

P 0 4 0 2 6 5 8

1 1 7 4 3

100021-3096F TF

exeket tartalmazó
VARIOLIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS ~~AZOK~~ DAGANATELLENES SZERKÉNT VALÓ

~~ALKALMAZÁSUK~~

gyógyszeri készítmények

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K i v o n a t

A találmány tárgyát ~~az~~ (5) általános képletű vegyületek képezik, ahol a képletben az X_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 és R_{12} szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül a következők közül választott: H, OH, OR', SH, SR', SOR', SO_2R' , NO_2 , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, $NHCOR'$, $NHSO_2R'$, CN, halogén, =O, $C(=O)H$, $C(=O)R'$, CO_2H , CO_2R' , karboxialkil-, 1-12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil-, 2-12 szénatomos alkinil-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aril-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aralkil- és szubsztituált vagy szubsztituálatlan heteroaromás csoport;

ahol az R' csoportok jelentései egymástól függetlenül a következők közül választottak: H, OH, SH, NO_2 , NH_2 , CN, halogén, =O, $C(=O)H$, $C(=O)CH_3$, CO_2H , CO_2CH_3 , 1-12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil-, 2-12 szénatomos alkinil-, aril-, aralkil- és heteroaromás csoport;

ahol az R_1 és R_2 , R_2 és R_3 , R_3 és R_{12} , R_{12} és R_6 vagy R_6 és R_7 szubsztituens párok összekapcsolódva egy karbociklusos vagy heterociklusos gyűrűrendszert képezhetnek.

A találmány tárgyát képezik továbbá a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és a vegyületek alkalmazása rákos megbetegedések kezelésére használható gyógyászati készítmények előállítására.

általános képlet (5)

alike

P 0 4 0 2 6 5 8

100021-3096F TF

1 1 3 6 5

A2

ezzel tartalmaz

VARIOLIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS AZOK DAGANATELLENES SZERKÉNT

~~VALÓ ALKALMAZÁSUK~~

gyógyszeri készítmények

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5 A jelen találmány tárgyát daganatellenes vegyületek, elsősorban variolin vegyületek – ide értve a variolin-B-t és deoxivariolin-B-t is – új daganatellenes analógjaira vonatkozik.

10 A variolinok a tengeri alkaloidák egy olyan osztályát képezik, amelyek a ritka és nehezen elérhető, Antarktiszon élő *Kirkpatrickia variolosa* szivacsból izolálhatók, amelyek tipikus példája az (1) képletű variolin-B. Az összes variolin tartalmaz kondenzált pirido[3'.2': 4.5]pirrolo[1.2-c]piridimin magot [lásd (2) képlet], amelynek C₅-pozíciójában vagy egy heterociklusos aromás gyűrű vagy egy észtercsoport kapcsolódik, mint ahogy az az (1) variolin-B, (3) képletű variolin-D és (4) képletű deoxivariolin-B vegyületben látható.

15 A variolinokról ismert, hogy daganatellenes aktivitással és egyéb hasznos tulajdonságokkal rendelkeznek. Ezeknek a vegyületeknek és egyéb hasonlóknak a teljes szerkezetét a következő helyeken írták le: N. B. Perry és társai, *Tetrahedron* 1994, 50, 3987-3992 és G. Trimurtulu és társai, *Tetrahedron* 1994, 50, 3993-4000.

20 A 2-aminopirimidin-alkaloidákhoz tartozó variolinok és meridianinok szintézisét taglalja a *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 4777-4780 irodalmi helyen található cikk. M. Alvarez és társai írták le a deoxivariolin-B előállítását 7-azaindolból kiindulva (*Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 315-317). A *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 311 -313. irodalmi helyen található cikkben tanulmányozzák a variolinok totálszintézisének a lehetőségeit. A variolinok első totálszintézisét R. J. Anderson és társai írták le (*Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8697-8699). Később P. Molina és társai (*Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1005-1007) szintén megadták a variolin-B szintézisét, amelyben egymást követően aza-Wittig/karbodiimid ciklizálást alkalmaztak.

25 A 2002. január 17-én publikált WO 02 04447 számú szabadalmi iratban írják le az (1) képletű variolin-B és a (4) képletű deoxivariolin-B előállítását egyszerű egygyűrűs heteroaromás kiindulási anyagokból kiindulva, egyben új variolin-származékokat is rendelkezésre bocsátva.

A 2002. február 14-én publikált WO 02 12240 számú szabadalmi irat variolin-B-származékokra vonatkozik.

30 A jelen találmány tárgyát az (5) általános képletű vegyületek képezik, amelyek tartalmazzák a variolin vegyületek kondenzált pirido-pirrolo-pirimidin gyűrűrendszerét, ahol a képletben az X₂, R₁, R₂, R₃, R₆, R₇ és R₁₂ szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül a következők közül választott: H, OH, OR', SH, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NH₂, NHR', N(R')₂, NHCOR', NH₂SO₂R', CN, halogén, =O, C(=O)H, C(=O)R', CO₂H, CO₂R', karboxialkil-, 1-12

szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil-, 2-12 szénatomos alkinil-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aril-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aralkil- és szubsztituált vagy szubsztituálatlan heteroaromás csoport;

5 ahol az R' csoportok jelentései egymástól függetlenül a következők közül választottak: H, OH, SH, NO₂, NH₂, CN, halogén, =O, C(=O)H, C(=O)CH₃, CO₂H, CO₂CH₃, 1-12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil-, 2-12 szénatomos alkinil-, aril-, aralkil- és heteroaromás csoport;

ahol az R₁ és R₂, R₂ és R₃, R₃ és R₁₂, R₁₂ és R₆ vagy R₆ és R₇ szubsztituens párok összekapcsolódva egy karbociklusos vagy heterociklusos gyűrűrendszert képezhetnek.

10 A találmány tárgyát képezik továbbá az (5a) általános képletű vegyületek, ahol a képletben az X₁, X₂, R₁, R₂, R₃, R₆ és R₇ szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül a következők közül választott: H, OH, OR', SH, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NH₂, NHR', N(R')₂, NHCOR', NHSO₂R', CN, halogén, =O, C(=O)H, C(=O)R', CO₂H, CO₂R', karboxialkil-, 1-12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil-, 2-12 szénatomos alkinil-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aril-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aralkil- és szubsztituált vagy szubsztituálatlan
15 heteroaromás csoport;

ahol az R' csoportok jelentései egymástól függetlenül a következők közül választottak: H, OH, SH, NO₂, NH₂, CN, halogén, =O, C(=O)H, C(=O)CH₃, CO₂H, CO₂CH₃, 1-12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil-, 2-12 szénatomos alkinil-, aril-, aralkil- és heteroaromás csoport;

20 ahol az R₁ és R₂, R₄ és R₅, R₆ és R₇ szubsztituens párok összekapcsolódva egy karbociklusos vagy heterociklusos gyűrűrendszert képezhetnek.

A megfelelő halogén szubsztituensek közé tartozik a fluor-, klór-, bróm- és jódatom.

25 Az alkilcsoportok előnyösen 1 - kb. 12 szénatomosak, még előnyösebben 1 - kb. 8 szénatomosak még előnyösebben 1 - kb. 6 szénatomosak, és legelőnyösebben 1, 2, 3 vagy 4 szénatomosak. A metil-, etil- és propilcsoport – ide értve az izopropilcsoportot is – különösen előnyös alkilcsoportok a találmány szerinti vegyületekben. A leírásban – amennyiben nincs másképpen jelezve – az alkil kifejezés vonatkozik mind a gyűrűs, mind a nem gyűrűs csoportokra, habár a gyűrűs csoportok legalább három gyűrűalkotó szénatomot tartalmaznak.

30 A találmány szerinti vegyületekben lévő előnyös alkenil- és alkinilcsoportok egy vagy több telítetlen kapcsolódást tartalmaznak, és 2 - kb. 12 szénatomot, előnyösebben 2 - kb. 8 szénatomot, még előnyösebben 2 - kb. 6 szénatomot, még ennél is előnyösebben 2, 3 vagy 4 szénatomot tartalmaznak.

A leírásban az alkenil és alkinil kifejezések mind a gyűrűs, mind a nem gyűrűs csoportokra vonatkoznak, habár az egyenes vagy elágazó láncú nem gyűrűs csoportok általában előnyösebbek.

5 A jelen találmány szerinti vegyületekben jelenlévő előnyös alkoxicsoporthok egy vagy több oxigénkapcsolódást tartalmaznak és 1 - kb. 12 szénatomot, előnyösen 1 - kb. 8 szénatomot, még előnyösebben 1 - kb. 6 szénatomot és legelőnyösebben 1, 2, 3 vagy 4 szénatomot tartalmaznak.

10 A jelen találmány szerinti vegyületekben lévő előnyös alkiltiocsoportok egy vagy több tioéterkapcsolódást, és 1 - kb. 12 szénatomot, még előnyösebben 1 - kb. 8 szénatomot, és még ennél is előnyösebben 1 - kb. 6 szénatomot tartalmaznak. Különösen előnyösek az 1, 2, 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkiltiocsoportok.

A jelen találmány szerinti vegyületekben található előnyös alkilszulfonil-csoportok egy vagy több szulfoxidcsoportot (SO), és 1 - kb. 12 szénatomot, még előnyösebben 1 - kb. 8 szénatomot, és még ennél is előnyösebben 1 - kb. 6 szénatomot tartalmaznak. Különösen előnyösek az 1, 2, 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkilszulfonil-csoportok.

15 A jelen találmány szerinti vegyületekben jelenlévő előnyös alkilszulfonil-csoportok egy vagy több szulfonilcsoportot (SO₂), és 1 - kb. 12 szénatomot, még előnyösebben 1 - kb. 8 szénatomot, és még ennél is előnyösebben 1 - kb. 6 szénatomot tartalmaznak. Különösen előnyösek az 1, 2, 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkilszulfonil-csoportok.

20 Az előnyös aminoalkil-csoportok közé azok a csoportok tartoznak, amelyek egy vagy több primer, szekunder és/vagy tercier amincsoportot és 1 - kb. 12 szénatomot, még előnyösebben 1 - kb. 8 szénatomot, még ennél is előnyösebben 1 - kb. 6 szénatomot, ennél is előnyösebben 1, 2, 3 vagy 4 szénatomot tartalmaznak. A szekunder és tercier amincsoportok általában előnyösebbek, mint a primer amincsoportok.

25 A megfelelő karboxialkil-csoportok közé tartoznak a mono- és dikarboxil-szubsztituált alkilcsoportok. Ezek a karboxicsoporthok általában COOR' formájúak, ahol R' elsősorban hidrogénatom vagy alkilcsoport, előnyösen hidrogénatom vagy metilcsoport.

30 A megfelelő heterociklusos vegyületek közé tartoznak a heteroaromás és a heteroaliciklusos vegyületek. A találmány szerinti vegyületekben a megfelelő heteroaromás csoportok egy, kettő vagy három heterotomot tartalmaznak az N, O vagy S atomok közül választva, és felölelik a következő csoportokat például: kumarinil- (ideértve a 8-kumarinil-csoportot), kinolinil- (ideértve a 8-kinolinil-csoportot), piridil-, pirazinil-, pirimidil-, furil-, pirrolil-, tienil-, tiazolil-, oxazolil-, imidazolil-, indolil-, benzofuranil- és benzotiazol-csoport. A találmány szerinti vegyületekben a megfelelő heteroaliciklusos csoportok egy, kettő vagy három

heteroatomot tartalmaznak az N, O vagy S atomok közül választva, és felölelik például a következőket: tetrahidrofuranil, tetrahidropiranyl-, piperidinil-, morfolino- és pirrolidinil-csoport.

A jelen találmány szerinti vegyületekben a megfelelő karbociklusos arilcsoport felöleli az egy vagy többgyűrűs vegyületeket, ide értve azokat a többgyűrűs vegyületeket, amelyek különálló és/vagy kondenzált arilcsoportokat tartalmaznak. A tipikus karbociklusos arilvegyületek 1-3 önálló vagy kondenzált gyűrűt és 6 - kb. 18 gyűrűalkotó szénatomot tartalmaznak. Az előnyös karbociklusos arilcsoportok specifikus példái közé tartoznak a következők: fenil- (ideértve a szubsztituált fenilcsoportot, mint a 2-szubsztituált-fenil-, 3-szubsztituált-fenil-, 4-szubsztituált-fenil-, 2,3-szubsztituált-fenil-, 2,4-szubsztituált-fenil-, 2,5-szubsztituált-fenil-, 2,6-szubsztituált-fenil-, 3,4-szubsztituált-fenil-, 3,5-szubsztituált-fenil-, 3,6-szubsztituált-fenil-, 2,3,4-szubsztituált-, 2,3,5-szubsztituált-, 2,3,6-szubsztituált-, 2,4,5-szubsztituált-, 2,4,6-szubsztituált-, és 3,4,5-szubsztituált-fenil-csoportot), továbbá ideértve azokat, ahol az egy vagy több a fenilszubsztituens például a következők közül választott: halogénatom, ciano-, nitro-, alkanoil-, szulfinil-, szulfonilcsoport és hasonló; további előnyös karbociklusos arilcsoport a naftil- (ideértve az 1-naftil- és a 2-naftil-csoportot), bifenil-, fenantril- és antracilcsoport.

A jelen találmány szerinti vegyületekben említett szubsztituált R' csoportok olyan speciális csoportokra vonatkoznak, amelyek egy vagy több elérhető pozícióban egy vagy több megfelelő csoportot hordoznak például a következők közül választva: halogénatom, mint fluor-, klór-, bróm- és jódatom; ciano-; hidroxil-; nitro-; azido-; alkanoilcsoport, mint 1-6 szénatomos alkanoilcsoport, mint acilcsoport és hasonló; karboxamido-; alkilcsoportok, ideértve az 1 - kb. 12 szénatomos vagy 1 - kb. 6 szénatomos, még előnyösebben 1-3 szénatomos csoportokat; alkenil- és alkinilcsoportok, ideértve az egy vagy több telítetlen kapcsolódást és 2 - kb. 12 szénatomot vagy 2 - kb. 6 szénatomot tartalmazó csoportokat; alkoxics csoport, amelyek egy vagy több oxigénkapcsolódást, és 1 - kb. 12 szénatomot vagy 1 - kb. 6 szénatomot tartalmaznak, ariloxics csoport, mint fenoxics csoport; alkiltiocsoportok, ideértve azokat a csoportokat, amelyek egy vagy több tioéter-kapcsolódást és 1 - kb. 12 szénatomot vagy 1- kb. 6 szénatomot tartalmaznak; alkilszulfinilcsoportok, ideértve azokat a csoportokat, amelyek egy vagy több szulfinilkapcsolódást és 1 - kb. 12 szénatomot vagy 1 - kb. 6 szénatomot tartalmaznak; alkilszulfonilcsoportok, ideértve azokat a csoportokat, amelyek egy vagy több szulfonilkapcsolódást és egy vagy több 1 - kb. 12 szénatomot vagy 1 - kb. 6 szénatomot tartalmaznak; aminoalkil-csoportok, mint például olyan csoportok, amelyek egy vagy több N-

atomot és 1 - kb. 12 szénatomot vagy 1 - kb. 6 szénatomot tartalmaznak; karbociklusos arilcsoportok, amelyek 6 vagy több szénatomot tartalmaznak, előnyösen fenilcsoport (például R lehet egy szubsztituált vagy szubsztituálatlan bifenilcsoport); és aralkilcsoport, mint például benzilcsoport.

- 5 Előnyösen a jelen találmány szerinti oltalmi körből kizárjuk az ismert variolin-A, variolin-B, variolin-D, N(3')-metil-tetrahidrovariolin-B és deoxivariolin-B-vegyületeket.

A jelen találmány szerinti vegyületeket szintetikus úton állíthatjuk elő a WO 02 04447 számú szabadalmi iratban leírt módszerrel, amelyben a variolinváz magját egyszerű monoheteroaromás kiindulási anyagokból állítjuk elő az 1. reakcióvázlatban ismertett retroszintézis alapján.

A (6) és (7) képletű kiindulási heteroaromás vegyületeknek megfelelően a módszer könnyen bővíthető olyan irányba, hogy az itt bemutatott variolinanalógok széles választékát állíthassuk elő.

A WO 02 12240 szintén eligazítást ad a variolin vegyületek előállítására nézve.

- 15 Így a jelen találmány további tárgya egy szintézisút a találmány szerinti vegyületek előállítására.

A találmány szerinti vegyületek daganatellenes aktivitása kiterjed a következőkre: leukémia, tüdőrák, vastagbélrák, veserák, méhnyakrák, prosztaták, petefészekrák, hasnyálmirigyrák, endoteliális rák, tüdőrák, szarkóma és melanóma.

- 20 Ennélfogva a jelen találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás rákbetegségben szenvedő emlős – elsősorban ember – kezelésére oly módon, hogy az egyénnek találmány szerinti vegyület vagy azt tartalmazó gyógyászati készítmény gyógyászati hatását adagoljuk.

- A jelen találmánynak egy további különösen előnyös megvalósítási módját jelentik azok a daganatellenes szerként alkalmazható gyógyászati készítmények, amelyek egy vagy több találmány szerinti vegyületet tartalmaznak aktív alkotóként; a találmány vonatkozik továbbá a készítmények előállítására is.

- 25 A gyógyászati készítmények példái közé tartoznak a szilárd formák (tabletták, pilulák, kapszulák, granulátumok) vagy a folyékony formák (oldatok, szuszpenziók vagy emulziók), melyek megfelelő összetétellel rendelkeznek és orális, topikális vagy parenterális alkalmazásra alkalmasak.

30 A találmány szerinti vegyületeket vagy készítményeket bármely szokásos módszerrel adagolhatjuk, így például intravénás infúzióval, orális, intraperitoneális és intravénás készítmények segítségével.

A jelen találmány előnyös megvalósítási módozatait az alábbiakban ismertetjük.

R_1 jelentése előnyösen hidrogénatom, alkilcsoport vagy halogénatom; még előnyösebben hidrogénatom, metilcsoport vagy klóratom. Alternatív módon R_1 az R_2 csoporttal együtt előnyösen egy kondenzált gyűrűt alkot, még előnyösebben kondenzált aromás gyűrűt és legelőnyösebben egy kondenzált benzolgyűrűt. Ezek a gyűrűk tartalmazhatnak szubsztituenst, például OR' , NR'_2 vagy halogénatom szubsztituenst. A szubsztituens még előnyösebben hidroxil-, alkoxi-, aminocsoport vagy halogénatom; legelőnyösebben hidroxil-, metoxi-, aminocsoport, fluor- vagy klóratom.

R_2 jelentése előnyösen hidrogénatom vagy halogénatom, még előnyösebben hidrogén vagy halogénatom, még előnyösebben hidrogén-, fluor- vagy klóratom. Mint említettük, alternatív módon R_1 csoport az R_2 csoporttal együtt előnyösen egy kondenzált gyűrűt alkot.

R_3 jelentése előnyösen hidrogénatom, OR' , NR'_2 vagy halogénatom; még előnyösebben hidrogénatom; hidroxil-, alkoxi-, védett hidroxil-, amino-, védett aminocsoport vagy halogénatom; legelőnyösebben hidrogénatom; hidroxil-, metoxi, benziloxi, amino-, metoxibenilamino-csoport vagy klóratom.

Azt találtuk, hogy nagyobb aktivitás érhető el, amennyiben R_3 jelentése hidrogénatom, továbbá hidroxilcsoport, halogénatom (klóratom), metoxicssoport vagy aminocsoport.

R_4 jelentése előnyösen hidrogénatom.

R_5 jelentése előnyösen hidrogénatom.

R_6 jelentése előnyösen hidrogénatom.

R_7 jelentése előnyösen hidrogénatom.

R_{12} jelentése előnyösen alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport; még előnyösebben alkil-, fenilcsoport vagy 5- vagy 6 gyűrűatomot és 1 vagy 2 heteroatomot tartalmazó heteroaril-csoport; még előnyösebben izopropil-, fenil-, pirimidinil-, tiofenil- vagy piridinilcsoport. Az aril- vagy heteroaril-csoportok lehetnek szubsztituálatlanok vagy előnyösen szubsztituenst tartalmaznak a következők közül választva: OR' , különösen alkoxicssoport mint metoxicssoport, vagy nitro, és amennyiben jelentése pirimidinilcsoport, akkor az tartalmazhatja a fent megadott X_1 szubsztituenst.

Azt találtuk, hogy nagyobb aktivitást kapunk, amennyiben R_{12} jelentése 4-pirimidinil-csoport, lásd az (5a) képletet.

X_1 jelentése előnyösen hidrogénatom, alkil-, OR' , NR'_2 , SR' , SOR' , SO_2R' , karboxialkil- vagy aralkilcsoport; még előnyösebben hidrogénatom; alkil-, hidroxil-, alkoxi-, ariloxi, amino-, védett amino-, tioalkil-, alkilszulfinil-, alkilszulfonil - vagy dikarboxialkil-csoport;

legelőnyösebben hidrogénatom; metil-, hidroxil-, metoxi-, etoxi-, benziloxi-, fenoxi-, amino-, metoxibenzilamino-, tiometil-, metilszulfonil-, metilszulfonil- vagy dimetilkarboxietil-csoport

Azt találtuk, hogy amennyiben X_1 jelentése SR' , SOR' , SO_2R' , akkor a méhnyakrákra nézve nagyobb szelektivitást kapunk. Hela sejtvonallal végzett vizsgálat során az aktivitás 2 vagy 3 nagyságrenddel növekedett. Különösen előnyös X_1 jelentésében az Salkil-, SOalkil- vagy SO_2 alkil-csoport, ahol az alkilcsoport általában metilcsoport.

X_2 jelentése előnyösen NR'_2 vagy SR' csoport; még előnyösebben NH_2 vagy tioalkilcsoport; legelőnyösebben NH_2 vagy tiometilcsoport.

A fentiekből következőleg azok az (5) általános képletű találmány szerinti vegyületek az előnyösek, amelyekben egy vagy több, előnyösen az összes szubsztituens megegyezik a fenti előnyös, még előnyösebb és legelőnyösebb meghatározásokban megadottakkal.

Különösen előnyös megvalósítását képezik a találmány szerinti vegyületeknek a (10), (11) és (29) képletű variolin-típusú vegyületek – a képletekben az X_1 és X_2 szubsztituenscsoportok jelentése egymástól függetlenül a következők közül választott: H, OH, OR' , SH, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, $NHCOR'$, $NHSO_2R'$, CN, halogénatom, =O, $C(=O)H$, $C(=O)R'$, CO_2H , CO_2R' , karboxialkil-, 1-12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil-, 2-12 szénatomos alkinil-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aril-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aralkil- és szubsztituált vagy szubsztituálatlan heteroaromás csoport; de a legelőnyösebbek a következők: NH_2 , SMe, SMe, vagy SO_2Me ;

R_8 jelentése a következők közül választott: H, OH, OR' , SH, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, $NHCOR'$, $NHSO_2R'$, CN, halogénatom, =O, $C(=O)H$, $C(=O)R'$, CO_2H , CO_2R' , 1-12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil-, 2-12 szénatomos alkinil-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aril-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aralkil- és szubsztituált vagy szubsztituálatlan heteroaromás csoport; de a legelőnyösebbek a következők: hidrogénatom, metilcsoport vagy klóratom;

R_9 jelentése a következők közül választott: H, OH, OR' , SH, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, $NHCOR'$, $NHSO_2R'$, CN, halogénatom, =O, $C(=O)H$, $C(=O)R'$, CO_2H , CO_2R' , 1-12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil-, 2-12 szénatomos alkinil-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aril-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aralkil- és szubsztituált vagy szubsztituálatlan heteroaromás csoport; de a legelőnyösebbek a következők: hidrogénatom vagy OMe;

R_{10} jelentése a következők közül választott: H, OH, OR' , SH, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, $NHCOR'$, $NHSO_2R'$, CN, halogénatom, =O, $C(=O)H$, $C(=O)R'$, CO_2H , CO_2R' , 1-

12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil-, 2-12 szénatomos alkinil-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aril-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aralkil- és szubsztituált vagy szubsztituálatlan heteroaromás csoport; de a legelőnyösebbek a következők: H, OH, Cl, F, NH₂ vagy OMe;

5 R₁₁ jelentése a következők közül választott: H, OH, OR', SH, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NH₂, NHR', N(R')₂, NHCOR', NHSO₂R', CN, halogénatom, =O, C(=O)H, C(=O)R', CO₂H, CO₂R', 1-12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil-, 2-12 szénatomos alkinil-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aril-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aralkil- és szubsztituált vagy szubsztituálatlan heteroaromás csoport; de a legelőnyösebbek a következők: H, Cl vagy F;

10 R₁₂ jelentése a következők közül választott: H, OH, OR', SH, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NH₂, NHR', N(R')₂, NHCOR', NHSO₂R', CN, halogénatom, =O, C(=O)H, C(=O)R', CO₂H, CO₂R', 1-12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil-, 2-12 szénatomos alkinil-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aril-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aralkil- és szubsztituált vagy szubsztituálatlan heteroaromás csoport; és még előnyösebben alkil-, szubsztituált vagy

15 szubsztituálatlan aril-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan heteroaromás csoport; és még ennél is előnyösebben alkil-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan fenil-, vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan tiofenil-, piridinil- vagy pirimidinilcsoport, ahol az előnyös szubsztituensek közé tartoznak a következők: alkoxi- vagy nitrocsoport, különösen metoxi- vagy nitrocsoport, együtt az X₁ csoport meghatározásánál megengedettekkel;

20 az összes R' csoport jelentése egymástól függetlenül a következők közül választott: H, OH, SH, NO₂, NH₂, CN, halogénatom, =O, C(=O)H, C(=O)CH₃, CO₂H, CO₂CH₃, 1-12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil-, 2-12 szénatomos alkinil-, aril-, aralkil- és heteroaromás csoport.

A (10) általános képletű vegyületek bizonyos megvalósítási módok azok, amelyekben egy vagy több szubsztituens jelentése a következő:

25 X₁ a meghatározás szerinti, ideértve az előnyös, még előnyösebb és a legelőnyösebb változatokat;

X₂ a meghatározás szerinti, ideértve az előnyös, még előnyösebb és a legelőnyösebb változatokat;

R₈ jelentése az R₁-nél megadott, ideértve az előnyös, még előnyösebb és a legelőnyösebb változatokat;

30 R₁₀ jelentése az R₃-nál megadott, ideértve az előnyös, még előnyösebb és a legelőnyösebb változatokat;

R_{11} jelentése az R_2 -nél megadott, ideértve az előnyös, még előnyösebb és a legelőnyösebb változatokat.

A (11) általános képletű vegyületek bizonyos megvalósítási módozatai azok, amelyekben egy vagy több szubsztituens jelentése a következő:

5 X_1 a meghatározás szerinti, ideértve az előnyös, még előnyösebb és a legelőnyösebb változatokat;

X_2 a meghatározás szerinti, ideértve az előnyös, még előnyösebb és a legelőnyösebb változatokat;

10 R_9 jelentése az arilgyűrűnél megengedett szubsztituensek egyike, mint például hidrogénatom vagy alkoxicsoport, előnyösen hidrogénatom vagy metoxicsoport.

A (29) általános képletű vegyületek bizonyos megvalósítási módozatai azok, amelyekben egy vagy több szubsztituens jelentése a következő:

X_2 jelentése a megadott;

15 R_{12} jelentése pirimidinilcsoporthoz eltérő, és előnyösen alkil-, aril- vagy pirimidiniltől eltérő heteroarilcsoport; még előnyösebben alkil-, fenil- vagy olyan heteroarilcsoport, amely 5 vagy 6 gyűrűatomot és 1 vagy 2 heteroatomot tartalmaz; legelőnyösebben izopropil-, fenil-, tiofenil- vagy piridinilcsoport. Az aril- vagy heteroarilcsoportok lehetnek szubsztituálatlanok vagy előnyösen tartalmazhatnak szubsztituens az OR' jelentésénél megadottak közül – különösen alkoxicsoport, mint metoxicsoport – vagy nitrocsoport.

20 A (10), (11) és (29) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a WO 02 04447 és WO 02 12240 számú szabadalmi iratokban leírt módszerek módosított változataival.

25 A találmány szerinti vegyületek előállítására szolgáló számos eljárást ismertetünk a következő reakcióvázlatokban, ahol megadjuk a tipikus szubsztituenscsoportokat. Ezek a tipikus szubsztituensek nem korlátozó jellegűek a találmányra nézve, és az eljárásokat általánosabb értelemben kell értelmezni, anélkül, hogy különös jelentőséget tulajdonítanánk a jelölések által meghatározott konkrét jelentéseknek.

Ezen vegyületek közül számos hatásos daganatellenes vegyületet elő is állítottunk, és meggyőződésünk szerint sok egyéb vegyület állítható elő a jelen kitanítás alapján.

30 A (11) általános képletű vegyületek előállítását arra az esetre mutatjuk be, amikor R_9 jelentése H vagy OMe (lásd 2. reakcióvázlat).

A (10) általános képletű vegyületek előállítását arra az esetre mutatjuk be, amikor R_8 jelentése metilcsoport és R_{10} és R_{11} jelentése H (lásd 3. reakcióvázlat).

A (10) általános képletű vegyületek előállítását arra az esetre is bemutatjuk, amikor R_8 jelentése H vagy Cl, R_{10} jelentése H és R_{11} jelentése F vagy Cl (lásd 4. reakcióvázlat).

A (10) általános képletű vegyületek előállítását arra az esetre is bemutatjuk, amikor R_8 , R_{10} és R_{11} jelentése H (lásd 5. reakcióvázlat).

5 A kulcs intermediert [(8b) képletű vegyület, 17. példa; 18. vegyület a WO 02 04447 számú szabadalmi iratban] ismert módszerrel állítható elő, amelyben a (7b) képletű 2-klórnikotinoil-kloridot és a (13) képletű jódpirimidint kell $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on reagáltatni (lásd 5. reakcióvázlat).

Amikor megpróbáltuk nagyobb méretben végrehajtani ezt a reakciót, az adagolás idejét növelni kellett, hogy $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatt tudjuk tartani a reakcióelegy belsejét. Ez a hosszabb reakcióidő

10 mellékreakciókat okozott és csökkentette a kitermelést.

A (8b) képletű vegyület extrém módon alacsony hőmérsékleten történő kialakításának elkerülésére egy új utat fejlesztettünk ki a (8b) képletű vegyület előállítására. Eszerint a (7b) képletű vegyületet a megfelelő (30) képletű Weinreb-féle amiddá alakítjuk, amit (13) képletű magnézium-származékkal $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on reagáltatva kapjuk a (31) képletű ketont. A (30) képletű

15 vegyületnek (8b) képletű vegyületté történő átalakítását kétféle úton végezhetjük: a) a (13) képletű magnézium-származékkal $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, vagy b) a (13) képletű vegyület lítium-származékával Barbier-féle körülmények között $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on. Mindkét módszernél a reakció egyszerűen

valósítható meg nagyobb méretben és az eredeti eljárásnál jobb kitermeléseket kapunk.

Ezen felismerésre alapozva a jelen találmány szolgáltat egy eljárást is a (8z) általános

20 képletű variolin-intermediert előállítására — ahol a képletben n hal jelentése halogénatom és az egyéb szubsztituensek jelentése a fentiekben megadott —, oly módon, hogy egy (31z) általános képletű vegyületet — ahol a képletben a szubsztituensek jelentése a fentiekben megadott — egy (13z) általános képletű vegyülettel — a képletben a szubsztituensek jelentése a fentiekben megadott — reagáltatunk.

25 Ebben a reakcióban X_1 és X_2 jelentése azonos vagy eltérő és mindkettő előnyösen -SMe; hal jelentése általában Cl, R' jelentése tipikusan H vagy Ac, és az egyéb szubsztituensek jelentése általában H, illetve a találmány szerinti előnyös vegyületeknél megadott.

A (31z) általános képletű vegyületek megfelelő előállítási módszerében egy (30z) általános képletű vegyületet — ahol a szubsztituensek jelentése a fentiekben megadott — egy (13z) általános

30 képletű vegyülettel reagáltatunk. A (30z) általános képletű vegyület reakciójában alkalmazott (13z) általános képletű vegyület ugyanaz vagy eltérő mint a (31z) általános képletű vegyület előállításánál alkalmazott.

A (10) általános képletű vegyületek előállítását bemutatjuk arra az esetre is, amikor R_8 és R_{11} jelentése H és R_{10} jelentése OBn (lásd 7. reakcióvázlat).

A (29) általános képletű vegyületek előállítását arra az esetre mutatjuk be, amikor R_{12} jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan alkilcsoport vagy szubsztituált vagy

5 szubsztituálatlan heteroaromás csoport (lásd 8. reakcióvázlat).

A fentiek alapján számos egyszerű heteroaromás molekula alakítható át intermediér vegyületté és potenciálisan daganatellenes hatású származékká.

10 A (10) és (11) általános képletű vegyületek esetében számos egyszerű funkciós csoport átalakítási módszer teszi lehetővé azt, hogy további származékok széles választékát állítsuk elő, amelyekben X_1 , X_2 és R_{10} jelentése eltérő (lásd 9.-13. reakcióvázlatok).

A jelen találmány szerinti vegyületek biológiai aktivitására vonatkozó példákat a leírás végén található I. táblázatban adjuk meg.

15 A jelen szabadalmi bejelentés egy nagy-britanniai szabadalmi bejelentés elsőbbségét igényli, így egyértelműen úgy tekintjük, hogy a nagy-britanniai szabadalmi bejelentés azon részei, amelyeket nem szerepeltetjük a jelen leírásban, szintén a bejelentés tárgyát képezik.

Az alábbiakban megadjuk a kísérleti előállítási eljárásokat és a vegyületek fizikai-kémiai jellemzőit.

Általános kísérleti leírás

20 Amennyiben másképp nem jelezzük, az összes reakciót argon atmoszféra alatt végezzük előszárított üvegedényben. Megjegyezzük továbbá, hogy egy vegyület zárójelben megadott képletszámából képezzük a vegyület sorszámát, és a vegyületre értelemszerűen mindkettővel hivatkozhatunk.

1. példa: 13. vegyület [lásd: 14. reakcióvázlatban szereplő (13) képlet]

25 elő (*Tetrahedron* **1989**, 45, 993).

2. példa: 14a vegyület [lásd: (14a) képlet]

A) módszer

30 4-Jód-2-metiltiopirimidin (13. vegyület, 5,13 g, 20,3 mmol) tetrahidrofuránban (75 ml) készült oldatát -100 °C-on n-butillítiummal (8,1 ml, 20,3 mmol, hexánban készült 2,5 M oldat) kezeljük. A reakciókeveréket -100 °C-on 45 percen át keverjük, majd 2-klór-3-kinolinkarboxaldehid (12a vegyület, 3,0 g, 15,7 mmol) tetrahidrofuránban (60 ml) készült oldatával kezeljük -100 °C-on 2,5 órán át. A reakciót telített vizes ammónium-klorid-oldat adagolásával lefojtjuk, az elegyet 23 °C-ra melegítjük, majd

megoszlási egyensúlyba visszük etil-acetát és telített vizes ammónium-klorid-oldat között. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítva (hexán:etil-acetát, 4:1 - 1:1) kapjuk a 14a vegyületet sárga szilárd anyag formájában (4,0 g, 81%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,24 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H, OH), 2,58 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 172,4, 169,5, 157,9, 149,4, 147,0, 138,0, 133,9, 130,9, 127,9, 127,9, 127,4, 127,2, 113,5, 71,7, 14,2.

10 MS (ESI) m/z : 318 ($\text{M}+1$) $^+$.

R_f : 0,12 (hexán:etil-acetát, 4:1).

B) módszer

4-Jód-2-metiltiopirimidin (13. vegyület, 5,1 g, 20,3 mmol) toluolban (40 ml) készült oldatát 0 °C-on i-PrMgCl-dal (10 ml, 20,0 mmol, tetrahydrofuranban készült 2 M oldat) 1 órán át kezeljük, majd kanül segítségével 2-klór-3-kinolinkarboxaldehid (12a vegyület, 3,0 g, 15,7 mmol) toluolban (150 ml) készült oldatához adagoljuk 0 °C-on. A reakciókeveréket 0 °C-on 16 órán át keverjük, telített vizes ammónium-klorid-oldattal lefojtjuk, az elegyet 23 °C-ra melegítjük és megoszlási egyensúlyba visszük ammónium-klorid telített vizes oldata és etil-acetát között. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítva (hexán:etil-acetát, 4:1 - 1:1) kapjuk a 14a vegyületet sárga szilárd anyag formájában (3,5 g, 70%).

3. példa: 14b vegyület [lásd: (14b) képlet]

4-Jód-2-metiltiopirimidin (13. vegyület, 3,4 g, 13,5 mmol) tetrahydrofuranban (60 ml) készült oldatát -100 °C-on n-butil-lítiummal (5,4 ml, 13,5 mmol, hexánban készült 2,5 M oldat) kezeljük és -100 °C-on 45 percen át keverjük. Ezt követően 2-klór-6-metoxi-3-kinolinkarboxaldehid (12b vegyület, 1,7 g, 7,9 mmol) tetrahydrofuranban (35 ml) készült oldatával kezeljük -100 °C-on és 2,5 órán át keverjük. A reakciót telített vizes ammónium-klorid-oldat adagolásával lefojtjuk, az elegyet 23 °C-ra melegítjük, majd megoszlási egyensúlyba visszük etil-acetát és telített vizes ammónium-klorid-oldat között. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítva (hexán:etil-acetát, 4:1 - 3:1) kapjuk a 14b vegyületet sárga szilárd anyag formájában (1,8 g, 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,42 (dd, $J = 5,1, 1,0$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 9,3, 2,7$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,20 (széles s, 1H), 5,09 (széles s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,53 (széles s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 172,7, 168,4, 158,6, 157,9, 146,6, 143,5, 136,8, 133,6, 129,7, 128,6, 123,9, 113,5, 105,3, 71,2, 55,8, 14,4.

MS (ESI) m/z : 370 ($M+23$) $^+$.

R_f: 0,37 (hexán:etil-acetát, 1:1).

4. példa: 15a vegyület [lásd: (15a) képlet]

A 14a vegyület (4,0 g, 12,6 mmol) PDC-vel (7,1 g, 18,9 mmol) CH_2Cl_2 -ban (50 ml) készült oldatát 23 °C-on 24 órán át keverjük. A reakciókeveréket celiten át szűrjük, bepároljuk és kromatográfiásan tisztítjuk (hexán:etil-acetát, 4:1), és így kapjuk a 15a vegyületet fehér szilárd anyag formájában (3,0 g, 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,85 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,88 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 192,7, 173,7, 159,7, 159,3, 148,3, 146,8, 140,6, 132,6, 131,2, 128,8, 128,6, 128,1, 126,1, 113,7, 14,3.

MS (ESI) m/z : 280 ($M-35$) $^+$.

R_f: 0,23 (hexán:etil-acetát, 4:1).

5. példa: 15b vegyület [lásd: (15b) képlet]

A 14b vegyület (1,8 g, 5,2 mmol) CH_2Cl_2 -ban (50 ml) készült oldatát PDC-vel (2,9 g, 7,8 mmol) kezeljük 23 °C-on 48 órán át. A reakciókeveréket Celiten szűrjük, betöményítjük és kromatografáljuk, és így kapjuk a 15b vegyületet fehér szilárd anyag formájában (1,5 g, 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,82 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 9,3, 2,9$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 193,0, 173,7, 159,6, 159,4, 158,9, 144,4, 144,2, 139,2, 131,3, 130,1, 127,3, 125,2, 113,7, 105,9, 55,9, 14,3.

MS (ESI) m/z : 368 ($M+23$) $^+$.

R_f: 0,26 (hexán:etil-acetát, 3:1).

6. példa: 16a vegyület [lásd: (16a) képlet]

4-Jód-2-metiltiopirimidin (13. vegyület, 0,50 g, 2,0 mmol) száraz toluolban (12 ml) készült oldatát 0 °C-on i-PrMgCl-dal (1,0 ml, tetrahydrofuranban készült 2 M oldat, 2 mmol) kezeljük 1 órán át. A kapott arilmagnézium-vegyületet kanül segítségével visszük a 15a vegyület (0,32 g, 1,0 mmol) száraz toluolban (30 ml) készült oldatába 0 °C-on, az elegyet 25 percen át keverjük, feleslegben alkalmazott acetyl-kloriddal (2,0 ml) kezeljük, majd egész éjen át 23 °C-on keverjük. A reakciókeveréket megoszlási egyensúlyba visszük etil-acetát és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítva (hexán:etil-acetát, 4:1 - 1:1) kapjuk a (16a) vegyületet sárga szilárd anyag formájában (150 mg, 15%).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,53 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,30 (s, 3H).

7. példa: 16b vegyület [lásd: (16b) képlet]

4-Jód-2-metiltiopirimidin (13. vegyület, 82,1 g, 8,3 mmol, 2,0 ekv.) tetrahydrofuranban (50 ml) készült oldatát -100 °C-on kezeljük n-butyl-lítiummal (3,3 ml, hexánban készült 2,5 M oldat, 8,3 mmol) és az elegyet -100 °C-on 45 percen át keverjük. Ezt követően a 15b vegyület (1,4 g, 4,1 mmol) tetrahydrofuranban (20 ml) készült oldatát adagoljuk óvatosan -78 °C-on egy kanül segítségével, miközben a hőmérsékletet -100 °C-on tartjuk. A reakciót lefojtjuk telített vizes ammónium-klorid-oldat adagolásával, a hőmérsékletet 23 °C-ra emeljük és az elegyet megoszlási egyensúlyba visszük etil-acetát és visszük telített vizes ammónium-klorid-oldat között. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott nyers anyagot kromatografálva (hexán:etil-acetát 4:1 - 2:1) kapjuk a 16b vegyületet fehér szilárd anyag formájában (1,48 g, 76%).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,47 (s, 6H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 172,1, 169,4, 158,7, 158,2, 147,5, 143,1, 138,1, 134,4, 129,7, 127,4, 124,2, 115,3, 105,7, 80,0, 55,9, 14,5.

MS (ESI) m/z: 494 (M+23)⁺.

R_f: 0,06 (hexán:etil-acetát, 4:1).

8. példa: 17a vegyület [lásd: (17a) képlet]

A 16a vegyület (680g, 1,40 mmol), trietilszilán (2,70 ml, 16,9 mmol) és trifluorecetsav (0,23 ml, 2,95 mmol) keverékét diklóretánban (3 ml) 32 órán át refluxáltatjuk egy lezárt csőben 80 °C-on. Hűtést követően a kapott vörös maradékot CH₂Cl₂-dal (50 ml) hígítjuk és telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal (50 ml) és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, majd kromatografáljuk CH₂Cl₂:etil-acetát 100:0 - 30:1); így kapjuk a 17a vegyületet narancssárga szilárd anyag formájában (226 mg, 41%).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,95 (s, 1H), 8,53 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 8,09-8,03 (m, 2H), 7,89 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,60 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 173,5, 161,0, 157,3, 156,3, 144,8, 143,1, 141,8, 141,0, 128,7, 128,4, 128,0, 126,3, 125,9, 120,0, 112,7, 108,4, 100,1, 15,1, 14,4.

MS (ESI) *m/z*: 392 (M+1)⁺.

R_f: 0,83 (CH₂Cl₂:MeOH, 96:4).

9. példa: 17b vegyület [lásd: (17b) képlet]

A 16b vegyület (113 mg, 0,24 mmol) és trifluorecetsav (37 µl, 0,48 mmol) 1,2-diklóretánban (0,5 ml) készült szuszpenzióját Et₃SiH-nal (0,3 ml, 1,9 mmol) 43 órán át kezeljük egy lezárt csőben 100 °C-on. A reakciókeverékét hűtjük, megoszlási egyensúlyba visszük CH₂Cl₂ telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldat között. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk.

A nyers maradékot kromatografálva (hexán:etil-acetát, 4:1 - 2:1) kapjuk a 17b sárga szilárd anyag formájában (34 mg, 34%).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,87 (s, 1H), 8,54 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J - 6,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

MS (APCI) *m/z*: 420 (M+1)⁺.

R_f: 0,27 (hexán:etil-acetát, 4:1).

10. példa: 18a vegyület [lásd: (18a) képlet]

A 17a vegyület (15,3 mg, 0,039 mmol) 1,4-dioxán (5 ml) és NH₄OH (8 ml, 32%) keverékében készült oldatát egy lezárt csőben 85 °C-on hevítjük 16 órán át. A reakciókeverékét bepárolva és kromatografálva (CH₂Cl₂:MeOH, 98:2) kapjuk a 18a vegyületet sárga szilárd anyag formájában (9,3 mg, 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,02 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,4\text{ Hz}$, 1H), 8,11 (d, $J = 8,5\text{ Hz}$, 1H), 8,02 (d, $J = 8,3\text{ Hz}$, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,59 (t, $J = 8,1\text{ Hz}$, 1H), 7,54 (d, $J = 6,8\text{ Hz}$, 1H), 7,35 (d, $J = 5,4\text{ Hz}$, 1H), 2,71 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 359 ($M+1$) $^+$.

5 R_f 0,64 (CH_2Cl_2 :MeOH, 6:1).

11. példa: 18b vegyület [lásd: (18b) képlet]

17b vegyület (21,0 mg, 0,05 mmol) 1,4-dioxán: NH_4OH -oldat (32%-os) 2:3 arányú keverékében (25 ml) készült oldatát 16 órán át melegítjük $90\text{ }^\circ\text{C}$ -on egy lezárt csőben. A reakciókeveréket bepárolva és kromatografálva (CH_2Cl_2 :MeOH, 98:2) kapjuk a 18b vegyületet sárga szilárd anyag formájában (10 mg, 52%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,80 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 5,3\text{ Hz}$, 1H), 7,91 (d, $J = 8,7\text{ Hz}$, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 5,3\text{ Hz}$, 1H), 7,27-7,25 (dd, $J = 8,7, 2,7\text{ Hz}$, 1H), 7,16 (d, $J = 3,0\text{ Hz}$, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 389 (M) $^+$.

15 12. példa: 19a vegyület [lásd: (19a) képlet]

A 17a vegyület (26,7 mg, 0,068 mmol) CH_2Cl_2 -ban (3 ml) készült oldatát $-30\text{ }^\circ\text{C}$ -on kezeljük mCPBA (12,5 mg, 0,051 mmol, 2,4 ekv., 77%) CH_2Cl_2 -ban (1 ml) készült oldat csepegtetésével, majd a keveréket 30 percen át $0\text{ }^\circ\text{C}$ -on tartjuk.

A reakciókeveréket $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ telített vizes oldatával kezeljük, majd telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal mossuk. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott nyers anyagot 1,4-dioxán: NH_4OH -oldat (32%-os) keverékében oldjuk, majd $80\text{ }^\circ\text{C}$ -on 16 órán át hevítjük egy lezárt csőben. A reakciókeveréket bepárolva és kromatográfiásan tisztítva (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 98:2 - 94:6) kapjuk a 19a vegyületet sárga szilárd anyag formájában (4,5 mg, 20%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,90 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 5,5\text{ Hz}$, 1H), 8,07 (d, $J = 8,6\text{ Hz}$, 1H), 8,00 (d, $J = 7,8\text{ Hz}$, 1H), 7,64 (t, $J = 7,2\text{ Hz}$, 1H), 7,52 (t, $J = 7,4\text{ Hz}$, 1H), 7,48 (d, $J = 6,7\text{ Hz}$, 1H), 7,40 (d, $J = 6,7\text{ Hz}$, 1H), 7,04 (d, $J = 5,5\text{ Hz}$, 1H).

MS (ESI) m/z : 328 ($M+1$).

R_f 0,79 (CH_2Cl_2 :MeOH, 6:1).

30 13. példa: 42. vegyület [lásd: (42) képlet]

A 19a képletű vegyületet (2,1 mg, 0,006 mmol) 1,4-dioxánban készült HCl-oldattal (0,5 ml, 3,8 M) kezeljük 23 °C-on 5 percen át. A reakciókeveréket bepárolva kapjuk a 42. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (2,5 mg, 100%).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 9,47 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6,9 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z: 328 (M)⁺.

14. példa: 19b vegyület [lásd: (19b) képlet]

A 17b vegyület (18,0 mg, 0,04 mmol) CH₂Cl₂-ban (5 ml) készült oldatát -30 °C-on kezeljük mCPBA (24,7 mg, 0,11 mmol, 77%) CH₂Cl₂-ban (3 ml) készült oldatával. A reakciókeveréket 30 percen át 0 °C-on tartjuk, majd Na₂S₂O₃ telített vizes oldatával kezeljük. A reakciókeveréket megoszlási egyensúlyba visszük CH₂Cl₂ és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítva (CH₂Cl₂:MeOH, 95:5) kapjuk a 19b vegyületet sárga szilárd anyag formájában (2,8 mg, 20%).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,81 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

15. példa: 20. vegyület [lásd: (20) képlet]

Két csepp DMF-t adagolunk oxalil-klorid (5,4 ml, 10,6 mmol) és 2-klór-6-metilnikotinsav (1,69 g, 9,8 mmol) CH₂Cl₂-ban (45 ml) készült szuszpenziójához. A keveréket 3 órán át 23 °C-on keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepárolva egy barna olajat kapunk (1,8 g, 97%), amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H).

16. példa: 21. vegyület [lásd: (21) képlet]

n-BuLi-ot (11,6 ml, hexánban készült 2,5 M oldat, 28,8 mmol) csepegtetünk 4-jód-2-metiltiopirimidin (13. vegyület, 7,16 g, 28,4 mmol) tetrahidrofuránban (60 ml) készült oldatához -100 °C-on. A fekete oldatot 15 percen át -100 °C-on keverjük. 2-Klór-6-metilnikotinoil-klorid (20. vegyület, 1,8 g, 9,47 mmol) tetrahidrofuránban (10 ml) készült oldatát adagoljuk egy kanül segítségével -100 °C-on. Az intenzív vörös színű keveréket 1 órán át -95 °C-on keverjük, majd óvatosan acetil-kloridot (3,4 ml, 47,3 mmol) adagolunk. A vörös keveréket 4 órán át 23 °C-on

keverjük, majd nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatát (100 ml) adagoljuk. A rétegeket elválasztjuk és a vizes réteget dietil-éterrel extraháljuk (3x150 ml). Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson töményítjük. A vörösszínű maradékot kromatografálva (hexán:etil-acetát, 1:5 - 1:1,5) kapjuk a 21. vegyületet (2,3 g, 54%) halványpiros szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,54 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,49 (s, 6H), 2,27 (s, 3H).

17. példa: 22. vegyület [lásd: (22) képlet]

A 21. vegyület (2,3 g, 5,1 mmol), Et_3SiH (6,6 ml, 41,1 mmol) és trifluorecetsav (0,83 ml, 10,7 mmol) keverékét diklóretánban (10 ml) refluxáltatjuk egy lezárt csőben 3 órán át. Hűtést követően a vörös színű keveréket szűrjük, dietil-éterrel mossuk és CH_2Cl_2 (300 ml) és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat (300 ml) keverékére öntjük. A barna színű keveréket 1 órán át 23°C -on keverjük, majd a rétegeket elválasztjuk. A vizes réteget CH_2Cl_2 -nal extraháljuk (3x200 ml), majd az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson töményítjük. Így kapjuk a 22. vegyületet (1,1 g, 61%) világossárga szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

18. példa: 24. vegyület [lásd: (24) képlet]

mCPBA (45 mg, 0,18 mmol, 77%) CH_2Cl_2 -ban (2 ml) készült oldatát először nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldathoz hűtés mellett (-30°C) 22. vegyület (29,5 mg, 0,083 mmol) CH_2Cl_2 -ban (4 ml) készült oldatát csepegtetjük. A sárga színű oldatot 15 percen át 0°C -on keverjük. Telített vizes $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -oldatot (5 ml) adagolunk, majd az elegyet telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal (5 ml) mossuk. Az egyesített szerves rétegeket CH_2Cl_2 -nal extraháljuk (3x10 ml). Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. A 23. intermediér vegyületet egy lezárható csőbe öntjük 1,4-dioxánnal (4 ml) együtt, és ammónium-oldatot (32%, 14 ml) adagolunk. A barna keveréket 14 órán át 85°C -on hevítjük. A kapott barna keveréket vákuumban bepároljuk és CH_2Cl_2 :MeOH keverékét (10:1, 11 ml) adagoljuk, majd az elegyet nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az oldószert csökkentett nyomáson töményítjük. A sárga szilárd anyagot flash kromatográfiásan tisztítjuk eluensként

CH₂Cl:MeOH eleggyel (2% - 5 %), és így kapjuk a 24. vegyületet (4 mg, 17 %, 2 lépés) sárga szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,50 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 7,46-7,73 (m, 2H), 7,29 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H). MS (ES) m/z: 292 (M+1)⁺.

5 19. példa: 44. vegyület [lásd: (44) képlet]

A 24. vegyületet (30 mg) 1,4-dioxánban készült HCl-oldatban (6 ml, 3,8 N) szuszpendáljuk 0 °C-on. A világosbarna keveréket 0 °C-on 15 percen át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. CH₂Cl₂-t (5 ml) adagolunk, majd az elegyet 1 percen át keverjük és ismételten bepároljuk. 1,4-Dioxánt (5 ml) adagolunk, és a világosbarna szilárd anyagot szűrjük és további 1,4-dioxánnal (3 ml) mossuk. Így 30 mg 44. vegyületet kapunk.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 8,84 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H).

20. példa: 43. vegyület [lásd: (43) képlet]

15 32%-os ammónia-oldatot (4 ml) adagolunk a 22. vegyület (11 mg, 0,031 mmol) 1,4-dioxánban (2 ml) készült oldatához. A barna keveréket 14 órán át 85 °C-on hevítjük egy lezárt csőben. A kapott sárga keveréket vákuumban bepároljuk, CH₂Cl₂-t (5 ml) adagolunk, majd az elegyet nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A sárga szilárd anyagot flash kromatográfiásan tisztítva (eluens: CH₂Cl₂:MeOH, 1% - 3%) kapjuk a 43. vegyületet (3 mg, 67 % BRSM) sárga szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,60 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,47 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

MS (ESI) m/z: 323 (M+1)⁺.

25 21. példa: 45. vegyület [lásd: (45) képlet]

4-Jód-2-metiltiopirimidin (13. vegyület, 0,76 g, 3,0 mmol) száraz tetrahidrofuránban (10 ml) készült oldatát -100 °C-on kezeljük n-BuLi-mal (1,2 ml, hexánban készült 2,5 M oldat, 3,0 mmol) és a kapott narancssárga oldatot

-100 °C-on 20 percen át keverjük. 2,5-Diklórnikotinoil-klorid (0,21 g, 1,0 mmol)

30 tetrahidrofuránban (5 ml) készült oldatát csepegtetjük az előzőekben előállított organolítium-származékot tartalmazó oldathoz, majd a reakciókeveréket 3 órán át keverjük -100 °C-on. Ezt követően a nyers reakcióelegyet telített vizes ammónium-klorid-oldattal (20 ml) lefojtjuk és etil-

acetáttal (3x20 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. A maradékot flash kromatografálva (etil-acetát:hexán, 50:50) kapjuk a megfelelő karbinolvegyületet (0,11 g, 26%).

A fenti karbinolvegyület (0,11 g, 0,26 mmol) tetrahydrofuranban (10 ml) készült oldatát NaH (16 mg, 0,4 mmol, 60%) tetrahydrofuranban (5 ml) készült szuszpenziójához adagoljuk. A kapott sötétvörös színű keveréket 23 °C-on 10 percen át keverjük. Acetil-kloridot (0,071 ml, 1,0 mmol) csepegtetünk, majd a kapott sárga iszapszerű anyagot 5 órán át 23 °C-on keverjük. Telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adagolunk, majd a vizes réteget CH₂Cl₂-nal extraháljuk (3x20 ml). Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. Így kapjuk a 45. vegyületet (0,11 g, 90%, össztermelés: 24%) barna színű olaj formájában, melyet további tisztítás nélkül használunk fel.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,30 (s, 3H), 2,40 (s, 6H), 7,28 (d, J= 5,3 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,3 Hz, 2H).

MS (ESI) *m/z*: 468 (M)⁺.

22. példa: 46. vegyület [lásd: (46) képlet]

4-Jód-2-metiltiopirimidin (13. vegyület, 2,3 g, 9,0 mmol) száraz tetrahydrofuranban (10 ml) készült oldatát -100 °C-on kezeljük n-BuLi-oldattal (3,6 ml, hexánban készült 2,5 M oldat, 9,1 mmol) és a kapott narancssárga oldatot 20 percen át keverjük. 2,6-Diklór-5-fluoronikotinoil-klorid (0,69 g, 3 mmol) tetrahydrofuranban (5 ml) készült oldatát csepegtetjük az előzőekben előállított organolitium-származékot oldathoz, majd a reakciókeveréket 3 órán át keverjük -100 °C-on. Ezt követően a nyers reakcióelegyet telített vizes ammónium-klorid-oldattal (20 ml) lefojtjuk és etil-acetáttal (3x20 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. A maradékot flash kromatografálással (etil-acetát:hexán, 50:50) kapjuk a megfelelő karbinolvegyületet (0,15 g, 11%).

A fenti karbinolvegyület (0,15 g, 0,3 mmol) tetrahydrofuranban (3 ml) készült oldatát NaH (20 mg, 0,5 mmol, 60%) tetrahydrofuranban (2 ml) készült szuszpenziójához adagoljuk. A kapott sötétvörös színű keveréket 23 °C-on 10 percen át keverjük. Acetil-kloridot (0,10 ml, 1,3 mmol) csepegtetünk, majd a kapott sárga iszapszerű anyagot 5 órán át 23 °C-on keverjük. Telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adagolunk, majd a vizes réteget CH₂Cl₂-nal extraháljuk (3x20 ml). Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. Így kapjuk a 46. vegyületet (0,13 g, 83%, össztermelés 9%) barna színű olaj formájában, melyet további tisztítás nélkül használunk fel.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2,31 (s, 3H), 2,42 (s, 6H), 7,27 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J_{\text{H-F}} = 8,6$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H).

MS (ESI) m/z : 486 (M) $^+$.

23. példa: 47. vegyület [lásd: (47) képlet]

- 5 A 45. vegyület (110 mg, 0,23 mmol) és trifluorecetsav (0,04 ml, 0,52 mmol) 1,2-diklóretán (2 ml) készült oldatát egy gumiszeptummal ellátott Young-csőbe visszük, amely trietilszilánt (0,33 ml, 2,08 mmol) tartalmaz. Erős argon áramlás mellett a szeptumot csavarmenetes teflonos kupakra cseréljük, majd a lezárt reakcióedényt 100 °C-on 48 órán át melegítjük. Hűtést követően az edényt kinyitjuk és a tartalmát CH_2Cl_2 -nal (10 ml) hígítjuk. Az oldatot telített vizes nátrium-
- 10 hidrogénkarbonát-oldattal (10 ml) semlegesítjük, majd a rétegeket elválasztjuk. A vizes réteget ismételten CH_2Cl_2 -nal extraháljuk, majd az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. A nyers anyag flash kromatográfiás tisztításával (etil-acetát:hexán, 33%) két olyan termék keverékét kapjuk, melyeknek R_f -értéke megegyező. A 47. vegyületet dietil-éter (15 ml) adagolásával, majd a kapott sárga szilárd anyag szűrésével (20 mg,
- 15 20%) kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2,68 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 7,31 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z : 374 (M+1) $^+$.

- 20 24. példa: 48. vegyület [lásd: (48) képlet]

- A 46. vegyület (200 mg, 0,42 mmol) és trifluorecetsav (64 μl , 0,82 mmol) 1,2-diklóretán (2 ml) készült oldatát egy gumiszeptummal ellátott Young-csőbe visszük, amely trietilszilánt (0,52 ml, 3,28 mmol) tartalmaz. Erős argon áramlás mellett a szeptumot csavarmenetes teflonos kupakra cseréljük, majd a lezárt reakcióedényt 140 °C-on 96 órán át melegítjük. Hűtést követően az edényt kinyitjuk és a tartalmát CH_2Cl_2 -nal (10 ml) hígítjuk. Az oldatot telített vizes nátrium-
- 25 hidrogénkarbonát-oldattal (10 ml) semlegesítjük, majd a rétegeket elválasztjuk. A vizes réteget ismételten CH_2Cl_2 -nal extraháljuk, majd az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. A nyers anyag flash kromatográfiás tisztításával (etil-acetát:hexán, 33%) két olyan termék keverékét kapjuk, melyeknek R_f -értéke megegyező. A 48.
- 30 vegyületet dietil-éter (15 ml) adagolásával, majd a kapott sárga szilárd anyag szűrésével (26 mg, 16%) kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2,67 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 7,25 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J_{\text{H-F}} = 8,8$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z : 392 ($\text{M}+1$) $^+$.

25. példa: 49. vegyület [lásd: (49) képlet]

- 5 A 47. vegyületet (20 mg, 0,054 mmol) kloroformban (5 ml) oldjuk, és az oldatot -30 °C-ra hűtjük. *m*-Klórperbenzoesav (19 mg, 0,11 mmol, 77%) CH_2Cl_2 -ban (5 ml) készült és előre lehűtött oldatát csepegtetjük, majd az elegyet 0 °C-on 15 percen át keverjük. Az oldatot 23 °C-ra melegítjük, telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal semlegesítjük, majd ismételt CH_2Cl_2 -nal extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és
- 10 töményítjük, és így kapjuk a sulfoxidot sárga szilárd anyag formájában, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel. A nyers oxidált anyagot *p*-metoxibenzilamin (1 ml) feleslegével melegítjük 85 °C-on 15 órán át. A reakciókeveréket flash kromatográfián tisztítjuk (etil-acetát:hexán, 50:50). A kapott terméket trifluor-metánszulfonsavval (0,5 ml) kezeljük 23 °C-on 3 órán át. A reakciókeveréket 0 °C-ra hűtjük, és egymást követően kezeljük MeOH-lal (1 ml) és
- 15 vizes NH_4OH -oldattal (1 ml, 32%).

A csapadékot szűrjük, MeOH-lal (5 ml) és dietil-éterrel (5 ml) mossuk és szárítjuk. Így kapjuk a 49. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (10 mg, 60%-os össztermelés).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,92 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

- 20 MS (ESI) m/z : 312 ($\text{M}+1$) $^+$.

26. példa: 50. vegyület [lásd: (50) képlet]

- A 48. vegyületet (26 mg, 0,066 mmol) kloroformban (5 ml) oldjuk, majd az elegyet -30 °C-ra hűtjük. *m*-Klórperbenzoesav (23 mg, 0,132 mmol) CH_2Cl_2 -ban (5 ml) készült és előre lehűtött (-30 °C) oldatát csepegtetjük az elegyhez keverés közben 0 °C-on 15 perc leforgása alatt. Az
- 25 oldatot 23 °C-ra melegítjük, telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal semlegesítjük és ismételt CH_2Cl_2 -nal extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. Így kapjuk a sulfoxid-vegyületet sárga szilárd anyag formájában, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel. A nyers oxidált anyagot *p*-metoxibenzilamin (1 ml) feleslegével melegítjük 85 °C-on 15 órán át. A reakciókeveréket flash kromatográfián
- 30 tisztítjuk (etil-acetát:hexán, 50:50). A kapott terméket trifluor-metánszulfonsavval (0,5 ml) kezeljük 23 °C-on 3 órán át. A reakciókeveréket 0 °C-ra hűtjük és egymást követően kezeljük MeOH-lal (1 ml) és vizes NH_4OH -oldattal (1 ml, 32%).

A kivált anyagot szűrjük, MeOH-lal (5 ml) és dietil-éterrel (5 ml) mossuk és szárítjuk. Így kapjuk az 50. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (3 mg, 14 %-os össztermelés 14%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,86 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J_{\text{H-F}}=9,3$ Hz, 1H).

5 MS (ESI) m/z : 329 (M) $^+$.

27. példa: 8b vegyület [lásd: (8b) képlet]

A) eljárás

i-Propilmagnézium-bromid-oldatot (5,0 ml, 10,0 mmol, tetrahydrofuranban készült 2,0 M oldat) csepegtetünk 4-jód-2-metiltiopirimidin (13. vegyület, 2,52 g, 10,0 mmol) toluolban (60 ml) készült oldatához 0 °C-on. A kapott barna oldatot 1 órán át 0 °C-on keverjük. Az oldatot a 31. vegyület (1,06 g, 4 mmol) toluolban (40 ml) készült oldatához csepegtetjük egy kanül segítségével 20 perc leforgása alatt. Az adagolás teljessé válását követően a reakciókeveréket további 15 percen át 0 °C-on keverjük, majd a reakciót acetyl-kloriddal (0,99 ml, 14,0 mmol) lefojtjuk. A jeges vizes fürdőt eltávolítjuk és a kapott barna iszapszerű anyagot 3 órán át 23 °C-on keverjük. Telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot (100 ml) adagolunk, majd a szerves réteget etil-acetáttal extraháljuk (3x50 ml). Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítve. A nyers maradékot flash kromatográfiásan tisztítva (etil-acetát:hexán, 50:50) kapjuk a 8b vegyületet (1,28 g, 74%) világos narancssárga habos szilárd anyag formájában. A terméket kis mennyiségű 32. vegyülettel együtt izoláljuk, amely melléktermékként képződik a reakcióban. Ezen vegyületek keverékét használjuk fel a következő lépésben.

8b vegyület:

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,48 (d, $J=5,1$ Hz, 2H), 8,36 (dd, $J=4,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J=7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=5,1$ Hz, 2H), 7,24 (dd, $J=7,8, 4,6$ Hz, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,28 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 456 ($\text{M}+23$) $^+$, 434 ($\text{M}+1$) $^+$.

32. képletű vegyület [lásd: (32) képlet]:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,47 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J=4,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J=7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J=7,8, 4,6$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

30 B) eljárás

n-BuLi-oldatot (9 ml, 22,6 mmol, hexánban készült 2,5 M oldat) előzetesen -78 °C-ra hűtünk, majd azt 31. vegyület (3 g, 11,3 mmol) és 4-jód-2-metiltiopirimidin (13. vegyület, 5,71 g,

22,6 mmol) tetrahidrofuranban (75 ml) készült oldatához csepegtetjük -78 °C-on. A sötétbarna színű keveréket 15 percen át -78 °C-on keverjük, majd óvatosan acetyl-kloridot (3,2 ml, 45,3 mmol) adagolunk. A kapott sötétzöld színű iszapot 23 °C-on 3,5 órán át keverjük, majd a reakciót telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldat (150 ml) adagolásával lefojtjuk, majd a elegyet dietil-éterrel (2x150 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket $MgSO_4$ fölött szűrjük, szárítjuk és töményítjük. A kapott vörös maradékot flash kromatográfiásan tisztítva (etil-acetát:hexán, 1:4 - 100:0) kapjuk a 8b vegyületet (3 g, 61%) világossárga szilárd anyag formájában.

28. példa: 9. vegyület [lásd: (9) képlet]

A 8b vegyület (1,6 g, 3,7 mmol), trifluorecetsav (0,6 ml, 7,74 mmol) és Et_3SiH (4,7 ml, 29,5 mmol) keverékét 1,2-diklóretánt (8 ml) tartalmazó Young-csőbe viszünk. A lezárt reakcióedényt 90 °C-on melegítjük 24 órán át. Hűtést követően az edényt kinyitjuk és annak tartalmát kloroformmal (100 ml) hígítjuk. Az oldatot telített vizes nátrium-klorid-oldattal semlegesítjük, majd a rétegeket elválasztjuk. A vizes réteget ismételt kloroformmal extraháljuk, majd az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. A sötétvörös színű maradékot dietil-éter (100 ml) adagolásával tisztítjuk, majd szűréssel világosvörös színű csapadék formájában kapjuk a 9. vegyületet (0,85 g, 68%).

^1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 8,64 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H), 8,60 (dd, $J = 4,6, 1,7$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,5, 4,6$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

29. példa Deoxivariolin [4. számú vegyület, lásd: (4) képlet]

mCPBA (98 mg, 0,39 mmol, 77%) CH_2Cl_2 -ban (4 ml) készült oldatát, amit felhasználás előtt nátrium-szulfát felett szárítunk, 9. képletű vegyület (61 mg, 0,18 mmol) diklór-metánban (5 ml) készült hűtött (-30 °C) oldatához csepegtetjük. A sárga színű oldatot 15 percen át 0 °C-on keverjük. Telített vizes $Na_2S_2O_3$ -oldatot (5 ml) adagolunk, majd a szerves réteg telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal (5 ml) mossuk. Az egyesített vizes rétegeket CH_2Cl_2 -nal extraháljuk (3x10 ml). Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. A 28. vegyületet 1,4-dioxánnal (4 ml) egy zárható csőbe visszük be, amibe 32%-os ammónia-oldatot (8 ml) adagolunk. A barnaszínű keveréket 14 órán át 85 °C-on melegítjük. A kapott sárga színű keveréket vákuumban bepároljuk és CH_2Cl_2 :MeOH (10:1, 11 ml) keverékét adagoljuk, a keveréket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott sárga szilárd anyagot flashkromatográfiásan tisztítjuk eluensként

CH₂Cl₂:MeOH-elegyet alkalmazva (2% - 5%), és így kapjuk a 4. számú deoxivariolint (14 mg, 29 %, két lépés) sárga szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8,92 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,1, 4,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,4 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z: 278 (M+1)⁺.

30. példa: 51. vegyület [lásd: (51) képlet]

A 4. számú deoxivariolint (6 mg, 0,024 mmol) 1,4-dioxánban készült HCl-oldattal (2 ml, 5,3 M) kezeljük és 2 órán át keverjük 23 °C-on. A szuszpenziót szűrve kapjuk az 51. vegyületet (3 mg) sárga szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 8,99 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 4,9, 1,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,3, 4,9 Hz, 1H), 7,67 (1 H, J = 6,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,1 Hz, 1H).

31. példa: 30. vegyület [lásd: (30) képlet]

N,O-dimetilhidroxilamin-hidroklorid (33,2 g, 0,34 mol) tetrahydrofuranban (1,2 l) készült erőteljesen kevert szuszpenziójához trietilamint (59 ml, 0,426 mol) adagolunk és a reakciókeveréket 20 percen át 23 °C-on keverjük. Ezt követően 2-klórnikotinoil-kloridot (7b vegyület, 50 g, 0,284 mol) adagolunk tisztán, majd a reakcióelegyet egész éjen át 23 °C-on keverjük. A nyers keveréket telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldatával lefojtjuk, majd CH₂Cl₂-nal extraháljuk (3x750 ml). Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítve. Így kapjuk a 30. vegyületet (49,4 g, 87%) sárga szilárd anyag formájában, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3,39 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 7,29 (dd, J = 7,5, 4,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z: 201 (M+1)⁺.

32. példa: 31. vegyület [lásd: (31) képlet]

4-Jód-2-metiltiopirimidin (13. vegyület, 20,3 g, 80,5 mmol) száraz toluolban készült oldatához -4 °C-on csepegtetünk i-PrMgCl-oldatot (40,2 ml, 80,5 mmol, tetrahydrofuranban készült 2,0 M oldat). A kapott világosbarna szuszpenziót -4 °C-on 45 percen át keverjük. A 30 vegyület (12,9 g, 64,4 mmol) tetrahydrofuranban (50 ml) készült oldatát adagoljuk kanül segítségével 15 perc leforgása alatt, majd a kapott sötétbarna keveréket 0 °C-on 1 órán át keverjük. A reakciót telített vizes ammónium-klorid-oldat (200 ml) adagolásával leállítjuk, majd

az elegyet etil-acetáttal extraháljuk (2x200 ml). Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük; így egy barnaszínű szilárd anyagot kapunk (18 g). A maradékot eldörzsöljük dietil-éter és hexán elegyével (3:1, 40 ml), majd szűrjük. Így kapjuk a 31. vegyületet világosbarna szilárd anyag formájában (13,6 g, 80%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,82 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,57 (dd, $J=4,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J=7,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J=7,6, 4,8$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 198,2, 173,6, 159,6, 158,7, 151,6, 148,5, 139,4, 133,3, 122,3, 113,6, 14,2.

MS (ESI) m/z : 288 ($M+23$)⁺, 266 ($M+1$)⁺.

10 33. példa: 33. vegyület [lásd: (33) képlet]

A) eljárás

4-Jód-2-metiltiopirimidin (13. vegyület, 15,6 g, 62 mmol) tetrahydrofuranban (200 ml) készült oldatát n-butil-lítium oldatával (24,8 ml, hexánban készült 2,5 M oldat, 62 mmol) kezeljük -100 °C-on. Az adagolást követően a reakciókeveréket -100 °C-on 30 percen át kezeljük és -110 °C-on dietil-karbonát (3,8 ml, 31 mmol) tetrahydrofuranban (6 ml) készült oldatával kezeljük 30 percen át. A reakciókeveréket -80 °C-ra melegítjük, a reakciót telített vizes ammónium-klorid-oldattal lefojtjuk és az elegyet megoszlási egyensúlyba visszük etil-acetát és telített vizes ammónium-klorid-oldat között. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kromatografálva (hexán:etil-acetát = 4:1 - 3:1) kapjuk a 33. vegyületet sárga szilárd anyag formájában. (5,3 g, 61%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,78 (d, $J=4,9$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J=4,9$ Hz, 2H), 2,50 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 190,9, 173,5, 159,5, 159,0, 115,2, 14,4.

MS (ESI) m/z : 279 ($M+1$)⁺.

25 B) eljárás

4-Jód-2-metiltiopirimidin (13. vegyület, 50,4 g, 200 mmol) toluolban (420 ml) készült oldatát i-PrMgCl oldatával (100 ml, tetrahydrofuranban készült 2,0 M oldat, 200 mmol) kezeljük -10 °C-on 2 órán át. A pirimidin-magnézium vegyületet kanül segítségével adjuk EtOCOOEt-hez (72 ml, 594,4 mmol) -10 °C-on, majd az elegyet 0 °C-on 2,5 órán át keverjük. A reakciókeveréket telített vizes ammónium-klorid-oldat adagolásával lefojtjuk, 23 °C-ra melegítjük és megoszlási egyensúlyba visszük etil-acetát és telített vizes ammónium-klorid-oldat között. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot

CH₂Cl₂-nal eldörzsöljük és szűrjük. A szűrletet bepároljuk és kromatografáljuk (hexán-etil-acetát, 4:1 - 3:1), így kapjuk a 33. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (13,3 g, 48%).

34. példa: 34. vegyület [lásd: (34) képlet]

4-Benziloxi-2-(1H)piridon (3,0 g, 5,0 mmol) frissen desztillált POCl₃-ban (18 ml) készült szuszpenzióját 90 °C-on melegítjük 15 órán át. A reakciókeveréket hűtjük és bepároljuk. A maradékot jégre öntjük és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kezeljük és CH₂Cl₂-nal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. A maradékot kromatografálva (CH₂Cl₂:MeOH, 100:1) kapjuk a 34. vegyületet fehér szilárd anyag formájában (2,5 g, 75%).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,19 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,40 (m, 5H), 6,90 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 6,80 (dd, J= 5,7, 2,1 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 166,6, 152,8, 150,6, 135,3, 129,0, 128,8, 127,8, 110,6, 110,5, 70,6.

MS (ESI) m/z: 219(M)⁺.

R_f 0,4 (hexán:etil-acetát, 4:1).

35. példa: 35. vegyület [lásd: (35) képlet]

A 34. vegyület (1,5 g, 6,8 mmol) tetrahydrofuranban (20 ml) készült oldatát -100 °C-on kezeljük n-butil-lítium oldatával (2,7 ml, 6,8 mmol, hexánban készült 2,5 M oldat), majd engedjük a hőmérsékletet -78 °C-ra melegezni és ezt a hőmérsékletet tartjuk 4 órán át. A reakciókeveréket hűtjük

-100 °C-ra és kanül segítségével a 33. vegyület (1,9 g, 6,8 mmol) tetrahydrofuranban (15 ml) oldatával kezeljük, amit ezt megelőzően -78 °C-ra hűtünk. A reakciókeveréket -78 °C-on 3 órán át keverjük, majd -50 °C-ra melegítjük 30 perc leforgása alatt, visszahűtjük -78 °C-ra és korábban kinolin alatt desztillált acetyl-kloriddal (2,0 ml, 28 mmol) kezeljük, majd az elegyet 23 °C-ra melegítjük és egész éjen át keverjük. A reakciókeveréket megoszlási egyensúlyba visszük etil-acetát és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kromatografálva (hexán:etil-acetát, 2:1 - 1:1) kapjuk a 35. vegyületet fehér szilárd anyag formájában (2,9 g, 78%).

¹H- NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,32-7,26 (m, 4H), 7,08 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,02 (dd, J = 6,0, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,32 (s, 3H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 171,5, 168,3, 168,1, 165,8, 156,5, 152,5, 149,9, 133,9, 128,7, 128,7, 128,0, 122,5, 115,1, 107,8, 84,7, 71,7, 21,7, 14,2.

36. példa: 52. vegyület [lásd: (52) képlet]

A 35. vegyület (740 mg, 1,37 mmol) és trifluorecetsav (221 μl , 2,86 mmol) 1,2-diklóretánban (3,0 ml) készült oldatát argon atmoszféra alatt egy Young-csőbe visszük Et_3SiH -nal együtt (1,8 ml, 11 mmol). A Young-csövet bezárjuk és 80 °C-on 24 órán át melegítjük. A reakciókeveréket kloroformban feloldjuk, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kromatografálva (hexán:etil-acetát 4:1) kapjuk az 52. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (420 mg, 69%).

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,47 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,39 (m, 5H), 7,35 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 171,2, 160,9, 158,9, 155,8, 154,4, 144,7, 143,6, 138,9, 136,3, 135,1, 128,9, 128,9, 128,3, 118,3, 111,2, 108,9, 103,1, 71,2, 15,12, 14,3. Az egyik aromás szénatom átfed.

MS (APCI) m/z : 446 ($\text{M}+1$) $^+$.

R_f : 0,37 (hexán:etil-acetát, 2:1).

37. példa: 53. vegyület [lásd: (53) képlet]

Az 52. vegyület (1,9 g, 4,3 mmol) kloroformban (50 ml) készült oldatát -30 °C-on mCPBA (2,4 g, 10,9 mmol, 77%) kloroformban (20 ml) készült oldatával kezeljük. Az adagolást követően a reakcióelegyet 0 °C-ra melegítjük, 20 percen át keverjük, majd a reakciót lefojtjuk telített vizes $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -oldat adagolásával. A szerves réteget telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. A maradékot *p*-metoxibenzilaminnal (10 ml, 76,5 mmol) 24 órán át kezeljük 90 °C-on. A *p*-metoxibenzilamin feleslegét Kugelrohr-készülékben esztillálással eltávolítjuk (140 °C, 66,5 Pa) és a maradékot kromatografáljuk (hexán:etil-acetát, 1:1 - 0:100); így kapjuk az 53. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (1,5 g, 55%).

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 10,39 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44-7,25 (m, 11H), 6,98 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,91-6,89 (m, 5H), 5,47 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,85 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 624 (M)⁺.

38. példa: Variolin B [1. vegyület (lásd (1) képlet)]

Az 53. vegyület (204 mg, 0,33 mmol) TfOH-ban (0,5 ml) készült oldatát 23 °C-on 4 órán át melegítjük. A reakciókeveréket 0 °C-ra hűtjük és MeOH (3 ml) és NH₄OH (4 ml, 32%) csepegtetésével kezeljük. A reakciókeveréket szűrjük és vízzel, MeOH-lal és dietil-éterrel mossuk. A kapott szilárd anyagot kromatografálva (CH₂Cl₂:MeOH, 95:5 - 85:15) kapjuk az 1. számú variolin-B vegyületet sárga szilárd anyag formájában (70 mg, 72%).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,12 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,76 (d, J = 5,4 Hz, 1H).

39. példa: 54. vegyület [lásd: (54) képlet]

A variolin-B-t (19 mg, 0,065 mmol) 1,4-dioxánban készült vízmentes HCl-oldattal (3,0 ml, 3,8 M) kezeljük 5 órán át 23 °C-on. A reakciókeveréket bepároljuk és dietil-éterrel mossuk; így kapjuk az 54. vegyületet narancssárga szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 8,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z : 294 (M+)⁺.

40. példa: 36. vegyület [lásd: (36) képlet]

3-Metoxifenilmagnéziumbromid oldatát (3,2 ml, 3,2 mmol, tetrahydrofuranban készült 1M oldat) csepegtetjük a 31. vegyület (0,7 g, 2,65 mmol) tetrahydrofuranban (10 ml) készült oldatához 0 °C-on. A barna színű keveréket 0 °C-on 2 órán át keverjük. Acetil-kloridot (0,75 ml, 10,6 mmol) adagolunk és a keveréket 2 órán át 23 °C-on keverjük. Telített vizes ammónium-klorid-oldatot (50 ml) adagolunk és a vizes réteget dietil-éterrel extraháljuk (3x40 ml). Az egyesített szerves rétegeket MgSO₄ felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A narancssárga maradékot flashkromatográfiásan tisztítva (etil-acetát:hexán, 1:3 - 1:1,5) kapjuk a 36. vegyületet (0,6 g, 59%) színtelen olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 4,6, 1,7 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 3H), 6,95-6,91 (m, 2H), 6,85-6,81 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

41. példa: 57. vegyület [lásd: (57) képlet]

A 36. vegyület (0,38 g, 0,91 mmol), trifluorecetsav (0,15 ml, 1,9 mmol) és trietilszilán (1,17 ml, 7,3 mmol) keverékét 1,2-diklóretánt (4 ml) tartalmazó Young-csőbe öntjük. A lezárt reakcióelegyet 90 °C-on 22 órán át melegítjük. Hűtést követően az edényt kinyitjuk és tartalmát

kloroformmal (50 ml) hígítjuk. Az oldatot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (60 ml) semlegesítjük és a rétegeket elválasztjuk. A vizes réteget ismételten kloroformban extraháljuk és az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. A kapott sötétvörös színű anyagot flashkromatográfiásan tisztítva (etil-acetát:hexán, 1:4 - 1:3) kapjuk az 57. vegyületet (20 mg, 54%) sárga szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,59 (dd, $J = 4,6, 1,7$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 160,4, 141,7, 136,8, 134,9, 132,8, 130,3, 127,0, 126,5, 121,6, 120,2, 114,9, 112,1, 107,2, 55,6, 14,8.

MS (ESI) m/z : 344 ($\text{M}+23$)⁺, 322 ($\text{M}+1$)⁺.

42. példa: 62. vegyület [lásd: (62) képlet]

Vizes NH_4OH -oldatot (15 ml, 32%) adagolunk az 57. vegyület (150 mg, 0,46 mmol) 1,4-dioxánban (10 ml) készült oldatához. A sárga keveréket 30 órán át 90 °C-on keverjük egy lezárt csőben. A kapott sárga keveréket csökkentett nyomáson bepároljuk és a sárga maradékot flashkromatográfiásan tisztítjuk eluensként CH_2Cl_2 :MeOH elegyet alkalmazva (2% - 3%). Így kapjuk a 62. vegyületet (64 mg, 65 % BRSM) sárga szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,38 (dd, $J = 4,6, 1,5$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 3 H), 7,27-7,19 (m, 2 H), 7,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 160,1, 149,3, 142,6, 139,7, 139,6, 135,1, 133,6, 130,0, 126,5, 122,3, 121,1, 119,7, 114,3, 111,5, 103,8, 100,8, 55,3.

MS (ESI) m/z : 291 ($\text{M}+1$)⁺.

43. példa: 67. vegyület [lásd: (67) képlet]

A 62. vegyületet (10 mg, 0,03 mmol) 1,4-dioxánban készült HCl-oldattal (3 ml, 3,5 M) kezeljük, majd 2 órán át 23 °C-on keverjük. A színtelen oldatot bepároljuk, dietil-éterrel mossuk és szűrjük; így kapjuk a 67. vegyületet (11 mg) sárga szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,65 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,1, 4,6$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,24-7,18 (m, 3H), 7,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

44. példa: 37. vegyület [lásd: (37) képlet]

PhLi-oldatot (0,58 ml, 1,04 mmol, ciklohexán:éter elegyben készült 1,8 M oldat) csepegtetünk a 31. vegyület (190 mg, 0,73 mmol) tetrahidrofuranban (6 ml) készült oldatához -78 °C-on. A sötétvörös színű keveréket -78 °C-on 3 órán át keverjük. Telített vizes ammónium-klorid-oldatot (25 ml) adagolunk, majd a vizes réteget dietil-éterrel extraháljuk (3x40 ml). Az egyesített szerves rétegeket MgSO₄ fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A narancssárga színű maradékot flashkromatográfiásan tisztítva (etil-acetát:hexán, 25% - 35%) kapjuk az

5 alkoholvegyületet (0,11 g, 44%) világossárga olaj formájában. Az alkoholvegyület (94 mg, 0,27 mmol) tetrahidrofuranban (2 ml) készült oldatát tetrahidrofuranban (1 ml) készült 60%-os NaH-szuszpenzióhoz (22 mg, 0,54 mmol) adagoljuk. A sötétvörös színű keveréket 23 °C-on 10 percen

10 át keverjük. Acetil-kloridot (0,6 ml, 8,5 mmol) csepegtetünk, majd a kapott sárga iszapszerű anyagot 5 órán át keverjük 23 °C-on. Telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot (20 ml) adagolunk, majd a vizes réteget CH₂Cl₂-nal extraháljuk (3x25 ml). Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A barna színű maradékot flashkromatográfiásan tisztítva (etil-acetát:hexán, 25% - 35%) kapjuk a 37. vegyületet (52 mg,

15 50%, 22% a két lépésre) színtelen olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,49 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,35-7,10 (m, 7H), 2,31 (széles s, 6H).

MS (ESI) *m/z*: 408 (M+23)⁺, 386 (M+1)⁺.

45. példa: 58. vegyület [lásd: (58) képlet]

20 A 37. vegyület (51 mg, 0,13 mmol), trifluorecetsav (22 µl, 0,28 mmol) és trietilszilán (0,17 ml, 1,07 mmol) keverékét egy 1,2-diklóretánt (0,5 ml) tartalmazó Young-csőbe öntjük. A lezárt reakcióelegyet 85 °C-on 22 órán át melegítjük. Hűtést követően az edényt kinyitjuk és tartalmát kloroformmal (25 ml) hígítjuk. Az oldatot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (30 ml) semlegesítjük és a rétegeket elválasztjuk. A vizes réteget ismételten kloroformban

25 extraháljuk és az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. A kapott sötétvörös színű anyagot flashkromatográfiásan tisztítva (etil-acetát:hexán, 1:4 - 1:3) kapjuk az 58. vegyületet (0,19 g, 66%) sárga szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,62 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,58 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 8,1, 4,6 Hz, 1H), 7,42 -7,37 (m, 1H), 7,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H).

30

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 154,3, 141,8, 136,5, 133,3, 129,0, 128,9, 126,6, 121,4, 119,9, 106,9, 14,5.

MS (ESI) m/z : 292 (M+1)⁺.

46. példa: 63. vegyület [lásd: (63) képlet]

Vizes NH₄OH-oldatot (5 ml, 32%) adagolunk az 58. vegyület (19 mg, 0,065 mmol) 1,4-dioxánban (2 ml) készült oldatához. A sárga keveréket 24 órán át 90 °C-on keverjük egy lezárt csőben. A kapott sárga keveréket csökkentett nyomáson bepároljuk és a sárga maradékot flashkromatográfiásan tisztítjuk eluensként CH₂Cl₂:MeOH elegyet alkalmazva (1% - 2%). Így kapjuk a 63. vegyületet (8 mg, 98 % BRSM) sárga szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,35 (dd, $J = 4,3, 1,4$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,54-7,37 (m, 2H), 7,39 (dd, $J = 8,1, 4,4$ Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z : 261 (M+1)⁺.

47. példa: 38. vegyület [lásd: (38) képlet]

n-BuLi-oldatot (0,83 ml, 2,075 mmol, hexánban készült 2,5 M oldat) csepegtetünk 1-jód-2-nitrobenzol (0,51 g, 2,0 mmol) tetrahydrofuranban (8 ml) készült oldatához -78 °C-on. A feketeszinű keveréket -78 °C-on 10 percen át keverjük, majd a 31. vegyület (0,45 g, 1,7 mmol) tetrahydrofuranban (8 ml) készült oldatát adagoljuk kanül segítségével. A sötétszinű keveréket 2 óra alatt lassan -40 °C-ra melegítjük és 2 órán át így tarjuk. Acetil-kloridot (0,36 ml, 5,0 mmol) adagolunk és a keveréket 2 órán át 23 °C-on keverjük. Telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot (50 ml) adagolunk és a vizes réteget dietil-éterrel extraháljuk (2x50 ml). Az egyesített szerves extraktumokat MgSO₄ fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A barna színű maradékot flaskromatografálva (etil-acetát:hexán, 1:4 - 1:1) kapjuk a 38. vegyületet (0,14 g, 19%) világosbarna olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,52 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 4,6, 1,7$ Hz, 1H), 8,34 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 8,03 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,50 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,1, 4,6$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 453 (M+23)⁺, 431 (M+1)⁺.

48. példa: 59. vegyület [lásd: (59) képlet]

A 38. vegyület (140 g, 0,32 mmol), trifluorecetsav (53 µl, 0,68 mmol) és trietilszilán (0,42 ml, 2,6 mmol) keverékét egy 1,2-diklóretánt (2 ml) tartalmazó Young-csőbe öntjük. A lezárt reakcióelegyet 90 °C-on 22 órán át melegítjük. Hűtést követően az edényt kinyitjuk és tartalmát kloroformmal (100 ml) hígítjuk. Az oldatot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (50

ml) semlegesítjük és a rétegeket elválasztjuk. A vizes réteget ismételt kloroformban extraháljuk és az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. A kapott sötétvörös színű anyagot flashkromatográfiásan tisztítva (etil-acetát:hexán, 1:4 - 1:3) kapjuk az 59. vegyületet (72 mg, 23%) sárga szilárd anyag formájában.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,65 (dd, $J = 4,6, 1,5$ Hz, 1H), 8,50 (széles t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 8,21 (ddd, $J = 8,3, 2,4, 1,0$ Hz, 1H), 7,97 (dt, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,50 (dd, $J = 8,3, 4,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,76 (s, 3H).
MS (ESI) m/z : 337 ($\text{M}+1$)⁺.

49. példa: 64. vegyület [lásd: (64) képlet]

- 10 Vizes NH_4OH -oldatot (6 ml, 32%) adagolunk az 59. vegyület (48g, 0,14 mmol) 1,4-dioxánban (5 ml) készült oldatához. A sárga keveréket 48 órán át 105 °C-on keverjük egy lezárt csőben. A kapott sárga keveréket csökkentett nyomáson bepároljuk és a sárga maradékot flashkromatográfiásan tisztítjuk eluensként CH_2Cl_2 :MeOH elegyet alkalmazva (1% - 3%). Így kapjuk a 64. vegyületet (5 mg, 12 %) sárga szilárd anyag formájában.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,50 (széles t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J = 4,6, 1,5$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 8,19-8,12 (m, 1H), 7,92 (dt, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H).
MS (ESI) m/z : 306($\text{M}+1$)⁺.

50. példa: 39. vegyület [lásd: (39) képlet]

- 20 $n\text{-BuLi}$ -oldatot (1,4 ml, 3,50 mmol, hexánban készült 2,5 M oldat) csepegtetünk 2-jódtiofén (0,37 g, 3,40 mmol) tetrahydrofuranban (12 ml) készült oldatához -78 °C-on. A barnásvörös színű keveréket -78 °C-on 15 percen át keverjük, majd a 31. vegyület (0,75 g, 2,83 mmol) tetrahydrofuranban készült oldatát adagoljuk kanül segítségével. A barna színű keveréket -78 °C-on keverjük 2 órán át. Acetil-kloridot (0,6 ml, 17,0 mmol) adagolunk és a keveréket 2 órán át 23 °C-on keverjük. Telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot (50 ml) adagolunk és a vizes réteget CH_2Cl_2 -nal extraháljuk (2x50 ml). Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és töményítjük. A barna színű maradékot flaskromatografiás módszerrel tisztítva (etil-acetát:hexán, 1:3 - 1:2) kapjuk a 39. vegyületet (0,61 g) világosbarna szilárd anyag formájában. A 39. vegyület enyhén instabil, így közvetlenül felhasználjuk a következő lépésben.
- 25 MS (ESI) m/z : 392 ($\text{M}+1$)⁺.
- 30

51. példa: 60. vegyület [lásd: (60) képlet]

A 39. vegyület (610 mg, 1,56 mmol), trifluoecetsav (0,25 ml, 3,27 mmol) és trietilszilán (2 ml, 12,4 mmol) keverékét egy 1,2-diklóretánt (2,5 ml) tartalmazó Young-csőbe öntjük. A lezárt reakcióelegyet 90 °C-on 16 órán át melegítjük. Hűtést követően az edényt kinyitjuk és tartalmát CH₂Cl₂vel (250 ml) hígítjuk. Az oldatot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (200 ml) semlegesítjük és a rétegeket elválasztjuk. A vizes réteget ismételten CH₂Cl₂-nal extraháljuk és az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. A kapott sötétvörös színű anyagot flashkromatográfiásan tisztítva (etil-acetát:hexán, 1:4 - 1:2) kapjuk a 60. vegyületet (72 mg, 23%) sárga szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,61 (dd, J = 4,6, 1,7 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,39 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,22 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z: 298(M+1)⁺.

52. példa: 65. vegyület [lásd: (65) képlet]

Vizes NH₄OH-oldatot (2,5 ml, 32%) adagolunk az 60. vegyület (13,5 mg, 0,045 mmol) 1,4-dioxánban (1,5 ml) készült oldatához. A sárga keveréket 12 órán át 90 °C-on keverjük egy lezárt csőben. A kapott sárga keveréket csökkentett nyomáson bepároljuk és a sárga maradékot flashkromatográfiásan tisztítjuk eluensként CH₂Cl₂:MeOH elegyet alkalmazva (2% - 3%). Így kapjuk a 65. vegyületet (8 mg, 67 %) sárga szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,39-8,32 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 5,1, 3,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 6,6 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 267 (M+1)⁺.

53. példa: 40. vegyület [lásd: (40) képlet]

n-BuLi-oldatot (0,94 ml, 2,36 mmol, hexánban készült 2,5 M oldat) csepegtetünk 2-brómpiridin (0,21 ml, 2,27 mmol) tetrahydrofuranban (10 ml) készült oldatához -78 °C-on. A barnászöld színű keveréket -78 °C-on 15 percen át keverjük, majd a 31. vegyület (0,5 g, 1,89 mmol) tetrahydrofuranban készült oldatát adagoljuk kanül segítségével. A barna színű keveréket -78 °C-on keverjük 1 órán át. Acetil-kloridot (0,4 ml, 5,67 mmol) adagolunk és a keveréket 2 órán át 23 °C-on keverjük. Telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot (50 ml) adagolunk és a vizes réteget CH₂Cl₂-nal extraháljuk (2x50 ml). Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és töményítjük. A barna színű maradékot flaskromatografiás módszerrel tisztítva (etil-acetát:hexán, 1:3 - 1:1) kapjuk a 40. vegyületet (0,25 g, 35%) színtelen olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,49 (dt, $J = 4,6, 1,5$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 5,3$, 1H), 8,35 (dd, $J = 4,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 7,71-7,61 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,26-7,15 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 387($M+1$) $^+$.

5 54. példa: 55. vegyület [lásd: (55) képlet]

A 40. vegyület (250 mg, 0,65 mmol), trifluorecetsav (0,1 ml, 0,136 mmol) és trietilszilán (0,83 ml, 5,18 mmol) keverékét egy 1,2-diklóretánt (2 ml) tartalmazó Young-csőbe öntjük. A lezárt reakcióelegyet 90 °C-on 24 órán át melegítjük. Hűtést követően az edényt kinyitjuk és tartalmát CH_2Cl_2 -nal (150 ml) hígítjuk. Az oldatot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (100 ml) semlegesítjük és a rétegeket elválasztjuk. A vizes réteget ismételten CH_2Cl_2 -nal extraháljuk és az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. A kapott sötétvörös színű anyagot flashkromatográfiásan tisztítva (etil-acetát:hexán, 1:3 - 1:1) kapjuk az 55. vegyületet (34 mg, 19%) sárga szilárd anyag formájában.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,94 (dt, $J = 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 8,64-8,58 (m, 2H), 8,48 (dd, $J = 4,6, 1,4$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,3, 4,6$ Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,85 (td, $J = 7,1, 1,3$ Hz, 1H), 2,70 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 293($M+1$) $^+$.

55. példa: 56. vegyület [lásd: (56) képlet]

20 mCPBA (34 mg, 0,14 mmol, 70%) CH_2Cl_2 -ban (2 ml) készült oldatát, melyet előzetesen nátrium-szulfát felett szárítunk, az 55. vegyület (34 mg, 0,12 mmol) CH_2Cl_2 -ban (3 ml) készült oldatához csepegtetünk 0 °C-on. A sárga színű oldatot 30 percen át 0 °C-on keverjük. A telített vizes $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -oldatot (5 ml) adagolunk, majd a szerves réteget telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal (10 ml) mossuk. Az egyesített vizes rétegeket CH_2Cl_2 -nal extraháljuk (3x10 ml). Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük.

25 A sárgás színű maradékot 1,4-dioxán (4 ml) és NH_4OH -oldatot (8 ml, 32%) tartalmazó lezárázó csőbe öntjük. A barna keveréket 14 órán át 85 °C-on melegítjük. A kapott sárga színű keveréket vákuumban bepároljuk. A sárga színű szilárd anyagot flashkromatográfiásan tisztítva (CH_2Cl_2 :MeOH, 1% - 3%) kapjuk az 56. vegyületet (6 mg, 20% két lépésre) sárga szilárd anyag formájában.

30 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,64 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 4,4, 1,5$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,3,$

4,6 Hz, 1H), 7,36 (ddd, $J = 9,3, 6,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,85 (td, $J = 6,8, 1,1$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z : 262 (M+1)⁺.

56. példa: 41. vegyület [lásd: (41) képlet]

- 5 i-PrMgCl-oldatot (0,75 ml 1,5 mmol, tetrahidrofuránban készült 2,0 M oldat) csepegtetünk a 31. vegyület (0,40 g, 1,5 mmol) tetrahidrofuránban (5 ml) készült oldatához 0 °C-on, majd a keveréket 0 °C-on 3 órán át keverjük. Telített vizes ammónium-klorid-oldatot (25 ml) adagolunk, majd a vizes réteget etil-acetáttal (3x25 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. A maradékot flashkromatográfiásan tisztítva (etil-acetát:hexán, 33%) kapjuk a 41. vegyületet (0,28 g, 61%) áttetsző olaj formájában.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 0,84 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,01 (sept, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 7,8, 4,6$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 4,6, 1,7$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z : 258 (M+1)⁺.

- 15 57. példa: 61. vegyület [lásd: (61) képlet]

- A 41. vegyület (0,28 g, 0,91 mmol) és trifluorecetsav (0,15 ml, 2,0 mmol) 1,2-diklóretánban (3 ml) készült oldatát egy gumiszeptummal ellátott, trietilszilánt (1,28 ml, 8 mmol) tartalmazó Young-csőbe visszük. Erős argon áramlás mellett a szeptumot egy teflon csavaros kupakkal helyettesítjük, lezárjuk a reakcióedényt, majd 100 °C-on 48 órán át melegítjük. Hűtést követően az edényt kinyitjuk és tartalmát CH₂Cl₂-nal (20 ml) hígítjuk. Az oldatot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (20 ml) semlegesítjük, majd a rétegeket elválasztjuk. A vizes réteget ismételen CH₂Cl₂-nal extraháljuk, majd az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. A nyers anyag tisztítását flashkromatográfiásan végezve (etil-acetát:hexán, 5%) kapjuk a 61. vegyületet (176 mg, 75%) sárga olaj formájában.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1,47 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H), 2,69 (s, 3H), 3,44 (sept, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,1, 4,6$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 8,52 (dd, $J = 4,6, 1,5$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z : 258, (M+1)⁺.

58. példa: 66. vegyület [lásd: (66) képlet]

- 30 A 61. vegyület (146 mg, 0,56 mmol) 1,4-dioxánban (15 ml) készült oldatát vizes NH₄OH-oldattal (30 ml, 32%) kezeljük 24 órán át egy lezárt csőben 90 °C-on. A reakciókeveréket

bepároljuk és kromatografáljuk (etil-acetát:hexán, 33%), és így kapjuk a 66. vegyületet (50 mg, 39%) sárga szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,46 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H), 3,41 (sept, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,1$, 4,6 Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H),
5 8,29 (d, $J = 4,6$, 1,5 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z : 227, $(M+1)^+$.

59. példa: 25. vegyület [lásd: (25) képlet]

NH_4OH -oldatot (3 ml, 32%) adagolunk 9. vegyület (12 mg, 0,035 mmol) 1,4-dioxánban (2 ml) készült oldatához. A barna színű keveréket 14 órán át 85°C -on melegítjük egy lezárt csőben.

10 A kapott sárga színű keveréket vákuumban bepároljuk, CH_2Cl_2 -t (5 ml) adagolunk, az elegyet nátrium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük és az oldószert csökkentett nyomás lepároljuk. A kapott sárga színű szilárd anyagot flashkromatográfiásan tisztítva (CH_2Cl_2 :MeOH, 2% - 3%) kapjuk a 25. vegyületet (8 mg, 73%) sárga szilárd anyag formájában.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,72 (dd, $J = 8,1$, 1,5 Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J = 4,8$, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,1$, 4,6 Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,67 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 309 $(M+1)^+$.

60. példa: 68. vegyület [lásd: (68) képlet]

20 A 25. vegyületet (0,6 g, 1,95 mmol) 1,4-dioxánban készült HCl-oldattal (45 ml, 5,0 N) kezeljük és az elegyet 20 órán át 23°C -on keverjük. A barna színű szuszpenziót bepároljuk, dietil-éterrel (30 ml) és dioxánnal (30 ml) mossuk és szűrjük; így kapjuk a 68. vegyületet (0,65 g) narancssárga színű szilárd anyag formájában.

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,89 (dd, $J = 8,3$, 1,3 Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,68 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 7,8$, 4,9 Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,81 (s, 3H).

61. példa: 69. és 26. vegyület [lásd: (69) és (26) képletek]

30 Acetil-kloridot (1,5 ml, 0,019 mmol) adagolunk a 25. vegyület (6 mg, 0,019 mmol) és Et_3N (3 ml, 0,029 mmol) tetrahidrofuránban (2 ml) készült oldatához. A sárga színű oldatot 23°C -on egész éjen át keverjük, majd csökkentett nyomás bepároljuk. A sárga maradékot CH_2Cl_2 -ban (5 ml) oldjuk és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (4 ml) mossuk. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomás bepároljuk. A sárga színű

maradékot flashkromatográfiásan tisztítva (CH_2Cl_2 :MeOH, 0,5% - 1%) kapjuk a 69. vegyületet (2 mg, 39 % BRSM) és a 26. vegyületet (2,5 mg, 47% BRSM) sárga színű olaj formájában.

69. vegyület:

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,77 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H),
5 8,52 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,2, 4,6$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

26. vegyület:

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,65 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H),
10 8,54 (dd, $J = 6,1, 1,7$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,2, 4,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,42 (s, 6H).

MS (ESI) m/K 415 ($M+23$) $^+$.

62. példa: 28. vegyület [lásd: (28) képlet]

Benzilamin (0,5 ml, 4,5 mmol) és a 27. vegyület (160 mg, 0,45 mmol) tetrahidrofuranban
15 (2,5 ml) készült keverékét 14 órán át refluxáltatjuk. Az oldószert lepároljuk és a sárga színű
maradékot flashkromatográfiásan tisztítjuk (CH_2Cl_2 :MeOH, 99:1 - 97:3); így kapjuk a 28.
vegyületet (90 mg, 44%) sárga olaj formájában.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10,44 (széles s, 1H), 8,51 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,48-7,28 (m, 12H), 6,99 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,81 (széles s, 1H), 4,97 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,76 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H).

20 63. példa: 72. és 73. vegyület [lásd: (72) és (73) képletek]

mCPBA (70 mg, 0,30 mmol, 70%) CH_2Cl_2 -ban (3 ml) készült oldatát, melyet megelőzően
nátrium-szulfát felett szárítunk, a 25. vegyület (39 mg, 0,13 mmol) CH_2Cl_2 -ban (7 ml) készült
oldatához csepegtetjük. A sárga színű oldatot 2 órán át 23 °C-on keverjük. Telített vizes
Na₂S₂O₃-oldatot adagolunk és a szerves réteget telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal
25 (5 ml) mossuk. Az egyesített vizes rétegeket CH_2Cl_2 -nal extraháljuk (3x20 ml). Az egyesített
szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. A sárga maradékot
flashkromatográfiásan tisztítva (CH_2Cl_2 :MeOH, 2% - 5%) kapjuk a 72. vegyületet (15 mg, 35%)
sárga olaj formájában és a 73. vegyület (25 mg, 58%) sárga szilárd anyag formájában.

72. vegyület:

30 ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,86 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H),
8,43 (dd, $J = 4,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,0, 4,6$ Hz, 1H), 3,02 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 325 (M+1)⁺.

73. vegyület:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8,80 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,2, 4,8 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H).

64. példa: 70. vegyület [lásd: (70) képlet]

A 25. vegyület (29 mg, 0,09 mmol) 1,2 diklóretánban (0,5 ml) készült szuszpenzióját Pd/C-vel (3 mg, 10%), trifluoecetsavval (14 μ l, 0,18 mmol) és Et₃SiH-nal (110 μ l, 0,7 mmol) kezeljük egy lezárt csőben 100 °C-on 72 órán át. A reakciókeveréket CH₂Cl₂:MeOH elegyében (20:1) oldjuk, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kromatografálva (CH₂Cl₂:MeOH, 50:1 - 95:5) visszanyerjük a 25. képletű vegyületet (6,5 mg) és megkapjuk a 70. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (7,5 mg, 39% BRSM).

¹H-NMR (CDCl₃:CD₃OD=9:1, 300 MHz) δ : 9,02 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 8,50 (d, J =5,6Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 8,3, 4,9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z : 263 (M+1)⁺.

65. példa: 71. vegyület [lásd: (71) képlet]

A 70. vegyületet (6,5 mg, 0,025 mmol) 1,4-dioxánban készült HCl-oldattal (1,0 ml, 3,8 M) kezeljük 15 percen át. A reakciókeveréket bepároljuk és dietil-éterrel mossuk, MeOH-ban oldjuk, majd bepároljuk; így kapjuk a 71. vegyületet narancssárga szilárd anyag formájában (7,0 mg, 94%).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ : 9,35 (s, 1H), 8,97 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 6,3, 1,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,3, 5,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J =7,3 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z : 263 (M)⁺.

66. példa: 74. vegyület [lásd: (74) képlet]

Dimetilmalonátot (0,013 ml, 0,11 mmol) csepegtetünk NaH (4,4 mg, 0,1 mmol, 60%) tetrahidrofuranban (2,5 ml) készült szuszpenziójához 23 °C-on. Tíz perc elteltével a 73. vegyületet (4 mg, 0,011 mmol) adagoljuk egy részletben, majd a kapott sárga színű iszapszerű anyagot 23 °C-on egész éjen át keverjük. A reakció lefutását TLC-módszerrel követjük, ahol csak a kiindulási anyagot vizsgáljuk. A keveréket 3 órán át refluxáltatjuk, hűtjük és telített vizes ammónium-klorid-oldattal lefojtjuk a reakciót. A vizes réteget CH₂Cl₂-nal extraháljuk (3x10 ml),

majd az egyesített szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A sárga színű maradékot flashkromatográfiásan tisztítva (CH_2Cl_2 :MeOH, 1% - 3%) kapjuk a 74. vegyületet (1,5 mg, 36%) sárga szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,72 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J = 4,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,2, 4,7$ Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,85 (s, 6H).

MS (ESI) m/z : 415 ($M+23$)⁺, 393 ($M+1$)⁺.

67. példa: 75. vegyület [lásd: (75) képlet]

Metilmagnéziumbromid-oldatot (0,037 ml, tetrahydrofuranban készült 3M oldat)

csepegtetünk a 73. vegyület (25 mg, 0,073 mmol) tetrahydrofuranban (5 ml) készült oldatához 0 °C-on. A barna színű keveréket 0 °C-on 2 órán át és 1 órán át 23 °C-on keverjük. Telített vizes ammónium-klorid-oldatot (25 ml) adagolunk, majd a szerves réteget CH_2Cl_2 -nal extraháljuk (3x20 ml). Az egyesített rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és töményítjük. A narancssárga színű maradékot flashkromatográfiásan tisztítva (CH_2Cl_2 :MeOH, 1% - 3%) kapjuk a 75. vegyületet (14 mg, 69%) sárga szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,75 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J = 4,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,1, 5,0$ Hz, 1H), (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,81 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 277 ($M+1$)⁺.

68. példa: 76. vegyület [lásd: (76) képlet]

A 72. vegyület (5,8 mg, 0,017 mmol) MeOH-ban (2 ml) készült oldatát adagoljuk NaMeO metil-alkoholban (2 ml) készült oldatához 0 °C-on. A sárga színű oldatot 23 °C-on 4 órán át keverjük, a reakciót telített vizes ammónium-klorid-oldat adagolásával lefojtjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk (3x10 ml) a keveréket. Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A narancssárga színű maradékot flashkromatográfiásan tisztítva (CH_2Cl_2 :MeOH, 1% - 3%) kapjuk a 76. vegyületet (2,6 mg, 53%) sárga szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,78 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 4,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,1, 4,6$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,14 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 293 ($M+1$)⁺.

69. példa: 81. vegyület [lásd: (81) képlet]

A 76. vegyületet (30 mg) 1,4-dioxánban készült 5,3 N HCl-oldatban (7 ml) szuszpendáljuk. A világosbarna keveréket 23 °C-on 2 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. CH₂Cl₂-t (5 ml) adagolunk, a keveréket 1 percen át keverjük, majd ismét bepároljuk. 1,4-Dioxánt (5 ml) adagolunk, majd a világosbarna szilárd anyagot szűrjük és további 1,4-dioxánnal mossuk (3 ml);
5 így kapjuk a 81. vegyületet (30 mg).

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,92 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 8,78-8,70 (m, 2H), 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,1, 4,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,38 (s, 3H).

70. példa: 77. vegyület [lásd: (77) képlet]

10 A 72. vegyület (150 mg, 0,46 mmol) EtOH-ban (2 ml) készült oldatát adagoljuk EtONa etil-alkoholban (3 ml) készült oldatához, amit frissen állítunk elő feleslegben vett nátrium etil-alkoholba való adagolásával 0 °C-on. A sárga színű oldatot 23 °C-on 5 órán át keverjük, telített vizes ammónium-klorid-oldat adagolásával lefojtjuk a reakciót, majd a keveréket kloroformmal extraháljuk (3x10 ml). Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és
15 csökkentett nyomáson bepároljuk. A narancssárga színű maradékot flashkromatográfiásan tisztítva (CH₂Cl₂:MeOH, 1% - 3%) kapjuk a 77. vegyületet (96 mg, 68%) sárga szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,74 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,2, 4,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,55 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,52 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
20

MS (ESI) *m/z*: 329 (M+23)⁺, 307 (M+1)⁺.

71. példa: 82. vegyület [lásd: (82) képlet]

A 77. vegyületet (35 mg, 0,11 mmol) 1,4-dioxánban készült HCl-oldattal (4 ml, 5,3 M) kezeljük és 3 órán át 23 °C-on keverjük. A szuszpenziót bepároljuk, dietil-éterrel mossuk és
25 szűrjük; így kapjuk a 82. vegyületet (32 mg) sárga szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,91 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 8,77-8,63 (m, 2H), 7,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,69 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,54 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

72. példa: 78. vegyület [lásd: (78) képlet]

30 PhOH-t (116 mg, 1,2 mmol) adagolunk NaH (50 mg, 1,2 mmol, 60%) tetrahidrofuránban (3 ml) készült szuszpenziójához 0 °C-on. A 72. vegyület (50 mg, 0,15 mmol) tetrahidrofuránban (5 ml) készült szuszpenzióját adagoljuk 0 °C-on, majd a sárga színű oldatot 23 °C-on 24 órán át

keverjük, a reakciót telített vizes NaCl-oldat (50 ml) adagolásával lefojtjuk, és a keveréket kloroformmal extraháljuk (3x50 ml). Az egyesített szerves rétegeket szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A narancssárga színű maradékot flashkromatográfiásan tisztítva (CH_2Cl_2 :MeOH, 0,5% - 1,5%) kapjuk a 78. vegyületet (20 mg, 53% BRSM)

5 narancssárga szilárd anyag formájában.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,54 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 4,6, 1,2 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,39 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,29-7,25 (m, 2H).

MS (ESI) m/z : 355 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10 73. példa: 79. vegyület [lásd: (79) képlet]

p-Metoxibenzil-alkoholt (0,085 ml, 0,67 mmol) adagolunk NaH (27 mg, 0,67 mmol, 60%) tetrahydrofuranban (1 ml) készült szuszpenziójához 0 °C-on. A 72. vegyület (23 mg, 0,06 mmol) tetrahydrofuranban (2 ml) készült szuszpenzióját adagoljuk 0 °C-on, majd a sárga színű oldatot 23 °C-on 5 órán át keverjük, majd a reakciót lefojtjuk telített vizes ammónium-klorid-oldat (10 ml)

15 adagolásával, majd a keveréket kloroformmal extraháljuk (3x10 ml). Az egyesített szerves rétegeket szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A sárga maradékot flashkromatográfiásan tisztítjuk eluensként CH_2Cl_2 :MeOH elegyet (2%) alkalmazva. A sárga maradékot dietil-éterrel mosva kapjuk a 79. vegyületet (12 mg, 46%) sárga szilárd anyag formájában.

20 ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,72 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 7,61-7,45 (m, 5H), 7,32 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,42 (széles s, 2H), 3,82 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 399 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

74. példa: 80. vegyület [lásd: (80) képlet]

25 A 79. vegyületet (10 mg, 0,025 mmol) oldjuk tiszta trifluormetánszulfonsavban (0,5 ml) és az elegyet 23 °C-on 3 órán át keverjük. Az edényt 0 °C-ra hűtjük és MeOH-t (1 ml) adagolunk csepegtetve. További vizes HN_4OH -oldatot (1 ml, 32%) adagolunk, így egy csillogó sárga csapadékot kapunk, amelyet szűrve és éterrel mosva kapjuk a 80. vegyületet (6 mg, 78%).

30 ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,85 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz), 8,45 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz), 7,85 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,1, 4,6 Hz), 6,88 (d, J = 6,8 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 156,3, 153,1, 149,8, 145,7, 145,1, 143,1, 140,3, 140,1, 129,1, 121,6, 121,0, 101,3, 101,2, 99,0.

MS (ESI) m/z : 279 (M+1) $^+$.

75. példa: 84. vegyület [lásd: (84) képlet]

- 5 Az 52. vegyület (250 mg, 0,56 mmol) POCl_3 -ban (2 ml) készült oldatát 100 °C-on keverjük egy lezárt csőben 48 órán át. A reakciókeveréket jégre öntjük és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kezeljük addig, míg a pH-érték 7 lesz, majd kloroformmal extraháljuk. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kromatografálva (hexán:etil-acetát, 4:1) kapjuk a 84. vegyületet sárga szilárd anyag formájában
- 10 (154 mg, 74%).

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,55 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

- 15 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 172,2, 160,1, 156,2, 155,0, 141,5, 139,7, 137,7, 135,1, 122,1, 119,0, 107,4, 102,8, 15,2, 14,4. Két kvaterner jel átfed.

MS (ESI) m/z : 374 (M+1) $^+$.

76. példa: 85. vegyület [lásd: (85) képlet]

- A 84. vegyület (20 mg, 0,053 mmol) p-metoxibenzilaminban (0,2 ml) készült oldatát 100 °C-on 16 órán át keverjük. A reakciókeveréket kromatografálva (hexán:etil-acetát, 4:1 - 1:1) kapjuk a 85. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (29 mg, 97%).
- 20

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 11,02 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 9,28 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,91-6,85 (m, 4H), 6,35 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

- 25 MS (ESI) m/z : 564 (M+1) $^+$.

77. példa: 86. vegyület [lásd: (86) képlet]

- A 85. vegyület (40 mg, 0,071 mmol) CH_2Cl_2 -ban (5 ml) készült oldatát -30 °C-on kezeljük mCPBA (20 mg, 0,09 mmol, 1,25 ekv., 77%) CH_2Cl_2 -ban (1 ml) készült oldatával, az elegyet 0 °C-ra melegítjük és 30 percen át így tartjuk, majd a reakciót telített vizes $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -oldattal lefojtjuk. A reakciókeveréket telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk (négyszer). A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A
- 30

maradékot kromatografálva (CH_2Cl_2 :MeOH, 100:3) kapjuk a 86. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (26 mg, 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 11,26 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 10,18 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,35 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,83 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,70-4,63 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,90 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 602 ($M+23$)⁺, 580 ($M+1$)⁺.

78. példa: 89. vegyület [lásd: (89) képlet]

A 84. vegyület (14 mg, 0,037 mmol) száraz CH_2Cl_2 -ban (3 ml) készült oldatát -30 °C-on kezeljük mCPBA (18 mg, 0,08 mmol, 2,2 ekv., 77%) CH_2Cl_2 -ban (2 ml) készült oldatával. A sárga színű oldatot 0 °C-ra melegítjük, 30 percen át így tartjuk, majd telített vizes $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -oldattal kezeljük és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk (háromszor). A szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk; így kapjuk a nyers bisz-szulfoxid-vegyületet, amit 4-metoxibenzilaminnal (0,1 ml, 0,76 mmol) kezelünk 100 °C-on 15 órán át. A reakciókeveréket kromatografálva (CH_2Cl_2 :MeOH, 98:2) kapjuk a 89. vegyületet sárga olaj formájában (11 mg, 46%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 10,99 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 9,38 (széles s, 1H), 8,22 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,97-6,80 (m, 8H), 6,44 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,35 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,29 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (s, 3H). Egyik NH-jel nem volt megfigyelhető.

MS (ESI) m/z : 653 ($M+1$)⁺.

79. példa: 90. vegyület [lásd: (90) képlet]

A 89. vegyületet (10 mg, 0,015 mmol) trifluormetánszulfonsavval (0,2 ml) kezeljük 23 °C-on 2 órán át. A reakciókeveréket hűtjük 0 °C-ra és MeOH-lal (1 ml) és vizes NH_4OH -oldattal (1 ml, 32%) kezeljük. A reakciókeveréket bepároljuk, MeOH/ H_2O 1:4 arányú elegyében oldjuk, majd olyan fordított fázisú szilícium-dioxid töltetre visszük be, amit MeOH/ H_2O 1:1 arányú elegyével állítottunk be. Az oszlopot MeOH/ H_2O 1:4 elegyével mosva eltávolítjuk a sókat és a 90. vegyületet a MeOH/ H_2O 4:1 arányú elegyével eluáljuk (1,5 mg, 34%).

A 90. vegyület MeOH-ban oldhatatlan, így annak trifluorecetsavsóját alakítottuk ki az NMR-meghatározás céljára.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD és egy csepp trifluorecetsav, 300 MHz) δ : 8,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 3H), 6,80 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z : 293 ($\text{M}+1$)⁺.

80. példa: 91. vegyület [lásd: (91) képlet]

- 5 A 90. vegyületet (19 mg, 0,065 mmol) 1,4-dioxánban készült vízmentes HCl-oldattal (3 ml, 3,8 M) kezeljük 23 °C-on 1 órán át. A reakciókeveréket bepárolva és etil-éterrel mosva kapjuk a 91. vegyületet narancssárga szilárd anyag formájában (20 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ : 8,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,41-7,32 (m, 3H), 6,82 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H).

- 10 MS (ESI) m/z : 293 (M)⁺.

81. példa: 92. vegyület [lásd: (92) képlet]

- 15 A 85. vegyület (29 mg, 0,051 mmol) trifluormetánszulfonsavban (0,2 ml) készült oldatát 23 °C-on 2 órán át keverjük. A reakciókeveréket 0 °C-ra hűtjük és MeOH-lal (1 ml) és vizes NH_4OH -oldattal (1 ml, 32%) kezeljük, szűrjük és H_2O -val, MeOH-lal és dietil-éterrel mossuk; így kapjuk a 92. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (10 mg, 61%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,63 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,18-7,17 (m, 2H), 6,72 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 2,63 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 324 ($\text{M}+1$)⁺.

82. példa: 93. vegyület [lásd: (93) képlet]

- 20 A 92. vegyületet 1,4-dioxánban készült vízmentes HCl-oldattal (1 ml, 3,8 M) kezeljük 15 percen át 23 °C-on. A reakciókeveréket bepároljuk és dietil-éterrel mossuk; így kapjuk a 93. vegyületet narancssárga szilárd anyag formájában (10 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ : 8,66 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,74 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H).

- 25 MS (ESI) m/z : 324 (M)⁺.

83. példa: 87. vegyület [lásd: (87) képlet]

- 30 A 86. vegyületet MeONa metil-alkoholban készült oldatával [amit metanolban (4 ml) állítunk elő nátriummal (30 mg, 1,3 mmol)] kezeljük 23 °C-on 16 órán át. A reakciókeveréket bepároljuk, CH_2Cl_2 -ban oldjuk és telített vizes ammónium-klorid-oldattal mossuk. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kromatografálva (CH_2Cl_2 :MeOH, 100:3) kapjuk a 87. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (24 mg, 97%).

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 11,06 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 9,44 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,40 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,47 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H),
5 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 548($M+1$) $^+$.

84. példa: 88. vegyület [lásd: (88) képlet]

A 87. vegyületet (23 mg, 0,04 mmol) TfOH-lel (0,2 ml) kezeljük 23 °C-on 2,5 órán át. A reakciókeveréket 0 °C-ra hűtjük és MeOH-lal (1 ml) és vizes NH_4OH -oldattal (2 ml, 32%)
10 kezeljük. A kapott sárga szilárd anyagot teflonszűrőn szűrjük és vízzel (5 ml), EtOH-val (5 ml) és dietil-éterrel (5 ml) mossuk; és így kapjuk a 88. vegyületet (15 mg) narancssárga szilárd anyag formájában. Ez a vegyület kloroformban oldhatatlan, így annak trifluorecetsavas sóját jellemeztük.

^1H NMR (CDCl_3 : CD_3OD 9:1 és két csepp deuterált TFA, 300 MHz) δ : 8,56 (d, $J = 5,4$ Hz,
15 1H), 8,02 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,07 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 308 ($M+1$) $^+$.

85. példa: 94. vegyület [lásd: (94) képlet]

Az 52. vegyület (100 mg, 0,22 mmol) 1,4-dioxánban (10 ml) készült oldatát vizes NH_4OH -
20 oldattal (20 ml, 32%) egy lezárt csőben 24 órán át kezeljük 90 °C-on. A reakciókeveréket bepárolva és kromatografálva (CH_2Cl_2 :MeOH, 97:3) kapjuk a 94. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (83 mg, 89 %).

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,22 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,38-7,26 (m, 6H), 6,94 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).
25

MS (ESI) m/z : 415 ($M+1$) $^+$.

86. példa: 95. vegyület [lásd: (95) képlet]

A 94. vegyületet (62 mg, 0,15 mmol) TfOH-val (0,3 ml) kezeljük 23 °C-on 1 órán át. A reakciókeveréket MeOH-lal (1 ml) és vizes NH_4OH -oldattal (2 ml, 32%) kezeljük, szűrjük és
30 vízzel (5 ml), MeOH-lal (5 ml) és dietil-éterrel (4 ml) mossuk. A kapott szilárd anyagot kromatografálva (CH_2Cl_2 :MeOH, 95:5) kapjuk a 95. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (45 mg, 92%).

^1H NMR (CDCl_3 : CD_3OD 9:1, 300 MHz) δ : 8,38 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,58 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 325($M+1$) $^+$.

5 87. példa: 97. vegyület [lásd: (97) képlet]

A 95. vegyületet (45 mg, 0,14 mmol) 1,4-dioxánban készült HCl-oldattal (3 ml, 3,8 M) 15 percen át kezeljük 23 °C-on. A reakciókeveréket bepárolva és dietil-éterrel kétszer mosva kapjuk a 97. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (36 mg, 71%).

10 ^1H -NMR (CDCl_3 : CD_3OD 95:5, 300 MHz) δ : 8,71 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 2,72 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 325 (M) $^+$.

88. példa: 98. vegyület [lásd: (98) képlet]

15 A 94. vegyület (65 mg, 0,157 mmol), Pd/C (6 mg, 10%) és trifluorecetsav (28 μl , 0,36 mmol) 1,2-diklóretánban (1 ml) készült keverékét egy Young-csőben kezeljük Et_3SiH -nal (220 μl , 1,4 mmol) argon atmoszféra alatt 100 °C-on 72 órán át. A reakciókeveréket telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kezeljük és CH_2Cl_2 -nal extraháljuk. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kromatografálva (CH_2Cl_2 :MeOH, 98:2) kapjuk a 98. vegyületet világossárga szilárd anyag formájában (13 mg, 23%).

20 ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,14 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,54 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,38 (s, 5H), 6,97 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H).

MS (ESI) m/z : 369 ($M+1$) $^+$.

25 89. példa: 100. vegyület [lásd: (100) képlet]

A 98. vegyületet (11 mg, 0,030 mmol) TfOH-val (0,3 ml) kezeljük 23 °C-on 1 órán át. A reakciókeveréket 0 °C-ra hűtjük és MeOH-lal (2 ml) és vizes NH_4OH -oldattal (2 ml, 32 % ml) kezeljük. A keletkezett narancssárga színű szilárd anyagot szűrjük, vízzel, EtOH-val és dietil-éterrel mossuk, majd trifluorecetsavval kezeljük; így kapjuk a 100. vegyületet (9,0 mg, 76%).

30 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 9,30 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z : 279 (M)⁺.

90. példa: 101. vegyület [lásd: (101) képlet]

A 100. vegyületet (35 mg, 0,13 mmol) 1,4-dioxánban készült HCl-oldattal (4 ml, 3,8 M) kezeljük 0 °C-on 10 percen át. A reakciókeveréket bepároljuk, MeOH-ban oldjuk és ismételten
5 bepároljuk. Így kapjuk a 101. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (36 mg, 88%).

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 9,35 (s, 1H), 8,92 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z : 279 (M)⁺.

10 91. példa: 99. vegyület [lásd: (99) képlet]

A 94. vegyületet (83 mg, 0,20 mmol) CH₂Cl₂-ban készült oldatát (10 ml) 0 °C-on mCPBA-val kezeljük (112 mg, 0,5 mmol, 2,5 ekv., 77%), majd a keveréket 23 °C-on 3 órán át keverjük. A reakcióelegyet telített vizes Na₂S₂O₃-oldat adagolásával lefojtjuk, majd telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal háromszor. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és
15 bepároljuk. A maradékot kromatografálva (CH₂Cl₂: MeOH, 95:5) kapjuk a 99. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (25 mg, 28%).

¹H-NMR (CDCl₃:CD₃OD 95:5, 300 MHz) δ: 8,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 5H), 6,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,24 (s, 3H).

20 MS (ESI) m/z : 447(M+1)⁺.

92. példa: 102. vegyület [lásd: (102) képlet]

A 99. vegyület (10 mg, 0,022 mmol) szuszpenzióját 0 °C-on kezeljük MeONa metil-alkoholban készült oldatával, amit azt megelőzően állítunk elő nátriummal (15 mg, 0,66 mmol) 1 ml MeOH-ban. A reakciókeveréket 23 °C-on 5 órán át keverjük. Ezt követően a keveréket
25 megoszlási egyensúlyba visszük CH₂Cl₂ és telített vizes ammónium-klorid-oldat között. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk; így kapjuk a 102. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (5,6 mg, 64%).

¹H-NMR (CDCl₃:CD₃OD 95:5, 300 MHz) δ: 8,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 6 H), 6,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,06 (s, 3H).

30 MS (ESI) m/z : 399 (M+1)⁺.

93. példa: 103. vegyület [lásd: (103) képlet]

A 99. vegyület (10 mg, 0,022 mmol) szuszpenzióját 0 °C-on kezeljük 6 órán át EtONa etil-alkoholban készült oldatával, melyet megelőzően állítunk elő nátriumból (15 mg, 0,66 mmol) EtOH-ban (1 ml). A reakciókeveréket megoszlási egyensúlyba visszük kloroform és telített vizes ammónium-klorid-oldat között. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és
 5 bepároljuk. A maradékot kromatografálva (CH₂Cl₂:MeOH, 95:5) kapjuk a 103. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (8 mg, 88%).

¹H-NMR (CDCl₃:CD₃OD 95:5, 300 MHz) δ: 8,19 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,27-7,24 (m, 6H), 6,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,36 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z*: 413 (M+1)⁺.

10 94. példa: 104. vegyület [lásd: (104) képlet]

NaH (18 mg, 0,44 mmol, 60%) tetrahydrofuranban (2 ml) készült oldatát benzil-alkohollal (45 µl, 0,44 mmol) kezeljük. A 99. vegyület (10 mg, 0,022 mmol) száraz tetrahydrofuranban (3 ml) készült oldatát adagoljuk csepegtetve, majd a keveréket 23 °C-on 6 órán át keverjük. A reakciókeveréket megoszlási egyensúlyba visszük kloroform és telített vizes ammónium-klorid-oldat között. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A
 15 maradékot kromatografálva (CH₂Cl₂ - CH₂Cl₂:MeOH = 95:5) kapjuk a 104. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (9,0 mg, 86%).

¹H-NMR (CDCl₃:CD₃OD 95:5, 300 MHz) δ: 8,18 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,36-7,19 (m, 12H), 6,92 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,20 (s,
 20 2H). MS (ESI) *m/z*: 475 (M+1)⁺.

95. példa: 105. vegyület [lásd: (105) képlet]

A 102. vegyület (4,0 mg, 0,01 mmol) trifluormetánszulfonsavban (0,2 ml) készült oldatát 23 °C-on 1 órán át keverjük. A reakciókeveréket hűtjük 0 °C-ra, majd MeOH (1 ml) és vizes NH₄OH-oldat (1 ml, 32%) csepegtetésével kezeljük. A reakciókeveréket szűrjük, vízzel, MeOH-lal és dietil-éterrel mossuk és kromatografáljuk (CH₂Cl₂:MeOH, 95:5), így kapjuk a 105.
 25 vegyületet sárga szilárd anyag formájában (1,8 mg, 58%).

¹H-NMR (CDCl₃:CD₃OD 95:5, 300 MHz) δ: 8,26 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

30 MS (ESI) *m/z*: 309 (M+1)⁺.

96. példa: 106. vegyület [lásd: (106) képlet]

A 104. vegyület (7 mg, 0,017 mmol) trifluormetánszulfonsavban (0,2 ml) készült oldatát 23 °C-on 1,5 órán át keverjük. A reakciókeveréket 0 °C-on MeOH-lal (1 ml) és vizes NH₄OH-oldattal (1 ml, 32%) kezeljük, a keveréket szűrjük és vízzel, EtOH-val és dietil-éterrel mossuk; így kapjuk a 106. vegyületet narancssárga szilárd anyag formájában (6,6 mg, 95%).

5 ¹H-NMR (CD₃OD:CF₃CO₂D 95:5, 300 MHz) δ: 8,35 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5,4 Hz, 1H).

MS (ESI) *m/z*: 295 (M+1)⁺.

97. példa: 96. vegyület [lásd: (96) képlet]

10 Az 52. vegyület (24 mg, 0,05 mmol) CH₂Cl₂-ban (3 ml) készült oldatát -30 °C-on kezeljük mCPBA (30 mg, 0,14 mmol, 77%) CH₂Cl₂-ban készült oldatával. A reakciókeveréket 0 °C-ra melegítjük és 30 percen át keverjük. A reakciókeveréket telített vizes Na₂S₂O₃-oldattal és telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal mossuk. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott nyers anyagot 1,4-dioxánban (6 ml) oldjuk, egy lezárt csőben vizes NH₄OH-oldattal (10 ml, 32%) kezeljük és 100 °C-on 16 órán át keverjük. A reakciókeveréket bepárolva és kromatografálva (CH₂Cl₂:MeOH, 98:2 - 95:5) kapjuk a 96. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (6 mg, 29%).

15 ¹H-NMR (CDCl₃:CD₃OD 9:1, 300 MHz) δ: 8,18 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 7H), 6,90 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H).

20 MS (APCI) *m/z*: 384 (M+1)⁺.

R_f: 0,64 (CH₂Cl₂:MeOH, 6:1).

98. példa: 107. vegyület [lásd: (107) képlet]

25 A 84. vegyület (50 mg, 0,135 mmol) 1,4-dioxán/H₂O elegyében (50:50, 8 ml) készült oldatát egy lezárt csőben keverjük 100 °C-on 16 órán át. A reakciókeveréket bepárolva és kromatografálva (CH₂Cl₂:MeOH, 98:2), kapjuk a 107. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (40 mg, 86%).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,54 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H).

30 ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 172,0, 160,3, 156,1, 149,5, 144,0, 143,1, 139,9, 139,0, 135,0, 122,0, 119,9, 118,6, 101,4, 101,1, 14,3.

MS (ESI) *m/z*: 343 (M+1)⁺.

99. példa: 108. vegyület [lásd: (108) képlet]

A 107. vegyületet (25 mg, 0,073 mmol) vízmentes HCl-oldattal (0,5 ml, 1,4-dioxánban készült 3,8 N-oldat) kezeljük 10 percen át 23 °C-on. A reakciókeveréket bepároljuk, MeOH-ban oldjuk és ismételten bepároljuk; így kapjuk a 108. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (28 mg, 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ : 8,75 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,71 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 343 (M) $^+$.

100. példa: 109. vegyület [lásd: (109) képlet]

A 107. vegyület (10 mg, 0,029 mmol) 80 °C-on 22 órán át kezeljük MeONa metil-alkoholban készült oldatával, amit frissen állítunk elő nátriumból (30 mg, 1,3 mmol) és metil-alkoholból (4 ml). A reakciókeveréket bepároljuk és megoszlási egyensúlyba visszük CH_2Cl_2 és telített vizes ammónium-klorid-oldat között. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kromatografálva (CH_2Cl_2 :MeOH, 95:5) kapjuk a 109. vegyületet (15 mg, 53%) sárga szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,45 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,7 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,4 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,04 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 323 ($\text{M}+1$) $^+$.

101. példa: 110. és 111. vegyület [lásd: (110) és (111) képlet]

A 107. vegyület (50 mg, 0,146 mmol) CH_2Cl_2 -ban (10 ml) készült oldatát -30 °C-on kezeljük mCPBA (82 mg, 77%, 0,37 mmol) CH_2Cl_2 -ban (1 ml) készült oldatával. A reakciókeveréket 23 °C-on 2 órán át keverjük, telített vizes $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -oldattal kezeljük, majd megoszlási egyensúlyba visszük telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és CH_2Cl_2 között. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kromatografálva (CH_2Cl_2 :MeOH, 95:5) kapjuk a 110. vegyületet (23 mg, 44%) és a 111. vegyületet (29 mg, 53%) sárga szilárd anyag formájában.

110. vegyület:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,84 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,04 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 381 (M+23)⁺, 359 (M+1)⁺.

111. vegyület

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8,84 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 397 (M+23)⁺, 375 (M+1)⁺.

102. példa: 112. vegyület [lásd: (112) képlet]

A 111. vegyületet (29 mg, 0,077 mmol) 6 órán át 23 °C-on kezeljük metanolos MeONa metil-alkoholban készült oldatával, amelyet frissen állítunk elő nátriumból (30 mg, 1,3 mmol) és metil-alkoholból (4 ml). A reakciókeveréket bepároljuk és megoszlási egyensúlyba visszük CH₂Cl₂ és telített vizes ammónium-klorid-oldat között. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kromatografálva (CH₂Cl₂:MeOH, 95:5) kapjuk a 112. vegyületet (17 mg, 68%) sárga szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H).

MS (ESI) m/z : 327 (M+1)⁺.

103. példa: 113. vegyület [lásd: (113) képlet]

A 84. vegyület (50 mg, 0,14 mmol) CH₂Cl₂-ban (10 ml) készült oldatát -30 °C-on kezeljük mCPBA (76 mg, 0,34 mmol, 77%) CH₂Cl₂-ban (2 ml) készült oldatával. A reakciókeveréket 0 °C-ra melegítjük és 30 percen át keverjük. A reakciókeveréket telített vizes Na₂S₂O₃-oldattal és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kezeljük. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A nyers terméket 1,4-dioxánban (4 ml) oldjuk és vizes NH₄OH-oldattal (4 ml, 32%) kezeljük. A reakciókeveréket egy lezárható csőbe öntjük és 85 °C-on 16 órán át keverjük. A reakciókeveréket bepárolva és kromatografálva (CH₂Cl₂:MeOH, 95:5) kapjuk a 113. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (17 mg, 40%).

¹H-NMR (CDCl₃:CD₃OD 9:1, 300 MHz) δ : 8,17 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,36-7,34 (m, 2H), 6,98 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H). ¹³C-NMR (CDCl₃:CD₃OD 9:1, 75 MHz) δ : 162,5, 161,6, 156,9, 149,6, 143,9, 141,8, 140,1, 138,1, 135,0, 121,9, 119,8, 114,0, 101,7, 100,7.

MS (ESI) m/z : 312 (M+1)⁺.

104. példa: 83. vegyület [lásd: (83) képlet]

A 113. vegyületet (12 mg, 0,038 mmol) 1,4-dioxánban készült oldatát vízmentes HCl-oldattal (0,5 ml, 3,8 N) kezeljük 10 percen át 23 °C-on. A reakciókeveréket bepároljuk, MeOH-ban (1 ml) oldjuk és ismételten bepároljuk. Így kapjuk a 83. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (13,9 mg, 95%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ : 8,61 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,36 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z : 312 (M) $^+$.

105. példa: 115. vegyület [lásd: (115) képlet]

10 A 113. vegyület (5,0 mg, 0,016 mmol), 18-korona-6-éter (10 mg, 0,038 mmol) és száraz KF (60 mg, 1,2 mmol) DMSO-ban (0,5 ml) készült keverékét egy lezárt csőben melegítjük 16 órán át 140 °C-on. A reakciókeveréket bepárolva és kromatografálva (CH_2Cl_2 :MeOH 95:5) kapjuk a 115. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (3,5 mg, 74%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 : CD_3OD 9:1, 300 MHz) δ : 8,26 (dd, $J = 7,1, 5,4$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 11,0, 5,4$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 5,4, 3,2$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z : 296 (M+1) $^+$.

106. példa: 114. vegyület [lásd: (114) képlet]

20 A 113. vegyületet (10 mg, 0,032 mmol) 90 °C-on 40 órán át kezeljük MeONa metil-alkohol/tetrahidrofuran 2:1 arányú elegyében (6 ml) készült oldatával, melyet nátriumnak (30 mg, 1,3 mmol) metil-alkoholba történő adagolásával állítunk elő. A reakciókeveréket bepároljuk, a maradékot CH_2Cl_2 -ban oldjuk és az oldatot telített vizes ammónium-klorid-oldattal mossuk. A szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kromatografálva (CH_2Cl_2 :MeOH, 95:5) kapjuk a 114. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (4,0 mg, 41%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 : CD_3OD 9:1, 300 MHz) δ : 8,21 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,96 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 308 (M+1) $^+$.

107. példa: 116. vegyület [lásd: (116) képlet]

30 A 114. vegyületet (1,7 mg, 0,006 mmol) 23 °C-on kezeljük 1,4-dioxánban készült HCl-oldattal (0,5 ml, 5 N) 20 percen át. A reakciókeveréket bepároljuk, a maradékot dietil-éterben szuszpendáljuk, majd ismételten bepároljuk; így kapjuk a 116. vegyületet sárga szilárd anyag formájában (1,2 mg, 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,57 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,16 (s, 3H).

5 A daganatellenes hatás biológiai vizsgálatai

A vizsgálatok alapvető célja az, hogy megszakítsuk a rákos sejtvonalak növekedését "in vitro" azáltal, hogy a sejteket a vizsgálandó vegyületek hatásának tesszük ki.

Sejtvonalak

Név	ATCC szám	Szövetfajta	Jellemző
P-388	CCL-46	egér ascites folyadék	limfoid neoplazma
K-562	CCL-243	humán leukémia	eritroleukémia (mellüri folyadékgyülem)
A549	CCL-185	humán tüdő	tüdőkarcinoma ("NSCL")
SK-MEL-28	HTB-72	humán melanoma	malignus melanoma
HT-29	HTB-38	humán vastagbél	vastagbél-adenokarcinoma
LoVo,	CCL-229	humán vastagbél	vastagbél-adenokarcinoma
LoVo-Dox		humán vastagbél	vastagbél-adenokarcinoma (MDR) (nyirokcsomó metasztázis)
SW620	CCL-228	humán vastagbél	vastagbél-adenokarcinoma (nyirokcsomó metasztázis)
DU-145	HTB-81	humán prosztata	prosztatakarcinoma, androgén receptorok nélkül
LNCaP	CRL-1740	humán prosztata	prosztata-adenokarcinoma androgén receptorokkal
SK-BR-3	HTB-30	humán mell	tüdő-adenokarcinoma, Her2/neu+, (mellüri folyadékgyülem)
MCF-7	HTB-22	humán mell	tüdő-adenokarcinoma (mellüri folyadékgyülem)
MDA-MB-231	HTB-26	humán mell	tüdő-adenokarcinoma, Her2/neu+, (mellüri folyadékgyülem)

IGROV-1		humán petefészek	petefészek-adenokarcinoma
IGROV-ET		humán petefészek	petefészek-adenokarcinoma ET-743-ra rezisztens sejtekkel jellemezve
SK-OV-3	HTB-77	humán petefészek	petefészek-adenokarcinoma (malignus ascites)
OVCAR-3	HTB-161	humán petefészek	petefészek-adenokarcinoma
HeLa	CCL-2	humán méhnyak	méhnyak epithelium karcinoma
HeLa-APL	CCL-3	humán méhnyak	méhnyak epithelium karcinoma, ami apudin-rezisztens sejtekkel jellemzett
A-498	HTB-44	humán vese	vese karcinoma
PANC-1	CRL-1469	humán hasnyálmirigy	hasnyálmirigy epithelium karcinoma
HMEC1		humán endotélium	

1. A sejtnövekedés-gátlás vizsgálata sejtszámlálással

A vizsgálatban olyan 24-lyukas soktárolós edényt alkalmazunk, ahol a lyukak átmérője 16 mm (Bergeron, 1984; Schroeder, 1981). Az alkalmazott sejtvonalak a következők: **P-388** (ATCC CCL 46), DBA/2 egérből nyert limfoid neoplazma szuszpenziós tenyészet; **A-549** (ATCC CCL 185), humán tüdőkarcinoma egyrétegű tenyészet; **HT-29** (ATCC HTB-38), humán végbélkarcinoma egyrétegű tenyészet; **MEL-28** (ATCC HTB-72), humán melanoma egyrétegű tenyészet és **DU-145** (ATCC HTB-81), humán prosztata karcinoma egyrétegű tenyészet.

A sejteket a növekedés logaritmikus fázisában a következőket tartalmazó Eagle-féle minimális esszenciális közegben (EMEM) tartottuk: Earle-féle kiegyensúlyozott sókeverék, nem esszenciális aminosavak, 2,0 mM L-glutamin, azonban nátrium-hidrogén-karbonát nélkül (EMEM/nea), ami 10% magzati borjúsérumot (PCS) tartalmaz, 10^{-2} M nátrium-hidrogén-karbonát és 0,1 egység (E)/l penicillin G + 0,1 g/l sztreptomycin-szulfát. A kísérletek céljára a sejteket összegyűjtöttük a felül összefolyó tenyészetekből tripszin segítségével, majd újraszuszendáltuk azokat friss közegben a lemezre szélesztés előtt.

A **P-388** sejteket 16 mm átmérőjű lyukakba vittük 1×10^4 /sejt lyuk koncentrációban 1 ml térfogatú EMEM/5% FCS alikvotokban, amelyek a vegyületek különféle koncentrációit tartalmazzák. Egy külön tenyészet-sorozatot használtunk fel a növekedés kontrollálására, ezzel bizonyítva, hogy a sejtek az exponenciális növekedési fázisban vannak. Minden meghatározást

kétszer végeztünk el. Három napos inkubálást követően, amit 37 °C-on 5% szén-dioxidot tartalmazó 98%-os nedvességtartalmú atmoszférában hajtottunk végre, egy közelítő jellegű IC₅₀ meghatározást végeztünk el a gyógyszert tartalmazó lyukakban, illetve a kontroll anyagos lyukakban megfigyelhető növekedések összevetésével.

- 5 **A-549, HT-29, MEL-28 és DU-145** sejteket 16 mm átmérőjű lyukakba vittük 1x10⁴/sejt lyuk koncentrációban 1 ml térfogatú EMEM/5% FCS alikvotokban, amelyek a vegyületek különféle koncentrációit tartalmazzák. Egy külön tenyészsorozatot használtunk fel a növekedés kontrollálására, ezzel bizonyítva, hogy a sejtek az exponenciális növekedési fázisban vannak. Minden meghatározást kétszer végeztünk el. Három napos inkubálást követően, amit 37 °C-on
- 10 5% szén-dioxidot tartalmazó 98%-os nedvességtartalmú atmoszférában hajtottunk végre, a sejteket 0,1 %-os kristálylibolyával festettük. Egy közelítő jellegű IC₅₀ meghatározást végeztünk el a gyógyszert tartalmazó lyukakban, illetve a kontroll anyagos lyukakban megfigyelhető növekedések összevetésével.

- 15 Az aktivitás számszerűsítése céljából az inkubációs idő eltelte után a sejteket tripszinezttük és Coulter Counter ZM számlálóval meghatároztuk számukat. Az összes meghatározott szám (netto sejtszám lyukanként) a duplikát lyukak átlagértékét jelenti. A "%G" értékek a hatóanyagmentes tenyészetekhez képest mért relatív növekedési %-okat mutatja. A vizsgálatok eredményeit dózis-válasz görbék generálására használtuk fel, amelyekből pontosabb IC₅₀-értékek határozhatók meg (olyan mintakonzentráció, amely a sejtnövekedés 50%-os gátlását okozza).

- 20 A kapott eredményekből megbecsülhető egy bizonyos hatóanyagnak potenciális rákkezelő szerként való hasznosíthatósága. A módszerhez az 1 µg/ml-nél kisebb IC₅₀ értékkel rendelkező vegyületeket kiválasztottuk további vizsgálatokra. Az IC₅₀ adatok arra is engednek következtetni, hogy a hatóanyag nemcsak citosztatikus hatású lehet, hanem daganatsökkentő hatással is rendelkezhet.

- 25 2. A sejtnövekedés-gátlás vizsgálata kolorimetriás méréssel

Szulforodamin-B-t (SRB) alkalmazó kolorimetriás típusú módszert adaptáltunk a sejtnövekedés és életképesség kvantitatív meghatározására [követve a következő technikát: Philip Skehan és társai (1990), New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer drug screening, *J. Natl. Cancer Inst.*, 82:1107-1112].

- 30 Ebben a vizsgálati módszerben 9 mm átmérőjű 96-lyukú sejtenyészti mikrolemezeket alkalmaztunk (Fairclot, 1988; Mosmann, 1983). A sejtvonalak legtöbbjét az American Type Culture Collection-tól (ATCC) szereztük be, amelyek különféle humán ráktípusokból származtak.

A sejteket RPMI 1640 közegben tartottuk, mely 10% FBS-t tartalmazott, és amelyet 0,1 g/l penicillinnel és 0,1 g/l sztreptomycin-szulfáttal egészítettünk ki, majd azt 37°C-on 5% CO₂-t és 98% nedvességet tartalmazó levegőben inkubáltuk. A kísérletek céljára a sejteket összegyűjtöttük a felül összefolyó tenyészetekből tripszin segítségével, majd friss közegben újrasszuszpendáltuk a lemezre szélesztést megelőzően.

A sejteket 96-lyukú mikrotitráló lemezekre vittük fel 5×10^3 sejt/lyuk mennyiségében 195 µl közeget tartalmazó alikvotokban, melyeket engedtünk a lemez felszínéhez kapcsolódni hatóanyagmentes közegben 18 órán át végzett növesztéssel. Ezt követően a minták 5 µl-es alikvotjait adagoltuk 10^{-8} µg/ml koncentrációban, oldószerként DMSO/EtOH/PBS 0,5:0,5:99 arányú elegyét alkalmazva. 48 órás kezelést követően a daganatellenes hatást SRB-módszerrel mértük: a sejteket fixáltuk 50 µl hideg 50 tömeg/térf%-os trifluorecetsav (TCA) adagolásával, majd a keveréket 60 percen át 4 °C-on inkubáltuk. A lemezeket ionmentes vízzel mostuk és szárítottuk. 0,01 µl SRB-oldatot (1%-os ecetsavban készült 0,04 tömeg/térf.%-os oldat) adagolunk minden mikrolemezlyukba, majd 10 percen át szobahőmérsékleten inkubálunk. A nem kötött SRB-t 1%-os ecetsavval végzett mosással eltávolítottuk. A lemezeket levegőn szárítottuk, majd a kötött festéket trisz-pufferral szolubilizáltuk. Az optikai sűrűségeket egy automatizált spektrofotometrikus lemezleolvasóval határoztuk meg 490 nm hullámhosszon.

Az átlag +/- standard hiba (SD) adatokat a triplikát lyukak alapján számítottuk. A következő sejtválaszra vonatkozó adatokat számíthattuk: GI = növekedésgátlás (growth inhibition), TGI = összes növekedésgátlás (citosztatikus hatás, total growth inhibition) és LC = sejtölés (citosztatikus hatás, cell killing).

A kapott eredményekből megbecsülhető egy bizonyos hatóanyagnak potenciális rákkezelő szerként való hasznosíthatósága. A módszerhez az 10 µg/ml-nél kisebb GI₅₀ értékkel rendelkező vegyületeket kiválasztottuk további vizsgálatokra. Az GI₅₀ adatok arra is engednek következtetni, hogy a hatóanyag nemcsak citosztatikus hatású lehet, hanem daganatcsökkentő hatással is rendelkezhet.

		44	81	51	82
DU-145	GI ₅₀	4,75E-07	9,28E-07	6,54E-08	7,15E-07
	TGI	1,51E-06	2,40E-06	1,48E-07	1,51E-06
	LC ₅₀	2,75E-05	3,04E-07	2,70E-06	2,92E-06

LN-caP	GI50	3,51E-07	1,58E-07	7,37E-08	8,87E-07
	TGI	7,85E-07	2,61E-07	1,27E-07	1,57E-06
	LC50	1,76E-06	2,77E-06	2,86E-07	2,28E-07
SKOV-3	GI50	2,75E-05	7,97E-07	1,46E-07	9,92E-07
	TGI	2,75E-05	8,52E-06	2,15E-06	2,91E-06
	LC50	2,75E-05	3,45E-05	2,86E-05	2,92E-05
IGROV	GI50	1,08E-06	2,10E-07	8,51E-08	9,71E-07
	TGI	6,34E-06	2,70E-06	3,28E-07	1,76E-06
	LC50	2,46E-05	2,05E-05	2,12E-06	2,92E-05
IGROV-ET	GI50	5,68E-07	8,55E-08	7,48E-08	8,90E-08
	TGI	1,87E-06	2,28E-07	2,25E-07	2,32E-07
	LC50	1,72E-05	3,04E-05	1,86E-05	2,92E-05
SK-BR-3	GI50	6,12E-07	8,55E-07	5,91E-08	5,60E-07
	TGI	1,61E-06	2,26E-06	1,42E-07	1,12E-06
	LC50	6,31E-06	9,49E-06	5,54E-07	2,26E-06
MEL-28	GI50	6,01E-07	3,13E-07	9,25E-08	3,65E-07
	TGI	2,11E-06	7,36E-07	2,69E-07	7,93E-07
	LC50	8,95E-06	1,74E-06	1,37E-06	1,73E-06
H-MEC-1	GI50	1,58E-07	1,71E-07	1,64E-08	3,41E-07
	TGI	3,07E-07	2,62E-07	1,54E-08	7,29E-07
	LC50	1,31E-06	8,58E-07	1,43E-07	1,55E-06
A-549	GI50	9,17E-06	3,04E-05	9,99E-08	2,92E-05
	TGI	2,75E-05	3,04E-05	3,68E-07	2,92E-05
	LC50	2,75E-05	3,04E-05	4,57E-06	2,92E-05
K-562	GI50	4,17E-06	7,91E-08	3,11E-06	5,31E-07
	TGI	2,75E-05	3,29E-07	4,03E-07	7,32E-07
	LC50	2,75E-05	5,23E-07	5,17E-06	1,01E-06
PANC-1	GI50	1,71E-06	1,00E-06	1,61E-07	1,03E-06
	TGI	9,94E-06	2,86E-06	2,73E-06	6,77E-06
	LC50	2,75E-05	3,04E-05	2,86E-05	2,92E-05

HT-29	GI50	1,09E-06	1,30E-06	1,01E-07	7,12E-07
	TGI	1,09E-05	3,04E-05	2,86E-07	2,92E-06
	LC50	2,75E-05	3,04E-05	2,86E-05	2,92E-05
LOVO	GI50	4,56E-07	2,24E-07	7,74E-08	6,65E-07
	TGI	1,13E-06	1,77E-06	1,84E-07	2,15E-06
	LC50	2,75E-06	3,04E-05	1,60E-05	2,92E-05
LOVO-DOX	GI50	7,77E-07	7,06E-07	7,80E-08	7,00E-07
	TGI	3,27E-06	3,04E-06	2,86E-07	2,72E-06
	LC50	2,35E-05	3,04E-05	1,79E-05	1,21E-05
HELA	GI50	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-
HELA-APL	GI50	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-

		64	80	71	113
DU-145	GI50	3,10E-05	1,81E-06	7,50E-07	1,51E-06
	TGI	3,28E-05	8,70E-06	2,31E-06	6,26E-06
	LC50	3,28E-05	3,59E-05	3,35E-05	3,21E-05
LN-caP	GI50	2,84E-06	9,70E-07	5,02E-08	1,57E-06
	TGI	7,89E-06	1,65E-06	2,15E-07	2,39E-06
	LC50	1,99E-05	2,79E-06	1,82E-06	1,56E-05
SKOV-3	GI50	2,23E-05	1,25E-05	1,06E-06	1,37E-06
	TGI	3,28E-05	3,45E-05	3,00E-06	5,39E-06
	LC50	3,28E-05	3,59E-05	3,35E-05	3,21E-05
IGROV	GI50	1,44E-05	1,55E-06	7,97E-07	2,94E-06
	TGI	3,28E-05	3,26E-06	1,65E-06	8,53E-06
	LC50	3,28E-05	2,48E-05	4,15E-06	2,41E-05

IGROV-ET	GI50	1,89E-05	2,48E-06	1,04E-06	1,30E-06
	TGI	3,28E-05	9,45E-06	2,75E-06	6,00E-06
	LC50	3,28E-05	3,59E-05	3,19E-05	3,21E-05
SK-BR-3	GI50	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-
MEL-28	GI50	2,17E-05	2,42E-06	5,56E-07	2,12E-06
	TGI	3,28E-05	7,08E-06	1,18E-06	6,29E-06
	LC50	3,28E-05	1,97E-05	2,50E-06	1,76E-05
H-MEC-1	GI50	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-
A-549	GI50	3,16E-05	7,73E-06	1,10E-06	4,30E-06
	TGI	3,28E-05	1,59E-05	2,70E-06	9,59E-06
	LC50	3,28E-05	3,27E-05	1,12E-05	2,14E-05
K-562	GI50	9,24E-06	9,88E-06	1,70E-06	6,16E-06
	TGI	2,47E-05	3,59E-05	1,30E-05	2,00E-05
	LC50	3,28E-05	3,59E-05	3,35E-05	3,21E-05
PANC-1	GI50	2,09E-05	8,41E-06	1,07E-06	1,11E-06
	TGI	3,28E-05	2,42E-05	3,78E-06	2,76E-05
	LC50	3,28E-05	3,59E-05	3,35E-05	3,21E-05
HT-29	GI50	3,28E-05	2,45E-06	1,10E-06	4,72E-06
	TGI	3,28E-05	3,59E-05	3,35E-06	3,21E-05
	LC50	3,28E-05	3,59E-05	3,35E-05	3,21E-05
LOVO	GI50	2,33E-05	4,06E-06	3,18E-07	1,26E-06
	TGI	3,28E-05	1,48E-05	1,84E-06	7,83E-06
	LC50	3,28E-05	3,59E-05	3,35E-05	3,21E-05
LOVO-DOX	GI50	2,27E-05	4,20E-06	4,65E-07	2,35E-06
	TGI	3,28E-05	2,01E-05	1,79E-06	1,18E-05
	LC50	3,28E-05	3,59E-05	3,35E-05	3,21E-05

HELA	GI50	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-
HELA-APL	GI50	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-

		107	106	98
DU-145	GI50	6,53E-07	1,62E-05	5,94E-06
	TGI	1,44E-05	2,45E-05	1,41E-05
	LC50	2,92E-05	2,45E-05	2,71E-05
LN-caP	GI50	3,38E-06	6,42E-06	1,85E-06
	TGI	9,25E-06	1,64E-05	6,49E-06
	LC50	2,53E-05	2,45E-05	2,39E-05
SKOV-3	GI50	1,95E-07	5,73E-06	1,06E-05
	TGI	3,35E-06	1,51E-05	2,19E-05
	LC50	2,92E-05	2,45E-05	2,71E-05
IGROV	GI50	2,95E-06	6,69E-06	8,96E-06
	TGI	8,34E-06	1,27E-05	1,55E-05
	LC50	2,37E-05	2,41E-05	2,68E-05
IGROV-ET	GI50	1,57E-06	4,97E-06	7,22E-06
	TGI	1,44E-05	1,10E-05	1,21E-05
	LC50	2,92E-05	2,44E-05	2,01E-05
SK-BR-3	GI50	-	-	-
	TGI	-	-	-
	LC50	-	-	-

MEL-28	GI50	2,48E-08	8,87E-06	7,52E-06
	TGI	5,19E-06	2,45E-05	1,26E-05
	LC50	2,92E-05	2,45E-05	2,12E-05
H-MEC-1	GI50	-	-	-
	TGI	-	-	-
	LC50	-	-	-
A-549	GI50	4,52E-06	1,82E-05	1,53E-05
	TGI	2,70E-05	2,45E-05	2,71E-05
	LC50	2,92E-05	2,45E-05	2,71E-05
K-562	GI50	2,18E-06	1,06E-05	7,82E-06
	TGI	9,19E-06	2,45E-05	1,42E-05
	LC50	2,92E-05	2,45E-05	2,58E-05
PANC-1	GI50	4,99E-06	6,44E-06	5,62E-06
	TGI	2,92E-05	1,71E-05	1,03E-05
	LC50	2,92E-05	2,45E-05	1,90E-05
HT-29	GI50	1,11E-06	2,45E-05	1,56E-05
	TGI	2,92E-05	2,45E-05	2,71E-05
	LC50	2,92E-05	2,45E-05	2,71E-05
LOVO	GI50	1,73E-07	2,45E-05	5,02E-06
	TGI	3,79E-06	2,45E-05	1,51E-05
	LC50	2,92E-05	2,45E-05	2,71E-05
LOVO-DOX	GI50	1,27E-07	8,18E-06	5,92E-06
	TGI	5,98E-07	2,45E-05	1,42E-05
	LC50	2,30E-05	2,45E-05	2,71E-05
HELA	GI50	-	-	-
	TGI	-	-	-
	LC50	-	-	-
HELA-APL	GI50	-	-	-
	TGI	-	-	-
	LC50	-	-	-

		66	61	100	55	105
DU-145	GI50	1,00E-05	1,49E-05	7,39E-07	1,14E-05	1,42E-05
	TGI	2,59E-05	3,89E-05	5,25E-06	3,38E-05	3,24E-05
	LC50	4,42E-05	3,89E-05	2,55E-05	3,42E-05	3,24E-05
LN-caP	GI50	1,25E-05	8,70E-06	1,05E-06	6,84E-06	5,48E-06
	TGI	2,55E-05	1,80E-05	3,29E-06	1,55E-05	1,75E-05
	LC50	4,42E-05	3,71E-05	1,09E-05	3,42E-05	3,24E-05
SKOV-3	GI50	1,57E-05	1,24E-05	1,74E-06	7,73E-06	8,14E-06
	TGI	3,04E-05	2,96E-05	9,84E-06	2,09E-05	2,91E-05
	LC50	4,42E-05	3,89E-05	2,55E-05	3,42E-05	3,24E-05
IGROV	GI50	9,99E-06	1,57E-05	1,40E-06	7,42E-06	6,26E-06
	TGI	1,74E-05	3,49E-05	4,69E-06	1,53E-05	1,31E-05
	LC50	3,04E-05	3,89E-05	1,32E-05	3,42E-05	2,75E-05
IGROV-ET	GI50	9,81E-06	7,34E-06	6,83E-07	8,79E-06	8,17E-06
	TGI	1,98E-05	2,27E-05	2,33E-06	2,00E-05	2,23E-05
	LC50	3,98E-05	3,89E-05	2,29E-05	3,42E-05	3,24E-05
SK-BR-3	GI50			4,64E-07	8,82E-06	2,42E-06
	TGI	-	-	1,52E-06	2,32E-05	1,26E-05
	LC50			1,06E-05	3,42E-05	3,24E-05
MEL-28	GI50	8,84E-06	2,02E-05	1,32E-06	1,16E-05	1,38E-05
	TGI	1,87E-05	3,89E-05	8,08E-06	3,20E-05	3,24E-05
	LC50	3,96E-05	3,89E-05	2,55E-05	3,42E-05	3,24E-05
H-MEC-1	GI50					
	TGI	-	-	-	-	-
	LC50					

A-549	GI50	1,61E-05	2,46E-05	6,78E-07	7,29E-06	7,49E-06
	TGI	4,42E-05	3,89E-05	2,63E-06	1,90E-05	3,24E-05
	LC50	4,42E-05	3,89E-05	2,55E-05	3,42E-05	3,24E-05
K-562	GI50	2,16E-05	9,79E-06	6,78E-06	9,71E-06	1,28E-05
	TGI	4,42E-05	2,44E-05	1,49E-05	1,83E-05	2,93E-05
	LC50	4,42E-05	3,89E-05	2,55E-05	3,42E-05	3,24E-05
PANC-1	GI50	8,00E-06	1,15E-05	4,92E-06	8,79E-06	1,18E-05
	TGI	2,16E-05	3,83E-05	2,55E-05	2,91E-05	3,24E-05
	LC50	4,42E-05	3,89E-05	2,55E-05	3,42E-05	3,24E-05
HT-29	GI50	1,79E-05	2,89E-05	1,49E-05	1,32E-05	3,24E-05
	TGI	4,42E-05	3,89E-05	2,55E-05	3,42E-05	3,24E-05
	LC50	4,42E-05	3,89E-05	2,55E-05	3,42E-05	3,24E-05
LOVO	GI50	1,71E-05	2,30E-05	8,77E-07	9,92E-06	1,43E-05
	TGI	4,42E-05	3,89E-05	5,12E-06	3,42E-05	3,24E-05
	LC50	4,42E-05	3,89E-05	2,55E-05	3,42E-05	3,24E-05
LOVO-DOX	GI50	2,22E-06	1,37E-05	1,18E-06	3,93E-06	2,19E-05
	TGI	4,42E-05	3,89E-05	1,30E-05	1,02E-05	3,24E-05
	LC50	4,42E-05	3,89E-05	2,55E-05	2,64E-05	3,24E-05
HELA	GI50	-	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-	-
HELA-APL	GI50	-	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-	-

		19b	49	50	110	111
DU-145	GI50	5,79E-06	5,33E-06	1,65E-05	2,03E-06	1,94E-06
	TGI	2,39E-05	1,38E-05	3,03E-05	8,97E-06	6,40E-06
	LC50	2,80E-05	3,21E-05	3,03E-05	2,79E-05	1,68E-05

LN-caP	GI50	2,36E-06	1,26E-06	8,86E-07	1,45E-06	4,30E-06
	TGI	8,59E-06	4,30E-06	1,88E-06	4,71E-06	9,26E-06
	LC50	2,76E-05	1,95E-05	3,03E-05	1,67E-05	1,99E-05
SKOV-3	GI50	8,28E-06	5,42E-06	1,58E-05	1,19E-05	2,05E-06
	TGI	1,89E-05	1,50E-05	3,03E-05	2,79E-05	6,88E-06
	LC50	2,80E-05	3,21E-05	3,03E-05	2,79E-05	2,18E-05
IGROV	GI50	4,11E-06	4,68E-06	2,03E-05	1,43E-05	3,55E-06
	TGI	8,93E-06	1,17E-05	3,03E-05	2,79E-05	9,60E-06
	LC50	1,94E-05	2,93E-05	3,03E-05	2,79E-05	2,59E-05
IGROV-ET	GI50	3,27E-06	4,23E-06	1,29E-05	1,09E-05	3,87E-06
	TGI	8,17E-06	1,20E-05	3,03E-05	2,79E-05	1,10E-05
	LC50	2,04E-05	3,21E-05	3,03E-05	2,79E-05	2,67E-05
SK-BR-3	GI50	1,89E-06	7,19E-06	1,16E-05	9,20E-07	4,35E-06
	TGI	8,23E-06	1,86E-05	3,03E-05	1,98E-06	9,69E-06
	LC50	2,80E-05	3,21E-05	3,03E-05	1,16E-05	2,13E-05
MEL-28	GI50	4,92E-06	6,35E-06	3,03E-05	5,55E-06	1,25E-06
	TGI	1,65E-05	1,43E-05	3,03E-05	2,79E-05	5,15E-06
	LC50	2,80E-05	3,21E-05	3,03E-05	2,79E-05	1,57E-05
H-MEC-1	GI50	-	4,56E-07	8,01E-06	1,70E-06	1,08E-09
	TGI	-	4,59E-06	2,44E-05	1,08E-05	1,53E-08
	LC50	-	8,73E-06	3,03E-05	2,79E-05	6,03E-07
A-549	GI50	4,53E-07	2,11E-06	5,25E-06	1,10E-05	4,35E-06
	TGI	2,80E-05	9,21E-06	3,03E-05	2,79E-05	1,30E-05
	LC50	2,80E-05	3,21E-05	3,03E-05	2,79E-05	2,67E-05
K-562	GI50	8,48E-06	1,39E-05	3,03E-05	9,92E-06	7,26E-06
	TGI	1,59E-05	2,77E-05	3,03E-05	2,79E-05	1,59E-05
	LC50	2,80E-05	3,21E-05	3,03E-05	2,79E-05	2,67E-05
PANC-1	GI50	8,87E-06	1,07E-05	3,03E-05	1,45E-05	3,07E-06
	TGI	2,80E-05	3,21E-05	3,03E-05	2,79E-05	8,70E-06
	LC50	2,80E-05	3,21E-05	3,03E-05	2,79E-05	2,46E-05

HT-29	GI50	1,52E-05	1,20E-05	3,03E-05	4,15E-06	5,34E-06
	TGI	2,80E-05	3,21E-05	3,03E-05	2,79E-05	1,66E-05
	LC50	2,80E-05	3,21E-05	3,03E-05	2,79E-05	2,67E-05
LOVO	GI50	3,25E-06	2,37E-06	1,20E-05	1,38E-06	1,54E-06
	TGI	1,97E-05	1,16E-05	3,03E-05	6,21E-06	6,99E-06
	LC50	2,80E-05	3,21E-05	3,03E-05	2,79E-05	2,67E-05
LOVO-DOX	GI50	7,42E-06	2,11E-06	1,26E-05	2,04E-06	1,51E-06
	TGI	2,10E-05	7,86E-06	3,03E-05	1,21E-05	7,07E-06
	LC50	2,80E-05	2,76E-05	3,03E-05	2,79E-05	2,67E-05
HELA	GI50	-	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-	-
HELA-APL	GI50	-	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-	-

		1	109	112	86	87
DU-145	GI50	8,93E-07	1,63E-06	7,16E-07	1,73E-05	1,83E-05
	TGI	2,10E-06	3,10E-05	1,72E-06	1,73E-05	1,73E-05
	LC50	1,99E-05	3,10E-05	3,06E-06	1,73E-05	1,73E-05
LN-caP	GI50	5,39E-08	1,40E-06	8,72E-07	1,73E-05	1,73E-05
	TGI	2,10E-06	4,81E-06	1,51E-06	1,73E-05	1,73E-05
	LC50	1,41E-06	3,10E-05	2,62E-06	1,73E-05	1,73E-05
SKOV-3	GI50	1,21E-06	-	9,89E-07	1,73E-05	1,73E-05
	TGI	3,32E-06	-	2,30E-06	1,73E-05	1,73E-05
	LC50	3,41E-05	-	3,06E-05	1,73E-05	1,73E-05
IGROV	GI50	1,14E-06	3,07E-06	1,65E-06	1,73E-05	1,73E-05
	TGI	2,90E-06	1,46E-05	7,59E-06	1,73E-05	1,73E-05
	LC50	3,41E-05	3,10E-05	3,06E-05	1,73E-05	1,73E-05

IGROV-ET	GI50	1,28E-06	7,17E-06	7,65E-06	1,73E-05	1,73E-05
	TGI	2,82E-06	2,21E-05	1,91E-05	1,73E-05	1,73E-05
	LC50	3,41E-05	3,10E-05	3,06E-05	1,73E-05	1,73E-05
SK-BR-3	GI50	8,48E-07	1,47E-06	2,01E-06	1,73E-05	1,73E-05
	TGI	2,31E-06	5,40E-06	7,13E-06	1,73E-05	1,73E-05
	LC50	2,77E-05	3,10E-05	2,78E-05	1,73E-05	1,73E-05
MEL-28	GI50	1,20E-06	1,26E-06	3,21E-07	1,73E-05	1,73E-05
	TGI	2,13E-06	6,64E-06	5,29E-06	1,73E-05	1,73E-05
	LC50	2,80E-06	2,24E-05	1,66E-05	1,73E-05	1,73E-05
H-MEC-1	GI50	2,73E-07	2,04E-06	1,27E-06	7,99E-06	7,30E-06
	TGI	7,50E-07	2,17E-05	4,71E-06	1,73E-05	1,73E-05
	LC50	6,07E-06	3,10E-05	1,19E-05	1,73E-05	1,73E-05
A-549	GI50	9,85E-07	5,49E-06	1,38E-06	1,73E-05	1,73E-05
	TGI	2,21E-06	2,33E-05	4,35E-06	1,73E-05	1,73E-05
	LC50	3,41E-06	3,10E-05	3,06E-05	1,73E-05	1,73E-05
K-562	GI50	1,55E-06	7,60E-06	1,40E-06	1,73E-05	1,73E-05
	TGI	3,92E-06	2,41E-05	8,66E-06	1,73E-05	1,73E-05
	LC50	3,41E-05	3,10E-05	3,06E-05	1,73E-05	1,73E-05
PANC-1	GI50	1,68E-06	9,40E-06	6,34E-06	1,73E-05	1,73E-05
	TGI	1,51E-05	3,10E-05	3,06E-05	1,73E-05	1,73E-05
	LC50	3,41E-05	3,10E-05	3,06E-05	1,73E-05	1,73E-05
HT-29	GI50	2,85E-06	1,16E-06	1,16E-06	1,73E-05	1,73E-05
	TGI	3,41E-05	3,10E-05	3,06E-05	1,73E-05	1,73E-05
	LC50	3,41E-05	3,10E-05	3,06E-05	1,73E-05	1,73E-05
LOVO	GI50	8,01E-07	1,27E-06	7,65E-07	1,73E-05	1,73E-05
	TGI	1,69E-06	7,04E-06	1,96E-06	1,73E-05	1,73E-05
	LC50	3,41E-05	3,10E-05	3,06E-05	1,73E-05	1,73E-05
LOVO-DOX	GI50	1,02E-06	2,59E-06	6,00E-07	1,73E-05	1,73E-05
	TGI	2,23E-06	1,74E-05	1,48E-06	1,73E-05	1,73E-05
	LC50	3,41E-05	3,10E-05	3,06E-06	1,73E-05	1,73E-05

HELA	GI50	-	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-	-
HELA-APL	GI50	-	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-	-

		88	114	115	56	42
DU-145	GI50	9,02E-07	7,32E-07	7,59E-07	2,12E-06	1,48E-06
	TGI	1,87E-05	1,75E-06	1,79E-06	8,88E-06	6,10E-06
	LC50	1,87E-05	6,22E-06	1,07E-05	2,56E-05	2,11E-05
LN-caP	GI50	4,15E-07	6,25E-07	7,21E-07	5,93E-06	4,32E-07
	TGI	8,13E-07	1,21E-06	1,30E-06	1,11E-05	1,25E-06
	LC50	1,59E-06	2,35E-06	2,34E-06	2,06E-05	5,97E-06
SKOV-3	GI50				7,12E-06	1,08E-06
	TGI	-	-	-	1,59E-05	5,32E-06
	LC50				3,55E-05	2,15E-05
IGROV	GI50	3,23E-06	8,43E-07	1,23E-06	8,69E-06	1,56E-06
	TGI	9,58E-06	1,81E-06	5,22E-06	1,91E-05	5,15E-06
	LC50	1,87E-05	1,58E-05	3,39E-05	3,83E-05	1,30E-05
IGROV-ET	GI50	1,40E-06	1,51E-06	1,47E-06	1,15E-05	1,70E-06
	TGI	6,74E-06	3,29E-06	6,84E-06	2,35E-05	5,45E-06
	LC50	1,87E-05	2,54E-05	3,39E-05	3,83E-05	1,54E-05
SK-BR-3	GI50	5,62E-07	-	7,52E-07	5,32E-06	6,77E-08
	TGI	1,36E-06		1,69E-06	1,88E-05	3,22E-07
	LC50	1,87E-05		6,23E-06	3,83E-05	1,67E-06

MEL-28	GI50	1,43E-06	6,05E-07	1,12E-06	7,73E-06	2,56E-06
	TGI	4,17E-06	1,20E-06	4,13E-06	1,73E-05	2,50E-05
	LC50	1,12E-05	2,40E-06	1,21E-05	3,83E-05	2,50E-05
H-MEC-1	GI50	9,90E-07	6,70E-07	5,99E-07	3,90E-06	1,14E-07
	TGI	9,71E-06	1,33E-06	1,56E-06	9,34E-06	5,32E-07
	LC50	1,87E-05	2,65E-06	5,96E-06	2,23E-05	1,86E-06
A-549	GI50	1,03E-06	5,53E-07	7,48E-07	6,28E-06	1,35E-07
	TGI	6,95E-06	1,72E-06	1,97E-06	1,48E-05	2,26E-06
	LC50	1,87E-05	8,23E-06	3,39E-05	3,49E-05	1,43E-05
K-562	GI50	6,09E-06	1,70E-06	4,47E-06	8,23E-06	4,07E-06
	TGI	1,87E-05	2,98E-06	1,13E-05	1,83E-05	7,69E-06
	LC50	1,87E-05	1,62E-05	2,89E-05	3,83E-05	1,46E-05
PANC-1	GI50	5,85E-06	1,35E-06	2,05E-06	8,96E-06	8,87E-06
	TGI	1,87E-05	6,18E-06	9,35E-06	1,94E-05	2,50E-05
	LC50	1,87E-05	3,25E-05	3,39E-05	3,83E-05	2,50E-05
HT-29	GI50	1,03E-06	1,04E-06	2,15E-06	1,25E-05	1,99E-06
	TGI	1,87E-05	3,25E-06	1,31E-05	3,46E-05	2,50E-05
	LC50	1,87E-05	3,25E-05	3,39E-05	3,83E-05	2,50E-05
LOVO	GI50	1,34E-06	5,40E-07	8,94E-07	6,74E-06	8,84E-07
	TGI	4,37E-06	1,98E-06	1,91E-06	1,63E-05	5,42E-06
	LC50	1,29E-05	1,03E-05	3,39E-05	3,83E-05	2,50E-05
LOVO-DOX	GI50	1,06E-06	8,27E-07	1,39E-06	5,93E-06	9,54E-07
	TGI	3,87E-06	2,41E-06	5,76E-06	1,66E-05	3,62E-06
	LC50	1,51E-05	3,25E-05	3,39E-05	3,83E-05	1,55E-05
HELA	GI50	-	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-	-
HELA-APL	GI50	-	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-	-

		60	65	101
DU-145	GI50	3,36E-05	3,75E-05	1,18E-07
	TGI	3,36E-05	3,75E-05	1,80E-06
	LC50	3,36E-05	3,75E-05	3,03E-05
LN-caP	GI50	3,36E-05	1,71E-05	2,24E-08
	TGI	3,36E-05	3,75E-05	1,32E-07
	LC50	3,36E-05	3,75E-05	4,74E-06
SKOV-3	GI50	3,36E-05	3,75E-05	4,44E-06
	TGI	3,36E-05	3,75E-05	1,41E-05
	LC50	3,36E-05	3,75E-05	3,39E-05
IGROV	GI50	1,08E-05	3,75E-05	3,79E-06
	TGI	3,36E-05	3,75E-05	1,06E-05
	LC50	3,36E-05	3,75E-05	2,96E-05
IGROV-ET	GI50	3,36E-05	3,75E-05	6,60E-06
	FGI	3,36E-05	3,75E-05	2,08E-05
	LC50	3,36E-05	3,75E-05	3,39E-05
SK-BR-3	GI50	2,40E-07	1,46E-06	1,28E-07
	FGI	9,95E-07	3,75E-05	8,77E-07
	LC50	3,36E-06	3,75E-05	1,02E-05
MEL-28	GI50	3,36E-05	3,75E-05	5,22E-06
	TGI	3,36E-05	3,75E-05	1,07E-05
	LC50	3,36E-05	3,75E-05	2,19E-05
H-MEC-1	GI50	2,26E-05	1,18E-05	6,77E-09
	TGI	3,36E-05	3,75E-05	1,57E-08
	LC50	3,36E-05	3,75E-05	4,44E-08
A-549	GI50	2,26E-05	2,64E-05	2,39E-06
	TGI	3,36E-05	3,75E-05	1,09E-05
	LC50	3,36E-05	3,75E-05	3,39E-05
K-562	GI50	3,36E-05	3,75E-05	5,55E-06
	TGI	3,36E-05	3,75E-05	1,79E-05
	LC50	3,36E-05	3,75E-05	3,39E-05

PANC-1	GI50	3,36E-05	3,75E-05	1,49E-07
	TGI	3,36E-05	3,75E-05	4,88E-06
	LC50	3,36E-05	3,75E-05	3,39E-05
HT-29	GI50	3,36E-05	3,75E-05	8,87E-06
	TGI	3,36E-05	3,75E-05	2,35E-05
	LC50	3,36E-05	3,75E-05	3,39E-05
LOVO	GI50	3,36E-05	3,75E-05	3,52E-06
	TGI	3,36E-05	3,75E-05	1,41E-05
	LC50	3,36E-05	3,75E-05	3,39E-05
LOVO-DOX	GI50	3,36E-05	3,75E-05	2,35E-06
	FGI	3,36E-05	3,75E-05	1,59E-05
	LC50	3,36E-05	3,75E-05	3,39E-05
HELA	GI50	-	-	-
	TGI	-	-	-
	LC50	-	-	-
HELA-APL	GI50	-	-	-
	TGI	-	-	-
	LC50	-	-	-

		78	19a	77	90	91
DU-145	GI50	7,70E-07	3,05E-09	6,30E-07	3,55E-07	3,36E-07
	TGI	1,87E-06	7,94E-07	1,68E-06	1,03E-06	1,34E-06
	LC50	2,82E-05	3,79E-06	2,78E-05	1,07E-05	2,49E-05
LN-caP	GI50	-	7,36E-07	6,17E-07	-	-
	TGI	-	2,18E-06	1,35E-06	-	-
	LC50	-	2,25E-05	2,96E-06	-	-
SKOV-3	GI50	7,84E-07	1,14E-06	1,30E-06	4,65E-07	7,00E-07
	TGI	1,87E-06	4,67E-06	3,26E-06	1,15E-06	2,12E-06
	LC50	2,82E-05	2,18E-05	3,26E-06	1,39E-05	2,49E-05

IGROV	GI50	6,21E-07	1,85E-06	1,30E-06	3,39E-07	2,41E-07
	TGI	1,41E-06	9,56E-06	2,74E-06	6,92E-07	9,73E-07
	LC50	4,74E-06	3,05E-05	3,26E-05	1,41E-06	6,02E-06
IGROV-ET	GI50	1,08E-06	1,41E-06	5,55E-07	1,92E-06	1,16E-06
	TGI	2,47E-06	4,98E-06	1,61E-06	6,95E-06	1,98E-06
	LC50	1,43E-06	1,45E-05	3,26E-05	1,58E-05	2,49E-05
SK-BR-3	GI50	5,28E-07	4,77E-07	6,43E-07	3,11E-07	2,51E-07
	TGI	1,15E-06	1,68E-06	1,34E-06	6,64E-07	6,45E-07
	LC50	2,49E-06	8,58E-06	2,79E-06	1,42E-06	1,65E-06
MEL-28	GI50	7,17E-07	1,46E-06	3,98E-07	3,97E-07	1,80E-07
	TGI	1,78E-06	5,16E-06	9,24E-07	9,68E-07	5,10E-07
	LC50	7,05E-06	1,31E-05	2,16E-06	3,45E-06	1,25E-06
H-MEC-1	GI50	-	1,23E-07	2,06E-07	-	-
	TGI	-	6,72E-07	3,21E-07	-	-
	LC50	-	3,82E-06	1,26E-06	-	-
A-549	GI50	7,37E-07	3,24E-06	3,26E-05	8,87E-07	1,09E-06
	TGI	1,68E-06	7,64E-06	3,26E-05	2,05E-06	2,09E-06
	LC50	8,01E-06	1,80E-05	3,26E-06	7,05E-06	8,29E-06
K-562	GI50	5,50E-06	1,78E-06	1,21E-06	1,23E-06	1,32E-06
	TGI	2,30E-05	6,42E-06	3,26E-05	5,28E-06	3,78E-06
	LC50	2,82E-05	2,50E-05	3,26E-05	1,58E-05	2,49E-05
PANC-1	GI50	1,34E-06	3,45E-06	1,16E-06	1,18E-06	8,96E-07
	TGI	1,08E-05	1,41E-05	7,80E-06	4,98E-06	2,44E-06
	LC50	2,82E-05	3,05E-05	3,26E-05	1,58E-05	1,62E-05
HT-29	GI50	1,34E-06	1,94E-06	8,29E-07	1,27E-06	1,34E-06
	TGI	2,82E-05	3,05E-05	3,26E-06	1,44E-05	2,49E-06
	LC50	1,43E-06	3,05E-05	3,26E-06	1,58E-05	2,49E-05
LOVO	GI50	5,53E-07	4,67E-07	6,29E-07	2,76E-07	2,01E-07
	TGI	1,44E-06	2,74E-06	2,02E-06	6,54E-07	8,49E-07
	LC50	5,05E-06	1,11E-05	3,26E-05	1,56E-06	6,82E-06

LOVO-DOX	GI50	1,51E-07	1,03E-06	7,02E-07	5,97E-07	7,74E-07
	TGI	1,86E-06	7,51E-06	2,79E-06	1,27E-06	1,86E-06
	LC50	1,82E-05	3,05E-05	1,51E-05	8,07E-06	7,47E-06
HELA	GI50	-	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-	-
HELA-APL	GI50	-	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-	-

		76	18b	24	26	116
DU-145	GI50	5,42E-07	2,57E-05	8,31E-07	5,81E-07	1,13E-06
	TGI	1,42E-06	2,57E-05	1,91E-06	2,10E-06	2,54E-06
	LC50	3,42E-06	2,57E-05	1,56E-05	1,49E-05	2,63E-05
LN-caP	GI50	7,29E-08	1,66E-05	1,74E-07	7,03E-07	6,02E-07
	TGI	4,55E-07	2,57E-05	7,24E-07	1,27E-06	1,21E-06
	LC50	3,08E-06	2,57E-05	3,43E-05	2,28E-06	2,43E-06
SKOV-3	GI50	1,22E-06	2,57E-05	1,39E-06	2,80E-07	-
	TGI	3,42E-06	2,57E-05	1,00E-05	1,13E-06	
	LC50	3,43E-05	2,57E-05	3,43E-05	9,35E-06	
IGROV	GI50	7,25E-07	2,08E-05	9,95E-07	2,20E-07	9,34E-07
	TGI	1,77E-06	2,57E-05	6,38E-06	2,73E-06	1,66E-06
	LC50	3,42E-06	2,57E-05	2,30E-05	9,17E-06	2,63E-05
IGROV-ET	GI50	6,49E-07	2,57E-05	1,01E-06	1,70E-06	1,37E-06
	TGI	2,04E-06	2,57E-05	7,11E-06	7,50E-06	2,50E-06
	LC50	3,42E-05	2,57E-05	3,43E-05	2,55E-05	2,63E-05
SK-BR-3	GI50	5,41E-07	2,57E-05	1,04E-06	2,78E-07	8,92E-07
	TGI	1,21E-06	2,57E-05	4,77E-06	8,38E-07	1,55E-06
	LC50	2,71E-06	2,57E-05	1,04E-05	2,53E-06	3,50E-06

MEL-28	GI50	3,59E-07	2,57E-05	7,21E-07	2,73E-07	1,10E-06
	TGI	8,01E-07	2,57E-05	3,43E-06	2,88E-06	2,11E-06
	LC50	1,79E-06	2,57E-05	1,26E-05	1,01E-05	1,04E-05
H-MEC-1	GI50	7,77E-08	1,22E-05	2,47E-07	4,46E-07	-
	TGI	2,27E-07	1,69E-05	7,86E-07	1,22E-06	
	LC50	1,56E-06	2,33E-05	2,67E-06	8,28E-06	
A-549	GI50	4,07E-07	2,57E-05	1,38E-06	7,06E-07	1,15E-06
	TGI	1,49E-06	2,57E-05	6,87E-06	2,93E-06	7,68E-06
	LC50	7,70E-06	2,57E-05	1,75E-05	1,65E-05	2,63E-05
K-562	GI50	1,02E-06	2,57E-05	1,62E-06	2,80E-06	2,87E-06
	TGI	2,28E-06	2,57E-05	7,35E-06	8,10E-06	2,12E-05
	LC50	5,92E-06	2,57E-05	2,22E-05	2,34E-05	2,63E-05
PANC-1	GI50	6,50E-07	1,03E-05	3,88E-06	9,33E-07	1,79E-06
	TGI	2,15E-06	2,57E-05	2,06E-05	4,05E-06	1,29E-05
	LC50	3,42E-07	2,57E-05	3,43E-05	2,13E-05	2,63E-05
HT-29	GI50	7,70E-07	2,57E-05	1,64E-05	9,35E-07	6,18E-06
	TGI	3,42E-06	2,57E-05	3,43E-05	3,36E-06	1,88E-05
	LC50	3,42E-05	2,57E-05	3,43E-05	2,55E-05	2,63E-05
LOVO	GI50	1,63E-07	2,57E-05	3,25E-05	4,15E-07	5,50E-07
	TGI	6,81E-07	2,57E-05	1,22E-06	1,87E-06	1,22E-06
	LC50	3,42E-05	2,57E-05	3,43E-07	1,34E-05	2,63E-05
LOVO-DOX	GI50	7,73E-07	2,57E-05	6,42E-07	1,79E-06	1,07E-06
	TGI	3,42E-07	2,57E-05	3,43E-06	1,10E-05	2,59E-06
	LC50	3,42E-05	2,57E-05	3,43E-05	2,55E-05	2,63E-05
HELA	GI50	-	-	-	-	1,51E-07
	TGI	-	-	-	-	5,26E-07
	LC50	-	-	-	-	2,63E-05
HELA-APL	GI50	-	-	-	-	9,89E-08
	TGI	-	-	-	-	2,17E-07
	LC50	-	-	-	-	2,30E-06

		53	85	104	17b	99
H-MEC-1	GI50	-	6,19E-06	-	-	8,20E-06
	TGI	-	1,77E-05	-	-	2,24E-05
	LC50	-	1,77E-05	-	-	2,24E-05
A-549	GI50	1,60E-05	6,58E-06	2,11E-05	7,16E-06	2,24E-05
	TGI	1,60E-05	1,77E-05	2,11E-05	1,19E-05	2,24E-05
	LC50	1,60E-05	1,77E-05	2,11E-05	1,91E-05	2,24E-05
HT-29	GI50	1,60E-05	1,22E-05	2,11E-05	7,16E-06	2,24E-05
	TGI	1,60E-05	1,77E-05	2,11E-05	1,19E-05	2,24E-05
	LC50	1,60E-05	1,77E-05	2,11E-05	1,91E-05	2,24E-05

		52	94	103	102	74
H-MEC-1	GI50	-	9,19E-06	-	6,00E-06	-
	TGI	-	1,97E-05	-	1,09E-05	-
	LC50	-	2,41E-05	-	1,97E-05	-
A-549	GI50	5,81E-06	2,41E-05	1,15E-05	2,51E-05	5,35E-06
	TGI	9,56E-06	2,41E-05	2,42E-05	2,51E-05	1,07E-05
	LC50	1,57E-05	2,41E-05	2,42E-05	2,51E-05	2,13E-05
HT-29	GI50	5,36E-06	2,41E-05	1,19E-05	2,51E-05	1,22E-06
	TGI	9,20E-06	2,41E-05	2,42E-05	2,51E-05	2,55E-05
	LC50	1,57E-05	2,41E-05	2,42E-05	2,51E-05	2,55E-05

		48	17a	23	25	28
H-MEC-1	GI50	2,55E-05	-	-	-	-
	TGI	2,55E-05	-	-	-	-
	LC50	2,55E-05	-	-	•	-
A-549	GI50	2,55E-05	2,57E-05	5,19E-06	6,49E-07	1,09E-04
	TGI	2,55E-05	7,71E-05	1,04E-05	3,25E-07	1,09E-04
	LC50	2,55E-05	1,29E-04	2,60E-05	1,62E-04	1,09E-04

HT-29	GI50	2,55E-05	2,57E-05	5,19E-06	9,74E-07	1,09E-04
	TGI	2,55E-05	7,71E-05	1,30E-05	9,74E-07	1,09E-04
	LC50	2,55E-05	1,29E-04	2,60E-05	1,62E-04	1,09E-04

		96	47	84	22	69
H-MEC-1	GI50	-	2,67E-05	2,67E-05	-	-
	TGI	-	2,67E-05	2,67E-05	-	-
	LC50	-	2,67E-05	2,67E-05	-	-
A-549	GI50	1,23E-05	1,72E-05	2,67E-05	8,50E-07	5,71E-06
	TGI	2,61E-05	2,67E-05	2,67E-05	2,27E-06	2,29E-05
	LC50	2,61E-05	2,67E-05	2,67E-05	2,27E-05	2,86E-05
HT-29	GI50	1,62E-05	2,04E-05	2,67E-05	2,83E-06	1,43E-05
	TGI	2,61E-05	2,67E-05	2,67E-05	8,50E-06	2,86E-05
	LC50	2,61E-05	2,67E-05	2,67E-05	1,98E-05	2,86E-05

		73	95	9	72	92
H-MEC-1	GI50	-	3,08E-05	-	-	7,82E-07
	TGI	-	3,08E-05	-	-	3,09E-06
	LC50	-	3,08E-05	-	-	3,09E-05
A-549	GI50	4,41E-06	3,08E-05	5,90E-06	1,23E-06	1,76E-06
	TGI	1,47E-04	3,08E-05	1,18E-05	6,17E-06	6,03E-06
	LC50	1,47E-04	3,08E-05	2,95E-05	9,26E-05	2,44E-05
HT-29	GI50	2,94E-05	3,08E-05	9,16E-06	9,26E-07	2,04E-06
	TGI	1,47E-04	3,08E-05	2,57E-05	1,54E-05	3,09E-05
	LC50	1,47E-04	3,08E-05	2,57E-05	1,54E-04	3,09E-05

		43	57	58	67	62
H-MEC-1	GI50	-	3,11E-05	3,43E-05	3,06E-05	3,44E-05
	TGI	-	3,11E-05	3,43E-05	3,06E-05	3,44E-05
	LC50	-	3,11E-05	3,43E-05	3,06E-05	3,44E-05
A-549	GI50	2,17E-06	2,25E-05	3,43E-05	3,06E-05	3,44E-05
	TGI	6,21E-06	3,11E-05	3,43E-05	3,06E-05	3,44E-05
	LC50	3,11E-05	3,11E-05	3,43E-05	3,06E-05	3,44E-05
HT-29	GI50	9,32E-07	3,11E-05	3,43E-05	3,06E-05	3,44E-05
	TGI	6,21E-06	3,11E-05	3,43E-05	3,06E-05	3,44E-05
	LC50	3,11E-05	3,11E-05	3,43E-05	3,06E-05	3,44E-05

		75	70	63	79	59
H-MEC-1	GI50	1,43E-05	1,19E-07	3,84E-05	-	2,97E-05
	TGI	8,00E-06	3,93E-07	3,84E-05	-	2,97E-05
	LC50	3,62E-05	4,00E-06	3,84E-05	-	2,97E-05
A-549	GI50	4,20E-06	1,82E-07	3,84E-05	2,51E-05	2,97E-05
	TGI	9,45E-06	5,60E-07	3,84E-05	2,51E-05	2,97E-05
	LC50	2,13E-05	3,35E-06	3,84E-05	2,51E-05	2,97E-05
HT-29	GI50	5,79E-06	3,81E-08	3,84E-05	2,51E-05	2,97E-05
	TGI	3,62E-05	3,81E-06	3,84E-05	2,51E-05	2,97E-05
	LC50	3,62E-05	3,81E-05	3,84E-05	2,51E-05	2,97E-05

		4	68	93	97	83
DU-145	GI50	9,52E-08	3,65E-07	6,46E-08	2,57E-07	6,21E-07
	TGI	2,46E-07	1,03E-06	4,16E-07	3,19E-06	1,49E-06
	LC50	5,30E-06	2,90E-06	2,33E-06	1,28E-05	8,32E-06
LN-caP	GI50	6,42E-08	3,10E-07	1,27E-07	1,09E-07	4,24E-07
	TGI	1,32E-07	1,05E-06	3,68E-07	2,88E-07	8,03E-07
	LC50	2,72E-07	4,41E-06	1,67E-06	5,82E-06	1,52E-06

SKOV-3	GI50	-	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-	-
IGROV	GI50	8,08E-08	1,72E-06	1,44E-07	9,31E-08	9,98E-07
	TGI	8,10E-08	1,27E-05	8,76E-07	3,10E-06	3,17E-06
	LC50	1,32E-06	2,90E-05	2,52E-05	2,70E-05	2,60E-05
IGROV-ET	GI50	1,29E-07	2,82E-06	8,60E-07	1,52E-06	1,08E-06
	TGI	3,42E-07	1,44E-05	2,09E-06	8,12E-06	2,29E-06
	LC50	2,29E-05	2,90E-05	2,52E-06	2,77E-05	2,60E-05
SK-BR-3	GI50	7,36E-08	6,41E-07	3,26E-07	1,92E-06	5,75E-07
	TGI	1,59E-07	3,42E-06	1,59E-06	7,37E-06	1,05E-06
	LC50	3,45E-07	1,61E-05	1,56E-05	2,36E-05	1,92E-06
MEL-28	GI50	6,92E-08	1,08E-06	7,67E-07	3,08E-06	1,32E-06
	TGI	1,49E-07	4,49E-06	3,71E-06	7,43E-06	3,64E-06
	LC50	3,21E-07	1,44E-05	1,07E-05	1,80E-05	1,18E-05
H-MEC-1	GI50	-	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-	-
A-549	GI50	6,38E-08	1,29E-06	2,49E-07	7,07E-07	7,57E-07
	TGI	2,62E-07	5,10E-06	9,34E-07	4,55E-06	1,57E-06
	LC50	1,22E-05	2,90E-05	5,98E-06	2,23E-05	8,66E-06
K-562	GI50	7,27E-07	2,51E-06	8,98E-07	2,85E-06	2,60E-06
	TGI	2,20E-06	1,84E-05	1,57E-06	8,34E-06	1,73E-05
	LC50	2,46E-05	2,90E-05	2,52E-05	2,44E-05	2,60E-05
PANC-1	GI50	1,62E-07	5,88E-07	2,20E-07	4,05E-06	1,95E-06
	TGI	1,76E-06	1,15E-05	2,78E-06	9,98E-06	1,07E-05
	LC50	1,54E-05	2,90E-05	2,52E-05	2,46E-05	2,60E-05
HT-29	GI50	1,17E-07	1,14E-06	1,76E-07	4,57E-07	1,37E-06
	TGI	4,98E-07	6,93E-06	1,32E-06	4,85E-06	3,90E-06
	LC50	1,13E-05	2,90E-05	2,52E-05	1,87E-05	2,60E-05

LOVO	GI50	1,02E-07	5,39E-07	9,84E-07	5,07E-06	4,71E-07
	TGI	2,54E-07	1,18E-06	3,84E-06	1,27E-05	9,90E-07
	LC50	2,21E-05	2,59E-06	1,74E-05	2,77E-05	2,09E-06
LOVO-DOX	GI50	1,01E-07	1,15E-06	6,99E-07	7,51E-06	8,03E-07
	TGI	2,96E-07	2,43E-06	1,68E-06	1,93E-05	1,72E-06
	LC50	3,61E-05	2,90E-05	2,52E-05	2,77E-05	1,78E-05
HELA	GI50	8,11E-08	1,00E-08	2,52E-09	5,76E-08	4,78E-08
	TGI	1,60E-07	3,19E-08	5,10E-09	1,28E-07	1,38E-07
	LC50	3,14E-07	4,58E-07	1,55E-08	3,58E-07	9,85E-07
HELA-APL	GI50	6,60E-08	1,03E-08	4,67E-09	7,87E-08	4,78E-08
	TGI	1,45E-07	5,68E-08	6,03E-09	1,77E-07	1,11E-07
	LC50	3,18E-07	6,55E-07	2,90E-08	1,85E-06	2,57E-07

		108	26	73	18a	69
DU-145	GI50	1,50E-06	4,48E-06	2,94E-05	4,27E-06	9,85E-07
	TGI	2,64E-05	8,99E-06	2,94E-05	9,99E-06	4,59E-06
	LC50	2,64E-05	1,80E-05	2,94E-05	2,33E-05	2,37E-05
LN-caP	GI50	-	4,51E-06	4,76E-06	3,49E-06	1,08E-06
	TGI	-	8,89E-06	1,51E-05	7,31E-06	4,77E-06
	LC50	-	1,75E-05	2,94E-05	1,53E-05	2,85E-05
SKOV-3	GI50	-	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-	-
IGROV	GI50	2,33E-06	7,21E-07	5,41E-06	5,47E-06	2,13E-06
	TGI	2,64E-05	1,58E-07	2,94E-05	1,33E-05	8,53E-06
	LC50	2,64E-05	9,25E-06	2,94E-05	2,79E-05	2,85E-05
IGROV-ET	GI50	1,13E-05	9,17E-07	2,05E-06	7,06E-06	7,31E-06
	TGI	2,64E-05	1,83E-06	2,94E-05	1,53E-05	2,18E-05
	LC50	2,64E-05	1,14E-05	2,94E-05	2,79E-05	2,85E-05

SK-BR-3	GI50	5,62E-06	4,18E-06	2,08E-06	1,34E-06	1,23E-06
	TGI	1,60E-05	9,30E-06	9,37E-06	4,94E-06	6,25E-06
	LC50	2,64E-05	2,07E-05	2,94E-05	2,79E-05	2,48E-05
MEL-28	GI50	9,25E-07	2,02E-07	5,46E-06	4,97E-06	2,19E-06
	TGI	2,64E-05	5,38E-07	2,94E-05	1,20E-05	6,51E-06
	LC50	2,64E-05	1,29E-06	2,94E-05	2,79E-05	1,64E-05
H-MEC-1	GI50	-	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-	-
A-549	GI50	2,02E-06	6,88E-06	1,13E-05	7,31E-06	5,17E-07
	TGI	2,16E-05	1,22E-05	2,94E-05	1,66E-05	1,19E-06
	LC50	2,64E-05	2,15E-05	2,94E-05	2,79E-05	2,75E-06
K-562	GI50	-	6,29E-06	1,37E-05	4,72E-06	1,28E-05
	TGI	-	1,07E-05	2,94E-05	1,66E-05	2,85E-05
	LC50	-	1,81E-05	2,94E-05	2,79E-05	2,85E-05
PANC-1	GI50	3,37E-06	4,38E-06	1,23E-05	6,53E-06	4,99E-06
	TGI	2,64E-05	8,79E-06	2,94E-05	1,46E-05	1,91E-05
	LC50	2,64E-05	1,76E-05	2,94E-05	2,79E-05	2,85E-05
HT-29	GI50	7,01E-07	1,05E-06	1,46E-05	4,41E-06	8,87E-07
	TGI	2,64E-05	3,47E-06	2,94E-05	1,67E-05	6,51E-06
	LC50	2,64E-05	2,46E-05	2,94E-05	2,79E-05	2,85E-05
LOVO	GI50	2,08E-07	5,25E-07	1,44E-05	5,11E-06	1,22E-06
	TGI	7,57E-07	1,03E-06	2,94E-05	9,32E-06	7,28E-06
	LC50	4,85E-06	2,03E-06	2,94E-05	1,70E-05	2,85E-05
LOVO-DOX	GI50	6,80E-07	6,09E-06	1,01E-05	3,10E-06	2,04E-06
	TGI	1,61E-06	1,08E-06	2,94E-05	9,74E-06	9,79E-06
	LC50	2,64E-05	1,90E-05	2,94E-05	2,79E-05	2,85E-05
HELA	GI50	7,51E-09	1,97E-09	8,96E-09	4,49E-08	7,16E-09
	TGI	1,15E-07	6,91E-09	3,58E-08	3,68E-06	3,60E-08
	LC50	2,64E-05	2,31E-08	2,09E-07	1,41E-05	5,34E-06

HELA-APL	GI50	9,54E-09	1,77E-09	1,30E-08	5,69E-08	5,94E-09
	TGI	2,04E-07	8,64E-09	7,23E-08	8,31E-07	2,45E-08
	LC50	2,64E-05	2,27E-07	7,23E-06	6,56E-06	3,80E-07

		95	72	54	43
DU-145	GI50	1,02E-05	2,35E-06	3,60E-07	1,68E-06
	TGI	3,08E-05	7,43E-06	1,32E-06	6,79E-06
	LC50	3,08E-05	2,10E-05	2,73E-05	2,45E-05
LN-caP	GI50	4,10E-06	3,48E-05	2,87E-07	1,36E-06
	TGI	3,08E-05	8,87E-06	7,24E-07	3,94E-06
	LC50	3,08E-05	2,71E-05	1,82E-06	1,25E-05
SKOV-3	GI50	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-
IGROV	GI50	3,08E-05	8,48E-06	4,40E-07	6,64E-06
	TGI	3,08E-05	2,03E-05	1,37E-06	1,60E-05
	LC50	3,08E-05	3,08E-05	2,73E-05	3,10E-05
IGROV-ET	GI50	3,95E-06	8,48E-06	4,21E-07	3,69E-06
	TGI	3,08E-05	2,03E-05	1,48E-06	1,87E-05
	LC50	3,08E-05	3,08E-05	2,73E-05	3,10E-05
SK-BR-3	GI50	1,52E-06	2,12E-06	5,30E-07	1,24E-06
	TGI	3,08E-05	7,06E-06	1,19E-06	5,27E-06
	LC50	3,08E-05	1,96E-05	2,67E-06	3,10E-05
MEL-28	GI50	3,08E-05	1,84E-06	9,45E-07	8,50E-07
	TGI	3,08E-05	5,21E-06	3,22E-06	3,72E-06
	LC50	3,08E-05	1,31E-05	1,14E-05	1,53E-05
H-MEC-1	GI50	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-

A-549	GI50	8,63E-06	3,20E-06	3,39E-07	9,37E-07
	TGI	3,08E-05	2,01E-05	1,10E-06	4,53E-06
	LC50	3,08E-05	3,08E-05	2,73E-05	1,73E-05
K-562	GI50	3,08E-05	5,06E-06	1,67E-06	5,27E-06
	TGI	3,08E-05	1,28E-05	1,44E-05	1,06E-05
	LC50	3,08E-05	2,34E-05	2,73E-05	2,12E-03
PANC-1	GI50	2,42E-05	4,84E-06	8,71E-07	5,71E-06
	TGI	3,08E-05	1,49E-05	3,28E-06	1,65E-05
	LC50	3,08E-05	3,08E-05	2,73E-05	3,10E-05
HT-29	GI50	3,08E-05	4,10E-06	1,69E-06	1,13E-06
	TGI	3,08E-05	1,19E-05	8,71E-06	6,33E-05
	LC50	3,08E-05	3,08E-05	2,73E-05	3,10E-05
LOVO	GI50	1,13E-05	2,08E-07	2,66E-07	7,17E-06
	TGI	3,08E-05	1,15E-05	1,04E-06	2,37E-06
	LC50	3,08E-05	3,08E-05	2,73E-05	3,10E-05
LOVO-DOX	GI50	3,08E-05	3,11E-06	1,55E-07	1,22E-06
	TGI	3,08E-05	1,65E-05	7,32E-07	5,24E-06
	LC50	3,08E-05	3,08E-05	2,73E-05	3,10E-05
HELA	GI50	9,16E-09	5,27E-10	5,73E-08	2,33E-08
	TGI	2,57E-08	1,25E-09	1,17E-07	2,03E-07
	LC50	3,08E-05	2,49E-09	2,40E-07	1,66E-06
HELA-APL	GI50	5,46E-09	5,18E-10	6,12E-08	1,82E-08
	TGI	1,31E-08	1,22E-09	1,28E-07	1,75E-07
	LC50	3,82E-08	2,99E-09	2,70E-07	7,88E-06

HIVATKOZÁSOK:

Bergeron, R.J.; Cavanaugh, P.P. Jr.; Kline, S.J.; Hughes, R.G. Jr.; Elliott, G.T. és Porter C.

5 W.: Antineoplastic and antihyperthermic activity of spermidine catecholamide iron chelators.

Biochemical and Biophysical Research Communications, 121(3): 848-854 (1984).

Fairclot, G.T.; Stewart, D. and Clement, J.J.: A simple screening procedure for the quantitative measurement of cytotoxicity assay. *Journal of Tissue and Culture Methods*, 11(4): 201-205 (1988).

5 Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, Ph.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D., Hose, C-on; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolf, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M.: Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *Articles*, 83(11): 757-766 (1991).

Mosmann, T.: Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, 65: 55-63 (1983).

10 Skehan, P.A. és társai: New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer drug screening, *J. Natl. Cancer Inst.*, 82:1107-1112 (1990).

Schroeder, A.C-on; Hughes R.C-on Jr és Bloch, A.: Synthesis and Biological Effects of Acyclic Pyrimidine Nucleoside Analogues. *J. Med. Chem.*, 24: 1078-1083 (1981).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (5) általános képletű vegyületek, ahol a képletben az X_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 és R_{12} szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül a következők közül választott: H, OH, OR', SH, SR', SOR', SO_2R' , NO_2 , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, $NHCOR'$, $NHSO_2R'$, CN, halogén, =O, $C(=O)H$, $C(=O)R'$, CO_2H , CO_2R' , karboxialkil-, 1-12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil-, 2-12 szénatomos alkinil-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aril-, szubsztituált vagy szubsztituálatlan aralkil- és szubsztituált vagy szubsztituálatlan heteroaromás csoport;
- 5 ahol az R' csoportok jelentései egymástól függetlenül a következők közül választottak: H, OH, SH, NO_2 , NH_2 , CN, halogén, =O, $C(=O)H$, $C(=O)CH_3$, CO_2H , CO_2CH_3 , 1-12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil-, 2-12 szénatomos alkinil-, aril-, aralkil- és heteroaromás csoport;
- 10 ahol az R_1 és R_2 , R_2 és R_3 , R_3 és R_{12} , R_{12} és R_6 vagy R_6 és R_7 szubsztituens párok összekapcsolódva egy karbociklusos vagy heterociklusos gyűrűrendszert képezhetnek.
2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyekben R_1 jelentése hidrogénatom,
- 15 alkilcsoport vagy halogénatom.
3. A 2. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyekben R_1 jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy klóratom.
4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyekben R_1 csoport R_2 csoporttal együtt egy kondenzált gyűrűt alkot.
- 20 5. A 4. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyekben R_1 csoport R_2 csoporttal együtt egy kondenzált aromás gyűrűt alkot.
6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyekben R_1 csoport R_2 csoporttal együtt egy kondenzált benzolgyűrűt alkot.
7. A 4., 5. vagy 6. igénypontok szerinti vegyületek közül azok, amelyekben a kondenzált gyűrű az OR' csoport jelentéséből választott szubsztituensekkel rendelkezik.
- 25 8. A 7. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyekben a kondenzált gyűrű szubsztituensei között szerepel egy vagy több hidroxilcsoport vagy alkoxics csoport.
9. A 8. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyekben a kondenzált gyűrű szubsztituensei között szerepel egy vagy több hidroxilcsoport vagy metoxics csoport.
- 30 10. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületek közül azok, amelyekben R_2 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom.
11. A 10. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyekben R_2 jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom.

12. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületek közül azok, amelyekben R_3 jelentése hidrogénatom, OR' , NR'_2 vagy halogénatom.
13. A 12. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyekben R_3 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, alkoxi-, védett hidroxil-, amino-, védett aminocsoport vagy halogénatom.
- 5 14. A 13. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyekben R_3 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, metoxi-, benziloxi-, amino-, metoxibenzilamino-csoport vagy klóratom.
15. A 14. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyekben R_3 jelentése hidrogénatom.
16. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületek közül azok, amelyekben R_6 jelentése hidrogénatom.
- 10 17. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületek közül azok, amelyekben R_7 jelentése hidrogénatom.
18. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületek közül azok, amelyekben R_{12} jelentése alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport.
19. A 18. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyekben R_{12} jelentése alkil-, fenil-
15 vagy olyan heteroaril-csoport, amely 5 vagy 6 gyűrűatomot és 1 vagy 2 heteroatomot tartalmaz.
20. A 19. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyekben R_{12} jelentése izopropil-, fenil-, pirimidinil-, tiofenil- vagy piridinilcsoport.
21. A 18., 19. vagy 20. igénypontok szerinti vegyületek közül azok, amelyekben az R_{12} jelentésében szereplő aril- vagy heteroarilcsoport szubsztituátlan vagy a nitrocsoport és az OR'
20 csoportnál megadott csoportok közül választott szubsztituensekkel rendelkezik.
22. A 18-21. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek közül az (5a) általános képlettel jellemezhető vegyületek, ahol a képletben az X_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_6 és R_7 szubsztituensek jelentése a fentiekben megadott és X_1 , R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül a következők közül
25 választott: H, OH, OR' , SH, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, $NHCOR'$, $NHSO_2R'$,
CN, halogén, $=O$, $C(=O)H$, $C(=O)R'$, CO_2H , CO_2R' , karboxialkil-, 1-12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil-, 2-12 szénatomos alkinil-, szubsztituált vagy szubsztituátlan aril-, szubsztituált vagy szubsztituátlan aralkil- és szubsztituált vagy szubsztituátlan heteroaromás csoport; és
R' jelentése a fentiekben megadott.
- 30 23. A 22. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyekben R_4 jelentése hidrogénatom.
24. A 22. vagy 23. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyekben R_5 jelentése hidrogénatom.

25. A 22., 23. vagy 24. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyekben X_1 jelentése hidrogénatom, alkil-, OR' , NR'_2 , SR' , SOR' , SO_2R' , karboxialkil- vagy aralkilcsoport.

26. A 25. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyekben X_1 jelentése hidrogénatom, alkil-, hidroxil-, alkoxi-, ariloxi-, amino-, védett amino-, tioalkil-, alkilszulfonil-,
5 alkilszulfonil- vagy dikarboxialkil-csoport.

27. A 26. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyekben X_1 jelentése hidrogénatom; metil-, hidroxil-, metoxi-, etoxi-, benziloxi-, fenoxi-, amino-, metoxibenzilamino-, tiometil-, metilszulfonil-, metilszulfonil- vagy dimetilkarboxietil-csoport.

28. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületek közül azok, amelyekben X_2
10 jelentése NR'_2 vagy SR' csoport.

29. A 28. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyekben X_2 jelentése NH_2 vagy tioalkilcsoport.

30. A 29. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyekben X_2 jelentése NH_2 vagy tiometilcsoport.

31. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületek közül a (10), (11) vagy (29) általános képlettel jellemezhető vegyületek, ahol a képletekben szereplő szubsztituensek jelentése bármelyik fenti igénypontban megadott.

32. A 31. igénypont szerinti vegyületek közül a (10) általános képlettel jellemezhető vegyületek, amelyekben egy vagy több szubsztituens jelentése a következő:

20 X_1 jelentése hidrogénatom, alkil-, hidroxil-, alkoxi-, ariloxi-, amino-, védett amino-, tioalkil-, alkilszulfonil-, alkilszulfonil- vagy dikarboxialkil-csoport;

X_2 jelentése NH_2 vagy tioalkilcsoport;

R_8 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy halogénatom;

25 R_{10} jelentése hidrogénatom, hidroxil-, alkoxi-, védett hidroxil-, amino-, védett aminocsoport vagy halogénatom;

R_{11} jelentése hidrogén- vagy halogénatom.

33. A 31. igénypont szerinti vegyületek közül a (11) általános képlettel jellemezhető vegyületek, amelyekben egy vagy több szubsztituens jelentése a következő:

30 X_1 jelentése hidrogénatom, alkil-, hidroxil-, alkoxi-, ariloxi-, amino-, védett amino-, tioalkil-, alkilszulfonil-, alkilszulfonil- vagy dikarboxialkil-csoport;

X_2 jelentése NH_2 vagy tioalkilcsoport;

R_9 jelentése hidrogénatom vagy alkoxicssoport.

34. A 31. igénypont szerinti vegyületek közül a (29) általános képlettel jellemezhető vegyületek, amelyekben egy vagy több szubsztituens jelentése a következő:

X₂ jelentése NH₂ vagy tioalkilcsoport;

R₁₂ jelentése pirimidiniltől eltérő és alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, amely

5 szubsztituálatlan vagy a nitrocsoport és az OR' csoportnál megadott csoportok közül választott szubsztituensekkel rendelkezik.

35. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületek közül azok, amelyek számozva szerepelnek a leírásban.

36. Eljárás rákos megbetegedésben szenvedő emlős kezelésére, azzal jellemezve, hogy az érintett egyént az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy azt tartalmazó gyógyászati készítmény terápiás szempontból hatásos mennyiségével kezeljük.

37. Gyógyászati készítmények, melyek hatóanyagként az 1-35. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaznak.

38. Az 1-35. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása rákos megbetegedés
15 kezelésére használható gyógyszer előállítására.

39. Eljárás a (8z) általános képletű variolin-intermedier előállítására — ahol a képletben hal jelentése halogénatom és az egyéb szubsztituensek jelentése a fenti 1-34. igénypontok bármelyikében megadott —, azzal jellemezve, hogy egy (31z) általános képletű vegyületet – ahol a képletben a szubsztituensek jelentése a fentiekben megadott – egy (13z) általános képletű vegyülettel – a képletben a szubsztituensek jelentése a fentiekben megadott – reagáltatunk.

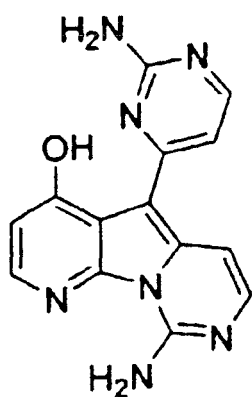
40. A 39. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (31z) általános képletű vegyület előállítására egy (30z) általános képletű vegyületet – ahol a szubsztituensek jelentése a fentiekben megadott – egy (13z) általános képletű vegyülettel reagáltatunk.

A meghatalmazott:

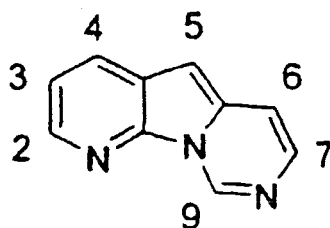
Török
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
dr. Török Ferenc
szabadalmi ügyvivő

4. 20 cap 10/12
10/12

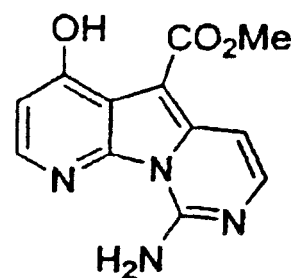
KÖZZETETELI PÉLDÁNY



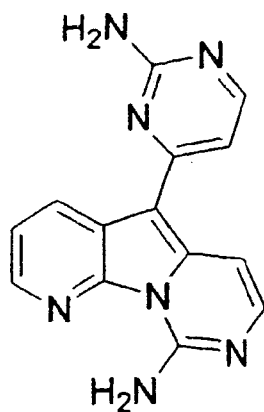
(1)



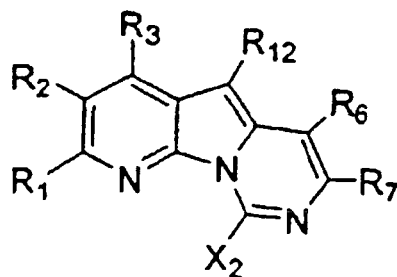
(2)



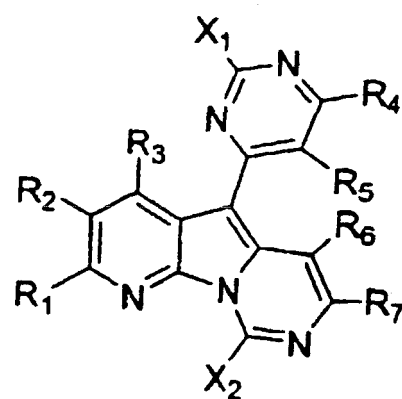
(3)



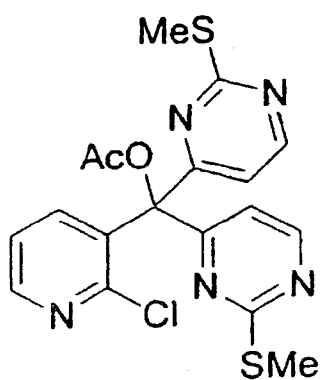
(4)



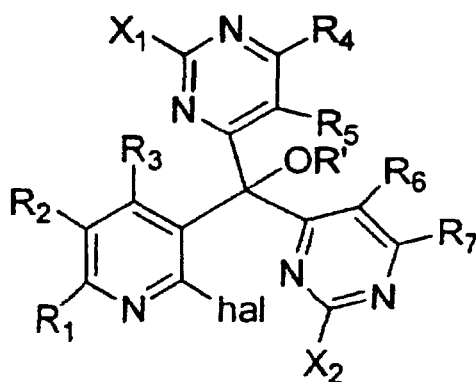
(5)



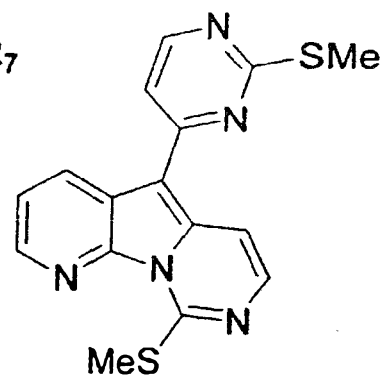
(5a)



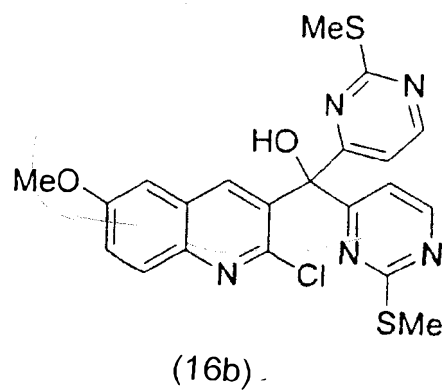
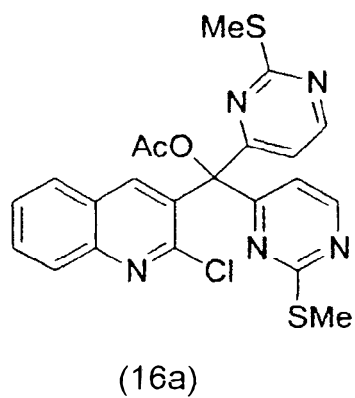
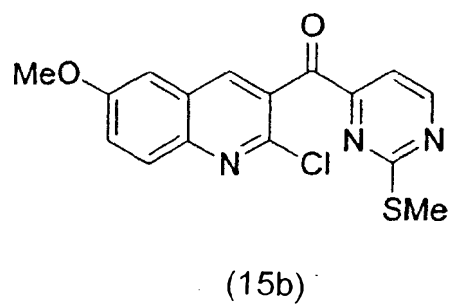
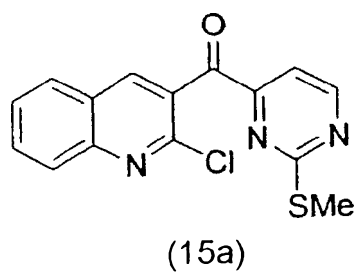
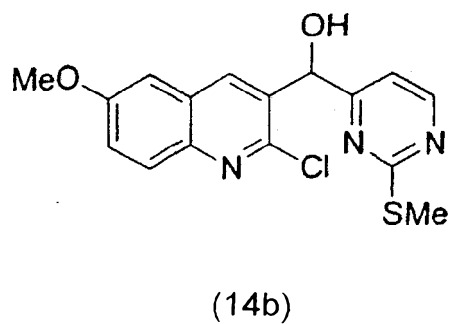
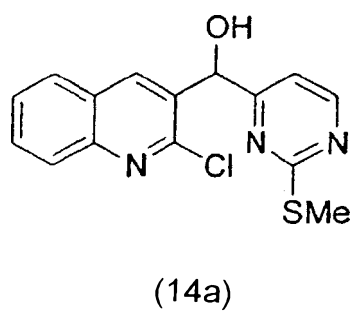
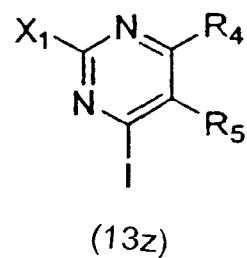
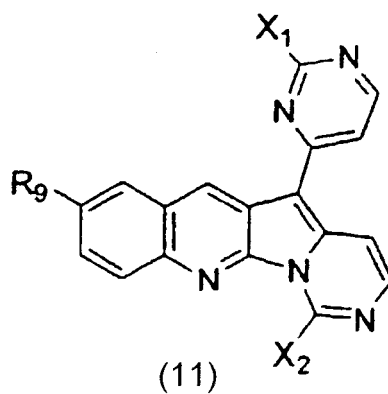
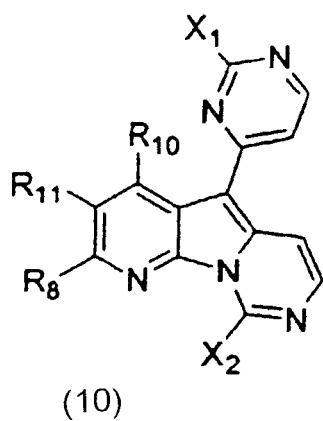
(8b)

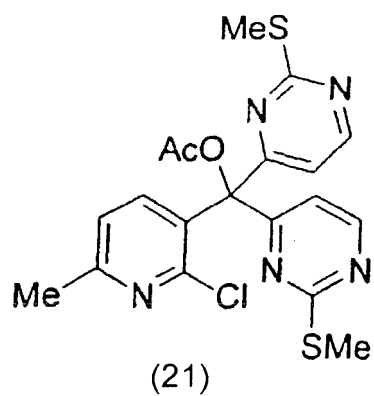
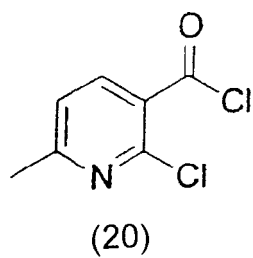
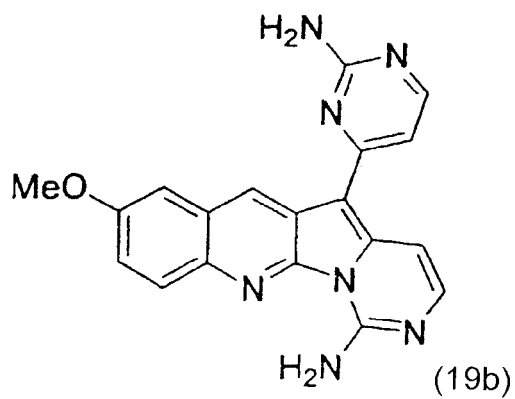
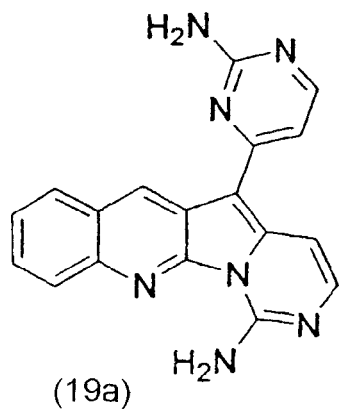
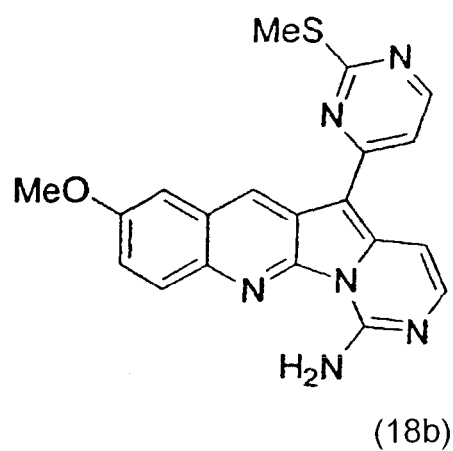
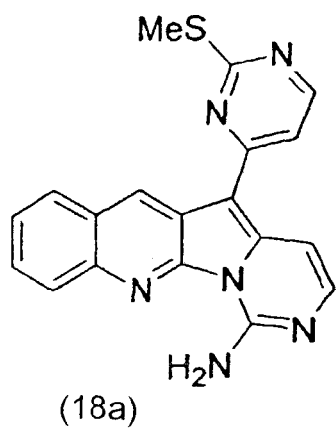
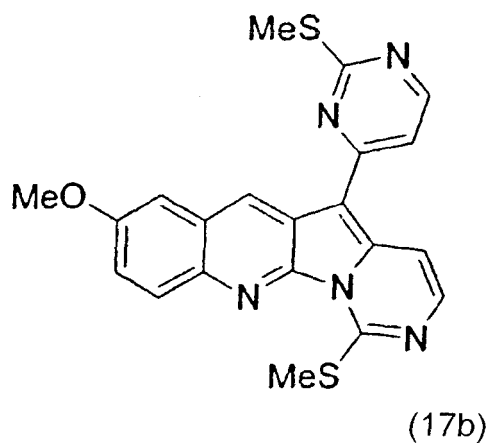
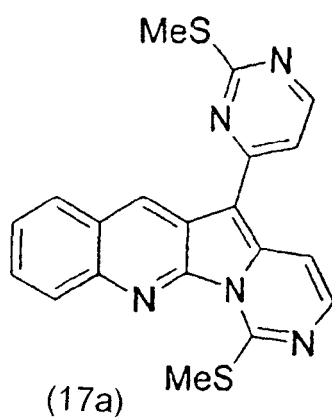


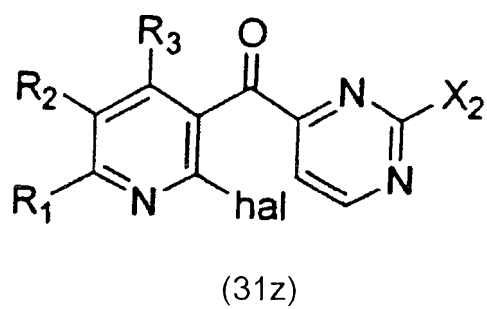
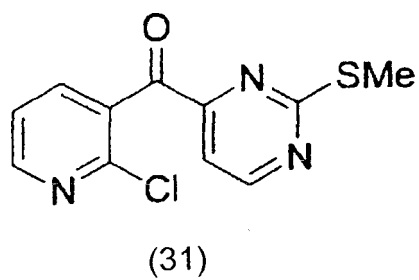
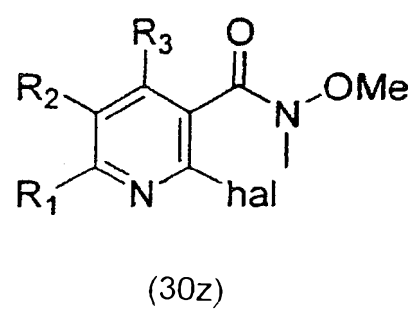
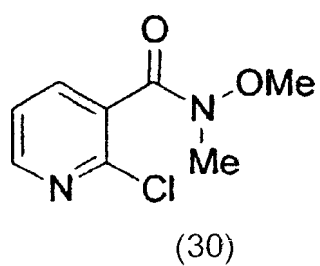
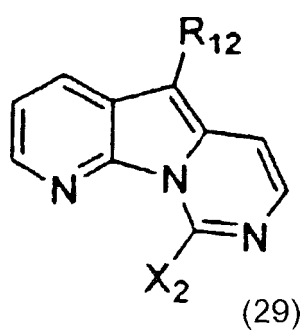
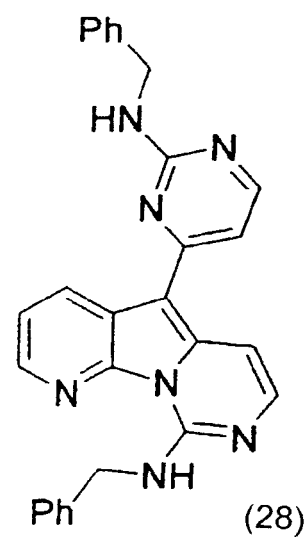
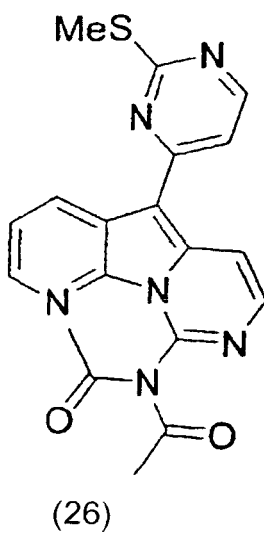
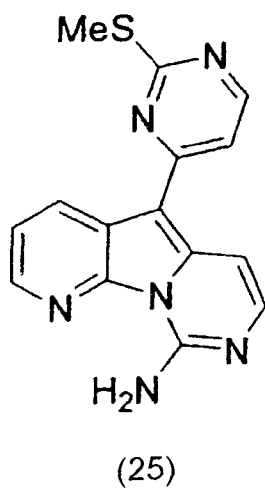
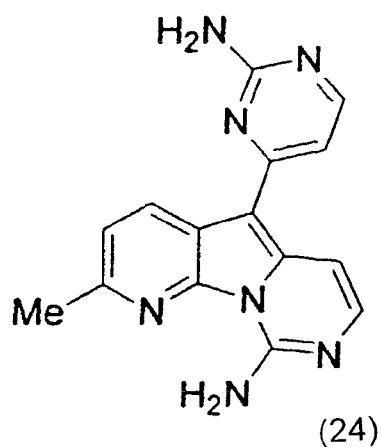
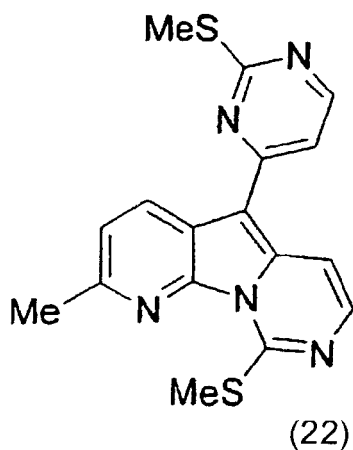
(8z)

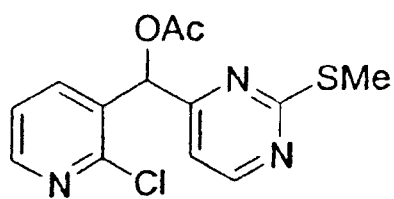


(9)

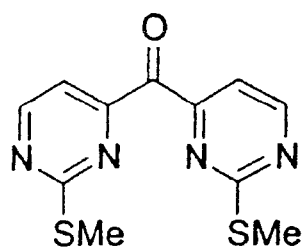




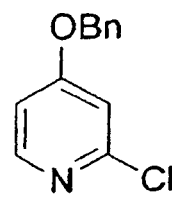




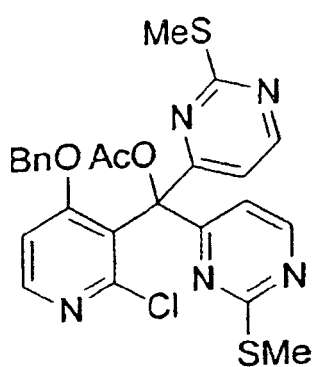
(32)



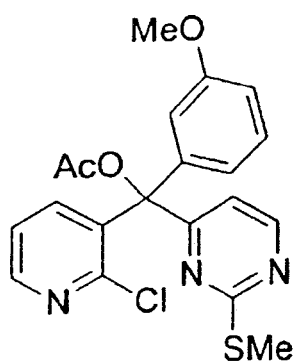
(33)



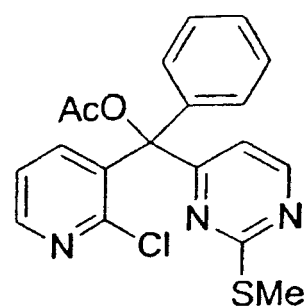
(34)



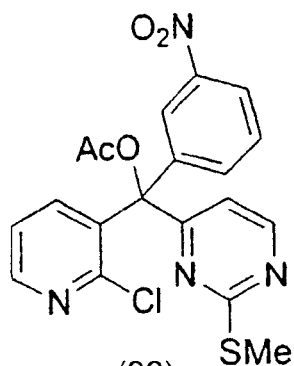
(35)



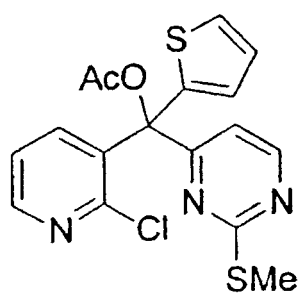
(36)



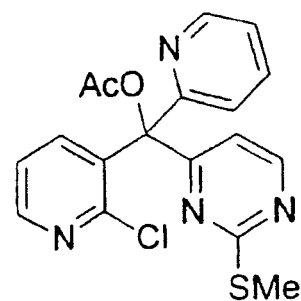
(37)



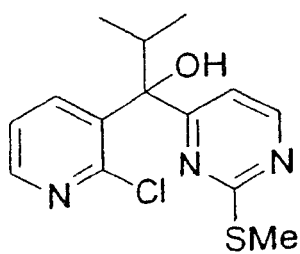
(38)



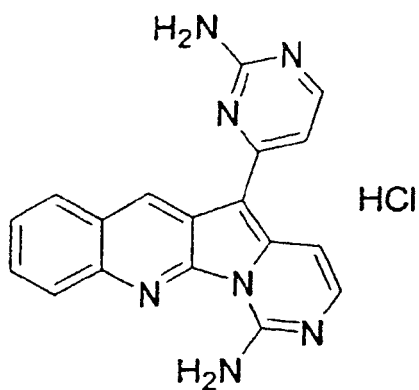
(39)



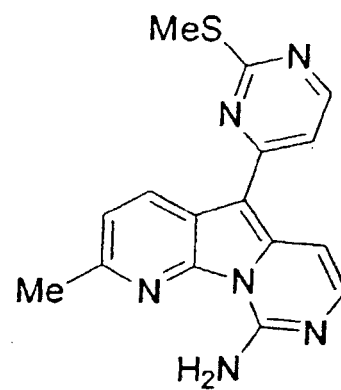
(40)



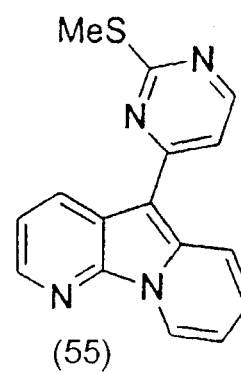
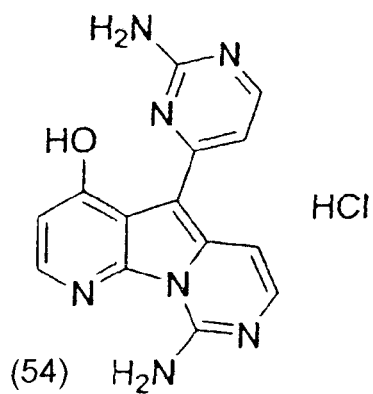
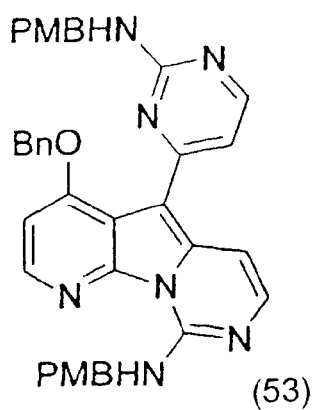
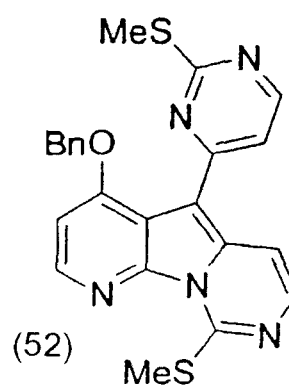
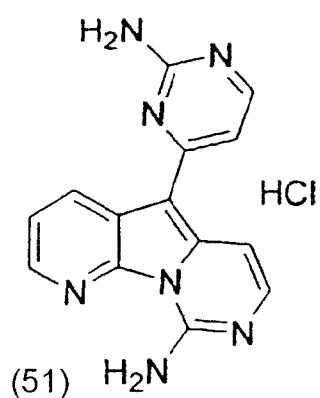
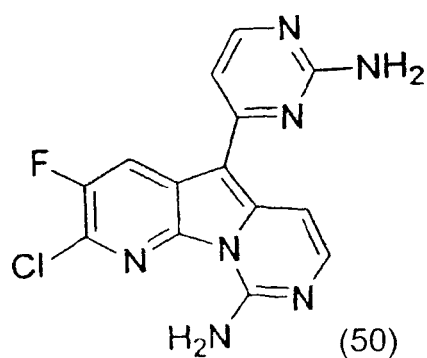
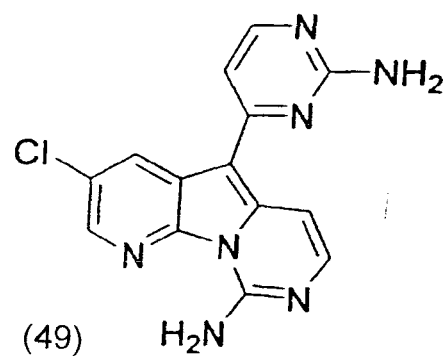
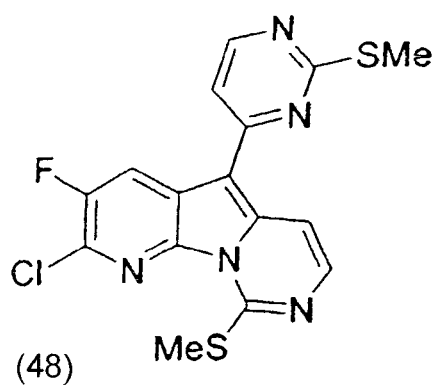
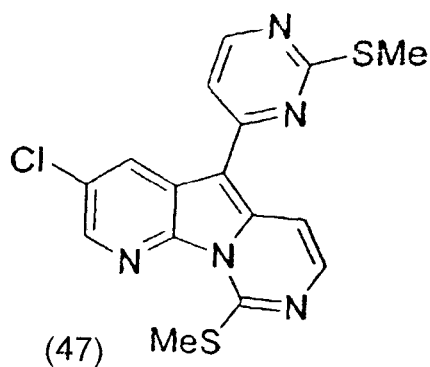
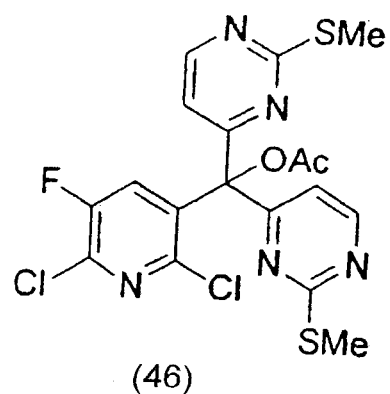
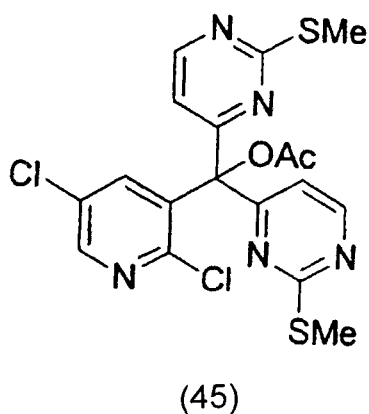
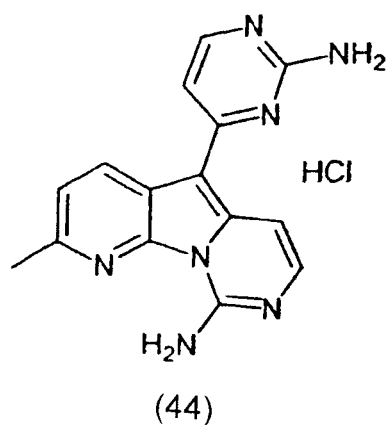
(41)

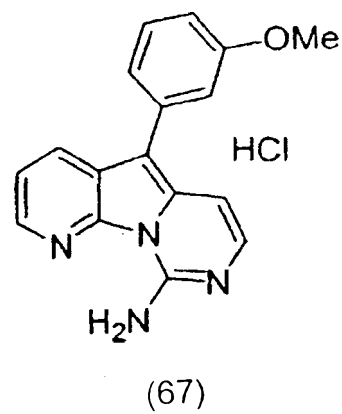
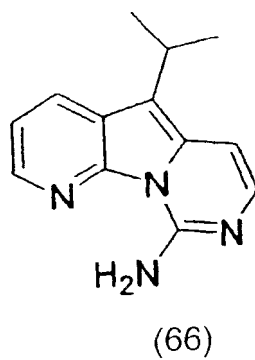
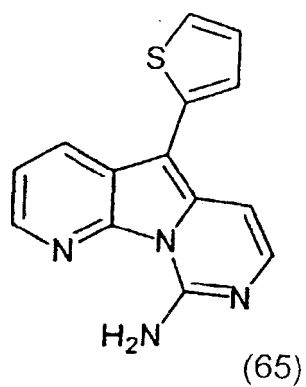
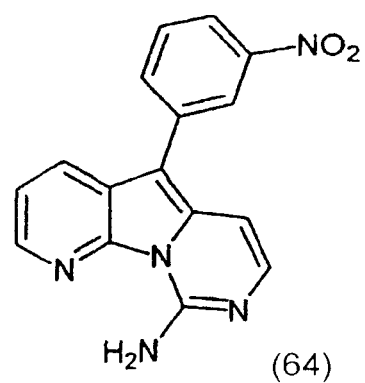
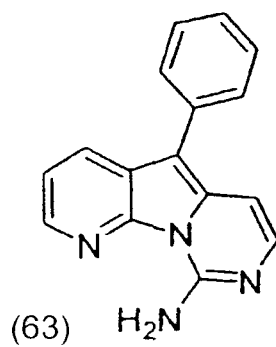
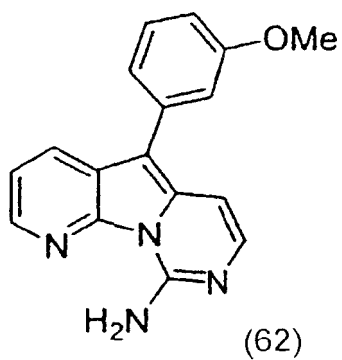
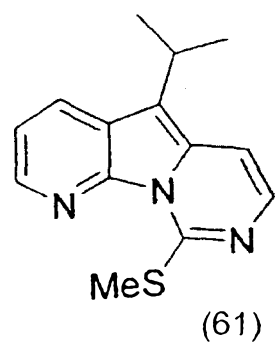
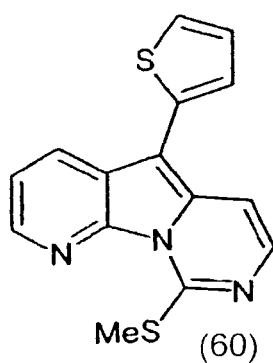
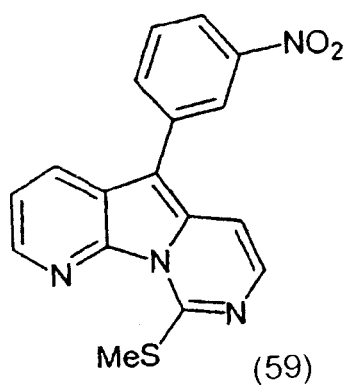
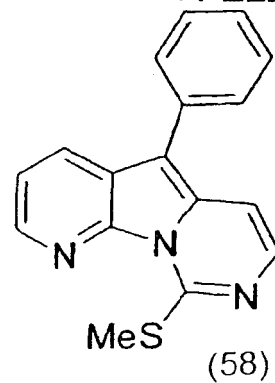
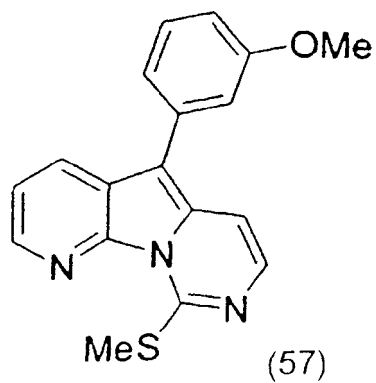
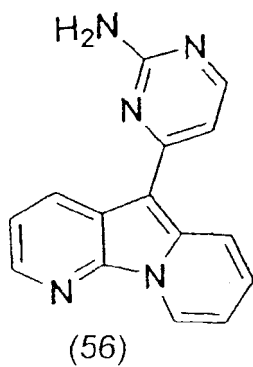


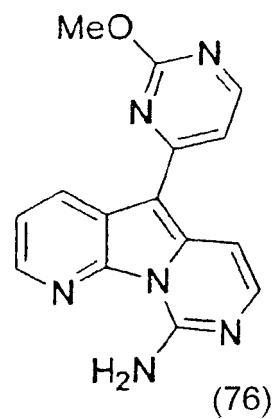
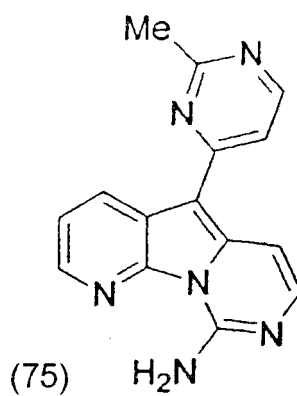
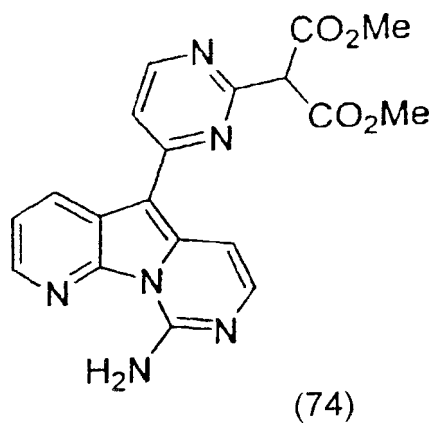
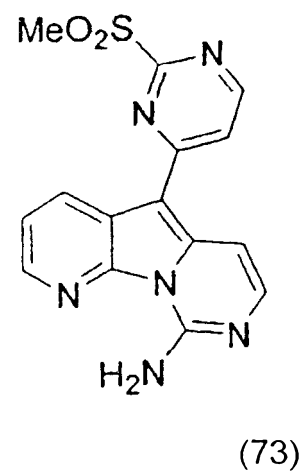
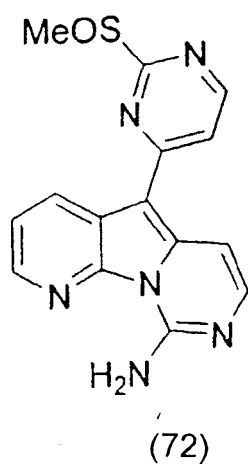
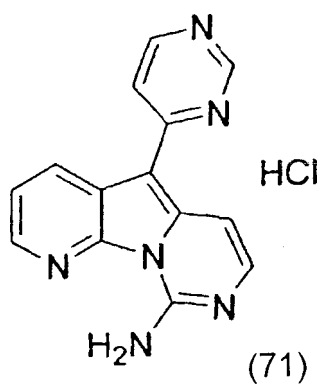
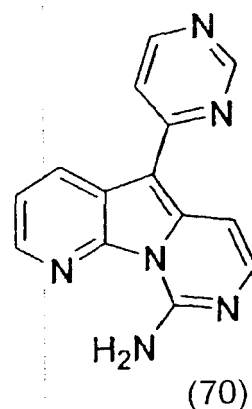
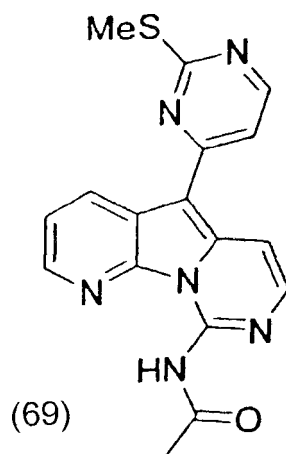
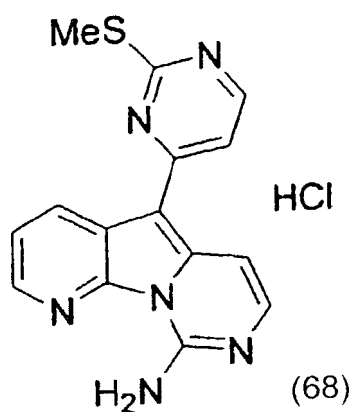
(42)

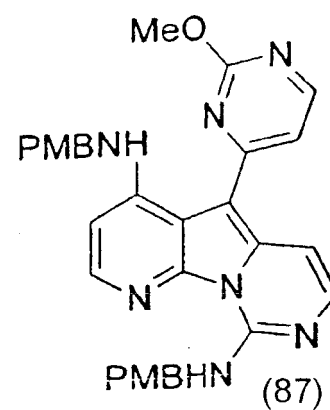
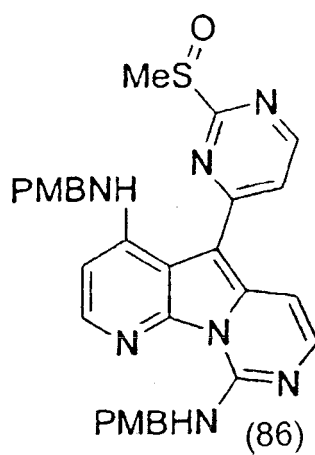
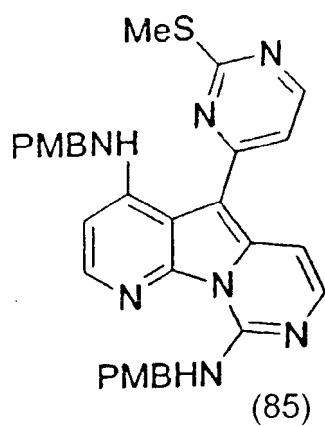
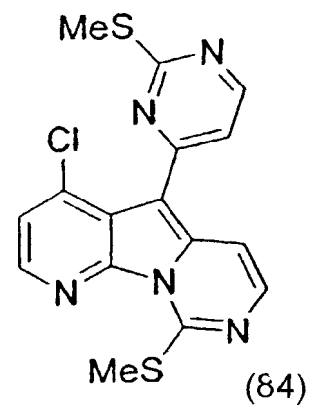
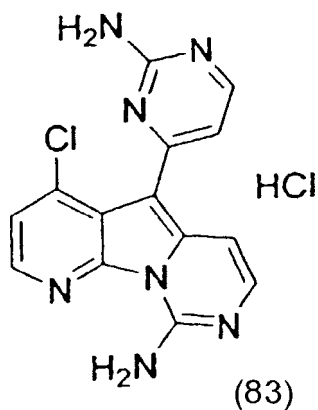
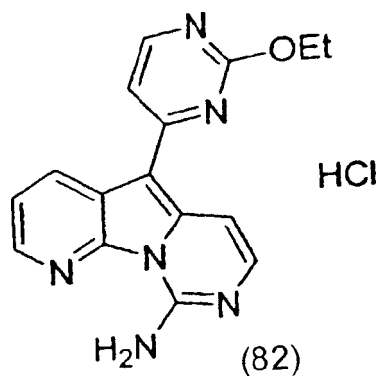
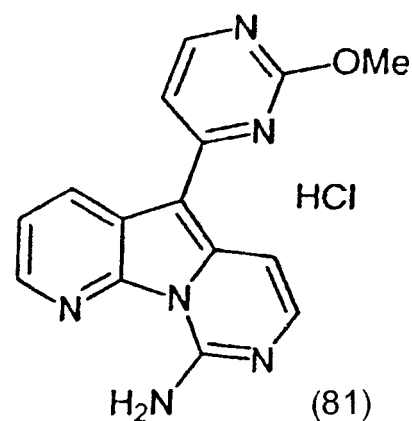
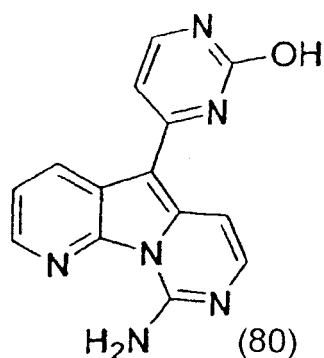
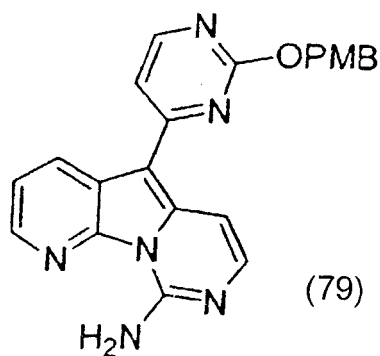
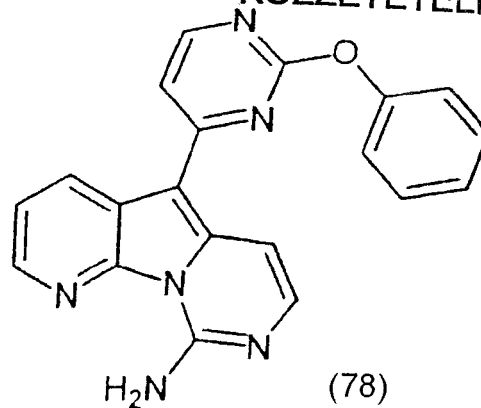
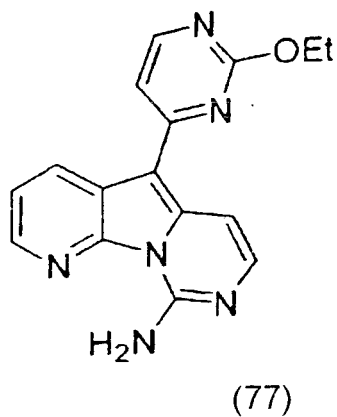


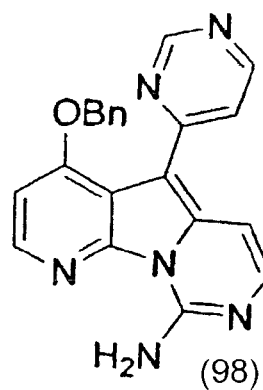
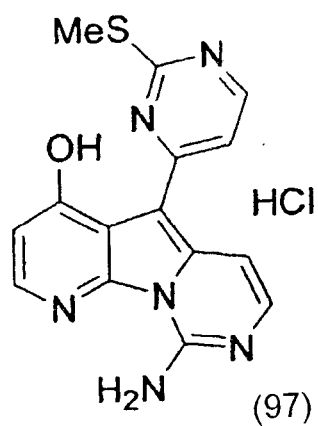
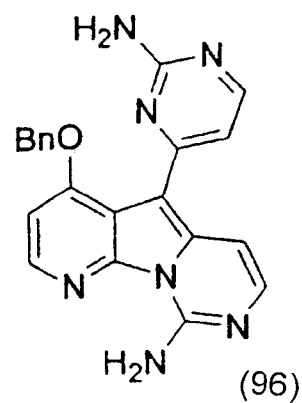
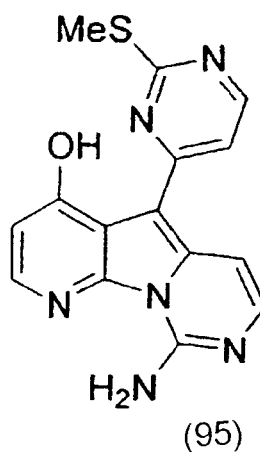
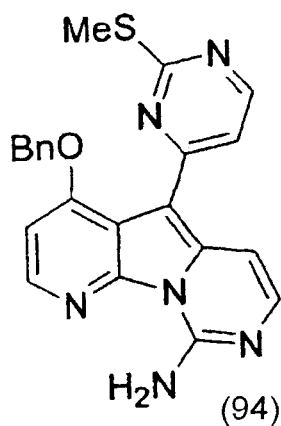
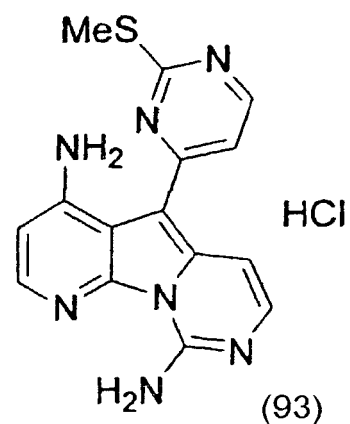
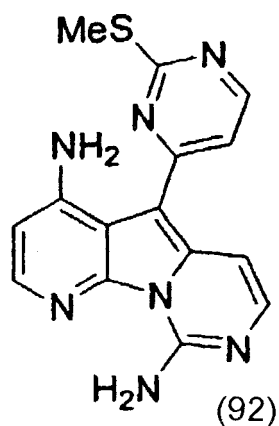
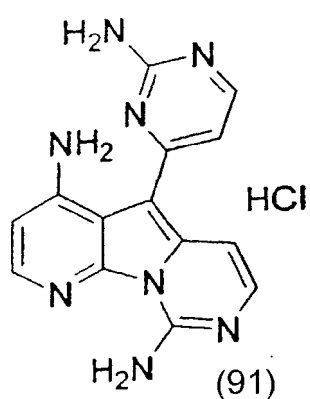
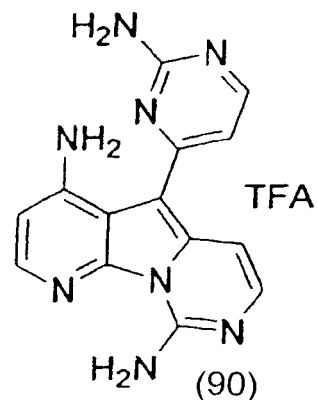
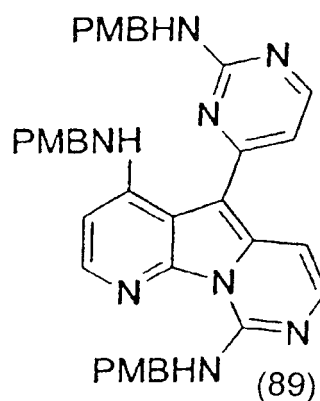
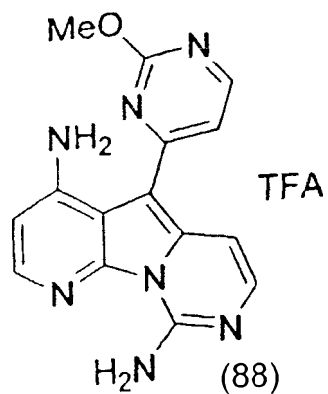
(43)

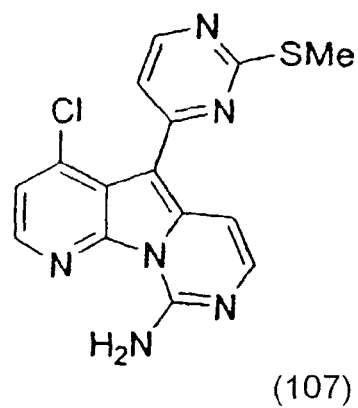
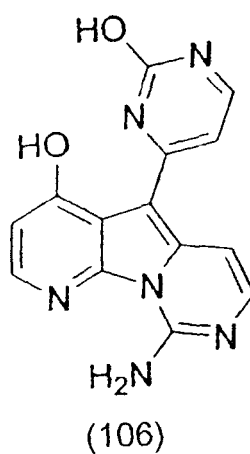
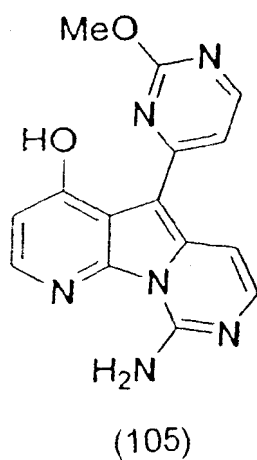
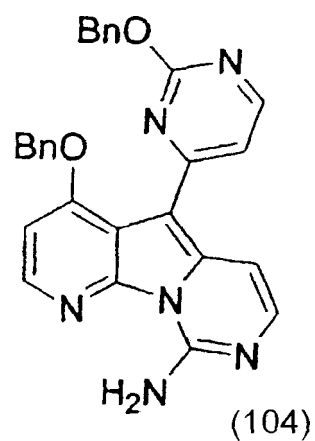
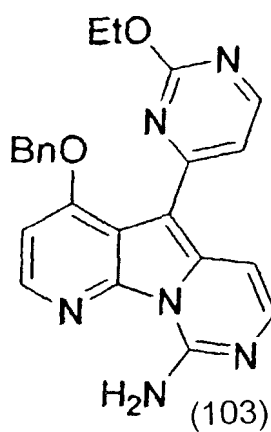
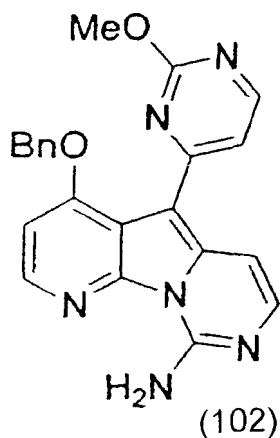
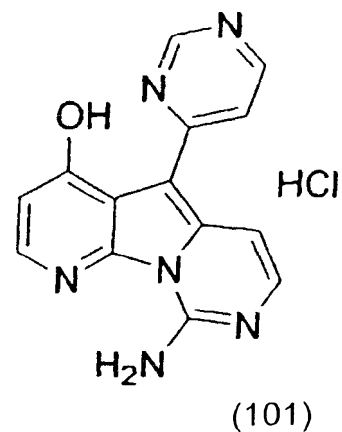
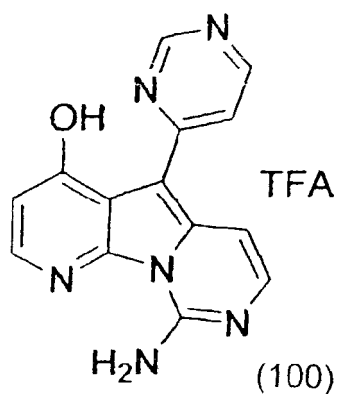
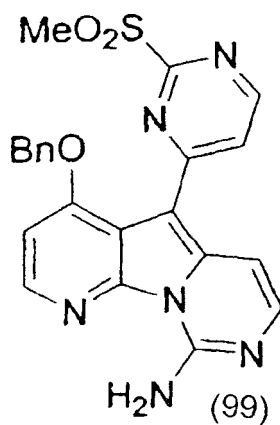


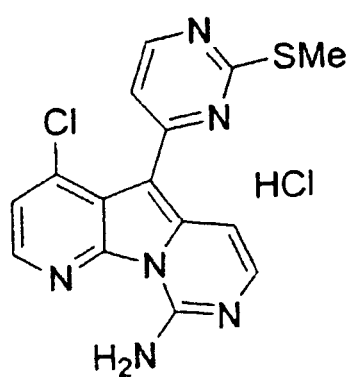




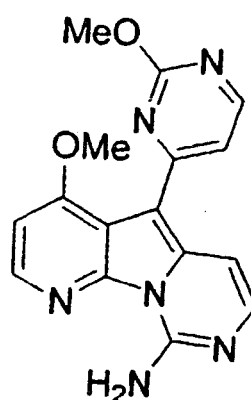




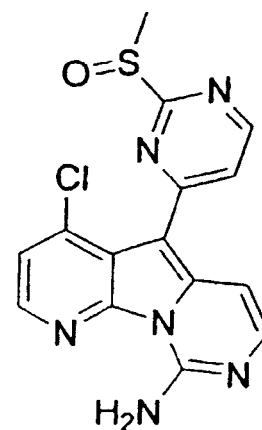




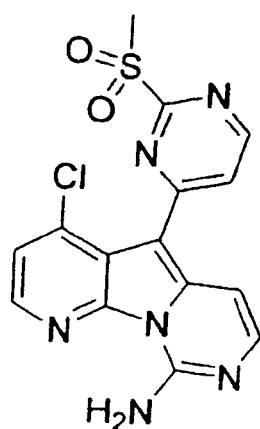
(108)



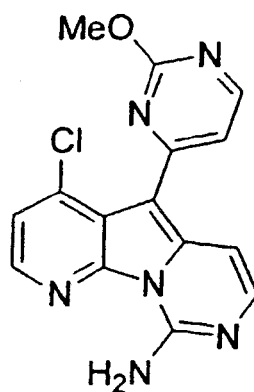
(109)



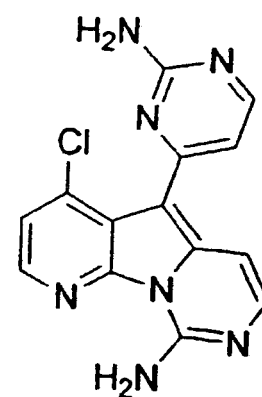
(110)



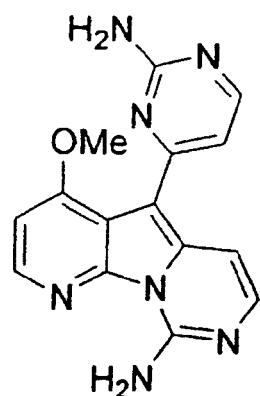
(111)



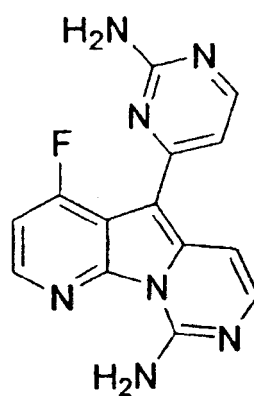
(112)



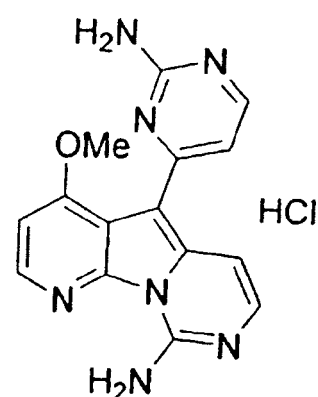
(113)



(114)

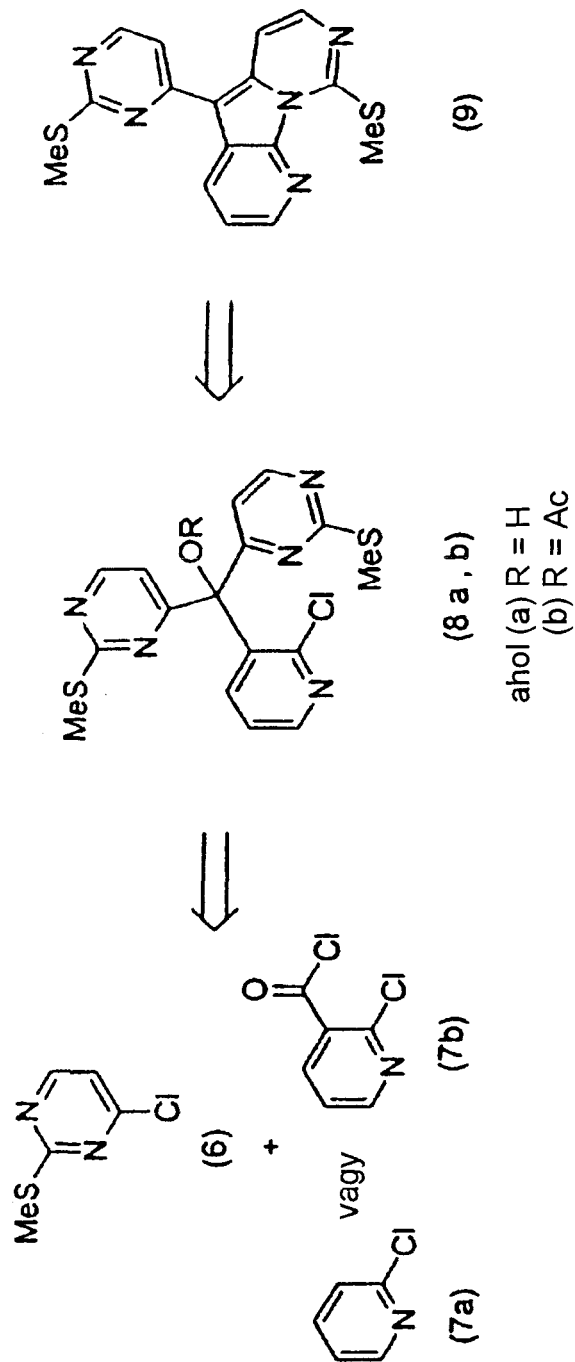


(115)

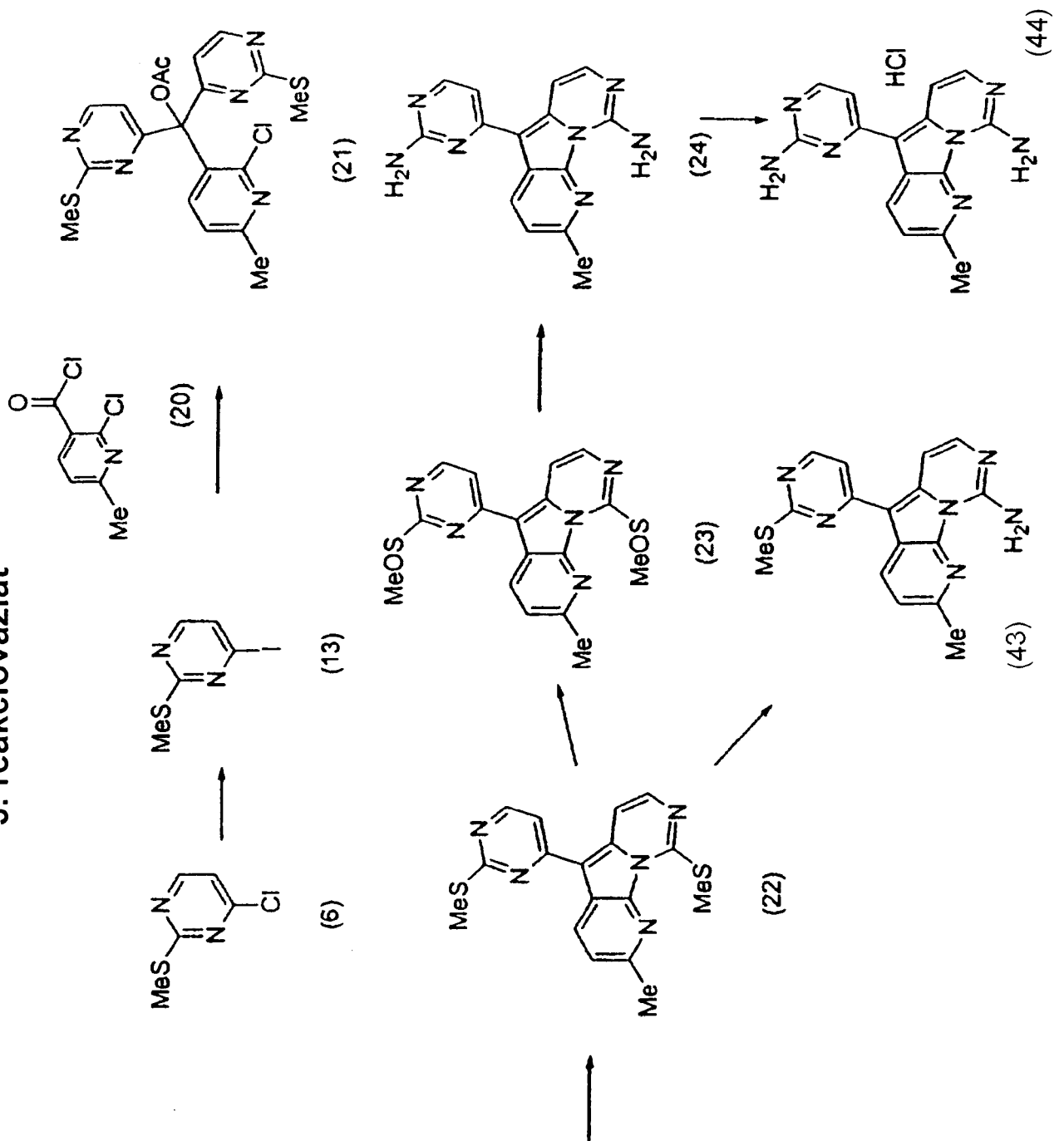


(116)

1. reakcióvázlat

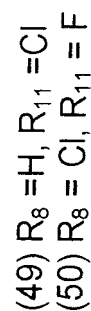
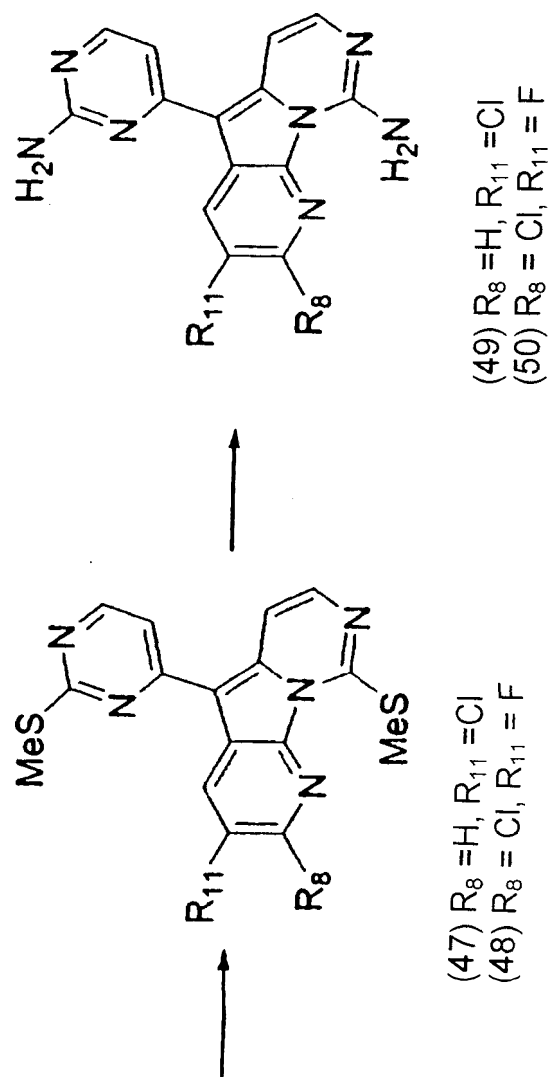
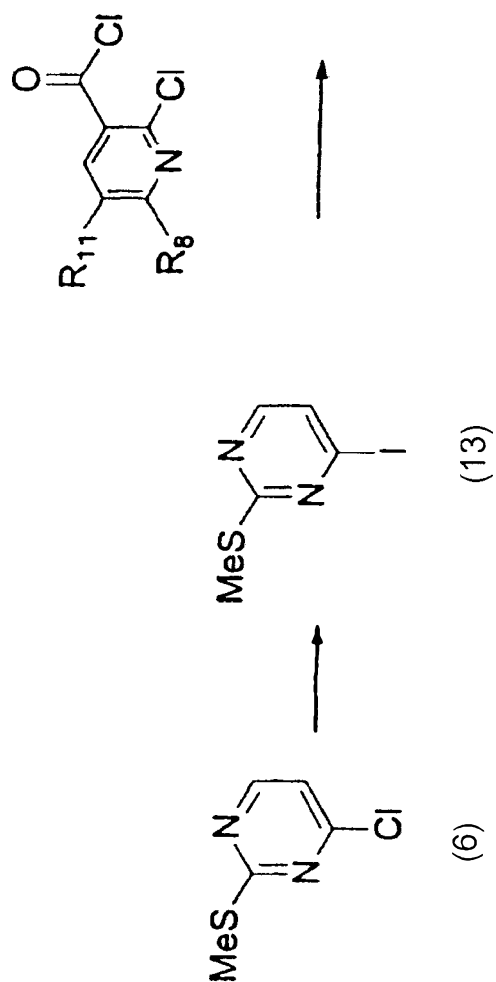
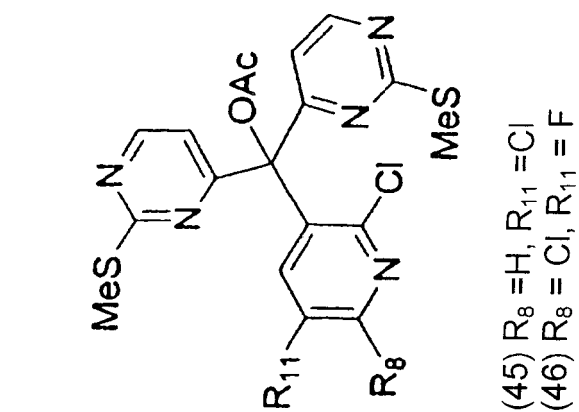


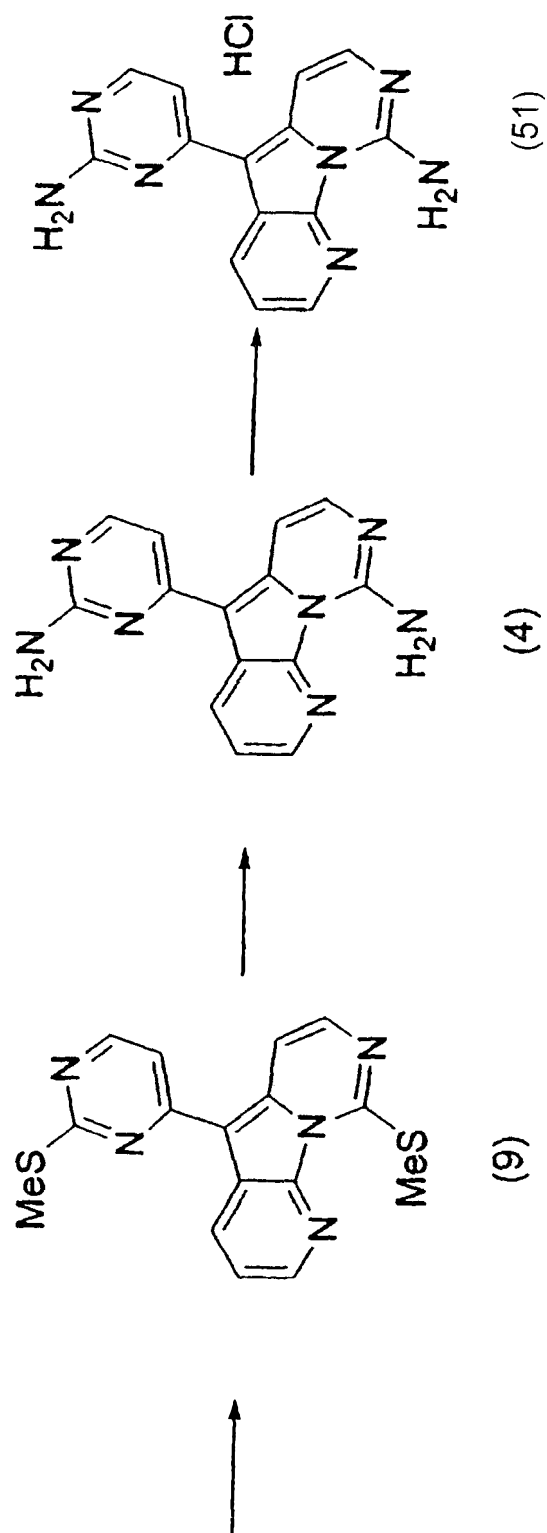
3. reakcióvázlat



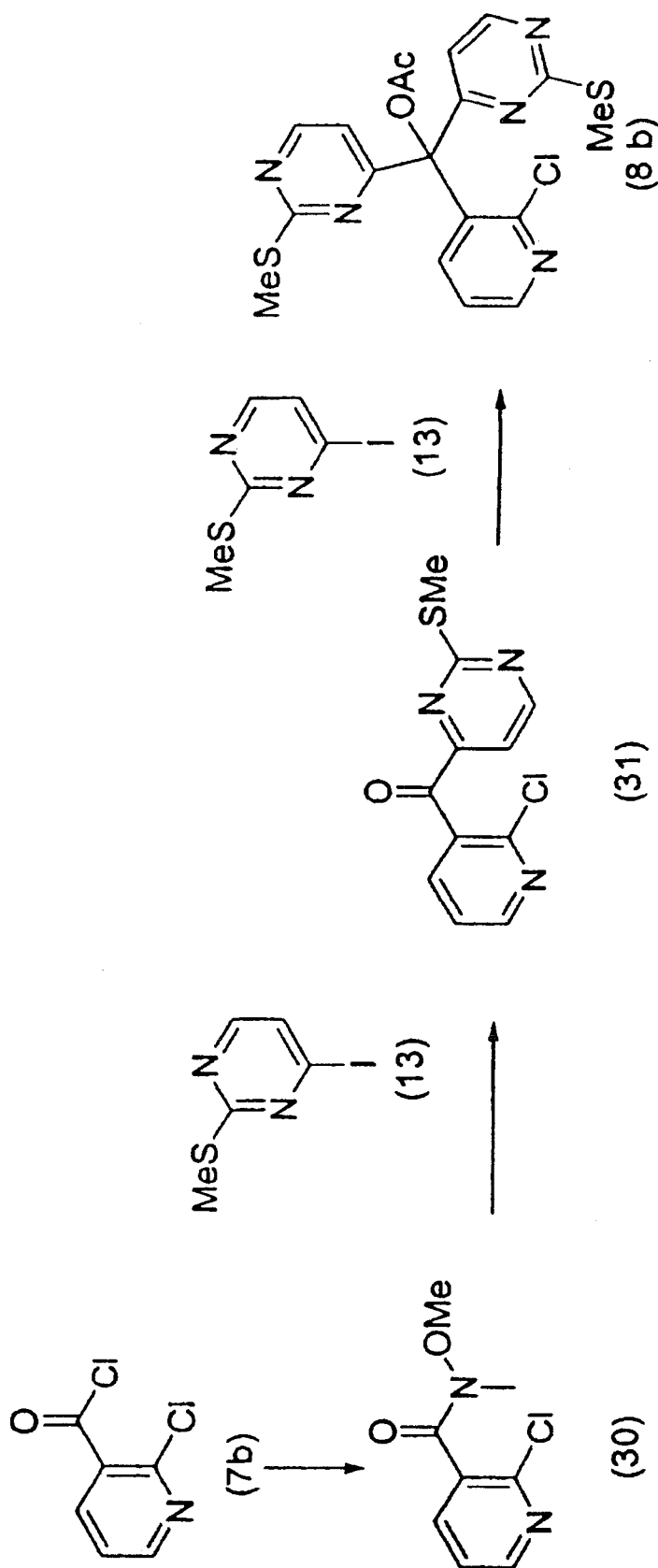
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

4. reakcióvázlat



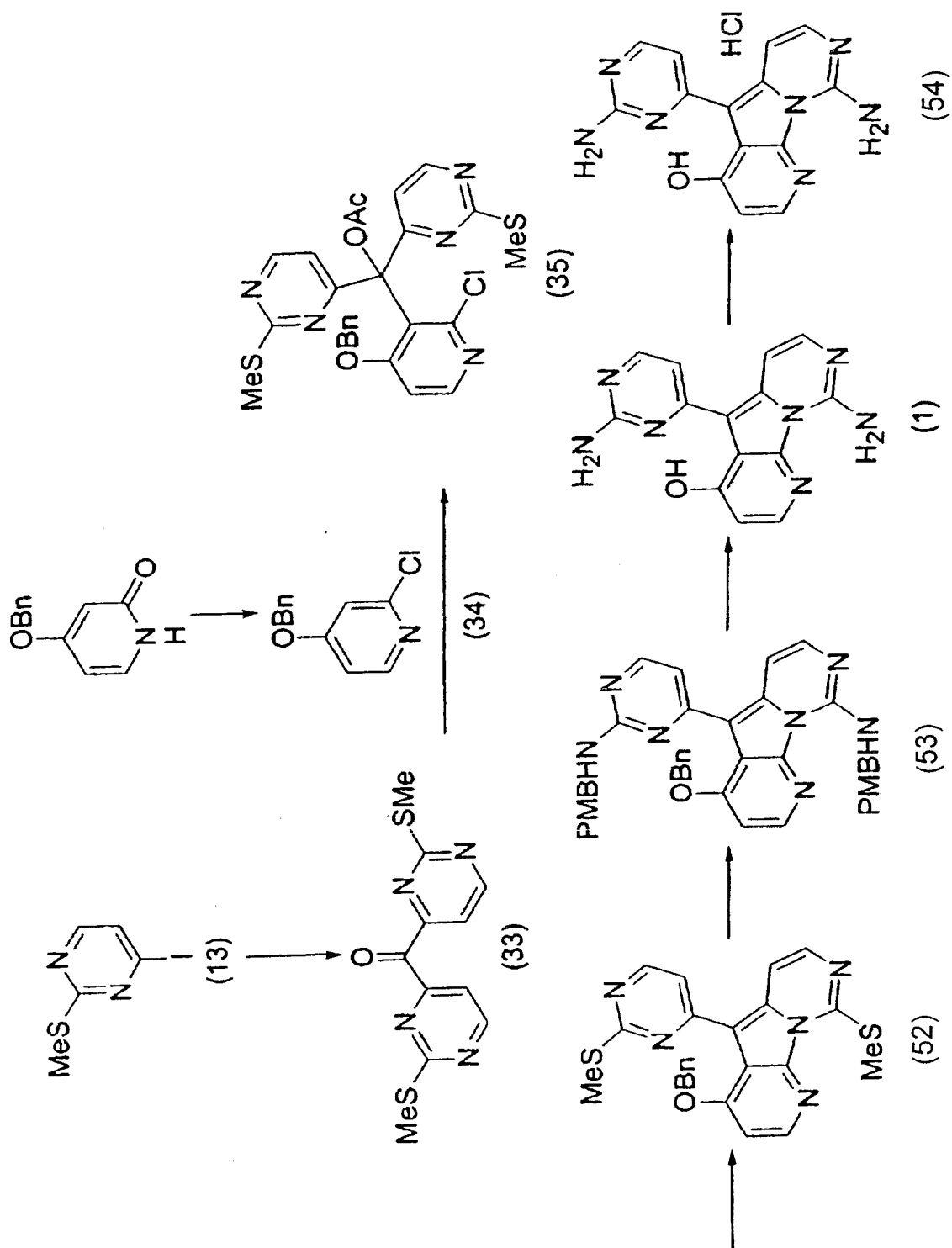


6. reakcióvázlat

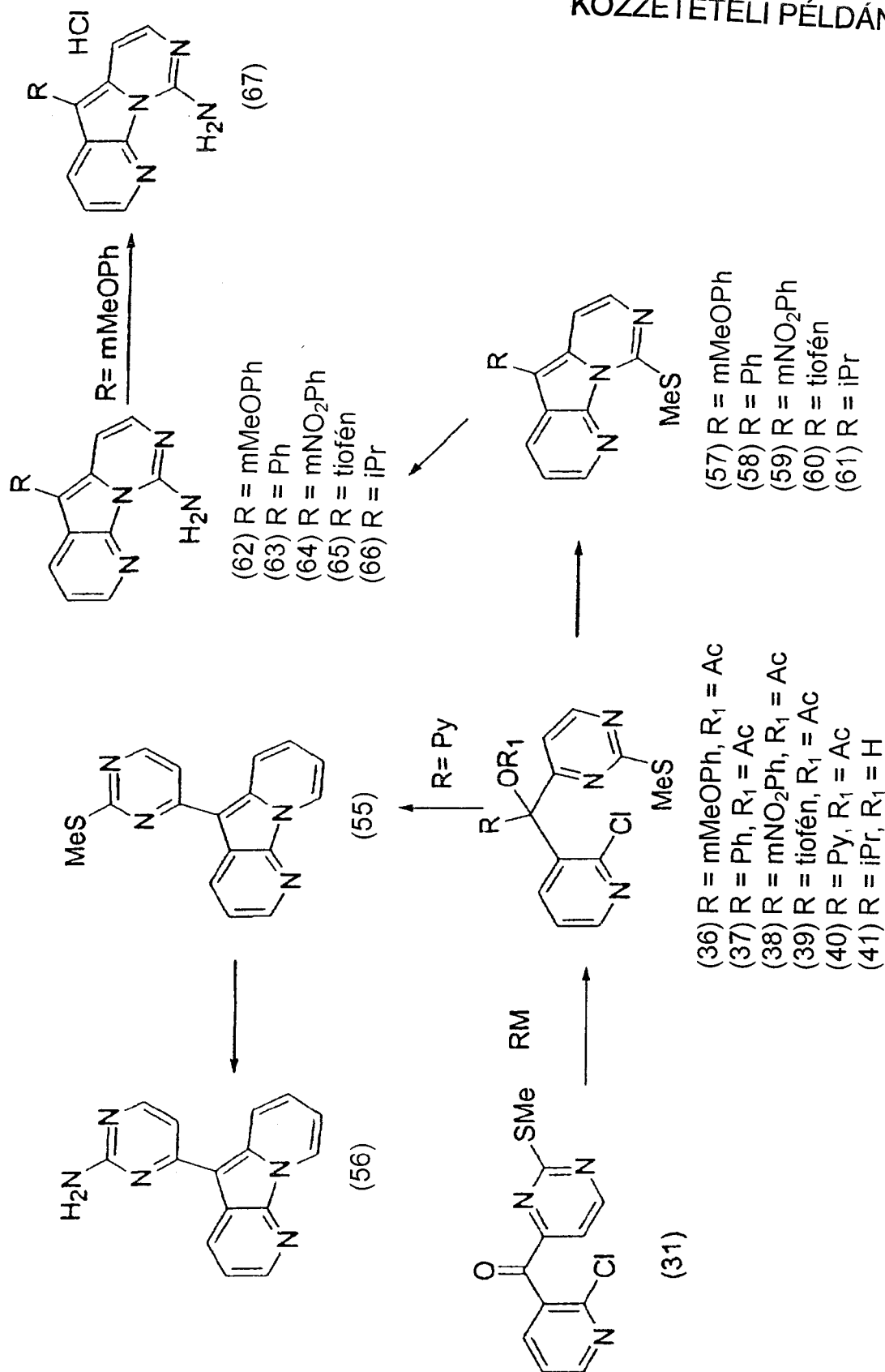


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

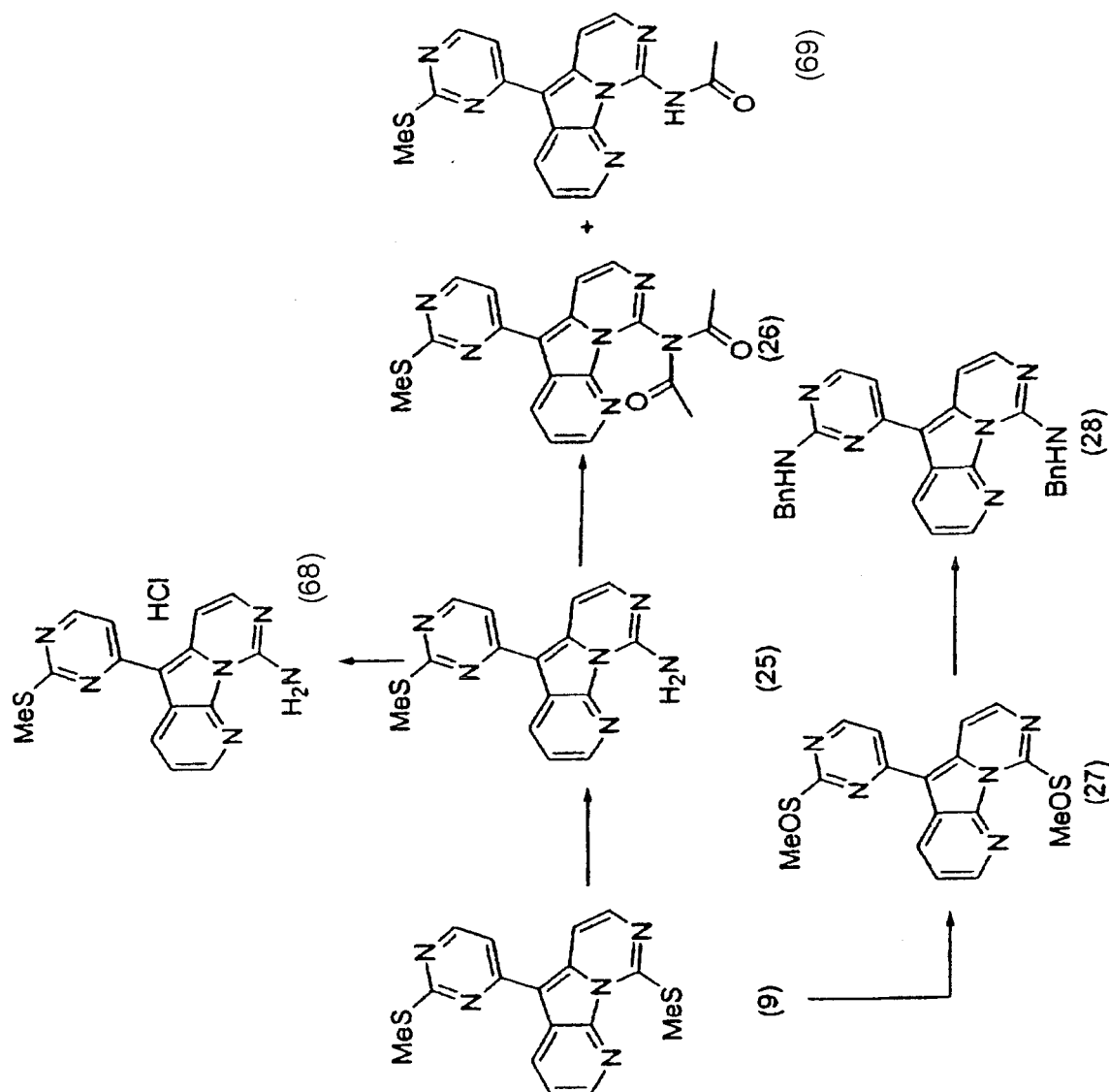
7. reakcióvázlat



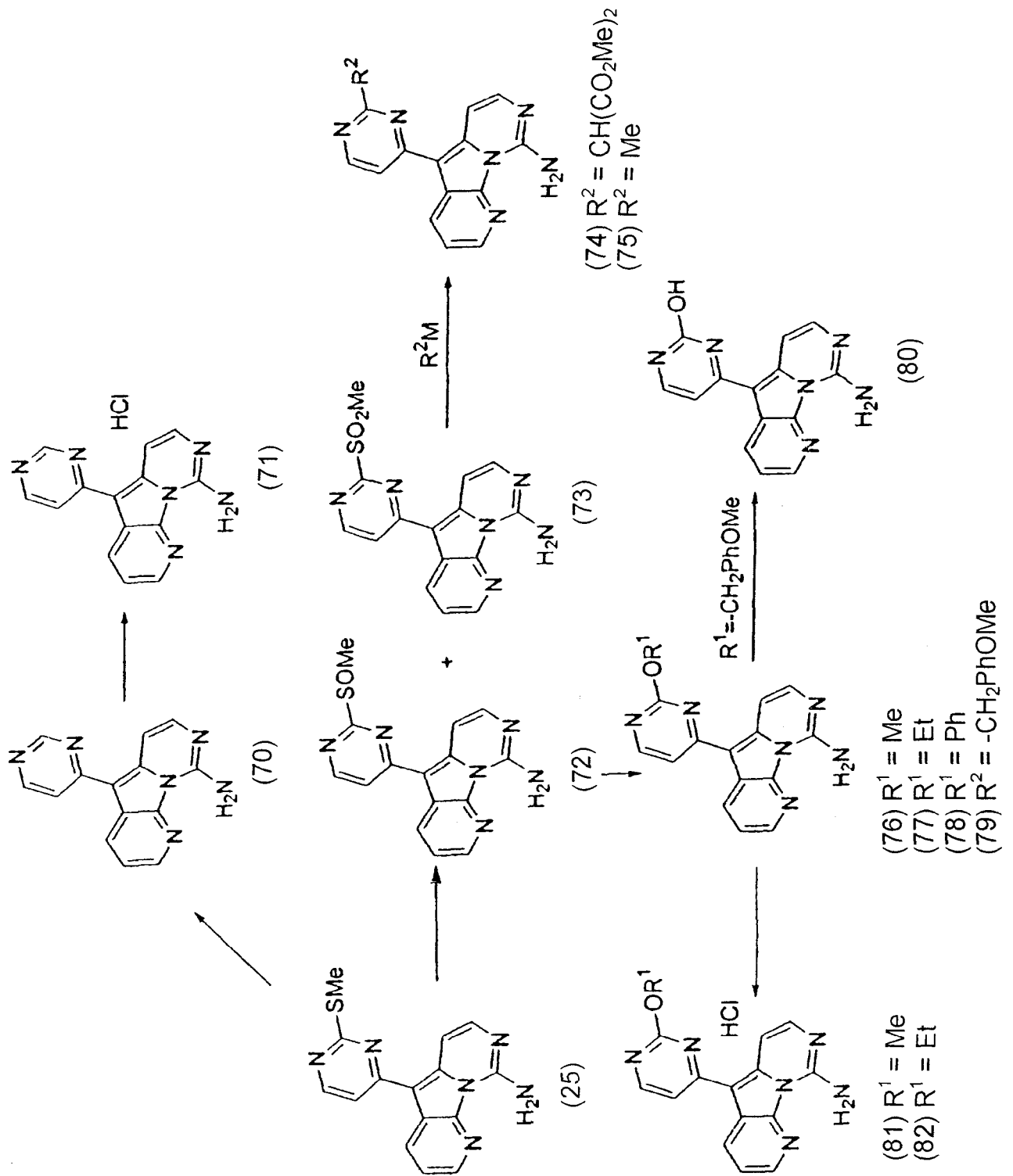
8. reakcióvázlat



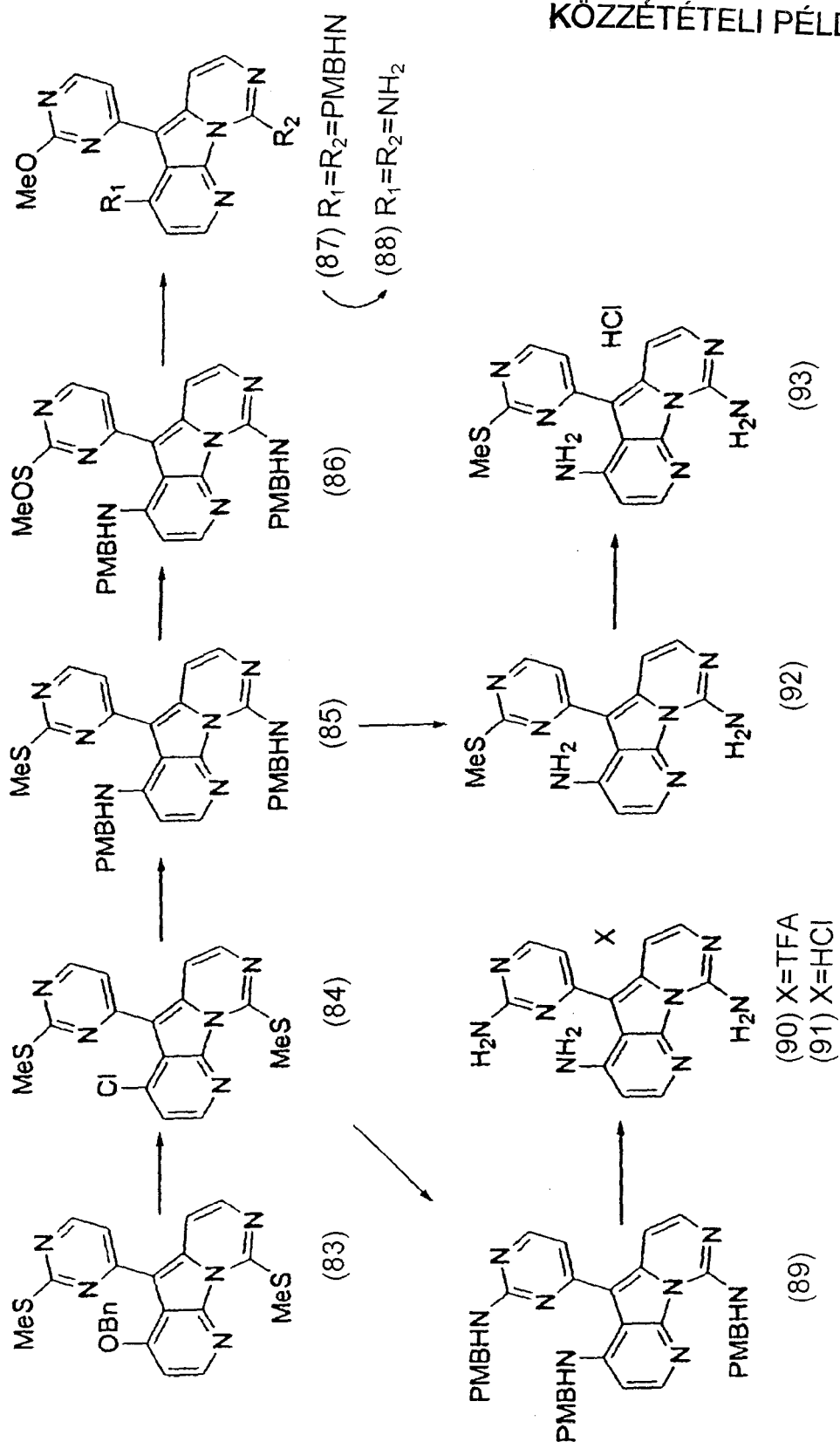
9. reakcióvázlat



10. reakcióvázlat

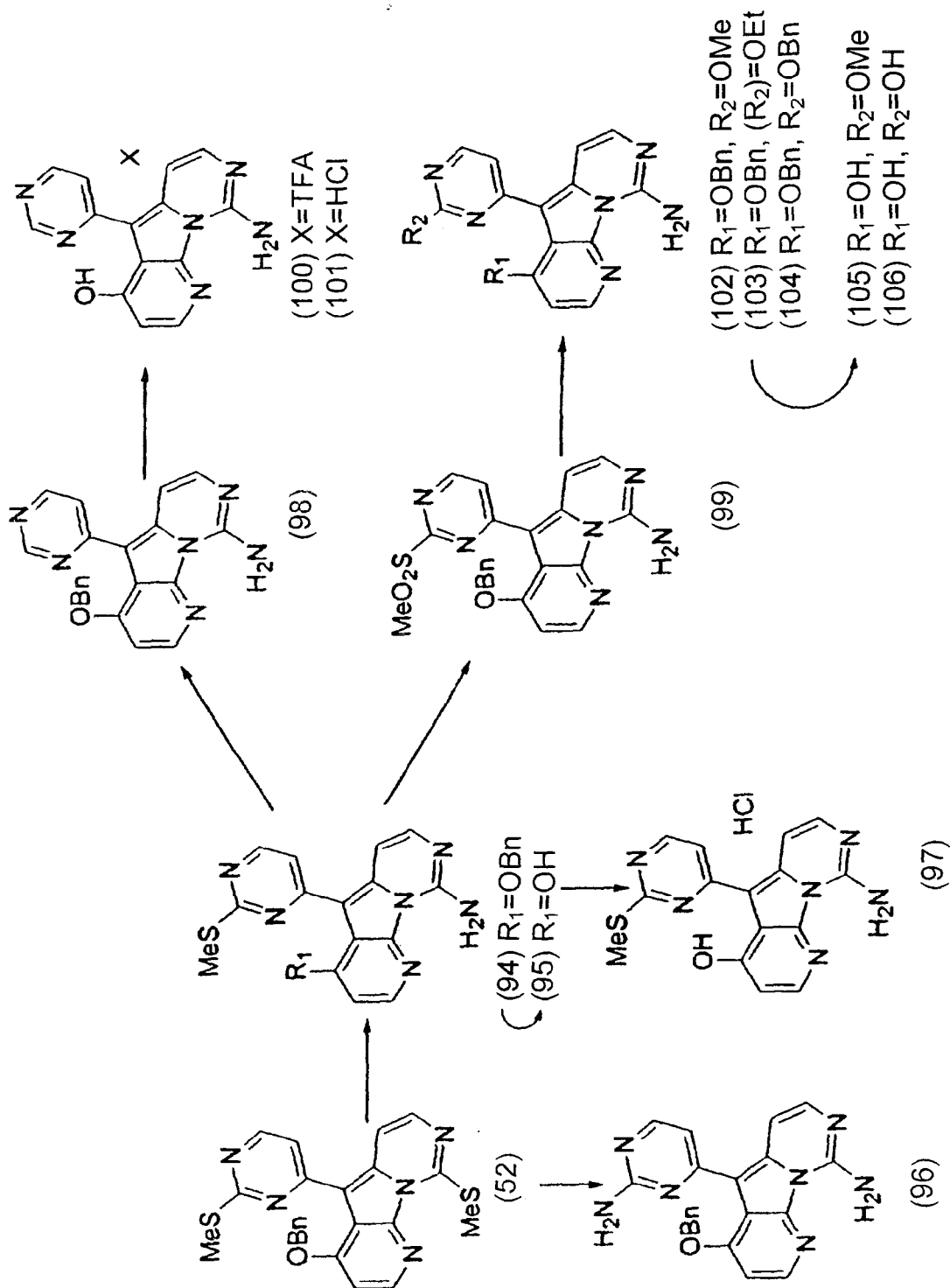


11. reakcióvázlat



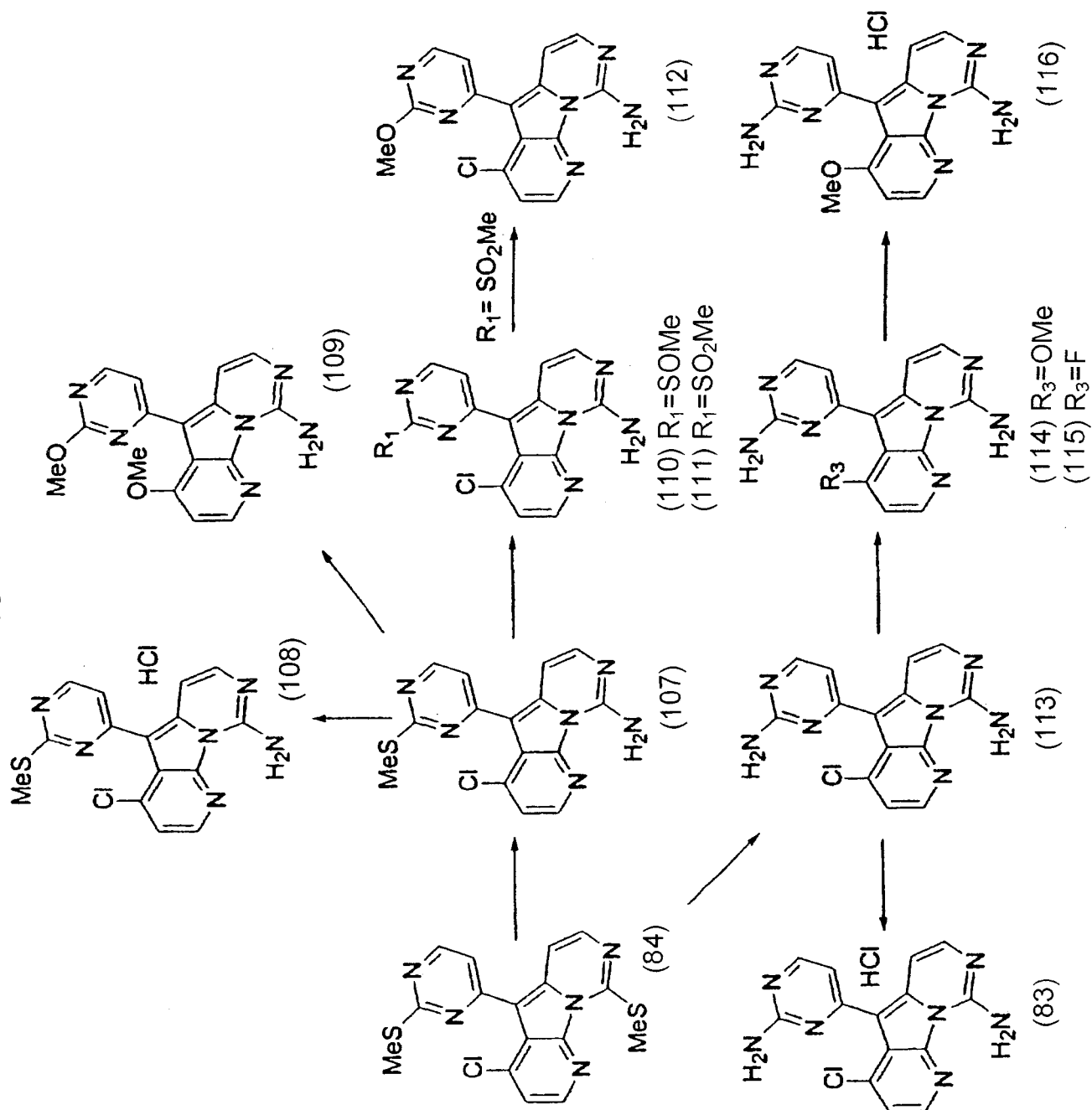
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

12. reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

13. reakcióvázlat



14. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

