

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**211 077 B**

(21) A bejelentés ügyszáma: 5511/90  
(22) A bejelentés napja: 1990. 08. 28.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
400 254 1989. 08. 29. US

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

**A 61 K 31/55**  
C 07 D 267/20  
C 07 D 281/16

(40) A közzététel napja: 1991. 12. 30.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1995. 10. 30.

(72) Feltalálók:

dr. Engel, Wolfhard, Biberach/Riss (DE)  
dr. Schromm, Kurt, Ingelheim/Rhein (DE)  
dr. Hargrave, Karl D., Brookfield, Connecticut (US)  
dr. néhai Schmidt, Günther, (DE)

(73) Szabadalmasok:

dr. Karl Thomae GmbH., Biberach/Riss (DE)  
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.,  
Ridgefield, Connecticut (US)

(74) Képvisező:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi  
Iroda, Budapest

(54) **Eljárás dibenz[b,f][1,4]oxazepin- (és tiazezin)-11(10H)-onokat vagy  
-tionokat tartalmazó AIDS ellenes hatású  
gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a részben új, részben ismert (I) általános képletű vegyületeket vagy sóikat tartalmazó, AIDS elleni gyógyszerkészítmények előállítására. A képletben

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

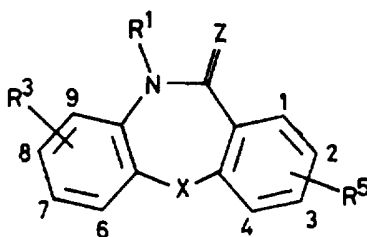
Z jelentése oxigén- vagy kénatom,

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, halogén-vinil-, 1-4 szénatomos alkil-tio-(1-4 szénatomos alkil)-, 2-4 szénato-

mos alkanoil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- (1-4 szénatomos)-alkil-, 2-4 szénatomos amino-karbonil-alkil- vagy 1-3 fluoratomot tartalmazó 2-4 szénatomos fluor-alkil-metilcsoport,

R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom, aminocsoport, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, és

R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom, aminocsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport.



(1)

A találmány tárgya ismert és új dibenz[b,f][1,4]-oxazepin-(és tiazezin)-11(10H)-onokat vagy -tionokat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek AIDS megelőzésére vagy kezelésére alkalmazhatók.

Az emberi betegséget, a szerzett immunhiányos szindrómát (AIDS) a humán immunelégelenségi vírus (HIV), elsősorban a HIV-1 néven ismert törzs okozza.

Más vírusokhoz hasonlóan a HIV-1 vírus sem tud prelikálódni az általa fertőzött gazdasejt bioszintetikus apparátusának igénybevétele nélkül. Ezzel az apparátussal készített el a vírusszaporulatot képező szerkezeti proteinek. Ezeket a proteinek a fertőző vírusrészecske vagy virion genetikai anyaga kódolja. Mivel azonban ez egy retrovírus, a HIV genetikai anyaga RNS, nem DNS, mint a gazdasejt genomjában. Ezért a vírus RNS-nek először át kell alakulni DNS-sé, majd beépülni a gazdasejt genomjába, hogy a gazdasejt a szükséges vírusproteinek termelje.

Az RNS átalakulása DNS-sé a reverz transzkriptáz (RT) enzim segítségével megy végbe, amely az RNS-sel együtt a fertőző virionban van. A reverz transzkriptáznak három enzimfunkciója van: úgy működik, mint RNS-függő DNS-polimeráz, mint ribonukleáz és mint DNS-függő DNS-polimeráz. Először, mint RNS-függő DNS polimeráz a reverz transzkriptáz a vírus RNS egyfonalú DNS másolatát készíti el. Ezután ribonukleázként működve a reverz transzkriptáz az éppen elkészített DNS-t megszabadítja az eredeti vírus RNS-től, majd elroncsolja az eredeti RNS-t. Végül, DNS-függő DNS-polimerázként működve, a reverz transzkriptáz elkészít egy második, komplementer DNS szálát. templátként az első DNS szálát használva. A két szál kétfonális DNS-t képez, ez a DNS forma található a gazdasejt-genomjában, ami egy másik enzim, egy integráz segítségével épül be a gazdasejt-genomjába.

Azok a vegyületek, amelyek a HIV-1 reverz transzkriptáz enzimfunkcióit gátolják, gátolni fogják a HIV-1 replikálódását a fertőzött sejtekben. Az ilyen vegyületek alkalmasak HIV-1 fertőzés megelőzésére vagy kezelésére emberekben.

A szakirodalomból számos dibenzoxazepin- és dibenztiazezin-származék ismert, és ezeknek különböző farmakológiai hatásai ismertek.

A GB-A 869 089 számú leírás dibenz[b,f][1,4]tiazezin-11(10H)-onokat ismert, amelyek antihisztamin és antiszerotonin hatásúak.

A SE-A 421 109 számú leírás olyan dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on vegyületeket ír le, amelyek tromboleptikus és depresszióellenes hatásúak.

Az US-A 4 728 735 számú leírásból megismerhető dibenz[b,f][1,4]tiazezin-11(10H)-onok a leukotrién szintézist gátolják, és allergia, fájdalom, szív- és érrendszeri bántalmak, gyulladás és bőrbajok kezelésére alkalmasak.

Az US-A 3 546 214 számú leírás analgetikus, gyulladáscsökkentő és csillapító hatású dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-onokra vonatkozik. Az EP-A 26 469 számú leírás neuroleptikus, depresszióellenes és altató hatóanyagok előállításához intermediéreként alkalmazható dibenz[b,f][1,4]tiazezin- és oxazepin-11(10H)-onokat ismert.

Az EP-A 54 951 számú leírásból olyan dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-onok ismerhetők meg, amelyek koszorúértágító hatásúak.

Az US-A 3 541 085 a központi idegrendszerre ható 5 dibenzoxazepin- és -tiazezin-onokat és -tionokat ír le.

A GB-A 1 164 579 számú leírás analgetikus és szedatív hatású dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-onokat ismert.

A GB-A 1 164 579 számú leírás analgetikus és 10 szedatív hatású dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-onokat ismert.

A GB-A 1 170 322 számú leírásból megismerhető 15 dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-onok szedatív, görcsoldó, analgetikus, antipiretikus, antiflogisztikus és hipotenzív hatásúak.

Az US-A 3 367 930 számú leírás gyógyszerek és színezékek előállításához használható dibenz[b,f][1,4]tiaze-  
pinekre és -oxazepinekre vonatkozik.

Az idézett közlemények egyikéből sem állapítható 20 meg, hogy dibenz[b,f][1,4]oxazepin- és -tiazezin-11(10H)-on-származékok AIDS ellen hatásosak lennének, továbbá a vegyületek ismert hatásaiból az AIDS elleni hatásra nem lehet következtetni.

Találmányunk tárgya eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, oly módon, hogy a következőkben részletesen ismertetett eljárásokkal előállított (I) általános képletű dibenz[b,f][1,4]oxazepin- vagy -tiazezin-11(10H)-on- vagy -tion-származékot vagy gyógyszerészeti-  
leg elfogadható sóját a szokásos segédanyagokkal együtt AIDS ellen hatásos gyógyszerkészítménnyé 30 fel dolgozzuk.

Az (I) általános képletben

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

Z jelentése oxigén- vagy kénatom,

35 R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, halogén-vinil-, 1-4 szénatomos alkil-tio-(1-4 szénatomos)-alkil-, 2-4 szénatomos alkanoil-, (1-4 szénatomos-alkoxi-karbonil-(1-4 szénatomos)-alkil-, 2-4 szénatomos amino-karbonil-alkil- vagy 1-3 fluoratomot tartalmazó, 2-4 szénatomos fluor-alkil-metil-csoport,

R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom, aminocsoport, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport, és

45 R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom, aminocsoport a 4-helyzetű aminocsoport kivételével vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek egy előnyös 50 alcsoportját azok a vegyületek képezik, amelyek képletben

X oxigén- vagy kénatom,

Z oxigénatom,

R<sup>1</sup> 1-4 szénatomos alkil-, 1-3 fluoratomos és 2-4 szénatomos fluor-alkil-metil-, 2-4 szénatomos alkenil-, mono- vagy 1,2-dihalogén-vinil-, 2-4 szénatomos alkil-tio-metil-, 3-4 szénatomos alkil-tio-  
etil- vagy 3-4 szénatomos alkoxi-karbonil-metil-  
csoport,

R<sup>3</sup> hidrogénatom vagy 7-metilcsoport, és

60 R<sup>5</sup> hidrogénatom vagy 2-aminocsoport.

Újak azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében  $R^1$  halogén-vinilcsoport vagy 1–3 fluoratomot tartalmazó, 2–4 szénatomos fluor-alkil-metilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek ismertek vagy az ismert vegyületek előállításához hasonló módon előállíthatók. Reprezentatív (I) általános képletű vegyületeket és eljárásokat ezek előállítására ismertetnek például a következő szabadalmi leírások: 3 367 930, 3 541 085, 3 546 214 és 4 379 150 számú amerikai egyesült államokbeli és az 1 164 579 és 1 170 322 számú brit szabadalmi leírások.

Az (I) általános képletű vegyületeket az A, B és C általános eljárásokkal állíthatjuk elő.

#### „A” eljárás

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Z oxigénatom és X,  $R^1$ ,  $R^3$ , és  $R^5$  a fenti jelentésűek,  $R^1$  = hidrogénatomot kivéve,

előállíthatjuk például úgy, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben  $R^3$ , és  $R^5$  a fenti jelentésűek – a megfelelő (III) általános képletű alkáli- vagy alkáliföldfém-vegyületté – a képletben  $R^3$  és  $R^5$  a fenti jelentésűek – alakítunk, majd az így kapott alkálifémvegyületet izolálás nélkül egy (IV) általános képletű-reaktív alkilező- vagy acilezőszerrel – a képletben  $R^1$  a fenti jelentésű, kivéve hidrogénatomot és Y megfelelő kilépő csoport, így klorid-, bromid-, jodid-, alkil- vagy aril-szulfonát- vagy alkil- vagy aril-karbonil-oxi-csoport – jól ismert alkilező vagy acilező körülmények között reagáltatjuk. A szakember számára nyilvánvaló, hogy nukleofil szubsztituensek jelenléte a (II) általános képletű vegyületekben például olyan köztitermék alkalmazását igényli, amelynek szubsztituensei az 5-helyzetű nitrogéntől eltérőek, nem nukleofilek, de amelyek a kívánt csoporttá alakíthatók. Így például amino-szubsztituenseket előnyösen úgy kapunk, ha a kívánt helyzetben (helyzetekben) nitrocsoportot (-csoportokat) tartalmazó (II) általános képletű köztitermék alkilezünk vagy acilezünk, majd a nitrocsoportot (-csoportokat) redukáljuk és ha szükséges alkilezzük, s így állítjuk elő a végterméket.

#### „B” eljárás

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Z oxigénatom és X,  $R^1$ ,  $R^3$ , és  $R^5$  a fenti jelentésűek,

előállíthatjuk úgy, hogy egy (V) általános képletű vegyületet – a képletben X,  $R^1$ ,  $R^3$ , és  $R^5$  a fenti jelentésűek és hal fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom – előnyösen szervesetlen bázis, így nátrium- vagy kálium-hidrid, alkil-lítium, így n-butil-lítium, nátrium- vagy kálium-hidroxid jelenlétében vagy egy szerves bázis, így kinolin vagy 4-(N,N-dimetil-amino)-piridin jelenlétében, szobahőfokon vagy magasabb hőmérsékleten, előnyösen 80–175 °C és a reakciókeverék forráspontja közötti hőmérsékleten ciklizálunk. Azokban az esetekben, amikor  $R^1$  hidrogénatom, két ekvivalens bázist kell használni. Megfelelő oldószerek az iners aprotikus oldószerek, így a szulfolán vagy dimetil-formamid.

Az (V) általános képletű difenil-amidokat például úgy állítjuk elő, hogy egy (VI) általános képletű, megfelelően szubsztituált orto-halogén-benzoészter kloridot – a képletben hal fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom és  $R^5$  a fenti jelentésűek – egy (VII) általános képletű orto-amino-fenollal (vagy tiofenollal) – a képletben X,  $R^2$  és  $R^3$  a fenti jelentésűek – jól ismert reakciókörülmények között kondenzálunk. Az alkalmazott reakciókörülményektől és az X,  $R^3$  és  $R^5$  csoportok jellegétől függően, a (II) általános képletű triciklikus vegyületeket az (V) általános képletű amid izolálása nélkül, a (VI) és (VII) általános képletű vegyületek kondenzálásával egy műveletben képezhetjük. A triciklikus vegyületek egy műveletben való előállítását a legkönnyebben akkor végezhetjük, ha X kénatom, ilyenkor magasabb, elsősorban 125–200 °C hőmérsékletet alkalmazunk.

#### „C” eljárás

Azokat az (I) általános képletű tiolaktámokat, amelyek képletében X,  $R^1$ ,  $R^3$ , és  $R^5$  a fenti jelentésűek, előállíthatjuk úgy, hogy egy (I) általános képletű laktámot szulfuráló reagenssel, így 2,4-bisz(4-metoxi-fenil)-1,3-ditia-2,4-difoszfetán-2,4-diszulfiddal, bisz(triciklohexil-ón)-szulfiddal, bisz(tri-n-butil-ón)-szulfiddal, bisz(trifenil-ón)-szulfiddal, bisz(trimetil-szilil)-szulfiddal vagy foszfor (V)-szulfiddal kezelünk. A reakciót általában vízmentes körülmények között, iners szerves oldószerben, így szén-diszulfidban, benzolban vagy toluolban végezzük, szobahőmérsékleten vagy előnyösen magasabb hőmérsékleten, egészen a reakciókeverék forráspontjáig. Ha a fenti ón- vagy szilil-szulfidokat használjuk, akkor a szulfurálási reakciót előnyösen egy Lewis-sav, így bór-triklorid jelenlétében végezzük.

A bázikus vagy savas szubsztituensekkel rendelkező (I) általános képletű vegyületek kívánt esetben a szokásos eljárásokkal gyógyszerészetileg elfogadható sóikká alakíthatók.

A bázikus szubsztituensekkel rendelkező (I) általános képletű vegyületekkel gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sókat képező szervesetlen és szerves savak például a következők: sósav, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav, salétromsav, borkősav, citromsav, metánszulfonsav és hasonlóak.

A savas szubsztituensekkel rendelkező (I) általános képletű vegyületekkel gyógyszerészetileg elfogadható sókat képező bázisok például a nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, kalcium-hidroxid, ammónia, trimetil-amin és hasonlóak.

A fentiekben ismertetett (I) általános képletű vegyületek a HIV-1 reverz transzkriptázt gátolják és ezáltal gátolják a HIV-1 replikációját. Ez a tulajdonságuk használhatóvá teszi a vegyületeket a találmány szerinti eljárásban.

Az eljárás kivitelezésére az (I) általános képletű vegyületeket orálisan vagy parenterálisan adhatjuk be, egy dózisban vagy osztott dózisokban. A vegyületek megfelelő orális dózisa körülbelül napi 10–500 mg. Parenterális készítményekben a megfelelő dózisegység 1–50 mg vegyületet tartalmaz, míg helyi alkalmazásra

a készítmények előnyösen 0,01–1% hatóanyagot tartalmaznak. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy a beadott dózis változik a betegek szerint, és minden egyes betegnél az orvos véleményétől függ, aki a megfelelő dózis megállapításához kritériumként a beteg nagyságát és állapotát, valamint reagálását a gyógyszerre veszi tekintetbe.

Ha a vegyületeket orális úton adjuk be, akkor ezeket gyógyszerkészítmények formájában alkalmazzuk, amelyek a vegyületeket kompatibilis gyógyszerészeti hordozóanyagokkal együtt tartalmazzák. A hordozóanyag lehet orális beadásra alkalmas iners szerves vagy szervesen hordozóanyag. Ilyen hordozóanyag a víz, zselatin, talkum, keményítő, magnézium-sztearát, gumiarábikum, növényi olajok, polialkilén-glikolok, vazelin és hasonlók.

A gyógyszerkészítményeket a szokásos eljárásokkal állíthatjuk elő. A kész dózisformák lehetnek szilárd dózisformák, például tabletták, drazsék, kapszulák és hasonlók; vagy folyékony dózisformák, például oldatok, szuszpenziók, emulziók és hasonlók. A gyógyszerkészítményeket alávethetjük a szokásos gyógyszerészeti műveleteknek, így sterilizálásnak. A gyógyszerkészítmények tartalmazhatnak továbbá szokásos adalékanyagokat, így konzerváló, stabilizáló, emulgeáló, ízjavító és nedvesítő szereket, pufferokat, sókat és ozmózis nyomás változtatására és hasonlókat. Használható szilárd hordozók például a keményítő, laktóz, manit, metil-cellulóz, mikrokristályos cellulóz, talkum, szilícium-dioxid, kalcium-foszfát (kétfázisú) és nagy-molekulájú polimerek, így polietilén-glikol.

Parenterális beadásra a vegyületek előnyösen beadhatók vizes vagy nem-vizes oldatokban, szuszpenziókban vagy emulziókban, gyógyszerészetileg elfogadható olajokban vagy folyadékkeverékekben, amelyek bakteriosztatikus szereket, antioxidánsokat, konzerválószerkeket, pufferokat vagy más oldható anyagokat tartalmazhatnak, hogy az oldatot a vérrel izotóniássá tegyék, továbbá sűrítő szereket, szuszpendáló szereket vagy más, gyógyszerészetileg elfogadható adalékanyagokat. Ilyen adalékanyagok például a tartarát-, citrát- és acetát-pufferok, etanol, propilén-glikol, polietilén-glikol, komplexképzők, így az EDTA, antioxidánsok, így nátrium-hidrogén-szulfid, nátrium-metabiszulfid és aszkorbinsav, nagy molekulású polimerek, így folyékony polietilén-oxidok a viszkozitás szabályozására és szorbitán-hidridek polietilén-származékai. Szükség esetén konzerválószerkeket is alkalmazhatunk, így benzoosavakat, metil- vagy propil-parabént, benzalkónium-kloridot vagy más kvaterner ammónium-vegyületeket.

A vegyületeket beadhatjuk mint oldatokat nazális alkalmazásra is, ezek a készítmények a vegyületek mellett tartalmazhatnak megfelelő pufferokat, tónus-szabályozókat, mikrobák elleni konzerválószerkeket, antioxidánsokat és viszkozitásnövelő anyagokat is vizes közegben. A viszkozitás növelésére szolgáló szerek a polivinil-alkoholok, cellulóz-származékok, polivinil-pirrolidonok, poliszorbátok és glicerin. Az alkalmazott mikrobaellenes konzerválószerkeket például benzalkóni-

um-klorid, timerozal, klór-butanol vagy fenil-etil-alkohol.

A vegyületek beadhatók kúpok alakjában is.

Amint azt már említettük az (I) általános képletű vegyületek gátolják a HIV-1 reverz transzkriptáz enzimaktivitását. Ezeknek a vegyületeknek az alábbiakban leírt vizsgálatára alapítva ismeretes, hogy a vegyületek a HIV-1 reverz transzkriptáz RNS-függő DNS-polimeráz aktivitását gátolják. Valószínű, hogy a vegyületek gátolják a HIV reverz transzkriptáz DNS-függő DNS-polimeráz aktivitását is.

A reverz transzkriptáz alább ismertetett vizsgálatát használva, a vegyületek tesztelhetők arra a képességre, hogy a HIV-1 reverz transzkriptáz RNS-függő DNS-polimeráz aktivitását gátolják. Így teszteltük az alábbi példák szerinti bizonyos specifikus vegyületeket. Az eredményeket az I. táblázat szemlélteti.

#### A reverz transzkriptáz (RT) vizsgálata

##### 20 A vizsgálat elmélete

Azok között az enzimek között, amelyeket a humán immunelégtelenség vírus (HIV-1) kódol, van egy reverz transzkriptáz [Benn, S. és munkatársai: Science, 230, 949 (1985)], amit azért neveznek így, mert egy DNS másolatot átír egy RNS templárról. Ez az aktivitás kvantitatíve mérhető sejtmentes enzimvizsgálatban, amit már előzetesen ismertettek [Farmerie, W. G. és munkatársai: Science 236, 303 (1987)], és ez a vizsgálat azon a megfigyelésen alapszik, hogy a reverz transzkriptáz képes szintetikus templátot [poli r(C), amit oligo d(G) indít] használni ahhoz, hogy átírjon egy radiojelzett, savval kicsapható DNS szálat, szubsztátumként  $^3\text{H}$ -dGTP-ot használva.

##### 35 Anyagok

###### a) Az enzim elkészítése

A humán immunelégtelenség vírus (HIV-1) LAV-törzsből (LAV = limfadenopátia vírus) [Benn, S. és munkatársai: Science, 230, 949 (1985)] származó reverz transzkriptázt izoláltunk a JM109 baktériumtörzsből [Yanisch-Perron, C. Viera, J. és Messing, J.: Gene, 33, 103 (1985)], ez kifejezi a DNS klón pBRTprtl+-t [Farmerie, W. G. és munkatársai: Science, 236, 305 (1987)], amely a lac promotor kontrollja alatt van a pIBI21 expressziós vektorban [International Biotechnologies, Inc. New Haven, CT 06535]. A tenyésztet, amit éjszakán át 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ampicillinnel kiegészített 2XYT táptalajon [Maniatis, T., Fritsch, E. F. és J. Sambrook eds.: Molekular cloning: A laboratory manual; Cold Spring Harbor Laboratory, 1983.] tenyésztünk, pozitív szelekció céljából 1:40 hígításban átojtjuk 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  tiaminnal, 0,5% kazein-aminosavakkal és 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ampicillinnel kiegészített M9 táptalajba [Maniatis, T., Fritsch, E. F. és J. Sambrook: Molecular cloning: A laboratory manual; Cold Spring Harbor Laboratory, 1982.]. A tenyésztet 37 °C-on (225 ford./perc) inkubáljuk, amíg optikai sűrűsége, az  $\text{OD}_{540}$  eléri a 0,3–0,4 értéket. Ekkor 0,5 mmol/hoz hozzáadjuk az IPTG (izopropil-b-D-tiogalaktó-piranozid) represszor inhibitorát és további 2 órán át inkubáljuk. A

baktériumokat ülepítjük, 50 mM trisz-puffer, 0,6 mM EDTA és 0,375 M NaCl keverékében újra szuszpendáljuk és 1 mg/ml lizozim hozzáadásával 30 percig jégen emésztjük. A sejteket 0,2% NP-40 (nonidet P-40) hozzáadásával lizáljuk és 1M NaCl-ra beállítjuk.

Az oldhatatlan sejttermelékcentrifugálással eltávolítjuk és a proteint 3 térfogat telített vizes ammónium-szulfát hozzáadásával kicsapjuk. Az enzimet ülepítjük, RT pufferban (50 mM trisz, pH = 7,5; 1 mM EDTA; 5 mM DTT, 0,1% NP-40; 0,1M NaCl és 50% glicerín) újra szuszpendáljuk és a további felhasználásig -70%-on tároljuk.

b) A 2x koncentrált törzs-reakciókeverék összetétele

Törzs reagens	A 2x koncentrált keverék
1M trisz, pH = 7,4	100 mM
1M ditiotreit	40 mM
1M NaCl	120 mM
1% Nonidet P-40	0,1%
1M MgCl	4 mM
[poli r(C) oligo d(G)] 5 : 1	2 µg/ml
<sup>3</sup> H-dGTP (81 µM)	0,6 µM

#### A vizsgálat kivitelezése

A 2x koncentrált törzs-reakciókeveréket alikvot részekre osztjuk és -20 °C-on tároljuk. A keverék így stabil, és a felhasználáshoz minden vizsgálatnál felolvasztjuk. Ezt az enzimvizsgálatot 96 tartályos mikrotitráló lemez rendszerhez alkalmazták és az irodalomban már ismertették [Spira, T. és munkatársai: J. Clinical Microbiology, 25, 97 (1987)]. Trisz-puffert (50 mM, pH = 7,4), oldószert (hígított oldószert, hogy megfeleljen a vegyület hígításának), vagy a vegyületeket oldószemben elosztjuk 96 tartályos mikrotitráló lemezre (10 µl/tartály; 3 tartály vegyületenként). A HIV reverz transzkriptáz enzimet felolvasztjuk, 50 mM trisz-pufferban (pH = 7,4) hígítjuk úgy, hogy 15 µl hígított enzim tartalmazzon 0,001 egységet (1 egység az enzimek az a mennyisége, amely 1 perc alatt, 25 °C-on 1 µM szubsztátumot transzformál) és egy tartályba 15 µl-t teszünk belőle. A mikrotitráló lemez első három tartályához 20 µl 0,12–0,5M EDTA-t adunk. Az EDTA a jelenlévő Mg<sup>++</sup>-ot kelátba viszi és megakadályozza a reverz transzkriptációt. Ez a csoport mint alap-polimerizáció szolgál, s ezt valamennyi többi csoporttól levonjuk. Valamennyi tartályhoz 25 µl 2x koncentrált reakciókeveréket adunk, és a keveréket szobahőmérsékleten 60 percig inkubáljuk. A vizsgálat befejezésekor a DNS-t mindegyik tartályban 50 µl, 1%-os nátriumpirofoszfátban oldott 10%-os triklór-ecetsavval kicsapjuk. A mikrotitráló lemezt 4 °C-on 15 percig inkubáljuk, és a csapadékot # 30 üvegszálas papírra (Schleicher-Schuell) visszük, „Skatron semi-automatic harvester”-t használva. A szűrőket ezután még 1% nátrium-pirofoszfátot tartalmazó 5%-os triklór-ecetsavval mossuk, 70%-os vizes etil-alkohollal leöblítjük, szárítjuk és scintillációs fiolákba átvisszük [Spira T. és munkatársai: J. Clinical Microbiology, 25, 97 (1987)].

Mindegyik fiolába 2 ml scintillációs koktélt teszünk és Beckman β-számlálóban számláljuk.

A százalékos inhibitorhatást a következőképpen számítjuk ki:

$$\text{inhibitorhatás, \%} = \frac{\text{CPM átlagos teszterék} - \text{CPM átlagos kontrollérték} \times 100}{\text{CPM átlagos kontrollérték}}$$

Abból a célból, hogy igazoljuk, hogy azok a vegyületek, amelyek a reverz transzkriptáz vizsgálatban hatások, rendelkeznek azzal a képességgel is, hogy gátolják a HIV replikációját egy élő rendszerben, egy (I) általános képletű vegyületek az alábbiakban leírt humán T-sejt tenyésztési vizsgálatban is teszteltünk. Az eredményt a II. táblázat szemlélteti.

#### Humán T-sejt tenyésztési vizsgálat

##### A vizsgálat elmélete

A szinciciumok képződése a HIV-1 vírussal fertőzött CD4+ T-sejtek in vitro tenyésztésének jellegzetesége. Ebben a vizsgálatban a T-sejteket a replikációt feltehetően gátló vegyülettel kezeljük, majd HIV-1 vírussal fertőzzük. Inkubálás után a tenyészetet szinciciumok képződésére megvizsgáljuk. A szincicium hiányát vagy a szinciciumok számának csökkenését használjuk a kísérleti vegyület HIV-replikációt gátló képességének mértékéül.

##### Vizsgálati eljárás

A C 8166 jelű célsejteket, amelyek a T-sejt eredetű humán limfóma sejtek szubklónjai,  $5 \times 10^4 / 100 \mu\text{l}$  kezdeti sűrűségben visszük a 10% magzati marhaszérumot tartalmazó RPMI 1640 táptalajban 96 tartályos (lapos fenékű) lemezre és hozzáadjuk a tesztvegyület dimezil-szulfidban oldott, választott mennyiségét. 24 óra múlva mindegyik tenyészetet beoltjuk a HIV-1 vírus HTLV-IIIb törzsének [G. M. Schaw, R. H. Hahn, S. K. Arya, J. E. Groopman, R. C. Gallo és F. Wong-Staal: Science, 226, 1165 (1984)] 50–100 TCID<sub>50</sub> fázisával (az a dózis, amely a tenyészetek 50%-ában idéz elő hatást; TCID = tissue culture infective dosis). A kontrolltenyészetek csak vegyületet vagy csak vírust kapnak. A vírusfertőzés után négy nappal vizuálisan megvizsgáljuk a tenyészeteket a vírus által előidézett óriássejt-szinciciumok gyakoriságára és eloszlására. A kísérleti vegyület százalékos inhibitorhatását a kontrollértékekkel összehasonlítva határozzuk meg. A vírus-replikáció jelenlétének vagy hiányának az igazolását úgy végezzük, hogy valamennyi kísérleti csoportból learatjuk a sejtmentes tenyészfolyadékokat, és 3 nap múlva a szekunder humán T-sejt tenyészetekben létrejövő szinciciumképződés útján meghatározzuk a fertőző szaporulat jelenlétét vagy hiányát.

Az (I) általános képletű vegyületek enzim-inhibitor hatásának specifikussága megállapítása céljából néhányat – önmagában ismert vizsgálati módszereket használva – teszteltünk arra, hogy inhibitorhatást gyakorolnak-e a macska leukémia vírusból származó reverz

transzkriptázra és a borjútípusból származó DNS  $\alpha$ -polimerázra. Az ily módon vizsgált vegyületek egyikénél sem találtunk inhibitorhatást ezekre az enzimekre. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy az (I) általános képletű vegyületek enzim-inhibitor hatása elég specifikusan a HIV reverz transzkriptáz ellen irányul.

Az (I) általános képletű vegyületek citotoxicitásának durva megállapítása céljából két ilyen vegyületet az alábbiakban leírt „MTT cellular cytotoxicity assay”-ben vizsgáltunk. Az eredményeket a II. táblázat szemlélteti. Előnyösek azok a vegyületek, amely  $EC_{50}$ -értéke viszonylag magas.

#### A sejtes citotoxicitás MTT vizsgálata

##### A vizsgálat elmélete

Az MTT [3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazólium-bromid] vizsgálat a tetrazólium-bromidnak metabolikusan aktív sejtek által történő lehasításán alapszik, ami nagymértékben kvantitatív kék színt eredményez. Ezt a vizsgálatot már előzetesen leírták [Mosmann, Tim: J. Immunol. Methods, 65, 55 (1983)], de az alábbi teszt céljaira optimalizáltuk.

#### Vizsgálati módszer

A vizsgálatban cél-sejtvonalként a H9 sejtvonal [Jacobs, J. P.: J. Natl. Cancer Inst., 34, 231 (1965)], egy szokásos humán limfóma sejtvonal szuszpenzióját használtuk, 10% magzati marhaszérummal kiegészített RPMI 1640 táptalajon tenyésztve. A sejteket (100  $\mu$ l)  $10^5$  sejt/ml koncentrációban az inhibitor különböző koncentrációinak a jelenlétében mikrotitráló lemez tartályaiba helyeztük. A sejteket nedvességtartalmú széndioxid-in-kubátorban 37 °C-on inkubáltuk. Öt nap múlva mindegyik tartályhoz 20  $\mu$ l MTT-t (5 mg/ml RPMI 1640-ben, ultrahanggal kezelve, 0,2  $\mu$  szűrőn megszűrve és 4 °C-on tárolva) adtunk. További 4 órán át végeztük az inkubálást 37 °C-on, majd mindegyik tartályhoz 60  $\mu$ l triton-X-et adtunk, és a kristályok szolubilizálásának elősegítése céljából alaposan megkevertük. A tartályokhoz 5  $\mu$ l vízmentes etanolt adtunk a buborékok eltávolítása céljából, az így kapott keveréket 30 percig 60 °C-on inkubáltuk és a színváltozást Dynatech lemezleolvasón, 570 nm hullámhosszon azonnal leolvastuk.

A vizsgálat adatait nem-lineáris regressziós analízishez használtuk, ami az  $EC_{50}$ -értékeket eredményezte.

I. táblázat

Vegyület (példa száma)	R <sup>1</sup>	Más szubsztituensek*	RT gátlás (% , 10 $\mu$ g/ml)
1	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		100
2	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		100
3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Z=S	94
4	H	X=S	43
5	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	X=S	98
6	-CH <sub>3</sub>	2-NH <sub>2</sub> , 7-CH <sub>3</sub>	100
7	H		22
8	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		100
9	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>		98
10	-CH <sub>3</sub>		93
11	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>		77
12	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		44
13	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	32
14	H	2-NH <sub>2</sub>	85
15	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	2-NH <sub>2</sub>	82
16	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NH <sub>2</sub>	100
17	H	2-NH <sub>2</sub> , 8-Cl	67
18	H	2-NH <sub>2</sub> , 8-CH <sub>3</sub>	71
19	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NH <sub>2</sub> , 8-CH <sub>3</sub>	100
20	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NH <sub>2</sub> , 8-Cl	95
21	H	7-NH <sub>2</sub>	3
22	-CH <sub>3</sub>	2-NH <sub>2</sub>	99
23	H	3-NH <sub>2</sub>	25
24	-CH <sub>3</sub>	7-NH <sub>2</sub>	44
25	-CH <sub>3</sub>	3-NH <sub>2</sub>	26
26**	-CH <sub>3</sub>	2-NHCH <sub>3</sub>	75

Vegyület (példa száma)	R <sup>1</sup>	Más szubsztituensek*	RT gátlás (% , 10 µg/ml)
27	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	2-NH <sub>2</sub>	100
28**	H	2-NHCH <sub>3</sub>	30
29	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>3</sub>	7-NH <sub>2</sub>	89
30	H	2-NH <sub>2</sub> , 7-CH <sub>3</sub>	96
31	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	7-CH <sub>3</sub>	77
32	-CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	77
33	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	74
34	-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		100
36	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		85
37	-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	3-Cl	98
38	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	3-Cl	83
39	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>	95
41	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	2-Cl	49
42	H	7-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	30
43	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		76
44	H	7-OCH <sub>3</sub>	27
45	H	1,7-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	44
46	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F		93
47	-CF=CHI		92
48	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		87
49	-CH <sub>3</sub>	X=S	94
50	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	X=S	66

\* X és Z oxigénatomok, ha másképpen nem jelezzük.

\*\* referenciapélda

### II. táblázat

Vegyület (példa száma)	T-sejttenyészet vizsgálat (%-os gátlás)	Citotoxicitási vizsgálat (EC <sub>50</sub> )
1	93	20
5	NV	10

Megjegyzés: NV = nem vizsgáltak

A találmány szerinti eljárás kiviteli módját a példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy a találmány oltalmi körét a példákra korlátoznánk.

#### 1. példa

##### 10-Propil-10H-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11-on

3,0 g 10H-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11-on 50 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához 0,82 g 50%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót adunk. Az így kapott elegyet 1 órán át keverjük, majd lassan 3,7 g 1-bróm-propánt adunk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán át keverjük, és a nátrium-hidrid feleslegét jég hozzáadásával elbontjuk. Az elegyet vízzel hígítjuk, a terméket éterrel extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és koncentrálnak. Az így kapott olajat kovasavgél-oszlopon, etil-acetát/hexán 1 : 4 arányú keverékével tisztítjuk. Így 3,1 g (87%) 10-pro-

pil-10H-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11-ont kapunk, mint színtelen olajat.

#### 2. példa

##### 10-Izopropil-10H-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11-on

Az 1. példában leírtak szerint eljárva 3,0 g 10H-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11-ont és 3,7 g 2-propil-bromidot reagáltatunk 0,82 g 50%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzió és 50 ml vízmentes dimetil-formamid jelenlétében. A terméket kovasavgél-oszlopon, etil-acetát/hexán 1 : 4 arányú keverékével tisztítjuk. Az így kapott olajat petroléterben feloldjuk. Állás után színtelen tűk alakjában 1,33 g (30%) 10-izopropil-10H-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11-ont kapunk, olvadáspontja 102–103 °C.

#### 3. példa

##### 10-Propil-10H-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11-tion

Az 1. példa szerint előállított 2,45 g 10-propil-10H-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11-on, 2,02 g Lawesson reagens és 50 ml toluol keverékét 5 órán át visszafolyatással forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva sárga olajat kaptunk, amit kovasavgél-oszlopon, etil-acetát/hexán 1 : 5 arányú keverékével tisztítunk. Így 1,05 g (57%) 10-propil-10H-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11-tiont kapunk sárga olaj alakjában.

## 4. példa

*Dibenz[b,f][1,4]tiazepin-11-(10H)-on*

1,4 g 2-amino-merkaptó-fenol, 2,5 g 2-jód-benzoésav, 0,5 g rézbronz, 2,6 g kálium-hidroxid és 15 ml víz keverékét nitrogénáramban 5<sup>1</sup>/<sub>2</sub> órán át visszafolyatással forraljuk. Ezután a reakciókeveréket megsűrjük, a szűrletet tömény sósavval megsavanyítjuk, 1 órán át keverjük és a szilárd terméket szívatással kiszűrjük. A terméket etanollal és dietil-éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk, így 2,1 g (75%) 2-jód-benzoésav-21-merkaptó-fenil-anilidet kapunk csaknem fehér por alakjában, olvadáspontja bomlás közben 220 °C. A termék a következő reakció kiindulási anyaga.

A fenti savat 200–230 °C-on tartjuk 4 órán át. A terméket etil-acetátból kristályosítjuk, így 0,22 g (23%) dibenz[b,f][1,4]tiazepin-11(10H)-ont kapunk halvány bézs színű kristályos por alakjában, olvadáspontja 258–259 °C.

## 5. példa

*10-n-Propil-dibenz[b,f][1,4]tiazepin-11(10H)-on*

0,14 g 50%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót adunk dibenz[b,f][1,4]tiazepin-11(10H)-on 10 ml dimetil-formammal készített oldatához. 15 perc múlva a reakcióelegyet 50 °C-ra felmelegítjük és argonatmoszférában 1 órán át keverjük. Ezután a keveréket hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni és lassan 0,34 g 1-bróm-propánt adunk hozzá. A reakcióelegyet 5 órán át keverjük, majd vizet adunk hozzá és a terméket dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumot sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és koncentrálnak. Így színtelen olajat kapunk, amit oszlop-kromatográfiával, etil-acetát/hexán 5, 10 és 20%-os keverékeivel tisztítjuk. Így 0,37 g (91%) 10-n-propil-dibenz[b,f][1,4]tiazepin-11(10H)-ont kapunk fehér kristályos szilárd termék alakjában, olvadáspontja 103–104,5 °C.

## 6. példa

*2-Amino-7,10-dimetil-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10)-on*a) *2-Nitro-7-metil-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on*

20,2 g (0,1 mól) 2-klór-5-nitro-benzoésav és 8,4 ml tionil-klorid keverékét 100 ml dioxánban 90 percig visszafolyatással forraljuk. Az oldatot 50 °C-ra lehüt-

jük és 12,3 g (0,1 mól) 2-amino-5-metil-fenol 50 ml vízzel készített szuszpenziójához adjuk. Miután a savklorid felét bevittük, 8,2 g nátrium-acetátot adunk az elegyhez, majd a savklorid maradékát hozzácepegtetjük. A reakcióelegyet 45 percig 50 °C-on keverjük, keverés közben jeges vizet adunk az elegyhez, az így kapott csapadékot kiszűrjük és vízzel mossuk. A szűrőleplenyt 4 g nátrium-hidroxidot tartalmazó 150 ml vízben feloldjuk és 1 órán át 85–95 °C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük. A lehűtött oldatot sósavval megsavanyítjuk, szűrjük és vízzel mossuk. A csapadékot szárítjuk, így 11,3 g (42%) 2-nitro-7-metil-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ont kapunk, olvadáspontja 264–266 °C.

b) *2-Nitro-7,10-dimetil-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on*

4,05 g kálium-metoxid 80 ml terc-butanollal és 80 ml dioxánnal készített meleg oldatához 13,5 g (0,05 mól) 2-nitro-7-metil-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ont adunk. Az így kapott szuszpenziót 15 percig 60 °C-on melegítjük. Kezdetben minden feloldódik, majd néhány perc múlva kristályos csapadék képződik. A szuszpenzióhoz keverés közben 3,75 ml jódmetánt adunk. A reakcióelegyet 4 órán át keverjük 60 °C-on, majd vákuumban szárazra pároljuk. A sötét színű maradékot vízben szuszpendáljuk, ecetsavval megsavanyítjuk, vákuumban koncentrálnak és propanolból átkristályosítjuk. Így 8,5 g (60%) 2-nitro-7,10-dimetil-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ont kapunk, amelynek olvadáspontja 156–159 °C.

c) *2-Amino-7,10-dimetil-dibenz[b,f][1,4]benzoxazepin-11(10H)-on*

8,5 g (3 mól) 2-nitro-7,10-dimetil-benzoxazepin-11(1H)-on, 100 ml etanol és 3 g Raney-nikkel keverékét 50 °C-on, körülbelül 50 bar nyomáson hidrogénezük. A hidrogénezés után a keveréket forrásig melegítjük és szűrjük. A szűrletet lehűtjük és a kristályos csapadékot kiszűrjük. Így 4,4 g (58%) 2-amino-7,10-dimetil-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ont kapunk, amelynek olvadáspontja 183–185 °C.

## 7–50. példa

A fentiekben leírt szintéziseket alkalmazva állítjuk elő a következő vegyületeket is\*.

Vegyület (példa száma)	R <sup>1</sup>	Egyéb szubsztituensek	Olvadáspont (°C)
7	H		211–213
8	–CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		53–54
9	–CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>		89–91
10	–CH <sub>3</sub>		81–82
11	–CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>		83–84
12	–COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		78–80
13	–CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	238–240
14	H	2-NH <sub>2</sub>	200–202
15	–CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	2-NH <sub>2</sub>	224–225

Vegyület (példa száma)	R <sup>1</sup>	Egyéb szubsztituensek	Olvadáspont (°C)
16	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NH <sub>2</sub>	165-166
17	H	2-NH <sub>2</sub> , 8-Cl	266-267
18	H	2-NH <sub>2</sub> , 8-CH <sub>3</sub>	169-170
19	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NH <sub>2</sub> , 8-CH <sub>3</sub>	114-115
20	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-NH <sub>2</sub> , 8-Cl (HCL só)	255 (bomlás)
21	H	7-NH <sub>2</sub>	
22	-CH <sub>3</sub>	2-NH <sub>2</sub>	133-136
23	H	3-NH <sub>2</sub>	287-289
24	-CH <sub>3</sub>	7-NH <sub>2</sub>	184-186
25	-CH <sub>3</sub>	3-NH <sub>2</sub>	187-189
26	-CH <sub>3</sub>	2-NHCH <sub>3</sub>	132-134
27	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	2-NH <sub>2</sub>	156-158
28	H	2-NHCH <sub>3</sub>	175-177
29	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>3</sub>	7-NH <sub>2</sub>	112,5-115,5
30	H	2-NH <sub>2</sub> , 7-CH <sub>3</sub>	184-186,5
31	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	7-CH <sub>3</sub>	225-226
32	-CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	olaj
33	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	olaj
34	-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		88-89
36	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		78-80
37	-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	3-Cl	85-87
38	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	3-Cl	87-88
39	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>	54-55
41	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	2-Cl	101-102
42	H	7-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	180-182
43	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		82-84
44	H	7-OCH <sub>3</sub>	202-203
45	H	1,7-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	249-252
46	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F		71-72,5
47	-CF=CHI		133-136
48	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		109-110
49	-CH <sub>3</sub>	X=S	
50	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	X=S	

\* X és Z oxigénatom, ha másképpen nem jelezzük.

### Gyógyszerkészítmények előállítása

#### A példa

#### Kapszulák vagy tabletták

A-1	
Komponensek	Mennyiség
1. példa szerinti vegyület	50 mg
Keményítő	160 mg
Mikrokrist. cellulóz	90 mg
nátrium-keményítő-gluktát	10 mg
magnézium-sztearát	2 mg
szilícium-dioxid-kolloid	1 mg

45

50

55

60

A-2	
Komponensek	Mennyiség
1. példa szerinti vegyület	50 mg
dikalcium-foszfát	160 mg
mikrokrist. cellulóz	90 mg
sztearinsav	5 mg
nátrium-keményítő-glikolát	10 mg
szilícium-dioxid	kolloid

Előállítási eljárás: az 1. példa szerinti vegyületet bekeverjük a fenti kötőanyagok (kivéve a síkosító szert) előre elkészített porkeverékébe. Ezután bekever-

jük a síkosító anyagot és az így kapott keverékből tablettákat préselünk vagy a keveréket kemény zselatinkapszulákba töltjük.

*B példa*  
*Parenterális oldat*

Komponensek	Mennyiség
1. példa szerinti vegyület	500 mg
etanol	25 ml
víz injekciós célra	100 ml-re

Előállítási eljárás: az 1. példa szerinti vegyületet az etanolhoz adjuk és addig keverjük, amíg tiszta oldatot kapunk, ekkor az oldathoz adjuk a vizet, az így kapott oldatot megfelelő fiolákba vagy ampullákba töltjük és autoklávban sterilizáljuk.

*C példa*  
*Orrcseppek*

Komponensek	Mennyiség
1. példa szerinti vegyület	500 mg
propilén-glikol	30 ml
benzalkónium-klorid	200 mg
EDTA	200 mg
víz	100 ml-re

Előállítási eljárás: a kötőanyagokat összekeverjük, majd a keverékhez adjuk az 1. példa szerinti vegyületet és az elegyet addig keverjük, amíg tiszta oldatot kapunk. Ekkor az oldathoz adjuk a vizet, és az így kapott oldatot megfelelő fiolákba vagy ampullákba töltjük.

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű dibenz[b,f][1,4]oxazepin- vagy -tiazepin-11(10H)-ont vagy -tíont vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójukat – a képletben

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

Z jelentése oxigén- vagy kénatom,

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 2–4 szénatomos alkenil-, halogén-vinil-, 1–4 szénatomos alkil-tio-(1–4 szénatomos)-alkil-, 2–4 szénatomos alkanoil-, (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-(1–4 szénatomos)-alkil-, 2–4 szénatomos aminos-karbonil-alkil- vagy 1–3 fluoratomot tartalmazó, 2–4 szénatomos fluor-alkil-metil-csoport,

R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom, aminocsoport, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport és

R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom, aminocsoport a 4-helyzetű aminocsoport kivételével vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport –

5 tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületnek – a képletben X, R<sup>3</sup> és R<sup>5</sup> a fenti jelentésűek, de R<sup>3</sup> és R<sup>5</sup> nitrocsoport is lehet – (III) általános képletű alkálifém- vagy alkáliföldfém-vegyületté – a képletben X, R<sup>3</sup> és

10 R<sup>5</sup> a fenti jelentésűek és M alkálifém- vagy alkáliföldfématom – való alakításával, majd ennek (IV) általános képletű alkilezőszerrel – a képletben R<sup>1</sup> a fenti jelentésű a hidrogénatom kivételével és Y kilépő csoport – való reagáltatásával, és adott esetben R<sup>3</sup> és/vagy R<sup>5</sup>

15 nitrocsoport redukálásával kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében Z oxigénatom, R<sup>1</sup> a fenti jelentésű a hidrogénatom kivételével, X, R<sup>3</sup> és R<sup>5</sup> a fenti jelentésűek, vagy

20 b) egy (V) általános képletű vegyület – a képletben X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>5</sup> a fenti jelentésűek és hal fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom – ciklizálásával kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében Z oxigénatom, X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>5</sup> a fenti jelentésűek, vagy

25 c) egy (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében Z oxigénatom, X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>5</sup> a fenti jelentésűek, szulfurálásával kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében Y kénatom, X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>5</sup> a fenti jelentésűek,

30 vagy az a)–c) eljárások bármelyikét kívánt esetben követő sóképzéssel kapott gyógyszerészetileg elfogadható só, mint hatóanyagot a szokásos gyógyszerészeti segédanyagokkal együtt AIDS megelőzésére vagy kezelésére alkalmas gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

35 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (I) általános képletű hatóanyagot alkalmazunk, amelynek képletében

X oxigén- vagy kénatom,

Z oxigénatom,

R<sup>1</sup> az 1. igénypontban megadott jelentésű,

40 R<sup>3</sup> jelentése hidrogén-, klór-, brómatom, metil-, etil-, metoxi-, etoxi- vagy aminocsoport, és

R<sup>5</sup> jelentése hidrogén-, klór- vagy brómatom, metoxi-, etoxi- vagy aminocsoport a 4-helyzetű aminocsoport kivételével.

45 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (I) általános képletű hatóanyagot alkalmazunk, amelynek képletében

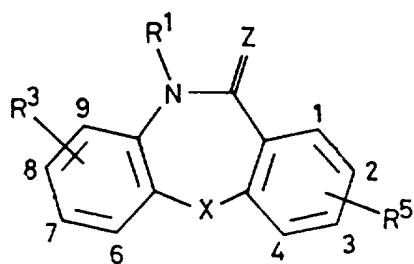
X oxigén- vagy kénatom,

Z oxigénatom,

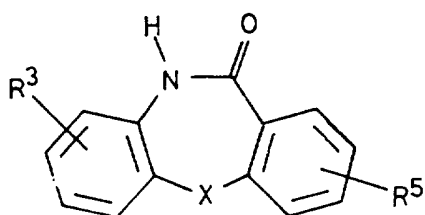
50 R<sup>1</sup> hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, izopropil-, allil-, 2–4 szénatomos alkil-tio-metil-, 3–4 szénatomos alkoxi-karbonil-metil- vagy 1–3 fluoratomot tartalmazó, 2–4 szénatomos fluor-alkil-metilcsoport,

R<sup>3</sup> hidrogénatom vagy 7-metilcsoport és

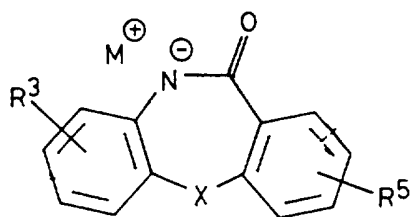
55 R<sup>5</sup> hidrogénatom vagy 2-aminocsoport.



(I)



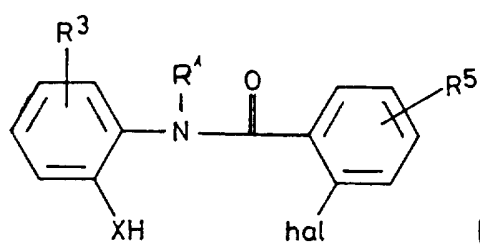
(II)



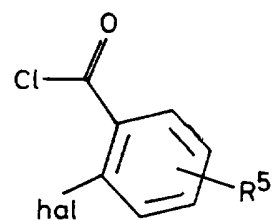
(III)

R<sup>1</sup>Y

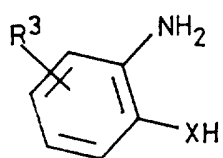
(IV)



(V)



(VI)



(VII)