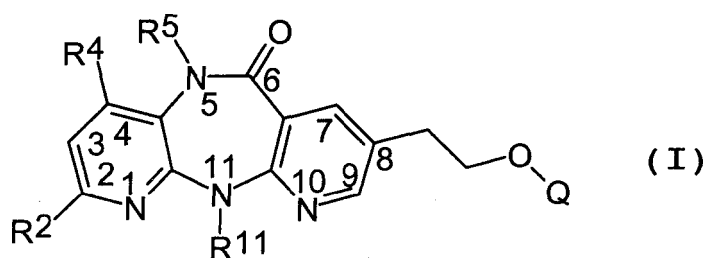


KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok, alkalmazásuk és
 ezekben tartalmazó gyógyszerkészítmények
 A találmány tárgyát az



általános képletű vegyületek – ahol

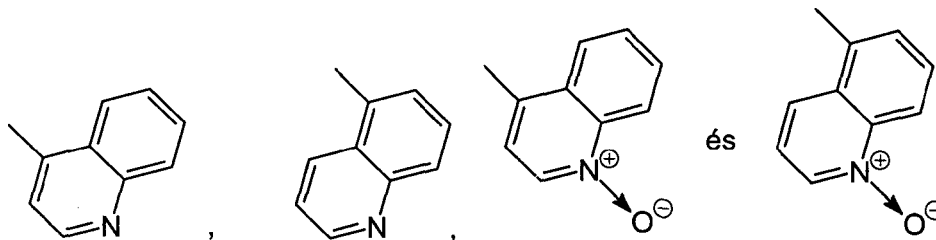
R^2 a hidrogén-, fluor- vagy klóratom, 1-4 szénatomos alkil-, 3-4 szénatomos cikloalkil- vagy a trifluor-metil-csoport közül kiválasztott szubsztituens;

R^4 hidrogénatom vagy metilcsoport;

R^5 hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport; azzal a fenntartással, hogy R^4 és R^5 közül csak egyik lehet metilcsoport, és ha R^4 jelentése metilcsoport, akkor R^5 csak etilcsoporttól eltérő lehet;

R^{11} metil-, etil-, ciklopropil-, propil-, izopropil- vagy ciklobutilcsoport; és

Q a



képletű csoportok közül kiválasztott szubsztituens –

és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói képezik. A találmány
 kiterjed a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

S.B.G.&K.
Szabadalmi Igazgató Iroda
H-1072 Budapest, Árkád utca 113.
Telefon: 462-1000, Fax: 461-1000

A2

Nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok, alkalmazásuk és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát új vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, HIV fertőzések kezelésében vagy megelőzésében egyedül vagy más terápiás ágensekkel kombinációban való alkalmazásuk és ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.

A szerzett immunhiányos tünetegyüttes (angol nyelvű rövidítéssel: AIDS) néven ismert betegséget a humán immunhiányt okozó vírus (angol nyelvű rövidítéssel: HIV), különösen a HIV-1 jelű vírustörzs okozza. Ahhoz, hogy a HIV szaporodni (replikálódni) tudjon a gazdasejtben, elengedhetetlenül szükséges, hogy a vírus gemomban foglalt információ beépüljön a gazdasejt DNS-ébe. Azonban a HIV retrovírus, ami azt jelenti, hogy a genetikai információt RNS formájában tartalmazza. Ezért a HIV replikációs ciklusában olyan lépésre is szükség van, amelyben a virális genom RNS-ben tárolt információi DNS formára íródnak át. A virális RNS információ DNS formára való átírását egy enzim, a helyesen átíró (szinkronizáló) reverz transzkriptáz (RT) nevű enzim segítségével történik. A HIV virion a virális RNS mellett az RT enzim egy másolatát is tartalmazza.

A reverz transzkriptáznak három ismert enzimatis funkciója van: RNS-függő DNS-polimerázként, ribonukleázként és DNS-függő DNS-polimerázként hat. RNS-függő DNS-polimerázként a reverz transzkriptáz a virális RNS-t egyszálú DNS-sé írja át. Mint ribonukleáz, a reverz transzkriptáz lebontja az eredeti virális RNS-t, és az eredeti RNS-ből éppen keletkezett DNS-t felszaba-

dítja. Végül, mint DNS-függő DNS-polimeráz, a reverz transzkriptáz az első DNS szálát templátként alkalmazva egy második, komplementer DNS szálát szintetizál. A két DNS szál azután kettősszálú DNS-t képez, amely egy másik enzim, az integráz segítségével beépül a gazdasejt genomjába.

Azok a vegyületek, amelyek a HIV-1 reverz transzkriptáz enzimatis funkcióit gátolják, a fertőzött sejtekben a HIV-1 replikációját is gátolni fogják. Az ilyen vegyületek emberben a HIV-1 fertőzés megelőzésében vagy kezelésében alkalmazhatók, amint ezt az ismert reverz transzkriptáz inhibitorok teszik, például a 3'-azido-3'-dezoitimidin (AZT), a 2',3'-didezoxiinozin (ddI), a d4T, 3TC, nevirapin, delavirdin, efivarens és az abacavir, amelyek az AIDS kezelésében leginkább alkalmazott gyógyszerek.

Amint az bármelyik vírusellenes terápiában ismert tény, az AIDS kezelésében alkalmazott reverz transzkriptáz inhibitorok esetenként olyan vírusok keletkezéséhez vezetnek, amelyek az adott gyógyszerrel szemben kevésbé érzékenyek. Az ilyen gyógyszerekkel szembeni rezisztencia (csökkent érzékenység) mutációk következménye, amely a pol gén reverz transzkriptáz szegmensében történik. A HIV néhány mutáns törzsét vizsgálva megállapították, hogy az ismert terápiás ágensekkel szembeni rezisztencia a reverz transzkriptáz génben történt mutációk eredménye. Néhány, klinikailag leginkább vizsgált törzs a következő: az Y181C mutáns, amelyben a 181 kodonnál a tirozin (Y) maradék cisztein (C) maradékká mutálódott, és a K103N jelű mutáns, amelyben a 103 pozícióban a lizint (K) aszparagin (N) helyettesíti. Egyéb, az ismert vírusellenes szerekekkel való kezelések következtében növekvő

gyakorisággal fellépő egyszeres mutánsok a V106A, G190A, Y188C és a P236L, és kettős mutánsok a K103N/Y181C, K103N/P225H és a K103N/L100I.

A HIV fertőzések vírusellenes szerekkel való terápiájának vagy megelőzésének eredményeként várható, hogy növekvő számban keletkeznek új rezisztens törzsek. Ezért a gyógyászat folyamatosan igényel olyan új reverz transzkriptáz inhibitorokat, amelyek különböző hatásmechanizmus révén az új mutáns törzsekkel szemben is hatékonyak lesznek.

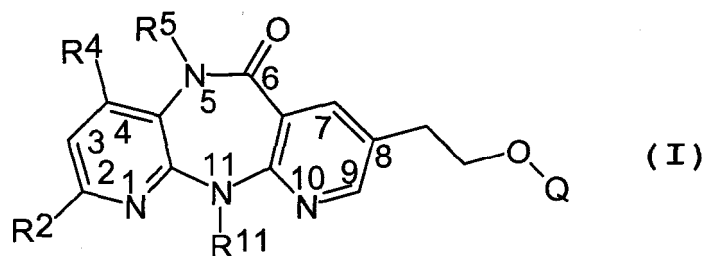
HIV-1 inhibitor hatású triciklusos szerkezetű vegyületeket ismertet a U.S.P. 5,366,972 számú szabadalmi irat. Egyéb HIV-1 reverz transzkriptáz inhibitorokat írnak le az alábbi közleményben: Hargrave et al., J. Med. Chem., 34, 2231 (1991).

A U.S.P. 5,705,499 számú szabadalmi iratban reverz transzkriptáz inhibitorokként 8-(aril-alkil)- és 8-heteroaril-alkil)-5,11-dihidro-6H-dipirido[3,2-B:2',3'-E][1,4]diazepin vegyületeket ajánlanak. A megadott vegyületek mutatnak bizonyos aktivitást a HIV-1 vad típusának és a mutáns HIV-1, különösen az Y181C mutáns törzs reverz transzkriptáz enzimével szemben, azonban más egyszeres mutánsok, például a K103N törzs esetében ez az aktivitás kisebb.

Jellemzően, a találmány szerinti vegyületek hatékonyan gátolják az Y181C és a K103N mutánsokat, valamint az egyszeres mutánsok széles körét és különböző kettős mutánsokat is, például a K103N/Y181C és a K103N/P225H jelű törzseket.

A találmány olyan új vegyületeket ismertet, amelyek a HIV-1 egyszeres és kettős mutáns törzsek reverz transzkriptáz enzimének potenciális inhibitorai, ezáltal az előzőekben tárgyalt nehézségeket és előnytelenégeket csökkenti.

Első szempontból a találmány tárgyát képezik az



általános képletű vegyületek – amely képletben

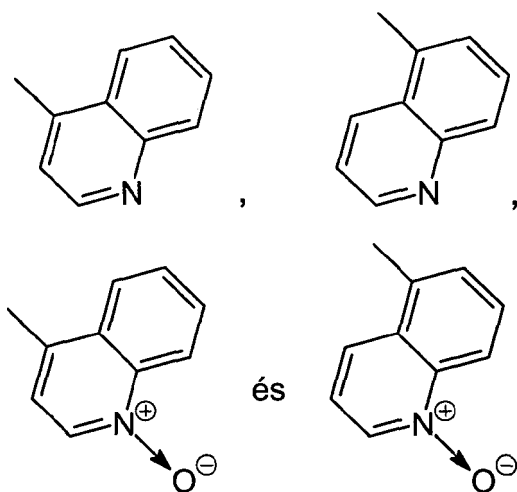
R^2 jelentése a hidrogén-, fluor- vagy klóratom, 1-4 szénatomos alkil-, 3-4 szénatomos cikloalkil- vagy a trifluor-metil-csoport közül kiválasztott szubsztituens;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport; azzal a fenntartással, hogy R^4 és R^5 közül csak az egyik jelenthet egyidejűleg metilcsoportot, és ha R^4 jelentése metilcsoport, akkor R^5 jelentése csak etilcsoporttól különböző lehet;

R^{11} jelentése metil-, etil-, ciklopropil-, propil-, izopropil- vagy ciklobutilcsoport; és

Q jelentése



képletű csoportok közül választott –
vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Második szempontból a találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű, a HIV replikációját gátló vegyületek vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Harmadik szempontból a találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű, a HIV reverz transzkriptáz enzimét gátló vegyületek vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Negyedik szempontból a találmány tárgyát képezi eljárás HIV fertőzés kezelésére vagy megelőzésére, amelyben egy páciensnek egy (I) általános képletű vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sójának a HIV-et gátló mennyiségét adjuk be.

Ötödik szempontból a találmány tárgyát képezik a HIV kezelésére vagy megelőzésére alkalmazható gyógyszerkészítmények, amelyek egy (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sóját és egy gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot tartalmaz.

Hatodik szempontból a találmány tárgyát képezi eljárás az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására.

Meghatározások (definíciók)

Az itt alkalmazott „1-4 szénatomos alkil” kifejezés egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportokat jelent, amelyek 1-től 4-ig terjedő számú szénatomot tartalmaznak, ezek közé tartozik a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szek-butil- és a terc-butil-csoport.

Az itt alkalmazott „3-4 szénatomos cikloalkil” kifejezés telített gyűrűs szénhidrogén gyököket jelent, amelyek három vagy négy szénatomot tartalmaznak, ezek a ciklopropil- és a ciklobutilcsoport.

A találmány előnyös megvalósításának részletes leírása

Előnyös megvalósítás szerint a találmány tárgyát képezik az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R^2 jelentése előnyösen klór-, fluor- vagy hidrogénatom; előnyösebben

R^2 jelentése klór- vagy hidrogénatom; és legelőnyösebben

R^2 jelentése hidrogénatom.

Előnyös megvalósítás szerint a találmány tárgyát képezik az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R^4 jelentése hidrogénatom.

Alternatív megvalósítás szerint a találmány tárgyát képezik az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R^5 jelentése metilcsoport.

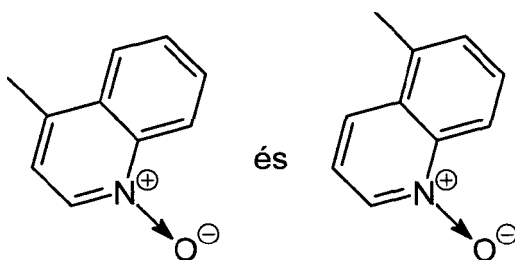
Előnyös megvalósítás szerint a találmány tárgyát képezik az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R^{11} jelentése előnyösen etil- vagy ciklopropilcsoport; előnyösebben

R^{11} jelentése etilcsoport.

Előnyös megvalósítás szerint a találmány tárgyát képezik az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

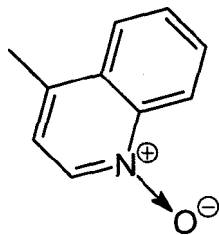
Q jelentése előnyösen



képletű csoportok közül választott.

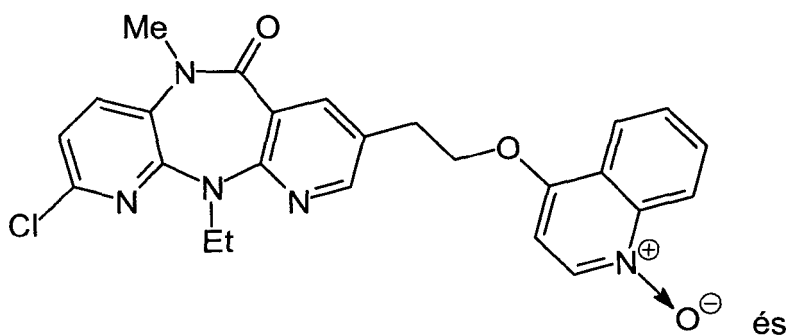
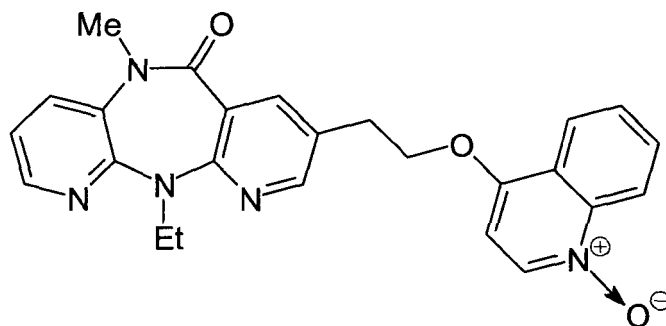
Előnyösebben

Q jelentése

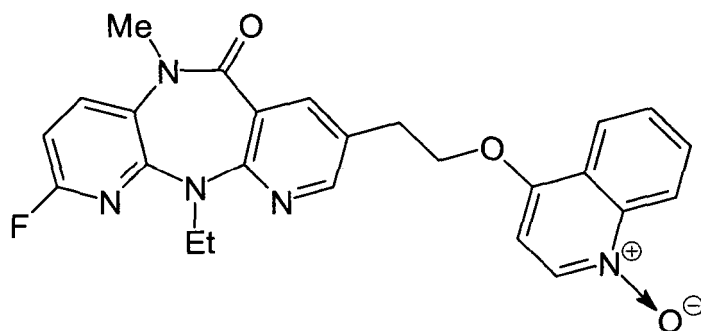


képletű csoport.

Alternatívaként, a találmány előnyös megvalósítását a



és



képletű vegyületek közül kiválasztott vegyületek jelentik.

A találmány szerinti vegyületek a vad típusú reverz transz-

kriptáz hatékony inhibitorai, ezenkívül például a következő, Y181C, K103N, V106A, G190A, Y188C és P236L jelű egyszeres mutációjú enzimeket is gátolják. Ugyanekkor a vegyületek a K103N/Y181C, K103N/P225H, K103N/V108I és a K103N/L100I jelű kétszeres mutációjú enzimeknek is inhibitorai.

Az (I) általános képletű vegyületek a HIV reverz transzkriptáz enzim inhibitorai. Ha ezeket megfelelő dózisokban adjuk be, az AIDS, ARC és a HIV-1 fertőzéssel összefüggő rendellenességek kezelésében alkalmazhatók. Ezért a találmány másik szempontját jelenti eljárás HIV-1 fertőzések kezelésére, amelyben HIV-1 fertőzött embernek a fentebb ismertetett (I) általános képletű új vegyületek egyikének terápiásan hatékony mennyiségét adjuk be. Akár a kezelést, akár a megelőzést tekintve, a vegyületeket a HIV-1-nek az anyáról a magzatra a szülés előtt történő átvitelének megelőzésére is alkalmazhatók, ha az anyának a szülést megelőzően adjuk a vegyületeket.

Az (I) általános képletű vegyületeket egyetlen vagy osztott dózisokban, orálisan vagy parenterálisan lehet beadni. Az (I) általános képletű vegyületek megfelelő orális napi dózisa mintegy a 0,5 mg-tól 1 g-ig terjedő tartományba esik. Egy 70 kg testtömegű páciens esetében az (I) általános képletű vegyületek napi dózisa előnyösen a mintegy 100 mg-tól 800 mg-ig terjedő tartományba esik. Parenterális készítményeknél a megfelelő dózisegység 0,1 mg-tól 250 mg-ig terjedő mennyiségű illető vegyületet tartalmazhat. Meg kell azonban érteni, hogy a beadandó dózis páciensenként különböző lehet, és egy bizonyos páciens esetében a dózis a kezelő orvos megítélésétől függ, aki a jellemző dózis meghatározásánál kritériumként a páciens testméretét és

állapotát, valamint a páciensnek a gyógyszerrel szemben mutatott válaszreakcióját veszi figyelembe.

Ha egy találmány szerinti vegyületet szájon keresztül kívánunk beadni, a beadás olyan gyógyszerkészítmények formájában történhet, amelyek a hatóanyagot kompatibilis gyógyszerészeti vivőanyaggal együtt tartalmazzák. Ezek a vivőanyagok orális beadásra alkalmas szervetlen vagy szerves vivőanyagok lehetnek. Például ilyen vivőanyagok a víz, zselatin, talkum, keményítő, magnézium-sztearát, gumiarábikum, növényi olajok, poli(alkilén-glikolok), vazelin és hasonlók.

A gyógyszerkészítményeket a szokásos módon lehet előállítani, és a végső gyógyszerformák lehetnek szilárdak, például tabletták, drazsék, kapszulák és hasonlók, vagy lehetnek folyékony dózisformák, például oldatok, szuszpenziók, emulziók és hasonlók. A gyógyszerkészítményeket szokásos gyógyszerészeti műveleteknek, például sterilizálásnak lehet alávetni. Továbbá, a gyógyszerkészítmények szokásos adjuváns anyagokat is tartalmazhatnak, ilyenek például a konzerváló szerek, stabilizáló szerek, emulgeáló szerek, íz-javítók, nedvesítő szerek, puffer anyagok, az ozmotikus nyomás változtatására sók és hasonlók. Alkalmazható szilárd vivőanyagok például a keményítő, laktóz, mannit, metil-cellulóz, mikrokristályos cellulóz, talkum, szilícium-dioxid, dibázisos kalcium-foszfát és nagy molekulatömegű polimerek [például poli(etilénglikol)].

Parenterális beadás esetén az (I) általános képletű vegyületeket gyógyszerészetileg elfogadható olaj vagy folyadékok keverékével készített vizes vagy nem-vizes oldatok, szuszpenziók

vagy emulziók formájában lehet beadni, amelyek bakteriosztatikus ágenseket, antioxidánsokat, konzerváló szereket, az oldatot a vérrel izotóniássá tevő puffer anyagokat vagy egyéb oldott anyagokat, továbbá sűrítő anyagokat, szuszpendáló ágenseket vagy egyéb, gyógyszerészetileg elfogadható adalék anyagokat tartalmazhatnak. Ilyen típusú adalék anyagok például a tartarát, citrát és acetát pufferek, etanol, prolilén-glikol, poli(etilén-glikol), komplexképzők (például EDTA), antioxidánsok (például nátrium-biszulfit, dinátrium-diszulfit és aszkorbinsav, a viszkozitás szabályozására nagy molekulatömegű polimerek [például folyékony poli(etilén-oxid)-ok] és szorbit-anhidridek polietilén-származékai. Szükség esetén konzerváló szereket, például benzoésavat, metil- vagy propil-parabent, benzalkónium-kloridot és egyéb kvaterner ammónium-vegyületeket is lehet hozzáadni.

A találmány szerinti vegyületeket orron keresztüli beadásra megfelelő folyadékok formájában is lehet alkalmazni, amelyek a találmány szerinti vegyületeken kívül vizes vivőközegben megfelelő puffereket, tonicitás beállító anyagokat, mikrobiális konzerváló szereket, antioxidánsokat és viszkozitás-növelő ágenseket is tartalmazhatnak. Viskozitás-növelő ágensként alkalmazhatóak a poli(vinil-alkohol), cellulóz-származékok, poli(vinil-pirrolidon), poliszorbátok vagy a glicerin. Mikrobiális konzerváló szerként benzalkónium-kloridot, timerozált, klór-butanolt vagy fenil-etil-alkoholt lehet hozzáadni.

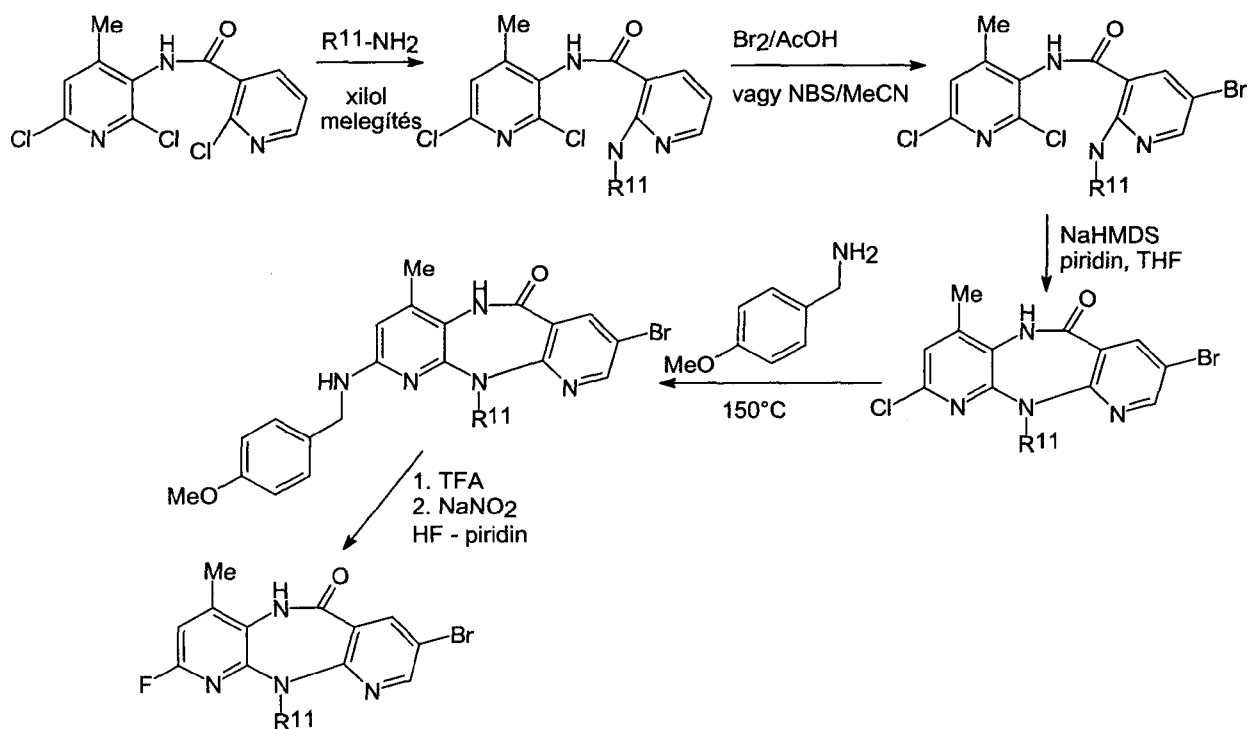
Továbbá, a találmány szerinti vegyületeket kúpokban is be lehet adni.

A találmány szerinti vegyületeket a szintetikus szerves ké-

miában szokásos eljárásokkal lehet előállítani. Példaként szolgáló reakcióvázlatokat mutatunk be az 1-6. reakcióvázlatokban

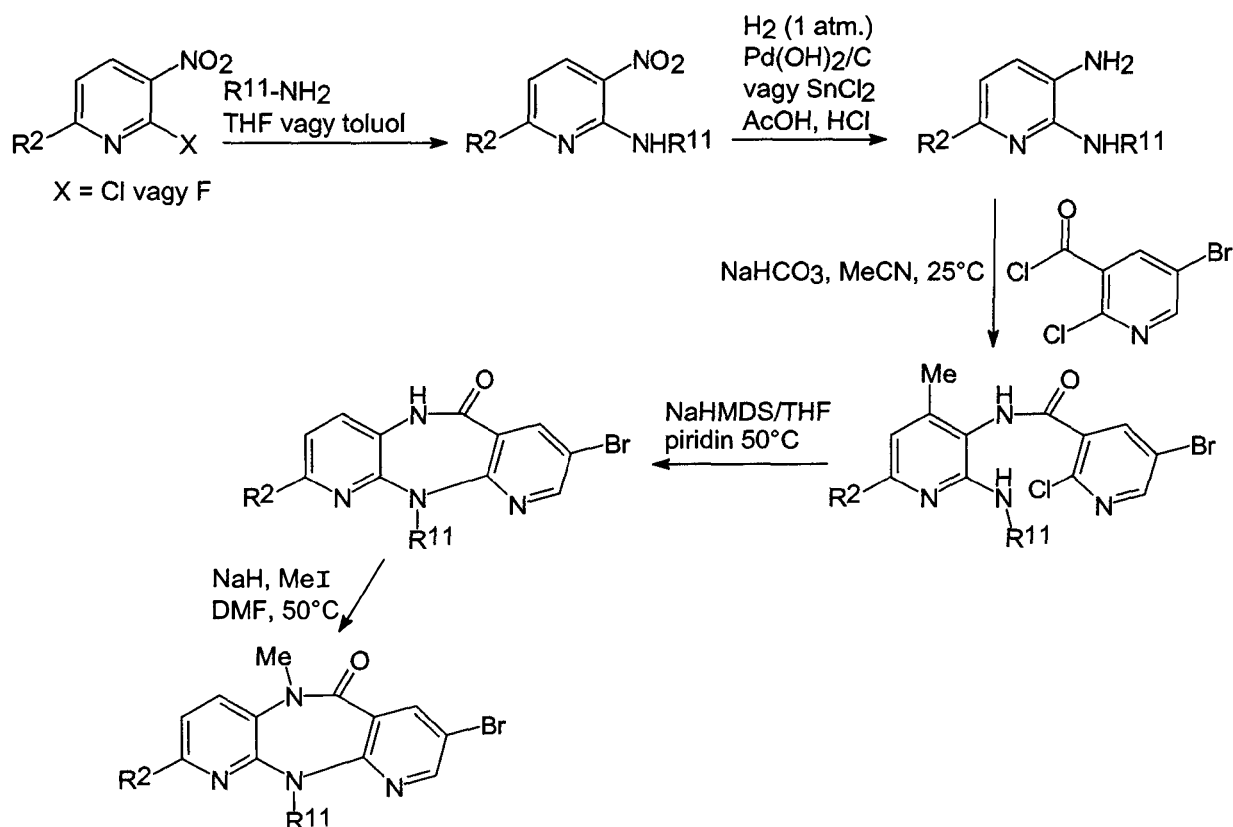
1. reakcióvázlat

Olyan köztitermékek előállítása, amelyekben R⁴ jelentése metilcsoport



2. reakcióvázlat

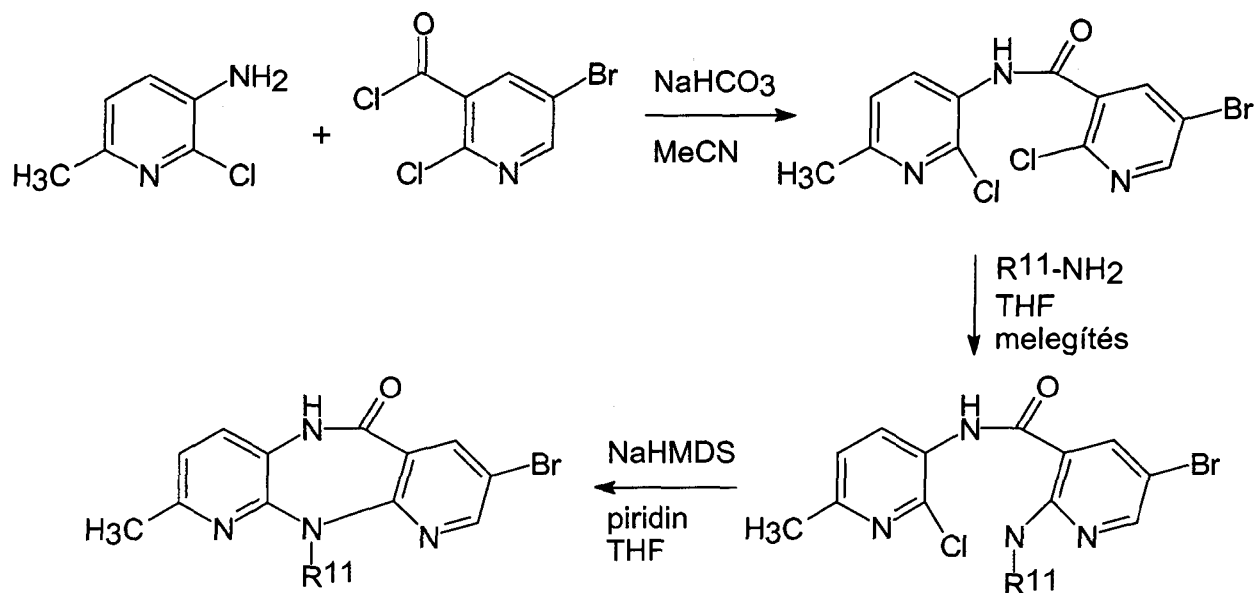
Olyan köztitermékek előállítása, amelyekben R⁵ jelentése metilcsoport



A 2. reakcióvázlat szekvenciája analóg a következő közleményekben ismerttetettekkel: J.M. Klunder et al., J. Med. Chem., 41, 2960-71 (1998) és C.L. Cywin et al., J. Med. Chem., 41, 2972-84 (1998).

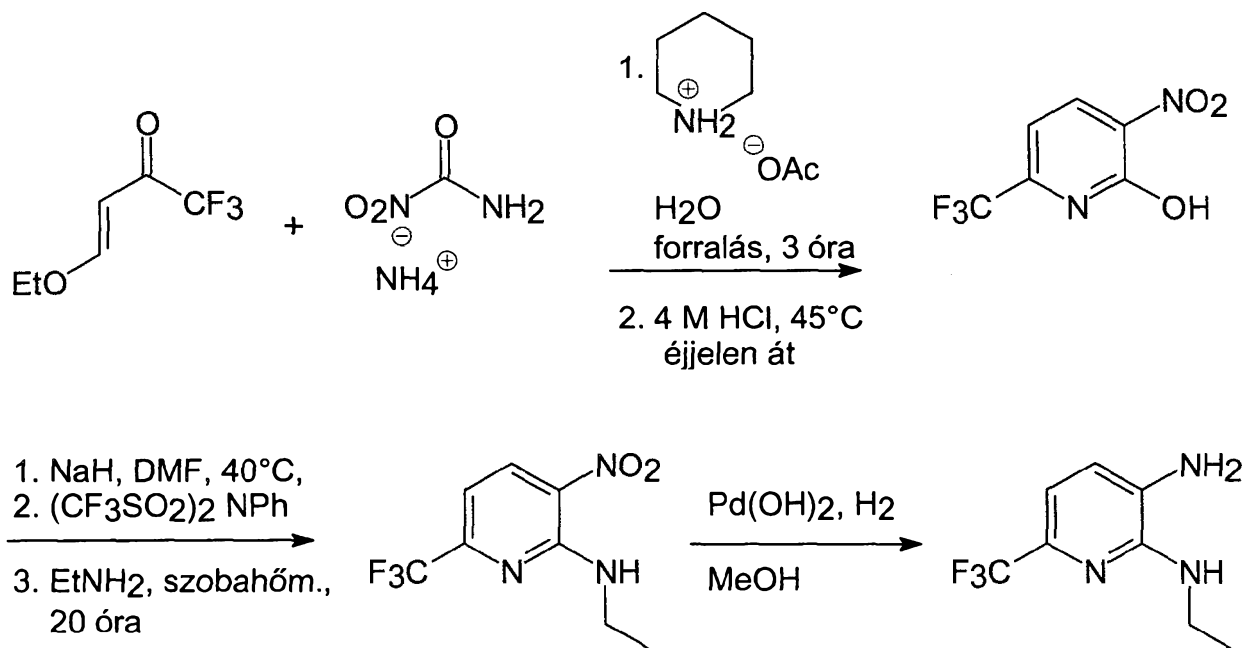
3. reakcióvázlat

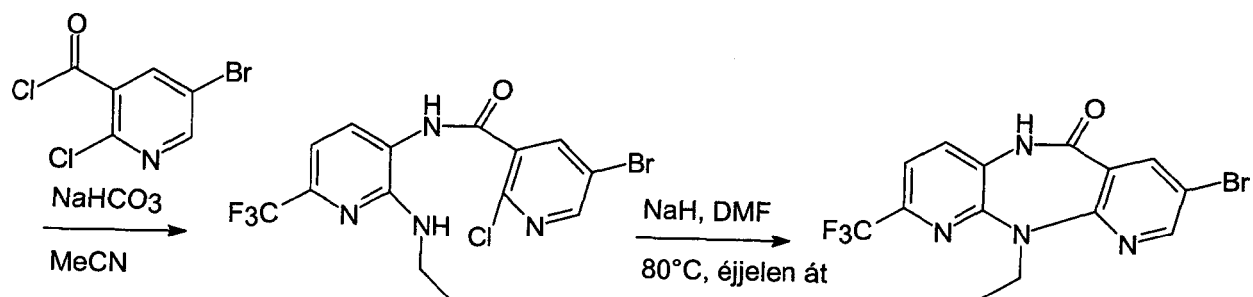
Olyan köztitermékek előállítása, amelyekben R² jelentése
1-3 szénatomos alkilcsoport



4. reakcióvázlat

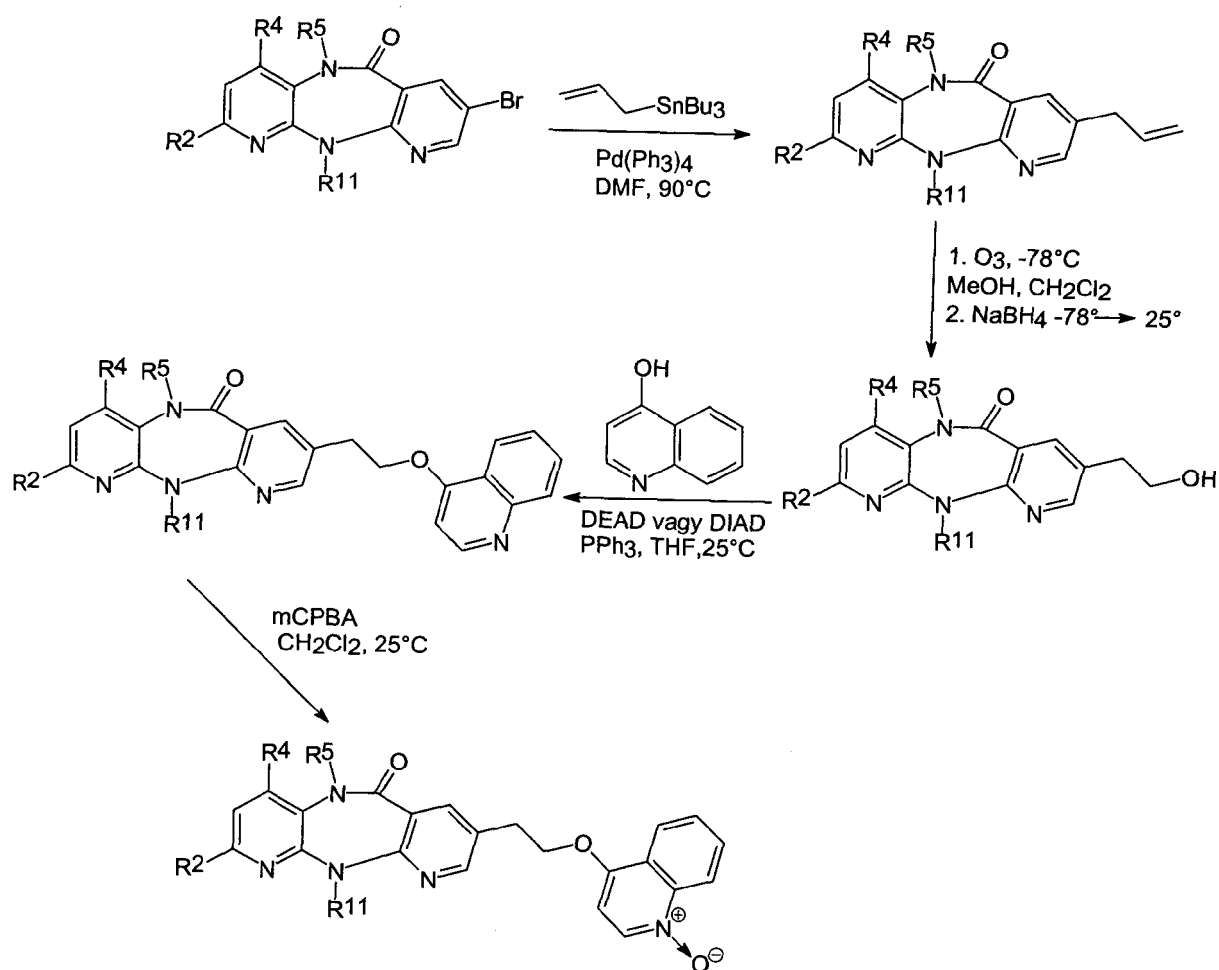
Olyan köztitermékek előállítása, amelyekben R² jelentése
trifluor-metilcsoport





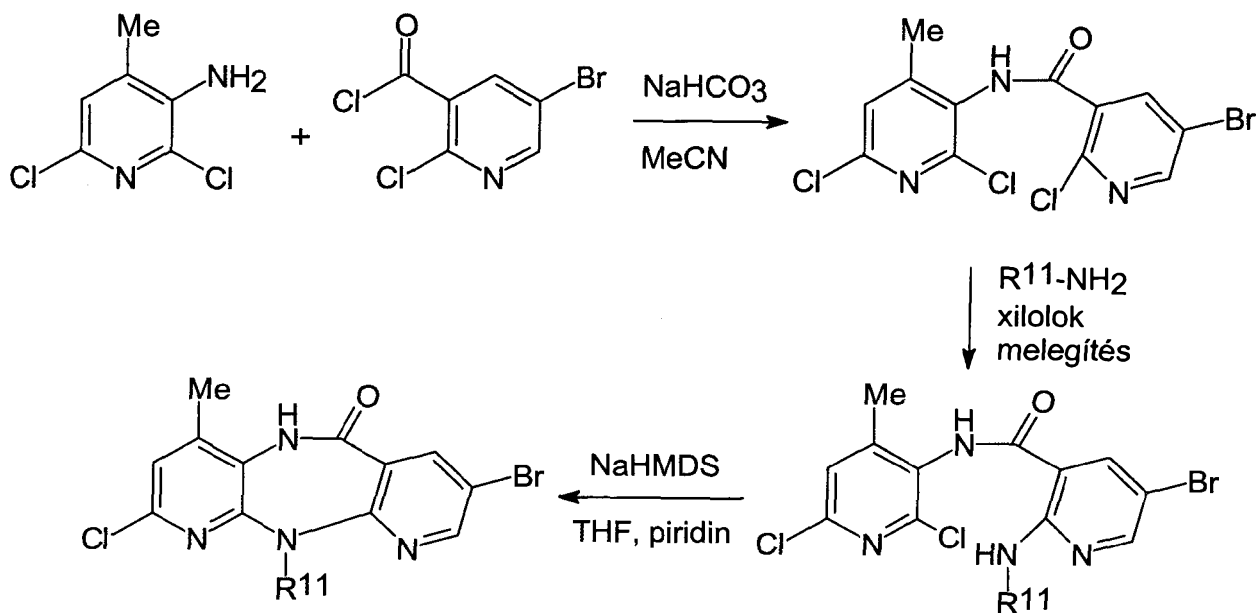
5. reakcióvázlat

A kinolin mag beépítése a molekulába



6. reakcióvázlat

Alternatív lehetőség olyan vegyületek előállítására, amelyekben R^4 jelentése metilcsoport



Amint azt fentebb meghatároztuk, a találmány szerinti vegyületek gátolják a HIV-1 reverz transzkriptáz enzim aktivitását. A vegyületek vizsgálata alapján, amelyeket alább ismertetünk, megállapítható, hogy ezek a HIV-1 reverz transzkriptáz enzim RNS-függő DNS-polimeráz aktivitását gátolják. Az is ismert (adatok nem mutatunk be), hogy ezek a vegyületek a HIV-1 reverz transzkriptáz enzim DNS-függő DNS-polimeráz aktivitását is gátolják. A későbbiekben ismertetett reverz transzkriptáz tesztet alkalmazva a vegyületeknek a HIV-1 reverz transzkriptáz enzim RNS-függő DNS-polimeráz aktivitását gátló képességét vizsgálhatjuk. Az alább bemutatott kiviteli példákban leírt különböző specifikus vegyületeket vizsgálunk. A vizsgálatok eredményeit a 2. táblázatban az IC_{50} (nM) értékek és a 3. táblázatban az EC_{50} (nM) értékek formájában adjuk meg.

KIVITELI PÉLDÁK

A következőkben a találmány annak oltalmi körét nem korlátozó kiviteli példákkal mutatjuk be. Valamennyi reakciót nitrogén- vagy argon-gáz atmoszférában végezzük. A hőmérsékleteket Celsius fokokban adjuk meg. Az oldatot százalékos vagy arányos összetételét, amíg másként meg nem határozzuk tf/tf arány szerint adjuk meg.

Az alkalmazott rövidítések és szimbólumok a következők:

DEAD	dietil-(azo-dikarboxilát)
DIAD	diizopropil-(azo-dikarboxilát)
DIEA	N,N-diizopropil-etil-amin
DMAP	4-(N,N-dimetil-amino)-piridin
DMSO	dimetil-szulfoxid
ES MS	elektronspray tömegspektroszkópia
Et	etil
EtOAc	etil-acetát
Et ₂ O	dietil-éter
HPLC	nagyhatékonyságú-folyadékkromatográfia
iPr	izopropil
Me	metil
MeOH	metanol
MeCN	acetonitril
NBS	N-bróm-szukcinimid
Ph	fenil
TBE	trisz-borát-EDTA
TBTU	2-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra- metil-urónium-tetrafluoro-borát
TFA	trifluor-ecetsav

THF	tetrahidrofurán
MS(ES)	elektrospray tömegspektroszkópia
MS(FAB) vagy FAB/MS	gyorsatom bombázásos tömegspektroszkópia
HRMS	nagyfelbontású tömegspektroszkópia
PFU	plakk-képző egység
DEPC	dietil-pirokarbonát
DMSO	dimetil-szulfoxid
DTT	ditiotreit
EDTA	etilén-diamin-tetraacetát
UMP	uridin-5'-monofoszfát
UTP	uridin-5'-trifoszfát

Szintézisek

A következő példák a találmány szerinti vegyületek előállításának eljárásait mutatják be.

I. példa (az 1. táblázat 24. képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-11-etil-8-[2-[(4-kinolil)-oxi]-etil]-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

a) 2-(Etil-amino)3-nitro-piridin

51 g (325 mmol) 2-klór-3-nitro-piridin 650 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához hozzáadunk 365 ml (731 mmol) 2 M tetrahidrofurános etil-amin-oldatot, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten éjjelen át keverjük. A reakcióelegyet mintegy 1,5 liter vízhez öntjük, a keletkező csapadékot szűrjük, majd csökkentett nyomáson szárítjuk. A cím szerinti vegyület kitermelése 52 g.

b) 3-Amino-2-(etil-amino)-piridin

52 g 2-(etil-amino)-3-nitro-piridin 600 ml metanollal készített oldatához hozzáadunk 10,4 g 20 % Pd(OH)₂ katalizátort, majd az elegyet 101,325 kPa (1 atm) hidrogén-gáz atmoszférában éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet diatomaföld rétegen át szűrve a katalizátort eltávolítjuk, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A cím szerinti vegyülete fekete színű szilárd anyag. Mennyisége: 39 g, az a) és a b) lépés együttes kitermelése az elméleti érték 88 %-a.

c) 5-Bróm-2-klór-N-[2-(etil-amino)-3-piridil]-piridin-3-karboxamid

30,6 g (223 mmol) 3-amino-2-(etil-amino)-piridin 740 ml acetonitrillel készített, lehűtött oldatához hozzáadunk 56,3 g (669 mmol) szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot. 5 perc eltelte után az elegyhez hozzáadunk nyers 5-bróm-2-klór-3-piridil-karbonil-kloridot [amelyet 5-bróm-2-hidroxi-3-piridinkarbonsavból és szulfinil-kloridból az alábbi eljárás szerint állítunk elő: T.W. Gero et al., Synth. Commun., 19, 553-559 (1989), amelyre itt mint referenciára hivatkozunk, azonban a reakcióelegy vizes feldolgozását elhagyjuk]. 2 óra eltelte után a reakcióelegyet 1,5 liter jég/víz elegyhez öntjük, a keletkező csapadékot szűrjük, majd vízzel és hexánnal mossuk. A szilárd terméket csökkentett nyomáson szárítjuk. A cím szerinti vegyület fekete színű szilárd anyag. Kitermelés: 54,9 g, az elméleti érték 69 %-a.

d) 8-Bróm-5,11-dihidro-11-etil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]-diazepin-6-on

54,9 g (154,4 mmol) 5-bróm-N-[2-(etil-amino)-3-piridil]-2-klór-3-piridinkarboxamid 308 ml piridinnel készített oldatához

50°C hőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 355 ml (355 mmol) 1 M tetrahidrofurános nátrium-hexametil-diszilazid (NaHMDS)-oldatot. 10 perc eltelte után a reakcióelegyet engedjük lehűlni szobahőmérsékletre, majd 2 liter jeges vízhez öntjük. A keletkező csapadékot szűrjük, majd vízzel és hexánnal mossuk. A szilárd terméket csökkentett nyomáson szárítjuk. A cím szerinti vegyület sötétzöld színű szilárd anyag. Kitermelés: 36 g, az elméleti érték 75 %-a.

e) 8-Bróm-5,11-dihidro-11-etil-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e]-[1,4]diazepin-6-on

36,7 g (115 mmol) 8-bróm-5,11-dihidro-11-etil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 380 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához hozzáadunk 3,5 g (138 mmol) nátrium-hidridet, majd az elegyet 30 percig keverjük 50°C hőmérsékleten. A reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, majd hozzáadunk 14,3 ml (230 mmol) metil-jodidot. 1,5 óra reakcióidő eltelte után a reakcióelegyet jeges vízhez öntjük. A szilárd csapadékot szűrjük, vízzel és hexánnal mossuk, majd a szilárd terméket csökkentett nyomáson szárítjuk. A cím szerinti vegyület sötétzöld színű szilárd anyag. Kitermelés: 37,9 g, az elméleti érték 99 %-a.

f) 5,11-Dihidro-11-etil-5-metil-8-(2-propenil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

30 g (90,0 mmol) 8-bróm-5,11-dihidro-11-etil-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 450 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatába 30 percig vezetünk nitrogén-gázt, majd a kapott oxigénmentes oldathoz szobahőmérsékleten hozzáadunk 30,7 ml (99,0 mmol) allil-tributil-ónt és 5,20 g

(4,50 mmol) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium katalizátort. Az elegyet 90°C hőmérsékleten 1,5 órán keresztül keverjük, majd lehűtjük szobahőmérsékletre, és az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: hexán/etil-acetát 8:2-től 7:3-ig) tisztítjuk. A cím szerinti vegyület kitermelése 22,19 g, az elméleti érték 84 %-a.

g) 5,11-Dihidro-11-etil-8-(2-hidroxi-etil)-5-metil-6H-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

22,19 g (75,4 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-(2-propenil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 150 ml metilén-diklorid és 150 ml metanol elegyével készített hideg (-78°C) oldatán ózonizált oxigén-gázt áramoltatunk át 2,5 órán keresztül. Ezután 15 percig nitrogén-gázt vezetünk át az oldaton, majd hozzáadunk 4,99 g (132 mmol) nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-ot. A reakcióelegyet engedjük felmelegedni szobahőmérsékletre. 1 óra eltelte után 200 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá, majd az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. A szerves oldószereket csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékhoz 300 ml vizet és 300 ml kloroformot adunk, a fázisokat elválasztjuk, majd a vizes fázist 3 x 300 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: etil-acetát/kloroform 4:1) tisztítjuk. A cím szerinti vegyület fehér színű szilárd anyag, kitermelése 16,1 g, az elméleti érték 72 %-a.

h) 5,11-Dihidro-11-etil-8-[2-[(4-kinolil)-oxi]-etil]-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

16,1 g (54,0 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-8-(2-hidroxi-etil)-5-metil-6*H*-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on, 11,6 g (81,0 mmol) 4-hidroxi-kinolin és 21,3 g (81,0 mmol) trifenil-foszfín 270 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 12,8 ml (81,0 mmol) dietil-(azo-dikarboxilát)-ot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: etil-acetát/metanol 95:5) tisztítjuk. A cím szerinti vegyület fehér színű szilárd anyag, kitermelése 17,7 g, az elméleti érték 77 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 426 (MH)⁺.

II. példa (az 1. táblázat 2 képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-11-etil-8-{2-[(4-kinolil)-oxi]-etil}-2-klór-5-metil-6*H*-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

a) 2-(Etil-amino)-6-klór-3-nitro-piridin

49,8 g (1,10 mol) etil-amin 200 ml toluollal készített jéghideg oldatát 15 perc alatt hozzáadjuk 100,0 g (0,52 mol) 2,6-diklór-3-nitro-piridin 225 ml toluollal készített jéghideg oldatához. Az elegyet 45 percig keverjük 0°C hőmérsékleten, majd 500 ml vizet és 500 ml etil-acetátot adunk hozzá, és a fázisokat elválasztjuk. A szerves réteget 200 ml vízzel és 200 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot metanolból átkristályosítva megkapjuk a cím szerinti vegyületet sárga színű tűs kristályok formájában. Kitermelés: 83,7 g, az elméleti érték 80 %-a.

b) 3-Amino-2-(etil-amino)-6-klór-piridin

169,5 g (0,84 mol) 2-(etil-amino)-6-klór-3-nitro-piridin 1,7 liter ecetsavval készített oldatához szobahőmérsékleten gyorsan hozzáadjuk 616,3 g (2,73 mol) ón(II)-diklorid-víz (1:1) 500 ml 12 M vizes sósavoldattal készített oldatát. 20 perc eltelte után az elegyet lehűtjük 0°C hőmérsékletre, majd 250 ml vizet adunk hozzá. Az oldathoz kis részletekben hozzáadunk 240 g szilárd nátrium-hidroxidot, majd a keletkező szuszpenzióból a sókat szűréssel eltávolítjuk. A szűrlethez 3,5 liter vizet adunk, az oldatot 10 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal lúgosítjuk, majd 3 x 1,7 liter etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket 1 liter telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: hexán/etil-acetát 3:2) tisztítva barna színű szilárd anyagként kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 89,9 g, az elméleti érték 62 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 172/174 (MH)⁺.

c) 5-Bróm-N-[2-(etil-amino)-6-klór-piridil]-2-klór-3-piridinkarboxamid

16,6 g (97,0 mmol) 3-amino-2-(etil-amino)-6-klór-piridin 180 ml acetonitrillel készített és 14,2 g (169 mmol) szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot tartalmazó oldatához szobahőmérsékleten injekciós tűvel hozzáadjuk 30,0 g (97,0 mmol) 5-bróm-2-klór-piridin-3-karbonil-klorid 100 ml acetonitrillel készített oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. Hozzáadunk 100 ml vizet, majd az elegyet 10 percig kever-

jük. A kapott szuszpenziót szűrjük, a szűrőn maradó szilárd anyagot 50 ml dietil-éterrel mossuk, majd 3 x 50 ml piridinben feloldjuk. Az oldatból az illó anyagokat ledesztillálva megkapjuk a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 28,4 g, az elméleti érték 75 %-a.

d) 8-Bróm-5,11-dihidro-11-etil-2-klór-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e]-[1,4]diazepin-6-on

28,4 g (72,8 mmol) 5-bróm-N-[2-(etil-amino)-3-piridil]-2-klór-3-piridinkarboxamid 146 ml piridinnel készített és 50°C hőmérsékletre felmelegített oldatához lassan hozzáadunk 167,5 ml (167,5 mmol) 1 M tetrahidrofurános nátrium-hexametil-diszilazid-oldatot. A reakcióelegyet keverés közben 50°C hőmérsékleten melegítjük 1,5 órán keresztül, majd 1 liter jeges vízhez öntjük. A keletkező szuszpenziót szűrjük, a szilárd anyagot vízzel mossuk, majd csökkentett nyomáson szárítjuk. A cím szerinti vegyület kitermelése 23,4 g, az elméleti érték 91 %-a.

e) 8-Bróm-5,11-dihidro-11-etil-2-klór-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

23,4 g (66,3 mmol) 8-bróm-5,11-dihidro-11-etil-2-klór-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 220 ml N,N-dimetil-formamiddal készített és 50°C hőmérsékletre felmelegített oldatához 30 perc alatt hozzáadunk 3,46 g (86,1 mmol) szilárd nátrium-hidridet (60 % olajos diszperzió), majd az elegyet 1 órán keresztül keverjük 50°C hőmérsékleten. A reakcióelegyet engedjük lehűlni szobahőmérsékletre. A reakcióelegyet 1 liter jeges vízhez öntjük. A szilárd csapadékot szűrjük, vízzel és hexánnal mossuk, majd csökkentett nyomáson szárítjuk. A cím szerinti vegyület kitermelése 23,0 g, az elméleti érték 94 %-a.

f) 5,11-Dihidro-11-etil-2-klór-5-metil-8-(2-propenil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

23,0 g (62,5 mmol) 8-bróm-5,11-dihidro-11-etil-2-klór-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 312 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatába 30 percig vezetünk nitrogén-gázt, majd a kapott oxigénmentes oldathoz szobahőmérsékleten hozzáadunk 21,3 ml (68,7 mmol) allil-tributil-ónt és 3,61 g (3,12 mmol) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium katalizátort. Az elegyet 90°C hőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: hexán/etil-acetát 7:3) tisztítva megkapjuk a cím szerinti vegyületet. Kitermelése 13,4 g, az elméleti érték 65 %-a.

g) 5,11-Dihidro-11-etil-8-(2-hidroxi-etil)-2-klór-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

13,4 g (40,7 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-2-klór-5-metil-8-(2-propenil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 102 ml metanol és 102 ml metilén-diklorid elegyével készített hideg (-78°C) oldatán ózonizált oxigén-gázt áramoltatunk át, amíg az alkén teljesen elreagál. Ezután az ózon eltávolítása céljából nitrogéngázt vezetünk át az oldaton, majd kis részletekben hozzáadunk 2,69 g (71,1 mmol) szilárd nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-ot. A reakcióelegyet lassan engedjük felmelegedni szobahőmérsékletre. 1 óra eltelte után 150 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá, majd az elegyet szobahőmérsékleten 20 percig keverjük. A szerves oldószereket csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékhoz 100 ml vizet adunk, majd a vizes fázist 3 x

200 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: etil-acetát/kloroform 4:1) tisztítjuk. A cím szerinti vegyület kitermelése 10,4 g, az elméleti érték 77 %-a.

h) 5,11-Dihidro-11-etil-8-[2-[(4-kinolil)-oxi]-etil]-2-klór-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

6,00 g (18,0 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-8-(2-hidroxi-etil)-2-klór-5-metil-6H-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on, 3,92 g (27,0 mmol) 4-hidroxi-kinolin és 7,09 g (27,0 mmol) trifenil-foszfin 90 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 4,26 ml (27,0 mmol) dietil-(azo-dikarboxilát)-ot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: etil-acetát/metanol 95:5) tisztítjuk. A cím szerinti vegyület fehér színű szilárd anyag, kitermelése 6,22 g, az elméleti érték 75 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 460/462 (MH)⁺.

III. példa (az 1. táblázat 6 képletű vegyülete):

11-Ciklopropil-5,11-dihidro-8-[2-[(4-kinolil)-oxi]-etil]-2-klór-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

a) 2-(Ciklopropil-amino)-6-klór-3-nitro-piridin

2,00 g (11,4 mmol) ciklopropil-amin 10 ml toluollal készített jéghideg oldatát 10 perc alatt hozzáadjuk 1,25 g (22 mmol)

2,6-diklór-3-nitro-piridin 225 ml toluollal készített jéghideg oldatához. Az elegyet 0°C hőmérsékleten 1 órán keresztül, majd szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez 50 ml vizet adunk, a fázisokat elválasztjuk. A szerves réteget 25 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: hexán/etil-acetát 3:2) tisztítjuk. A cím szerinti vegyület sárga színű szilárd anyag, kitermelése 1,97 g, az elméleti érték 89 %-a.

b) 11-Ciklopropil-5,11-dihidro-8-(2-hidroxi-etil)-2-klór-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

A cím szerinti vegyületet 2-(ciklopropil-amino)-6-klór-3-nitro-piridinből kiindulva a II. példában leírt etil-analóg előállításához hasonlóan szintetizáljuk.

c) 11-Ciklopropil-5,11-dihidro-8-{2-[(4-kinolil)-oxi]-etil}-2-klór-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

125 mg (0,36 mmol) 11-ciklopropil-5,11-dihidro-8-(2-hidroxi-etil)-2-klór-5-metil-6H-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on, 78,9 mg (0,54 mmol) 4-hidroxi-kinolin és 143 mg (0,54 mmol) trifenil-foszfin 1,8 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 85,6 µl (0,54 mmol) dietil-(azo-dikarboxilát)-ot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot részben flash-kromatográfiával (eluens: etil-acetát/metanol 95:5) tisztítjuk, majd a szilárd anyagot fordított fázisú HPLC-vel (CombiPrep ADS-

-AQ, 50 x 20 mm, 5 μ , 120 A, 5-100 % acetonitril + 0,10 % trifluor-ecetsav/víz + 0,10 % trifluor-ecetsav 25 percben) tovább tisztítjuk, ekkor megkapjuk a cím szerinti vegyület trifluor-acetát-sóját, amely fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 17,7 mg, az elméleti érték 77 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 472/474 (MH)⁺.

IV. példa (az 1. táblázat 4 képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-11-etil-2-fluor-8-[2-[(4-kinolil)-oxi]-etil]-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

a) 2,6-Difluor-3-nitro-piridin

600 ml koncentrált kénsav és 400 ml füstölő (90 %) salétromsav elegyéhez jeges fürdővel való hűtés közben (5-10°C belső hőmérsékletet tartunk) cseppenként hozzáadunk 200 g (1,74 mol) 2,6-difluor-piridint. A kapott keveréket szobahőmérsékleten éjjelen át keverjük. Másnap a reakcióelegyet lassan hozzáöntjük 3 kg jéghez, majd az elegyet 2 x 2 liter etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket 2 x 1 liter 1,5 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal, majd 400 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, amíg a pH 8-9 körüli lesz. A szerves rétegeket magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson addig desztilláljuk, amíg a maradék tömege állandó lesz (ezzel a mintegy 10-12 % el nem reagált 2,6-difluor-piridint eltávolítjuk). A cím szerinti vegyület sárga színű folyadék. Kitermelés: 207,3 g, az elméleti érték 74 %-a.

b) 2-(Etil-amino)-6-fluor-3-nitro-piridin

45,7 g (285 mmol) 2,6-difluor-3-nitro-piridin 500 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához -40°C hőmérsékleten cseppenként hozzáadjuk 25,7 g (570 mmol) etil-amin 250 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. 30 perc eltelte után a reakcióelegyből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk etil-acetátban, az oldatot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az illó anyagokat ledesztilláljuk. A sárga színű szilárd maradékot flash-kromatográfiával (eluens: 15 % etil-acetátot tartalmazó hexán) tisztítva sárga színű szilárd anyagként kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 43,2 g, az elméleti érték 82 %-a.

c) 3-Amino-2-(etil-amino)-6-fluor-piridin

43,2 g (230 mmol) 2-(etil-amino)-6-fluor-3-nitro-piridin 1 liter tetrahidrofuránnal készített oldatához hozzáadunk 4,35 g 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2$ katalizátort, majd az elegyet 101,325 kPa (1 atm) hidrogén-gáz atmoszférában éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet diatómafeld rétegen át szűrve a katalizátort eltávolítjuk, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A cím szerinti vegyülete fekete színű szilárd anyag. Kitermelés: 36,3 g, az elméleti érték 95 %-a.

d) 2-Klór-N-[2-(etil-amino)-6-fluor-3-piridil]-3-piridin-karboxamid

31 g (200 mmol) 3-amino-2-(etil-amino)-6-fluor-piridin 160 ml acetonitrillel készített, 4°C hőmérsékletre lehűtött oldatához hozzáadunk 50,4 g (600 mmol) szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot. 15 perc eltelte után az elegyhez hozzáadunk 1 ekvi-

valens (200 mmol) 5-bróm-2-klór-3-piridil-karbonil-kloridot. Az elegyet 60 percig reagáltatjuk szobahőmérsékleten, majd a reakcióelegyet 1,2 liter vízhez öntjük, a keletkező csapadékot szűrjük, majd vízzel és hexánnal mossuk, és az elegyet 30 percig keverjük. A kapott szilárd terméket szűrjük, 50°C hőmérsékleten csökkentett nyomáson szárítjuk. A cím szerinti vegyület fekete színű szilárd anyag. Kitermelés: 73,7 g, az elméleti érték 99 %-a.

e) 8-Bróm-5,11-dihidro-11-etil-2-fluor-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e]-[1,4]diazepin-6-on

73,5 g (216 mmol) 5-bróm-N-[2-(etil-amino)-6-fluor-3-piridil]-2-klór-3-piridinkarboxamid 435 ml piridinnel készített oldatához 50°C hőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 520 ml (520 mmol) 1 M tetrahidrofurános nátrium-hexametil-diszilazid-oldatot. 10 perc eltelte után a reakcióelegyet engedjük lehűlni szobahőmérsékletre, majd 2 liter jeges vízhez öntjük. A keletkező csapadékot szűrjük, majd vízzel és hexánnal mossuk. A szilárd terméket csökkentett nyomáson szárítjuk. A cím szerinti vegyület sötétzöld színű szilárd anyag. Kitermelés: 50,6 g, az elméleti érték 69 %-a.

f) 8-Bróm-5,11-dihidro-11-etil-2-fluor-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

44 g (130,5 mmol) 8-bróm-5,11-dihidro-11-etil-2-fluor-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 520 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához hozzáadunk 4,28 g (178 mmol) nátrium-hidridet, majd az elegyet 30 percig melegítjük 50°C hőmérsékleten. A reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, majd hozzáadunk 24,4 ml (230 mmol) metil-jodidot. 1,5 óra reakcióidő eltelte után a reakcióelegyet jeges vízhez öntjük. A szilárd

csapadékot szűrjük, vízzel és hexánnal mossuk, majd a szilárd terméket csökkentett nyomáson szárítjuk. A cím szerinti vegyület sötétszürke színű szilárd anyag. Kitermelés: 43,2 g, az elméleti érték 94 %-a.

g) 5,11-Dihidro-11-etil-2-fluor-5-metil-8-(2-propenil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

33,0 g (94,0 mmol) 8-bróm-5,11-dihidro-11-etil-2-fluor-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 470 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatába 45 percig vezetünk nitrogén-gázt, majd a kapott oxigénmentes oldathoz szobahőmérsékleten hozzáadunk 32,0 ml (103,4 mmol) allil-tributil-ónt és 5,43 g (4,70 mmol) tetrakis(trifenilfoszfin)palládium katalizátort. Az elegyet 90°C hőmérsékleten 6 órán keresztül keverjük, és 1, 2, 3, 4 és 5 óra reakcióidő után további 1,09 g (0,94 mmol) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium katalizátort adunk az elegyhez. A reakcióelegyből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: hexán/etil-acetát 8:2-től 7:3-ig) tisztítjuk. A cím szerinti vegyület kitermelése 22,4 g, az elméleti érték 76 %-a.

h) 5,11-Dihidro-11-etil-2-fluor-8-(2-hidroxi-etil)-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

22,38 g (71,6 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-2-fluor-5-metil-8-(2-propenil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 100 ml metilén-diklorid és 100 ml metanol elegyével készített hideg (-78°C) oldatán ózonizált oxigén-gázt áramoltatunk át 3 órán keresztül. Ezután 15 percig nitrogén-gázt vezetünk át az oldaton, majd hozzáadunk 5,05 g (133 mmol) nátrium-[tetrahidrido-borát-(III)]-ot.

A reakcióelegyet engedjük felmelegedni szobahőmérsékletre. További 1 óra eltelte után 150 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá, majd az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. A szerves oldószereket csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékhoz 200 ml vizet adunk, majd a vizes fázist 3 x 300 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: etil-acetát/kloroform 4:1) tisztítjuk. A cím szerinti vegyület fehér színű szilárd anyag, kitermelése 19,7 g, az elméleti érték 72 %-a.

i) 5,11-Dihidro-11-etil-2-fluor-8-[2-[(4-kinolil)-oxi]-etil]-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

19,2 g (60,7 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-2-fluor-8-(2-hidroxi-etil)-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on, 13,2 g (91,0 mmol) 4-hidroxi-kinolin és 23,9 g (91,0 mmol) trifenil-foszfín 300 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 14,3 ml (91,0 mmol) dietil-(azo-dikarboxilát)-ot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: etil-acetát/metanol 95:5) tisztítjuk. A cím szerinti vegyület fehér színű szilárd anyag, kitermelése 17,9 g, az elméleti érték 67 %-a. Tömegspektrum MS(ESI): m/z 444 (MH)⁺.

V. példa (az 1. táblázat 1 képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-11-etil-8-[2-[(4-kinolil)-oxi]-etil]-2-klór-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

a) *N-(2,6-Diklór-4-metil-3-piridil)-2-klór-3-piridinkarboxamid*

41,61 g (235,1 mmol) 3-amino-2,6-diklór-4-metil-piridin [előállítása: K.G. Grozinger et al., J. Heterocyclic Chem., 32, 259-263 (1995)] 350 ml acetonitrillel készített oldatához hozzáadunk 21,72 g (258,6 mmol) nátrium-hidrogén-karbonátot, majd a kapott szuszpenziót 15 percig keverjük. Ezután 30 perc alatt hozzáadjuk 43,44 g (246,8 mmol) 2-klór-nikotinoil-klorid 500 ml acetonitrillel készített oldatát. A kapott szuszpenziót szobahőmérsékleten keverjük. 24 óra eltelte után a reakcióelegy pH-ja savanyú, ezért további 3,00 g (35,7 mmol) nátrium-hidrogén-karbonátot adunk hozzá. A szuszpenziót szobahőmérsékleten még két napig keverjük. A reakcióelegyet 2 liter víz és 200 g jég elegyéhez öntjük, majd 20 percig keverjük. A szilárd anyagot szűrjük a szűrőn 500 ml vízzel mossuk, majd a kapott szilárd terméket difoszfor-pentaoxid felett csökkentett nyomáson szárítjuk. A cím szerinti vegyület fehér színű por. Kitermelés: 62,55 g, az elméleti érték 84 %-a.

b) *N-(2,6-Diklór-4-metil-3-piridil)-2-(etil-amino)-3-piridinkarboxamid*

63,17 g (194,0 mmol) *N-(2,6-diklór-4-metil-3-piridil)-2-klór-3-piridinkarboxamid* és 28,0 g (583 mmol) etil-amin 250 ml xilollal készített oldatát keverés közben acél autoklávban 120-125°C hőmérsékleten 7 órán keresztül melegítjük. A kapott szuszpenziót hozzáöntjük 1 liter vízhez, 15 percig keverjük, majd szűrjük. A szűrőn maradó anyagot etil-acetátban feloldjuk, az oldatot vízzel háromszor és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. A vizes

szűrletet etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat vízzel háromszor és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. A két frakciót egyesítjük, az illó anyagokat ledesztilláljuk, és a xilol feleslegét benzollal együttesen végzett desztillációval távolítjuk el. A cím szerinti vegyület rózsaszínű szilárd anyag, ez a vegyület-keverék fő komponense. Kitermelés: 61,98 g. Ezt az anyagot tisztítás nélkül visszük be a következő reakciólépésbe.

c) 5-Bróm-N-(2,6-diklór-4-metil-3-piridil)-2-(etil-amino)-3-piridinkarboxamid

61,98 g (<190 mmol) nyers N-(2,6-Diklór-4-metil-3-piridil)-2-(etil-amino)-3-piridinkarboxamid 600 ml ecetsavval készített oldatához hozzáadunk 22,2 g (229 mmol) szilárd kálium-acetátot, majd az elegyhez 30 perc alatt 9,7 ml (191 mmol) bróm oldatát adjuk hozzá. 30 percig tartó keverés után további mennyiségű kálium-acetátot és brómot adunk a reakcióelegyhez mindaddig, amíg kiindulási anyag már nem marad reagálatlanul (összesen 11,2 g kálium-acetátot és 5,91 ml brómot kell pótlólag hozzáadnunk). A reakcióoldatot ezután 2 liter vízhez öntjük, majd 20 percig keverjük. A szilárd részt szűrjük, majd 1 liter dietil-éterben feloldjuk. A dietil-éteres oldatot vízzel háromszor, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, végül magnézium-szulfáton szárítjuk. A kapott anyagkeverék, amely sárga színű hab, fő komponense a cím szerinti vegyület. Kitermelés: 77,7 g. Ezt az anyagot tisztítás nélkül visszük be a következő reakciólépésbe.

d) 8-Bróm-5,11-dihidro-11-etil-2-klór-4-metil-6H-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

77,7 g (mmol) 5-bróm-N-(2,6-diklór-4-metil-3-piridil)-2-(etil-amino)-piridin-3-karboxamid 1 liter piridinnel készített oldatát felmelegítjük 50°C hőmérsékletre. Keverés közben cseppenként hozzáadunk 418 ml (418 mmol) 1 M tetrahidrofurános nátrium-hexametil-diszilazid-oldatot, majd a keverést még 15 percen keresztül folytatjuk. Szobahőmérsékletre való lehűtés után 50 ml vizet adunk hozzá, majd az elegyből forgó bepárlóban annyi oldószert desztillálunk le, hogy az elegy térfogata az eredeti térfogatnak mintegy a kétharmada legyen. Ezt a maradékot 3 liter vízhez öntjük, a szilárd csapadékot szűrjük. A cím szerinti vegyület sárgásbarna színű szilárd anyag. Kitermelés: 23,44 g. A szűrletet etil-acetáttal háromszor extraháljuk, az egyesített extraktumokat vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd az illóanyagokat ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: hexán/etil-acetát 9:1 vagy kloroform) tisztítva további 14,06 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés: összesen 37,50 g, a 3 lépésre számított elméleti érték 50 %-a.

e) 5,11-Dihidro-11-etil-2-klór-4-metil-8-(2-propenil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

12,6 g (34,3 mmol) 8-bróm-5,11-dihidro-11-etil-2-klór-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 250 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatát 20 percig végzett csökkentett nyomással légtelenítjük. Hozzáadunk 775 mg (0,7 mmol) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium katalizátort, majd ezután 12,5 ml (41,1 mmol) allil-tributil-ónt. A reakcióelegyet 10 percig végzett csökkentett nyomással ismét légtelenítjük, majd

100°C hőmérsékleten melegítjük 7 órán keresztül. Az elegyből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot flash-kromatográfiával (eluens: hexán/etil-acetát 19:1) tisztítjuk. A cím szerinti vegyület sárga színű szilárd anyag. Kitermelés: 8,04 g, az elméleti érték 71 %-a.

f) 5,11-Dihidro-11-etil-8-(2-hidroxí-etil)-2-klór-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

8,04 g (24,4 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-2-klór-4-metil-8-(2-propenil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on és szudán III festék 120 ml metilén-diklorid és 120 ml metanol elegyével készített hideg (-78°C hőmérsékletű) oldatába ózongázt vezetünk be. Amint az oldat színe rózsaszínről barnára változik, 10 percig oxigengázt buborékoltatunk át az oldaton. Hozzáadunk 1,12 g (29,4 mmol) nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-ot, majd a reakcióelegyet engedjük felmelegedni szobahőmérsékletre. 30 perc eltelte után további 500 mg nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-ot adunk hozzá. 1 óra eltelte után 150 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá, majd az elegyet 20 percig keverjük. A szerves oldószereket csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a vizes fázist kloroformmal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: kloroform/etanol 97:3) tisztítjuk. A cím szerinti vegyület fehér színű szilárd anyag, kitermelése 6,01 g, az elméleti érték 74 %-a.

g) 5,11-Dihidro-11-etil-8-[(4-kinolil)-oxi]-etil-2-klór-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

125 mg (0,38 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-8-(2-hidroxi-etil)-2-klór-4-metil-6*H*-dipirido[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]diazepin-6-on, 76,3 mg (0,53 mmol) 4-hidroxi-kinolin és 138 mg (0,53 mmol) trifenil-foszfín 2,5 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 83 µl (0,53 mmol) dietil-(azo-dikarboxilát)-ot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk 60 ml etil-acetátban, a kapott oldatot egymást követően 3 x 10 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal és 15 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: etil-acetát/metanol 9:1) tisztítva fehér színű szilárd anyagként kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 52 mg az elméleti érték 30 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 460/462 (MH)⁺.

VI. példa (az 1. táblázat 7 képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-11-etil-2-fluor-8-{2-[(4-kinolil)-oxi]-etil}-4-metil-6*H*-dipirido[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]diazepin-6-on

a) 8-Bróm-5,11-dihidro-11-etil-4-metil-2-[(4-metoxi-benzil)-amino]-6*H*-dipirido[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]diazepin-6-on

2,50 g (6,80 mmol) 8-bróm-5,11-dihidro-11-etil-2-klór-4-metil-6*H*-dipirido[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]diazepin-6-on-t feloldunk 10 ml dioxánban, az oldathoz hozzáadunk 4,0 ml (30,6 mmol) benzil-amint, majd az elegyet üvegből készült nyomásálló edényben („bombacsőben”) 170°C hőmérsékleten melegítjük 5 napon ke-

resztül. A reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk etil-acetátban, a kapott oldatot 10 % vizes ammónium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A barna színű olajos maradékot szilikagélen végzett kromatográfiával (eluens: hexán/etil-acetát 4:1) tisztítva sárga színű szilárd anyagként kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 1,35 g az elméleti érték 42 %-a.

b) 2-Amino-8-bróm-5,11-dihidro-11-etil-4-metil-6H-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

6,52 g (18,7 mmol) 8-bróm-5,11-dihidro-11-etil-4-metil-2-[(4-metoxi-benzil)-amino]-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on-t feloldunk 100 ml trifluor-ecetsavban, majd az oldatot mágneses keverővel szobahőmérsékleten 18 órán keresztül keverjük. A trifluor-ecetsavat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékot 450 ml víz, 50 ml koncentrált vizes ammónium-hidroxid-oldat és 400 ml etil-acetát elegyéhez öntjük. Az elegyet mágneses keverővel szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. A szerves fázist elválasztjuk, az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A sárga csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, majd csökkentett nyomáson szárítjuk. A maradék sárga színű szilárd anyag, mennyisége: 7,51 g. Ezt a nyersterméket dietil-éterrel triturálva sárga színű szilárd anyagként megkapjuk a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 5,12 g, az elméleti érték 105 %-a.

c) 8-Bróm-5,11-dihidro-11-etil-2-fluor-4-metil-6H-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

5,10 g (14,6 mmol) 2-amino-8-bróm-5,11-dihidro-11-etil-4-metil-6*H*-dipirido[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]diazepin-6-ont adagolunk be egy műanyagból készült reakcióedénybe, hozzáadunk 100 g piridin-hidrogén-fluorid-sót, majd a kapott szuszpenziót lehűtjük 0°C hőmérsékletre. Hozzáadunk részletekben 30 perc alatt 1,12 g (16,1 mmol) nátrium-nitritet, ekkor bíbor színű oldat keletkezik. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 16 órán keresztül, majd jég és 6 M vizes nátrium-hidroxid elegyéhez öntjük. A kapott bézs színű szuszpenziót etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat ledesztilláljuk. A maradékot dietil-éter/hexán eleggyel triturálva megkapjuk a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 4,3 g, az elméleti érték 84 %-a.

d) 5,11-Dihidro-11-etil-2-fluor-4-metil-8-(2-propenil)-6*H*-dipirido[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]diazepin-6-on

8,0 g (22,8 mmol) 8-bróm-5,11-dihidro-11-etil-2-fluor-4-metil-6*H*-dipirido[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]diazepin-6-on 114 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készített és oxigén-gáztól mentesített (30 percig nitrogén-gázt vezetve át az oldaton) oldatához hozzáadunk 7,77 ml (25,1 mmol) allil-tributil-ónt és 1,32 g (1,14 mmol) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium katalizátort, majd a reakcióelegyet 90°C hőmérsékleten melegítjük 3 órán keresztül. Az elegyet 250 ml vízhez öntjük, majd 4 x 250 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket 250 ml 20 % vizes ammónium-hidroxid-oldattal és 250 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a

szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A barna színű olajos maradékot flash-kromatográfiával (eluens: hexán/etil-acetát 4:1-től 1:1-ig) tisztítva megkapjuk a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 3,16 g az elméleti érték 51 %-a.

e) 5,11-Dihidro-11-etil-2-fluor-8-(2-hidroxi-etil)-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

3,16 g (10,1 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-2-fluor-4-metil-8-(2-propenil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on és szudán III festék 25 ml metilén-diklorid és 25 ml metanol elegyével készített hideg (-78°C hőmérsékletű) oldatába 45 percig ózonizált oxigén-gázt vezetünk be. Ezután 15 percig nitrogéngázt buborékoltatunk át az oldaton. Hozzáadunk 669 mg (17,1 mmol) nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-ot, majd a reakcióelegyet engedjük felmelegedni szobahőmérsékletre. 2 óra eltelte után 50 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá, majd az elegyet szobahőmérsékleten 15 percig keverjük. A szerves oldószereket csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a vizes fázist 3 x 100 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: etil-acetát/kloroform 1:1) tisztítjuk. A cím szerinti vegyület fehér színű szilárd anyag, kitermelése 2,40 g, az elméleti érték 75 %-a.

f) 5,11-Dihidro-11-etil-2-fluor-8-[(4-kinolil)-oxi]-etil)-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

125 mg (0,40 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-2-fluor-8-(2-hidroxi-etil)-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on,

86,0 mg (0,59 mmol) 4-hidroxi-kinolin és 156 mg (0,59 mmol) trifenilfoszfin 1,9 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 117 μ l (0,59 mmol) diizopropil-(azo-dikarboxilát)-ot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk 40 ml etil-acetátban, a kapott oldatot egymást követően 3 x 20 ml 3 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal, 15 ml telített vizes ammónium-klorid-oldattal és 15 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot először flash-kromatográfiával (eluens: etil-acetát/metanol 95:5) tisztítjuk, majd a szilárd anyagot fordított fázisú HPLC-vel (CombiPrep ADS-AQ, 50 x 20 mm, 5 μ , 120 A, 5-100 % acetonitril + 0,10 % trifluor-ecetsav/víz + 0,10 % trifluor-ecetsav 25 percben) tovább tisztítjuk, ekkor megkapjuk a cím szerinti vegyület trifluor-acetát-sóját, amely fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 106 mg, az elméleti érték 48 %-a. Tömegspektrum MS(ESI): m/z 444 (MH)⁺.

VII. példa (az 1. táblázat 5. képletű vegyülete):

11-Ciklopropil-5,11-dihidro-2-fluor-8-{2-[(4-kinolil)-oxi]-etil}-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

a) 11-Ciklopropil-5,11-dihidro-2-fluor-8-(2-hidroxi-etil)-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

A cím szerinti vegyületet 8-bróm-11-ciklopropil-5,11 dihidro-2-klór-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-

-onból kiindulva a 11-etil-analógnak a VI. példában leírt eljárásához hasonlóan állítjuk elő.

b) 11-Ciklopropil-5,11-dihidro-2-fluor-8-[(4-kinolil)-oxi]-etil]-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

140 mg (0,44 mmol) 11-ciklopropil-5,11-dihidro-2-fluor-8-(2-hidroxi-etil)-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on, 96,4 mg (0,66 mmol) 4-hidroxi-kinolin és 124 mg (0,66 mmol) trifenil-foszfín 2,2 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 131 μ l (0,66 mmol) diizopropil-(azo-dikarboxilát)-ot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk 60 ml etil-acetátban, a kapott oldatot egymást követően 3 x 20 ml 3 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal, 20 ml telített vizes ammónium-klorid-oldattal és 20 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot először flash-kromatográfiával (eluens: etil-acetát/metanol 95:5) tisztítjuk, majd a szilárd anyagot fordított fázisú HPLC-vel (CombiPrep ADS-AQ, 50 x 20 mm, 5 μ , 120 A, 5-100 % acetonitril + 0,10 % trifluor-ecetsav/víz + 0,10 % trifluor-ecetsav 25 percen) tovább tisztítjuk, ekkor megkapjuk a cím szerinti vegyület trifluor-acetát-sóját, amely fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 104 mg, az elméleti érték 43 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 456 (MH)⁺.

VIII. példa (az 1. táblázat 8. képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-11-etil-8-[2-[(4-kinolil)-oxi]-etil]-4-metil-
-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

a) 5,11-Dihidro-11-etil-8-(2-hidroxi-etil)-4-metil-6H-dipirido-
[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

168 mg (0,51 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-8-(2-hidroxi-etil)-
-2-klór-4-metil-6H-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on,
318 mg (5,1 mmol) ammónium-formiát és 50 mg 10 % Pd/C katalizá-
tor 6 ml etanollal készített keverékét szobahőmérsékleten kever-
jük. 24 óra eltelte után további 200 mg ammónium-formiátot és 50
mg 10 % Pd/C katalizátort adunk hozzá, majd a reakcióelegyet még
további 24 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyből az illó
anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot fel-
oldjuk kloroformban, az oldatot telített vizes nátrium-hidrogén-
-karbonát-oldattal mossuk magnézium-szulfáton szárítjuk, szűr-
jük, majd a szűrletből az illó anyagokat ledesztilláljuk. A cím-
szerinti vegyület sárga színű olaj. Kitermelés: 122 mg, az
elméleti érték 81 %-a.

b) 5,11-Dihidro-11-etil-8-[(4-kinolil)-oxi]-etil]-4-metil-
-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

42,0 mg (0,14 mmol) 5,11-dihidro-2-etil-8-(2-hidroxi-etil)-
-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on, 31 mg (0,21
mmol) 4-hidroxi-kinolin és 55,4 mg (0,21 mmol) trifenil-foszfin
0,7 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához szobahőmérsékleten
cseppenként hozzáadunk 42 µl (0,21 mmol) diizopropil-(azo-
-dikarboxilát)-ot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán
keresztül keverjük, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson

ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk 60 ml etil-acetátban, a kapott oldatot egymást követően 3 x 20 ml 3 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal, 20 ml telített vizes ammónium-klorid-oldattal és 20 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot először flash-kromatográfiával (eluens: etil-acetát/metanol 95:5) tisztítjuk, majd a szilárd anyagot fordított fázisú HPLC-vel (CombiPrep ADS-AQ, 50 x 20 mm, 5 μ , 120 A, 5-100 % acetonitril + 0,10 % trifluor-ecetsav/víz + 0,10 % trifluor-ecetsav 25 percen) tovább tisztítjuk, ekkor megkapjuk a cím szerinti vegyület trifluor-acetát-sóját, amely fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 14,2 mg, az elméleti érték 19 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 426 (MH)⁺.

IX. példa (az 1. táblázat 3. képletű vegyülete):

11-Ciklopropil-5,11-dihidro-8-[2-[(4-kinolil)-oxi]-etil]-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

a) 5-Bróm-N-(2,6-diklór-4-metil-3-piridil)2-klór-3-piridin-karboxamid

0,51 g (2,85 mmol) 3-amino-2,6-diklór-4-metil-piridint feloldunk 35 ml toluol és 0,27 ml (3,28 mmol) piridin elegyében, majd cseppenként 0,80 g (3,14 mmol) 5-bróm-2-klór-3-piridil-karbonil-kloridot adunk az oldathoz 30 perc alatt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd vizet adunk hozzá, és toluollal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük,

majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott sűrű olajat metilén-dikloriddal trituraljuk, a keletkező fehér színű szilárd anyagot szívatással szűrjük, ekkor megkapjuk a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 0,41 g, az elméleti érték 36 %-a.

b) 5-Bróm-2-(ciklopropil-amino)-N-(2,6-diklór-4-metil-3-piridil)-2-klór-3-piridinkarboxamid

3,00 g (7,61 mmol) 5-bróm-N-(2,6-diklór-4-metil-3-piridil)-2-klór-3-piridinkarboxamid és 2,11 ml (30,5 mmol) ciklopropilamin xilollal készített oldatát lezárt csőben 120°C hőmérsékleten melegítjük 24 órán keresztül. A reakcióelegyet lehűtjük 0°C hőmérsékletre, vizet adunk hozzá, majd etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot dietil-éter/hexán (3:1) arányú eleggyel trituralva halványsárga színű szilárd anyagként kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 2,35 g, az elméleti érték 75 %-a.

c) 8-Bróm-11-ciklopropil-5,11-dihidro-2-klór-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

105 mg (0,254 mmol) 5-bróm-2-(ciklopropil-amino)-N-(2,6-diklór-4-metil-3-piridil)-2-klór-piridin-3-karboxamid 3 ml piridinnel készített oldatát 50°C hőmérsékletre melegítjük, majd hozzáadunk 0,53 ml (0,53 mmol) 1 M tetrahidrofurános nátrium-hexametil-diszilazid-oldatot. A kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 3 órán keresztül. A reakciót telített vizes ammónium-klorid-oldattal leállítjuk, az elegyhez vizet adunk, majd

etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot flash-kromatográfiával (eluens: hexán/etil-acetát 7:3) tisztítva kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 32 mg, az elméleti érték 33 %-a.

d) 11-Ciklopropil-5,11-dihidro-2-klór-4-metil-8-(2-propenil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

0,046 g (0,122 mmol) 8-bróm-11-ciklopropil-5,11-dihidro-2-klór-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 2,0 ml N,N-dimetil-formamiddal készített és oxigén-gáztól mentesített (10 percig nitrogén-gázt vezetve át az oldaton) oldatához hozzáadunk 2,8 mg (0,003 mmol) trifenil-foszfint és 0,45 ml (0,146 mmol) allil-tributil-ónt, majd a reakcióelegyet 90°C hőmérsékleten melegítjük 2,5 órán keresztül. Az elegyet vízhez öntjük, majd metilén-dikloriddal háromszor és etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: hexán, majd hexán/etil-acetát 7:3) tisztítva megkapjuk a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 0,033 g az elméleti érték 80 %-a.

e) 11-Ciklopropil-5,11-dihidro-2-klór-4-metil-8-(2-hidroxi-etil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

0,82 g (2,43 mmol) 11-ciklopropil-5,11-dihidro-2-klór-4-metil-8-(2-propenil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 7,5 ml metilén-diklorid és 7,5 ml metanol elegyével készített hideg

(-78°C hőmérsékletű) oldatába addig vezetünk be ózon-gázt, amíg az oldat színe halványkék lesz. A reakcióelegyet -78°C hőmérsékleten tartjuk még 10 percig, hozzáadunk 0,23 g (9,71 mmol) nátrium-[tetrahydrido-borát(III)]-ot, majd a reakcióelegyet 2 óra alatt engedjük felmelegedni szobahőmérsékletre. A reakciót 10% vizes citromsavoldat hozzáadásával leállítjuk, majd etil-acetáttal háromszor extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: metanol/metilén-diklorid 2 %-tól 10 %-ig)) tisztítva megkapjuk a cím szerinti vegyületet, amely fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 0,41 g az elméleti érték 60 %-a.

f) 11-Ciklopropil-5,11-dihidro-4-metil-8-(2-hidroxi-etil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

A cím szerinti vegyületet a 11-etil analóg előállítására a VIII. a) példában leírt eljárással analóg módon szintetizáljuk.

g) 11-Ciklopropil-5,11-dihidro-8-[(4-kinolil)-oxi]-etil]-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

175 mg (0,57 mmol) 11-ciklopropil-5,11-dihidro-8-(2-hidroxi-etil)-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on, 123 mg (0,85 mmol) 4-hidroxi-kinolin és 223 mg (0,85 mmol) trifenil-foszfín 2,8 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 167 µl (0,85 mmol) diizopropil-(azo-dikarboxilát)-ot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk 60 ml etil-

-acetátban, a kapott oldatot egymást követően 3 x 20 ml 3 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal, 20 ml telített vizes ammónium-klorid-oldattal és 20 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: etil-acetát/metanol 95:5) tisztítjuk, ekkor megkapjuk a cím szerinti vegyületet, amely fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 74 mg, az elméleti érték 30 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 438 (MH)⁺.

X. példa (az 1. táblázat 21. képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-oxido-4-kinolil)-oxi]-etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

2,56 g (6,02 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-8-{2-[(4-kinolil)-oxi]-etil}-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 30 ml metilén-diklorid és 30 ml tetrahidrofurán elegyével készített oldatához (meg kell jegyezni, hogy a reakció egyedül metilén-dikloridos oldatban is elvégezhető) szobahőmérsékleten hozzáadunk 2,21 g (10,2 mmol) szilárd meta-klór-perbenzoesavat, majd az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. Az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk 400 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot egymás után 3 x 75 ml dinátrium-diszulfid-oldattal, 3 x 75 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 75 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomá-

son ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: kloroform/metanol 9:1) tisztítjuk, ekkor megkapjuk a cím szerinti vegyületet, amely fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 2,01 g, az elméleti érték 76 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 442 (MH)⁺.

XI. példa (az 1. táblázat 17. képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-11-etil-2-klór-5-metil-8-{2-[(1-oxido-4-kinolil)-oxi]-etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

A X. példában leírt hasonló eljárást alkalmazva, és 2,70 g (5,87 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-2-klór-8-{2-[(4-kinolil)-oxi]-etil}-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on-ból kiindulva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, amely fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 2,05 g, az elméleti érték 73 %-a. Tömegspektrum MS(ESI): m/z 476/478 (MH)⁺.

XII. példa (az 1. táblázat 11. képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-11-etil-2-fluor-5-metil-8-{2-[(1-oxido-4-kinolil)-oxi]-etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

470 mg (1,06 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-2-fluor-8-{2-[(4-kinolil)-oxi]-etil}-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 10 ml metilén-dikloriddal készített oldatához szobahőmérsékleten hozzáadunk 457 mg (2,12 mmol) szilárd meta-klórperbenzoesavat, majd az elegyet szobahőmérsékleten 13 órán keresztül keverjük. Az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk 75 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot egymás után 3 x 25 ml dinátrium-diszulfid-oldattal, 3

x 25 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 25 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: kloroform/metanol 19:1-től 9:1-ig) tisztítjuk, ekkor megkapjuk a cím szerinti vegyületet, amely fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 250 mg, az elméleti érték 51 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 460 (MH)⁺.

XIII. példa (az 1. táblázat 10. képletű vegyülete):

11-Ciklopropil-5,11-dihidro-2-klór-5-metil-8-{2-[(1-oxido-4-kinolil)-oxi]-etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

143 mg (0,30 mmol 11-ciklopropil-5,11-dihidro-2-klór-8-{2-[(4-kinolil)-oxi]-etil}-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]-diazepin-6-on 3 ml metilén-dikloriddal készített oldatához szobahőmérsékleten hozzáadunk 177 mg (0,82 mmol) szilárd meta-klór-perbenzoesavat, majd az elegyet szobahőmérsékleten 14 órán keresztül keverjük. Az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk 50 ml etil-acetátban, majd az oldatot egymás után 3 x 10 ml dinátrium-diszulfid-oldattal, 3 x 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 10 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot először flash-kromatográfiával (eluens: kloroform/metanol 95:5-től 9:1-ig) tisztítjuk, majd a még szennyezett vegyületet fordított fázisú HPLC-vel (CombiPrep ADS-AQ, 50 x 20 mm, 5 μ , 120 Å, 5-100 % acetonitril +

0,10 % trifluor-ecetsav/víz + 0,10 % trifluor-ecetsav 25 perc-ben) tovább tisztítjuk. A tiszta terméket tartalmazó frakciókhoz telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, majd az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, ekkor megkapjuk a cím szerinti vegyületet, amely fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 28,3 mg, az elméleti érték 19 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 488/490 (MH)⁺.

XIV. példa (az 1. táblázat 14. képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-11-etil-2-klór-4-metil-8-[2-[(1-oxido-4-kinolil)-oxi]-etil]-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

50,0 mg (0,11 mmol 5,11-dihidro-11-etil-2-klór-8-[2-[(4-kinolil)-oxi]-etil]-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]-diazepin-6-on 2,2 ml metilén-dikloriddal készített oldatához szobahőmérsékleten hozzáadunk 46,9 mg (0,22 mmol) szilárd meta-klór-perbenzoesavat, majd az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. Az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk 50 ml etil-acetátban, majd az oldatot egymás után 3 x 10 ml dinátrium-diszulfid-oldattal, 3 x 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 10 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot fordított fázisú HPLC-vel (CombiPrep ADS-AQ, 50 x 20 mm, 5 μ , 120 A, 5-100 % acetonitril + 0,10 % trifluor-ecetsav/víz + 0,10 % trifluor-

-ecetsav 25 percben) tisztítjuk. A tiszta terméket tartalmazó frakciókhoz telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, majd az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, ekkor megkapjuk a cím szerinti vegyületet, amely fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 32,5 mg, az elméleti érték 63 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 488/490 (MH)⁺.

XV. példa (az 1. táblázat 9. képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-11-etil-2-fluor-4-metil-8-{2-[(1-oxido-4-kinolil)-oxi]-etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

A XIV. példában leírt hasonló eljárást alkalmazva, és 125 mg (0,28 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-2-fluor-8-{2-[(4-kinolil)-oxi]-etil}-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on-ból kiindulva szintetizáljuk a cím szerinti vegyületet, amely fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 2,05 g, az elméleti érték 73 %-a. Tömegspektrum MS(ESI): m/z 460 (MH)⁺.

XVI. példa (az 1. táblázat 12. képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-11-etil-4-metil-8-{2-[(1-oxido-4-kinolil)-oxi]-etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

144 mg (0,34 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-8-{2-[(4-kinolil)-oxi]-etil}-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 7,5 ml metilén-dikloriddal készített oldatához szobahőmérsékleten hozzáadunk 163 mg (0,75 mmol) szilárd meta-klórperbenzoesavat, majd az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez 125 ml metilén-dikloridot

adunk, majd az oldatot egymás után 3 x 25 ml dinátrium-diszulfid-oldattal, 2 x 25 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 25 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: metilén-diklorid/metanol 10:1) tisztítjuk, ekkor megkapjuk a cím szerinti vegyületet, amely fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 102 mg, az elméleti érték 68 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 442 (MH)⁺.

XVII. példa (az 1. táblázat 15. képletű vegyülete):

11-Ciklopropil-5,11-dihidro-4-metil-8-{2-[(1-oxido-4-kinolil)-oxi]-etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

A XIV. példában leírthoz hasonló eljárást alkalmazva, és 37,1 mg (0,085 mmol) 11-ciklopropil-5,11-dihidro-8-{2-[(4-kinolil)-oxi]-etil}-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-onból kiindulva szintetizáljuk a cím szerinti vegyületet, amely fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 35 mg, az elméleti érték 91 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 454 (MH)⁺.

XVIII. példa (az 1. táblázat 25. képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-11-etil-8-{2-[(5-kinolil)-oxi]-etil}-2-klór-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

125 mg (0,38 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-8-(2-hidroxi-etil)-2-klór-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on,
70,9 mg (0,49 mmol) 5-hidroxi-kinolin és 128 mg (0,49 mmol)

trifenilfoszfin 2,5 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 77 μ l (0,49 mmol) dietil-(azo-dikarboxilát)-ot. 1,5 óra eltelte után további 35 μ l (0,22 mmol) mennyiségű dietil-(azo-dikarboxilát)-ot és 59 mg (0,22 mmol) trifenil-foszfin adunk a reakcióelegyhez, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. Hozzáadunk 50 ml etil-acetátot, majd a kapott oldatot egymást követően 4 x 10 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal és 15 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: metilén-diklorid/aceton 85:15) tisztítjuk. A maradékot dietil-éterrel triturálva megkapjuk a cím szerinti vegyületet, amely fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 38 mg, az elméleti érték 22 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 460/462 (MH)⁺.

XIX. példa (az 1. táblázat 20. képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-11-etil-2-klór-5-metil-8-{2-[(1-oxido-5-kinolil)-oxi]-etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

225 mg (0,68 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-8-(2-hidroxi-etil)-2-klór-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on,
147 mg (1,01 mmol) 5-hidroxi-kinolin és 266 mg (1,01 mmol) trifenilfoszfin 3,4 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 160 μ l (1,01 mmol) dietil-(azo-dikarboxilát)-ot. Az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük, majd az illó anyagokat csökkentett nyo-

máson ledesztilláljuk. A maradékot részben flash-kromatográfiával (eluens: etil-acetát/metanol 95:5) tisztítjuk. Az 5-kinolil-oxi-származékot tartalmazó frakciókból az illó anyagokat ledesztilláljuk, a maradékot feloldjuk 2 ml metilén-diklorid és 5 ml tetrahidrofurán keverékében, majd az oldathoz 248 mg (1,15 mmol) meta-klór-perbenzoesavat (80 %) adunk szobahőmérsékleten. Az oldatot szobahőmérsékleten keverjük 2,5 órán keresztül, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk 50 ml etil-acetátban, majd az oldatot egymás után 3 x 10 ml dinátrium-diszulfid-oldattal, 3 x 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 10 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: etil-acetát/metanol 95:5-től metilén-diklorid/metanol 9:1-ig) tisztítjuk. A cím szerinti vegyület fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 113 mg, a két reakciólépésre számított elméleti érték 35 %-a. Tömegspektrum MS(ESI): m/z 476/478 (MH)⁺.

XX. példa (az 1. táblázat 18. képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-11-etil-2-fluor-5-metil-8-{2-[(1-oxido-4-kinolil)-oxi]-etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

A XIX. példában leírthoz hasonló eljárást alkalmazva, és 267 mg (0,84 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-2-fluor-8-(2-hidroxi-etil)-5-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on-ból kiindulva szintetizáljuk a cím szerinti vegyületet, amely fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 204 mg, a két reakciólépésre számított

elméleti érték 52 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 460 (MH)⁺.

XXI. példa (az 1. táblázat 19. képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-11-etil-2-klór-4-metil-8-[2-[(1-oxido-4-kinolil)-
-oxi]-etil]-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

A XIX. példában leírthoz hasonló eljárást alkalmazva, és 267 mg (0,084 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-8-(2-hidroxi-etil)-2-klór-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on-ból kiindulva, azonban dietil-azodikarboxilát helyett diizopropil-(azodikarboxilát)-ot alkalmazva szintetizáljuk a cím szerinti vegyületet, amely fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 43,4 mg, a két reakciólépésre számított elméleti érték 14 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 476/478 (MH)⁺.

XXII. példa (az 1. táblázat 23. képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-11-etil-2-fluor-4-metil-8-[2-[(1-oxido-4-kinolil)-
-oxi]-etil]-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

A XXI. példában leírthoz hasonló eljárást alkalmazva, és 250 mg (0,79 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-2-fluor-8-(2-hidroxi-etil)-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on-ból kiindulva szintetizáljuk a cím szerinti vegyületet, amely fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 64,7 mg, a két reakciólépésre számított elméleti érték 18 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 460 (MH)⁺.

XXIII. példa (az 1. táblázat 22. képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-11-etil-2-klór-8-[2-[(1-oxido-4-kinolil)-oxi]-etil]-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 462/464 (MH)⁺.

XXIV. példa (az 1. táblázat 26. képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-5,11-dietyl-8-[2-[(4-kinolil)-oxi]-etil]-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 440 (MH)⁺.

XXV. példa (az 1. táblázat 27. képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-5,11-dietyl-8-[2-[(1-oxido-4-kinolil)-oxi]-etil]-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 456 (MH)⁺.

XXVI. példa (az 1. táblázat 28. képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-5,11-dietyl-8-[2-[(1-oxido-4-kinolil)-oxi]-etil]-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

a) 5-Bróm-2-klór-N-(6-klór-2-metil-3-piridil)-3-piridin-karboxamid

2,2 g (15,4 mmol) 3-amino-2-klór-6-metil-piridin [előállítása: K.G. Grozinger et al., J. Heterocyclic Chem., 32, 259-263 (1995)] 50 ml acetonitrillel készített oldatához hozzáadunk 3,9 g (46,4 mmol) szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot, majd a szuszpenziót 15 percig keverjük. Az elegyhez 30 perc alatt hozzáadjuk 4 g nyers 5-bróm-2-klór-3-piridil-karbonil-klorid 10 ml acetonitrillel készített oldatát [amelyet 5-bróm-2-hidroxi-3-piridin-

karbonsavból és szulfinil-kloridból az alábbi eljárás szerint állítunk elő: T.W. Gero et al., Synth. Commun., 19, 553-559 (1989), amelyre itt mint referenciára hivatkozunk, azonban a reakcióelegy vizes feldolgozását elhagyjuk]. A kapott szuszpenziót szobahőmérsékleten keverjük. 24 óra eltelte után a reakcióelegyet 100 ml víz és 10 g jég keverékéhez öntjük, majd az elegyet 20 percig keverjük. A szuszpenziót szűrjük, a kapott szilárd anyagot a szűrőn 50 ml vízzel és 25 ml hexánnal mossuk, majd difoszfor-pentaoxid felett csökkentett nyomáson szárítjuk. A cím szerinti vegyület fehér színű szilárd por. Kitermelés: 1,8 g, az elméleti érték 31 %-a.

b) 5-Bróm-(2-etil-amino)-N-(6-klór-2-metil-3-piridil)-3-piridinkarboxamid

1,7 g (4,8 mmol) 5-bróm-2-klór-N-(6-klór-2-metil-3-piridil)-3-piridinkarboxamid és 5,2 ml (10,5 mmol) 2 M tetrahidrofurános etil-amin-oldatot acél autoklávban keverés közben 90-95°C hőmérsékleten melegítünk 16 órán keresztül. A kapott elegyet 100 ml vízhez öntjük, 15 percig keverjük, majd szűrjük. A szilárd anyagot vízzel, majd hexánnal mossuk, ekkor a cím szerinti vegyületet sárga színű szilárd anyagként kapjuk meg. Kitermelés: 1,58 g, az elméleti érték 89 %-a.

c) 8-Bróm-5,11-dihidro-2,5-dimetil-11-etil-6H-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

0,7 g (1,8 mmol) nyers 5-bróm-2-(etil-amino)-N-(2-klór-6-metil-3-piridil)-3-piridinkarboxamid 18 ml vízmentes piridinnel készített oldatát 50°C hőmérsékletre melegítjük, majd cseppenként hozzáadunk 7,2 ml (7,2 mmol) 1 M tetrahidrofurános nátrium-

-hexametil-diszilazid-oldatot. A kapott oldatot 50°C hőmérsékleten melegítjük 3 órán keresztül. Miután a reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre, hozzáadunk 0,6 ml (9 mmol) metil-jodidot, majd az elegyet éjjelen át keverjük szobahőmérsékleten. Az elegyhez 25 ml vizet adunk, majd etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot flash-kromatográfiával (eluens: hexán/etil-acetát 8:2) tisztítva kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 259 mg, az elméleti érték 41 %-a.

d) 5,11-Dihidro-2,5-dimetil-11-etil-8-(2-propenil)-6H-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

258 mg (0,7 mmol) 8-bróm-5,11-dihidro-2,5-dimetil-11-etil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 7,4 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatát 20 percig csökkentett nyomáson tartva gázmentesítjük. Hozzáadunk 43 mg (0,85 mmol) tetrakis-(trifenil-foszfin)-palládium katalizátort, majd 0,3 ml (0,85 mmol) allil-tributil-ónt. A reakcióelegyet 10 percig csökkentett nyomáson tartva gázmentesítjük, majd 100°C hőmérsékleten melegítjük 1,5 órán keresztül. Az elegyből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékot flash-kromatográfiával (eluens: hexán/etil-acetát 8:2) tisztítjuk. A cím szerinti vegyület sárga színű szilárd anyag. Kitermelés: 184 mg, az elméleti érték 98 %-a.

e) 5,11-Dihidro-2,5-dimetil-11-etil-8-(2-hidroxi-etil)-6H-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

187 mg (0,6 mmol) 5,11-dihidro-2,5-dimetil-11-etil-8-(2-propenil)-6*H*-dipirido-[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]diazepin-6-on és szudán III festék 3 ml metilén-diklorid és 3 ml metanol elegyével készített hideg (-78°C hőmérsékletű) oldatába ózongázt vezetünk be. Amint az oldat színe rózsaszínről barnára változik, 10 percig oxigén-gázt buborékoltatunk át az oldaton. Hozzáadunk 57 mg (1,52 mmol) nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-ot, majd a reakcióelegyet engedjük felmelegedni szobahőmérsékletre. 30 perc eltelte után további 20 mg nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-ot adunk hozzá. 2 óra eltelte után telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá, majd az elegyet 20 percig keverjük. Az oldatból az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a vizes fázist metilén-dikloriddal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: etil-acetát-/hexán 6:4) tisztítjuk. A cím szerinti vegyület fehér színű szilárd anyag, kitermelése 111 mg, az elméleti érték 58 %-a.

f) 5,11-Dihidro-2,5-dimetil-11-etil-8-[2-[(4-kinolil)-oxi]-etil]-6*H*-dipirido-[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]diazepin-6-on

110 mg (0,35 mmol) 5,11-dihidro-2,5-dimetil-11-etil-8-(2-hidroxi-etil)-6*H*-dipirido[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]diazepin-6-on, 128 mg (0,88 mmol) 4-hidroxi-kinolin és 231 mg (0,88 mmol) trifenilfoszfin 3,5 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 139 µl (0,88 mmol) dietil-(azo-dikarboxilát)-ot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez hozzáadunk 60 ml etil-

-acetátot, a kapott oldatot egymást követően 3 x 10 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal, és 15 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: etil-acetát, majd etil-acetát/metanol 9,5:0,5) tisztítjuk. a cím szerinti vegyület fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 57 mg, az elméleti érték 37 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 440 (MH)⁺.

g) 5,11-Dihidro-2,5-dimetil-11-etil-8-{2-[(1-oxido-4-kinolil)-oxi]-etil}-6H-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

55 mg (0,13 mmol) 5,11-dihidro-2,5-dimetil-11-etil-8-{2-[(4-kinolil)-oxi]-etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 1,3 ml metilén-dikloriddal készített oldatához hozzáadunk szobahőmérsékleten 60 mg (0,28 mmol) szilárd meta-klór-perbenzoesavat (80-85 %). Az oldatot szobahőmérsékleten keverjük 2,5 órán keresztül, majd metilén-dikloridot adunk hozzá. Az oldatot egymás után 10 % vizes dinátrium-diszulfid-oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: metanol/etil-acetát 2 %-tól 5 %-ig) tisztítjuk. A cím szerinti vegyület fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 59 mg, az elméleti érték 99 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 456 (MH)⁺.

XXVII. példa (az 1. táblázat 29. képletű vegyülete):

5,11-Dihidro-11-etil-5-metil-8-[2-[(1-oxido-4-kinolil)-oxi]-etil]-2-(trifluor-metil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

a) *2-(Etil-amino)-3-nitro-6-(trifluor-metil)-piridin*

4 g (33 mmol) 2-nitro-acetamid-ammónium-só 165 ml vízzel készített oldatához hozzáadjuk piperidin-acetát (33 mmol) vízzel készített oldatát, majd lassan még 6,1 ml (43 mmol) 4-etoxi-1,1,1-trifluor-3-butén-2-on 11 ml metanollal készített oldatát is hozzáadjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük, majd visszafolyatós hűtő alatt 3 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet engedjük lehűlni 45°C hőmérsékletre, majd savas pH eléréséig 1 M vizes sósavoldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül állni hagyjuk, majd metilén-dikloriddal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: etil-acetát, majd etil-acetát/metanol 9:1) tisztítjuk. A 3-nitro-6-(trifluor-metil)-2(1H)-piridon sárga színű szilárd anyag. Kitermelés: 2,7 g, az elméleti érték 40 %-a.

2,4 g (11,5 mmol) 3-nitro-6-(trifluor-metil)-2(1H)-piridon 69 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához hozzáadunk 350 mg (13,8 mmol) nátrium-hidridet. A reakcióelegyet 45°C hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd lehűtjük szobahőmérsékletre, és 4,9 g (13,8 mmol) N-fenil-trifluor-metánszulfonil-imidet adunk hozzá. 1 óra eltelte után hozzáadunk 13 ml (25 mmol) 2 M tetra-

hidrofurános etil-amin-oldatot, majd a reakcióelegyet éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 100 ml vízhez öntjük, majd etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: hexán/etil-acetát 9:1) tisztítjuk. A kívánt vegyület sárga színű olaj. Kitermelés: 1,1 g, az elméleti érték 41 %-a.

b) 3-Amino-2-(etil-amino)-6-(trifluor-metil)-piridin

1,1 g (4,9 mmol) 2-(etil-amino)-3-nitro-6-(trifluor-metil)-piridin 40 ml metanollal készített oldatát 100 mg 20 % Pd(OH)₂ katalizátor jelenlétében 101,325 kPa (1 atm) hidrogéngáz nyomás alatt éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. A katalizátort diatómaföld rétegen át szűrjük, a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, ekkor narancs színű olajként kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 1 g.

c) 5-Bróm-N-[2-(etil-amino)-6-(trifluor-metil)-3-piridil]-2-klór3--piridinkarboxamid

1 g (4,9 mmol) 3-amino-2-(etil-amino)-6-(trifluor-metil)-piridin 24 ml acetonitrillel készített és lehűtött oldatához hozzáadunk 906 mg (11 mmol) szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot. 5 perc eltelte után az elegyhez hozzáadunk 1 ekvivalens (4,9 mmol) nyers 5-bróm-2-klór-3-piridil-karbonil-kloridot [amelyet 5-bróm-2-hidroxipiridin-3-karbonsavból és tionil-kloridból az alábbi eljárás szerint állítunk elő: T.W. Gero et al., Synth. Commun., 19, 553-559 (1989), amelyre itt mint referenciára hi-

vatkozunk, azonban a reakcióelegy vizes feldolgozását elhagyjuk]. 2 óra eltelte után a reakcióelegyet 1,5 liter víz/jég keverékhez öntjük, majd a keletkező szilárd anyagot szűrjük, a szűrőn vízzel és hexánnal mossuk, majd csökkentett nyomáson éjjelen át szárítjuk. A cím szerinti vegyület világosbarna színű szilárd por. Kitermelés: 1,6 g, az elméleti érték 77 %-a.

d) 8-Bróm-5,11-dihidro-11-etil-2-(trifluor-metil)-6H-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

766 mg (1,8 mmol) 5-bróm-N-[2-(etil-amino)-6-(trifluor-metil)-3-piridil]-2-klór-piridin-3-karboxamid 18 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához hozzáadunk 137 mg (5,4 mmol) nátrium-hidridet, majd az elegyet keverés közben 80°C hőmérsékleten melegítjük. 1 óra eltelte után a reakcióelegyet engedjük lehűlni szobahőmérsékletre, majd 20 ml vízhez öntjük. A kapott keveréket etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket egymás után vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: hexán/etil-acetát 7:3) tisztítva sárga színű szilárd anyagként kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés. 200 mg, az elméleti érték 28 %-a.

e) 8-Bróm-5,11-dihidro-11-etil-5-metil-2-(trifluor-metil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

200 mg (0,52 mmol) 8-bróm-5,11-dihidro-11-etil-2-(trifluor-metil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 2,6 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához hozzáadunk 20 mg (0,78 mmol) nátrium-hidridet, majd a reakcióelegyet 50°C hőmérsékleten

melegítjük 30 percig. A reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, majd 97 μ l (1,56 mmol) metil-jodidot adunk hozzá. 16 óra eltelte után a reakcióelegyhez vizet adunk, majd etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket egymás után vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: hexán/etil-acetát 8,5:1,5) tisztítva fehér színű habként kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. Kitermelés. 110 mg, az elméleti érték 53 %-a.

f) 5,11-Dihidro-11-etil-5-metil-8-(2-propenil)-2-(trifluor-metil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

11 mg (0,27 mmol) 8-bróm-5,11-dihidro-11-etil-5-metil-2-(trifluor-metil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 1,4 ml N,N-dimetil-formamiddal készített és gázmentesített oldatához (30 percig nitrogén-gázt vezetünk át az oldaton) hozzáadunk 98 μ l (0,32 mmol) allil-tributil-ónt és 16 mg (0,02 mmol) tetrakis-(trifenilfoszfin)palládium katalizátort. A reakcióelegyet 90°C hőmérsékleten melegítjük 1,5 órán keresztül, majd lehűtjük szobahőmérsékletre, és az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: hexán/etil-acetát 8:2-től 7:3-ig) tisztítva megkapjuk a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 101 mg, az elméleti érték 99 %-a.

g) 5,11-Dihidro-11-etil-8-(2-hidroxi-etil)-5-metil-2-(trifluor-metil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

100 mg (0,27 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-(2-propenil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 2,7 ml metilén-di-

klorid és 2,7 ml metanol elegyével készített hideg (-78°C hőmérsékletű) oldatába ózonizált oxigén-gázt vezetünk be. Ezután 15 percig nitrogén-gázt buborékoltatunk át az oldaton. Hozzáadunk 52 mg (1,4 mmol) nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-t, majd a reakcióelegyet engedjük felmelegedni szobahőmérsékletre. 1 óra eltelte után 5 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá, majd az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez metilén-dikloridot adunk, és a vizes réteget még metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket egymás után vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: etil-acetát/hexán 75:25-től 100 % etil-acetátig) tisztítjuk. A cím szerinti vegyület fehér színű szilárd anyag, kitermelése 60 mg, az elméleti érték 59 %-a.

h) 5,11-Dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(4-kinolil)-oxi]-etil}-2-(trifluor-metil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on

58 mg (0,16 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-8-(2-hidroxi-etil)-5-metil-2-(trifluor-metil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on, 35 mg (0,24 mmol) 4-hidroxi-kinolin és 62 mg (0,24 mmol) 9-trifenilfoszfin 1,6 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához szobahőmérsékleten hozzáadunk 38 µl (0,24 mmol) dietil-azodikarboxilátot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 1 órán keresztül, majd az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: etil-acetát/metanol 95:5) tisztítjuk. A cím szerinti vegyület fehér

színű szilárd anyag, kitermelése 24 mg, az elméleti érték 31 %-a.

Tömegspektrum MS(ESI): m/z 494, 495 (MH)⁺.

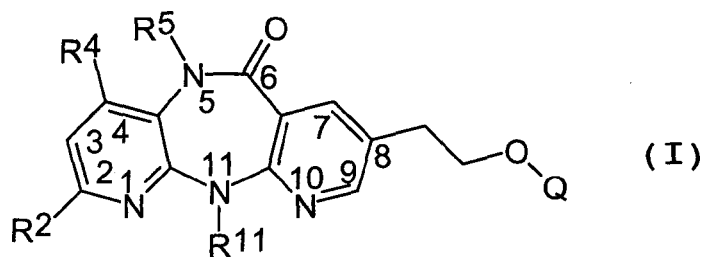
i) *5,11-Dihidro-11-etil-5-metil-8-[2-[(1-oxido-4-kinolil)-oxi]-etil]-2-(trifluor-metil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]di-azepin-6-on*

22 mg (0,04 mmol) 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-[2-[(4-kinolil)-oxi]-etil]-2-(trifluor-metil)-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on 0,5 ml metilén-dikloriddal készített oldatához szobahőmérsékleten hozzáadunk 16 mg (0,08 mmol) szilárd meta-klór-perbenzoesavat (80-85 %). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 2,5 órán keresztül, majd metilén-dikloridot adunk hozzá. A kapott oldatot egymás után 10 % vizes dinátrium-diszulfid-oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiával (eluens: metanol/kloroform 5 %-tól 10 %-ig) tisztítjuk. A cím szerinti vegyület fehér színű szilárd anyag, kitermelése 11 mg, az elméleti érték 52 %-a.

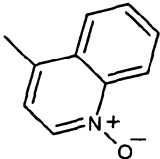
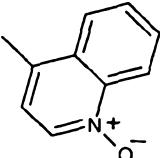
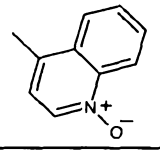
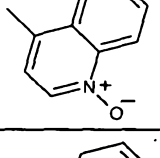
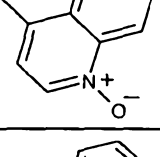
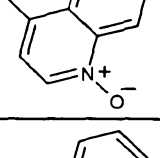
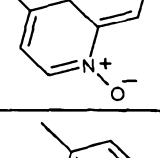
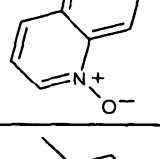
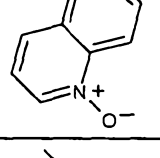
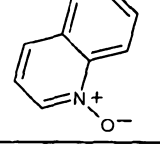
Tömegspektrum MS(ESI): m/z 511 (MH)⁺.

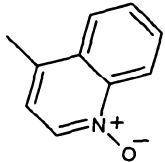
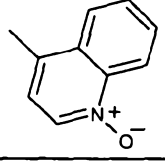
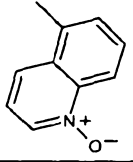
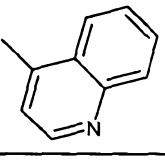
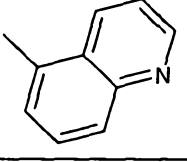
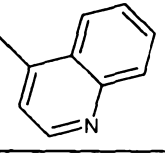
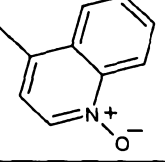
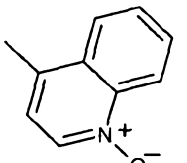
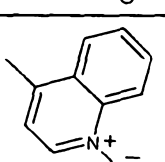
1. táblázat

(I) általános képletű vegyületek



1. táblázat Sorszám	R ²	R ⁴	R ⁵	R ¹¹	Q
1	Cl	Me	H	Et	
2	Cl	H	Me	Et	
3	H	Me	H	CycPr	
4	F	H	Me	Et	
5	F	Me	H	CycPr	
6	Cl	H	Me	CycPr	
7	F	Me	H	Et	
8	H	Me	H	Et	

9	F	Me	H	Et	
10	Cl	H	Me	CycPr	
11	F	H	Me	Et	
12	H	Me	H	Et	
14	Cl	Me	H	Et	
15	H	Me	H	CycPr	
17	Cl	H	Me	Et	
18	F	H	Me	Et	
19	Cl	Me	H	Et	
20	Cl	H	Me	Et	

21	H	H	Me	Et	
22	Cl	H	H	Et	
23	F	Me	H	Et	
24	H	H	Me	Et	
25	Cl	Me	H	Et	
26	H	H	Et	Et	
27	H	H	Et	Et	
28	CH ₃	H	CH ₃	Et	
29	CF ₃	H	H	Et	

REVERZ TRANSZKRIPTÁZ (RT) TESZT

A teszt elve

A humán immunhiányt okozó vírus (HIV-1) által kódolt enzimek

közé tartozik a reverz transzkriptáz (1) enzim, amelyet azért neveznek így, mivel egy RNS templátról egy DNS másolatot készít. Az enzim aktivitását sejtmentes enzim-teszttel kvantitatíve meg lehet határozni. A teszt azon a megfigyelésen alapszik, hogy a reverz transzkriptáz szubsztrátként ^3H -dGTP-t, primerként a poli r(C) templátot biotinilezett oligo d(G)-vel együtt alkalmazva radio-jelzett DNS szállá képes átírni. Az alább leírt tesztben az enzim vad típusát (amely a HIV-1 fertőzött páciensekben az enzim túlsúlyban lévő formája) alkalmazzuk, és analóg vizsgálati körülmények között a mutáns reverz transzkriptáz enzimeket (például X181C, amelyet helyspecifikus mutagenézissel állítunk elő, és amelyben a 181 kodonnál lévő tirozin-maradékot cisztein-maradékkal helyettesítjük) is lehet alkalmazni.

Anyagok

a) Az enzim előállítása

Néhány HIV-1 IIIB reverz transzkriptáz BH10 klón mutánst Dr. C.-K. Shih (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., U.S.A.) állított elő a pKK233-2 jelű vektorban. Röviden, egy HIV reverz transzkriptáz pKRT2 klónt, amely csupán a lac operon/trc promoter által szabályozott p66 reverz transzkriptáz gént tartalmazza, Dr. W. Summers-től (Yale University) kaptunk (2). A reverz transzkriptáz gén vad típusába a különböző specifikus aminosav-helyettesítéseket helyspecifikus mutagenézissel építjük be. A reverz transzkriptáz klónokat a pKK233-2 jelű bakteriális expressziós vektorba szubklónozzuk. Az előállított vad típus klónok közé tartoznak a Val106Ala, Tyr181Cys, Tyr188Cys, Tyr188Leu, Ggy190Ala és a Pro236Leu jelű klónok. Egyéb, a házon

belül a pKK233-2 helyspecifikus mutagenézisével előállított reverz transzkriptáz klónok a Lys103Asn, Lys103Asn/Tyr181Cys, Lys103Asn/Leu100Ile, Lys103Asn/Pro225His és Lys103Asn/Val108Ile jelű klónok.

b) Az enzim tisztítása

A rekombináns reverz transzkriptáz enzim tisztítását egy előzőleg már leírt eljárást (3) alkalmazva végezzük. 37°C hőmérsékleten növesztett (o/n) elő-kultúrát transzformált JM109 sejtek friss lemezéről vett egyedül álló telepével iniciálunk. Két liter tápoldatot ezzel az elő-kultúrával inokulálunk. Amint elértük a 600 nm-nél mért ~1,5 optikai sűrűséget (5-6 óra inkubálás 37°C hőmérsékleten), a reverz transzkriptáz gén expresszióját 1 mM végső koncentrációjú IPTG-vel (izopropil- β -D-tiogalaktopiranozid) indukáljuk, majd a fermentálást még néhány órán át folytatjuk 37°C hőmérsékleten. Centrifugálás után a felülúszót eldobjuk, a sejtüledéket gyűjtjük, és a tisztításig -80°C hőmérsékleten tároljuk. A sejteket 4°C hőmérsékleten éjjelen át tartva felolvasztjuk, majd lízis-pufferoldatban (MES 50 mM, pH 6, EDTA 1 mM, glicerín 10 tf/tf %, oktil- β -D-glükózid 0,02 tömeg/tf %, nátrium-azid 0,02 tömeg/tf %) szuszpendáljuk. Lizozimet adunk hozzá, majd 40 percig inkubáljuk. Lizozim jelenlétében Dounce-t alkalmazott homogenizálás és ultrahangos kezelés után a sejteket 30 percig centrifugáljuk. A felülúszót (S1) megőrizzük, és 4°C hőmérsékleten tároljuk. A centrifugálásnál kapott sejtüledéket extrakciós pufferoldatban (MES 50 mM, pH 6, kálium-foszfát 50 mM, pH 6, kálium-klorid 100 mM, glicerín 10 tf/tf %, oktil- β -D-glükózid 0,02 tömeg/tf %, nátrium-azid 0,02 tömeg/tf %) újra-

szuszpendáljuk, majd 30 percig keverjük 4°C hőmérsékleten. Ezt a második keveréket ismét centrifugáljuk, és a felülúszót (S2) megőrizzük. A fenti eljárást még kétszer megismételjük, és a kapott felülúszókat (S3 és S4) ugyancsak megőrizzük, majd éjjelen át még egy utolsó extrakciót végzünk (S5). Az egyesített felülúszókhöz a nukleinsavak eltávolítása céljából 0,005 % végső koncentrációban polimin P-t adunk. Ezt az oldatot 75 percig keverjük 4°C hőmérsékleten, majd 1 órán keresztül centrifugáljuk. A felülúszót (SS1) jéggel való hűtés közben 20 tömeg/tf % ammónium-szulfáttal kicsapjuk, majd az elegyet 1 órán keresztül keverjük 4°C hőmérsékleten. Az elegyet centrifugáljuk, a kapott felülúszót (SS2) további hozzáadott 40 tömeg/tf % ammónium-szulfáttal (összesen 60 tömeg/tf %) kicsapjuk, 1 órán keresztül keverjük, majd ismét centrifugáljuk. A végső üledéket (P1) éjjelen át 4°C hőmérsékleten tároljuk, majd a következő napon tisztítjuk. A tisztítás valamennyi lépését 4°C hőmérsékleten véghezvük, hacsak másként nem határozzunk.

A P1 üledéket MES 50 mM, pH 6, kálium-foszfát 50 mM, pH 6, kálium-klorid 100 mM, glicerin 10 tf/tf %, oktil- β -D-glükózid 0,02 tömeg/tf %, nátrium-azid 0,02 tömeg/tf % összetételű pufferoldatban újraszuszpendáljuk. A szuszpenziót éjjelen át ugyanezen pufferoldattal szemben 12-14 kD MWCO dializáló csövet alkalmazva dializáljuk. A dializátumot centrifugáljuk, majd a felülúszót Millex-PF 0,8 μ m szűrőegységen át szűrjük. A szűrt mintát Hydroxy Apatite oszlopra (30 ml ágytérfogat) töltjük, majd az oszlopot ugyanezzel a pufferoldattal mossuk. A kötött enzimet lineáris grádienssel 10 mM-től 300 mM-ig terjedő kon-

centrációjú ~220 ml kálium-foszfát-oldatokkal eluáljuk. A frakciókat, amelyek p66/p51 heterodimert tartalmaznak (ezt SDS-PAGE 8% és Western blotting módszerrel határozzuk meg), a következő oszlopra gyűjtjük. A reverz transzkriptázt tartalmazó frakciókat Bis-Tris propán 50 mM, pH 7,0, ammónium-szulfát 1 M, 0,02 tömeg/tf % OBG, 10 tf/tf % glicerín és 0,02 tömeg/tf % nátrium-azid összetételű pufferoldattal kétszeres térfogatra hígítjuk, majd Hi-Trap Heparin Sepharose oszlopra (5 ml ágytérfogat) töltjük, és az oszlopot ugyanezzel a pufferoldattal mossuk. A kötött reverz transzkriptáz enzimet lineáris grádiensben 0-tól 1 M-ig terjedő ammónium-szulfátot tartalmazó ugyanezen pufferoldattal eluáljuk. A reverz transzkriptázt tartalmazó frakciókat az SDS-PAGE és a Western blotting analízis eredményei szerint gyűjtjük. A gyűjtött frakciók protein koncentrációját standardként borjúsérum albumint (BSA) alkalmazva a Bradford módszerrel határozzuk meg. A végső enzimmészítményt MES 50 mM, pH 6, kálium-foszfát 300 mM, pH 6, kálium-klorid 175 mM, glicerín 10 tf/tf % és nátrium-azid 0,02 tömeg/tf % összetételű pufferoldatban dializáljuk, majd egyenlő adagokban -80°C hőmérsékleten tároljuk.

Vizsgálati eljárás (teszt)

A radiometriás enzim tesztet 96 mélyedékes mikrotitráló lemezre adaptáljuk, és sztreptavidin szcintillációs kiegyenlítő gyöngyöket („proximity beads”) alkalmazunk. A tesztet röviden alább ismertetjük. A HIV-1 reverz transzkriptáz enzimet feloldvasztjuk, majd 60 mM nátrium-kloridot, 2 mM magnézium-diklorid-víz (1:6)-t, 6 mM ditiotreitet, 2 mM redukált glutationt és 0,02 tömeg/tf % Chaps-ot tartalmazó Trisz-HCl 50 mM, pH 7,8 ol-

datban megközelítően ≈ 3 nM enzim-koncentrációra hígítjuk. 30 μ l ilyen enzim-oldathoz hozzáadunk 10 μ l inhibitor-oldatot (50 μ M-tól 2,5 nM-ig terjedő inhibitor koncentráció ugyanebben a vizsgáló pufferoldatban, amely még 15 tf/tf % dimetil-szulfoxidot is tartalmaz). A lemezt szobahőmérsékleten 15 percig elő-inkubáljuk, mielőtt elkezdenénk a következő lépést. Ebben az elő-inkubálási lépésben a legmagasabb és a legalacsonyabb inhibitor koncentráció 12,5 μ M és 0,62 nM, és a dimetil-szulfoxid koncentrációja 3,75 tf/tf %. Ezután 10 μ l szubsztrát-oldattal elindítjuk az enzim-reakciót. A végső reakciókeverék összetétele: Trisz-HCl 50 mM, 60 mM nátrium-klorid, 2 mM magnézium-diklorid-víz (1:6), 6 mM ditiotreit, 2 mM GSH, 0,02 tömeg/tf % Chaps, 3 tf/tf % dimetil-szulfoxid, 179 nM poli rC, 18 nM biotin dG₁₅, 288 nM dGTP és 71 nM ³H-dGTP.

Ebben az inkubációs lépésben a legmagasabb és a legalacsonyabb inhibitor-koncentráció 10 μ M, illetve 0,5 nM. A szubsztrát hozzáadása után a lemezt műanyag záró fedéllel lefedjük, majd száraz inkubátorban 37°C hőmérsékleten 1 órán keresztül inkubáljuk. Ezután a reakciót 75 μ l 0,5 M EDTA-oldat hozzáadásával, amely 5 mg/ml sztrepavidin szcintillációs kiegyenlítő gyöngyöket („proximity beads”) tartalmaz, leállítjuk. A lemezt közepes sebességgel 2 percig rázzuk, majd szobahőmérsékleten 1 órán keresztül inkubáljuk. Ezután 75 μ l 7 M cézium-klorid-oldatot adunk a mélyedésekbe, a lemezt közepes sebességgel 2 percig rázzuk, majd szobahőmérsékleten ismét 1 órán keresztül inkubáljuk. A lemezt műanyag záró fedéllel lefedjük, majd TopCount-NXT™ Microplate Scintillation & Luminescence Counter, Packard, a be-

ütéseket számoljuk. A mélyedéseket egyenként 60 másodpercig számoljuk. A lemez mindegyik sor a végénél egy üres és egy kontroll mélyedést tartalmaz.

A gátlás százalékos értékét a következő képlet alapján számítjuk ki:

$$\% \text{-os gátlás} = 1 - \frac{\text{beütés/mélyedés-beütés/üres}}{\text{beütés/kontroll-beütés/üres}} \cdot 100$$

A fenti tesztet alkalmazva a találmány szerinti vegyületeknek a reverz transzkriptáz vad típusát és a mutáns enzimeket gátló képességét vizsgáltuk. Az eredményeket a 2. táblázatban adjuk meg, amelyben a vegyületek IC_{50} értékeit nM-ban tüntetjük fel.

A vegyületek HIV replikációt gátló képességének megerősítésére ezeket az alább leírt humán T-sejt kultúra (Syncytia) tesztben is vizsgáljuk.

ELISA teszt a sejtkultúrában kifejtett aktivitás értékelésére

A találmány szerinti vegyületeknek a HIV replikációt sejtkultúrában gátló képességét 96 mélyedéses lemezes tesztben vizsgáljuk. A vegyületek, valamint a sejttenyésztési közeg hígítására komplett RPMI 1640 tápoldatot, amely az RPMI 1640 mellett 10 % borjúsérumot, 10 $\mu\text{g/ml}$ gentamycint és 10 μM β -merkapto-
-etanolt is tartalmaz, alkalmazunk. A C8166 T jelű limfocita sejtvonalat a reverz transzkriptáz vad típusát és mutánsait kódoló vírus többszörös 0,001-szeres fertőzéssel fertőzzük meg. A sejteket a találmány szerinti vegyületek sorozathígításainak jelenlétében 3 napig inkubáljuk. A felülúszót nyolc replikációs mélyedésből összegyűjtjük, majd az extracelluláris p24 koncentrációját a kereskedelemben kapható HIV-1 p24 antigén teszt kit-

tel (Beckman-Coulter®) határozzuk meg. a gátlás százalékos értéket a következő képlet alapján számítjuk ki:

$$\% \text{-os gátlás} = 1 - \frac{\text{p24 pg/ml inhibitor}}{\text{p24 pg/ml kontroll}} * 100$$

Az eredményeket a 3. táblázatban adjuk meg, amelyben a vegyületek EC₅₀ értékeit nM-ban tüntetjük fel.

Specificitási teszt

Abból a célból, hogy a találmány szerinti vegyületek enzim inhibitor aktivitásának specifikusságát meghatározzuk, néhány vegyület esetében ismert teszt módszerekkel vizsgáltuk ezek egyéb virális polimeráz enzimekkel (például hepatitisz C vírus és légzőrendszeri syncytial vírus RNS-függő RNS polimerázokkal), valamint emlős eredetű polimerázokkal (például borjútímusz RNS-függő DNS polimerázzal és humán telomerázzal) szembeni gátló hatását. Ezekkel az enzimekkel szemben egyetlen általunk vizsgált vegyület sem mutatott szignifikáns gátló hatást. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a találmány szerinti vegyületek inkább specifikusan a HIV-1 reverz transzkriptáz enzimmal szemben fejtik ki enzim inhibitor hatásukat.

SZAKIRODALOM (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk)

1. S. Benn et al., Science, 230, 949 (1985),
2. R.T. D'Aquila és W.C. Summer, J. Acq. Imm. Def. Syn., 2, 579 (1989)
3. a) T.C. Warren et al., Protein Expression & Purification, 3, 479 (1992); b) L.A. Kohlstaedt, Science, 256(5065), 1783 (1992).

2. táblázat

Vad típusú és mutáns törzsekből származó RT gátlása (I) általános képletű vegyületekkel

Vegyület száma (ld. 1. táblázat)	IC ₅₀ WT RT (nM)	IC ₅₀ K103N (nM)	IC ₅₀ Y181C (nM)	IC ₅₀ V106A (nM)	IC ₅₀ P236L (nM)	IC ₅₀ Y188L (nM)	IC ₅₀ G190A (nM)	IC ₅₀ K103N/ Y181C (nM)	IC ₅₀ K103N/ P225H (nM)	IC ₅₀ Y188C (nM)	IC ₅₀ K103N/ V108I (nM)	IC ₅₀ K103N/ L100I (nM)
1	10,5	19	20	132		2740		52	31,2		29	28,5
2	5,5	28,5	25	148	50,5	258	14,5	24,5	27	7,1	31	46
3	16,5	45	73	79		3236		612	56		47	124
4	11,0	22,5	26	206		520		52	27		32	108
5	19	37,5	76	61		2541		536	38		38	98
6	25											
7	9,8	26	38	74		4318		199	46		45	98
8	10	37	43	190		7511		301	67		63	135
9	14	23	43	98		3395		175	25		58	88
10	41	67	206	1372		1422		710			255	229
11	9,5	18	27	336	56	661	19	55	15	6,6	55	102
12	12	31	38	121		>10000		212	38		75	124
14	15	19	28	77		2298		61	30		59	24
15	61	66	226	206		>10000		1522	93		215	270
17	14	25	29	319	60	198	25	48	23	8,1	83	40
18	11	37	41	737		1167		146	20		96	158
19	7	25	20	89		3938		91	16		56	27

Vegyület száma (ld. 1. táblázat)	IC ₅₀ WTRT (nM)	IC ₅₀ K103N (nM)	IC ₅₀ Y181C (nM)	IC ₅₀ V106A (nM)	IC ₅₀ P236L (nM)	IC ₅₀ Y188L (nM)	IC ₅₀ G190A (nM)	IC ₅₀ K103N/ Y181C (nM)	IC ₅₀ K103N/ P225H (nM)	IC ₅₀ Y188C (nM)	IC ₅₀ K103N/ V108I (nM)	IC ₅₀ K103N/ L100I (nM)
20	10	36	22	661		439		51	17		64	44
21	17	44	51	1106	129	1357	26	95	40	9,9	120	168
22	45			2493		2990		336				
23	6,1			105		5614		247				
24	5,6			344		627	25	70				169
25	8	19	17	84		2537		64	23		38	28
26	8,9	40	51	1745		5204		200	85		147	443
27	38			2271		5335		299				
28	19			605		1190	25	141	25	9,0	35	28
29	35			893		578		84				

3. táblázat

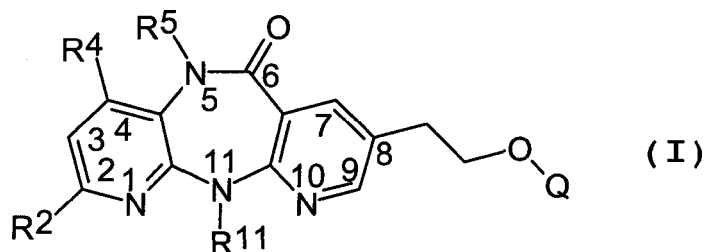
HIV vad típusú és mutáns törzsének gátlása sejttényeszetekben (I) általános képletű vegyületekkel

Vegyület száma (ld.1. táblázat)	EC ₅₀ WT RT (nM)	EC ₅₀ K103N (nM)	EC ₅₀ Y181C (nM)	EC ₅₀ V106A (nM)	EC ₅₀ Y188L (nM)	EC ₅₀ K103N/ Y181C (nM)	EC ₅₀ K103N/ P225H (nM)	EC ₅₀ K103N/ V108I (nM)	EC ₅₀ K103N/ L100I (nM)
1	2,6								
2	2,2								
3	1,3								
4	0,98								
5	0,83								
6									
7	1,1								
8	0,93								
9	0,92			5	118	7,6			
10									
11	0,34	2	4,1	28	52	7,5	2,0	3,9	3,2
12	0,26	2,8	2,7	12,4			1,5	5,0	2,9
14	0,67								
15									
17	0,34	1,5	2,8	24	58	2,3	1,2	2,7	1,2
18	0,34					9,5			

Vegyület száma (ld. 1. táblázat)	EC ₅₀ WT RT (nM)	EC ₅₀ K103N (nM)	EC ₅₀ Y181C (nM)	EC ₅₀ V106A (nM)	EC ₅₀ Y188L (nM)	EC ₅₀ K103N/ Y181C (nM)	EC ₅₀ K103N/ P225H (nM)	EC ₅₀ K103N/ V108I (nM)	EC ₅₀ K103N/ L100I (nM)
19	0,37					22			
20	0,40					11			
21	0,53	3,5	4,8	65	67	4,3	2,9	5,0	5,9
22									
23									
24									
25	2,2								
26	2,2								
28	1,3	2,3	2,6	42	70	7,5			
29	1,6			83	65	3,5			

Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek – amely képletben

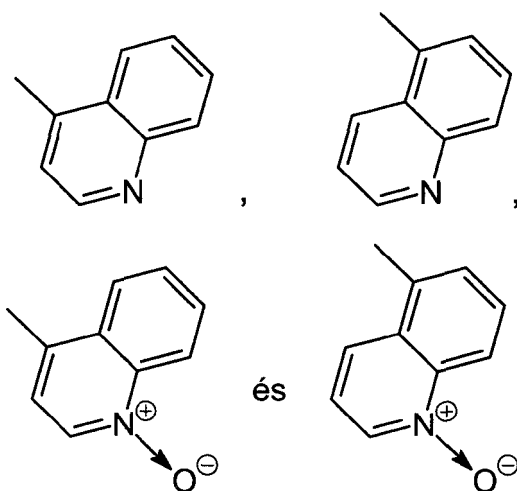
R^2 jelentése a hidrogén-, fluor- vagy klóratom, 1-4 szénatomos alkil-, 3-4 szénatomos cikloalkil- vagy a trifluor-metil-csoport közül kiválasztott szubsztituens;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport; azzal a fenntartással, hogy R^4 és R^5 közül csak az egyik jelenthet egyidejűleg metilcsoportot, és ha R^4 jelentése metilcsoport, akkor R^5 jelentése csak etilcsoporttól különböző lehet;

R^{11} jelentése metil-, etil-, ciklopropil-, propil-, izopropil- vagy ciklobutil-csoport; és

Q jelentése a

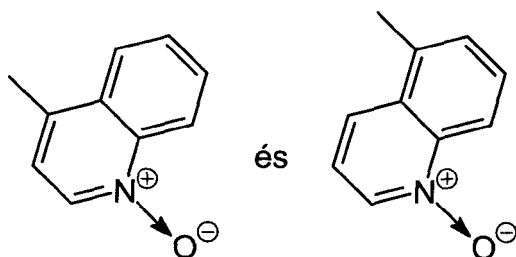


képletű csoportok közül választott –

vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

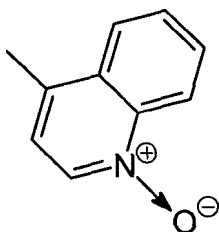
2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^{11} jelentése etil- vagy ciklopropilcsoport; vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Q jelentése a



képletű csoportok közül választott, vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Q jelentése

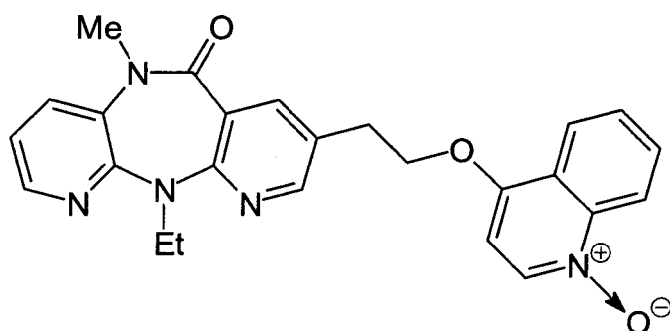


képletű csoport, vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^5 jelentése metilcsoport, vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

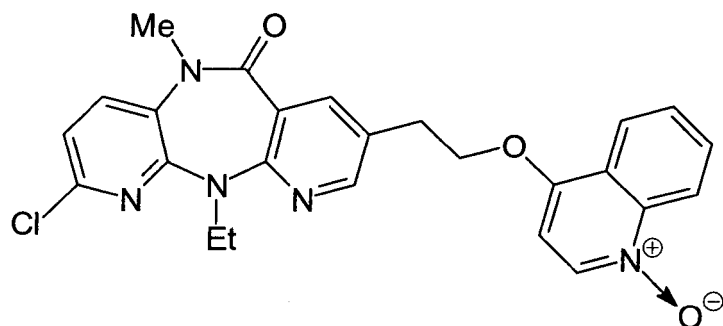
6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^{11} jelentése etilcsoport, vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

7. A



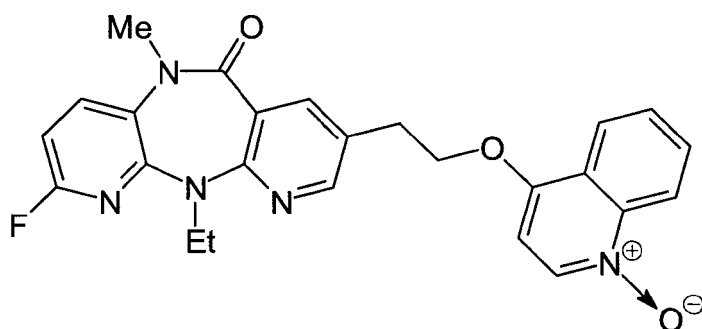
képletű vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

8. A



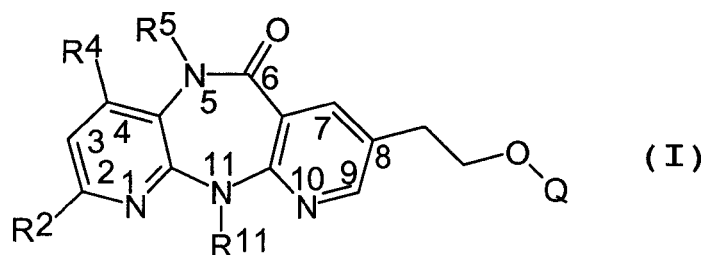
képletű vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

9. A



képletű vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

10. Az



általános képletű, a HIV replikációját gátló vegyületek, amelyek képletében

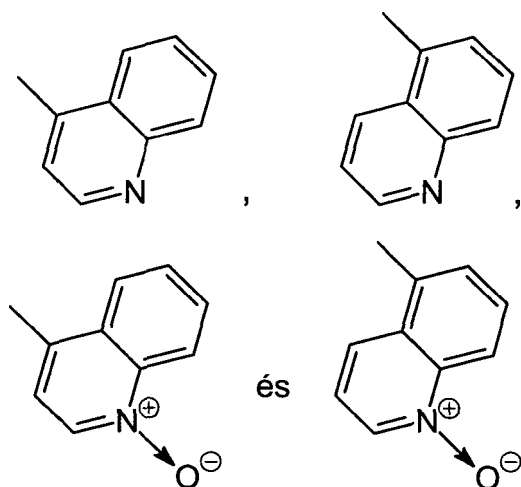
R^2 jelentése a hidrogén-, fluor- vagy klóratom, 1-4 szénatomos alkil-, 3-4 szénatomos cikloalkil- vagy a trifluor-metil-csoport közül kiválasztott szubsztituens;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport; azzal a fenntartással, hogy R^4 és R^5 közül csak az egyik jelenthet egyidejűleg metilcsoportot, és ha R^4 jelentése metilcsoport, akkor R^5 jelentése csak etilcsoporttól különböző lehet;

R^{11} jelentése metil-, etil-, ciklopropil-, propil-, izopropil- vagy ciklobutilcsoport; és

Q jelentése a

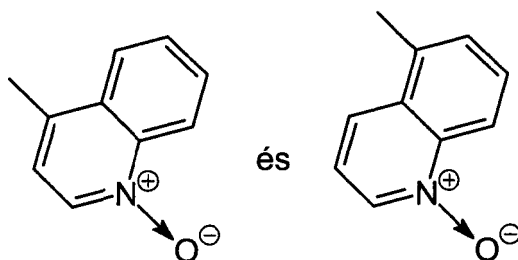


képletű csoportok közül választott –
vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

11. A 10. igénypont szerinti, a HIV replikációját gátló vegyületek, amelyekben R^{11} jelentése etil- vagy ciklopropilcsoport, vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

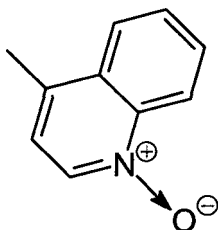
12. A 10. igénypont szerinti, a HIV replikációját gátló ve-

gyűletek, amelyekben Q jelentése a



képletű csoportok közül választott, vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

13. A 10. igénypont szerinti, a HIV replikációját gátló vegyületek, amelyekben Q jelentése

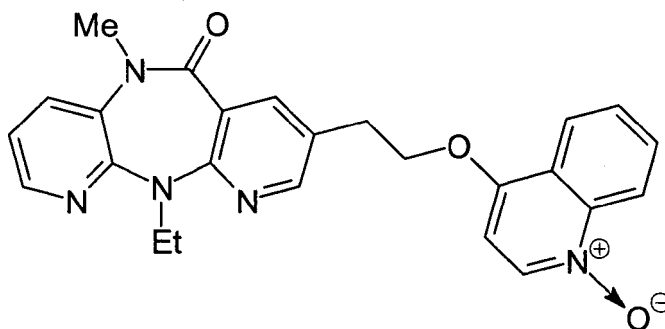


képletű csoport, vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

14. A 10. igénypont szerinti, a HIV replikációját gátló vegyületek, amelyekben R⁵ jelentése metilcsoport.

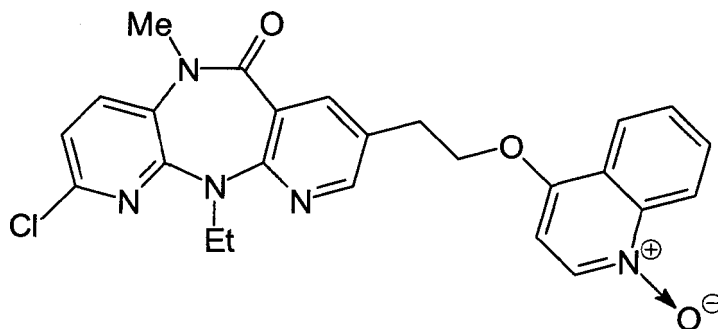
15. A 10. igénypont szerinti, a HIV replikációját gátló vegyületek, amelyekben R¹¹ jelentése etilcsoport.

16. A HIV replikációját gátló



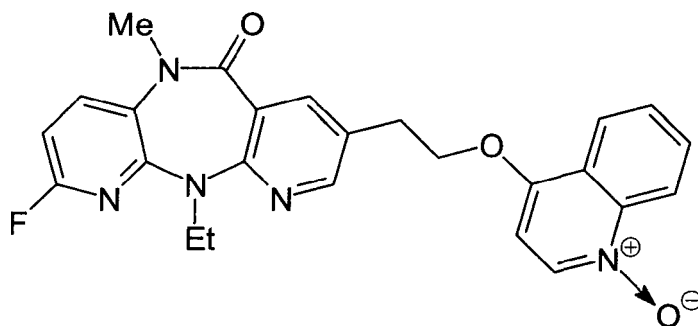
képletű vegyület, vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

17. A HIV replikációját gátló



képletű vegyület, vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

18. A HIV replikációját gátló



képletű vegyület, vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

19. Eljárás HIV fertőzés kezelésére vagy megelőzésére, amelyben egy páciensnek egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sójának a HIV-et gátló mennyiségét adjuk be.

20. Gyógyszerkészítmény HIV fertőzés kezelésére vagy megelőzésére, amely egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazza gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyaggal együtt.

A meghatalmazott:

sz. k. k. k. k. k.
2013.05.20 PK

Beliczky László
szabadsággyógyász
az S.B.G. & K. Szabadsággyógyászati Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1000