet kapunk, ahol az R" csoport jelentése a 9. igénypontban megadott.

11. A 9. vagy 10. igénypont szerinti eljárás, ahol az R" csoport jelentése $-\text{CHF}_u-\text{CH}_2-\text{SProt}^3$, ahol Fu jelentése védett funkciós csoport, Prot³ jelentése tiolvédőcsoport.

12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol a (XVIIb) képletű 21-ciano vegyület előállításához 21-ciano csoportot viszünk be saframycin A, saframycin B, saframycin C, saframycin G, saframycin H, saframycin S, saframycin Y₃, saframycin Y₂₁, saframycin Ad₁, saframycin Yd₂, saframycin AH₂, saframycin AH₂Ac, saframycin AH₁, saframycin AH₂Ac, saframycin AR₃, renieramicin A, renieramicin B, renieramicin C, renieramicin D, renieramicin E, renieramicin F, xestomicin, saframycin D, saframycin F, saframycin Mx-1, saframycin Mx-2, safracin A, safracin B vagy saframycin R vegyületbe.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, ahol a (XVIIb) képletű 21-ciano vegyület cianosafracin B, (2) képletű vegyület.

14. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol a (XVIIb) képletű vegyületben R⁵ jelentése 1-4 szénatomos alkanoloxi-csoport.

15. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol a (XVIIb) képletű vegyületben R⁵ jelentése acetiloxics csoport.

16. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol R¹² jelentése $-\text{CH}_3$.

17. Az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol a (XVIIb) képletű vegyületben R^{14a} és R^{14b} jelentése hidrogénatom.

18. Az 1-17. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol a (XVIIb) képletű vegyületben R¹⁵ jelentése hidrogénatom.

19. Az 1-18. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol a (XVIIb) képletű vegyületben R¹⁶ jelentése hidroxilcsoport.

20. Az 1-19. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol a (XVIIb) képletű vegyületben R²¹ jelentése $-\text{OH}$ vagy $-\text{CN}$.

21. Az 1-20. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol a (XVIIb) képletű vegyületben R^7 és R^8 jelentése együtt $-O-CH_2-O-$ csoport.

22. Az 1-21. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol a (XVIIb) képletű vegyületben R^1 és R^2 jelentése együtt (IV), (V), (VI) vagy (VII) képletű csoport.

23. Az 1-4., 12-21. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol a (XVIIb) képletű vegyületben R^3 jelentése adott esetben védett vagy acil derivatizált aminometilénecsoport vagy adott esetben védett vagy acil derivatizált hidroximetilénecsoport; és R^2 jelentése hidrogénatom.

24. A 23. igénypont szerinti eljárás, ahol a (XVIIb) képletű vegyületben R^4 jelentése $-CH_2-NH_2$ vagy $-CH_2-NH-aa$ csoport, ahol aa jelentése acilaminosav csoport.

25. A 24. igénypont szerinti eljárás, ahol a (XVIIb) képletű vegyület az R^4 csoport N-acil-származéka, ha $-CH_2-NH_2$ vagy $-CH_2-NH-aa$ csoport.

26. A 25. igénypont szerinti eljárás, ahol a (XVIIb) képletű vegyületben R^5 jelentése N-acil-származék, ahol az acilcsoport jelentése $-CO-R^6$ képletű csoport, ahol R^6 jelentése alkilcsoport, alkoxycsoport, alkenilcsoport, aralkilcsoport, arilalkenilcsoport, aminosav-acilcsoport vagy heterociklusos csoport; amelyek egyenként adott esetben szubsztituáltak halogénatom, cianocsoport, nitrocsoport, karboxialkilcsoport, alkoxycsoport, arilcsoport, ariloxycsoport, heterociklusos csoport, heterocikliloxycsoport, alkilcsoport, aminocsoport vagy szubsztituált aminocsoport szubsztituenssel; vagy az acilcsoport jelentése aa.

27. A 24., 25. vagy 26. igénypont szerinti eljárás, ahol egy vagy több aa csoport van jelen, és jelentése alanilcsoport, arginilcsoport, aszpartilcsoport, aszparagilcsoport, cisztilcsoport, glutamilcsoport, glutaminilcsoport, glicilcsoport, hisztidilcsoport, hidroxipropilcsoport, izoleucilcsoport, leucilcsoport, lizilcsoport, metionilcsoport, fenilalanilcsoport, prozilcsoport, szerilcsoport, treonilcsoport, tirozilcsoport, triptofilcsoport, tirozilcsoport vagy valilcsoport.

28. Az 1-27. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol bármely reakcióban egy vagy több szubsztituens csoport védőcsoporttal van védve.

29. Eljárás (XXIIB) képletű vegyület előállítására, ahol a képletben

R^1 jelentése $-CH_2NH_2$ vagy $-CH_2OH$, vagy ilyen csoportok védett vagy acil derivatizált származéka;

R^4 jelentése hidrogénatom,

vagy

R^1 és R^4 együtt (IV), (V), (VI) vagy (VII) képletű csoportot alkot;

R^5 jelentése $-OH$ vagy ilyen csoport védett vagy acil derivatizált származéka,

R^{12} jelentése $-H$, $-CH_3$ vagy $-CH_2CH_3$,

R^{14a} és R^{14b} jelentése egyaránt $-H$, vagy ezek közül az egyik $-H$ és a másik $-OH$ vagy ennek védett vagy acil derivatizált származéka, $-OCH_3$, vagy $-OCH_2CH_3$, vagy R^{14a} és R^{14b} együtt ketocsoportot alkot, és

R^{13} jelentése $-H$ vagy $-OH$ vagy ennek védett vagy acil derivatizált származéka;

R^{16} jelentése $-OH$ vagy ennek védett vagy acil derivatizált származéka; és

R^{21} jelentése $-H$, $-OH$ vagy $-CN$;

(XVIIb) képletű 21-cianovegyületből kiindulva, ahol a képletben

R^1 jelentése amidometilénecsoport vagy aciloximetilénecsoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül $-H$, $-OH$ vagy $-OCOCH_2OH$ csoport, vagy R^2 és R^3 jelentése egyaránt ketocsoport, és az A gyűrű p-benzokinon gyűrű;

R^{12} jelentése $-H$, $-CH_3$ vagy $-CH_2CH_3$;

R^{14a} és R^{14b} jelentése egyaránt $-H$, vagy a kettő közül az egyik jelentése $-H$ és a másik jelentése $-OH$, $-OCH_3$ vagy $-OCH_2CH_3$; vagy R^{14a} és R^{14b} együtt ketocsoportot alkot; és

R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül $-H$, $-OH$ vagy R^5 és R^6 egyaránt ketocsoportot alkotnak, és az E gyűrű p-benzokinon-gyűrű;

azzal a megszorítással, hogy az A vagy E gyűrű közül legalább az egyik jelentése p-benzokinon-gyűrű;

ahol az eljárás reakciói igény szerint tartalmazzák az alábbi lépéseket:

- az E gyűrűhöz egy kinonrendszert fenolrendszerre alakítunk;
- az A gyűrűhöz egy kinonrendszert fenolrendszerre alakítunk;
- az A gyűrűhöz a fenolrendszert metiléndiozifenol gyűrűvé alakítjuk;
- a B gyűrű 1- és 4-helyzetén keresztül (IV), (V), (VI) vagy (VII) képletű áthidaló spiro gyűrű rendszert alakítunk ki;
- acilezünk;

f) az R^{12} helyén $-CH_3$ csoportot tartalmazó vegyületet olyan vegyületté alakítunk, ahol R^{12} jelentése $-H$ vagy $-CH_2CH_3$; és

g) a 21-ciano szubsztituenset $-H$ vagy $-OH$ szubsztituenssé alakítjuk; a kivánt (XXIIb) képletű vegyület előállításához.

30. A 29. igénypont szerinti eljárás, ahol a (XXIIb) képletben R^9 jelentése OH , R^{13a} és R^{13b} jelentése H , R^{13} jelentése H és R^{18} jelentése OH .

31. A 29. igénypont szerinti eljárás, ahol a (XXIIb) képletű vegyület ekteinaszcidin 743 vagy ekteinaszcidin 770.

32. A 29. igénypont szerinti eljárás, ahol a (XXIIb) képletű vegyület ekteinaszcidin 743.

33. A 29. igénypont szerinti eljárás, ahol a termék (XXIII) képletű vegyület, ahol a képletben

R^1 jelentése acil derivatizált aminometilénecsoport;

R^2 jelentése acetiloxicsoport vagy más, legfeljebb 4 szénatomos aciloxicsoport,

R^{12} jelentése $-CH_3$; és

R^{21} jelentése hidroxilcsoport vagy cianocsoport.

34. A 33. igénypont szerinti eljárás, ahol R^1 jelentése hidrofób csoport.

35. A 34. igénypont szerinti eljárás, ahol R^1 jelentése $-CH_2NH-CO-R^6$ képletű csoport, ahol R^6 tartalmaz egy kevesebb mint 20 szénatomos egyenes láncot.

36. A 35. igénypont szerinti eljárás, ahol R^6 tartalmaz egy kevesebb mint 15 szénatomos egyenes láncot.

37. A 36. igénypont szerinti eljárás, ahol R^6 tartalmaz egy kevesebb mint 10 szénatomos egyenes láncot.

38. A 33-37. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol R^2 jelentése acetiloxicsoport.

39. A 33. igénypont szerinti eljárás, ahol a (XXIII) képletű vegyület (III) képletű ftalaszcidin.

40. A 24., 25. vagy 26. igénypont szerinti eljárás, ahol az jelentése alanilcsoport.

41. A 40. igénypont szerinti eljárás, ahol az alanilcsoport butoxikarbonilcsoporttal védve van.

42. Az 1-41. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, amely magában foglalja a B) reakcióvázlaton bemutatott lépést, ahol R^1 és R^{18} jelentése az 1. vagy 29. igénypontban megadott.

43. A 42. igénypont szerinti eljárás, ahol R^{18} jelentése védett OH csoport.

44. Az 1-43. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, amely magában foglalja a C) reakcióvázlaton bemutatott lépést, ahol R^1 és R^{18} jelentése az 1. vagy 29. igénypontban megadott.

45. Az 1-44. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, amely tartalmazza azt a lépést, hogy R^1 helyén aminometilén-csoportot tartalmazó vegyületet R^1 helyén hidroximetilén-csoportot tartalmazó vegyületté alakítunk.

46. (XXV) képletű vegyület, ahol R^1 jelentése adott esetben védett vagy acil derivatizált aminometilén-csoport; és R^{18} jelentése étercsoporttal védett OH csoport.

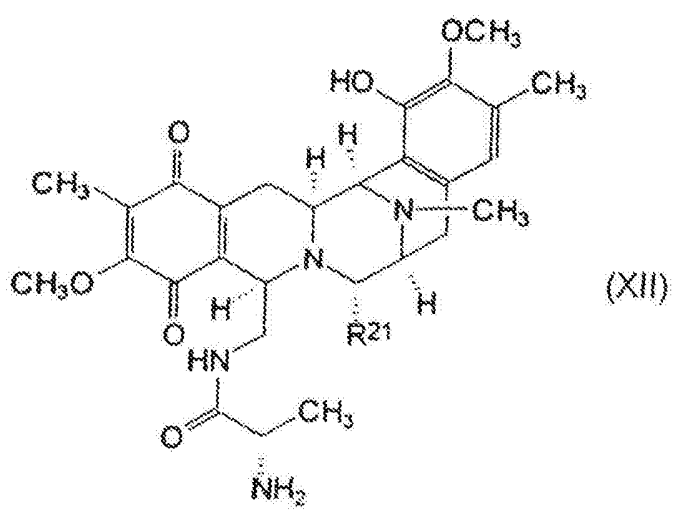
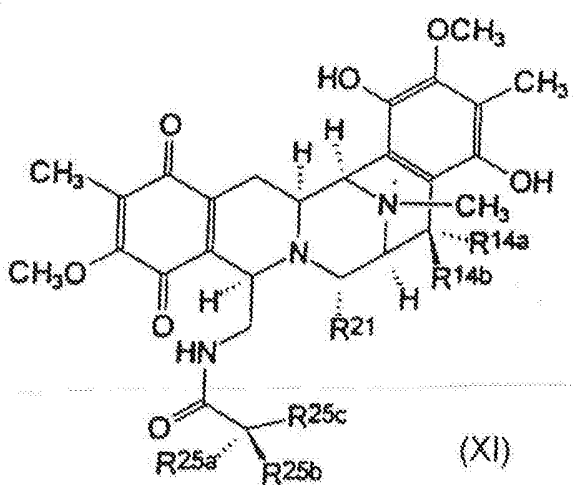
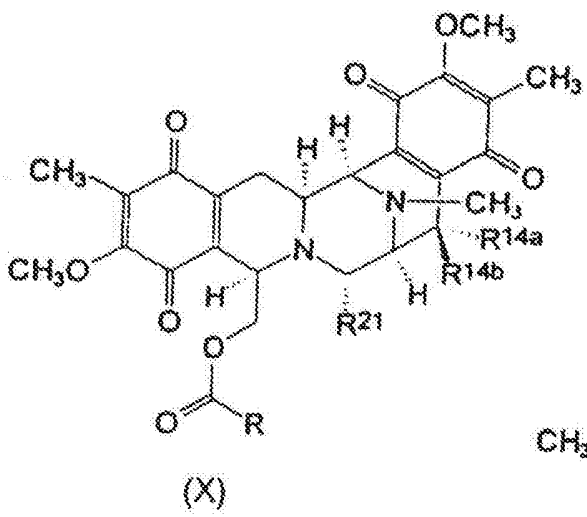
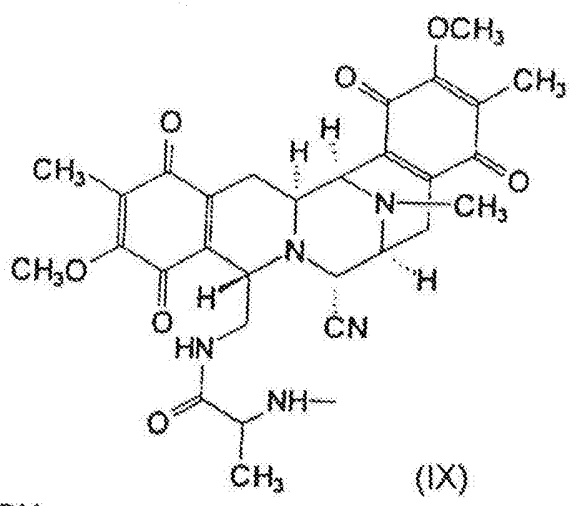
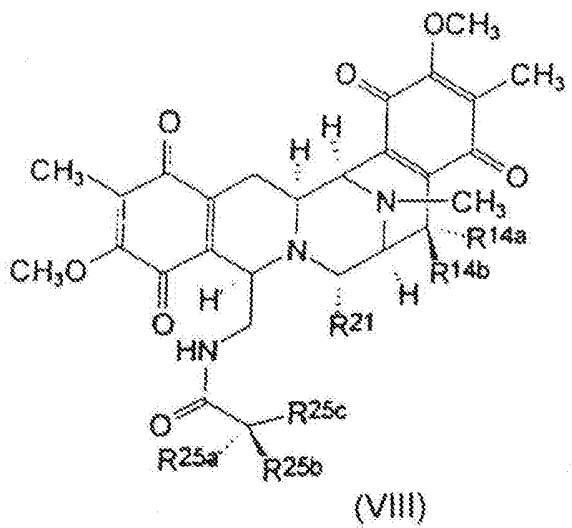
47. A 46. igénypont szerinti vegyület, amely (15) képletű vegyület.

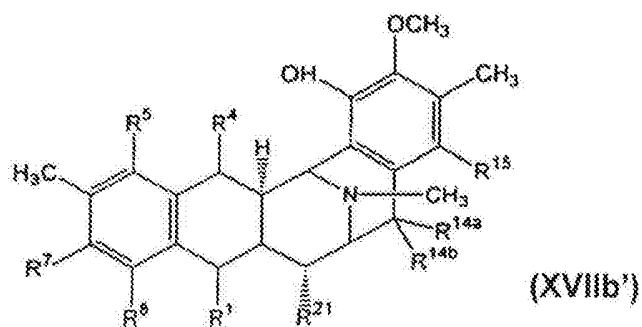
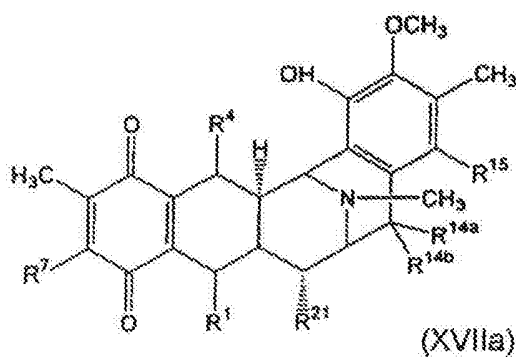
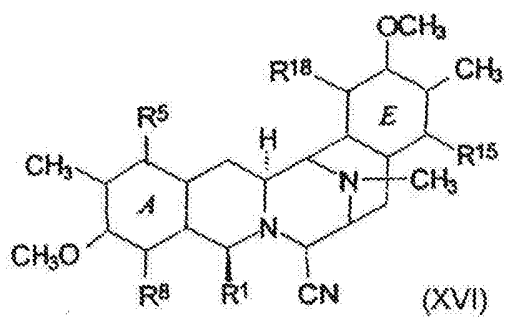
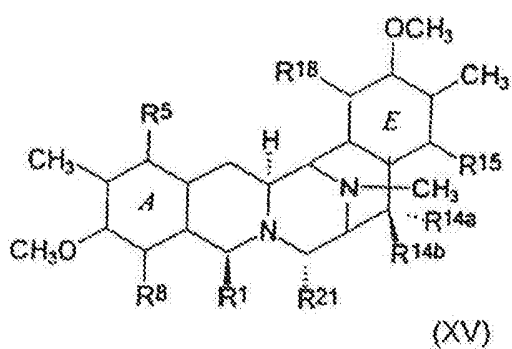
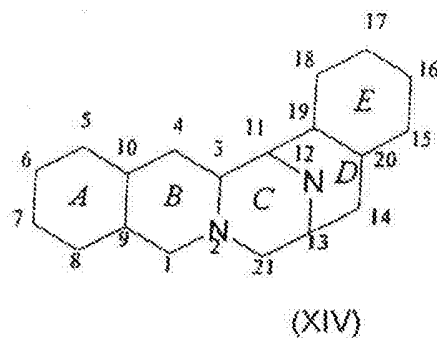
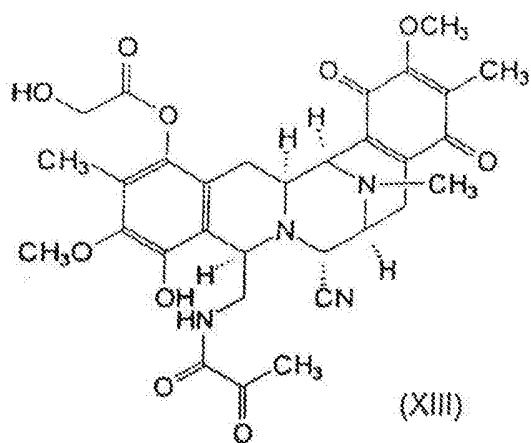
48. (XXVI) képletű vegyület, ahol R^1 jelentése adott esetben védett vagy acil derivatizált aminometilén-csoport; és R^{18} jelentése védett OH csoport.

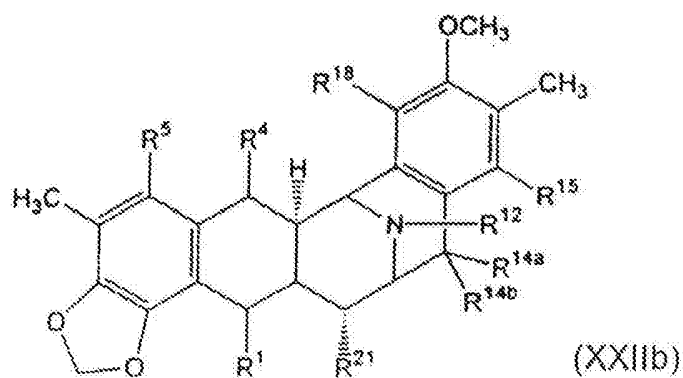
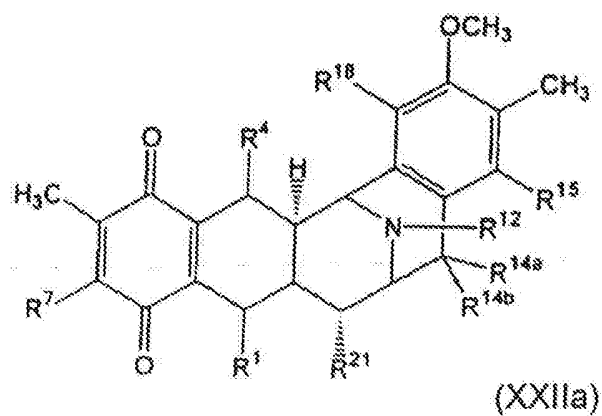
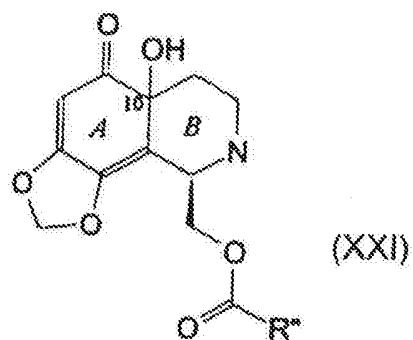
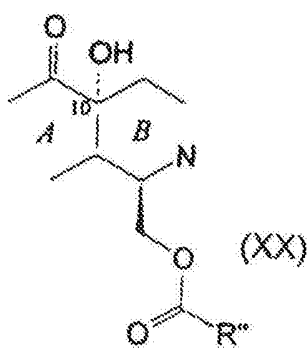
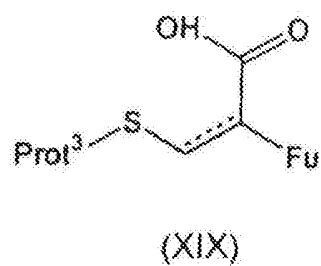
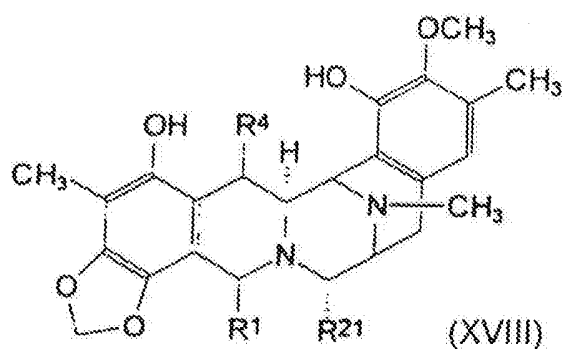
49. A 48. igénypont szerinti vegyület, amely (16) képletű vegyület.

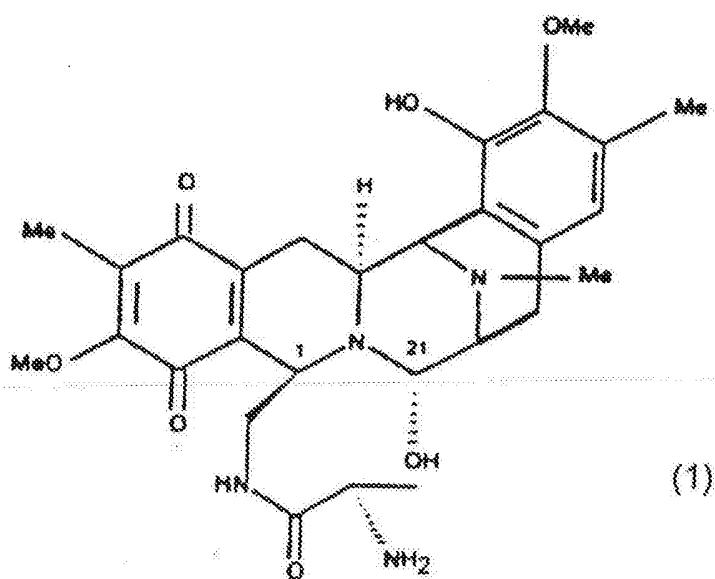
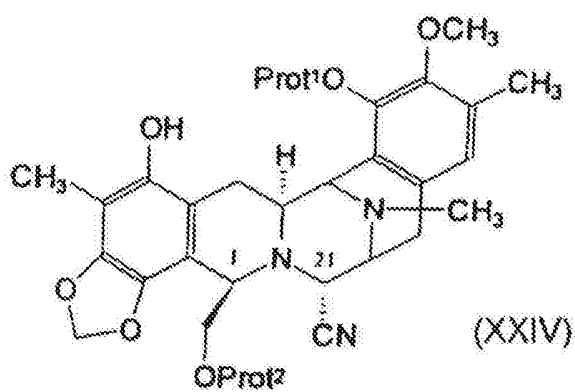
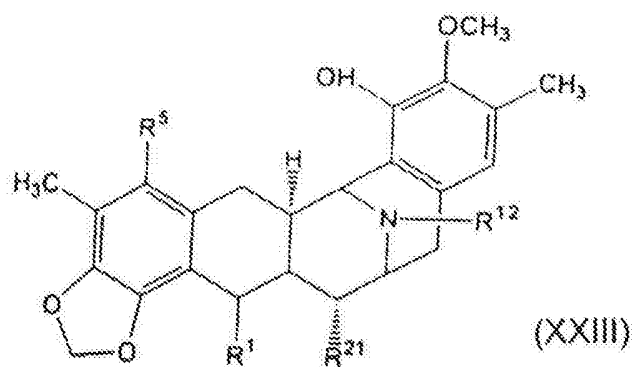
50. (XXVII) képletű vegyület, ahol R^1 jelentése adott esetben védett vagy acil derivatizált aminometilén-csoport; ahol az aminometilén-csoport védőcsoportja alkil-, alkenil-, alkilszililalkozilalkil-, alkozilalkil-, cianalkil-, alkojarilalkil-, cikloalkil-, nitroaril-, arilalkil- vagy hidroxiarilalkilcsoport; az acil-derivatizált aminometilén-csoportban az acilcsoport alkanoil-, halogénalkanoil-, alkenoil-, heterociklilacil-, arilaroil-, halogénaroil- vagy nitroaroilcsoport; vagy az acilcsoport aminosavból származó $-CO-R^2$ csoportot képez, vagy R^2 jelentése alkil-, alkozi-, alkenil-, arilalkenil-, aminosav acil- és heterociklilcsoport vagy az acil csoport jelentése aa; és R^{18} jelentése védett OH csoport.

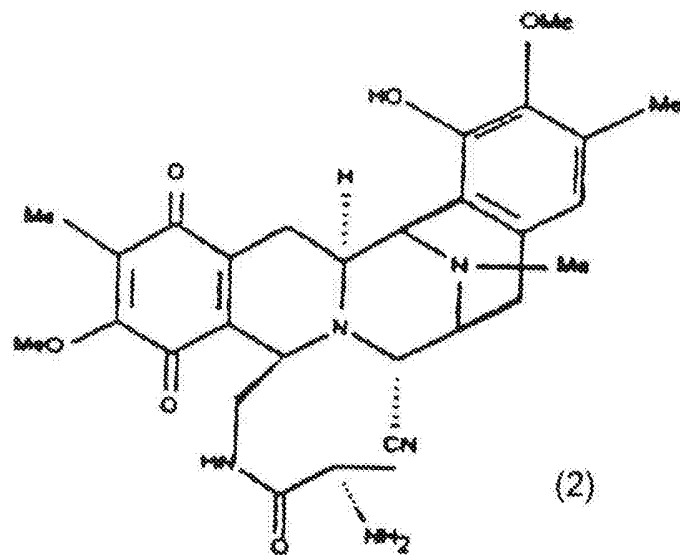
51. Az 50. igénypont szerinti vegyület, amely (17) képletű vegyület.



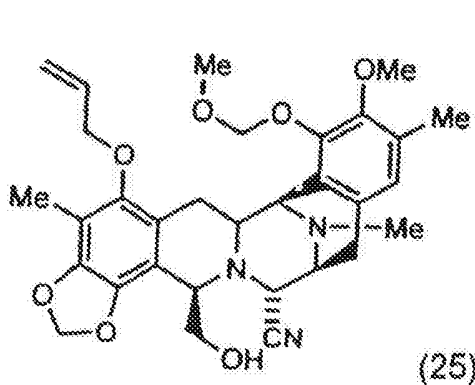




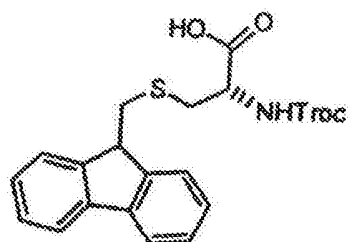




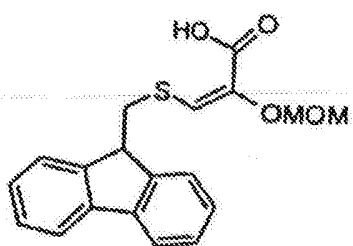
(2)



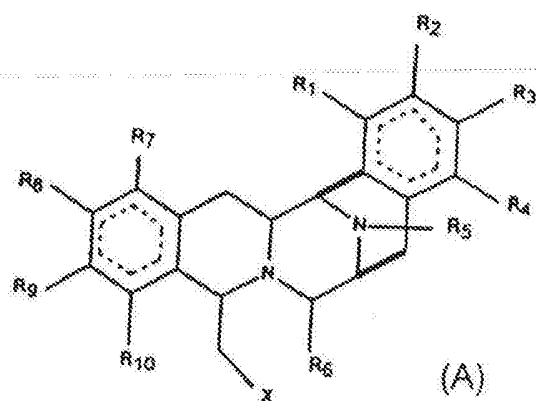
(25)



(29)

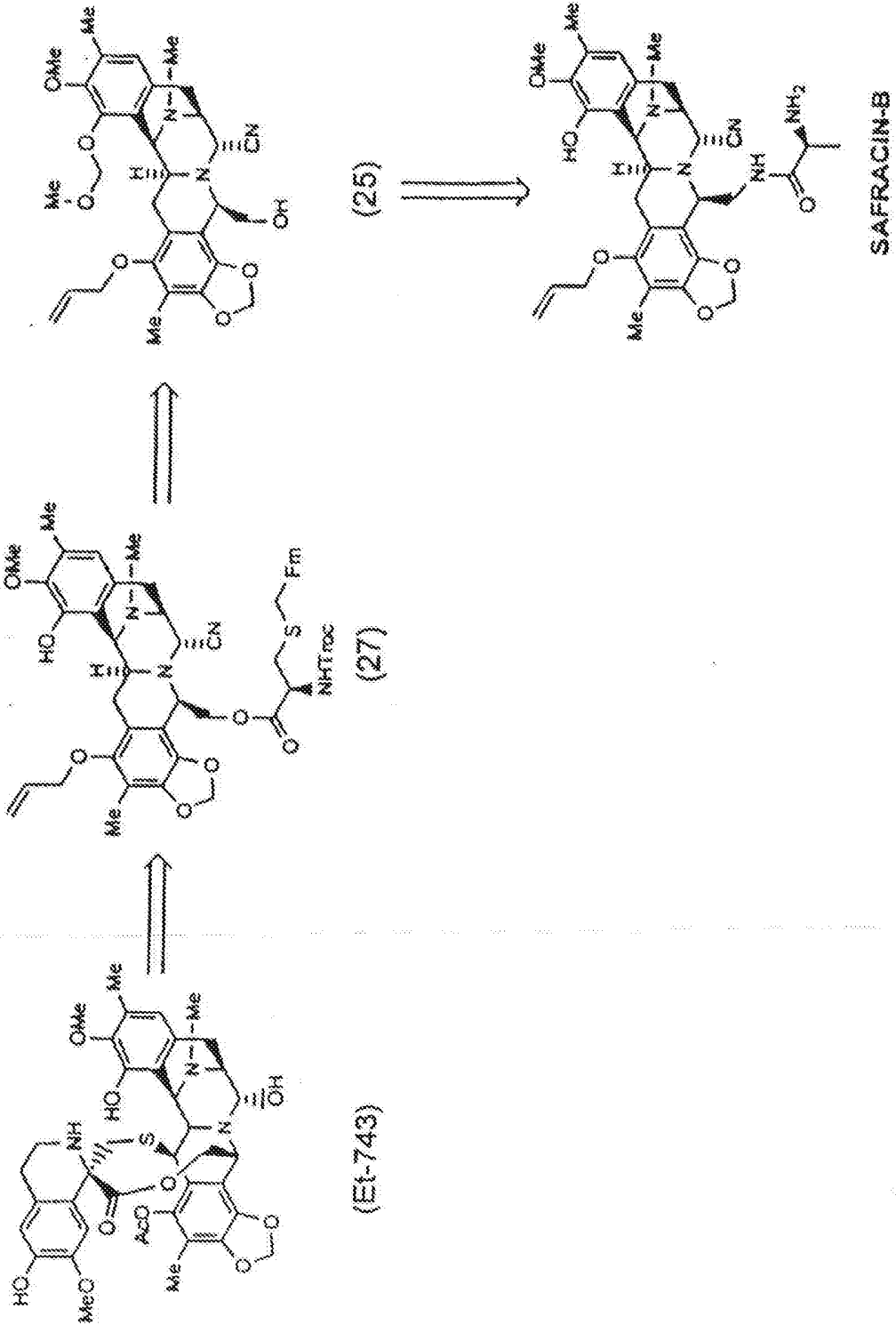


(37)

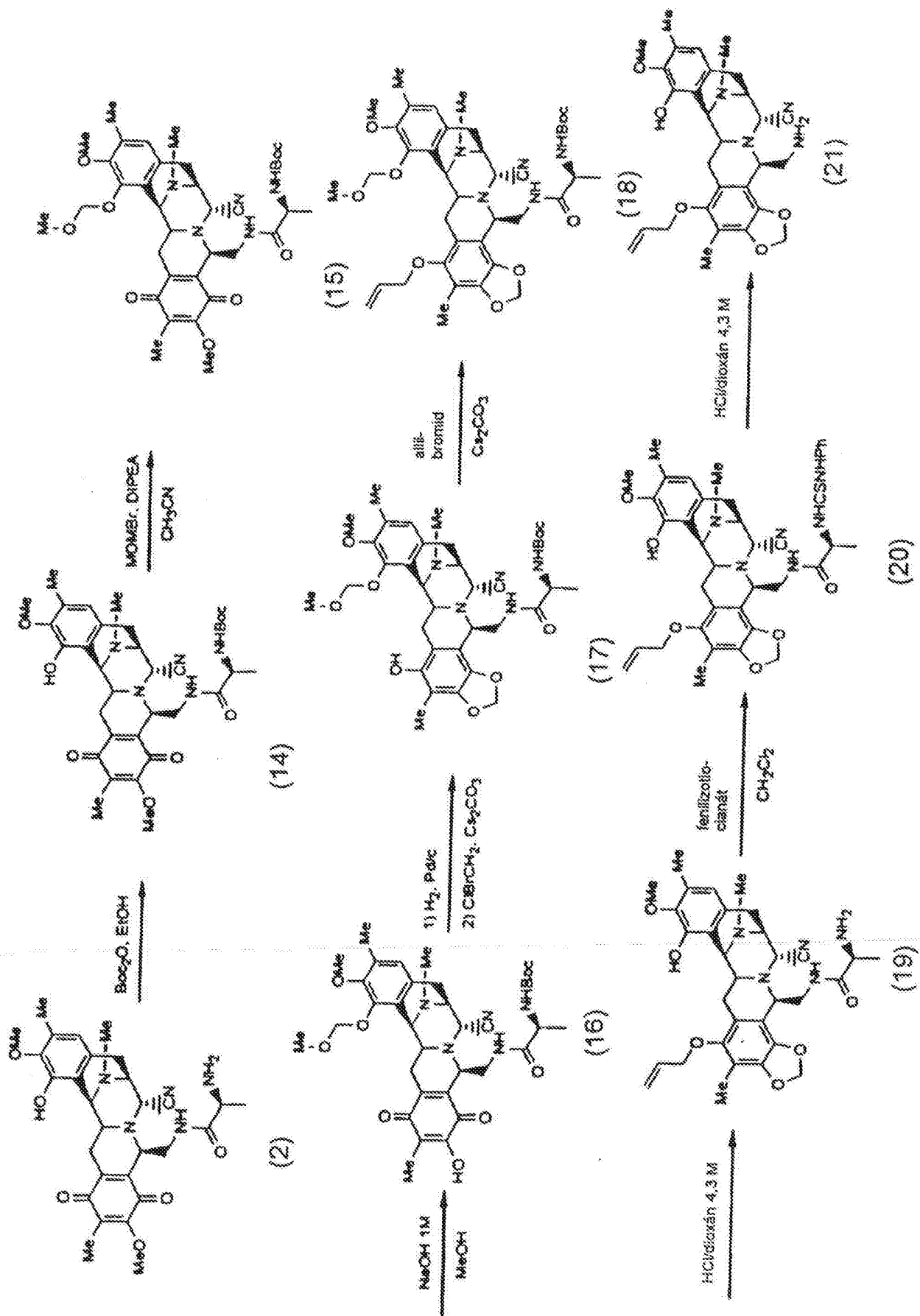


(A)

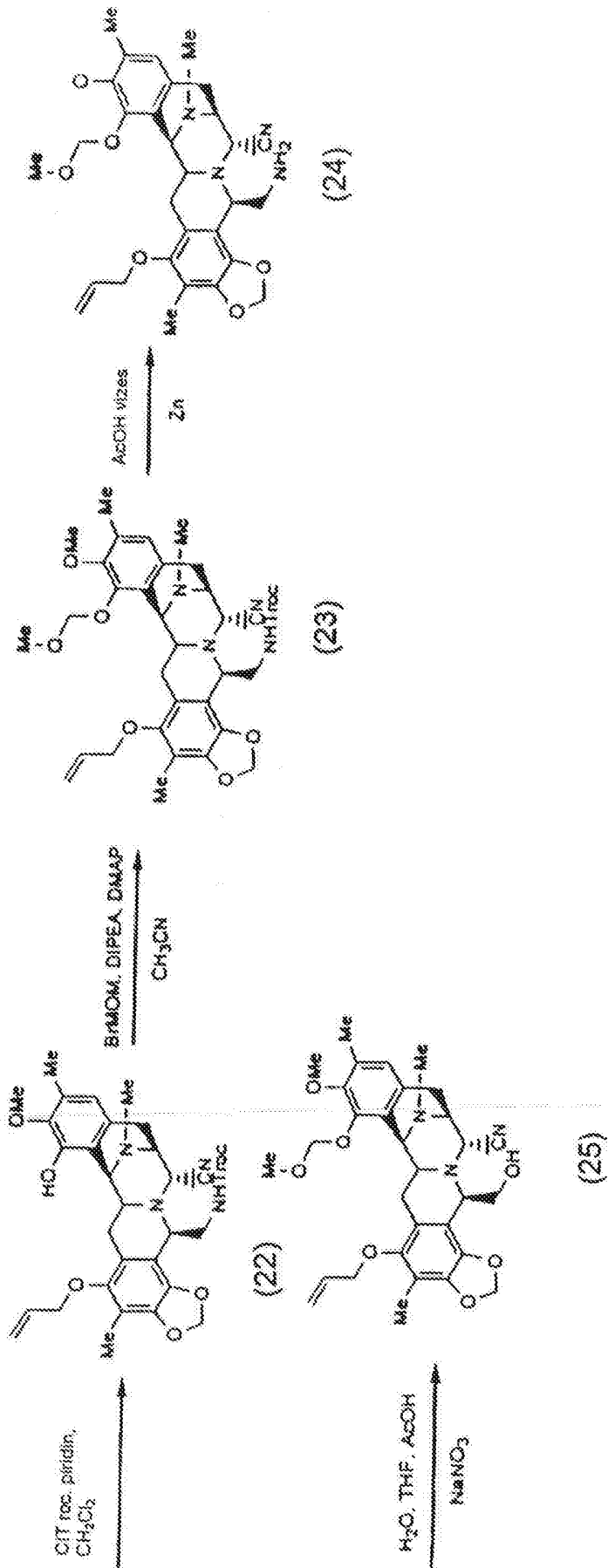
I. reakcióvázlat



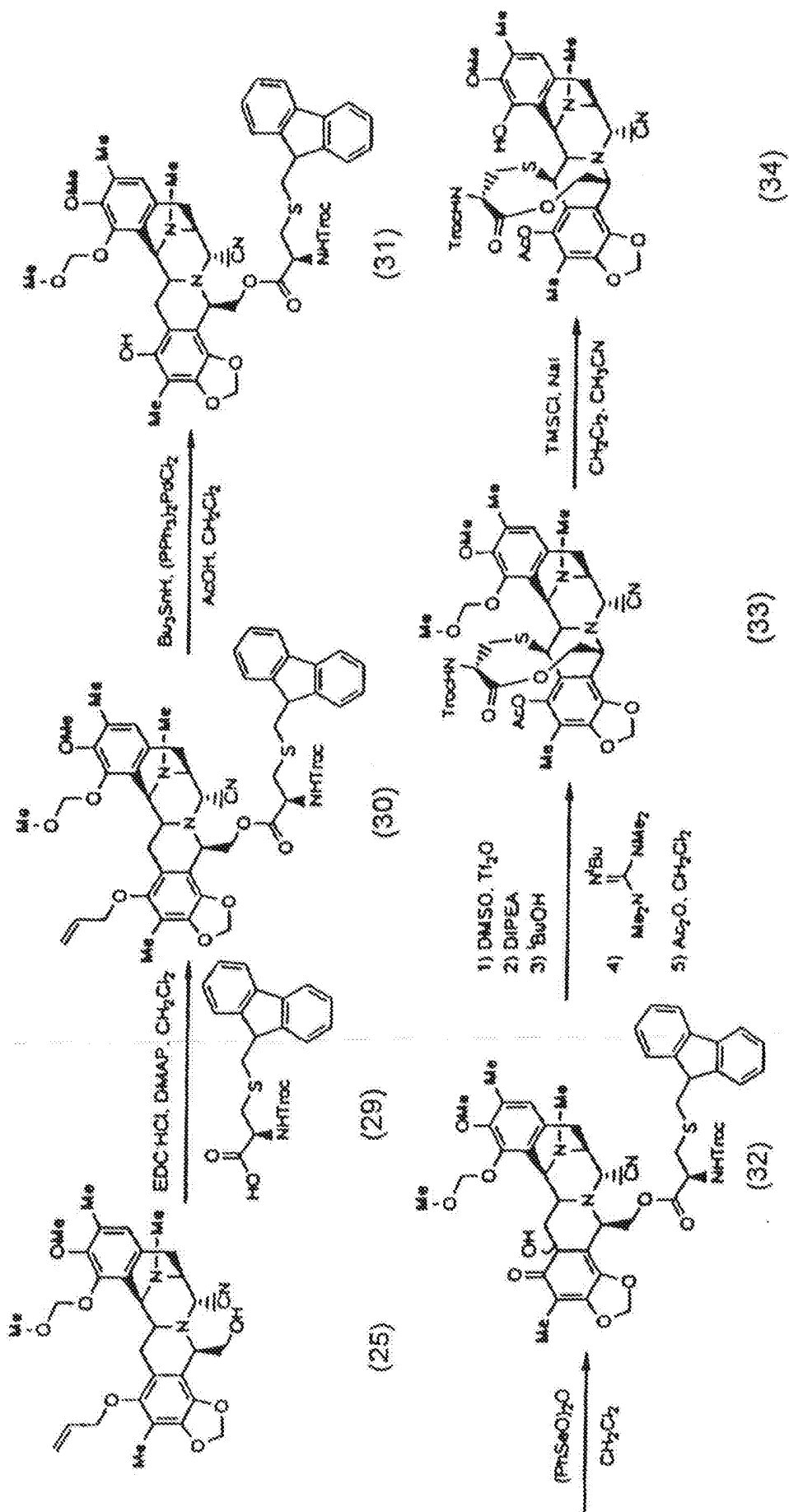
II. reakcióvázlat



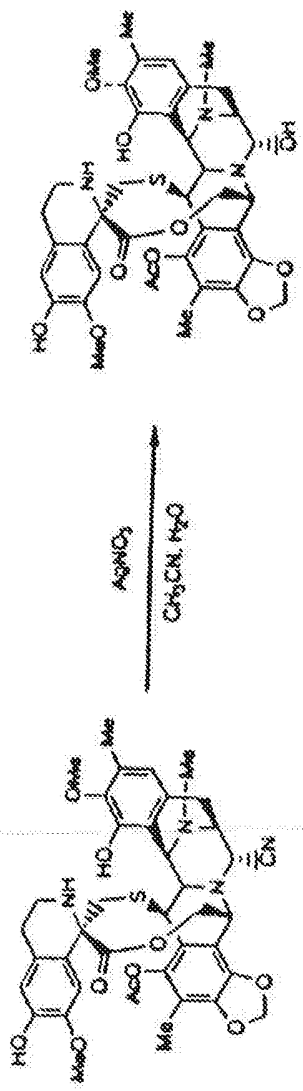
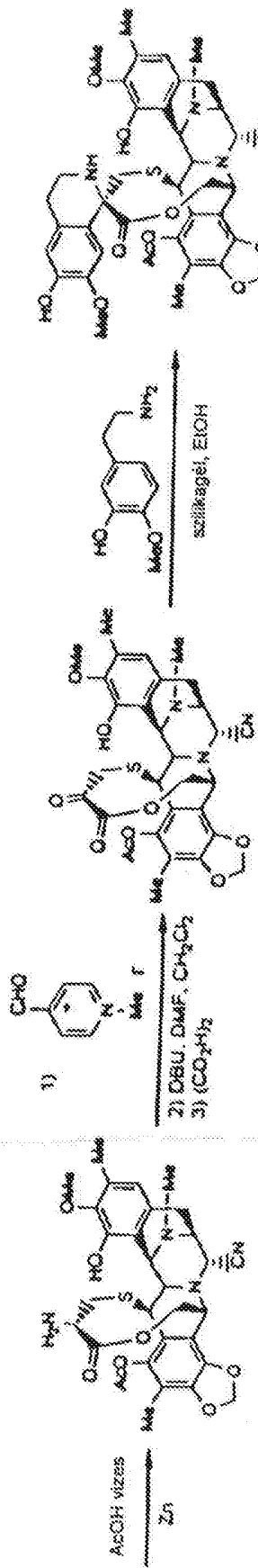
II. reakcióvázlat (folytatás)

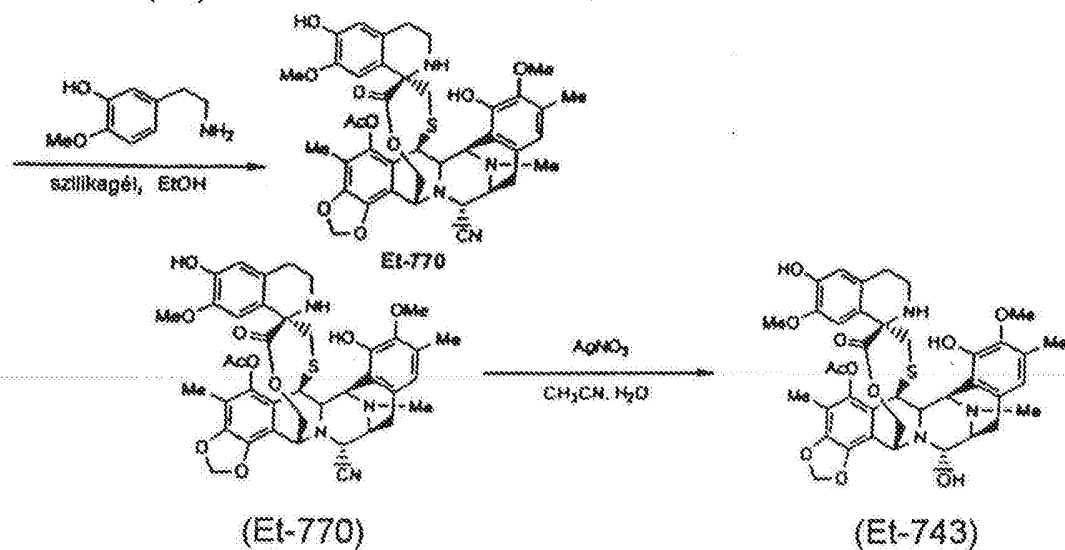
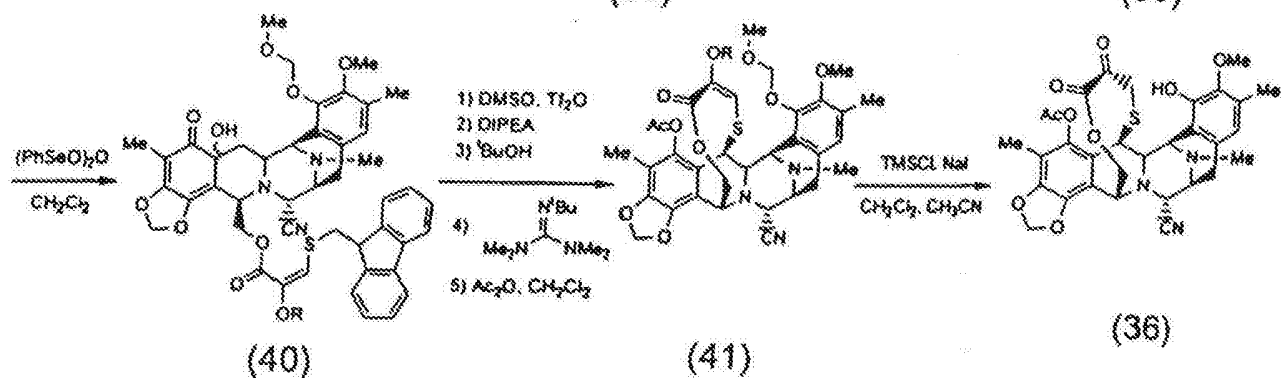
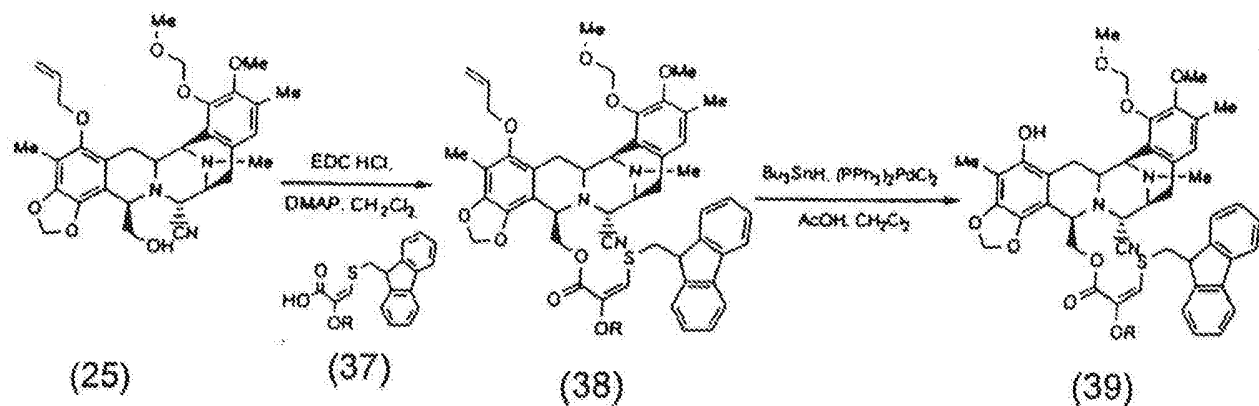


III. reakcióvázlat

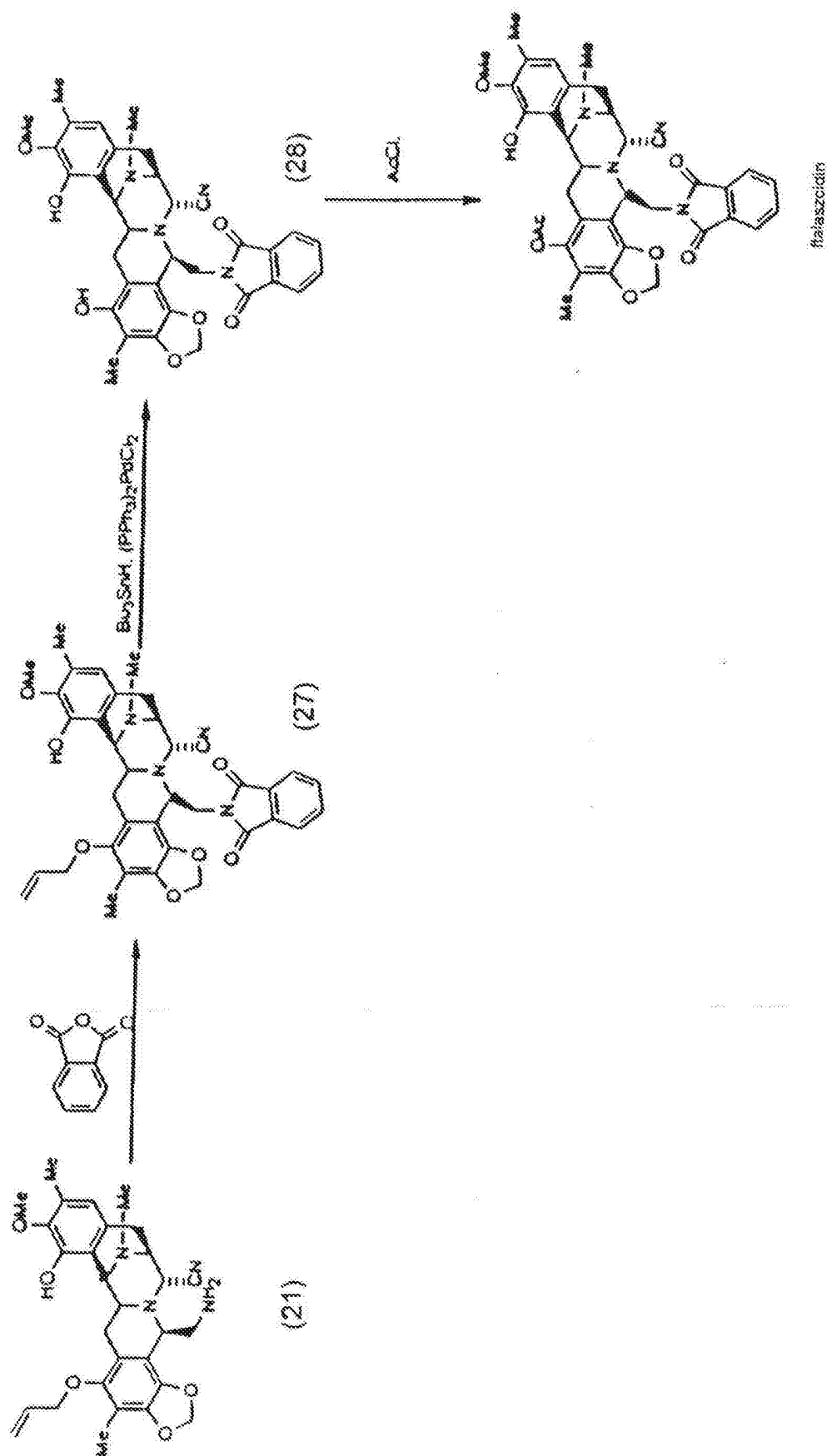


III. reakcióvázlat (folytatás)

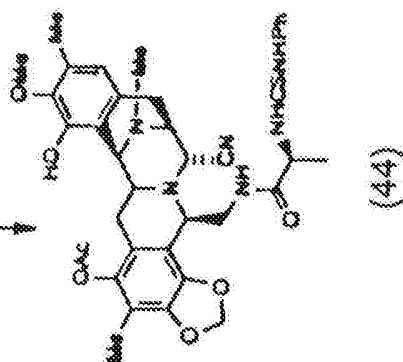
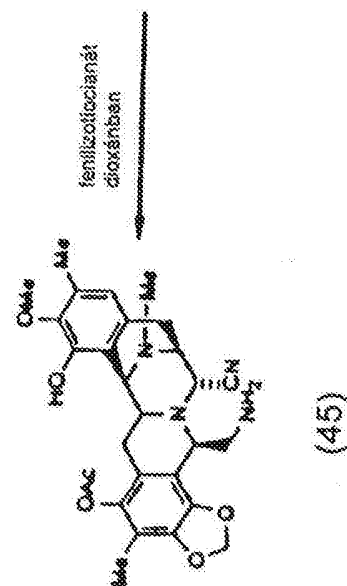
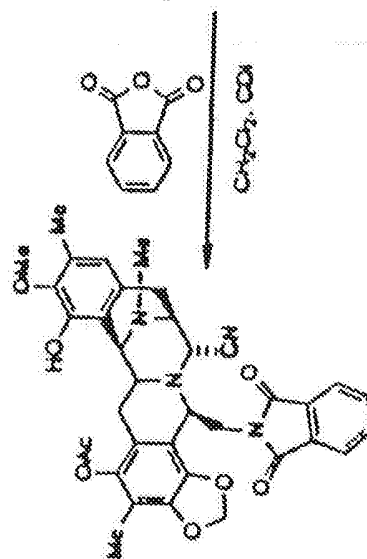
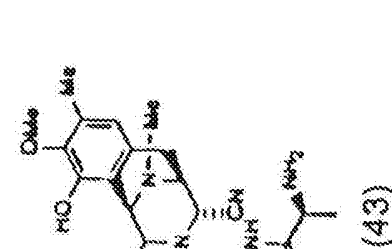
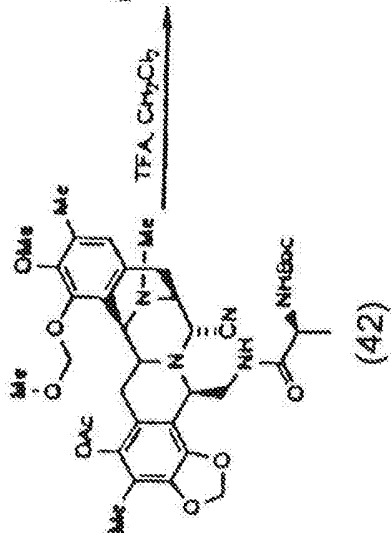
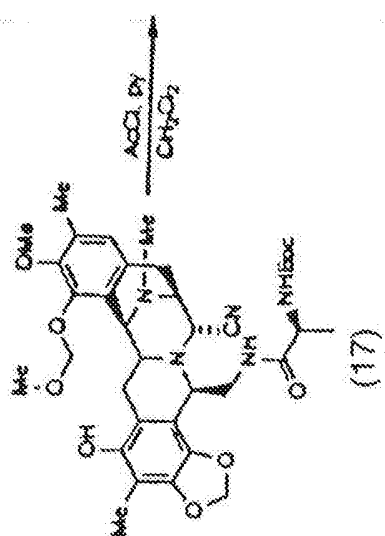




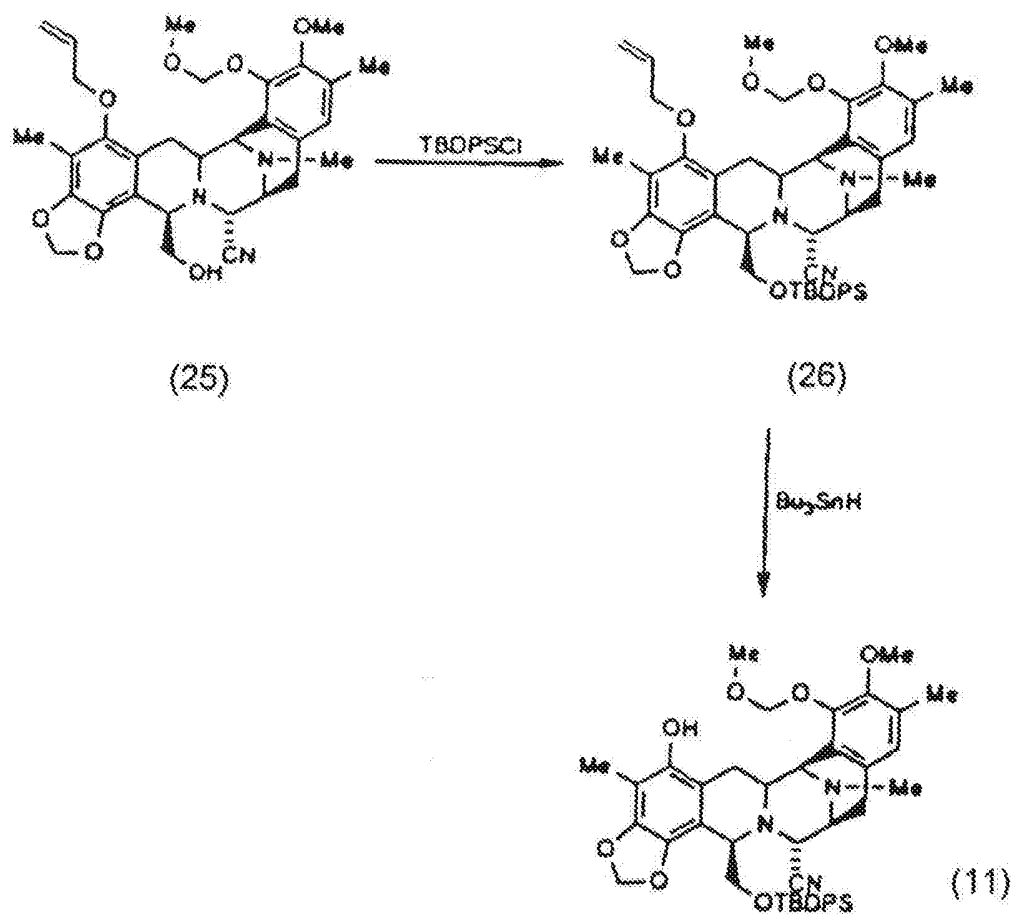
V. reakcióvázlat



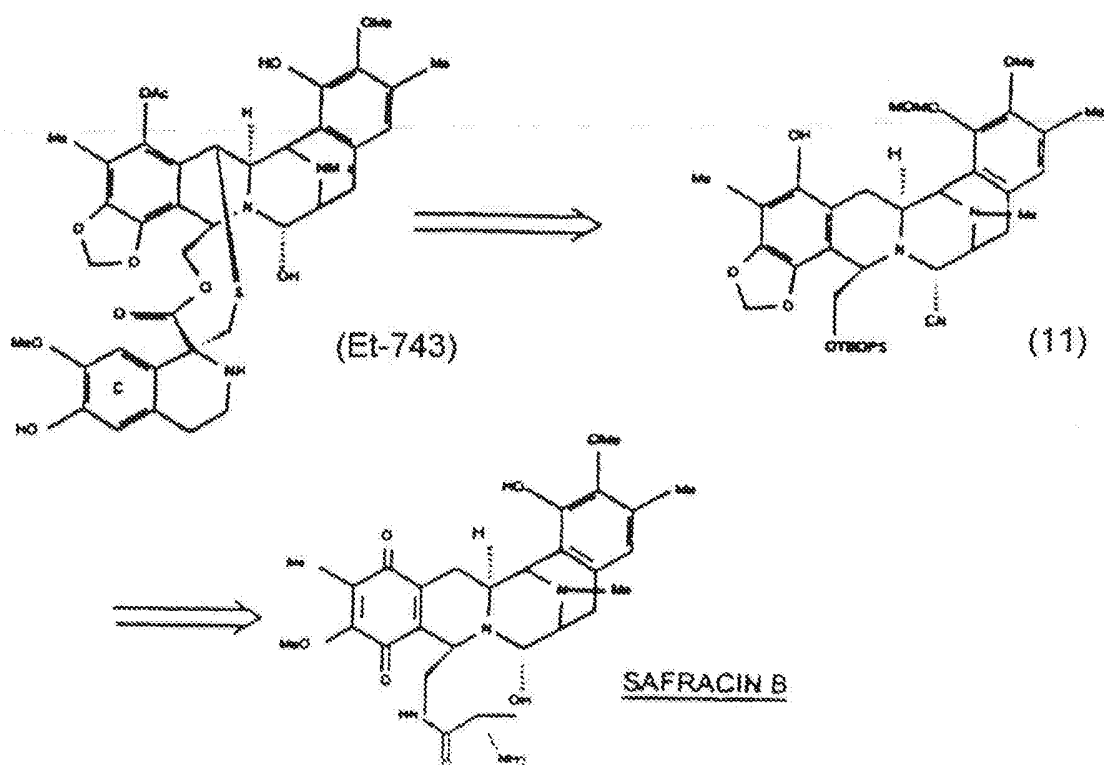
VI. reakcióvázlat



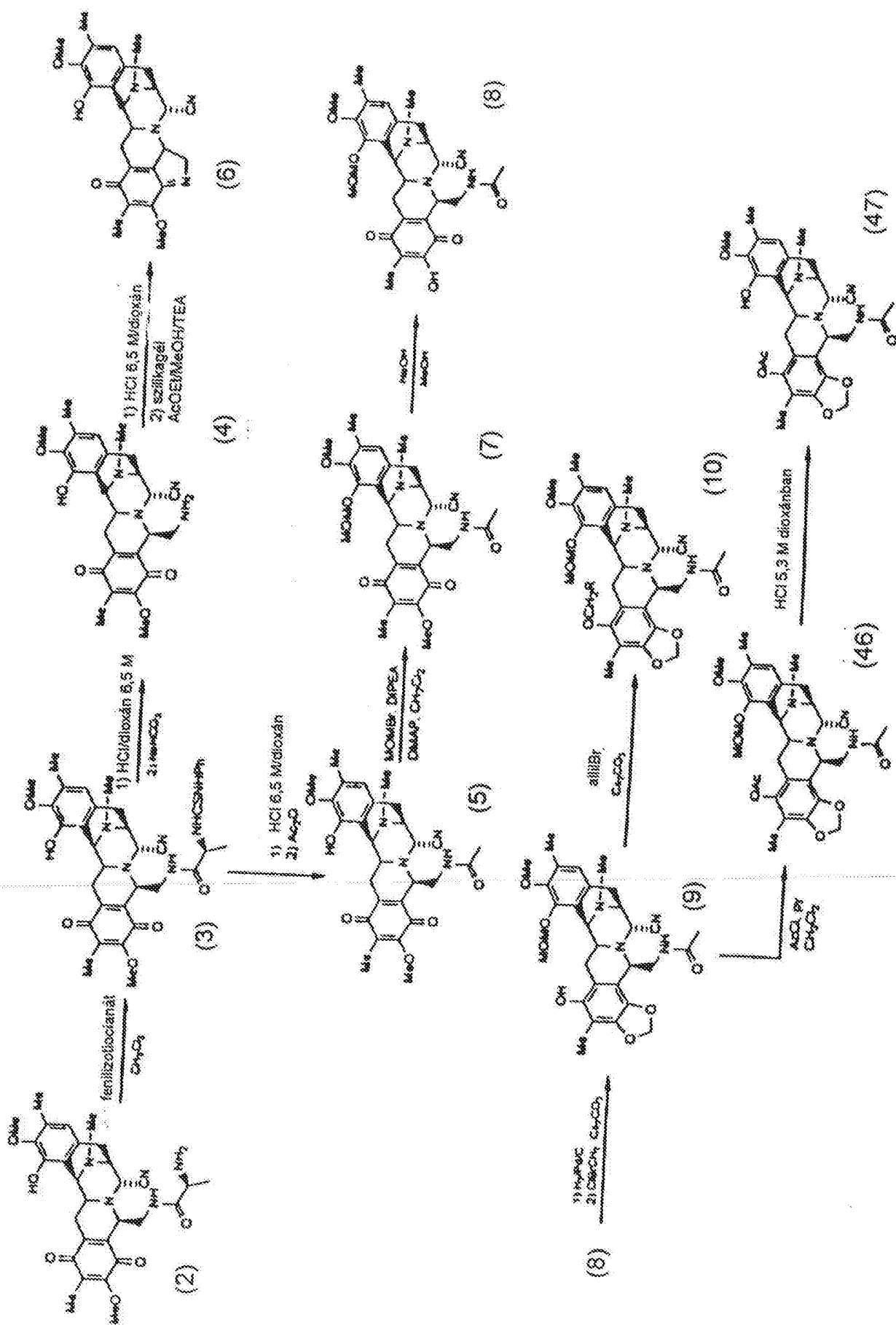
VII. reakcióvázlat



IB. reakcióvázlat

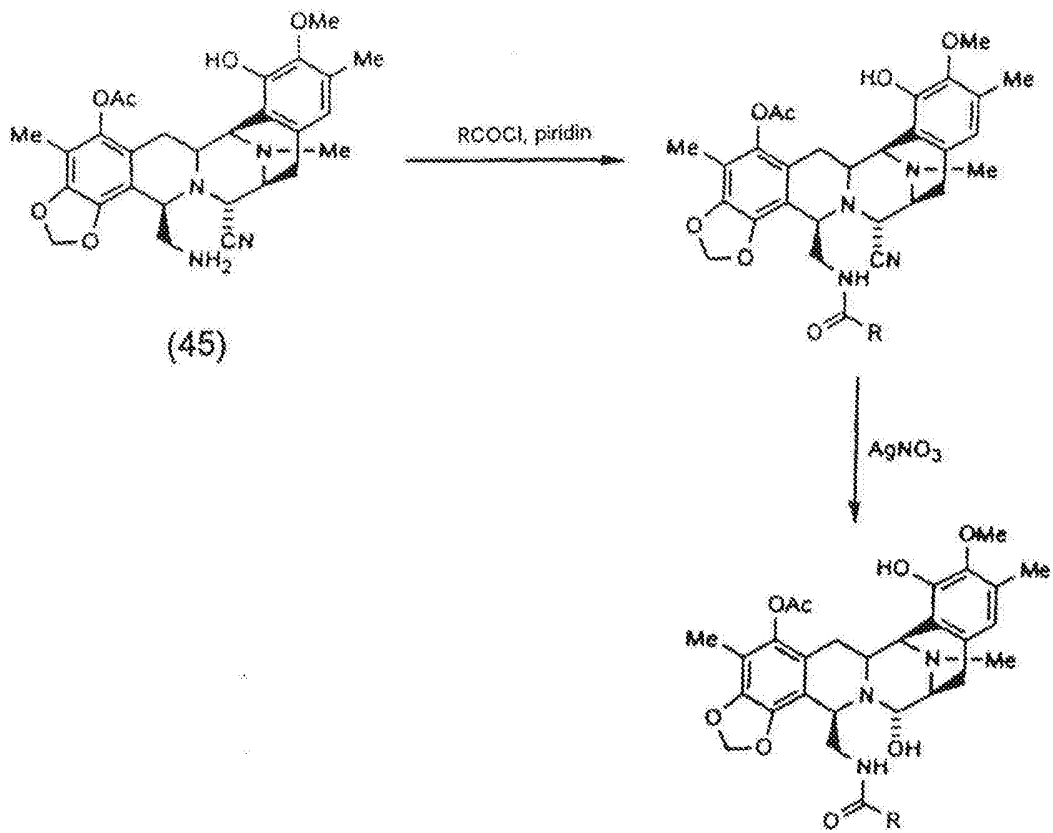


VIII. reakcióvázlat

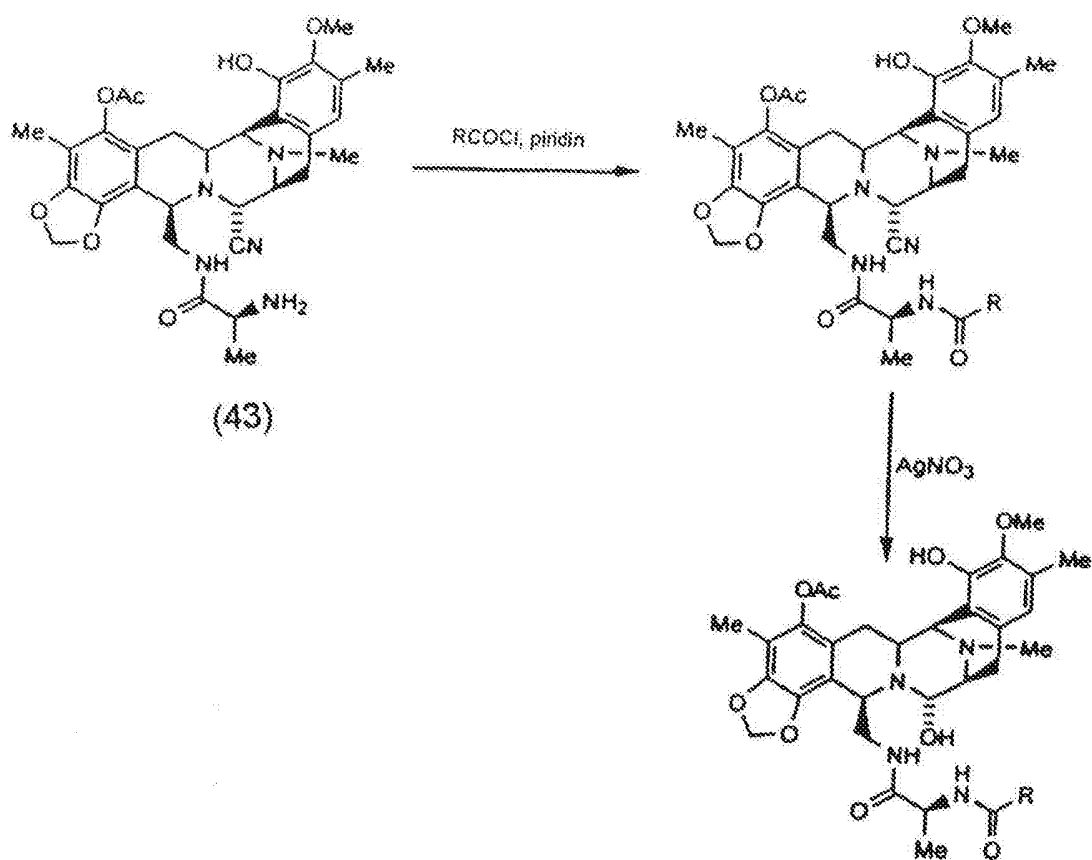


IX. reakcióvázlat

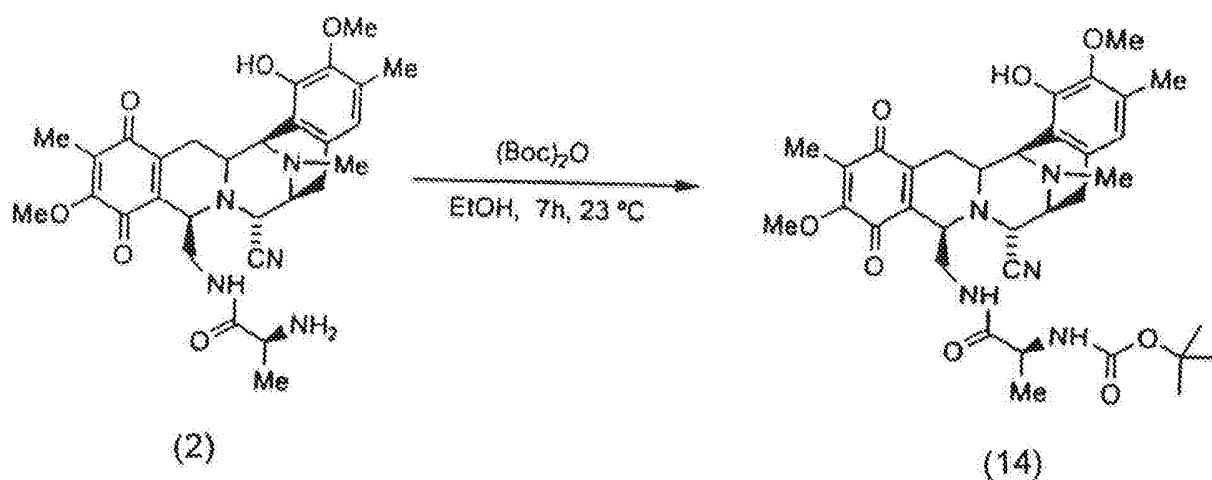
17/41



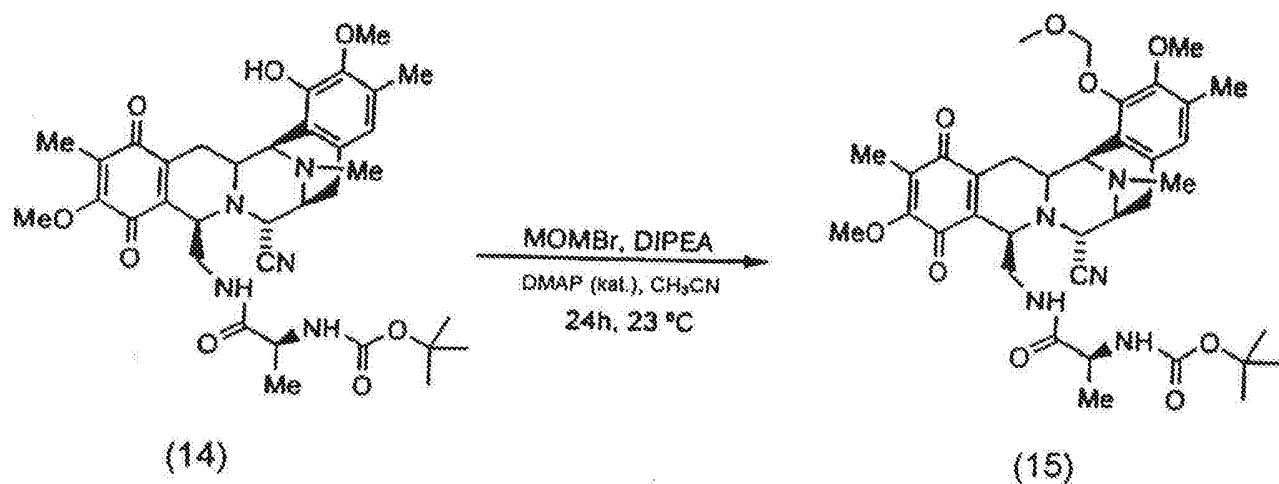
X. reakcióvázlat



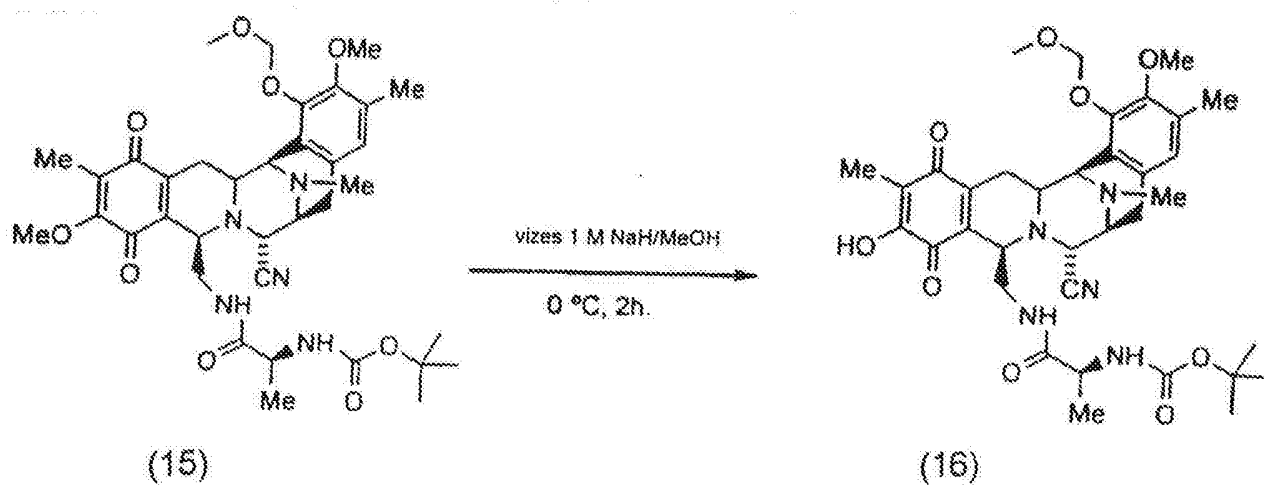
1. reakcióvázlat



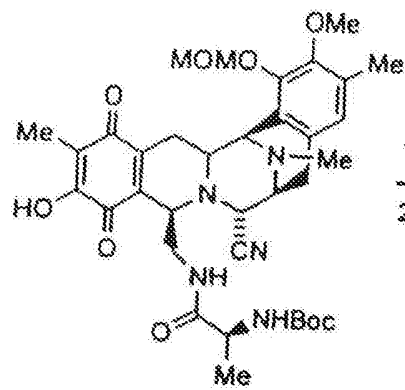
2. reakcióvázlat



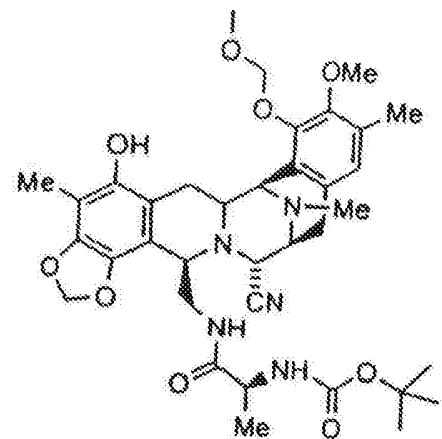
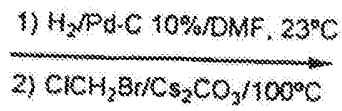
3. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat

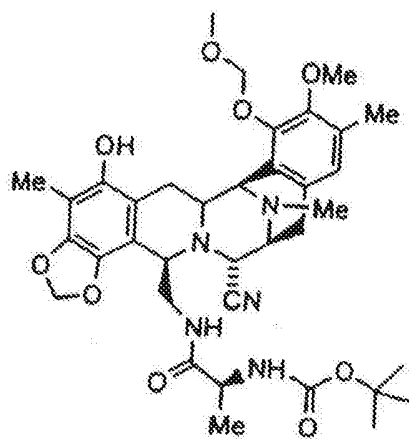


(16)

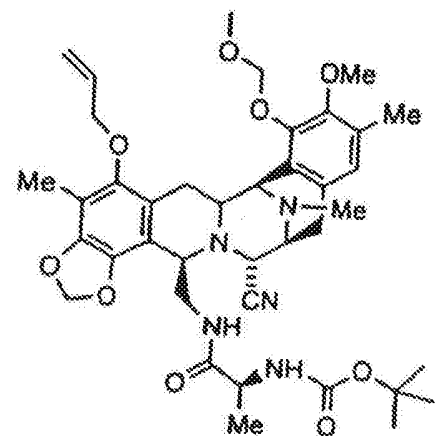
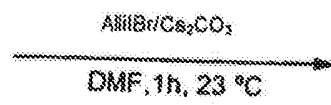


(17)

5. reakcióvázlat

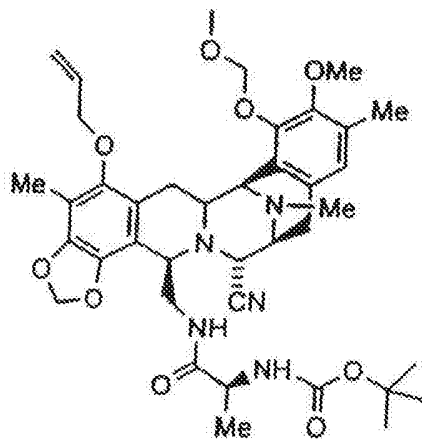


(17)

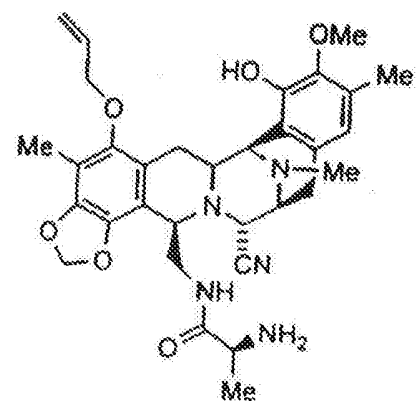
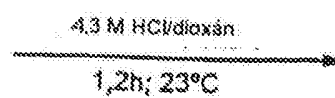


(18)

6. reakcióvázlat



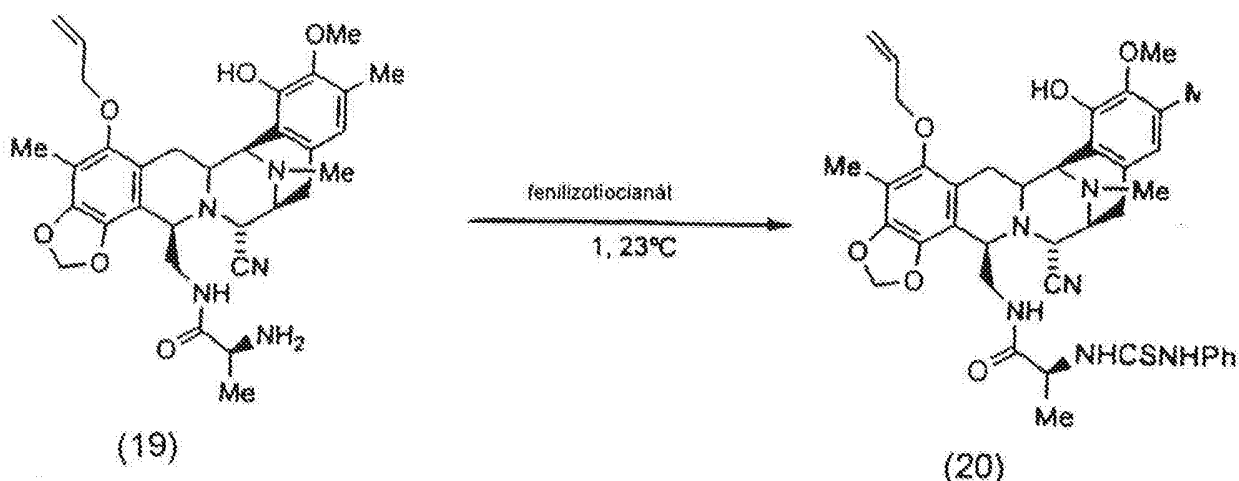
(18)



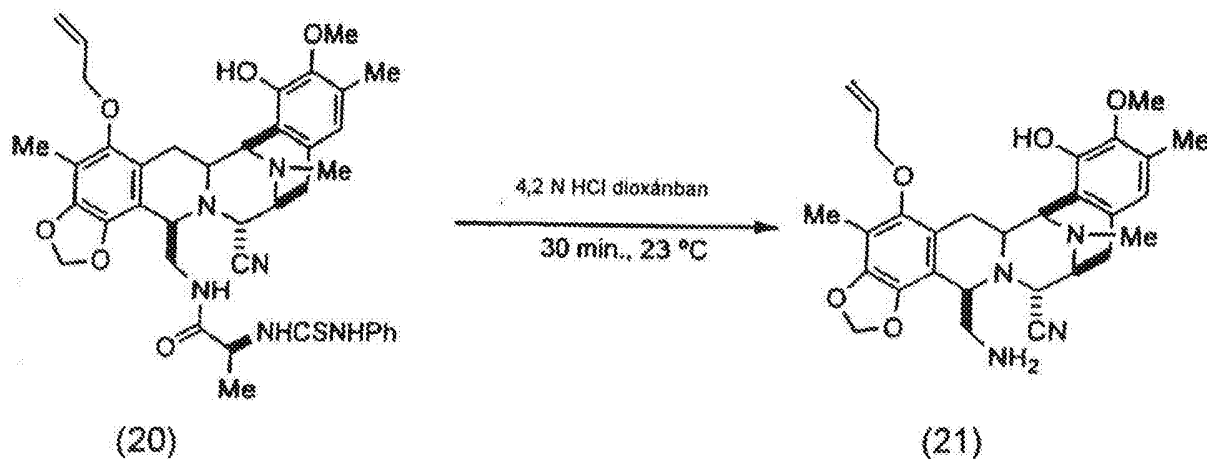
(19)

7. reakcióvázlat

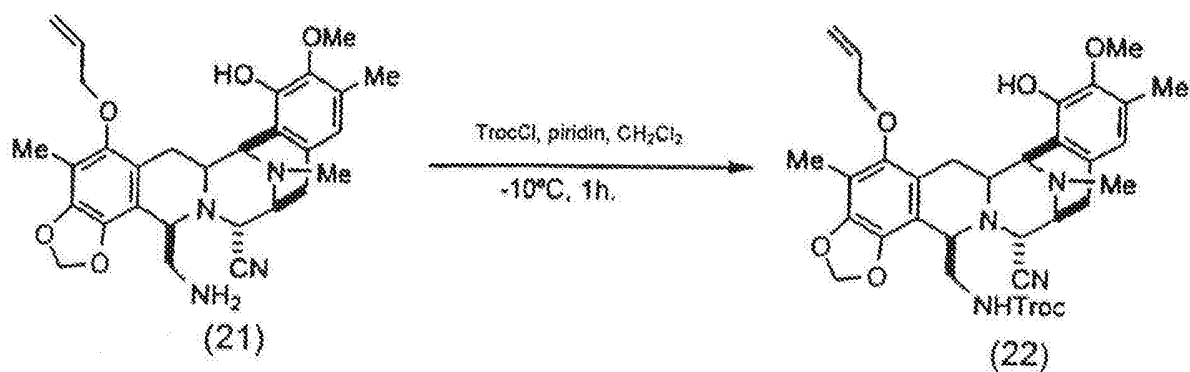
21/41



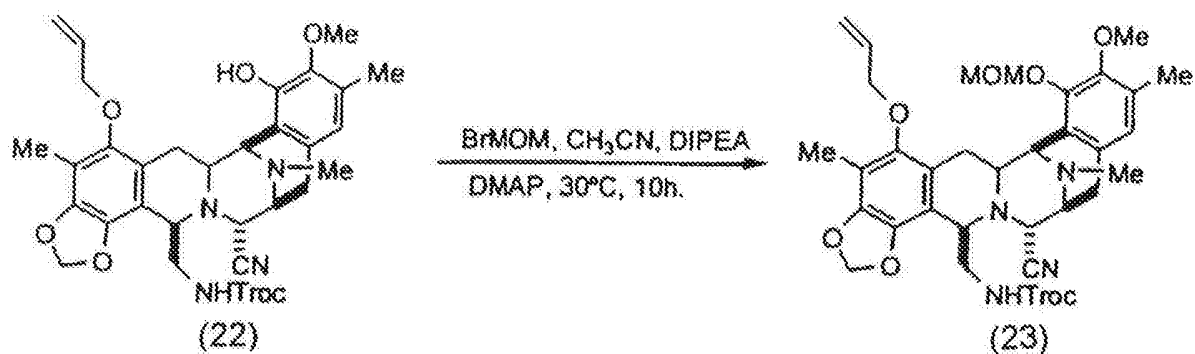
8. reakcióvázlat



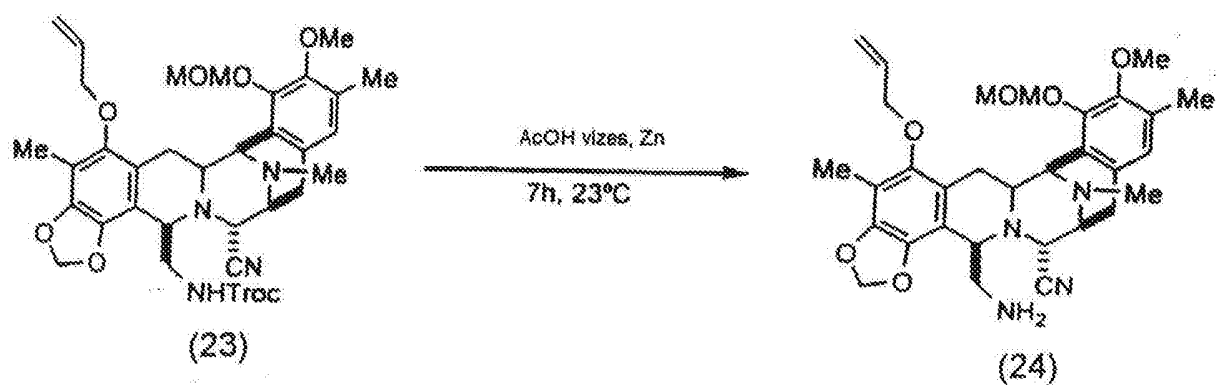
9. reakcióvázlat



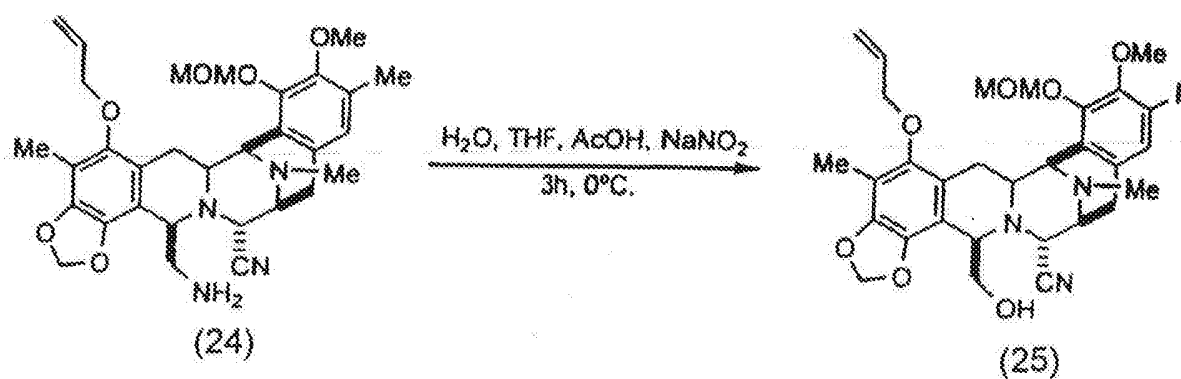
10. reakcióvázlat



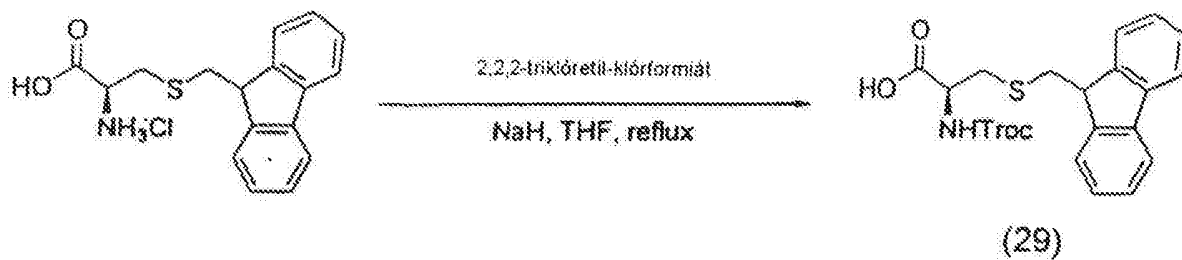
11. reakcióvázlat



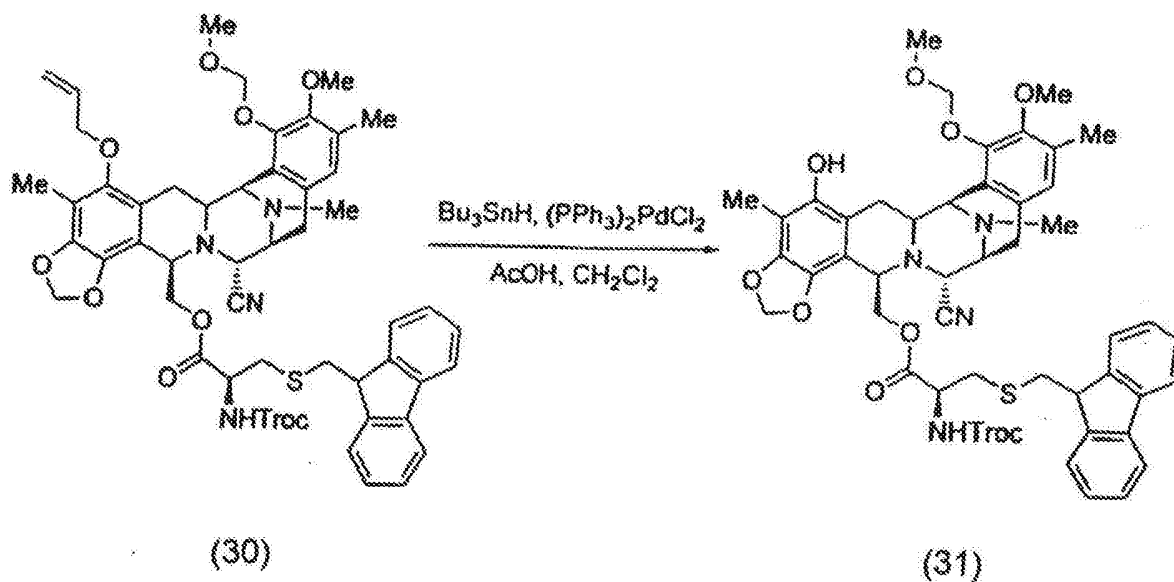
12. reakcióvázlat



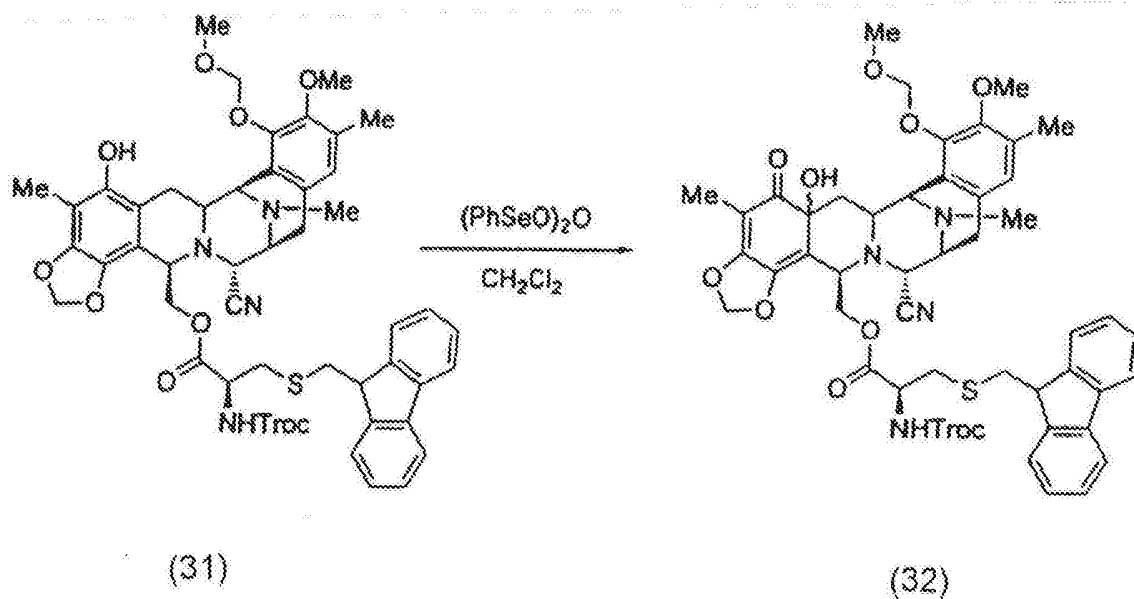
13. reakcióvázlat



15. reakcióvázlat

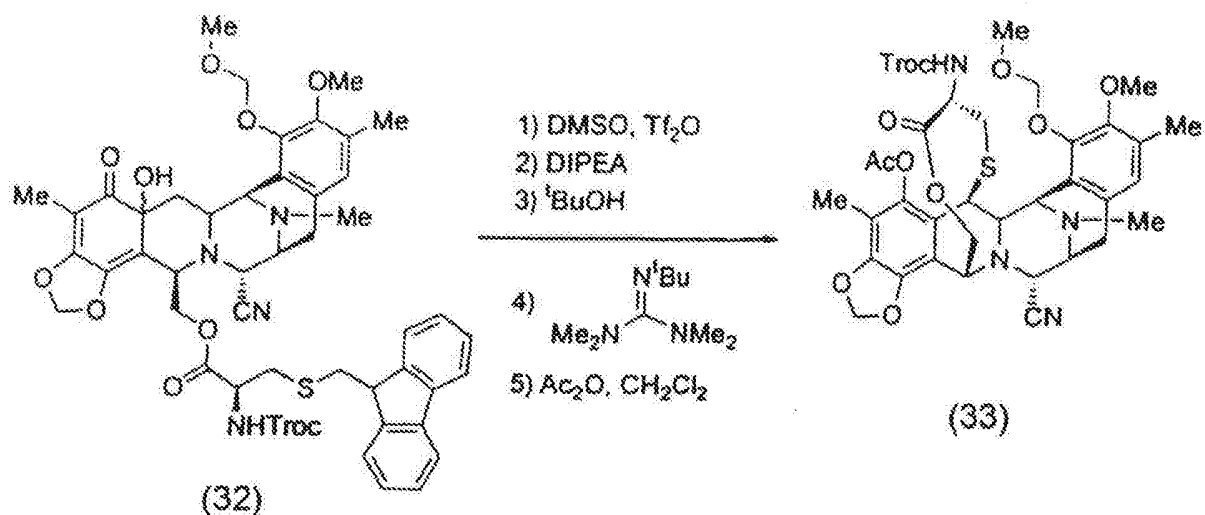


16. reakcióvázlat

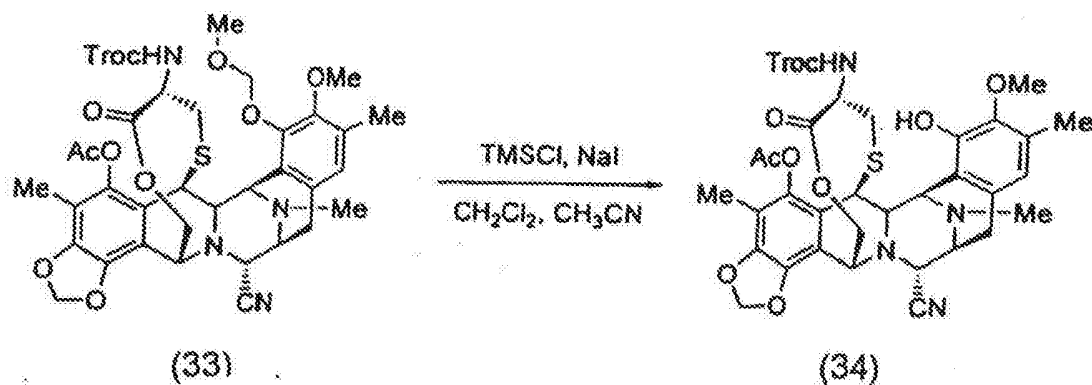


17. reakcióvázlat

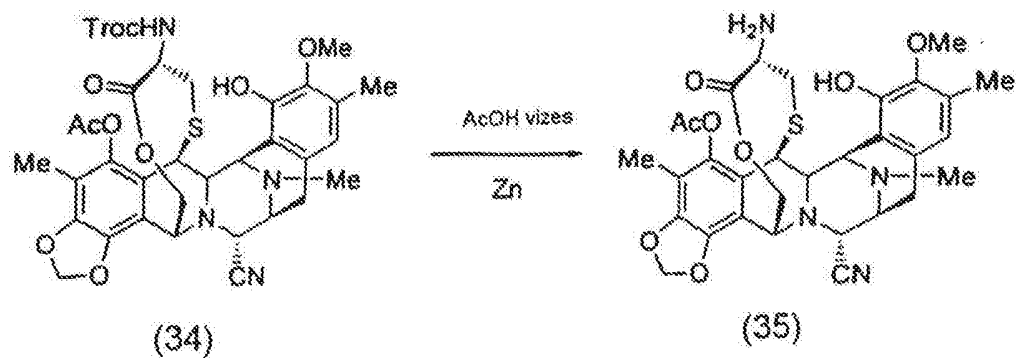
24/41



18. reakcióvázlat

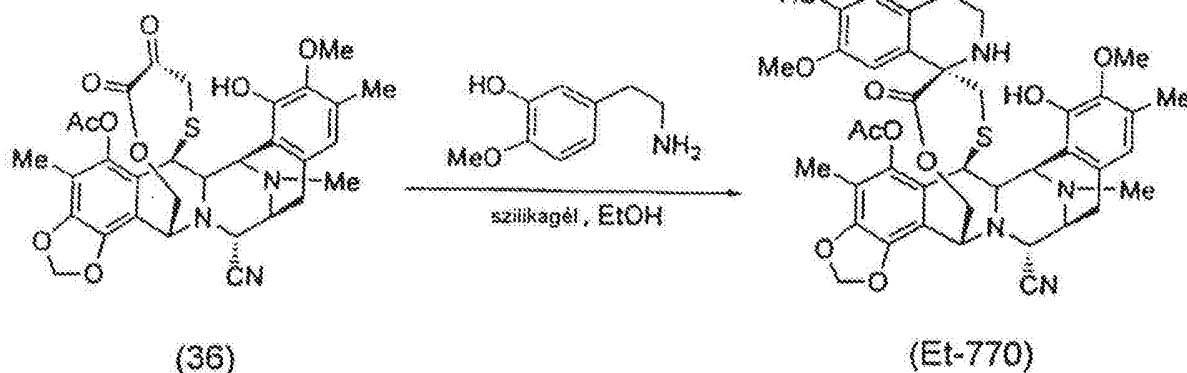


19. reakcióvázlat

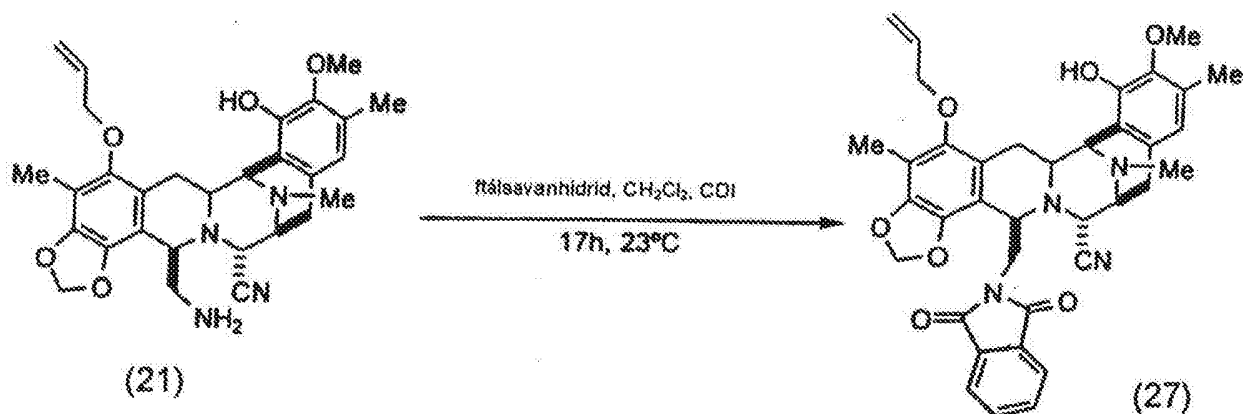


20. reakcióvázlat

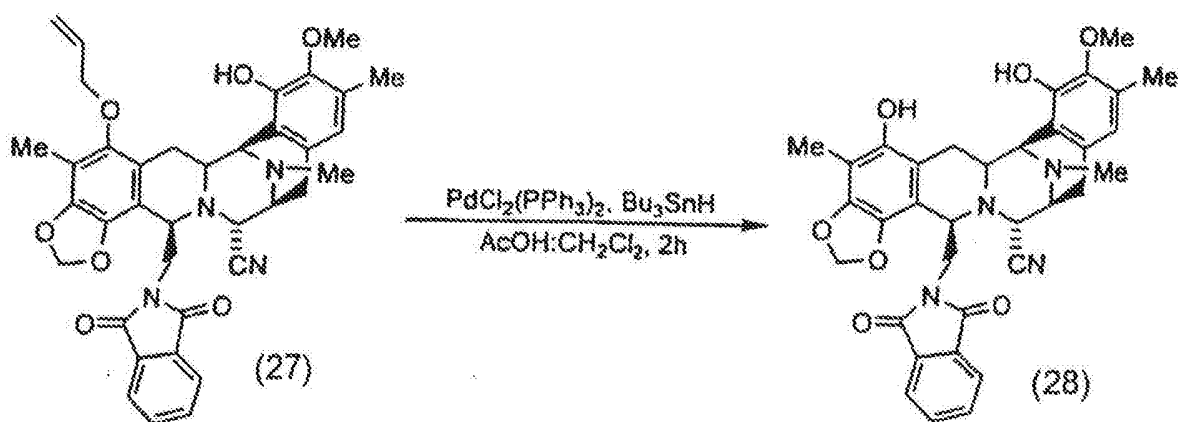
25/41



22. reakcióvázlat

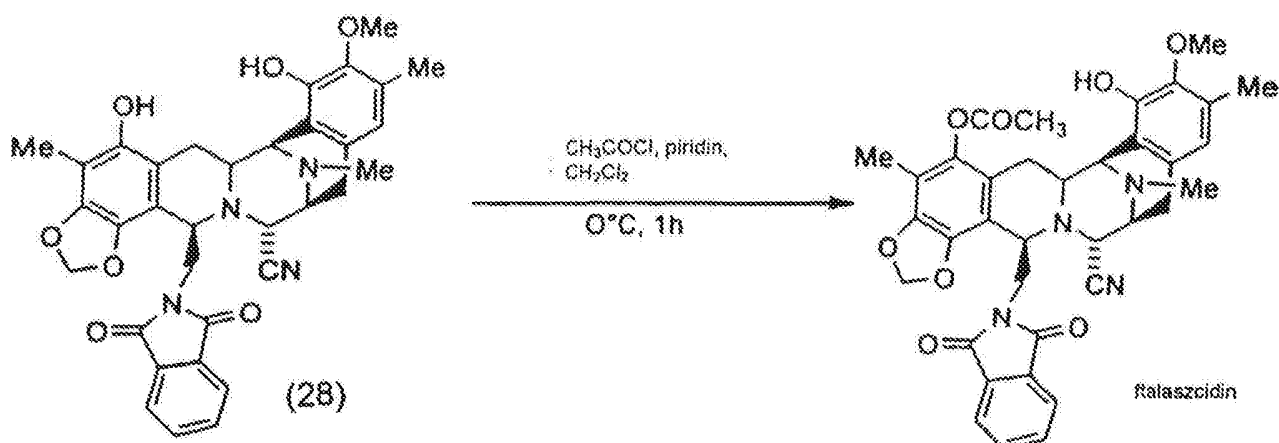


23. reakcióvázlat

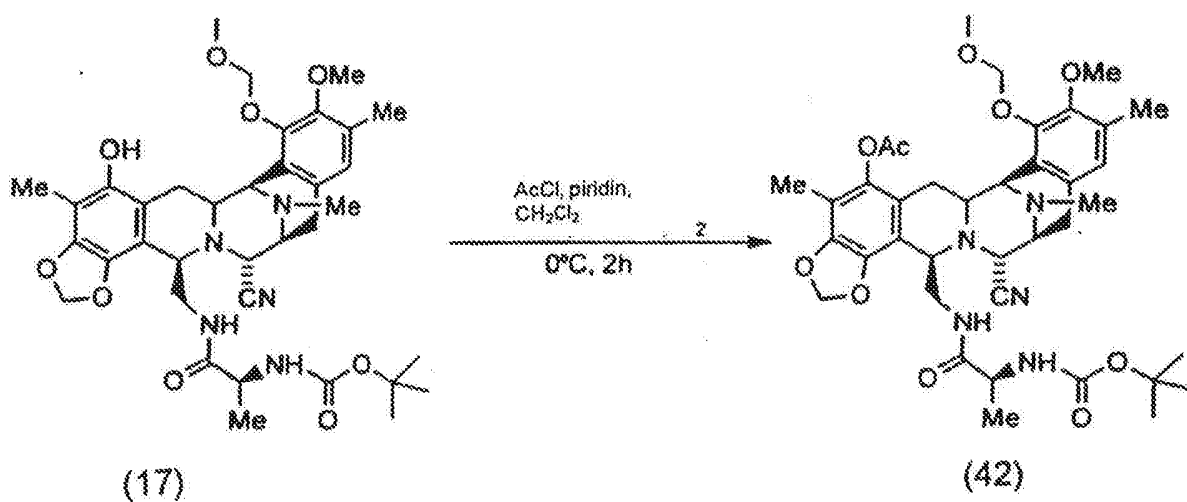


24. reakcióvázlat

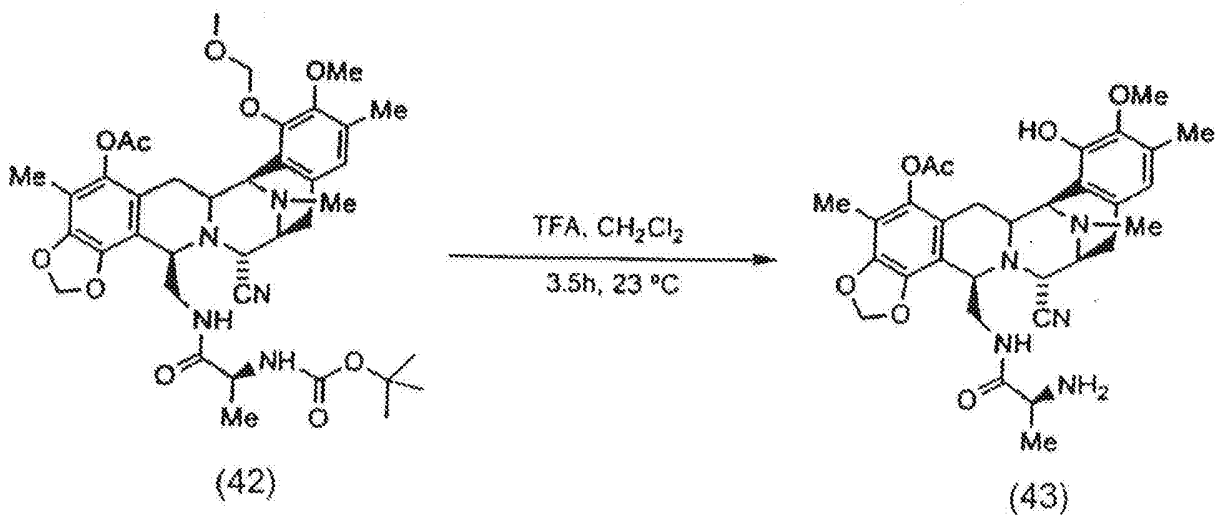
26/41



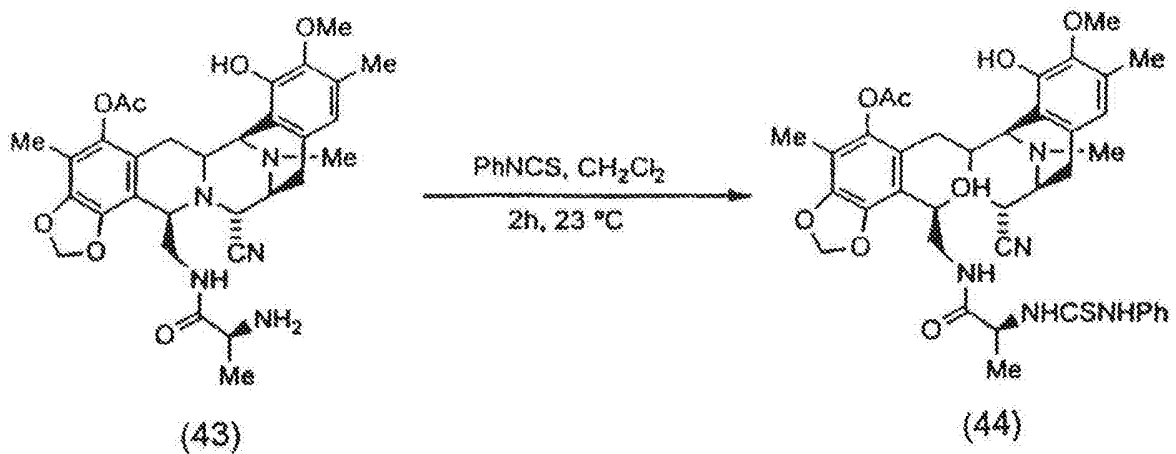
25. reakcióvázlat



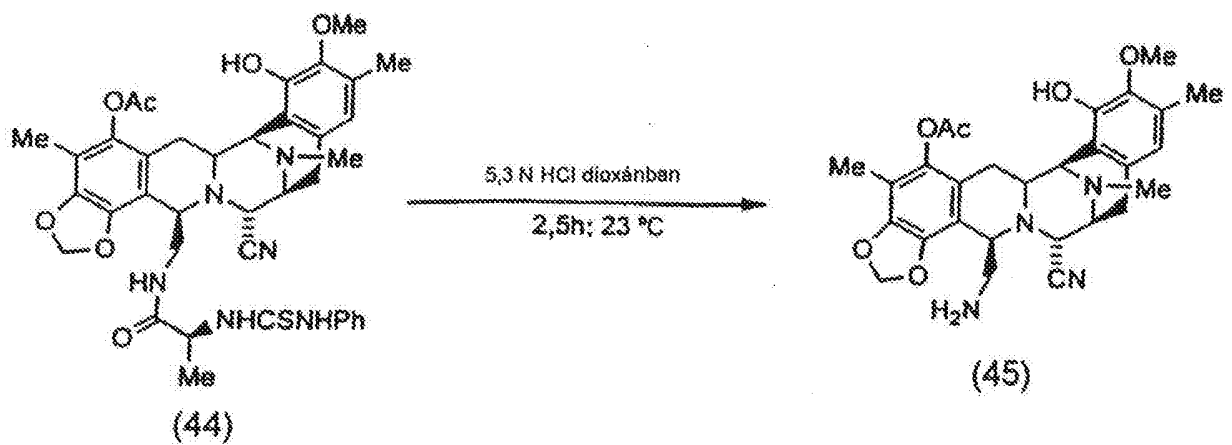
26. reakcióvázlat



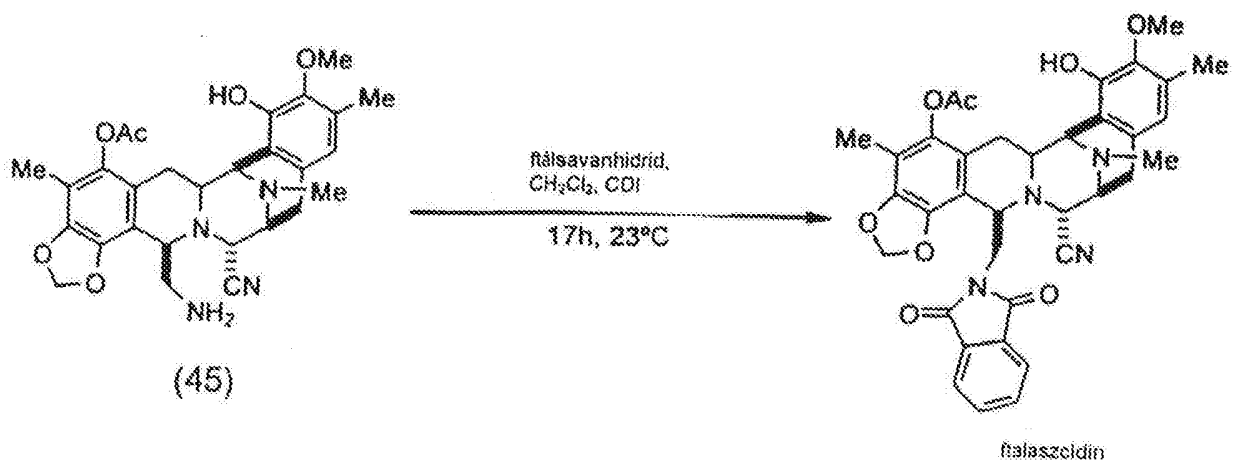
27. reakcióvázlat



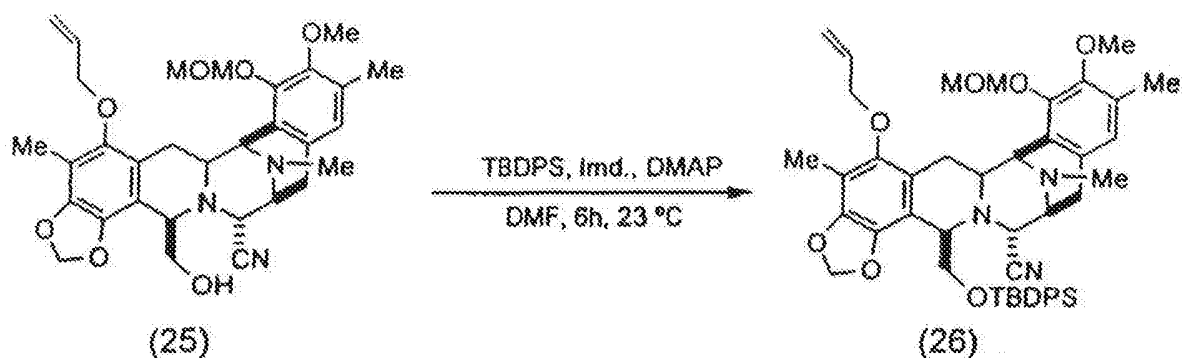
28. reakcióvázlat



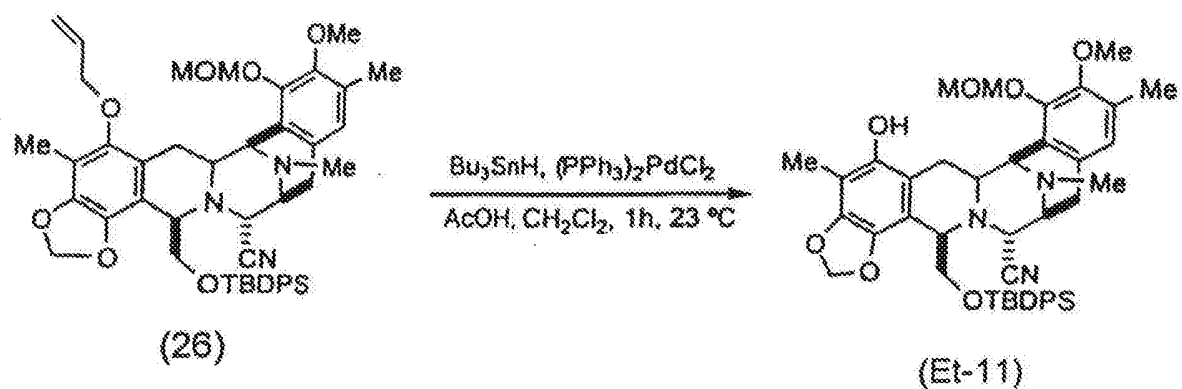
29. reakcióvázlat



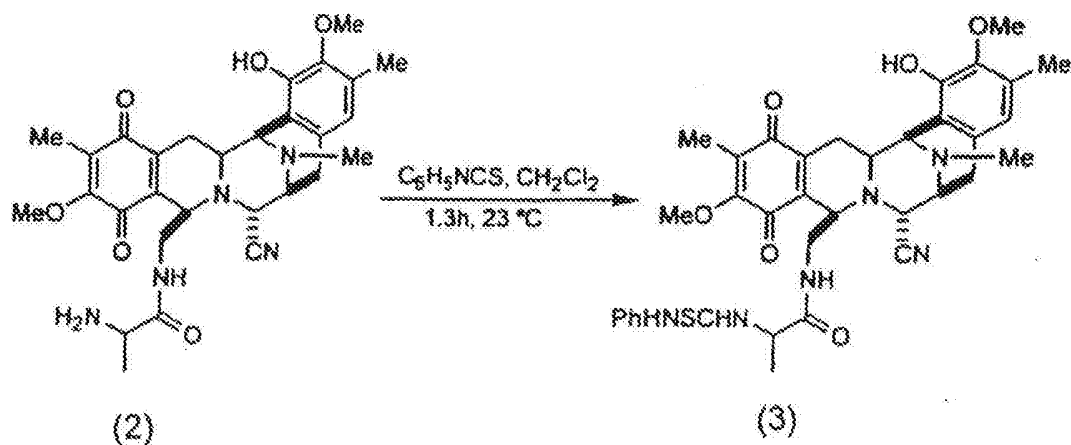
30. reakcióvázlat



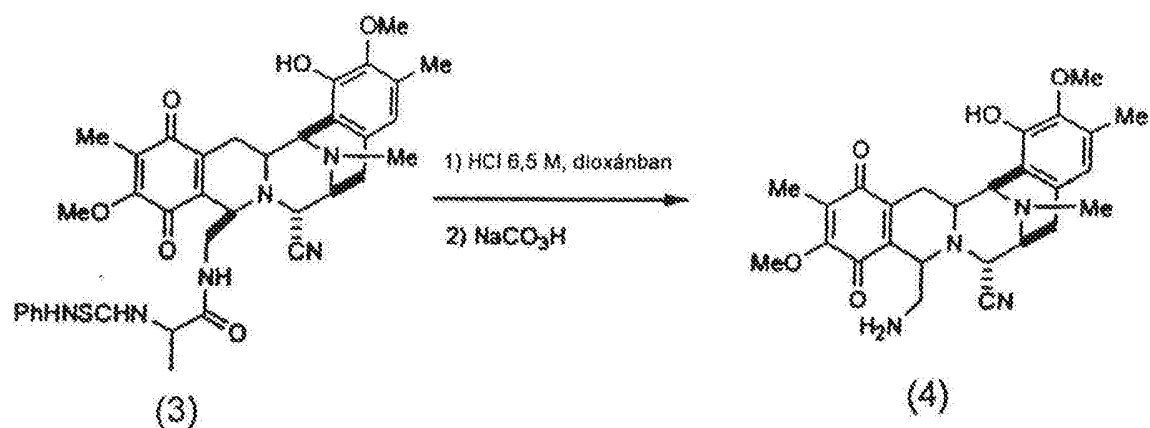
31. reakcióvázlat



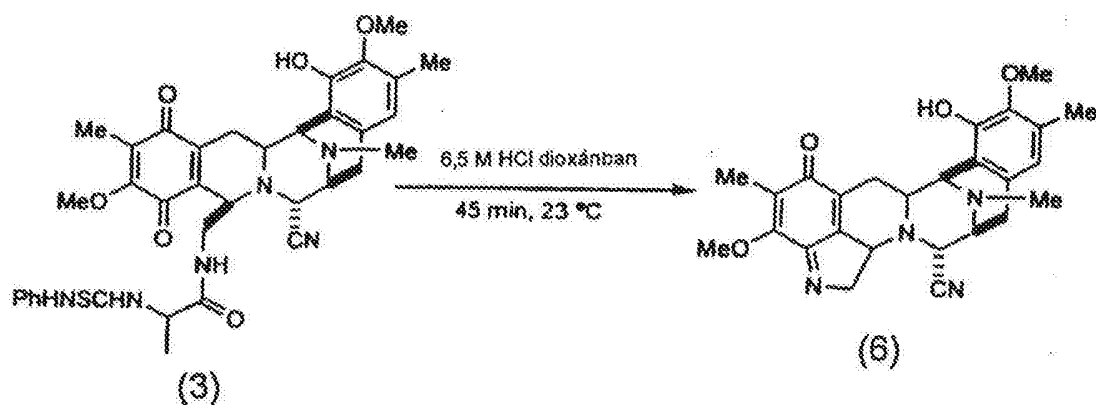
32. reakcióvázlat



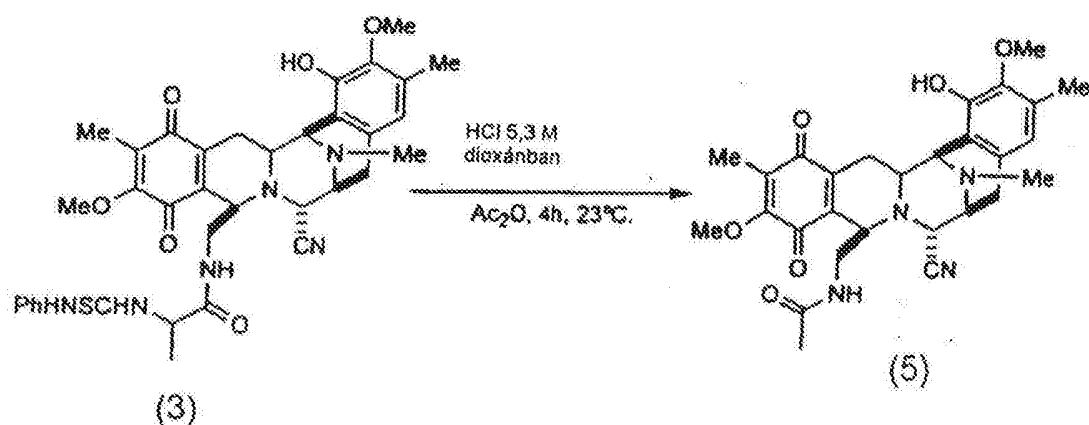
33. reakcióvázlat



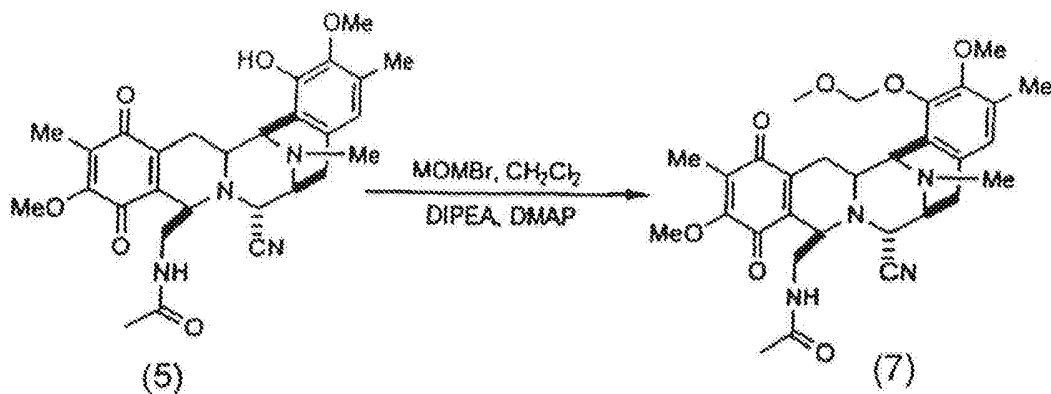
34. reakcióvázlat



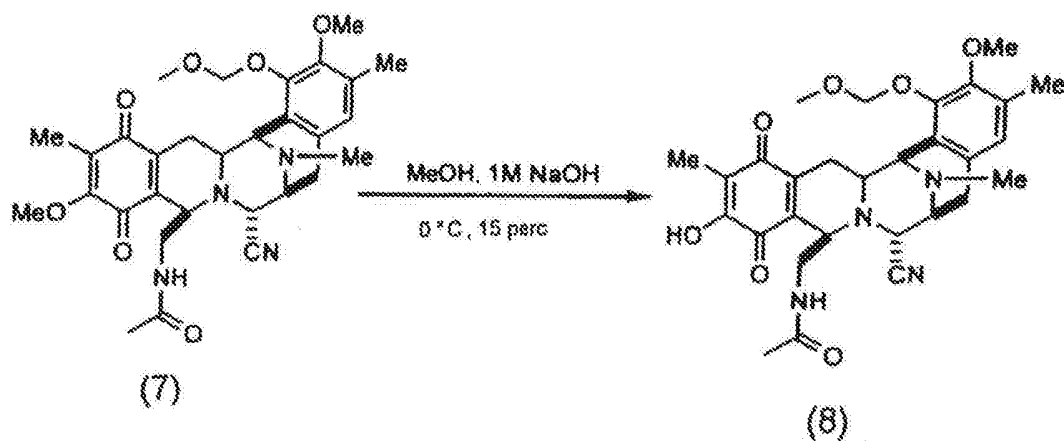
35. reakcióvázlat



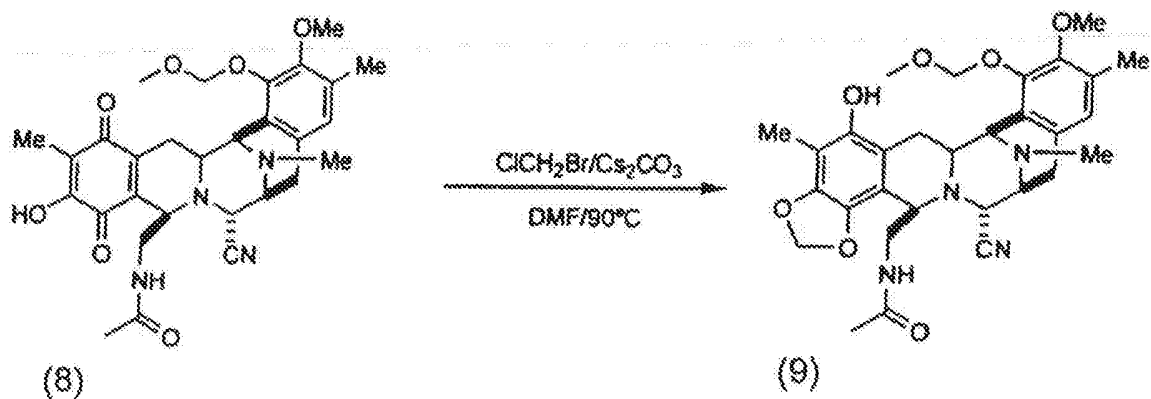
36. reakcióvázlat



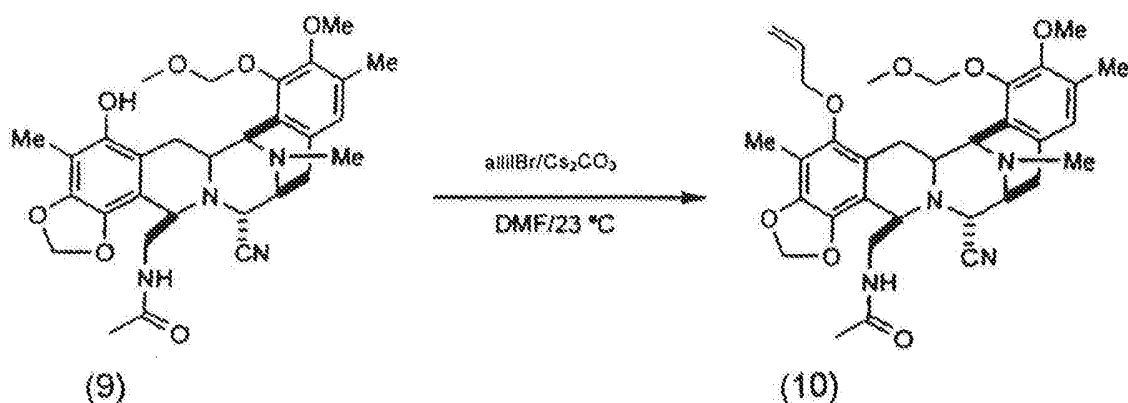
37. reakcióvázlat



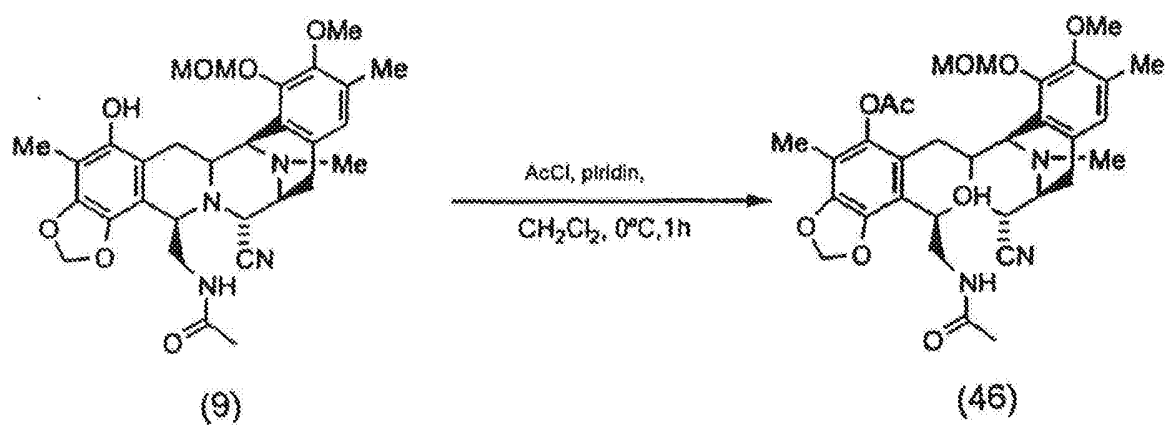
38. reakcióvázlat



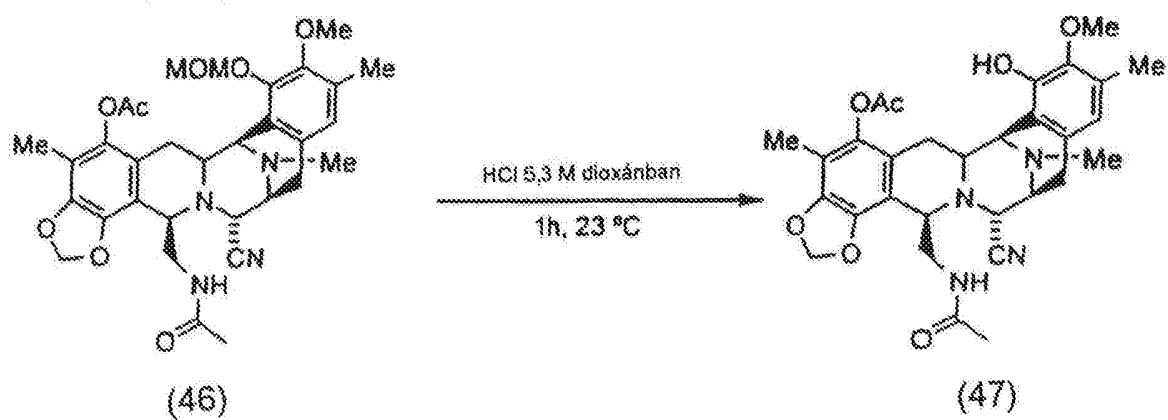
39. reakcióvázlat



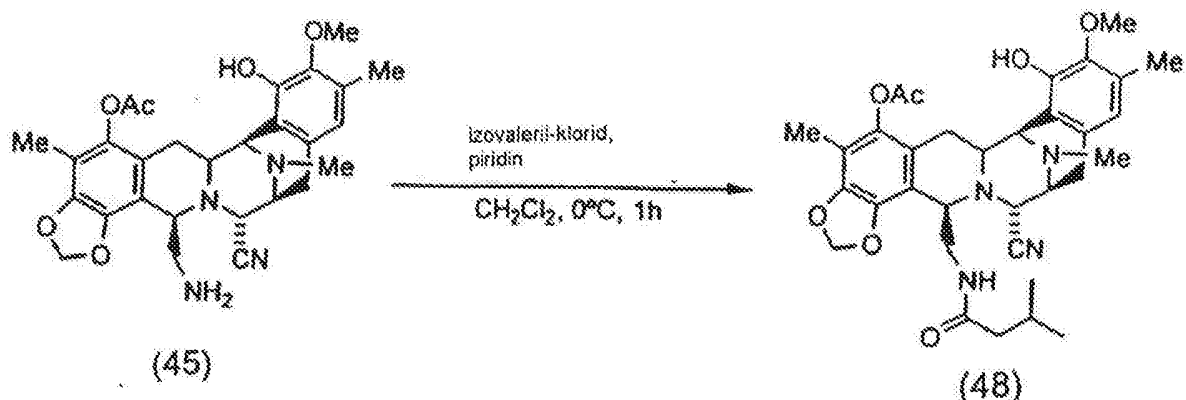
40. reakcióvázlat



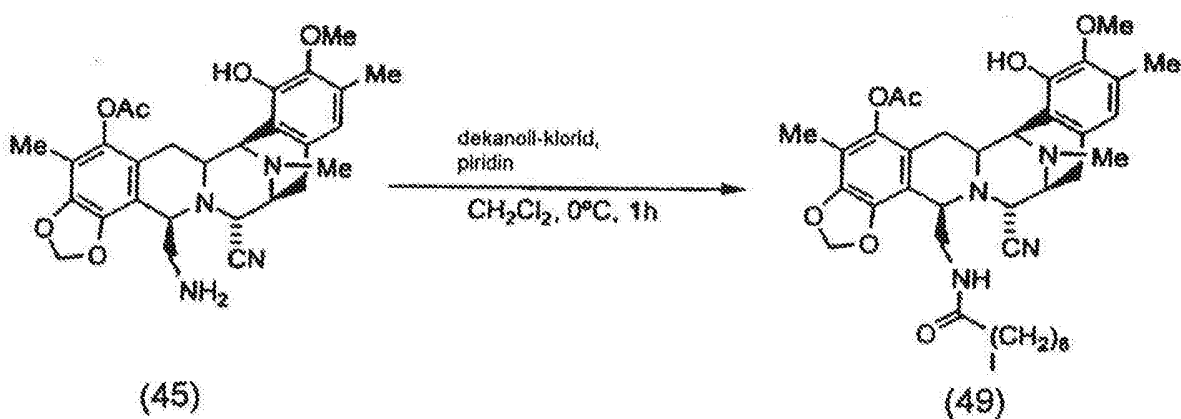
41. reakcióvázlat



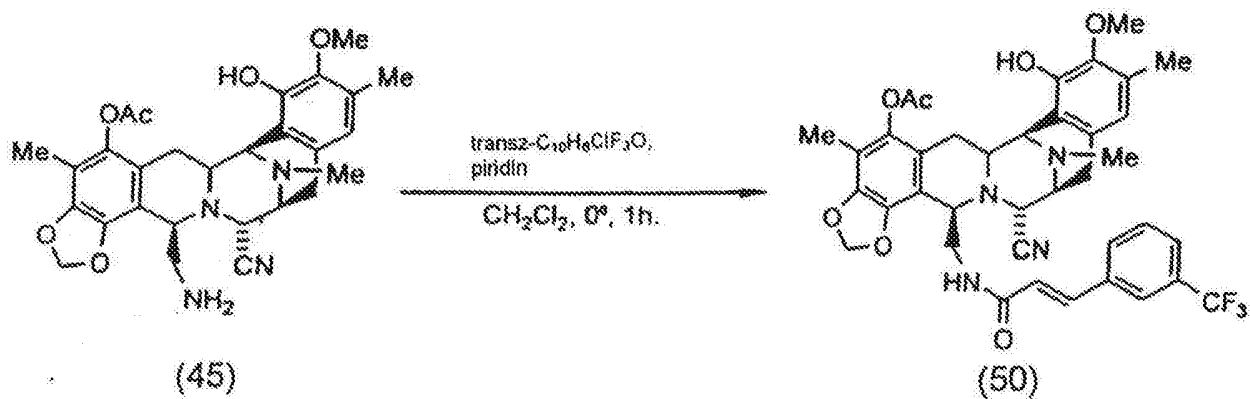
42. reakcióvázlat



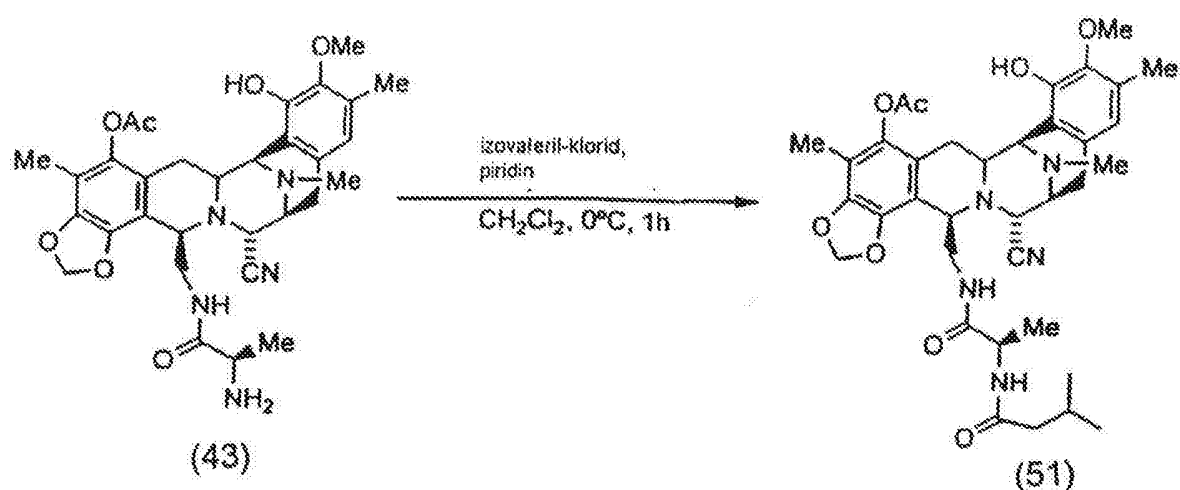
43. reakcióvázlat



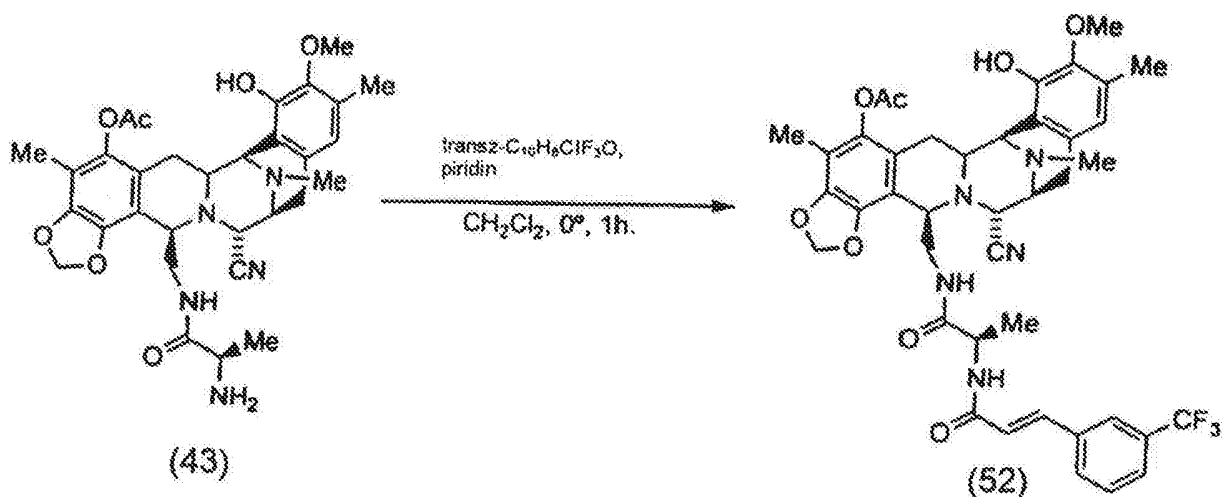
44. reakcióvázlat



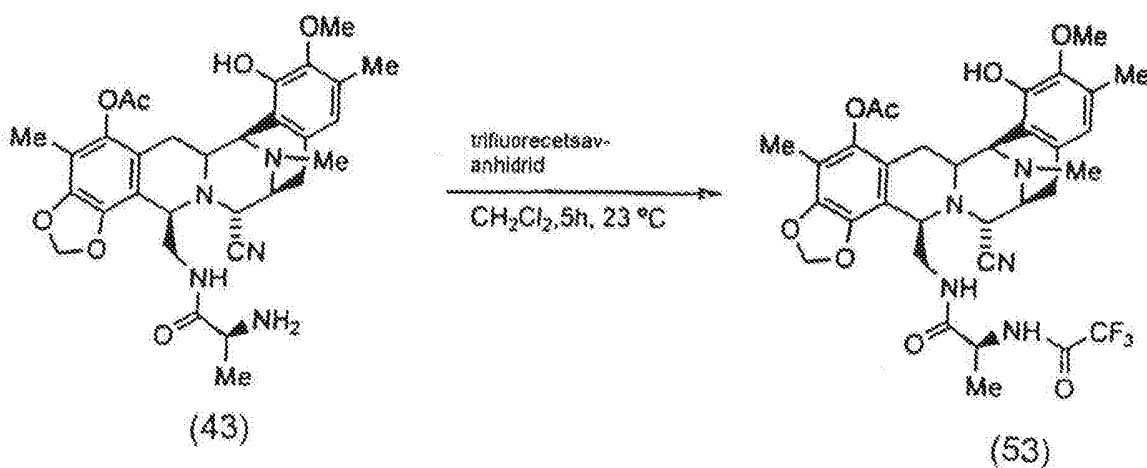
45. reakcióvázlat



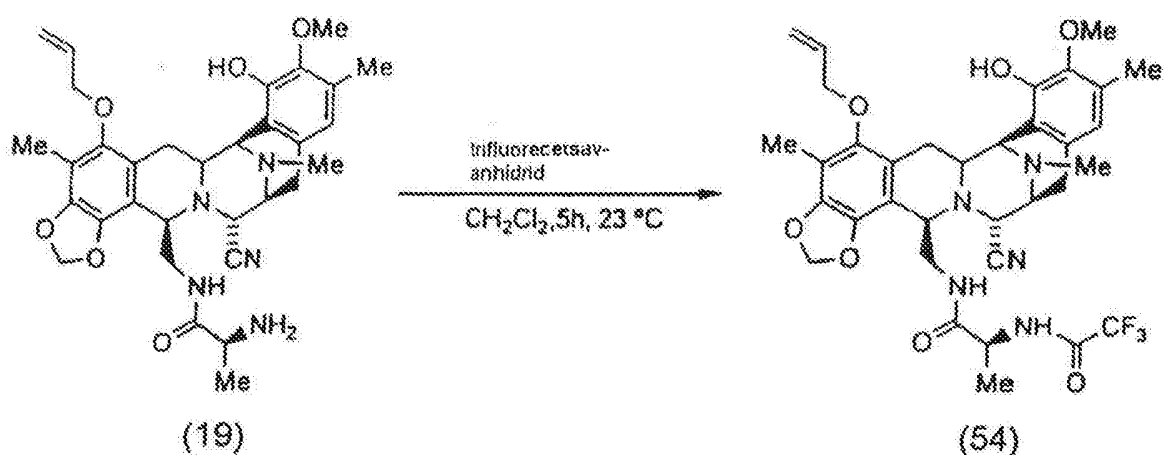
46. reakcióvázlat



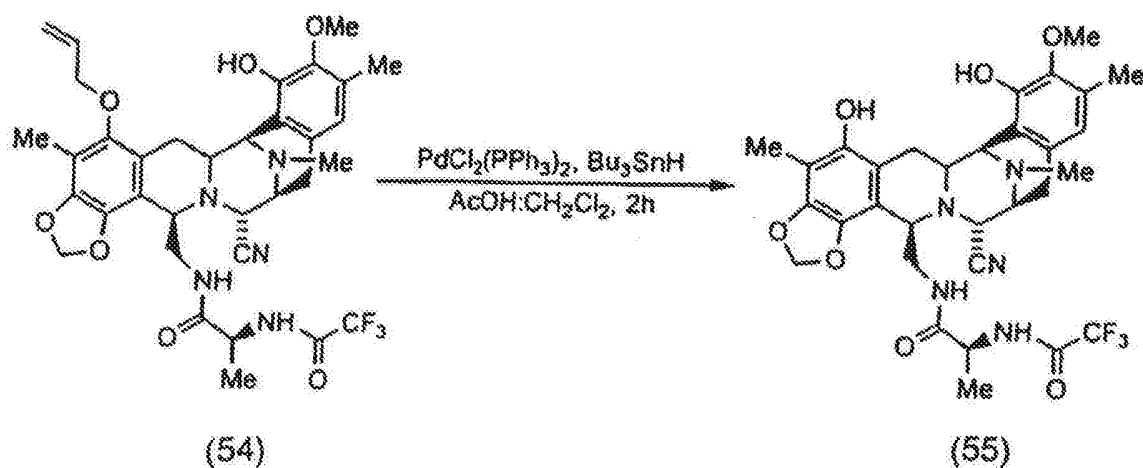
47. reakcióvázlat



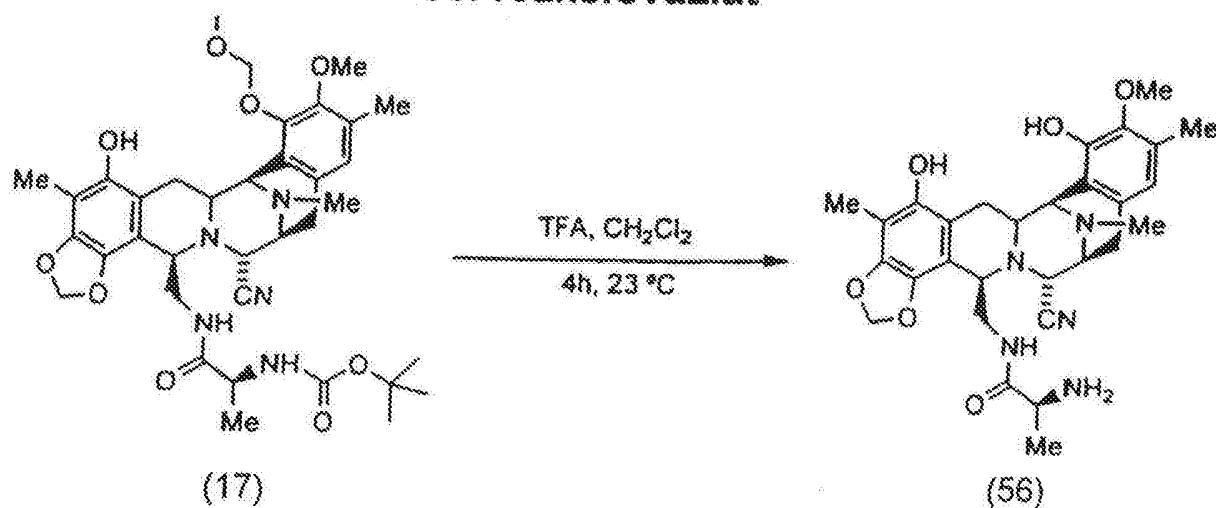
48. reakcióvázlat



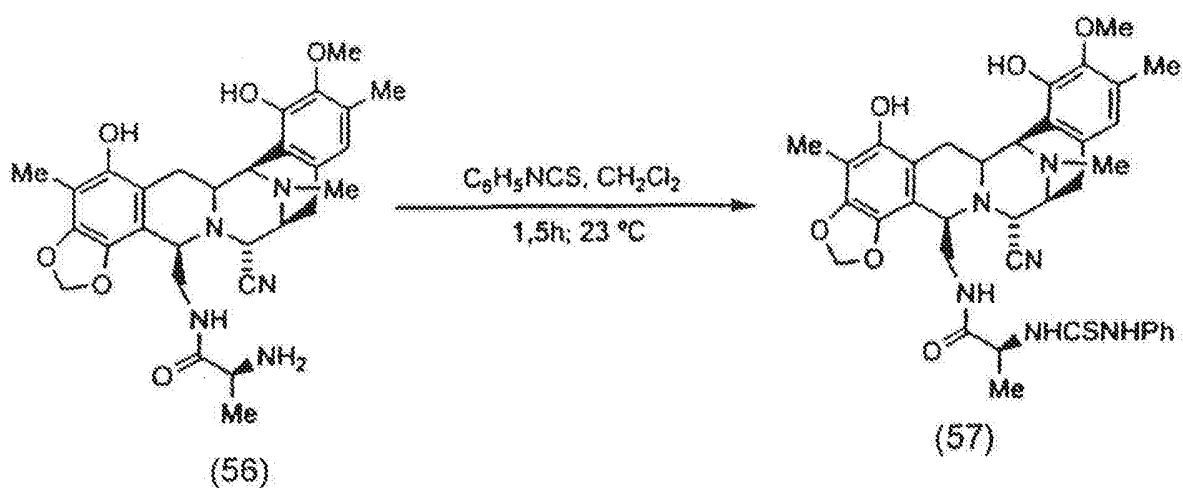
49. reakcióvázlat



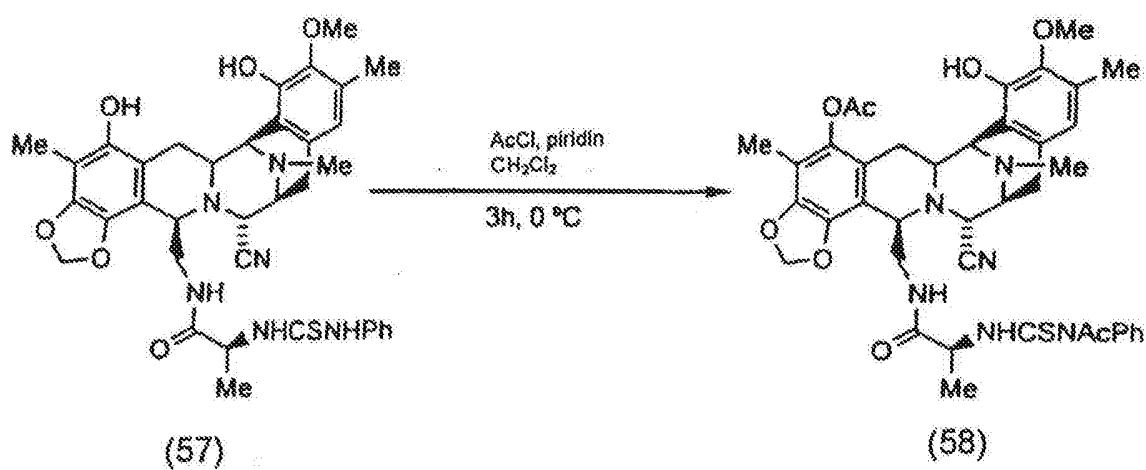
50. reakcióvázlat



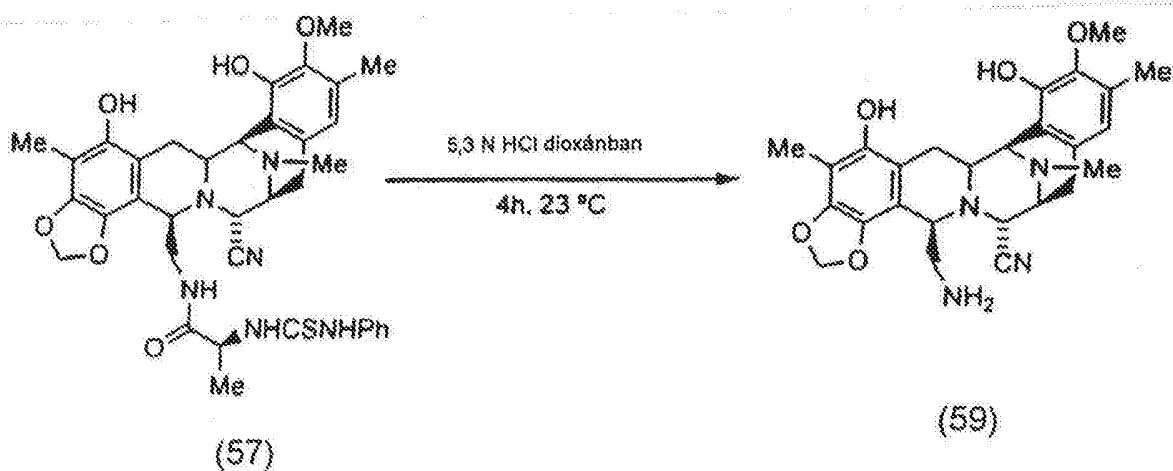
51. reakcióvázlat



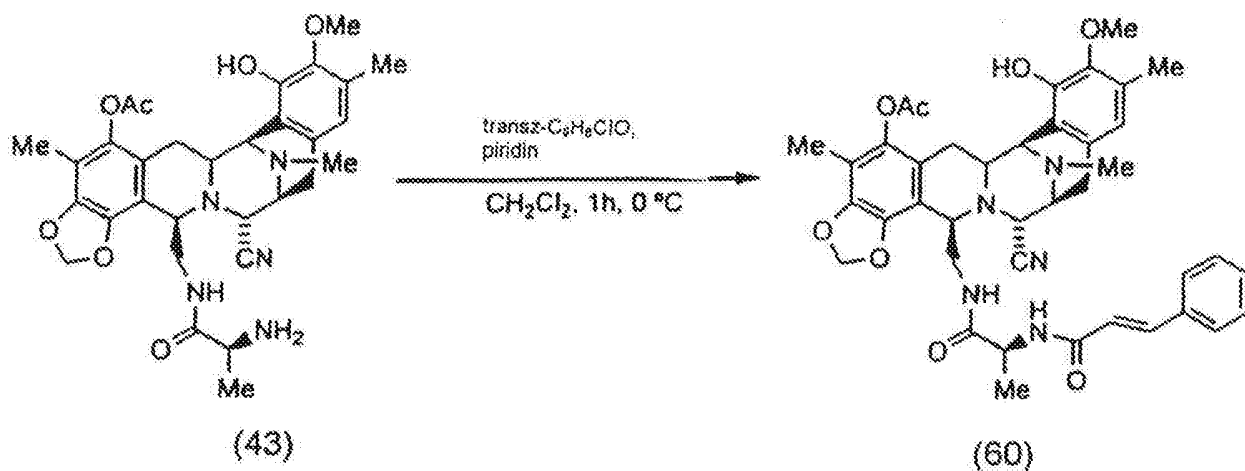
52. reakcióvázlat



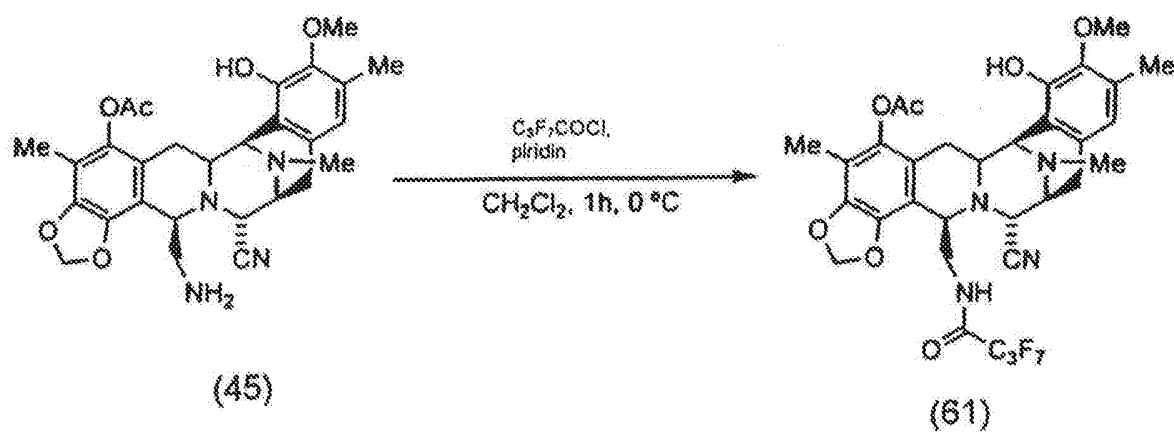
53. reakcióvázlat



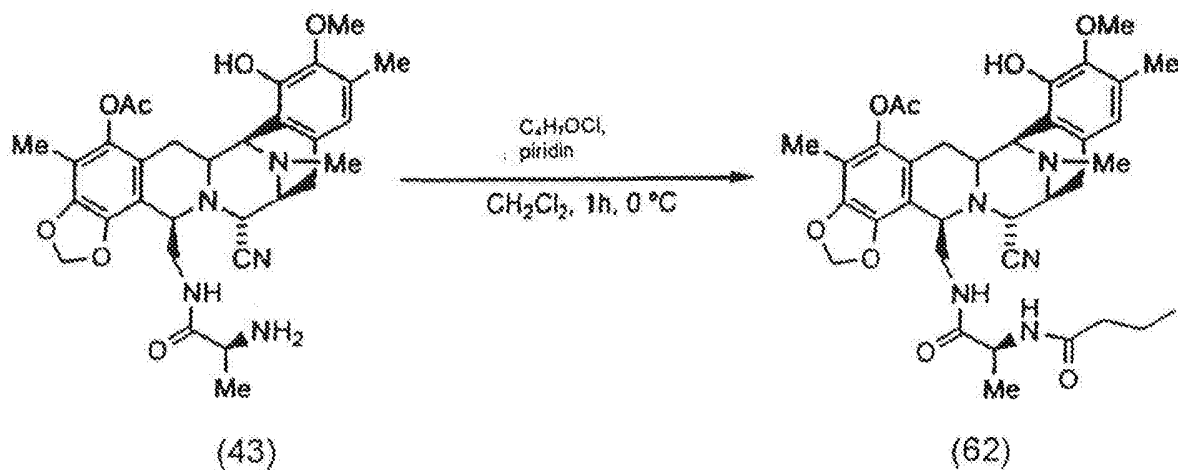
54. reakcióvázlat



55. reakcióvázlat

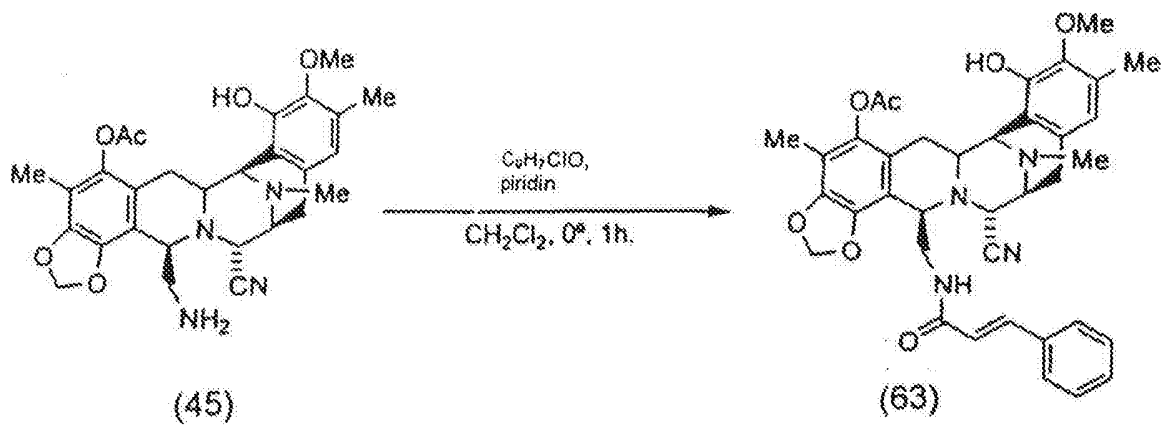


56. reakcióvázlat

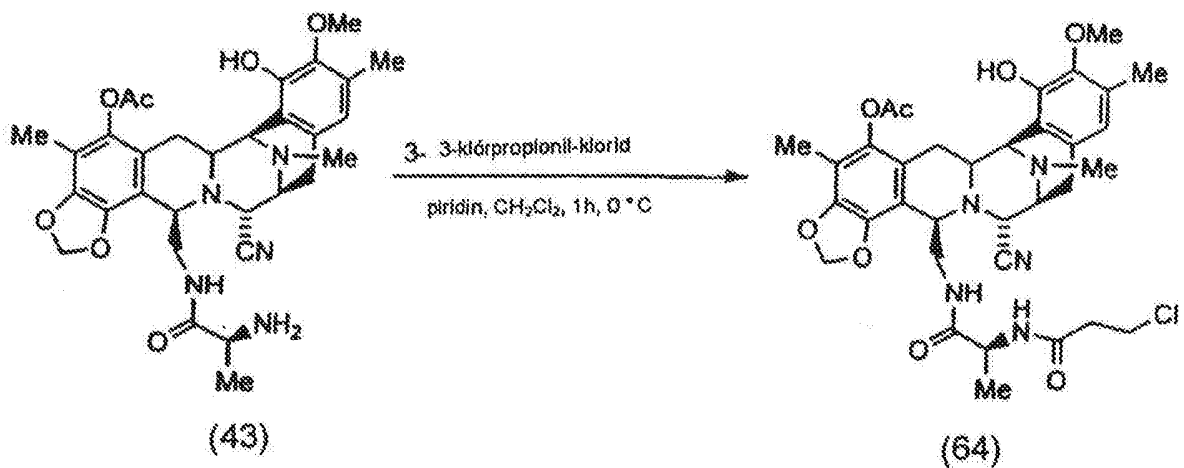


57. reakcióvázlat

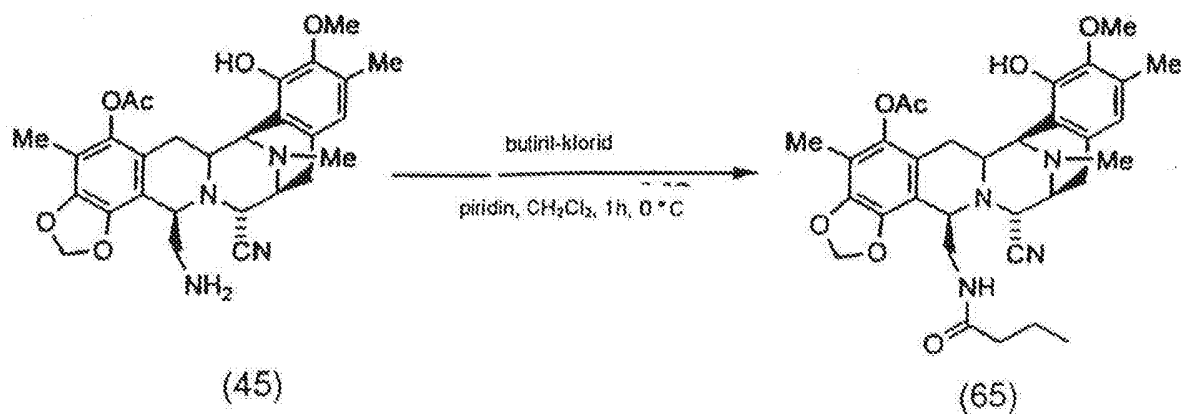
37/41



58. reakcióvázlat

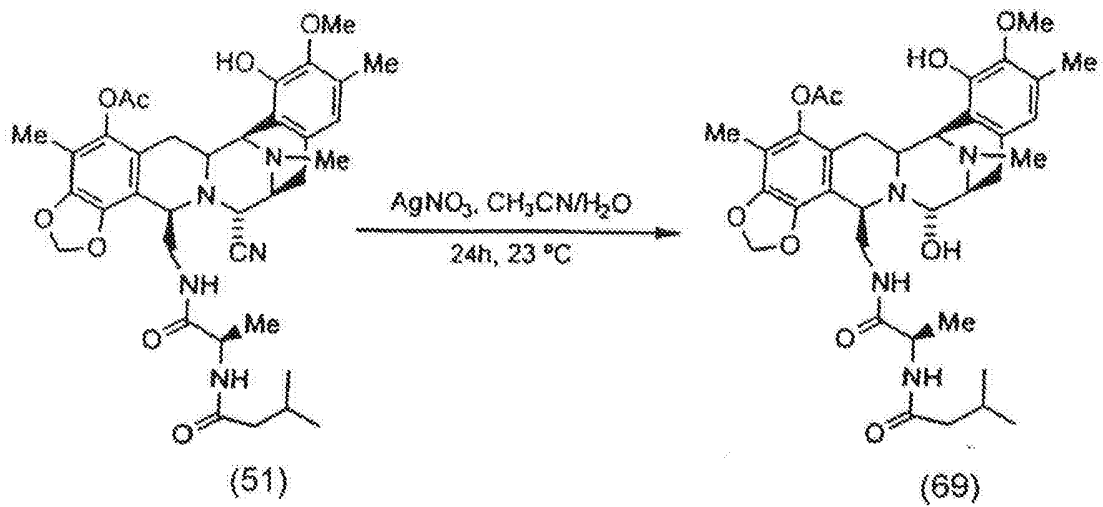


59. reakcióvázlat

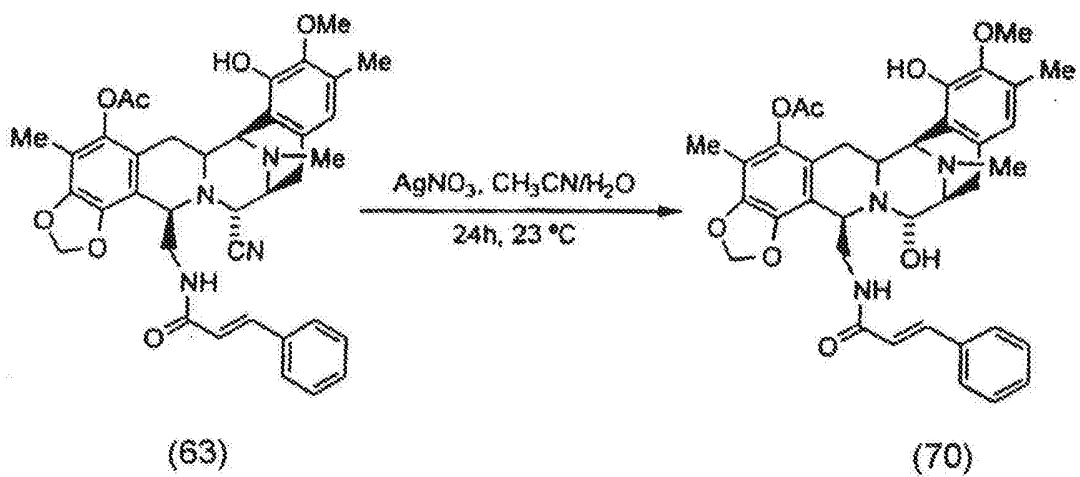


63. reakcióvázlat

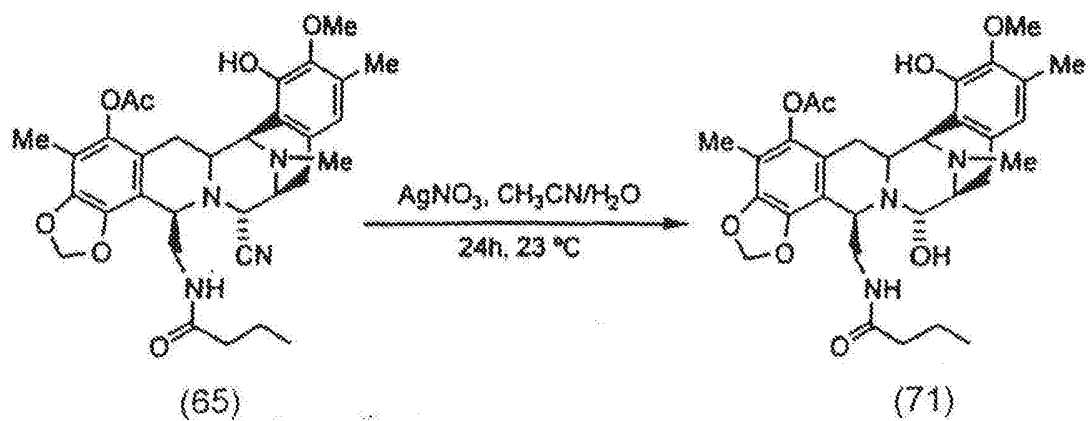
39/41



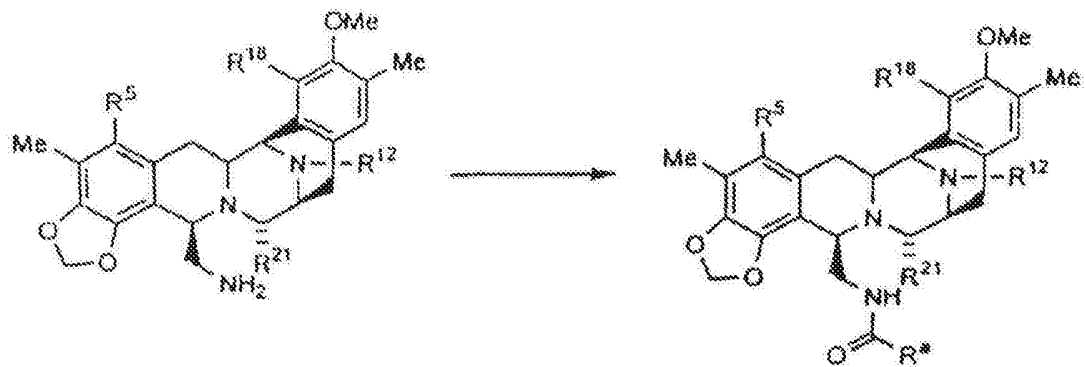
64. reakcióvázlat



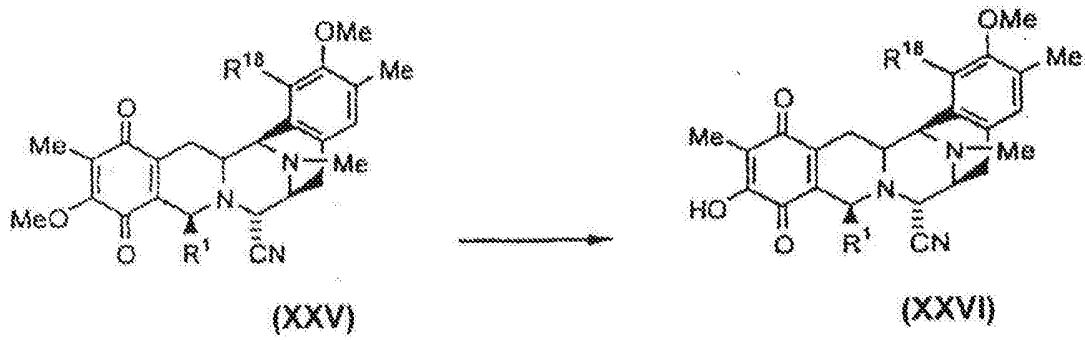
65. reakcióvázlat



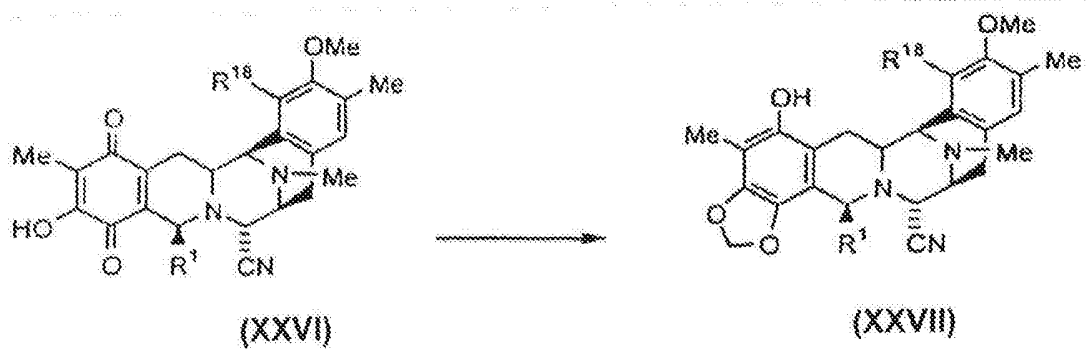
A) reakcióvázlat

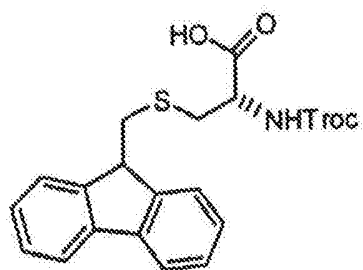
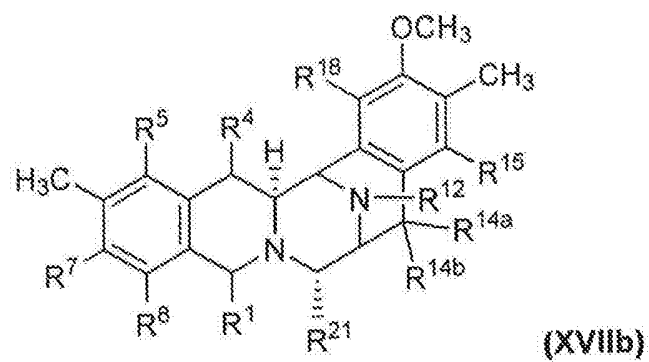
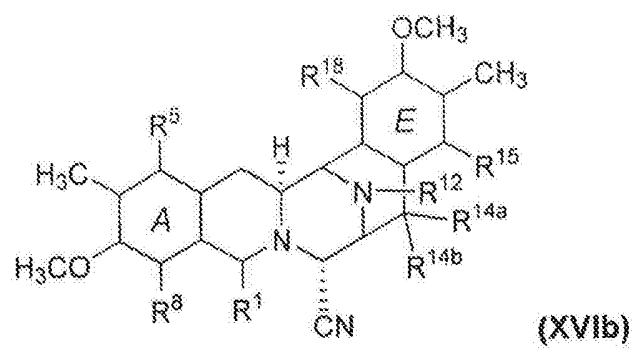


B) reakcióvázlat

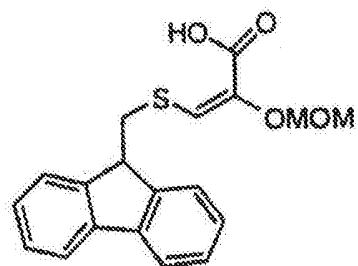


C) reakcióvázlat





Int-29



Int-37