

P0300428

4012

PEROXID-SZÁRMAZÉKOT TARTALMAZÓ KETTŐS MOLEKULÁK, ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS GYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSUK

Kivonat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány kettős molekulákra vonatkozik, amelyek egy maláriaellenes hatású molekula, egy vagy két a két lánc közötti kapcsolódást biztosító amino-, amid-, szulfonamid-, karboxil-, éter- vagy tioétercsoportot tartalmazó 1-5 szénatomos alkilén lánc, egy 4-8-tagú gyűrűs peroxidhoz kapcsolódó policiklusos szerkezet kapcsolási termékei.

A találmány a vegyületek gyógyszerészetileg alkalmazható savaddíciós sóit is magában foglalja.

A molekulák maláriaellenes hatású gyógyszerként alkalmazhatók.

A találmány kiterjed a kettős molekulák előállítási eljárásaira is

PK.

PEROXID-SZÁRMAZÉKOT TARTALMAZÓ KETTŐS MOLEKULÁK, ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS GYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSUK

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya maláriaellenes hatású peroxid-származékot tartalmazó kettős molekulák, eljárás előállításukra és gyógyászati alkalmazásuk.

A malária a világon az egyik legelső halált okozó fertőzés, évente 100-200 millió embert érint. Néhány éve megfigyelhető a betegség erős kiújulása. Ez több tényező következménye, ezek közül az alábbiakat említjük:

- a betegség terjesztői, vagyis a maláriaszúnyogok, amelyek a hagyományos és olcsó inszekticidekkel, például a DDT-vel (triklór-1,1,1-bisz(para-klórfenil)-2,2-etán) szemben rezisztenssé válnak;

- a népesség növekszik a veszélyeztetett övezetekben, és főként

- számos Plasmodium falciparum törzs (ez a betegség halálos formáit okozó parazita) rezisztenssé válik a szokásosan alkalmazott gyógyszerekkel, például a klorokinnel és a meflokinnel szemben. Az artemizinin (1, 2) felfedezése, amely az Artemisia annua-ból kivont hatékony maláriaellenes szer, a figyelmet az olyan molekulákra irányította, amelyek az artemizininhez hasonlóan endoperoxid csoportot tartalmaznak (3, 4). Az artemizinin

és néhány fél-szintetikus származéka, például az arteméter és az artezunát nagyon hatásosnak bizonyult a *P. falciparum* rezisztens törzseivel szemben. Ezeknek a természetes eredetű vegyületeknek az előállítási költsége, valamint beszerzésük esetlegessége komoly hátrányt jelent. Felbecsülhetetlen tehát annak a jelentősége, hogy olyan szintetikus maláriaellenes vegyületeket találjunk, amelyek olcsón hozzáférhetők, és amelyek hatásmechanizmusa hasonló az artemizinéhez, vagyis alkilezi a parazita vérét és/vagy fehérjéit.

Ilyen vegyületeket kutattunk, és ennek során új szintézis stratégiát dolgoztunk ki olyan vegyületeket alkalmazva, amelyek egyidejűleg képesek arra, hogy hatékonyan felhalmozódjanak a parazitában, és ugyanakkor az artemizinhez hasonló hatást fejtsenek ki.

Azt tapasztaltuk, hogy ha egy maláriaellenes hatással rendelkező vegyület és egy peroxid típusú származék között kovalens adduktot hozunk létre, akkor olyan összekapcsolt terméket kapunk, amely meglepő módon szinergetikusan ötvözi a könnyű penetrációt és az egyes komponenseknek a klorokinnel szemben rezisztens törzsekre gyakorolt hatását, általánosságban igen hatékony a paraziták széles spektrumával szemben.

A találmány célja tehát olyan kettős molekulák kidolgozása, amelyek kapcsolt termék formájában vannak és rendelkeznek maláriaellenes hatással, különösen a *P. falciparum*-mal szemben.

A találmány további célja az ilyen molekulák előál-

lítására szolgáló eljárás kidolgozása, amely lehetőleg nem túl sok lépésből áll, amellyel a termék alacsony költséggel előállítható, tehát amely könnyen megvalósítható ipari méretekben.

A találmány további célja az említett molekulák biológiai alkalmazása, közelebbről a molekulák maláriaellenes hatásának kihasználása gyógyszer előállítására.

A találmány szerinti kettős molekulákra jellemző, hogy összekapcsolásnak a termékei és az (I) általános képlettel jellemezhetők. Az (I) általános képletben

A jelentése maláriaellenes hatású molekulából származó maradék,

Y_1 és Y_2 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően 1-5 szénatomos, egyenes vagy elágazó alkilén lánc, amely adott esetben tartalmaz egy vagy több amin-, amid-, szulfonamid-, karboxil-, hidroxil-, éter- vagy tioéter-csoportot, ahol az említett 1-5 szénatomos alkilén lánc adott esetben szubsztituálva van egy 1-5 szénatomos alkilcsoporttal, és Y_1 vagy Y_2 közül az egyik csoport hiányozhat is,

U jelentése amin-, amid-, szulfonamid-, karboxil-, éter- vagy tioéter-csoport, ez a csoport köti össze Y_1 -et Y_2 -vel,

Z_1 és Z_2 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően egyenes láncú, elágazó vagy gyűrűs, telített vagy telítetlen arilén- vagy alkiléncsoport, és Z_1 vagy Z_2 közül az egyik csoport hiányozhat is, vagy $Z_1 + Z_2$ együtt a C_i és C_j összekötő szénatomokat is magában

foglaló policiklusos szerkezetet alkot,

R_1 és R_2 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy olyan reakcióképes csoport, amely képes a kettős molekula vízdoldhatóságát növelni, előnyösen $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}_a\text{R}_b)$ csoport, ahol R_a és R_b jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport,

R_x és R_y 4-8-tagú gyűrűs peroxidot alkot, amely adott esetben tartalmaz a gyűrűs szerkezetben belül egy vagy két további oxigénatomot is, ahol C_j a gyűrűs peroxid egyik csúcsát alkotja, vagy

R_x vagy R_y jelentése 4-8-tagú gyűrűs peroxid, amely a gyűrűs szerkezetben tartalmazhat egy vagy két további oxigénatomot, és tartalmazhat egy vagy több azonos vagy különböző R_3 szubsztituenszt, amely a gyűrűn bármelyik elkülönült helyet foglalja el, és amelyek közül legalább az egyik jelentése halogénatom, hidroxil-, $-\text{CF}_3$ csoport, arilcsoport, 1-5 szénatomos alkil- vagy alkoxics csoport, nitrocsoport, ahol az egy vagy több egyéb szubsztituens jelentése megegyezik valamely felsorolt jelentéssel, vagy hidrogénatom, ahol a gyűrűs peroxid szénatomból álló csúcsai adott esetben szubsztituálva lehetnek egy vagy több R_3 jelentésénél megadott szubsztituenssel, ahol két szomszédos szubsztituens együtt alkothat 5-6-tagú telített vagy telítetlen gyűrűs szerkezetet, amely adott esetben bármely helyzetben szubsztituálva van egy vagy több R_3 csoporttal, és az R_x vagy R_y közül a má-

sik szubsztituens jelentése lehet R_3 , a találmány a vegyületek gyógyszerészetileg alkalmazható savakkal alkotott addíciós sóira is vonatkozik.

Előnyösen az A csoport a parazita belsejébe húzza a kapcsolt vegyületet, amely tehát a parazita vérére és/vagy fehérjéire alkilező hatást fejt ki.

A találmány szerinti vegyületek közül előnyösek azok, ahol A jelentése nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, amely lehet egy (IIa) vagy (IIb) általános képletű aminokinolin vagy egy (III) általános képletű 1,5-naftiridin-csoport, ahol

R_3 jelentése egy vagy több azonos vagy különböző, különálló helyeket elfoglaló szubsztituens, amelyek közül legalább az egyik jelentése halogénatom, hidroxil-, $-CF_3$, aril-, 1-5 szénatomos alkil- vagy alkoxi- vagy nitrocsoport, és az egy vagy több további szubsztituens jelentése megegyezik az említett jelentések valamelyikével vagy hidrogénatom,

R_4 jelentése egyenes, elágazó láncú vagy gyűrűs 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy hidrogénatom.

A találmány szerinti vegyületek egy másik előnyös csoportját azok alkotják, ahol A jelentése (IV) általános képletű csoport, ahol R_5 jelentése arilcsoport vagy nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületből származó csoport.

A találmány szerint előnyös, ha R_5 9-fenantrenil- vagy 4-kinolinil-csoportnak felel meg, amelyek adott esetben egy vagy több R_3 csoporttal szubsztituálva vannak.

A találmány szerinti vegyületek egy másik előnyös csoportját azok alkotják, ahol A jelentése (V) általános képletű 2-aminometil-fenol-csoport, ahol R_3 , R_a és R_b jelentése a fenti.

A találmány szerinti kettős molekulák egy további előnyös csoportját alkotják azok, ahol A jelentése (VI) általános képletű proguanil-származék vagy (VII) általános képletű cikloguanil-származék közül választott biguanid-csoport. A képletekben R_3 jelentése a fenti.

Egy további előnyös vegyületcsoportban A jelentése pirimidin-származékból levezethető csoport, különösen (VIII) vagy (IX) általános képletű pirimetamin-csoport, ahol R_3 jelentése a fenti.

A találmány szerinti vegyületek egy további előnyös csoportját alkotják azok, ahol A jelentése (X) általános képletű akridincsoport, ahol R_3 és R_4 jelentése a fenti.

A találmány különösen az olyan kettős molekulákra vonatkozik, ahol a szubsztituensek jelentése a fenti, különösen a fenti előnyös jelentések, és ahol R_x és R_y együtt gyűrűs peroxidot alkot.

Az ilyen típusú kettős molekulák közül különösen előnyösek azok, ahol R_x és R_y jelentése egy vagy több R_3 csoporttal szubsztituált trioxáncsoport.

A találmány egyik további előnyös változatában, amely előnyös az előzőekben megadott változattal együtt is, Z_1 és Z_2 jelentése ciklohexil- vagy bisz-ciklopentil-csoport.

Egy további előnyös változatban, amelyet adott

esetben valamelyik említett előnyös változattal együtt lehet alkalmazni, az Y_1 -U- Y_2 csoportot úgy választjuk meg, hogy a molekula vízdoldhatósága olyan legyen, hogy az optimális hatást biztosítson a molekulának.

A találmány a fentebb meghatározott molekulák előállítására szolgáló eljárást is magában foglalja.

Az eljárás abból áll, hogy az A reakcióképes származékokat és az R_x és R_y csoportokat magában foglaló peroxid-származékokat reagáltatjuk úgy, hogy a két származék közül kialakítunk egy kapcsoló kart, amelyet az (I) általános képletnél már meghatároztunk.

A szakember számára különféle szintézisutak elérhetők ismert eljárásokat alkalmazva. Például a peroxidok előállításához előnyösen vehetjük igénybe az alábbi irodalmi helyet: S. Patai, „The Chemistry of peroxides”, John Wiley and Sons Ltd, 1983.

Például, ha olyan kettős molekulákat kívánunk előállítani, amelyek peroxidként trioxánt és A származékként egy aminokinolint tartalmaznak, akkor az alábbiak szerint járhatunk el:

a) egy (XI) általános képletű vegyületet, ahol R_3 jelentése a fenti és „hal” jelentése halogénatom, egy (XII) általános képletű diamino-származékkal reagáltatunk, a képletben

R_1 és Y_1 jelentése a fenti és

U_1 jelentése aminocsoport,

így (XIII) általános képletű vegyületet kapunk, ahol

R_3 , R_4 és Y_1 jelentése a fenti.

b) molekuláris oxigén és egy fotoszenzibilizátor jelenlétében besugárzunk egy (XIV), (XV), (XVI) vagy (XVII) képletű vegyületet, majd a kapott vegyületet diketonnal, így (XVIII) képletű 1,4-ciklohexadionnal vagy (XIX) képletű cisz-biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dionnal reagáltatjuk, így (XX) általános képletű ketocsoportot tartalmazó trioxánt kapunk, ahol

Z_1 , Z_2 és R_3 jelentése a fenti,

c) a (XIII) általános képletű vegyületet redukív aminálással összekapcsoljuk a (XX) általános képletű trioxánnal, majd a kapott vegyületet adott esetben gyógyszerészetileg alkalmazható savval reagáltatjuk, így az összekapcsolt terméket só formában nyerjük ki.

Az a) lépést előnyösen 80-140 °C közötti hőmérsékleten keverés közben végezzük. A diamin-származékot előnyösen 5 mólekvalens mennyiségben alkalmazzuk. Lehűlés után a kapott terméket extrakcióval nyerjük ki, például szerves oldószerrel, például diklórmétánnal, majd kívánt esetben a vegyületet tovább tisztítjuk.

A b) lépéshez a kiindulási olefint fotoszenzibilizátor és molekuláris oxigén jelenlétében oxigénezzük. A fotoszenzibilizátor (fényérzékenyítő) előnyösen erre a célra szokásosan alkalmazott szer, például tetrafenilporfirin vagy bengáli rózsaszín.

A kapott peroxidot ezután diketonnal reagáltatjuk, előnyösen ebből 4-10 mólekvalenst alkalmazunk. A reakciót előnyösen trimetil-szilil-trifluormetán-szulfonát jelenlétében -50 °C, különösen -70 °C alatti hőmérsékleten

több órán keresztül végezzük. Ezután a reakcióképesé tett trioxánt tisztítjuk. Ehhez végezhetünk például oszlop-kromatográfiás eljárást. Hasonló módon járunk el a (XIII) általános képletű trioxakin trioxán prekuzora előállításához: a 2,3-dimetilbut-2-ént a fentiekben említett körülmények között fény hatására oxigénezzük, majd 2-10 mólekvalens oxoaldehiddel néhány csepp trifluoecet-savval és 2 mólekvalens N-jódszukcinimiddel reagáltatjuk. A reakciót szobahőmérsékleten nedvességtől óvva végezzük néhány órán keresztül. A reakcióképes trioxán-származékot tisztítjuk, például oszlop-kromatográfiás eljárással.

A keton és a primer amin közötti c) lépés szerinti kapcsolási reakciót redukálószer, például nátrium-triacetoxibórhidrid jelenlétében szobahőmérsékleten végezzük.

Ezeket a vegyületeket olyan mólarányban alkalmazzuk, hogy az amin / primer keton mólarány körülbelül 1,25, a redukálószerből a ketonra vonatkoztatva 1,25 ekvivalenst alkalmazunk. Ha a kapcsolt terméket só formában kívánjuk előállítani, a bázisos nitrogéneket protonáljuk oly módon, hogy gyógyszerészetileg alkalmazható savat adagolunk. A savak közül példaként a citromsavat, borkősavat, oxálsavat és fumársavat említjük.

A reakciót 2 ekvivalens savval végezhetjük. A protonált terméket kinyerjük és kívánt esetben egy vagy több tisztítási lépésnek vetjük alá.

A találmány szerinti kapcsolt termékek farmakológiai

ai tulajdonságainak vizsgálatával kimutattuk, hogy ezek a vegyületek a humán vörösvérttestben tenyésztett *P. falciparum*-ra maláriaellenes hatást fejtenek ki.

Ez a hatás rendkívüli jelentőségű annál is inkább, mivel a halálos hatású *Plasmodium falciparum* törzsek rezisztenciája kifejlődik a szokásos maláriaellenes gyógyszerekkel szemben, és a vakcinával történő védekezés – bár ezzel kapcsolatban jelentős kutatások folynak – csak sok év múlva valósítható meg.

A találmány célja tehát az említett összekapcsolt termékek tulajdonságainak kihasználása gyógyszerészeti készítmények kidolgozására, annál is inkább, mivel ezek a kapcsolt termékek ártalmatlanok.

A találmány szerinti gyógyszerészeti készítményekre jellemző, hogy hatékony mennyiségben tartalmaznak legalább egy fentebb meghatározott összekapcsolt terméket gyógyszerészetileg inert vivőanyagokkal együtt.

Ezek a készítmények adott esetben tartalmaznak további gyógyszer hatóanyagokat. Ezek közül megemlítjük a vegyületek és valamely egyéb maláriaellenes hatású molekula kombinációját, ilyenek például az aminokinolin, az aminocsoportot tartalmazó aril-alkoholok, orto-krezol amino-származékai, szulfonok, szulfonamidok, biguanidok, amino-pirimidinek, amino-triazinok vagy kinazolinok, továbbá a vegyületek és az antibiotikumok, különösen a tetraciklin, rifampicin, gramicidin D, valinomycin vagy a kinolonok és gombaellenes szerek kombinációi, amelyek maláriaellenes hatással rendelkeznek.

Ugyancsak előnyösen használjuk a vegyületek és az asszimilációjukat megkönnyítő vegyületek, például cukrok, így a glükóz kombinációit.

A találmány szerinti készítmények különösen jól alkalmazhatók malária kezelésére.

A találmány tehát vonatkozik a fentebb meghatározott összekapcsolt termékek alkalmazására is malária kezelésére szolgáló gyógyszerek előállítására.

Az árusítást szolgáló kiserelés – különösen a címke, a használati utasítás és a csomagolás – a tervezett specifikus gyógyászati alkalmazás függvényében készül.

A találmány szerinti gyógyszerészeti készítményeket különböző formákban adagolhatjuk, különösen orálisan, rektálisan vagy injekcióval.

Az orálisan adagolt készítmények előnyösen egységnyi beveendő készítményben 40 - 300 mg, előnyösen 40 - 100 mg hatóanyagot tartalmaznak. Ezek a készítmények előnyösen tablettá, pirulák, drázsé, kapszula, csepp formájúak.

Az injektálható készítmények adagolási egységként 20 - 300 mg, előnyösen 50 - 100 mg hatóanyagot tartalmaznak. A készítmények intravénásan, szubkután vagy intramuszkulárisan injektálható oldat formában vannak, amelyeket steril vagy sterilizálható oldatokból állítunk elő. Lehetnek ezen kívül szuszpenzió vagy emulzió formában is.

Rektális adagoláshoz kúpot alkalmazunk.

Útmutatásképpen megjegyezzük, hogy embernél az

alkalmazandó dózis az alábbi: a betegnek napi 50 - 300 mg hatóanyagot adagolunk egyszerre vagy több részre elosztva malária kezelésére.

A találmány vonatkozik azokra a biológiai reagen-
sekre is, amelyek hatóanyagát a fentebb meghatározott
származékok alkotják,

Ezeket a reagenseket referenciaként vagy etalon-
ként alkalmazhatjuk az esetleges maláriaellenes hatásra
vonatkozó vizsgálatokban.

A találmány egyéb jellemzői és előnyei kitűnnek a
következő példákból. A példákban bemutatjuk a kinolinek
és trioxánok összekapcsolódásának termékét, amelyeket
„trioxakin”-nek nevezünk. Bemutatjuk a termékek parazi-
taellenes hatására vonatkozó vizsgálatokat is. A példák-
ban ismertetett módon előállított vegyületek (1)-(34) kép-
leteit külön rajzlapon ábrázoljuk.

1. példa: trioxakin [(4) képletű vegyület]

7-Klór-4-[N-(2-aminoetil)-amino]-kinolin előállítása
[(1) képletű vegyület]

2,0 g (10 mmól) 4,7-diklórkinolin és 2,7 g (45 mmól)
1,2-diaminoetán elegyét mágneses keverés közben 5 órán
keresztül 85 °C-on melegítjük. Hozzáadunk 15 ml 1 N ná-
trium-hidroxidot, majd a kapott szilárd anyagot 100 ml
50 °C-os etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist desz-
tillált vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal,
végül ismét desztillált vízzel mossuk, majd vízmentes ná-
trium-szulfátnátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert

lepároljuk, a kapott terméket vákuumban megszáritjuk. 1,3 g anyagot kapunk, kitermelés 58 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 8,52 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, H2'), 7,94 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2,2$ Hz, 1H, H8'), 7,72 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,9$ Hz, 1H, H5'), 7,35 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2,2$ Hz, 1H, H6'), 6,40 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, H3'), 5,76 (nagy s, 1H, HN9'), 3,32 (m, 2H, H₂C10'), 3,11 (tr, 2H, H₂C11'), 1,39 (nagy s, H₂N12').

MS (DCI/ NH_3^+) m/z (%) : 221 (2), 222 (MH^+ , 100), 223 (14), 224 (33), 225 (4).

Ketoncsoportot tartalmazó trioxán

[(2) képletű vegyület előállítás]

50 mg (0,23 mmól) 1,4-difenil-1,3-ciklopentadién és 5 mg tetrafenilporfirin 5 ml diklórmetánnal készített elegyét 1,15 bar nyomáson molekuláris oxigén jelenlétében 1 órán keresztül 5 °C-on fehér 200 W-os lámpával besugározzuk. A peroxidot kvantitatív kitermeléssel kapjuk meg. A nyers peroxidot diklórmetános oldatban -70 °C-os fürdőbe helyezük. Hozzáadunk 260 mg (2,3 mmól) 10 mól-ekvivalens 1,4-ciklohexadiont és 0,5 ekvivalens (20 μl , 0,11 mól) trimetilszilil-trifluormetán-szulfonátot, majd a reakcióelegyet -70 °C-on 4 órán keresztül keverjük. A reakciót 40 μl trietil-amin hozzáadásával leállítjuk, majd az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, desztillált vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett száritjuk és szárazra pároljuk. A (2) képletű reakcióképes trioxánt szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát 80:20 térfogatarányú

elegyét használjuk, kitermelés: 55 %.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 7,60-7,30 (m, 10H, H-fenil), 6,35 (dd, $J_{\text{HH}} = 1,6$ és $4,0$ Hz, 1H, H6), 5,26 (nagy s, 1H, H5), 3,31 és 3,05 (2 x d, $^2J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, 2 x 1H, $\text{H}_2\text{C8}$), 2,56-2,43 (m, 5H), 2,26 (m, 1H), 2,05 (m, 2H).
 MS (DCI/NH_3^+) m/z (%) : 363 (MH^+ , 24), 364 (7), 380 (MNH_4^+ , 100), 381 (27), 382 (7).

A primer amin és a keton összekapcsolása redukív aminálással: a (3) képletű trioxakin előállítása

99 mg (0,27 mmól) (2) képletű ketont és 76 mg (0,34 mmól) (1) képletű primer amint feloldunk 5 ml metilén-kloridban. Hozzáadunk 72 mg (0,34 mmól) nátrium-triacetoxibórhidridet. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 18 órán keresztül keverjük, majd desztillált vízzel mossuk, a szerves fázist megszáritjuk és az oldószert lepároljuk. Kitermelés: 87 %.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 8,50 2 x d, 1H, H2'), 7,95 (2 x d, 1H, H8'), 7,70 (2 x d, 1H, H5'), 7,63-7,25 (m, 11H, H6' és 10H fenil), 6,35 (m, 2H, H3' és H6), 5,99 (nagy s, 1H, HN9'), 5,17 (2 x nagy s, 1H, H5), 3,31 (m, 3H, $\text{H}_2\text{C10}'$ és HC8), 3,05 (m, 3H, $\text{H}_2\text{C11}'$ és HC8), 2,61 (m, 2H, ciklohexil), 2,42 (m, 1H, HC12), 2,10-1,25 (m, 7H, 6H, ciklohexil és HN12').
 MS (DCI/NH_3^+) m/z (%) : 556 (11), 568 (MH^+ , 100), 569 (38), 570 (41), 571 (12).



(4) képletű trioxakin-dicitrát előállítása

25 mg (0,04 mmól) (3) képletű trioxakint feloldunk 0,5 ml acetonban. Hozzáadjuk 17 mg (2,0 ekv.) citromsav 0,5 ml acetonnal készített oldatát. A trioxakin-dicitrát csapadék formában kiválik. A csapadékot centrifugáljuk, kétszer mossuk dietil-éterrel és vákuumban szárítjuk.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm : 8,59 (2 x d, 1H, H2'), 8,30 (2 x d, 1H, H5'), 7,95 (2 x d, 1H, H8'), 7,70 (m, 5H, H6' és 4H fenil), 7,50 (m, 6H, fenil), 6,73 (2 x d, 1H, H3'), 6,60 (2 x q, 1H, H6), 5,42 (2 x nagy s, 1H, H5), 3,71 (m, 2H, H₂C10'), 3,55-3,25 (m, 4H, H₂C11', HC8 és HC12), 3,12 (d, 1H, HC8), 2,76 (d, 4H, citrát), 2,65 (d, 4H, citrát), 2,10-1,50 (m, 8H, ciklohexil).

MS (ES) m/z (%) : pozitív mód 568,2 (M^+)

negatív mód 190,9 (citrát)

Elemanalízis a $C_{46}H_{50}O_{17}N_3Cl$ összegképletre:

számított (%): C 58,01 H 5,29 N 4,41

talált (%): C 57,65 H 5,09 N 4,49

2. példa: (7) képletű trioxakin előállítása

(5) képletű 8-klór-4-[N-(3-aminopropil)-amino]-kinolin előállítása

5 g (25 mmól) 4,7-diklórkinolin és 9,3 g (126 mmól) 1,3-diaminopropán elegyét a diamin forráspontjának hőmérsékletén (118 °C-on) 5 órán keresztül mágneses keverés közben melegítjük. Lehűlés után a kapott szilárd anyagot 3 x 100 ml diklórmétánnal forralás közben extraháljuk. A szerves fázist desztillált vízzel mossuk, víz-

mentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, a diklórometános fázist besűrítjük, majd hexánt adunk hozzá. A cím szerinti vegyület halványsárga szilárd csapadék formában kiválik, leszűrjük, hexánnal mossuk, vákuumban szárítjuk. 4,5 g terméket kapunk, kitermelés: 76 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 8,48 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, H2'), 7,90 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2,2$ Hz, 1H, H8'), 7,70 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,9$ Hz, 1H, H5'), 7,50 (nagy s, 1H, HN9'), 7,29 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2,2$ Hz, 1H, H6'), 6,30 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, H3'), 3,39 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}10'$), 3,03 (tr, 2H, $\text{H}_2\text{C}12'$), 1,87 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}11'$), 1,58 (nagy s, $\text{H}_2\text{N}13'$).
MS (DCI/ NH_3^+) m/z (%) : 235 (2), 236 (MH^+ , 100), 237 (14), 238 (34), 239 (5).

A primer amin és a keton összekapcsolása redukív aminálással: (6) képletű trioxakin előállítása

199 mg (0,55 mmól) (2) képletű ketont és 165 mg (0,70 mmól) (5) képletű primer amint feloldunk 10 ml metilén-kloridban. Hozzáadunk 146 mg (0,69 mmól) nátrium-triacetoxibórhidridet. A kapott keveréket szobahőmérsékleten 15 órán keresztül keverjük, majd desztillált vízzel mossuk, a szerves fázist szárítjuk és az oldószert lepároljuk. Kitermelés: 96 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 8,51 (2 x d, 1H, H2'), 8,04 (nagy s, 1H, HN9'), 7,90 (2 x d, 1H, H8'), 7,80 (2 x d, 1H, H5'), 7,65-7,25 (m, 11H, H6' és 10H fenil), 6,30 (m, 2H, H3' és H6), 5,14 (2 x nagy s, 1H, H5), 3,39 (q, 2H, $\text{H}_2\text{C}10'$), 3,29 (d, 1H, HC8), 2,95 (m, 3H, $\text{H}_2\text{C}12'$)

és HC8), 2,60 (m, 2H, ciklohexil), 2,42 (m, 2H, HC12 és HN13'), 2,10-1,25 (m, 10H, 8H ciklohexil és H₂C11').

MS (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 580 (5), 582 (MH⁺, 100), 583 (39), 584 (39), 585 (15).

(7) képletű trioxakin-dicitrát előállítás

81 mg (0,14 mmól) (4) képletű trioxakint feloldunk 4 ml acetonban. Hozzáadjuk 80 mg (3,0 ekv.) citromsav 5 ml acetonnal készített oldatát. A trioxakin-dicitrát csapadék formában kiválik, centrifugáljuk, kétszer mossuk dietil-éterrel, vákuumban szárítjuk.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm : 8,60 (2 x d, 1H, H2'), 8,42 (2 x d, 1H, H5'), 7,93 (2 x d, 1H, H8'), 7,65 (m, 5H, H6' és 4H fenil), 7,45 (m, 6H, fenil), 6,72 (2 x d, 1H, H3'), 6,61 (2 x q, 1H, H6), 5,43 (2 x nagy s, 1H, H5), 3,8-3,0 (m, 7H, H₂C10', H₂C12', H₂C8 és HC12), 2,76 (d, 4H, citrát), 2,65 (d, 4H, citrát), 2,20-1,40 (m, 1H, 8H ciklohexil és H₂C11').

MS (ES) *m/z* (%) : pozitív mód 582,3 (M⁺)

negatív mód 190,8 (citrát)

3. példa: (10) képletű trioxakin

7-Klór-4-[N-(4-aminobutil)-amino]-kinolin [(8) képletű vegyület előállítás]

5 g (25 mmól) 4,7-diklórkinolin 13 ml (129 mmól) 1,4-diaminobután elegyét a diamin forráspontjának hőmérsékletén 5 órán keresztül mechanikai keverés közben melegítjük. Lehűlés után a kapott szilárd anyagot 3 x 100

ml diklórmetánnal forrás közben extraháljuk. A szerves fázist desztillált vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. A diklórmetános fázist betöményítjük, majd hexánt adunk hozzá. A cím szerinti vegyület világossárga színű csapadék formában kiválik, ezt leszűrjük, hexánnal mossuk, vákuumban szárítjuk. 3,4 g terméket kapunk. Kitermelés: 54 %.

^1H NMR (250 MHz CDCl_3) δ , ppm : 8,50 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, H2'), 7,92 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2,2$ Hz, 1H, H8'), 7,72 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,9$ Hz, 1H, H5'), 7,31 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2,2$ Hz, 1H, H6'), 6,36 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, H3'), 6,04 (nagy s, 1H, HN9'), 3,29 (m, 2H, H₂C10'), 2,81 (tr, 2H, H₂C13'), 1,85 (m, 2H, H₂C11'), 1,64 (m, 2H, H₂C12'), 1,45 (nagy s, H₂N14').

MS (DCI/ NH_3^+) m/z (%) : 249 (2), 250 (MH^+ , 100), 251 (18), 252 (36), 253 (5).

A primer amin és a keton összekapcsolása redukív aminálással: (9) képletű trioxakin előállítása

170 mg (0,47 mmól) (2) képletű keton és 150 mg (0,60 mmól) (8) képletű primer amin 10 ml metilénkloriddal készített oldatához hozzáadunk 125 mg (0,59 mmól) nátrium-triacetoxibórhidridet. Az elegyet szobahőmérsékleten 15 órán keresztül keverjük, majd desztillált vízzel mossuk, a szerves fázist szárítjuk és az oldószert lepároljuk. 69 %-os kitermeléssel kapjuk meg a cím szerinti vegyületet.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 8,50 (2 x d, 1H,

H2'), 7,89 (2 x d, 1H, H8'), 7,78 (2 x d, 1H, H5'), 7,65-7,25 (m, 11H, H6' és 10H fenil), 6,35 (m, 2H, H3' és H6), 5,96 (nagy s, 1H, HN9'), 5,18 (2 x nagy s, 1H, H5), 3,30 (m, 3H, H₂C10' és HC8), 3,00 (2 x d, 1H, HC8), 2,74 (q, 2H, H₂C13'), 2,61 (m, 2H, ciklohexil), 2,46 (m, 1H, HC12), 2,10-1,25 (m, 11H, 6H ciklohexil, HN14', H₂C11' és H₂C12').

MS (CDI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 596 (MH⁺).

(10) képletű trioxakin-dicitrát előállítása

51 mg (0,09 mmól) (9) képletű trioxakint feloldunk 1 ml acetonban, hozzáadjuk 33 mg (2,0 ekv.) citromsav 1 ml acetonnal készített oldatát. A trioxakin-dicitrát csapadék formában kiválik; centrifugáljuk, kétszer mossuk dietil-éterrel és vákuumban megszáritjuk.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm : 8,56 (2 x d, 1H, H2'), 8,45 (2 x d, 1H, H5'), 7,95 (m + 2 x d, 2H, HN9' és H8'), 7,68 (m, 5H, H6' és 4H fenil), 7,48 (m, 6H, fenil), 6,72 (2 x d, 1H, H3'), 6,60 (2 x q, 1H, H6), 5,41 (2 x nagy s, 1H, H5), 3,50 (m, 2H, H₂C10'), 3,55-3,10 (m, 5H, H₂C13', H₂C8 és HC12), 2,75 (d, 4H, citrát), 2,65 (d, 4H, citrát), 2,10-1,50 (12H, 8H ciklohexil, H₂C11' és H₂C12').

MS (ES) *m/z* (%) : pozitív mód 596,2 (M⁺)

negatív mód 190,8 (citrát)

Elemenálízis a C₄₈H₅₄O₁₇N₃Cl, 4 H₂O összegképletre:

számított (%): C 54,78 H 5,94 N 3,99

talált (%): C 54,88 H 5,08 N 4,06

4. példa: (13a) és (13b) képletű trioxakin előállítás

Ketocsoportot tartalmazó (11) képletű trioxán előállítás

153 mg (0,7 mmól) 1,4-difenil-1,3-ciklopentadién és 5 mg tetrafenil-porfirin 5 ml diklórmétánnal készített elegyét 1,15 bar molekuláris oxigén jelenlétében 1 órán keresztül 5 °C-on 200 W-os fehér lámpával besugározzuk. A peroxidot kvantitatív kitermeléssel kapjuk meg. A nyers peroxid diklórmétános oldatát -70 °C-os hűtőbe helyezzük. Hozzáadunk 4 mólekvivalens (410 mg, 3,0 mmól) ciszbiciklo[3.3.0]oktán-3,7-diont és 0,4 ekv. (50 µl, 0,3 mmól) trimetilszilil-trifluormetán-szulfonátot. A reakcióelegyet -70 °C-on 2 órán keresztül keverjük, majd a reakciót 100 µl trietil-amin hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd desztillált vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. A (11a) és (11b) képletű két trioxán izomert szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással választjuk szét, előnyös hexán/etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyét használjuk. Összes kitermelés: 42 %.

(11a) képletű izomer:

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 7,60-7,30 (m, 10H, fenil), 6,29 (dd, 1H, H6), 5,27 (nagy s, 1H, H5), 3,21 és 3,02 (2 x d, $^2J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, 2 x 1H, $\text{H}_2\text{C}8$), 2,83 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,20 (m, 3H), 1,77 (m, 2H).

MS (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 406 (MNH₄⁺, 100), 407 (30), 408 (8).

(11b) képletű izomer:

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ, ppm : 7,60-7,30 (m, 10H, fenil), 6,32 (dd, 1H, H6), 5,24 (nagy s, 1H, H5), 3,22 és 3,02 (2 x d, ²J_{HH} = 17,0 Hz, 2 x 1H, H₂C8), 2,90 (m, 2H), 2,50-2,15), 2,50 (m, 7), 1,79 (m, 1).

MS (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 404(3), 405 (3), 406 (MNH₄⁺, 100), 407 (31), 408 (6), 409 (1).

A primer amin és a keton reduktív aminálással történő összekapcsolása: (12a) és (12b) képletű trioxakin előállítás

163 mg (0,42 mmól) (11a) képletű ketont és 120 mg (0,54 mmól) (1) képletű primer amint feloldunk 15 ml metilén-kloridban. Hozzáadunk 114 mg (0,54 mmól) nátrium-triacetoxibórhidridet. Az elegyet szobahőmérsékleten több héten át keverjük. A reakcióelegyet ezután desztillált vízzel mossuk, a szerves fázist megszáritjuk és az oldószert lepároljuk. Kitermelés: 66 %.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm : 8,42 (d, 1H, H2'), 7,86 (d, 1H, H8'), 7,75 (d, 1H, H5'), 7,65-7,25 (m, 11H, H6' és 10H fenil), 6,30 (d, 1H, H3'), 6,23 (m, 1H, H6), 6,18 (nagy s, 1H, HN9'), 5,25 (nagy s, 1H, H5), 3,57 (nagy s, 1H, HN12'), 3,37 (m, 2H, H₂C10'), HC8), 3,20 (m, 2H, HC8 és 1H biciklopentil), 3,00 (m, 3H, H₂C11' és HC8), 2,75 (m, 1H, biciklopentil), 2,45 (m, 2H, HC12 és 1H biciklopentil), 2,20 (m, 2H, biciklopentil), 1,74-1,10

(m, 5H, biciklopentil).

MS (CDI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 594 (MH⁺).

148 mg (1,38 mmól) (11b) képletű ketont és 110 mg (0,50 mmól) (1) képletű primer amint feloldunk 15 ml metilén-kloridban. Hozzáadunk 154 mg (0,73 mmól) nátrium-triacetoxibórhidridet, a kapott elegyet szobahőmérsékleten egy héten át keverjük, majd desztillált vízzel mosuk. A szerves fázist megszáritjuk és az oldószert lepároljuk. Kitermelés: 68 %.

¹H NMR (250 (MHz, CDCl₃) δ, ppm : 8,48 (d, 1H, H2'), 7,88 (d, 1H, H8'), 7,73 (d, 1H, H5'), 7,65-7,25 (m, 11H, H6' és 10H fenil), 6,27 (m, 2H, H3') és H6), 6,06 (nagy s, 1H, HN9'), 5,25 (nagy s, 1H, H5), 3,25 (m, 2H, H₂C10'), 3,21 (d, 1H, HC8), 3,01 (d, 1H, HC8), 2,94 (m, 3H, H₂C11' és 1H biciklopentil), 2,54 (m, 3H, HC12 és 2H biciklopentil), 2,10 (m, 4H, HN12' és 3H biciklopentil), 1,77 (m, 1H, biciklopentil), 1,25 (m, 3H, biciklopentil).

(13a) és (13b) képletű trioxakin-dicitrátok előállítás

166 mg (0,28 mmól) (12a) képletű trioxakint feloldunk 5 ml acetonban. Hozzáadjuk 160 mg (3,0 ekv.) citromsav 5 ml acetonnal készített oldatát. A trioxakin-dicitrát csapadék formában kiválik; centrifugáljuk, kétszer mossuk dietil-éterrel és vákuumban megszáritjuk.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm : 8,63 (d, 1H, H2'), 8,40 (d, 1H, H5'), 8,00 (d, 1H, H8'), 7,70 (m, 5H, H6' és 4H fenil), 7,50 (m, 6H, fenil), 6,79 (d, 1H, H3'),

6,60 (q, 1H, H6), 5,53 (nagy s, 1H, H5), 3,75 (m, 3H, H₂C10' és HC8), 3,30 (m, 2H, HC8 és HC12), 3,12 (m, 2H, H₂C11'), 2,80 (d, 4H, citrát), 2,68 (d, 4H, citrát), 2,39 (m, 4H, biciklopentil), 2,10-1,50 (m, 6H, biciklopentil).

MS (ES) *m/z* (%) : pozitív mód 594,3 (M⁺)

Elemanalízis a C₄₈H₅₂O₁₇N₃Cl, 1 H₂O összegképletre:

számított (%): C 57,86 H 5,46 N 4,22

talált (%): C 58,11 H 5,02 N 4,66

153 mg (0,26 mmól) (12b) képletű trioxakint feloldunk 5 ml acetonban. Hozzáadjuk 150 mg (3,0 ekv.) citromsav 5 ml acetonnal készített oldatát. A trioxakin-dicitrát csapadék formában kiválik; centrifugáljuk, kétszer mossuk dietil-éterrel és vákuumban megszáritjuk.

¹H NMR (250 MJz, DMSO-d₆) δ, ppm : 8,60 (d, 1H, H2'), 8,34 (d, 1H, H5'), 7,95 (d, 1H, H8'), 7,73 (m, 5H, H6' és 4H fenil), 7,51 (m, 6H, fenil), 6,73 (d, 1H, H3'), 6,60 (q, 1H, H6), 5,55 (nagy s, 1H, H5), 3,69 (m, 3H, H₂C10' és HC8), 3,44 (m, 1H, HC12), 3,25 (m, 1H, HC8), 3,16 (m, 2H, H₂C11'), 2,77 (d, 4H, citrát), 2,65 (d, 4H, citrát), 2,55-2,05 (m, 6H, biciklopentil), 1,80-1,40 (m, 4H, biciklopentil).

MS (ES) *m/z* (%) : pozitív mód 594,2 (M⁺)

negatív mód 190,9 (citrát)

5. példa: (15a) és (15b) képletű trioxakin előállítás

A primer amin és a keton redukív aminálással történő összekapcsolása: (14a) és (14b) képletű trioxakin

előállítás

29 mg (0,075 mmól) (11a) képletű ketont és 25 mg (0,10 mmól) (8) képletű primer amint feloldunk 5 ml metilén-kloridban. Hozzáadunk 21 mg (0,10 mmól) nátrium-triacetoxibórhidridet. Az elegyet szobahőmérsékleten 48 órán keresztül keverjük, majd desztillált vízzel mossuk, a szerves fázist megszáritjuk és az oldószert lepároljuk. 64 %-os kitermeléssel kapjuk meg a cím szerinti vegyületet.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 8,45 (d, 1H, H2'), 7,92 (d, 1H, H8'), 7,75 (d, 1H, H5'), 7,65-7,25 (m, 11H, H6' és 10H fenil), 6,33 (m, 2H, H3' és HN9'), 6,27 (m, 1H, H6), 5,25 (nagy s, 1H, H5), 3,25 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}10'$), 3,19 (d, 1H, HC8), 3,00 (m, 2H, HC8 és 1H biciklopentil), 2,8-2,0 (m, 8H, 4H biciklopentil, HC13', HC12 és HN14'), 1,75-1,10 (m, 9H, 5H biciklopentil, $\text{H}_2\text{C}11'$ és $\text{H}_2\text{C}12'$).

MS (DCI/ NH_3^+) m/z (%) : 622 (MH^+).

26 mg (0,070 mmól) (11b) képletű ketont és 21 mg (0,084 mmól) (8) képletű primer amint feloldunk 5 ml metilén-kloridban. Hozzáadunk 18 mg (0,085 mmól) nátrium-triacetoxibórhidridet, a kapott elegyet szobahőmérsékleten 48 órán keresztül keverjük, majd desztillált vízzel mossuk. A szerves fázist megszáritjuk és az oldószert lepároljuk. A kapott elegy 70 % (12b) képletű trioxakint tartalmaz, és tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépéshez.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 8,44 (d, 1H, H2'), 7,90 (d, 1H, H8'), 7,75 (d, 1H, H5'), 7,65-7,25 (m,

11H, H6' és 10H fenil), 6,30 (m, 3H, H3', H6 és HN9'), 5,24 (nagy s, 1H, H5), 3,25 (m, 2H, H₂C10'), 3,20 (d, 1H, HC8), 3,00 (m, 1H, HC8), 2,85 (m, 1H, biciklopentil), 2,65-2,0 (m, 9H, 5H biciklopentil, H₂C13', HC12 és HN14'), 1,8-1,6 (m, 5H, 1H biciklopentil, H₂C11' és H₂C12'), 1,24 (m, 3H, biciklopentil).

(15a) és (15b) képletű trioxakin-dicitrát előállítása

30 mg (0,05 mmól) (14a) képletű trioxakint feloldunk 0,4 ml acetonban. Hozzáadjuk 22 mg (2,4 ekv.) citromsav 0,4 ml acetonnal készített oldatát. A trioxakin-dicitrát csapadék formában kiválik; centrifugáljuk, kétszer mossuk dietil-éterrel és vákuumban megszáritjuk.

¹H NMR ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,59 (d, 1H, H2'), 8,48 (d, 1H, H5'), 8,17 (nagy s, 1H, HN9'), 7,79 (d, 1H, H8'), 7,70 (m, 5H, H6' és 4H fenil), 7,50 (m, 6H, fenil), 6,77 (d, 1H, H3'), 6,57 (q, 1H, H6), 5,50 (nagy s, 1H, H5), 3,50 (m, 3H, H₂C10' és HC8), 3,10 (m, 4H, H₂C13', HC8 és HC12), 2,78 (d, 4H, citrát), 2,67 (d, 4H, citrát), 2,37 (m, 4H, biciklopentil), 2,10-1,50 (m, 10H, 6H biciklopentil, H₂C11' és H₂C12').

MS (ES) *m/z* (%): pozitív mód 622,3 (M⁺)

negatív mód 191,2 (citrát)

28 mg (14b) képletű trioxakint nyers reakciótermék formájában feloldunk 1 ml acetonban. Hozzáadjuk 30 mg (4,4 ekv.) citromsav 2 ml acetonnal készített oldatát. A trioxakin-dicitrát csapadék formában kiválik; centrifugáljuk, kétszer mossuk dietil-éterrel és vákuumban megszá-

rítjuk.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm : 8,57 (d, 1H, H2'), 8,45 (d, 1H, H5'), 7,93 (d, 1H, H8'), 7,70 (m, 5H, H6' és 4H fenil), 7,51 (m, 6H, fenil), 6,70 (d, 1H, H3'), 6,61 (q, 1H, H6), 5,52 (nagy s, 1H, H5), 4,0-3,0 (m, 7H, H₂C10', H₂C13', H₂C8 és HC12), 2,75 (d, 4H, citrát), 2,65 (dm 4H, citrát), 2,55-2,05 (m, 6H, biciklopentil), 1,90-1,30 (m, 8H, 4H biciklopentil), H₂C11' és H₂C12').

MS (ES) m/z (%) : pozitív mód 622,4 (M^+)

negatív mód 191,2 (citrát)

6. példa: (18) képletű trioxakin előállítása

Ketocsoportot tartalmazó (16) képletű trioxán előállítása

420 mg (3,0 mmól) α -terpinén és 5 mg tetrafenilporfirin 5 ml diklórmetánnal készített elegyét 1,15 bar molekuláris oxigén jelenlétében 7 órán keresztül 5 °C-on 200 W-os fehér lámpával besugározzuk. A peroxidot kvantitatív kitermeléssel kapjuk meg. A nyers peroxidot diklórmetános oldatban -70 °C-os fürdőbe helyezzük. Hozzáadunk 2,05 g (18,3 mmól) 6 ekv. 1,4-ciklohexadiont és 200 μl (1,1 mmól) 0,4 ekv. trimetilszilil-trifluormetán-szulfonátot. A reakcióelegyet 2 órán keresztül -70 °C-on keverjük, majd a reakciót 400 μl trietil-amin hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd desztillált vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. A (16) képletű reakcióképesé tett trioxiánt szilikagélen oszlop-

kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként hexán/etil-acetát 85:15 térfogatarányú elegyét használjuk. Kitermelés: 38 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ ppm : 5,40 (m, 1H, H6), 4,00 (m, 1H, H5), 2,67 (m, 1H), 2,41 (m, 4H), 2,22 (m, 4H), 2,00 (m, 3H), 1,50 (m, 1H), 0,99 (m, 9H).

MS (DCI/ NH_3^+) m/z (%) : 297 (26), 298 (MNG_4^+ , 100), 299 (48), 300 (8), 301 (1).

Primer amin és a keton összekapcsolása redukív aminálással: (17) képletű trioxakin előállítása

113 mg (0,40 mmól) (16) képletű ketont és 115 mg (0,52 mmól) (1) képletű primer amint feloldunk 10 ml metilén-kloridban. Hozzáadunk 109 mg (0,51 mmól) nátrium-triacetoxibórhidridet. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán keresztül keverjük, majd desztillált vízzel mossuk; a szerves fázist szárítjuk és az oldószert lepároljuk. Kitermelés: 82 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 8,50 (2 x d, 1H, H2'), 7,92(2 x d, 1H, H8'), 7,69 (2 x d, 1H, H5'), 7,35 (2 x dd, 1H, H6'), 6,36 (2 x d, 1H, H3'), 5,95 (nagy s, 1H, HN9'), 5,41 (m, 1H, H6), 4,00 (m, 1H, H5), 3,29 (m, 2H, H₂C10'), 3,02 (m, 2H, H₂C11'), 2,63 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,20-1,90 (m, 5H), 1,85 (m, 3H), 1,50 (m, 4H), 1,02 (m, 9H).

MS (DCI/ BG_3^+) m/z (%) : 484 (2), 485 (6), 486 (MH^+ , 100), 487 (36), 488 (42), 489 (12), 490 (2).

(18) képletű trioxakin-dicitrát előállítása

45 mg (0,09 mmól) (17) képletű trioxakint feloldunk 1 ml acetonban. Hozzáadunk 53 mg (3,0 ekv.) citromsavat 1 ml acetonban oldva. A trioxakin-dicitrát csapadék formában kiválik; centrifugáljuk, kétszer mossuk dietiléterrel és vákuumban megszáritjuk.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm : 8,62 (2 x d, 1H, H2'), 8,35 (2 x d, 1H, H5'), 7,97 (2 x d, 1H, H8'), 7,69 (2 x dd, 1H, H6'), 6,75 (2 x d, 1H, H3'), 5,45 (m, 1H, H6), 4,17 (m, 1H, H5), 3,75 (m, 2H, H₂C10'), 3,35 (m, 2H, H₂C11'), 3,05 (m, 1H), 2,76 (d, 4H, citrát), 2,65 (d, 4H, citrát), 2,29 (m, 3H), 2,07 (m, 4H), 1,72 (m, 3H), 1,57 (m, 3H), 1,10 (m, 9H).

MS (ES) m/z (%) : pozitív mód 486,2 (M^+)

Elemanalízis a $C_{39}H_{52}O_{17}N_3Cl$ összegképletre:

számított (%):	C 53,84	H 6,03	N 4,83
talált (%):	C 54,25	H 5,43	N 5,04

7. példa: (20) képletű trioxakin előállítása

A primer amin és a keton összekapcsolása redukív aminálással: (19) képletű trioxakin előállítása

100 mg (0,36 mmól) (16) képletű ketont és 115 mg (0,46 mmól) (8) képletű primer amint feloldunk 10 ml metilén-kloridban. Hozzáadunk 101 mg (0,48 mmól) nátrium-triacetoxibórhidridet, az elegyet 15 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd desztillált vízzel mossuk; a szerves fázist szárítjuk és az oldószert lepároljuk. Kitermelés: 62 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 8,47 (2 x d, 1H, H2'), 7,89 (2 x d, 1H, H8'), 7,74 (2 x d, 1H, H5'), 7,35 (2 x dd, 1H, H6'), 6,34 (2 x d, 1H, H3'), 5,9-5,7 (m, 1H, HN9'), 5,39 (m, 1H, H6), 4,00 (m, 1H, H5), 3,27 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}_{10}'$), 2,70 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}_{13}'$), 2,60-2,35 (m, 3H), 2,30-1,95 (m, 5H), 1,83 (m, 3H), 1,67 (m, 4H, $\text{H}_2\text{C}_{11}'$ és $\text{H}_2\text{X}_{12}'$), 1,50 (m, 4H), 1,00 (m, 9H).

MS (DCI/ NH_3^+) m/z (%) : 514 (3), 515 (MH^+ , 100), 516 (28), 517 (36), 518 (11).

(20) képletű trioxakin-dicitrát előállítása

46 mg (0,09 mmól) (19) képletű trioxakint feloldunk 1 ml acetonban, hozzáadjuk 44 mg (2,6 ekv.) citromsav 1 ml acetonnal készített oldatát. A trioxakin-dicitrát csapadék formában kiválik; centrifugáljuk, kétszer mossuk dietil-éterrel és vákuumban megszáritjuk.

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ , ppm : 8,56 (2 x d, 1H H2'), 8,45 (2 x d, 1H, H5'), 7,95 (2 x d, 1H, H8'), 7,67 (2 x dd, 1H, H6'), 6,72 (2 x d, 1H, H3'), 5,45 (m, H, H6), 4,15 (m, 1H, H5), 3,50 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}_{10}'$), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}_{13}'$), 2,76 (d, 4H, citrát), 2,65 (d, 4H, citrát), 2,29 (m, 3H), 2,07 (m, 4H), 1,80 (m, 7H), 1,55 (m, 3H), 1,10 (m, 9H).

MS (ES) m/z (%) : pozitív mód 514,4 (M^+)

Elemanalízis a $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{O}_{17}\text{N}_3\text{Cl}$ összegképletre:

számított (%):	C 54,83	H 6,29	N 4,68
talált (%):	C 54,32	H 5,80	N 4,52

8. példa: (23a) és (23b) képletű trioxakin előállítás

(21a), (21b) és (21c) képletű ketocsoporttal reakcióképesé tett trioxán előállítása

320 mg (2,76 mmól) α -terpinén és 5 mg tetrafenilporfirin 10 ml diklórmetánnal készült elegyét 1,15 bar molekuláris oxigén jelenlétében 5 °C-on 7 órán keresztül besugározzuk 200 W-os fehér lámpával. A peroxidot kvantitatív kitermeléssel kapjuk meg. A nyers peroxidot diklórmetános oldatban -70 °C-os fürdőbe helyezzük, hozzáadunk 1,62 g (11,7 mmól) 4 ekv. ciszbiciklo(3.3.0)oktán-3,7-diont és 250 μ l (1,38 mmól) 0,5 ekv. trimetilszilil-trifluormetán-szulfonátot. A reakcióelegyet 4 órán keresztül -70 °C-on keverjük, majd a reakciót 400 μ l trietilamin hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd desztillált vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással választjuk szét a három trioxán izomerre, vagyis az eluálás sorrendjében a (21c), (21a) és (21b) képletű izomerré. Eluensként hexán/etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyét használjuk, összes kitermelés: 35 %.

(21a) képletű izomer:

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 5,37 (nagy d, 1H, H6), 3,85 (nagy d, 1H, H5), 3,10-2,60 (m, 3H), 2,48 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,90-1,40 (m, 4H), 0,99 (m, 9H).

MS (DCI/ NH_3^+) m/z (%) : 323 (4), 324 (MNH_4^+ , 100), 3,25

(21), 326 (5).

(21b) képletű izomer:

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 5,38 (nagy d, 1H, H6), 3,88 (nagy d, 1H, H5), 2,82 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,5-2,0 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 0,99 (m, 9H).

MS (DCI/NH_3^+) m/z (%) : 323 (14), 324 (MNH_4^+ , 100), 325 (23), 326 (5), 327 (1).

(21c) képletű izomer:

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 5,23 (m, 1H, H6), 4,40 (m, 1H, H5), 3,10-2,6 (m, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,9-1,5 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,00 (m, 6H).

MS (DCI/NH_3^+) m/z (%) : 323 (26), 324 (MNH_4^+ , 100), 325 (19), 326 (5), 327 (1).

A primer amin ésaketon összekapcsolása redukív aminálással: (22a) és (22b) képletű trioxakin előállítás

70 mg (0,23 mmól) (21a) képletű ketont és 66 mg (0,30 mmól) (1) képletű primer amint feloldunk 5 ml metilén-kloridban. Hozzáadunk 61 mg (0,29 mmól) nátrium-triacetoxibórhidridet. Az elegyet szobahőmérsékleten egy hétig keverjük, majd desztillált vízzel mossuk. A szerves fázist szárítjuk és az oldószert lepároljuk. Kitermelés: 70 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 8,45 (d, 1H, H2'), 7,85 (d, 1H, H8'), 7,70 (d, 1H, H5'), 7,29 (dd, 1H, H6'), 6,31 (d, 1H, H3'), 6,09 (nagy s, 1H, HN9'), 5,36 (nagy d, 1H, H6), 3,87 (nagy d, 1H, H5), 3,31 (m, 2H, H₂C10'), 3,11 (m, 2H), 2,99 (m, 2H, H₂C11'), 2,75-2,35



(m, 3H), 2,20 (m, 6H), 1,90-1,40 (m, 4H), 1,21 (m, 2H), 0,98 (m, 9H).

SM (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 512 (MH⁺, 100), 513 (32), 514 (46), 515 (15), 516 (7).

35 mg (0,11 mmól) (21b) képletű ketont és 32 mg (0,14 mmól) (1) képletű primer amint feloldunk 5 ml metilén-kloridban, hozzáadunk 30 mg (0,14 mmól) nátrium-triacetoxibórhidridet, a kapott elegyet több hétig keverjük szobahőmérsékleten, majd desztillált vízzel mossuk, a szerves fázis szárítjuk és az oldószer lepároljuk. Kitermelés: 75 %.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ, ppm : 8,46 (d, 1H, H2'), 7,90 (d, 1H, H8'), 7,76 (d, 1H, H5'), 7,35 (dd, 1H, H6'), 6,34 (d, 1H, H3'), 6,03 (nagy s, 1H, HN9'), 5,42 (nagy d, 1H, H6), 3,89 (nagy d, 1H, H5), 3,26 (m, 2H, H₂C10'), 2,97 (m, 3H, H₂C11' és 1H), 2,7-1,9 (m, 11H), 1,70 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,98 (m, 9H).

MS (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 510 (10), 512 (MH⁺, 100), 513 (35), 514 (51), 515 (16), 516 (7).

(23a) és (23b) képletű trioxakin-dicitrátok előállítás

8 mg (0,16 mmól) (22a) képletű trioxakint feloldunk 5 ml acetonban, hozzáadjuk 90 mg (2,9 ekv.) citromsav 5 ml acetonnal készített oldatát. A trioxakin-dicitrát csapadék formában kiválik; centrifugáljuk, kétszer mossuk di-etil-éterrel és vákuumban megszáritjuk.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm : 8,62 (d, 1H,



H2'), 8,40 (d, 1H, H5'), 7,97 (d, 1H, H8'), 7,69 (dd, 1H, H6'), 6,78 (d, 1H, H3'), 5,49 (nagy d, 1H, H6), 4,02 (nagy d, 1H, H5), 3,78 (m, 2H, H₂C10'), 3,65 (m, 1H), 3,32 (m, 2H, H₂C11'), 2,79 (d, 4H, citrát), 2,68 (d, 4H, citrát), 2,60-1,90 (m, 9H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,10 (m, 9H).

MS (ES) *m/z* (%) : pozitív mód 512,3 (M⁺)

negatív mód 190,8 (citrát)

Elemanalízis a C₄₁H₅₄O₁₇N₃Cl összegképletre:

számított (%): C 54,95 H 6,08 N 4,69

talált (%): C 55,07 H 6,15 N 4,52

44 mg (0,09 mmól) (22b) képletű trioxakint feloldunk 4 ml acetonban. Hozzáadjuk 50 mg (3,0 ekv.) citromsav 4 ml acetonnal készített oldatát. A trioxakin-dicitrát csapadék formában kiválik; centrifugáljuk, kétszer mossuk dietil-éterrel és vákuumban megszáritjuk.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm : 8,62 (d, 1H, H2'), 8,36 (d, 1H, H5'), 7,96 (d, 1H, H8'), 7,70 (dd, 1H, H6'), 6,75 (d, 1H, H3'), 5,48 (nagy d, 1H, H6), 4,05 (nagy d, 1H, H5), 3,73 (m, 2H, H₂C10'), 3,45 (m, 1H), 3,29 (m, 2H, H₂C11'), 2,80 (d, 4H, citrát), 2,68 (d, 4H, citrát), 2,31 (m, 6H), 2,06 (m, 4H), 1,8-1,4 (m, 5H), 1,10 (m, 9H).

MS (ES) *m/z* (%) : pozitív mód 512,5 (M⁺)

negatív mód 191,2 (citrát)

Elemanalízis a C₄₁H₅₄O₁₇N₃Cl, 2 H₂O összegképletre:

számított (%): C 52,81 H 6,27 N 4,51

talált (%): C 52,93 H 5,49 N 5,18

**9. példa: (25a) és (25b) képletű trioxakin****Primer amin és a keton összekapcsolása redukív aminálással: (24a) és (24b) képletű trioxakin előállítása**

70 mg (0,23 mmól) (21a) képletű ketont és 71 mg (0,28 mmól) (8) képletű primer amint feloldunk 5 ml metilén-kloridban. Hozzáadunk 61 mg (0,29 mmól) nátrium-triacetoxibórhidridet. Az elegyet szobahőmérsékleten egy hétig keverjük, majd desztillált vízzel mossuk, a szerves fázist szárítjuk és az oldószert lepároljuk. Kitermelés: 51 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 8,49 (d, 1H, H2'), 7,92 (m, 1H, H8'), 7,74 (m, 1H, H5'), 7,32 (m, 1H, H6'), 6,35 (m, 1H, H3'), 6,0-5,8 (m, 1H, HN9'), 5,39 (nagy d, 1H, H6), 3,88 (nagy d, 1H, H5), 3,26 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}_{10}'$), 2,91 (m, 2H), 2,68 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}_{11}'$), 2,48 (m, 3H), 2,20 (m, 6H), 1,90-1,40 (m, 8H), 1,22 (m, 2H), 0,97 (m, 9H).

MS (DCI/NH_3^+) m/z (%) : 538 (7), 539 (5), 540 (MH^+ , 100), 541 (37), 542 (70), 543 (21), 544 (13).

35 mg (0,11 mmól) (21b) képletű ketont és 40 mg (0,16 mmól) (8) képletű primer amint feloldunk 5 ml metilén-kloridban. Hozzáadunk 33 mg (0,16 mmól) nátrium-triacetoxibórhidridet. A kapott elegyet szobahőmérsékleten több hétig keverjük, majd desztillált vízzel mossuk, a szerves fázist szárítjuk és az oldószer szárazra pároljuk. Kitermelés: 76 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl) δ , ppm : 8,48 (d, 1H, H2'), 7,90 (m, 1H, H8'), 7,75 (m, 1H, H5'), 7,33 (dd, 1H, H6'), 6,33 (m, 1H, H3'), 6,02 (nagy s, 1H, HN9'), 5,41



(nagy d, 1H, H6), 3,90 (nagy d, 1H, H5), 3,25 (m, 2H, H₂C10'), 2,93 (m, 1H), 2,67 (m, 2H, H₂C11'), 2,45 (m, 3H), 2,20 (m, 6H), 1,8-1,6 (m, 6H), 1,48 (m, 1H), 1,25 (m, 2H), 1,00 (m, 9H).

MS (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 538 (10), 539 (9), 540 (MH⁺, 100), 541 (40), 542 (67), 543 (23), 544 (14).

(25a) és (25b) képletű trioxakin-dicitrát előállítás

63 mg (0,12 mmól) (24a) képletű trioxakint feloldunk 5 ml acetonban, hozzáadjuk 70 mg (3,0 ekv.) citromsav 5 ml acetonnal készített oldatát. A trioxakin-dicitrát csapadék formában kiválik; centrifugáljuk, kétszer mossuk dietil-éterrel és vákuumban megszáritjuk.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 8,58 (s, 1H, H2'), 8,49 (d, 1H, H5'), 8,14 (nagy s, 1H, HN9'), 7,97 (d, 1H, H8'), 7,70 (dd, 1H, H6'), 6,77 (d, 1H, H3'), 5,48 (nagy d, 1H, H6), 4,03 (nagy d, 1H, H5), 3,50 (m, 2H, H₂C10'), 3,36 (m, 1H), 3,04 (m, 2H, H₂C13'), 2,75 (d, 4H, citrát), 2,65 (d, 4H, citrát), 2,60-1,95 (m, 9H), 1,90-1,45 (m, 10H), 1,10 (m, 9H).

MS (ES) *m/z* (%) : pozitív mód 540,3 (M⁺)

negatív mód 191,2 (citrát)

Elemanalízis a C₄₃H₅₈O₁₇N₃Cl összegképletre:

számított (%): C 55,88 H 6,33 N 4,55

talált (%): C 55,35 H 6,27 N 4,37

47 mg (0,09 mmól) (24b) képletű trioxakint feloldunk 4 ml acetonban, hozzáadjuk 50 mg (3,0 ekv.) citromsav 4 ml acetonnal készített oldatát. A trioxakin-di-



citrát csapadék formában kiválik; centrifugáljuk, kétszer mossuk dietil-éterrel és vákuumban megszáritjuk.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 8,58 (s, 1H, H2'), 8,45 (d, 1H, H5'), 8,01 (nagy s, 1H, HN9'), 7,95 (d, 1H, H8'), 7,69 (dd, 1H, H6'), 6,75 (d, 1H, H3'), 5,47 (nagy d, 1H, H6), 4,05 (nagy d, 1H, H5), 3,48 (m, 2H, H₂C10'), 3,35 (m, 1H), 3,03 (m, 2H, H₂C13'), 2,76 (d, 4H, citrát), 2,65 (d, 4H, citrát), 2,30 (m, 6H), 2,06 (m, 4H), 1,9-1,4 (m, 9H), 1,09 (m, 9H).

MS (ES) m/z (%) : pozitív mód 540,4 (M^+)

negatív mód 191,0 (citrát)

Elemanalízis a $C_{43}H_{58}O_{17}N_3Cl$ összegképletre:

számított (%):	C 54,80	H 6,42	N 4,46
talált (%):	C 54,93	H 6,01	N 4,44

10. példa: (28a) és (28b) képletű trioxakin

Ketocsoporttal reakcióképesé tett (26a) és (26b) képletű trioxán előállítás

400 mg (5 mmól) 1,3-ciklohexadién és 5 mg tetrafenilporfirin 10 ml diklórmétánnal készített elegyét 1,15 bar nyomású molekuláris oxigén jelenlétében 5 °C-on 5 órán keresztül besugározzuk 200 W-os fehér lámpával. A peroxidot kvantitatív kitermeléssel kapjuk meg. A nyers diklórmétános peroxid oldatot -70 °C-os fürdőbe helyezük. Hozzáadunk 2,3 g (20 mmól) 4 ekv. 1,4-ciklohexándiont és 500 μl (2,8 mmól) 0,5 ekv. trimetilszilil-trifluor-metán-szulfonátot. A reakcióelegyet 4 órán keresztül -70 °C-on keverjük, majd a reakciót 1000 μl trietil-amin



hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd desztillált vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással választjuk szét (26a) és (26b) képletű izomer trioxánná. Eluensként hexán/etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyét használjuk. Összes kitermelés: 2 %.

(26a) képletű izomer:

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 5,70 (m, 1H, H6), 5,57 (m, 1H, H7), 4,50 (m, 1H, H5), 4,25 (ddd, 1H, H10), 2,68 (m, 1H), 2,45 (m, 5H), 2,32 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,55 (m, 1H).

MS (DCI/ NH_3^+) m/z (%) : 241 (2), 242 (MNH_4^+ , 100), 243 (16), 244 (5).

(26a) képletű izomer:

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 6,00 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,60-1,80 (m, 12H).

MS (DCI/ NH_3^+) m/z (%) : 241 (2), 242 (MNH_4^+ , 100), 243 (17), 244 (5).

Primer amin és a keton összekapcsolása redukív aminálással: (27a) és (27b) képletű trioxakin előállítása

9 mg (0,04 mmól) (26a) képletű ketont és 12 mg (0,05 mmól) (1) képletű primer amint feloldunk 3 ml metilén-kloridban. Hozzáadunk 21 mg (0,10 mmól nátrium-triacetoxibórhidridet. Az elegyet 15 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd desztillált vízzel mossuk,

a szerves fázist szárítjuk és az oldószert lepároljuk. Kitermelés: 35 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 8,49 (d, 1H, H2'), 7,93 (2 x d, 1H, H8'), 7,75 (2 x d, 1H, H5'), 7,37 (m, 1H, H6'), 6,35 (m, 2H, H3' és HN9'), 5,66 (nagy d, 1H, H6), 5,55 (nagy d, 1H, H7), 4,48 (nagy d, 1H, H5), 4,15 (nagy d, 1H, H10), 3,38 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}10'$), 3,10 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}11'$), 2,67 (m, 2H), 2,49 (m, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,10-1,30 (m, 7H).

MS (DCI/ NH_3^+) m/z (%) : 430 (MH^+ , 100), 431 (30), 432 (47).

7 mg (0,03 mmól) (26b) képletű ketont és 15 mg (0,07 mmól) (1) képletű primer mint feloldunk 5 ml metilén-kloridban. Hozzáadunk 12 mg (0,06 mmól) nátrium-triacetoxibórhidridet, az elegyet szobahőmérsékleten 34 órán keresztül keverjük, majd desztillált vízzel mossuk, a szerves fázist szárítjuk és az oldószert lepároljuk. Kitermelés: 45 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 8,50 (2 x d, 1H, H2'), 7,92 (2 x d, 1H, H8'), 7,70 (2 x d, 1H, H5'), 7,36 (2 x dd, 1H, H6'), 6,34 (2 x d, 1H, H3'), 6,06 (nagy s, 1H, HN9'), 5,99 (m, 1H, H6), 5,72 (m, 1H, H7), 4,41 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,32 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}10'$), 3,05 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}11'$), 2,63 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 2,00-1,35 (m, 7H).

MS (DCI/ NH_3^+) m/z (%) : 428 (=15), 429 (9), 430 (MH^+ , 100), 431 (30), 432 (49), 433 (14).

(28b) képletű trioxakin-dicitrát előállítása

6 mg (0,014 mmól) (27b) képletű trioxakint feloldunk 1 ml acetonban, hozzáadjuk 10 mg (3,7 ekv.) citromsav 1 ml acetonnal készített oldatát. A trioxakin-dicitrát csapadék formában kiválik; centrifugáljuk, kétszer mossuk dietil-éterrel és vákuumban megszáritjuk.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm : 8,65 (d, 1H, H2'), 8,37 (d, 1H, H5'), 7,98 (d, 1H, H8'), 7,69 (dd, 1H, H6'), 6,75 (d, 1H, H3'), 6,05 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,75 (m, 2H, H₂C10'), 3,34 (m, 3H, H₂C13' és 1H), 2,80 (d, 4H, citrát), 2,68 (d, 4H, citrát), 2,50-1,50 (m, 12H).

MS (ES) m/z (%) : pozitív mód 430,2 (M^+)

negatív mód 191,2 (citrát)

Elemanalízis a $C_{35}H_{44}O_{17}N_3Cl$ összegképletre:

számított (%): C 51,65 H 5,45 N 5,17

talált (%): C 51,69 H 5,18 N 4,66

11. példa: (32) képletű trioxakin előállítása

(29) képletű 4-oxopentanál-oxoaldehid előállítása

6,4 g (30 mmól) piridínium-klórkromát (PCC) 25 ml diklórmetánnal készített szuszpenziójához lassan hozzáadjuk 2,0 g (20 mmól) 3-acetilpropán-1-olt. A reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd szilikagélen leszűrjük dietil-étert alkalmazva. A fekete színű maradékot kétszer mossuk dietil-éterrel, az éteres fázisokat leszűrjük, a szűrleteket egyesítjük és bepároljuk. Az aldehidet sötét színű folyadék formájában kapjuk

meg, tisztaság 80 %, kitermelés 84 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 9,75 (s, 1H), 2,70 (nagy s, 4H), 2,14 (s, 3H).

Ketocsoporttal reakcióképesé tett trioxán [(30) képletű vegyület] előállítása

270 mg (3,2 mmól) 2,3-dimetilbut-2-én és 5 mg tetrafenilporfirin 5 ml diklórmetánnal készített elegyét 1,15 bar nyomású molekuláris oxigén jelenlétében 5 °C-on 7 órán keresztül besugározzuk 200 W-os fehér lámpával. A peroxidot kvantitatív kitermeléssel kapjuk meg, a nyers diklórmetános peroxid oldathoz hozzáadunk 2,2 g (22 mmól) 7 mólekvivalens (29) képletű 4-oxopentanált és néhány csepp trifluorecetsavat (CF_3COOH). Az elegyet szobahőmérsékleten 90 percig keverjük, majd hozzáadunk 1,35 g (6 mmól) 2 ekv. N-jódszukcinimidet, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten fénytől védve 3 órán keresztül keverjük, ezután a reakcióelegyet 20 %-os nátrium-tioszulfáttal, majd desztillált vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd szárazra pároljuk, a (30) képletű reakcióképes trioxánt oszlopkromatográfiás eljárással alumínium-oxidon tisztítjuk, eluensként hexán/dietil-éter 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk. Kitermelés: 14 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 5,39 (t, 1H, H3), 3,31 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11$ Hz, 1H, HC10), 3,12 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11$ Hz, 1H, HC10), 2,55 (m, 2H, H_2C_{12}), 2,15 (s, 3H, H_3C_{14}), 1,83 (m, 2H, H_2C_{11}), 1,48 (2 s 6H, H_3C_8 és H_3C_7), 1,06

(s, 3H, H₃C9).

MS (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 259 (22), 360 (MNH₃⁺, 100), 361 (14), 362 (2).

Primer amin és a keton összekapcsolása redukív aminálással: (31) képletű trioxakin előállítása

13 mg (0,04 mmól) (30) képletű ketont és 15 mg (0,07 mmól) (1) képletű primer amint feloldunk 4 ml metilén-kloridban. Hozzáadunk 11 mg (0,05 mmól) nátrium-triacetoxibórhidridet, a reakcióelegyet 7 napig szobahőmérsékleten keverjük, majd desztillált vízzel mossuk, a szerves fázist szárítjuk és az oldószert lepároljuk. Kitermelés: 59 %.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ, ppm : 8,50 (d, 1H, H2'), 7,95 (d, 1H, H8'), 7,72 (d, 1H, H5'), 7,39 (2 x dd, 1H, H6'), 6,37 (2 x d, 1H, H3'), 6,00 (nagy s, 1H, HN9'), 5,37 (t, 1H, H3), 3,30 (m, 3H, H₂C10' és HC10), 3,11 (d, ²J_{HH} = 11 Hz, 1H, HC10), 3,00 (m, 2H, H₂C11'), 2,74 (m, 1H, HC13), 1,8 (nagy s, 1H, HN12'), 1,65-1,55 (m, 4H, H₂C11 és H₂C12), 1,50 (2 s, 6H, H₃C8 és H₃C7), 1,10 (d, 3H, H₃C14), 1,05 (s, 3H, H₃C9).

(32) képletű trioxakin-dicitrát előállítása

40 mg (0,073 mmól) (31) képletű trioxakint feloldunk 1 ml acetonban, hozzáadjuk 52 mg (3,7 ekv.) citromsav 1 ml acetonnal készített oldatát. A trioxakin-dicitrát csapadék formában kiválik; centrifugáljuk, kétszer mossuk dietil-éterrel és vákuumban megszáritjuk.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm : 8,63 (d, 1H, H2'), 8,37 (d, 1H, G5'), 7,99 (d, 1H, H8'), 7,71 (dd, 1H, H6'), 6,77 (d, 1H, H3'), 5,37 (t, 1H, H3), 3,70 (m, 4H, H₂C10', HC10 és HC13), 3,34 (m, 3H, H₂C11' és HC10), 2,78 (d, 4H, citrát), 2,67 (d, 4H, citrát), 2,0-1,6 (m, 4H), 1,54-1,35 (m, 6H), 1,22 (m, 6H).

MS (ES) m/z (%) : pozitív mód 548,2 (M^+)

negatív mód 191,2 (citrát)

Elemanalízis a $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{O}_{17}\text{N}_3\text{Cl}$ összegképletre:

számított (%): C 43,81 H 5,08 N 4,51

talált (%): C 44,08 H 4,69 N 4,72

12. példa: (34) képletű trioxakin

Primer amin és a keton összekapcsolása redukív

aminálással: (33) képletű trioxakin előállítása

23 mg (0,07 mmól) (30) képletű ketont és 27 mg (0,11 mmól) (8) képletű primer amint feloldunk 5 ml metilén-kloridban, hozzáadunk 27 mg (0,13 mmól) nátrium-triacetoxibórhidridet, az elegyet szobahőmérsékleten 10 napig keverjük, majd desztillált vízzel mossuk, a szerves fázist szárítjuk és az oldószert lepároljuk. Kitermelés: 10 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 8,50 (d, 1H, H2'), 7,90 (d, 1H, H8'), 7,75 (d, 1H, H5'), 7,34 (2 x dd, 1H, H6'), 6,38 (2 x d, 1H, H3'), 6,00-5,70 (nagy s, 1H, HN9'), 5,35 (t, 1H, H3), 3,30 (m, 3H, H₂C10' és HC10), 3,11 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11$ Hz, 1H, HC10), 2,71 (m, 2H, H₂C13'), 2,51 (m, 1H, HC13), 1,78 (m, 4H), 1,65 (m, 4H), 1,48 (2 s, 6H, H₃C8 és H₃C7), 1,25 (m, 3H), 1,09 (s, 3H, H₃C9).

MS (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 576 (MH⁺).

(34) képletű trioxakin-dicitrát előállítása

20 mg (0,35 mmól) (33) képletű trioxakint feloldunk 1 ml acetonban, hozzáadjuk 24 mg (4,5 ekv.) citromsav 1 ml acetonnal készített oldatát. A trioxakin-dicitrát csapadék formában kiválik; centrifugáljuk, kétszer mossuk di-etil-éterrel és vákuumban megszáritjuk.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm : 8,62 (d, 1H, H2'), 8,46 (d, 1H, H5'), 7,96 (m, 2H, H8' és HN9'), 7,70 (m, 1H, H6'), 6,73 (d, 1H, H3'), 5,50 (t, 1H, H3), 4,0-3,0 (m, 7H, H₂C10', H₂C13', H₂C10 és HC13), 2,77 (d, 4H, citrát), 2,66 (d, 4H, citrát), 1,9-1,6 (m, 8H), 1,53 (m, 6H), 1,4-1,1 (m, 6H).

13. példa: A trioxakinek maláriaellenes hatásának vizsgálata *P. falciparum* ellen

Az emberi vörösvérsejtben tenyésztett *P. falciparum*-mal végzett in vitro kísérletek eredményeit közöljük.

Kísérleti rész

A *P. falciparum* törzseket folyamatosan tenyésztjük Trager és Jensen (5) eljárásával, amelyen az alábbi módosításokat hajtjuk végre (6): a parazitákat humán vörösvérsejtben tartjuk (O₊), amelyet 25 mmól Hepes és 3 mmól NaHCO₃-mal kiegészített és 5 % AB+ humán szérumot tartalmazó RPMI 1640 közegben hematokritára hí-

gítottunk. A parazita populációt 4 órán keresztül szinkronizáljuk zselatin oldattal történő flotációval, majd 5 %-os D-szorbittal végzet lizálással (7,8). A nigériai törzset klorokinnel szemben érzékenynek tekintjük, az FcM29-Cameroon és FcB1-Columbia törzsek rezisztensek a klorokinnel szemben (a klorokinnel szemben az IC_{50} értékük nagyobb, mint 100 nmól) (9,10). A maláriaellenes hatás vizsgálatát Desjardins radioaktív mikromódszerével végezzük (11). A vizsgálatokat három párhuzamos mintával végezzük 96-lyukú mikrolemezen, a leolvasást 1 % hematokrita és 0,5-1 % parazitémia (parazita jelenléte a vérben) értéknél végezzük. Az egyes kísérleteknél a parazitákat csökkenő hatóanyag koncentrációval inkubáljuk vagy 32 órán keresztül vagy 72 órán keresztül (referenciaként 4 lyuk klorokin difoszfátot tartalmaz). Az első hatóanyag hígítást 10 mg/ml-rel végezzük dimetilszulfidban, az ezt követő hígításokat RPMI 1640-nel végezzük. A paraziták növekedését úgy mérjük, hogy tríciummal jelzett hipoxantint adagolunk, és ezt a hatóanyag nélküli adagoláshoz viszonyítjuk, a hatóanyag nélküli helyzetet 100 %-nak vesszük (12). Az IC_{50} értékeket grafikusán határozzuk meg úgy, hogy a százalékos gátlást a hatóanyag koncentrációk függvényében ábrázoljuk. A 32 óra elteltével mért IC_{50} értékekből, amely időpont közeli a trofozoita stádium végéhez, meghatározható a vegyület hatása a parazita érésére. A 72 óra elteltével mért IC_{50} értékekből, amely 72 óra a parazita vörösvérsejtekben tapasztalható életsiklusának másfélszerese, következtetések vonhatók

le az eritrociták reinvázíójára gyakorolt hatással kapcsolatban.

A vizsgált trioxakinek szerkezete:

A kapott eredmények

A (9), (3) és (6) képletű trioxakineket, valamint a (4) képletű trioxakin-citrátot egymástól függetlenül vizsgáltuk, FcB1 és FcM29 nigériai törzsekre. A kapott eredményeket összehasonlítjuk a klorokin-difoszfáttal kapott eredményekkel, valamint a két trioxakin fragmenttel, vagyis az (1) képletű kinolin-aminnal ($n = 2$) és a (2) képletű trioxán-ketonnal kapott eredménnyel.

A kapott eredményeket az alábbi táblázatban foglaljuk össze:

Táblázat

IC₅₀ értékek a (9), (3), (6) és (4) képletű vegyületnél, amelyeket három Plasmodium falciparum törzssel egymástól függetlenül vizsgáltunk.

		FcB1-Kolumbia (CQR) ^a		FcM29-Kamerun (CQR+) ^a		Nigéria (CQS) ^a	
		32 h	72 h	32 h	72 h	32 h	72 h
(6) képletű vegyület	ng/mL	40	35	25	10	50	50
($n = 3$)	nM	69	60	43	17	86	86
(9) képletű vegyület	ng/mL	16	10	22	20	20	20
($n = 4$)	nM	27	17	37	34	34	34
(3) képletű vegyület	ng/mL	15	5	18	10	1	1
($n = 2$)	nM	26	9	32	18	1,8	1,8
(4) képletű vegyület	ng/mL	35	20	n.d.b	n.d.b	33	7
($n = 2$), citrát	nM	37	21			35	8
(1) képletű kinolin-amin	ng/mL	35	20	n.d. ^b	n.d. ^b	33	7
(2) képletű trioxán-keton	nM	113	36	n.d. ^b	n.d. ^b	149	45
klorokin- -difoszfát ^c	ng/mL	75	60	100	80	45	10
	nM	145	116	194	155	87	19

- ^a CQR = a klorokinnel szemben rezisztens törzs.
CQR + = a klorokinnel szemben nagyon rezisztens törzs.
CQS = a klorokinnel szemben érzékeny törzs.
^bn.d. = nem határoztuk meg.
^c = összehasonlításul szerepeltetjük.

A (3), (4), (6) és (9) képletű vegyületre kapott IC_{50} értékek 5 és 50 ng/ml között helyezkednek el, ami 8 és 86 nmól koncentrációnak felel meg.

Valamennyi trioxakin minta hatékonyabb, mint a klorokin, akár az érzékeny, akár a rezisztens törzsekkel mérjük [kivéve a (6) képletű vegyület hatását a nigériai érzékeny törzsre]. A (9), (3) és (4) képletű vegyület érzékeny és rezisztens törzsekkel kapott magas hatékonysága lényegesen nagyobb nem csak a klorokin hatásánál, hanem a két fragmens, az (1) képletű kinolin-amin ($n = 2$) és a (2) képletű trioxán-ke-ton hatásával szemben is, ami jelentős szinergikus hatásra utal a vegyületek trioxán és klorokinolin fragmensei között.

A (4) képletű vegyületben a citrát forma lényegesen javítja a vízoldhatóságot, ugyanakkor a vegyület megőrzi a nagy hatékonyságát. Ha a protonálást a citromsavtól eltérő egyéb savakkal végezzük, akkor olyan sókat (például hidrogén-kloridot, szulfátot, tartarátot) kapunk, amelyek azonos előnyökkel rendelkeznek.

A (3) képletű trioxakinnel az FcB1, FcM29 törzsön és a nigériai törzsön kapott alacsony IC_{50} értékek (a fenti sorrendben 9 nmól, 18 nmól és 1,8 nmól), továbbá a (9)

képletű vegyülettel és a (4) képletű citráttal kapott alacsony IC_{50} értékek azt mutatják, hogy a vegyület hatékonysága a paraziták széles spektruma esetében megmarad.

14. példa: A találmány szerinti molekulákat tartalmazó gyógyszerészeti készítmények előállítása

Vágható tablettá formájában

- hatóanyag: 100 mg
- vivőanyagok: keményítő, hidratált szilícium-dioxid, keményítőtartalmú porlasztott cukor, zselatin, magnézium-sztearát.

Bevonattal ellátott tablettá formában

- hatóanyag: 300 mg
- vivőanyagok: mag: búzakeményítő, keményítőtartalmú porlasztott cukor, (keményítő hozzáadásával készült porlasztott szacharóz), hidratált szilícium-dioxid, zselatin, magnézium-sztearát. Bevonat: metilhidroxipropilcellulóz, polioxietilén-glikol 20 000.

Szirup formában

- hatóanyag: 25 mg/ml
- vivőanyag: citromsav, szacharóz, kávé kivonat, karamell, tisztított víz.

Injektálható oldat formájában

- hatóanyag: 100 mg 1 ml-es ampulla esetén, 200 mg 2 ml-es ampulla esetén, 400 mg 4 ml-es ampulla esetén.
- vivőanyag: nátrium-klorid és injekció minőségű

víz.

25 %-os injektálható oldat formájában

- hatóanyag: 500 mg

- vivőanyag: tejsav (szolubilizálószer), hangyasav, injekció minőségű víz.

Konzerválószer: vízmentes nátrium-szulfid, amely 0,61 mg kénsav-anhidridnek felel meg ampullánként.

100 mg/ml koncentrációjú iható szuszpenzió formájában

- hatóanyag: 20 mg/ml

- vivőanyag: mikrokristályos cellulóz és nátrium-karboximetilcellulóz, propilénglikol, szorbit, vízmentes citromsav, nátrium-citrát, nátrium-benzoát, banán-vanília aroma, dimetilpolisziloxán emulzió, tisztított víz.

15. példa:

(4) képletű trioxakin-citrát hatása humán izolátumokra

A (4) képletű trioxakin-citrátot, amelyet DU-1102-nek nevezünk, Plasmodium falciparum humán izolátumokon vizsgáltunk, amelyekből néhány klorokinnel és/vagy pirimetaminnal szemben rezisztens volt. A kapott 50 %-os gátló értékek, az IC_{50} értékek 11 és 68 ng/ml közöttiek, ami 41 ng/ml, vagyis 43 nmól mértani átlagnak felel meg.

A DU-1102 hatása ezekre az izolátumokra független attól, hogy az izolátumok érzékenyek vagy rezisztensek egyéb vizsgált maláriaellenes szerekkel szemben.

Nincs korreláció egyrészt a DU-1102 és másrészt a

klorokin vagy a pirimetamin között, ami azt jelzi, hogy nem valószínű a DU-1102 és a már alkalmazott malária-ellenes szerek között a keresztrezisztencia.

Az eredmények tehát azt mutatják, hogy a trioxakinek igen hatékonyak a *P. falciparum* vad törzsekre.

Az alábbiakban a DI-1302 képletű trioxakin-citrát hatását mutatjuk be.

2.1. In vitro a vegyület hatása a tenyészetben lévő *P. falciparum*-ra, $IC_{50} = 6$ nmól.

2.2. A DU-1302 trioxakin-citrát in vivo hatékony a *P. vinckei* által fertőzött egérenél (ezt a vizsgálatot úgynevezett „4-napos” vizsgálatnak hívják: a parazitával történő beoltás után 24 órával induló 4 egymást követő napon végzett kezeléssel áll),

- $DE_{50} = 5$ mg/kg/nap, vagyis $6 \mu\text{mól/kg/nap}$, intraperitoneálisan, 2 hónapig nem figyelhető meg a kiújulás,

- $DE_{50} = 18$ mg/kg/nap, vagyis $20 \mu\text{mól/kg/nap}$ orálisan.

2.3. A DU-1302 trioxakin-citrát nem mutat látszólagos toxicitást, egészséges egereknek három egymást követő napon orálisan 100 mg/kg/nap dózisban végzett adagolás után.

3. A DU-1102 és DU-1302 trioxakin-citrát nem mutatgén.

A két fentebb jelzett vegyület nem váltja ki a DNS reparációt (nincs SOS reakció *E. coli* GE864-ban 5 , 10 , 15 és $20 \mu\text{mól}$ koncentrációknál; összehasonlításképpen 3

$\mu\text{mól-os}$ mitomicin C-t alkalmaztunk). A vegyületek tehát *E. coli*-ra ilyen koncentrációknál nem mutagének.

Szabadalmi igénypontok

1. Kettős molekulák, azzal j e l l e m e z v e, hogy (I) általános képletű összekapcsolt termékek, a képletben

A jelentése maláriaellenes hatású molekulából származó maradék,

Y_1 és Y_2 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően 1-5 szénatomos, egyenes vagy elágazó alkilén lánc, amely adott esetben tartalmaz egy vagy több amin-, amid-, szulfonamid-, karboxil-, hidroxil-, éter- vagy tioéter-csoportot, ahol az említett 1-5 szénatomos alkilén lánc adott esetben szubsztituálva van egy 1-5 szénatomos alkilcsoporttal, és Y_1 vagy Y_2 közül az egyik csoport hiányozhat is,

U jelentése amin-, amid-, szulfonamid-, karboxil-, éter- vagy tioéter-csoport, ez a csoport köti össze Y_1 -et Y_2 -vel,

Z_1 és Z_2 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően egyenes láncú, elágazó vagy gyűrűs, telített vagy telítetlen arilén- vagy alkiléncsoport, és Z_1 vagy Z_2 közül az egyik csoport hiányozhat is, vagy $Z_1 + Z_2$ együtt a Ci és Cj összekötő szénatomokat is magában foglaló policiklusos szerkezetet alkot,

R_1 és R_2 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy olyan reakcióképes csoport, amely képes a kettős molekula vízoldhatóságát növelni, előnyösen -COOH, -OH, -N($R_a R_b$) csoport, ahol R_a és R_b

jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport,

R_x és R_y 4-8-tagú gyűrűs peroxidot alkot, amely adott esetben tartalmaz a gyűrűs szerkezeten belül egy vagy két további oxigénatomot is, ahol C_j a gyűrűs peroxid egyik csúcsát alkotja, vagy

R_x vagy R_y jelentése 4-8-tagú gyűrűs peroxid, amely a gyűrűs szerkezetben tartalmazhat egy vagy két további oxigénatomot, és tartalmazhat egy vagy több azonos vagy különböző R_3 szubsztituens, amely a gyűrűn bármelyik elkülönült helyet foglalja el, és amelyek közül legalább az egyik jelentése halogénatom, hidroxil-, $-CF_3$ csoport, arilcsoport, 1-5 szénatomos alkil- vagy alkoxics csoport, nitrocsoport, ahol az egy vagy több egyéb szubsztituens jelentése megegyezik valamely felsorolt jelentéssel, vagy hidrogénatom, ahol a gyűrűs peroxid szénatomból álló csúcsai adott esetben szubsztituálva lehetnek egy vagy több R_3 jelentésénél megadott szubsztituenssel, ahol két szomszédos szubsztituens együtt alkothat 5-6-tagú telített vagy telítetlen gyűrűs szerkezetet, amely adott esetben bármely helyzetben szubsztituálva van egy vagy több R_3 csoporttal, és az R_x vagy R_y közül a másik szubsztituens jelentése lehet R_3 ,

és gyógyszerészetileg alkalmazható savakkal alkotott addíciós sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti molekulák, azzal j e l-

I e m e z v e, hogy A jelentése nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, amely lehet egy (IIa) vagy (IIb) általános képletű aminokinolin vagy egy (III) általános képletű 1,5-naftiridin-csoport, ahol

R_3 jelentése egy vagy több azonos vagy különböző, különálló helyeket elfoglaló szubsztituens, amelyek közül legalább az egyik jelentése halogénatom, hidroxil-, $-CF_3$, aril-, 1-5 szénatomos alkil- vagy alkoxi- vagy nitrocsoport, és az egy vagy több további szubsztituens jelentése megegyezik az említett jelentések valamelyikével vagy hidrogénatom,

R_4 jelentése egyenes, elágazó láncú vagy gyűrűs 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy hidrogénatom.

3. Az 1. igénypont szerinti molekulák, **azzal j e l-**
I e m e z v e, hogy A jelentése (IV) általános képletű csoport, ahol R_5 jelentése arilcsoport vagy nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületből származó csoport.

4. A 3. igénypont szerinti molekulák, **azzal j e l-**
I e m e z v e, hogy R_5 9-fenantrenil- vagy 4-kinolinil-csoportnak felel meg, amelyek adott esetben egy vagy több R_3 csoporttal szubsztituálva vannak.

5. Az 1. igénypont szerinti molekulák, **azzal j e l-**
I e m e z v e, hogy A jelentése (V) általános képletű 2-(aminometil)-fenolból származó csoport, a képletben R_3 , R_a és R_b jelentése az 1. igénypont szerinti.

6. Az 1. igénypont szerinti molekulák, **azzal jellemezve, hogy** A jelentése (VI) általános képletű proguanil-származék vagy (VII) általános képletű cikloguanil-származék közül választott biguanid-csoport, a képletekben R_3 jelentése az 1. igénypont szerinti.

7. Az 1. igénypont szerinti molekulák, **azzal jellemezve, hogy** A jelentése pirimidin-származékból levezethető csoport, különösen (VIII) vagy (IX) általános képletű pirimetamin-csoport, ahol R_3 jelentése az 1. igénypont szerinti.

8. Az 1. igénypont szerinti molekulák, **azzal jellemezve, hogy** A jelentése (X) általános képletű akridin maradék, ahol R_3 és R_4 jelentése az 1., illetve 2. igénypont szerinti.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti molekulák, **azzal jellemezve, hogy** R_x és R_y együtt gyűrűs peroxidot alkot.

10. A 9. igénypont szerinti molekulák, **azzal jellemezve, hogy** R_x és R_y jelentése egy vagy több R_3 csoporttal szubsztituált trioxán.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti molekulák, **azzal jellemezve, hogy** R_3 jelentése egyetlen szubsztituens, amely halogénatom a fluor-, klór-,

bróm- vagy jódatom közül, vagy két külön helyet elfoglaló szubsztituens, amelyek közül az egyik jelentése a fluor-, klór-, bróm és jódatom közül választott halogénatom, a másik jelentése alkoxicsoport.

12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti molekulák, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** Z_1 és Z_2 jelentése ciklohexil- vagy bisz-ciklopentil-csoport.

13. Eljárás az 1. igénypont szerinti olyan kettős molekulák előállítására, ahol A jelentése amino-kinolin-csoport és R_x és R_y együtt trioxáncsoportot alkot, **azzal j e l l e m e z v e, hogy**

a) egy (XI) általános képletű vegyületet, ahol R_3 jelentése a fenti és „hal” jelentése halogénatom, egy (XII) általános képletű diamino-származékkal reagáltatunk, a képletben

R_1 és Y_1 jelentése a fenti és

U_1 jelentése aminocsoport,

így (XIII) általános képletű vegyületet kapunk, ahol

R_3 , R_4 és Y_1 jelentése a fenti.

b) molekuláris oxigén és egy fotoszenzibilizátor jelenlétében besugárzunk egy (XIV), (XV), (XVI) vagy (XVII) képletű vegyületet, majd a kapott vegyületet diketonnal, így (XVIII) képletű 1,4-ciklohexadionnal vagy (XIX) képletű cisz-biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dionnal reagáltatjuk, így (XX) általános képletű ketocsoportot tartalmazó trioxánt kapunk, ahol

Z_1 , Z_2 és R_3 jelentése a fenti,

c) a (XIII) általános képletű vegyületet redukív aminálással összekapcsoljuk a (XX) általános képletű trioxánnal, majd a kapott vegyületet adott esetben gyógyszerészetileg alkalmazható savval reagáltatjuk, így az összekapcsolt terméket só formában nyerjük ki.

14. Gyógyszerészeti készítmények, **azzal j e l l e m e z v e**, hogy hatékony mennyiségű legalább egy az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti összekapcsolt terméket és gyógyszerészeti szempontból inert vivőanyagot tartalmaznak.

15. A 14. igénypont szerinti gyógyszerészeti készítmények, amelyek orálisan, rektálisan vagy injekció útján adagolhatók.

16. A 15. igénypont szerinti készítmények, **azzal j e l l e m e z v e**, hogy orális adagolásra alkalmas beveendő egységenként 10-100 mg hatóanyagot tartalmaznak.

17. A 16. igénypont szerinti készítmények, **azzal j e l l e m e z v e**, hogy orális adagolásra dragsé, pirula, tablettá, kapszula vagy csepp formában vannak.

18. A 15. igénypont szerinti készítmények, **azzal j e l l e m e z v e**, hogy injekcióval történő adagoláshoz

dózisegységenként 10-50 mg hatóanyagot tartalmaznak.


19. A 15. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemelve, hogy** injekcióval történő adagoláshoz intravénásan, szubkután vagy intramuszkulárisan injektálható oldat formában vannak, amelyeket steril vagy sterilizálható oldatokból állítunk elő, vagy szuszpenzió vagy emulzió formájúak.

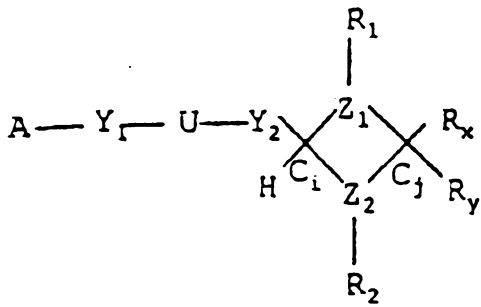
20. A 14. vagy 15. igénypont szerinti gyógyszerészeti készítmények malária kezelésére.

21. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti kettős molekulák alkalmazása maláriaellenes hatású gyógyszerek előállítására.

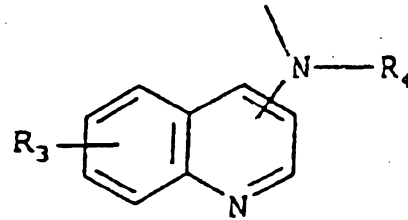
A bejelentő helyett
a meghatalmazott

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

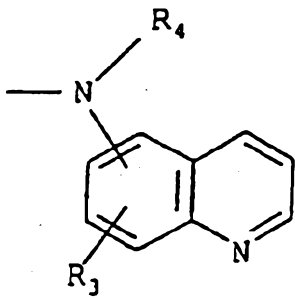

Baranyi Éva
szabadalmi ügyvivő



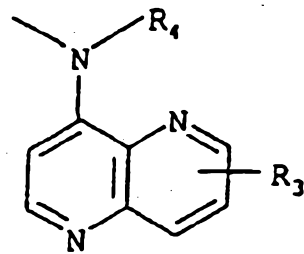
(I)



(IIa)



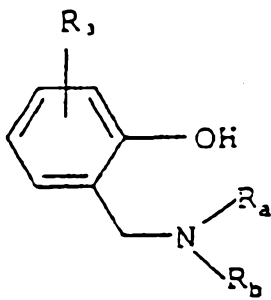
(IIb)



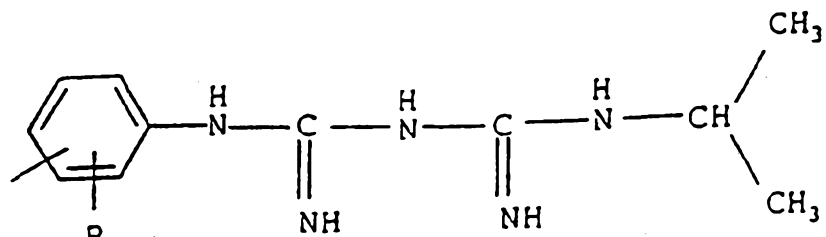
(III)

R₃-CHOH-

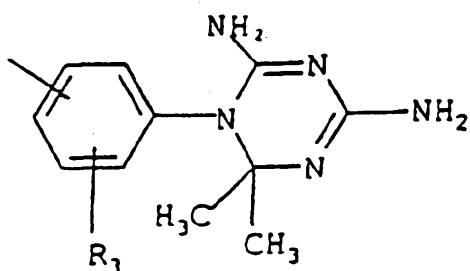
(IV)



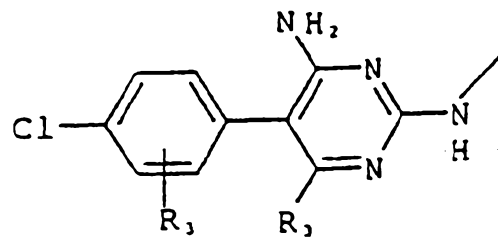
(V)



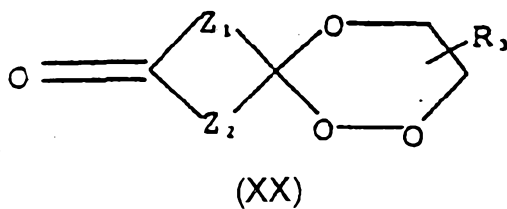
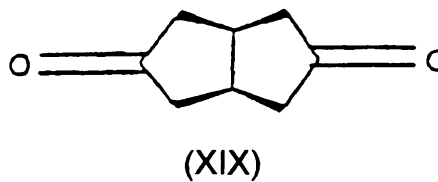
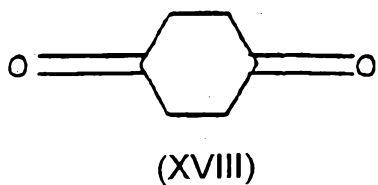
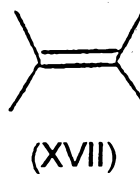
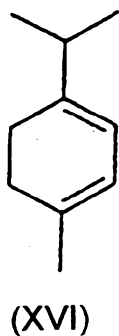
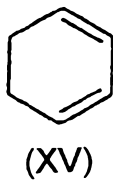
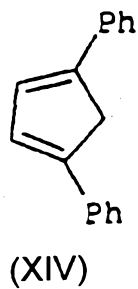
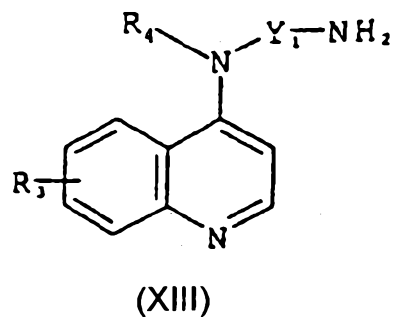
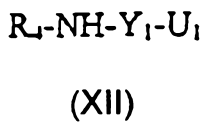
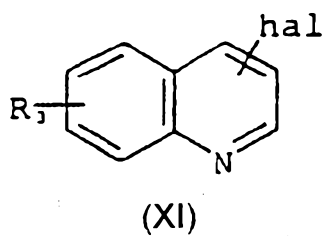
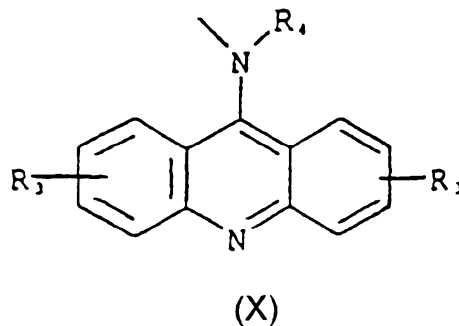
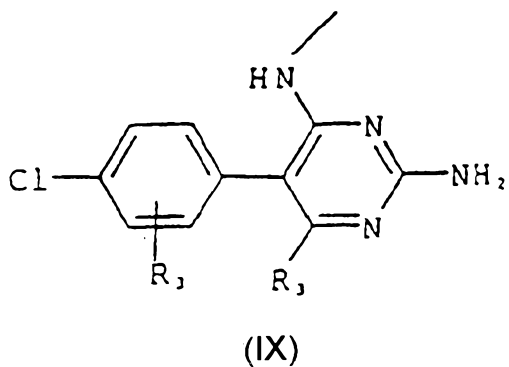
(VI)



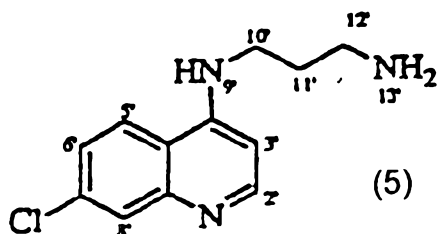
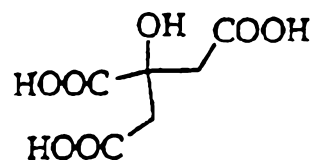
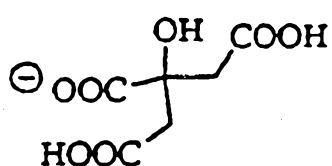
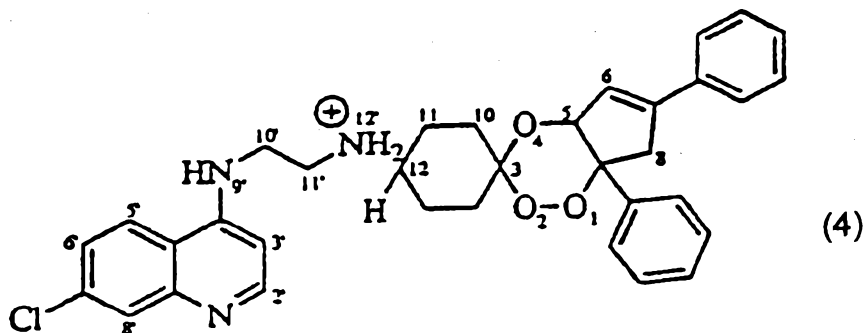
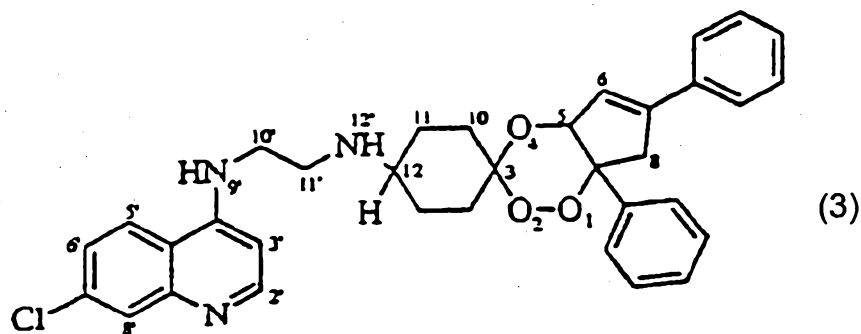
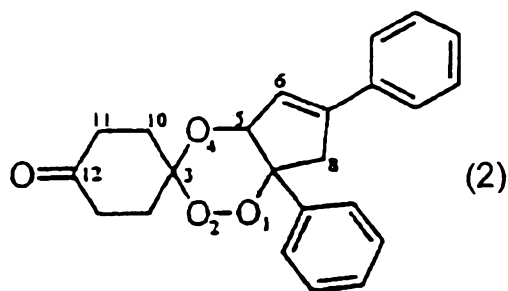
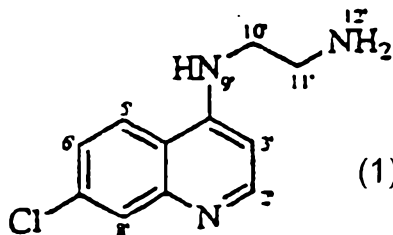
(VII)

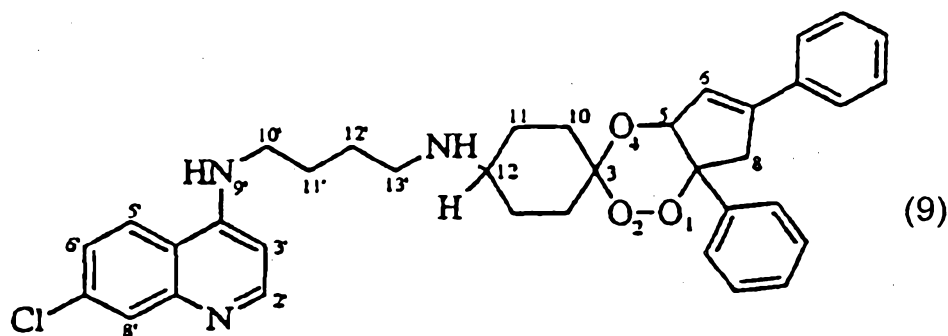
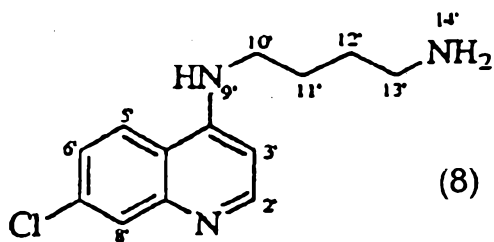
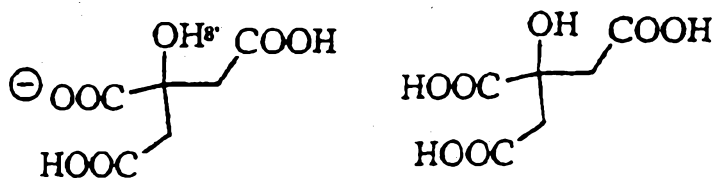
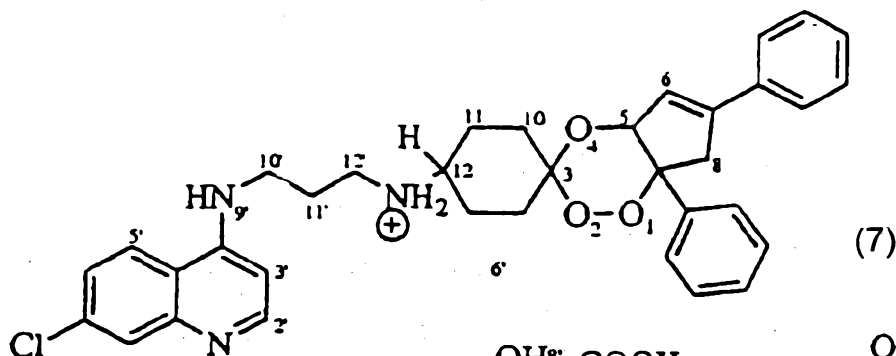
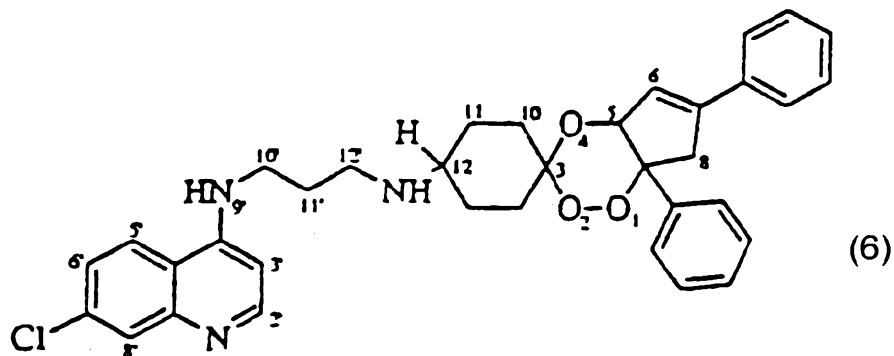


(VIII)

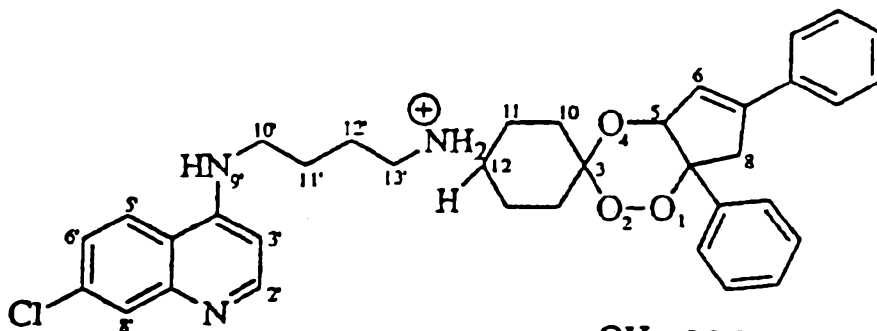


KÖZLETETELI PÉLDÁNY

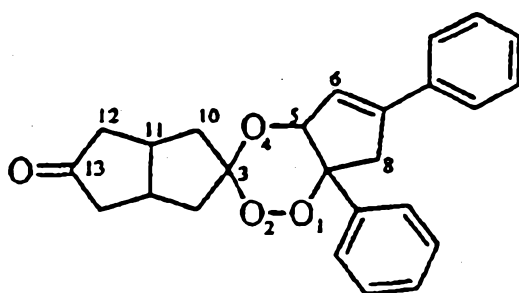
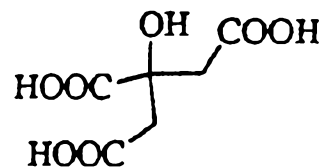
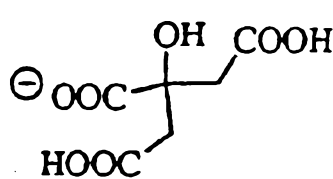




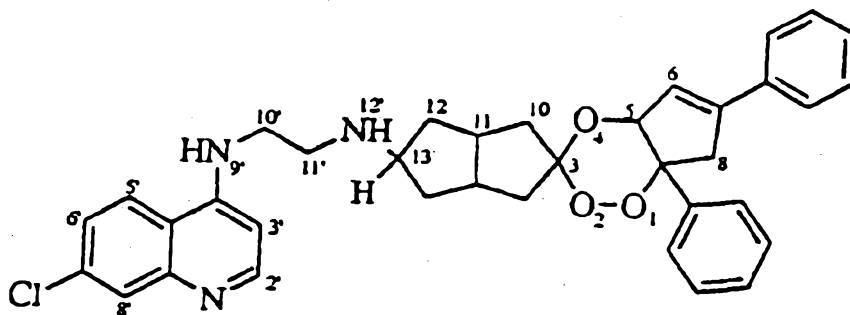
KÖZTÉJÉTELI PÉLDÁNY



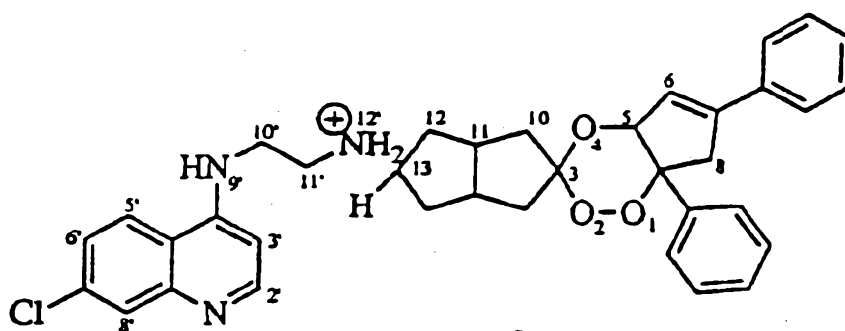
(10)



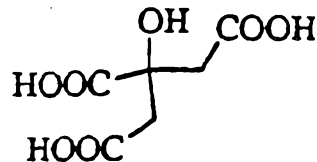
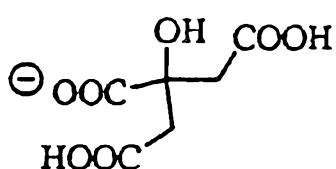
(11a) és (11b)

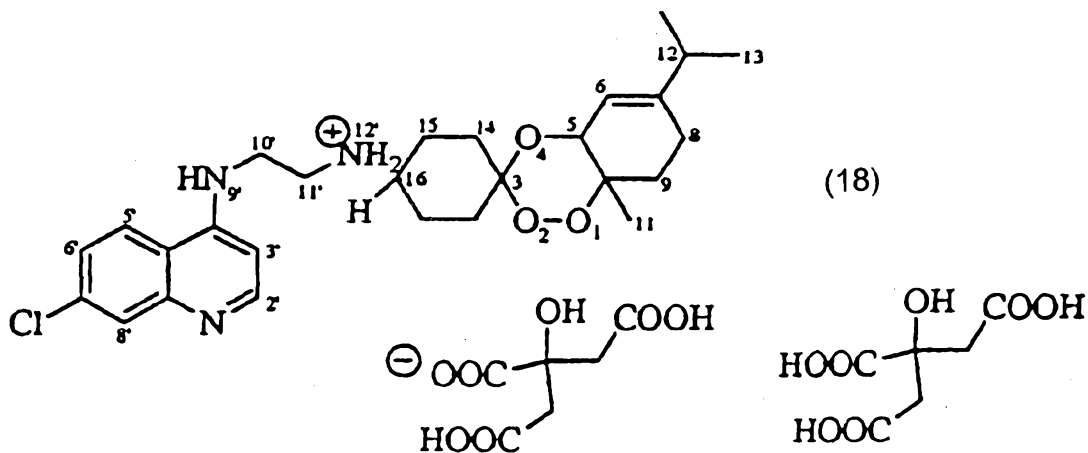
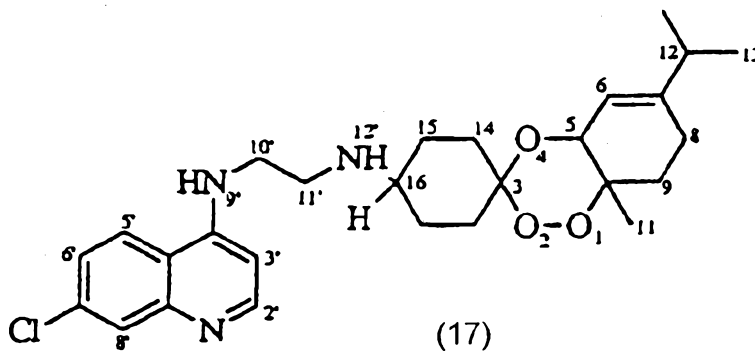
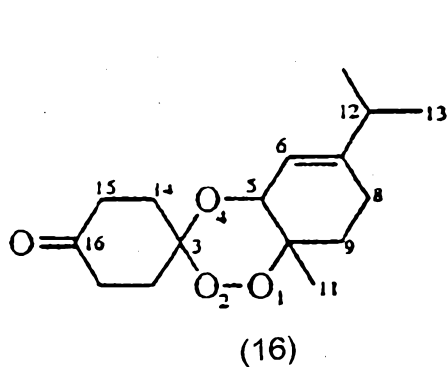
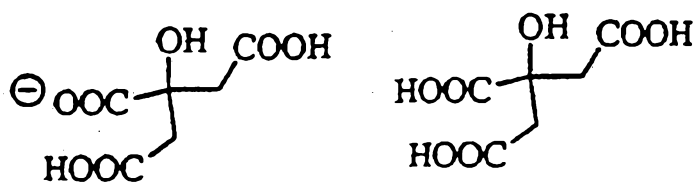
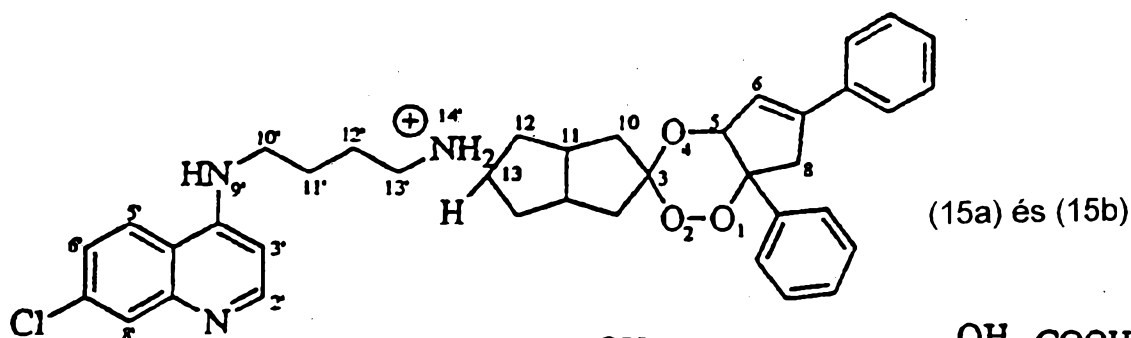
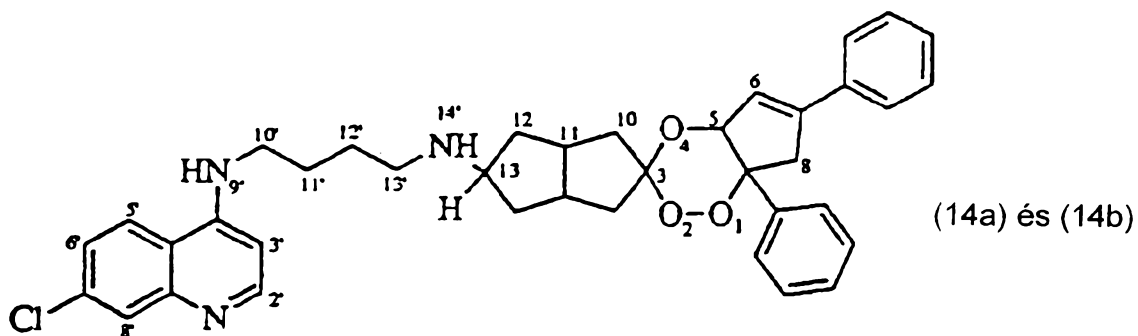


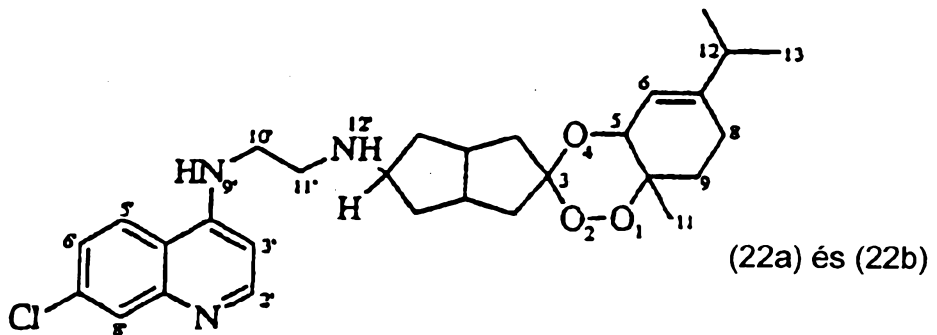
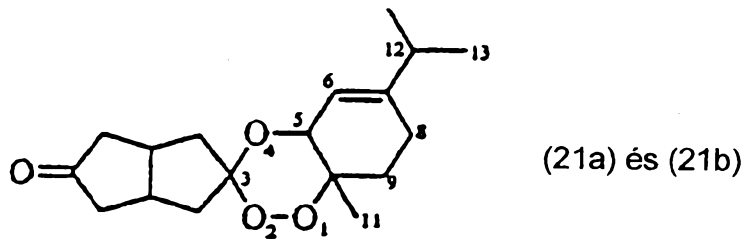
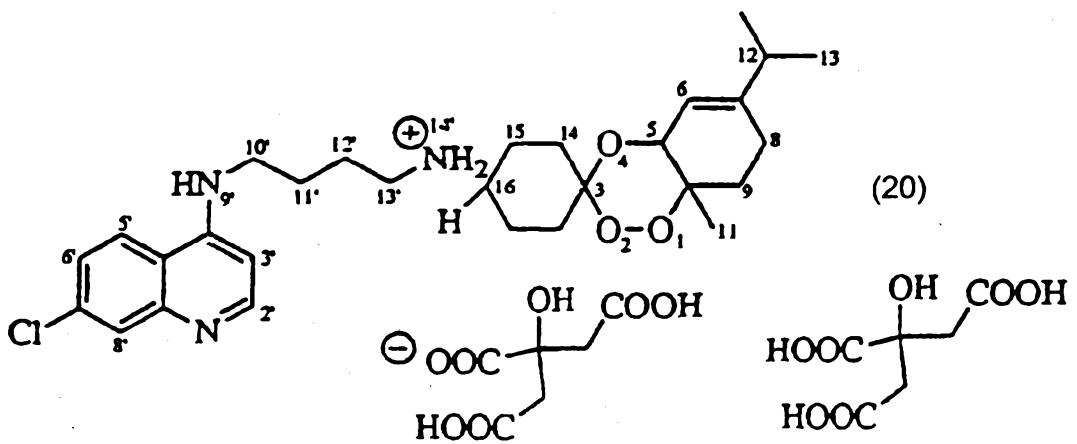
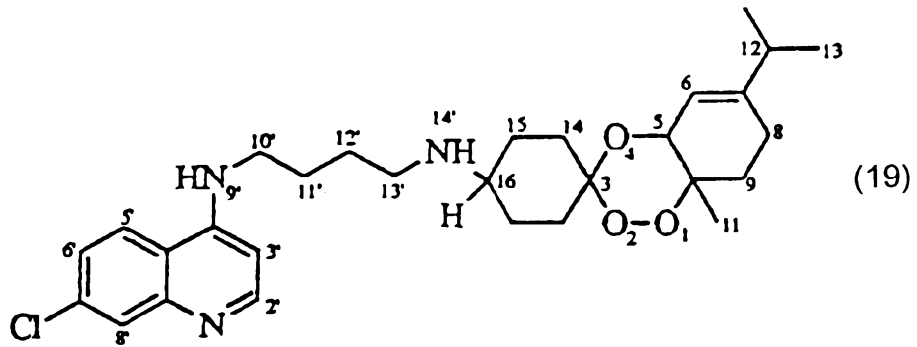
(12a) és (12b)

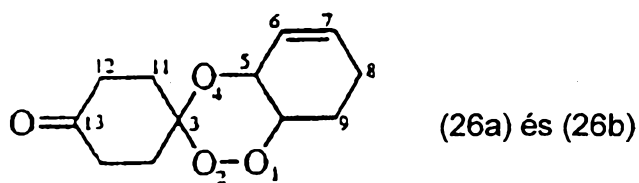
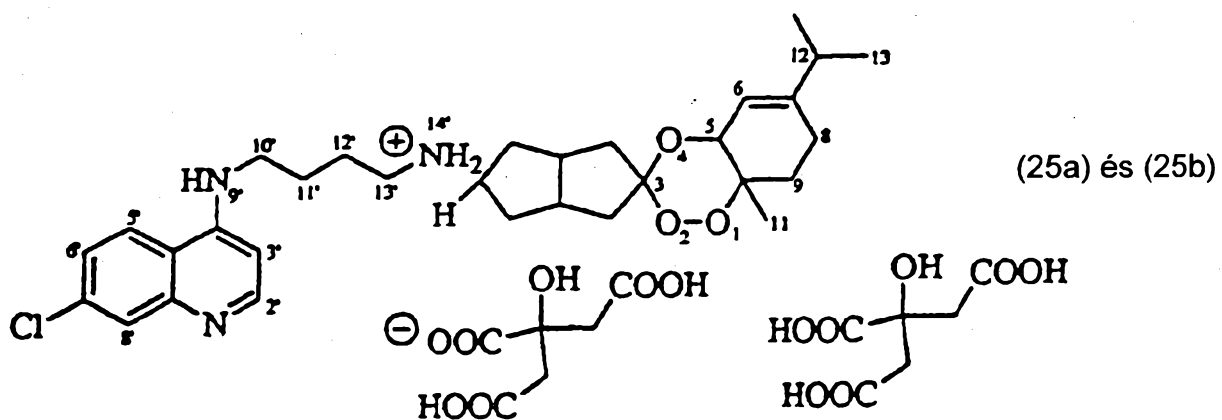
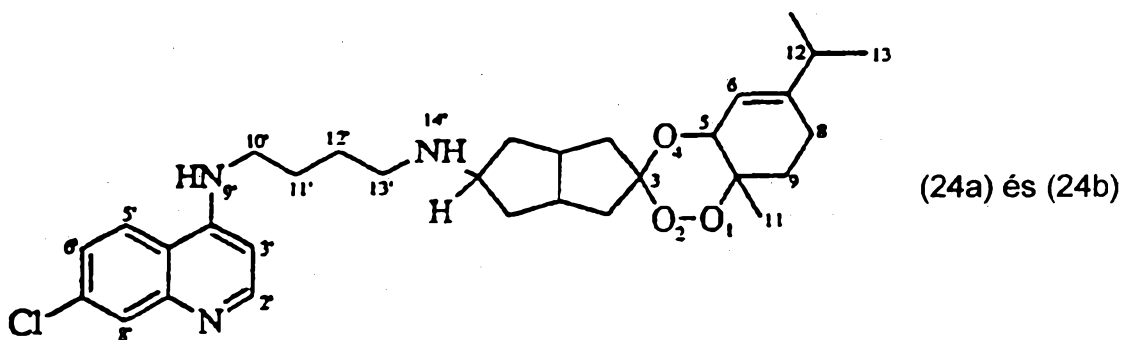
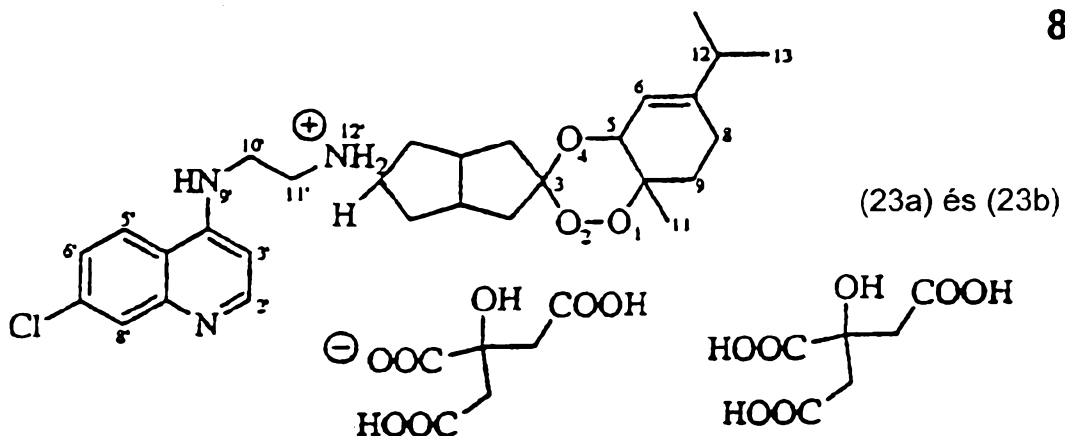


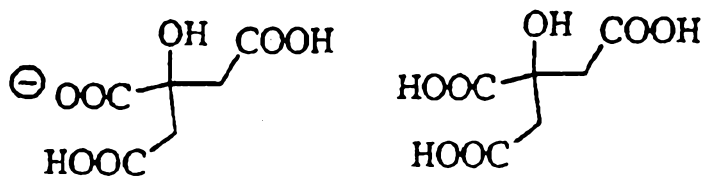
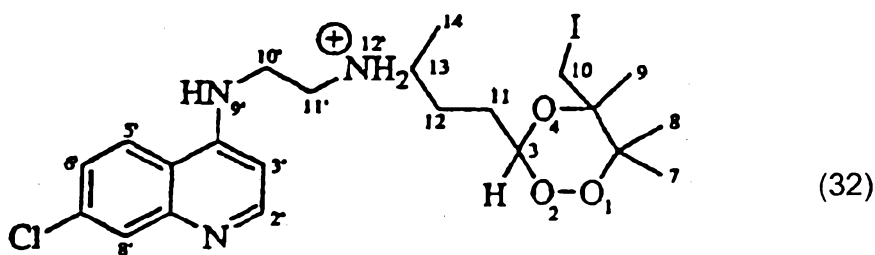
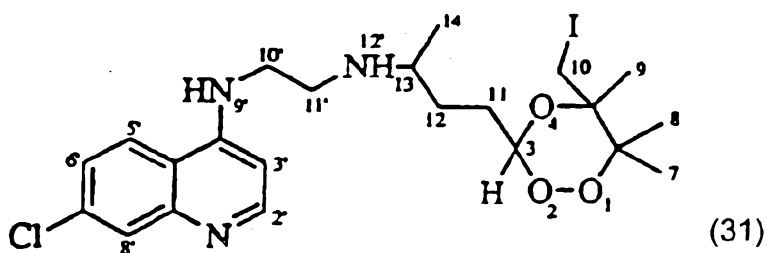
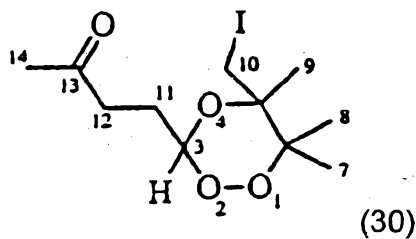
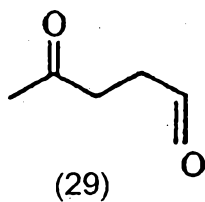
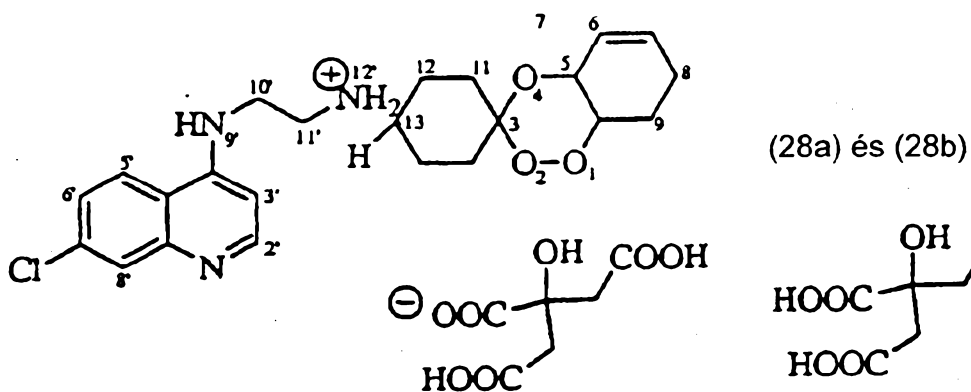
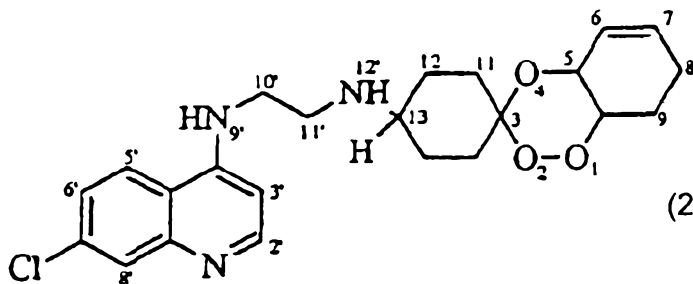
(13a) és (13b)

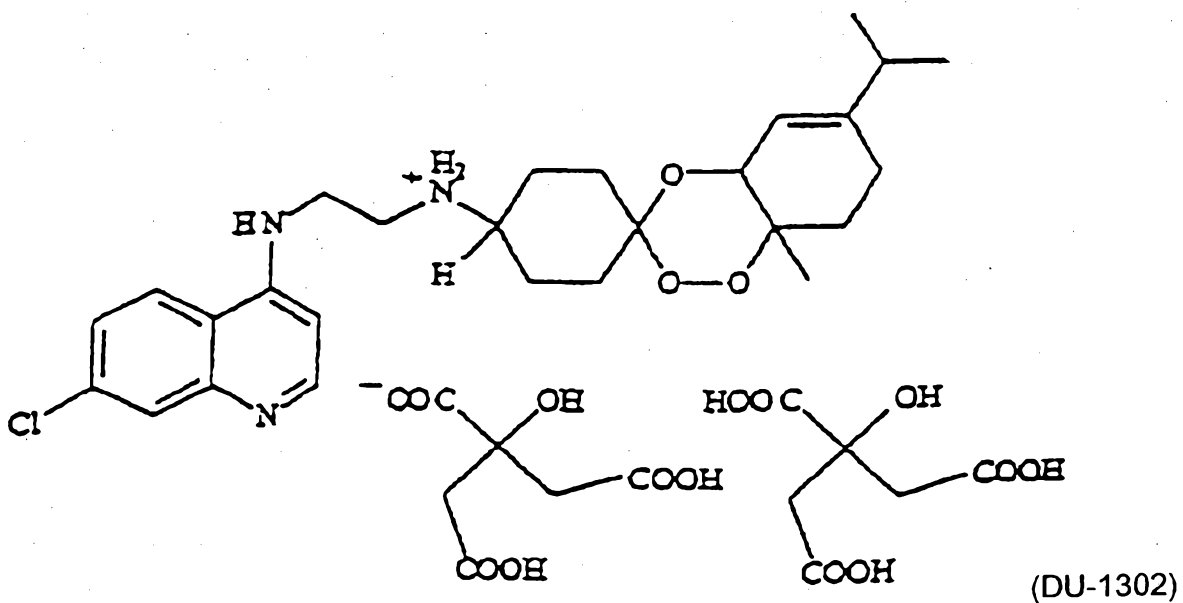
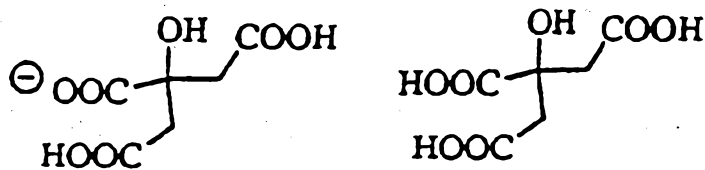
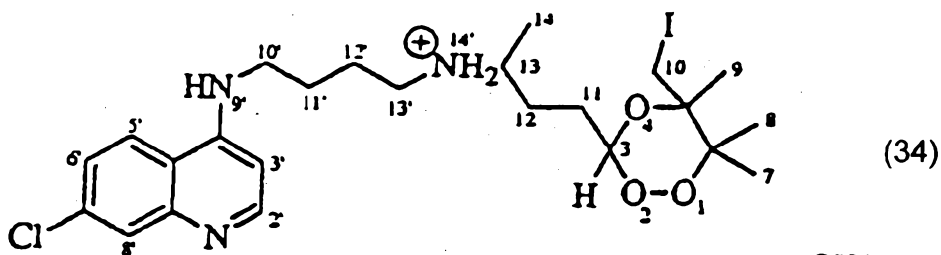
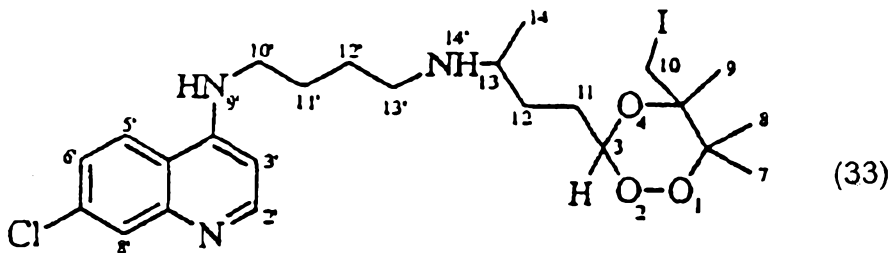












ANALYTICAL CHEMISTRY