HU 0 0 0 2 1 9 2 3 8 B

(19) Országkód

HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR SZABADALMI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

219 238 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 96 01892
(22) A bejelentés napja: 1995. 01. 06.
(30) Elsőbbségi adatok:
9400411.6 1994. 01. 11. GB
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/GB 95/00019
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 95/18808

(51) Int. Cl.[7]

C 07 D 471/06
C 07 D 519/00
A 61 K 31/4355
A 61 P 31/18

(40) A közzététel napja: 1996. 12. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 2001. 03. 28.

(72) Feltalálók:
Bridger, Gary James, Bryn Mawr, Pennsylvania (US)
Padmanabhan, Sreenivasan, Exton, Pennsylvania (US)
Skerlj, Renato Tony, Bryn Mawr, Pennsylvania (US)

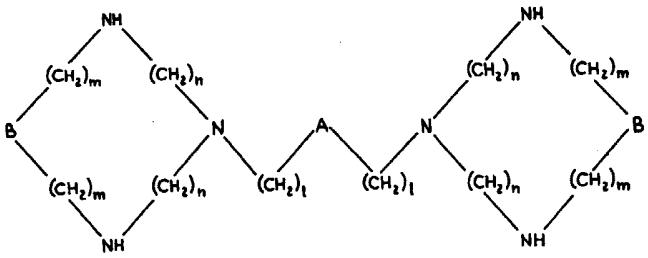
(73) Szabadalmas:
AnorMed Inc., Langley, British Columbia (CA)

(74) Képviselő:
Parragh Gáborné dr., S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) **Gyűrűs poliaminok, eljárás előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények**

KIVONAT

A találmány tárgyát (I) általános képletű poliamin típusú gyűrűs vegyületek
e képletben
A jelentése 1,3- vagy 1,4-feniléncsoport,
B jelentése jelentése 5-piridon-2,6-diil- vagy adott esetben az 5-helyzetben halogénatommal vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített 2,6-piridiléncsoport, és
l értéke 1–6 és
m és n jelentése 1–4,
valamint savaddíciós sóik, eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására és HIV elleni gyógyszerkészítmények képezik, amelyek hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak egy gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal vagy hígítóval alkotott elegy vagy keverék alakjában.



(I)

HU 219 238 B

A találmány továbbfejlesztett kémiai vegyületekre, közelebbről vegyületekre és gyógyszerkészítményekre vonatkozik. Pontosabban a találmány tárgyát olyan vegyületek és készítmények képezik, amelyek in vitro tesztek alapján HIV-vírussal fertőzött sejtek esetében hatásosnak bizonyulnak.

A szerzett immunhiány-szindróma (AIDS), amelyet a HIV-vel való fertőzés kivált, hatalmas erőfeszítéseket eredményezett a kutatás területén, mivel ismeretesek a betegség fertőzött személyeken mutatkozó hatásai, és fennáll annak a veszélye, hogy a betegség átterjed a népesség szélesebb rétegeire. Általánosságban megállapítható, hogy bár javasoltak különböző kemoterápiás kezeléseket, és néhány vegyület potenciális kezelési bázisnak mutatkozott, még mindig szükség van hatékony alternatívákra. Konkrétabban: a legtöbb – például az AZT néven ismert vegyülettel végzett – kezelés a sejtekre erősen toxikusnak bizonyul, és kívánatos lenne olyan vegyületek előállítása, amelyek kevésbé toxikusak. További klinikai problémaként azonosították az AZT-vel szembeni rezisztencia kifejlődését emberben.

Olyan vegyületcsoportot találtunk, amelynek tagjai in vitro szűrés során védőhatást fejtenek ki HIV–1 és/vagy HIV–2 fertőzésnek kitett sejtekben, ezért hasznosnak bizonyulhatnak az AIDS és az AIDS-szel összefüggő betegségkomplexum, valamint más vírusos (különösen retrovírusos) fertőzések kezelésében. Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezi a következőkben meghatározott vegyületek gyógyszerkészítményekben való alkalmazása is, amelyek HIV-vel fertőzött betegek kezelésére szolgálnak. A találmány tárgyát képezik továbbá a gyógyszerkészítmények is, amelyek az említett vegyületeket gyógyászati szempontból elfogadható hígítóval vagy segédanyaggal keverékben tartalmazzák, és HIV-vel fertőzött betegek kezelésére használhatók fel. A találmány tárgyát úgy is meghatározhatjuk, hogy ez az említett vegyületek alkalmazása HIV-vel fertőzött betegek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására. A találmány további tárgya a HIV-vel fertőzött betegek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására szolgáló eljárás, amely gyógyszerkészítmények a következőkben meghatározott vegyületek és egy gyógyászatilag elfogadható hígító- vagy segédanyag keverékét tartalmazzák, valamint a készítmények formázása a betegbe való bevitelre alkalmas formák kialakítására. A vegyületek alkalmazását úgy is tekinthetjük, mint módszert HIV-vel fertőzött vagy HIV-fertőzés veszélyének kitett emberi sejtek kezelésére, a HIV szaporodásának megelőzésére vagy mérséklésére, amely abban áll, hogy a sejtekbe egy említett vegyületet viszünk be, hatásos dózisban.

Barefield et al. (JCS Chem. Comm., p. 302, 1981) leírnak egy 2,2'-ciklámdimert, amelyet 2%-os kitermeléssel különítettek el a ciklám (1,4,8,11-tetraazaciklotetradekán) szintézise során, melléktermékként. Megállapították, hogy ez a vegyület vízben oldhatatlan. Megállapításunk szerint az oldhatatlan 2,2'-biciklám a 2R,2'R és a 2S,2S' enantiomerek keveréke, és azonosítottunk egy oldható dimert, amely a mezo-2R,2S' izomer lenne. A 6,6'-biciklám izomert Fabrizzi és munkatársai írják le (Inorg. Chem. 25, p. 2671, 1986). N,N'-kötéses biciklusos vegyületeket ismertet Ciampolini és munkatársai (Inorg. Chem. 26, p. 3527, 1987). Az említett vegyületek vonatkozásában nem történik említés biológiai aktivitásról.

A 4,156,683 számú amerikai szabadalmi leírás mono- és biciklusos makrociklusos vegyületeket ismertet, amelyek biológiai aktivitása abban áll, hogy emlősökben szabályozzák a nátrium-, kálium- és kalciumszinteket. Ezenkívül N-alkilezett monociklusos vegyületek egy külön csoportjáról megállapítják, hogy csirke-fibroblasztszövettel végzett módosított Hermann-tesztben ezek aktivitást mutatnak A_2 influenzavírus ellen. Ugyancsak leírják, hogy a kitüntetett vegyületek – amelyek nagyobb stabilitású komplexet képeznek – három hídlánccal rendelkeznek a nitrogénatom-hídfők között, azaz kondenzált biciklusos vegyületek.

Az 5,021,409 számú amerikai szabadalmi leírás és a WO 93/12096 számú közzétett nemzetközi bejelentés kondenzált gyűrűs vegyületekről írja le, hogy ezek in vitro vizsgálatokban HIV–1 és HIV–2 ellen aktívnak bizonyulnak. Azt találtuk, hogy bizonyos kapcsolt gyűrűs vegyületek érdekes fizikokémiai tulajdonságokat mutatnak, amelyek azt jelzik, hogy lehetséges orális aktivitással rendelkeznek HIV-vel szemben.

A találmány tárgyát (I) általános képletű, kapcsolt gyűrűs vegyületek mint hatóanyagok képezik;

e képletben

A jelentése 1,3- vagy 1,4-feniléncsoport,

B jelentése 5-piridon-2,6-diil- vagy adott esetben az 5-helyzetben halogénatommal vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített 2,6-piridilén-csoport,

l értéke 1–6 és

m és n értéke 1–4,

valamint savaddíciós sóik.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sóira is.

A szakterületen „pro-drug" néven ismert származékok a kapcsolt gyűrűs vegyületek olyan védett alakjai, amelyekből a vegyület a betegnek való beadás után szabadul fel. A vegyület például hordozhat egy védőcsoportot, amely a testfolyadékokban, például a véráramban hidrolízissel lehasítható, és így szabaddá válik az aktív vegyület, vagy egy olyan csoportot, amely a testfolyadékokban oxidálódik vagy redukálódik (ilyenek például a piridin-N-oxidok) és így szabadul fel a vegyület. A „pro-drug" fogalom vonatkozásában a következő forrásra hivatkozunk: Smith and Williams, Introduction to the Principles of Drug Design (Bevezetés a gyógyszertervezés elveibe), H. J. Smith, Wright, 2. kiadás, London, 1988.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyre jellemző, hogy nukleofil reakciót hajtunk végre a B csoportot tartalmazó gyűrűs poliaminok – amelyek mindegyikében

nem védett gyűrű-amino-nitrogénatom van jelen – és egy (II) általános képletű

$$X–R–A–R'–X$$

vegyület között; ez utóbbi képletben

R és R' jelentése $–(CH_2)_l–$ csoport,

A jelentése az előbbiekben megadott,

X jelentése aktív helyettesítő, amelyet a B csoportot tartalmazó gyűrűpoliaminok nem védett nitrogénatomjai kiszoríthatnak, előnyösen Br-, Cl-, I-atom vagy metán-szulfonát, 4-tolil-szulfonát vagy trifluor-metán-szulfonát-maradék, és l, m és n jelentése az előbbiekben megadott,

majd a gyűrű-nitrogénatomokról eltávolítjuk a védőcsoportokat.

A szintetikus kémia területén a szakember számára nyilvánvalóak és ismertek a gyűrűs poliaminok amino-nitrogénatomjai megvédésére irányuló eljárások; kitüntetett módon a metánszulfonil- és/vagy 4-tolil-szulfonil- és/vagy dietil-foszforil-csoportot mint helyettesítőt alkalmazzák. A (II) általános képletű vegyületek ismertek vagy általánosan ismert módszerekkel előállíthatók.

A reakciót előnyösen oldószerben – amilyen az acetonitril, dimetil-formamid, tetrahidrofurán vagy dioxán – és egy bázis, például nátrium- vagy kálium-karbonát jelenlétében hajtjuk végre. A reakció a szobahőmérséklettől a magasabb hőmérsékletig terjedő tartományban könnyen végbemegy, és egy kapcsolt molekulát kapunk, amely védett nitrogénatomokat tartalmaz. Általában termékek keverékéhez jutunk, és azt találtuk, hogy az elkülönítésre különösen előnyös módszer a szilikagél-kromatográfia.

A védőcsoportok eltávolítását célszerűen úgy hajtjuk végre, hogy a védett molekulát vizes HBr és ecetsav elegyében vagy cc. kénsavban, dietil-foszforil-védőcsoport esetében pedig sósavgáz jelenlétében ecetsavban visszafolyató hűtő alatt forraljuk.

A B csoportot tartalmazó poliaminocsoportok jelentése célszerűen azonos; ekkor két egyenértéknyi védett poliamint alkalmazunk.

A védőcsoportok eltávolítása előtt ismert módon redukálni kell a kapcsolóláncon jelen levő karbonilcsoportot; ennek során redukálószerként boránt vagy lítium-alumínium-hidridet alkalmazunk.

A gyakorlott szakember a találmány szerinti eljárás különböző fázisait és lehetséges változatait képes kivitelezni.

A vegyületeket vírusfertőzések, különösen retrovírus-fertőzések és különösen HIV-fertőzések kezelésére javasoljuk, és az (I) általános képletű vegyületeket hatóanyagoknak tekintjük gyógyszerkészítmények vonatkozásában. Az (I) általános képletű vegyületek köre magában foglalhatja az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható anyagokkal vagy más, nem szinergetikus hatású hatóanyagokkal képezett keverékeit is.

Az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói – például a hidrokloridok – szintén a találmány szerinti hatóanyagnak tekintendők. A „gyógyászatilag elfogadható" kifejezést ebben az összefüggésben a nem kezelt fertőzött betegre vonatkozó prognózis alapján kell értelmezni.

A találmányt a következő preparatív példákkal szemléltetjük. A nyomásértékeket „psi"-ben adjuk meg; 1 psi = $6{,}895 \cdot 10^3$ Pa.

1. példa

a) *N-(Dietoxi-foszforil)-3,3'-imino-dipropionitril*

2,0 g (16 mmol) 3,3'-imino-propionitrilt és 2,7 ml trietil-amint 50 ml diklór-metánban oldunk, és az oldathoz keverés közben, csepegtetve, argonatmoszférában körülbelül 30 perc alatt hozzáadjuk 2,8 g (16 mmol) dietil-klór-foszfát 20 ml diklór-metánnal elkészített oldatát. Az elegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, majd 50 ml sóoldattal mossuk, Na_2SO_4 fölött szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. 2,7 g cím szerinti terméket kapunk (64%) színtelen olaj alakjában.

b) *N-(Dietoxi-foszforil)-3,3'-imino-bisz(propil-amin)*

Az a) lépés termékéből 1,0 g-ot (4 mmol) 50 ml ammóniával telített metanolban oldunk, és az oldathoz feleslegben 5,0 g Raney-nikkelt adunk, majd a keveréket 45 psi nyomáson szobahőmérsékleten 48 órán át hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 0,95 g (92%) cím szerinti terméket kapunk színtelen, viszkózus olaj alakjában.

c) *N-(Dietoxi-foszforil)-N',N''-bisz(p-toluolszulfonil)-3,3'-imino-bisz(propil-amin)*

A b) lépés termékéből 1,0 g-ot (4 mmol) és 1,2 ml trietil-amint 50 ml diklór-metánban oldunk, majd az oldathoz csepegtetve, keverés közben körülbelül 15 perc alatt hozzáadjuk 1,6 g (7 mmol, 2,2 egyenérték) p-toluolszulfonil-klorid 25 ml diklór-metánnal elkészített oldatát, és az elegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. A keveréket 50 ml híg sósavval, 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 50 ml sóoldattal mossuk, majd Na_2SO_4 fölött szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Barna olaj alakjában a nyerstermékét kapjuk. Ezt szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 97/3 diklór-metán/metanol elegyet alkalmazva. Fehér színű, szilárd anyag alakjában 0,9 g (43%) cím szerinti terméket kapunk.

d) *7-(Dietoxi-foszforil)-3,11-bisz(p-toluolszulfonil)-3,7,11,17-tetraazabiciklo[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién*

Általános eljárás:

A c) lépés termékéből 2,9 g-ot (5 mmol) 150 ml DMF-ben oldunk (amely 4,1 g – 13 mmol, 2,5 egyenérték – finomra őrölt vízmentes cézium-karbonátot tartalmaz), az oldatot argonatmoszférában 55–60 °C-on keverjük, és argonatmoszférában, csepegtetve, 3–4 óra alatt hozzáadjuk 1,78 g (5 mmol, 1,0 egyenérték) 2,6-bisz(dibróm-metil)-piridin-hidrobromid (M. E. Haeg et al., JACS 111, p. 692, 1989) 75 ml DMF-fel elkészített oldatát. Összesen 25–30 órás reakció után, 55–60 °C-on a keveréket hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot megosztjuk 150 ml diklór-metán és 150 ml sóoldat között. A szerves réteget elkülönítjük, és a vizes fázist kétszer ismét diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves kivonatokat Na_2SO_4 fölött szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Világosbarna színű, szilárd anyag alakjában kap-

juk a nyersterméket. Szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával, eluálószerként 98/2 diklór-metán/metanol elegyet alkalmazva 2,1 g (60%) cím szerinti terméket kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

e) *3,11-Bisz(p-toluolszulfonil)-3,7,11,17-tetraazabiciklo[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién*

Általános eljárás:

A d) lépés termékéből 500 mg-ot 2,5 ml jégecetben oldunk, és az oldathoz hozzáadunk 1,5 ml 30%-os HBr-oldatot (Aldrich), majd a reakcióelegyet 2,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. 100 ml éter adagolásával kicsapjuk a terméket. A fehér színű, szilárd anyagot hagyjuk a lombik aljára leülepedni, és dekantáljuk a felülúszó oldatot. A szilárd anyagot dekantálással háromszor mossuk éterrel, és a visszamaradó éternyomokat csökkentett nyomáson végzett desztillációval eltávolítjuk. A szilárd anyagot megosztjuk 10 ml 10 N nátrium-hidroxid-oldat és 150 ml diklór-metán között, majd a szerves réteget elkülönítjük, Na_2SO_4 fölött szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Fehér színű, szilárd anyag alakjában 290 mg (74%) cím szerinti terméket kapunk.

f) *7,7'-[1,4-Fenilén-bisz(metilén)]bisz[3,11-bisz(p-toluolszulfonil)-3,7,11,17-tetraazabiciklo-[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién]*

Általános eljárás:

Az e) lépés termékéből 280 mg-ot (0,52 mmol) és 108 mg (0,77 mmol, 1,5 egyenérték) kálium-karbonátot 30 ml acetonitrilben oldunk és az oldathoz hozzáadunk 68 mg (0,26 mmol, 0,5 egyenérték) α,α'-dibróm-p-xilolt, majd gyors keverés közben az elegyet egy éjjelen át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd bepároljuk, és a maradékot megosztjuk 100 ml diklór-metán és 50 ml sóoldat között. A szerves réteget elkülönítjük, és a vizes réteget kétszer ismét diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves kivonatokat Na_2SO_4 fölött szárítjuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, majd a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 98/2 metanol/diklór-metán elegyet alkalmazva. Fehér színű, szilárd anyag alakjában 297 mg (97%) cím szerinti terméket kapunk.

Az A vegyület előállítása (2. ábra)

7,7'-[1,4-Fenilén-bisz(metilén)]bisz-3,7,11,17-tetraazabiciklo[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién-hexahidrobromid-hexahidrát

Az f) lépés termékéből 150 mg-ot (0,13 mmol) 2,5 ml ecetsavban oldunk, és az oldathoz 1,5 ml 48%-os vizes HBr-t (Aldrich) adunk, majd az elegyet keverés közben 18 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A keveréket hagyjuk lehűlni, és a termék kicsapására 50 ml étert adunk hozzá. A fehér színű, szilárd anyagot hagyjuk leülepedni a lombik aljára, és a felülúszó folyadékot dekantáljuk. A szilárd anyagot dekantálás mellett háromszor mossuk éterrel, és a visszamaradó éternyomokat csökkentett nyomáson végzett desztillálással távolítjuk el. Fehér színű, szilárd anyag alakjában 60 mg (39%) A vegyületet kapunk.

^{1}H–NMR (D_2O) δ 2,22 (m, 8H), 3,03 (m, 8H), 3,27 (m, 8H), 4,35 (s, 4H), 4,43 (s, 8H), 7,44 (d, 4H, J=7,5 Hz), 7,49 (s, 4H), 7,85 (t, 2H, J=7,5 Hz).

Tömegspektrum (FAB); m/e (relatív intenzitás); 653 (M+HBr, 13), 651 (M+HBr, 13), 571 (M+1, 48), 339 (58), 235 (100).

A $C_{34}H_{68}N_8Br_6O_6$ képletre

számított: C: 35,07; H: 5,89; N: 9,62; Br: 41,17;

talált: C: 35,54; H: 5,53; N: 9,37; Br: 40,04.

2. példa

4-Klór-2,6-bisz(hidroxi-metil)-piridin

5 g (21,83 mmol) 4-klór-piridin-2,6-dikarbonsav-dimetil-észtert (D. G. Markees, G. W. Kidder, JACS 78, p. 4130, 1956) 200 ml vízmentes etanolban oldunk, és az oldathoz keverés közben 3,31 g (87,33 mmol) nátrium-bór-hidridet adunk, majd a keveréket 16 órán át argonatmoszférában óvatosan forraljuk visszafolyató hűtő alatt. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és szárazra pároljuk. A maradékhoz 50 ml etil-acetátot és 50 ml vizet adunk és a vizes fázist háromszor extraháljuk etil-acetáttal, $MgSO_4$ fölött szárítjuk, és vákuumban betöményítjük. Így 2,41 g (64%) fehér színű, szilárd anyagot kapunk, amelyet ^{1}H–NMR-rel a cím szerinti termékként azonosítunk.

4-Klór-2,6-bisz(klór-metil)-piridin

Az előbbi termékből 2,41 g-ot (13,93 mmol) és 7,8 ml trietil-amint (55,72 mmol) 0 °C-on 100 ml vízmentes diklór-metán és 50 ml vízmentes kloroform elegyében oldunk argonatmoszférában, és keverés közben hozzáadunk 3,2 ml (41,79 mmol) metánszulfonil-kloridot. Az oldatot 0 °C-on 30 percen át keverjük, hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és további 36 órán át keverjük. A reakciót 50 ml víz hozzáadásával leállítjuk, a vizes fázist diklór-metánnal extraháljuk, $MgSO_4$ fölött szárítjuk, és vákuumban betöményítjük. Narancsvörös olajos anyagot kapunk, amelyet rövid szilikagéldugón engedünk át, eluálószerként diklór-metánt alkalmazva. Betöményítés után 1,9 g (65%) halványsárga színű, szilárd anyagot kapunk, amelyet ^{1}H–NMR-rel a cím szerinti termékként azonosítunk.

15-Klór-7-(dietoxi-foszforil)-3,11-bisz(p-toluolszulfinil)-3,7,11,17-tetraazabiciklo[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién

Az 1d) példa szerinti általános eljárás alkalmazása:

Az 1c) példa termékéből 1,8 g-ot (3,13 mmol) és 660 mg (3,13 mmol) előbbi terméket reagáltatva 640 mg (29%) cím szerinti terméket kapunk pelyhes, fehér színű, szilárd anyag alakjában.

15-Klór-3,11-bisz(p-toluolszulfonil)-3,7,11,17-tetraazabiciklo[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién

Az 1e) példa szerinti általános eljárás alkalmazásával

640 mg (0,899 mmol) előbbi termékből 440 mg (85%) cím szerinti terméket kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

7,7'-[1,4-Fenilén-bisz(metilén)]bisz[15-klór-3,11-bisz(p-toluolszulfonil)-3,7,11,17-tetraazabiciklo-[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién]

Az 1f) példa szerinti általános eljárás alkalmazásával

430 mg (0,746 mmol) előbbi terméket 99 mg (0,373 mmol) α,α'-dibróm-p-xilollal reagáltatva 280 mg (60%) cím szerinti terméket kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

A B vegyület előállítása (2. ábra)

7,7'-[1,4-Fenilén-bisz(metilén)]bisz[15-klór-3,7,11,17-tetraazabiciklo[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién]-hexahidrobromid-monoacetát

270 mg (0,215 mmol) előbbi terméket 3 ml cc. kénsavban oldunk, és az oldatot 2 órán át 110 °C-on keverjük. A sötétbarna oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és a pH-t 10 N NaOH-dal 14-re állítjuk be. A vizes fázist 3×20 ml triklór-metánnal extraháljuk, az egyesített szerves fázist $MgSO_4$ fölött szárítjuk, és vákuumban betöményítjük, így világossárga olajat kapunk. Az olajat 5 ml vízmentes etanolban oldjuk, és keverés közben feleslegben gáz alakú HBr-t adagolunk, így világosfehéres csapadékot kapunk. 15 percen át szobahőmérsékleten végzett keverés után a szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük. A bronzszínű, szilárd anyagot 5 ml vízben oldjuk, az oldathoz 120 mg aktív szenet adagolunk, és 30 percen át hevítjük. A forró oldatot Celiten szűrjük át, és körülbelül 2 ml-re töményítjük be. Jégecet adagolására fehér csapadék válik ki, amelyet szűréssel összegyűjtünk, éterrel mosunk, és vákuumban szárítunk. Fehér színű, szilárd anyag alakjában 90 mg (35%) B vegyületet kapunk.

^{1}H–NMR (D_2O) δ 2,10–2,24 (m, 8H), 3,00–3,12 (m, 8H), 3,12–3,24 (m, 8H), 4,21 (s, 4H), 4,40 (s, 8H), 7,39 (s, 4H), 7,53 (s, 4H).

^{13}C–NMR (D_2O): 19,46, 43,22, 48,33, 48,75, 58,38, 125,09, 130,6, 132,1, 147,1, 151,6.

Tömegspektrum (FAB); m/e (relatív intenzitás); 721 (M+HBr, 51), 719 (M+HBr, 38), 639 (M+1, 100), 372 (18).

A $C_{36}H_{58}N_8O_2Cl_2Br_6$ képletre

számított: C: 36,48; H: 4,93; N: 9,45; Cl: 23,93; Br: 53,94;

talált: C: 36,05; H: 4,97; N: 9,54; Cl: 23,85; Br: 53,75.

3. példa

4-Metoxi-2,6-bisz(hidroxi-metil)-piridin

5 g (20,8 mmol) 4-metoxi-piridin-2,6-dikarbonsav-dimetil-észtert (D. G. Markees, G. W. Kidder, JACS 78, p. 4130, 1956) 200 ml vízmentes etanolban oldunk, és az oldathoz keverés közben 3,17 g (83,35 mmol) nátrium-bór-hidridet adunk, majd a keveréket 16 órán át argonatmoszférában óvatosan forraljuk visszafolyató hűtő alatt. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és szárazra pároljuk. A maradékhoz 100 ml etil-acetátot és 50 ml vizet adunk, és a vizes fázist háromszor extraháljuk etil-acetáttal, $MgSO_4$ fölött szárítjuk, és vákuumban betöményítjük. Így 2,89 g (82%) fehér színű, szilárd anyagot kapunk, amelyet ^{1}H–NMR-rel a cím szerinti termékként azonosítunk.

4-Metoxi-2,6-bisz(klór-metil)-piridin

Az előbbi termékből 2,89 g-ot (17,10 mmol) és 9,6 ml trietil-amint (68,40 mmol) 0 °C-on 100 ml vízmentes diklór-metán és 50 ml vízmentes kloroform elegyében oldunk argonatmoszférában, és keverés közben hozzáadunk 3,9 ml (51,30 mmol) metánszulfonil-kloridot. Az oldatot 0 °C-on 30 percen át keverjük, hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és további 24 órán át keverjük. Ismét metánszulfonil-kloridot – 1,5 ml; 19,38 mmol – adagolunk, és az elegyet 24 órán át 50 °C-on keverjük. A reakciót 50 ml víz hozzáadásával leállítjuk, a vizes fázist diklór-metánnal extraháljuk, $MgSO_4$ fölött szárítjuk és betöményítjük. Narancsszínű, olajos anyagot kapunk, amelyet rövid szilikagéldugón engedünk át, eluálószerként diklór-metánt alkalmazva. Betöményítés után 2,3 g (66%) halványsárga színű, szilárd anyagot kapunk, amelyet ^{1}H–NMR-rel a cím szerinti termékként azonosítunk.

7-(Dietoxi-foszforil)-15-metoxi-3,11-bisz(p-toluolszulfonil)-3,7,11,17-tetraazabiciklo[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién

Az 1d) példa szerinti általános eljárás alkalmazásával

Az 1c) példa szerinti termékből (1,8 g, 3,13 mmol) és 650 mg (3,13 mmol) 4-metoxi-2,6-bisz(klór-metil)-piridinből 810 mg (36%) cím szerinti terméket kapunk pelyhes, fehér, szilárd anyag alakjában.

15-Metoxi-3,11-bisz(p-toluolszulfonil)-3,7,11,17-tetraazabiciklo[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién

Az 1e) példa szerinti általános eljárás alkalmazásával

800 mg (1,13 mmol) előbbi termékből 615 mg (95%) cím szerinti terméket kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

7,7'-[1,4-Fenilén-bisz(metilén)]bisz[15-metoxi-3,11-(p-toluolszulfonil)-3,7,11,17-tetraazabiciklo-[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién]

Az 1f) példa szerinti általános eljárás alkalmazásával

610 mg (1,066 mmol) előbbi termékből és 141 mg (0,533 mmol) α,α'-dibróm-p-xilolból 320 mg (48%) cím szerinti terméket kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

A C vegyület előállítása (2. ábra)

7,7'-[1,4-Fenilén-bisz(metilén)]bisz[15-metoxi-3,7,11,17-tetraazabiciklo[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién]-hexahidrobromid-dihidrát

160 mg (0,128 mmol) előbbi terméket 2,5 ml cc. kénsavban oldunk, és az oldatot 2 órán át 105 °C-on keverjük. A sötétbarna oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és a pH-t 10 N NaOH-dal 14-re állítjuk be. A vizes fázist 3×20 ml kloroformmal extraháljuk; az egyesített szerves fázisokat $MgSO_4$ fölött szárítjuk, és vákuumban betöményítjük. Így halványsárga olajat kapunk. Az olajat 5 ml vízmentes etanolban oldjuk, és keverés közben feleslegben gáz alakú HBr-t adagolunk; így barna színű csapadékot kapunk. 15 perces keverés után, szobahőmérsékleten a szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük. A barna színű anyagot 5 ml vízben oldjuk, hozzáadunk 100 mg aktív szenet, és az oldatot 30 percen át melegítjük. A forró oldatot Celiten engedjük át, és körülbelül 2 ml-re töményítjük be. Jégecetet adagolunk, ami fehér csapadék kiválását eredményezi. Ezt szűréssel összegyűjtjük, etanollal mossuk, és vákuumban szárítjuk. 65 mg (44%) C vegyületet kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

^{1}H–NMR (D_2O) δ 2,14–2,26 (m, 8H), 3,00–3,10 (m, 8H), 3,12–3,23 (m, 8H), 3,80 (s, 6H), 4,25 (s, 4H), 4,35 (s, 8H), 7,01 (s, 4H), 7,43 (s, 4H).

^{13}C–NMR (D_2O) δ 19,25, 42,98, 48,21, 49,12, 55,99, 58,26, 110,80, 130,46, 132,16, 151,63, 167,99.

Tömegspektrum (FAB); m/e (relatív intenzitás); 713 (M+HBr, 41), 711 (M+HBr, 40), 631 (M+1, 100), 617 (14), 416 (12), 368 (13). IR (KBr): 1607 cm^{-1} (C=C–OMe).

A $C_{36}H_{64}N_8O_4Br_6$ képletre

számított: C: 37,52; H: 5,60; N: 9,72; Br: 41,60;

talált: C: 37,64; H: 5,45; N: 9,69; Br: 41,02.

A D vegyület előállítása (2. ábra)

7,7'-[1,4-Fenilén-bisz(metilén)]bisz-3,7,11,17-tetraazabiciklo[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién-15-ol-oktahidrobromid

A C vegyület előállításához felhasznált kiindulási anyagból 150 mg-ot (0,12 mmol) 6 ml ecetsavban oldunk, és az oldathoz keverés közben 4 ml 48%-os HBr-t adunk, majd az oldatot 46 órán át 115 °C-on keverjük, így fehér csapadékot kapunk. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és etanollal hígítjuk, a kapott fehér színű, szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, majd jégecettel és etanollal mossuk. 95 mg (64%) D vegyületet kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

^{1}H–NMR (D_2O) δ 2,16–2,29 (m, 8H), 3,06 (t, 8H, J=7,6 Hz), 3,27 (t, 8H, J=7,6 Hz), 4,31 (s, 8H), 4,34 (s, 4H), 6,85 (s, 4H), 7,48 (s, 4H).

^{13}C–NMR (D_2O): δ 19,1, 42,94, 48,20, 49,03, 58,30, 112,19, 130,29, 132,24, 151,63, 165,71.

Tömegspektrum (FAB); m/e (relatív intenzitás); 685 (M+HBr, 5), 683 (M+HBr, 5), 603 (M+1, 10), 460 (12), 329 (16). IR (KBr) 1629 cm^{-1} (C=O).

A $C_{34}H_{58}N_8O_2Br_8$ képletre

számított: C: 32,66; H: 4,68; N: 8,96; Br: 51,13;

talált: C: 32,67; H: 4,67; N: 8,90; Br: 51,08.

4. példa

a) *N-(Dietoxi-foszforil)-dietanol-amin*

5,0 g (48 mmol) dietanol-amint és 8,0 ml trietil-amint 75 ml diklór-metánban oldunk, és az oldathoz csepegtetve, argonatmoszférában körülbelül 15 perc alatt hozzáadjuk 8,2 g (48 mmol) dietil-klór-foszfát 25 ml diklór-metánnal elkészített oldatát, majd ezt szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. A keveréket 50 ml sóoldattal mossuk, majd Na_2SO_4 fölött szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket kapjuk viszkózus olaj alakjában. Az olajat 100 ml éterben oldjuk, és a kivált fehér színű, szilárd anyagot (trietil-amin-hidroklorid) szűréssel eltávolítjuk. Az éteres oldatot vákuumban bepároljuk, így 6,2 g (54%) cím szerinti terméket kapunk színtelen olaj alakjában.

b) *N-(Dietoxi-foszforil)-bisz(2-metánszulfonil)-dietanol-amin*

3,0 g (12 mmol) előbbi terméket és 5,2 ml trietil-amint 50 ml diklór-metánban oldunk, az oldatot 0–5 °C-ra hűtjük, és csepegtetve, keverés közben körülbelül 15 perc alatt hozzáadjuk 3,0 g (26 mmol) metánszulfonil-klorid 25 ml diklór-metánnal elkészített oldatát. Az elegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, 50 ml telített vizes ammónium-klorid-oldattal és 50 ml sóoldattal mossuk, Na_2SO_4 fölött szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. 4,0 g (81%) cím szerinti terméket kapunk világosbarna olaj alakjában.

2,6-Bisz(ciano-metil)-piridin

6,0 g (17 mmol) 2,6-bisz(bróm-metil)-piridin-hidrobromid, 5,1 g (104 mmol) nátrium-cianid és 633 mg (1,7 mmol) cetil-trimetil-ammónium-bromid 50 ml benzol és 25 ml víz elegyével elkészített oldatát 4 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, és a szerves réteget elkülönítjük. A vizes réteget 50 ml benzollal és 75 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves kivonatokat Na_2SO_4 fölött szárítjuk és bepároljuk. Barna színű, szilárd anyagot kapunk, amelyet bázisos alumínium-oxidon átengedve tisztítunk, eluálószerként 500 ml diklór-metánt alkalmazva. 2,4 g (86%) cím szerinti terméket kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

2,6-Bisz(2-amino-etil)-piridin

4,3 g (27 mmol) előbbi terméket 75 ml, ammóniával telített metanolban oldunk, az oldathoz feleslegben 10,0 g Raney-nikkelt adunk, és az elegyet 45 psi nyomáson 48 órán át szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Barna színű, viszkózus olaj alakjában 3,7 g (83%) cím szerinti terméket kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

2,6-Bisz(N,N'-p-toluolszulfonil-2-amino-etil)-piridin

3,8 g (23 mmol) előbbi terméket és 7,0 ml trietil-amint 75 ml diklór-metánban oldunk, és az oldathoz keverés közben körülbelül 15 perc alatt csepegtetve hozzáadjuk 8,7 g (49 mmol) p-toluolszulfonil-klorid 25 ml diklór-metánnal elkészített oldatát, majd szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. Az elegyet 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 50 ml sóoldattal mossuk, majd Na_2SO_4 fölött szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket kapjuk halványsárga színű, viszkózus olaj alakjában. A nyersterméket szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 98/2 diklór-metán/metanol elegyet alkalmazva. 8,0 g (75%) cím szerinti terméket kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

7-(Dietoxi-foszforil)-4,10-bisz(p-toluolszulfonil)-4,7,10,17-tetraazaciklo[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién

5,7 g (12 mmol) előbbi terméket 550 ml DMF-ben oldunk, amely 13,7 g (42 mmol) cézium-karbonátot tartalmaz, és 55 °C-on keverés közben csepegtetve 16–18 óra alatt hozzáadjuk 4,8 g (12 mmol) N-(dietoxi-foszforil)-bisz(2-metánszulfonil)-dietanol-amin 55 µl DMF-fel elkészített oldatát. A reakcióelegyet 55 °C-on összesen 30 órán át keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, és vákuumban bepároljuk. A barna maradékot megosztjuk 700 ml diklór-metán és 350 ml sóoldat között. A szerves réteget elkülönítjük, Na_2SO_4 fölött szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Világosbarna, szilárd anyagként a nyersterméket kapjuk. Szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával, eluálószerként 70/30 etil-acetát/hexán elegy alkalmazásával 1,83 g (23%) cím szerinti terméket kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

4,10-Bisz(p-toluolszulfonil)-4,7,10,17-tetraazabiciklo-[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién

Az 1e) példa szerinti általános eljárás alkalmazásával

1,5 g előbbi termékből 1,2 g (92%) cím szerinti terméket kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

7,7'-[1,4-Fenilén-bisz(metilén)]bisz[4,10-bisz(p-toluolszulfonil)-4,7,10,17-tetraazabiciklo[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién]

Az 1f) példa szerinti általános eljárás alkalmazásával 1,1 g (2 mmol) előbbi termékből és 265 mg (1 mmol) α,α'-dibróm-p-xilolból 900 mg (84%) cím szerinti terméket kapunk fehér színű, amorf anyag alakjában.

Az E vegyület előállítása (3. ábra)

7,7'-[1,4-Fenilén-bisz(metilén)]bisz-4,7,10,17-tetraazabiciklo[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién-oktahidrobromid-tetrahidrát

120 mg előbbi terméket 2,0 ml cc. kénsavban oldunk, és az oldatot 100 °C-on 3 órán át gyorsan keverjük. A kapott keveréket lehűtjük, és óvatosan meglúgosítjuk (10 ml 10 N NaOH). Az oldatot 2×100 ml diklórmetánnal extraháljuk, Na_2SO_4 fölött szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Fehér színű, szilárd anyagként a szabad bázist kapjuk. Ezt 5,0 ml ecetsavban oldjuk, hozzáadunk 0,5 ml HBr/ecetsav elegyet (30%, Aldrich), és a reakcióelegyet 5 percen át szobahőmérsékleten keverjük. A termék kicsapására 50 ml étert adagolunk. A fehér színű, szilárd anyagot hagyjuk leülepedni a lombik aljára és a felülúszó oldatot dekantáljuk. A szilárd anyagot éterrel dekantálva háromszor mossuk, és a visszamaradó éternyomokat csökkentett nyomáson, bepárlással távolítjuk el. 88 mg (72%) cím szerinti terméket kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

^{1}H–NMR (D_2O) δ 2,75 (m, 8H), 3,05–3,65 (m, 28H), 6,88 (s, 4H), 7,15 (d, 4H, J=7,5 Hz), 7,65 (t, 2H, J=7,5 Hz).

Tömegspektrum (FAB); m/e (relatív intenzitás); 653 (M+HBr, 22), 651 (M+HBr, 22), 571 (M+1, 31), 339 (21), 235 (100).

A $C_{34}H_{66}Br_8O_4$/0,5-acetát képletre

számított: C: 31,84; H: 5,19; N: 8,49; Br: 48,42;
talált: C: 32,04; H: 5,14; N: 8,50; Br: 48,25.

5. példa

N-(Dietoxi-foszforil)-bisz(3-metánszulfonil)-dipropanol-amint állítunk elő dipropanol-aminból (D. B. Denny et al., JACS 102, p. 5073–5077, 1980) a 4. példa a) és b) eljárását alkalmazva.

8-(Dietoxi-foszforil)-4,12-bisz(p-toluolszulfonil)-4,8,12,19-tetraazabiciklo[13.3.1]nonadeka-1(19),15,17-trién

Általános eljárás:

2,2 g (5 mmol) 2,6-bisz(N,N'-p-toluolszulfonil-2-amino-etil)-piridint 200 ml DMF-ben oldunk (amely 5,2 g – 16 mmol – finomra őrölt vízmentes cézium-karbonátot tartalmaz), és az oldathoz keverés mellett 55 °C-on argonatmoszférában csepegtetve, 16–18 óra alatt hozzáadjuk 2,2 g (5 mmol) N-(dietoxi-foszforil)-bisz(3-metánszulfonil)-dipropanol-amin 75 ml DMRF-fel elkészített oldatát. A reakcióelegyet összesen 30 órán át 55 °C-on keverjük, majd hagyjuk lehűlni, és vákuumban bepároljuk. A barna maradékot megosztjuk 250 ml diklór-metán és 150 ml sóoldat között. A szerves réteget elkülönítjük és szárítjuk (Na_2SO_4), majd vákuumban bepároljuk. A nyersterméket kapjuk barna színű, szilárd anyag alakjában. Szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával, eluálószerként 97/3 diklór-metán/metanol elegy alkalmazásával 1,5 g (48%) cím szerinti terméket kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

4,12-Bisz(p-toluolszulfonil)-4,8,12,19-tetraazabiciklo-[13.3.1]nonadeka-1(19),15,17-trién

Az 1e) példa szerinti általános eljárás alkalmazásával 780 mg előbbi termékből 700 mg (97%) cím szerinti terméket kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

8,8'-[1,4-Fenilén-bisz(metilén)]bisz[4,12-bisz(p-toluolszulfonil)-4,8,12,19-tetraazabiciklo[13.3.1]nonadeka-1-(19),15,17-trién]

Az 1f) példa szerinti általános eljárás alkalmazásával 534 mg előbbi termékből és 124 mg α,α'-dibróm-p-xilolból 460 mg (83%) cím szerinti terméket kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

Az F vegyület előállítása

8,8'-[1,4-Fenilén-bisz(metilén)]-4,8,12,19-tetraazabiciklo[13.3.1]nonadeka-1(19),15,17-trién-oktahidrobromid-heptahidrát

150 mg előbbi terméket 2,5 ml ecetsavban oldunk, az oldathoz 1,5 ml 48%-os vizes HBr-oldatot (Aldrich) adunk, és az oldatot keverés közben 18 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A keveréket lehűtjük, és a termék kicsapására 50 ml étert adunk hozzá. A fehér színű, szilárd anyagot hagyjuk leülepedni a lombik aljára, és a felülúszó oldatot dekantáljuk. A szilárd anyagot éterrel dekantálva háromszor mossuk, és a visszamaradó éternyomokat csökkentett nyomáson, bepárlással és vákuumban való szárítással távolítjuk el. 100 mg (65%) cím szerinti terméket kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

^{1}H–NMR (D_2O) δ 2,13 (m, 8H), 3,06–3,39 (M, 32H), 4,41 (s, 4H), 7,13 (d, 4H, J=7,5 Hz), 7,51 (s, 4H), 7,65 (t, 2H, J=7,5 Hz).

Tömegspektrum (FAB); m/e (relatív intenzitás); 709 (M+HBr, 33), 707 (M+HBr, 33), 627 (M+1, 83), 367 (100).

A $C_{38}H_{80}N_8Br_8O_7$ képletre

számított: C: 32,59; H: 5,76; N: 8,00; Br: 45,65;
talált: C: 32,44; H: 5,28; N: 7,49; Br: 46,51.

6. példa

N-(Dietoxi-foszforil)-bisz(2-azido)-dietil-amin

5,4 g (14 mmol) N-(dietoxi-foszforil)-bisz(2-metánszulfonil)-dietanol-amint [lásd a 4b) példát] 25 ml DMF-ben oldunk (amely 3,3 g – 35 mmol – nátrium-azidot tartalmaz), és az oldatot argonatmoszférában 80 °C-on keverjük 18 órán át. A reakcióelegyet lehűtjük, és vákuumban betöményítjük. A barna maradékot megosztjuk 200 ml etil-acetát és 200 ml víz között. A szerves réteget elkülönítjük és szárítjuk (Na_2SO_4), majd vákuumban bepároljuk. A cím szerinti terméket kapjuk színtelen olaj alakjában (2,7 g; 68%).

N-(Dietoxi-foszforil)-2,2'-diimino-bisz(etil-amin)

10,4 g (36 mmol) előbbi diazidot 75 ml etil-acetátban oldunk, az oldathoz 10%-os palládiumszenet (5,0 g) adunk, és az elegyet 45 psi nyomáson 18 órán át

szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Színtelen olaj alakjában 6,4 g (76%) cím szerinti terméket kapunk.

N-(Dietoxi-foszforil)-N',N''-bisz(p-toluolszulfonil)-2,2'-diimino-bisz(etil-amin)

4,7 g (20 mmol) előbbi terméket és 5,8 ml trietilamint 100 ml diklór-metánban oldunk, és az oldathoz keverés közben körülbelül 15 perc alatt csepegtetve hozzáadjuk 7,9 g (40 mmol) p-toluolszulfonil-klorid 25 ml diklór-metánnal elkészített oldatát, majd szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. Az elegyet 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 50 ml sóoldattal mossuk, majd Na_2SO_4 fölött szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A cím szerinti terméket kapjuk színtelen olaj alakjában (10,2 g; 95%).

6-(Dietoxi-foszforil)-3,9-bisz(p-toluolszulfonil)-3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trién

Az 1d) példa szerinti általános eljárás alkalmazásával 2,4 g (4,4 mmol) előbbi termékből és 1,5 g (43,5 mmol) 2,6-bisz(dibróm-metil)-piridin-hidrobromidból 2,0 g (68%) cím szerinti terméket kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

3,9-Bisz(p-toluolszulfonil)-3,6,9,15-tetraazabiciklo-[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trién

Az 1e) példa szerinti általános eljárás alkalmazásával 650 mg előbbi termékből 41,1 mg (80%) cím szerinti terméket kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

6,6'-[1,4'-Fenilén-bisz(metilén)]bisz[3,9-bisz(p-toluolszulfonil)-3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trién]

Az 1f) példa szerinti általános eljárás alkalmazásával 540 mg (1,1 mmol) előbbi termékből és α,α'-dibróm-p-xilolból (140 mg, 0,53 mmol) 400 mg (67%) cím szerinti terméket kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

A G vegyület előállítása

6,6'-[1,4'-Fenilén-bisz(metilén)]bisz-3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trién-hexahidromid-trihidrát

90 mg előbbi terméket 2,0 ml cc. kénsavban oldunk, és az oldatot 3 órán át 100 °C-on gyorsan keverjük. A kapott keveréket lehűtjük, és a pH-t óvatosan lúgosra (10 ml 10 N NaOH) állítjuk be. Az oldatot 2×100 ml diklór-metánnal extraháljuk; az egyesített szerves fázisokat $MgSO_4$ fölött szárítjuk, és vákuumban betöményítjük. Így a szabad bázist kapjuk fehér színű, szilárd anyag alakjában. A szilárd anyagot 5,0 ml ecetsavban oldjuk, és 0,5 ml HBr/ecetsav elegyet adagolunk (30%, Aldrich), majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 percen át keverjük. A termék kicsapására 50 ml étert adagolunk. A fehér színű, szilárd anyagot hagyjuk leülepedni a lombik aljára, és a felülúszó oldatot dekantáljuk. A szilárd anyagot éterrel dekantálva háromszor mossuk, és a visszamaradó éternyomokat csökkentett nyomáson bepárlással távolítjuk el, majd a terméket egy éjjelen át vákuumban szárítjuk. 25 mg (33%) cím szerinti terméket kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

^{1}H–NMR (D_2O) δ 2,65 (m, 8H), 3,05 (m, 8H), 3,75 (s, 4H), 4,45 (s, 8H), 7,20 (d, 4H, J=7,5 Hz), 7,26 (s, 4H), 7,85 (t, 2H, J=7,5 Hz).

Tömegspektrum (FAB); m/e (relatív intenzitás); 595 (M+HBr, 9), 593 (M+HBr, 9), 515 (M+1, 57), 440 (48), 223 (100).

A $C_{30}H_{54}N_8Br_6O_3$ képletre

számított: C: 34,18; H: 5,16; N: 10,62; Br: 45,48;

talált: C: 34,25; H: 5,17; N: 10,56; Br: 43,60.

7. példa

6,6'-[1,3-Fenilén-bisz(metilén)bisz[3,9-bisz(p-toluolszulfonil)-3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trién]

Az 1f) példa szerinti általános eljárás alkalmazásával 514 mg (1 mmol) 3,9-bisz(p-toluolszulfonil)-3,6,9,15-tetraaza[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-triénből és 132 mg (0,55 mmol) α,α'-dibróm-xilolból 531 mg (94%) cím szerinti terméket kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

A H vegyület előállítása

6,6'-[1,3-Fenilén-bisz(metilén)]bisz-3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trién-hexahidrobromid-trihidrát

100 mg előbbi terméket cc. kénsav alkalmazásával védőcsoport-mentesítünk a 6. példában leírt eljárás szerint – lásd a G vegyület előállítását –, és így 42 mg (45%) H vegyületet kapunk fehér színű, szilárd anyag alakjában.

^{1}H–NMR (D_2O) δ 2,66 (m, 8H), 3,11 (m, 8H), 3,76 (s, 4H), 4,45 (s, 8H), 7,26–7,29 (m, 8H), 7,78 (t, 2H, J=7,5 Hz).

Tömegspektrum (FAB); m/e (relatív intenzitás); 595 (M+HBr, 9), 593 (M+HBr, 9), 515 (M+1, 100);

A $C_{30}H_{54}N_8Br_6O_3$ képletre

számított: C: 34,18; H: 5,16; N: 10,63;

talált: C: 34,43; H: 5,28; N: 10,15.

A találmány szerinti vegyületek hatástani vizsgálatát az MTT-módszerrel végeztük (J. Virol. Nethods 120, p. 309–321, 1988). MT–4 sejteket ($2,5 \times 10^4$/üreg) HIV–1 (HTLV–IIIB) vagy HIV–2 (LAV–2 ROD) vírussal hoztunk össze 100 $CCID_{50}$ koncentrációban és azonnal adagoltunk különböző koncentrációkban, találmány szerinti vegyületeket, majd a lemezeket inkubáltuk. 5 napi, 37 °C-on CO_2-inkubátorban végzett tenyésztés után az MTT- (tetrazólium-) módszerrel meghatároztuk az élő sejtek számát. A vegyületek vírusellenes aktivitását és citotoxicitását az 1. táblázatban IC_{50} (μg/ml), illetve CC_{50} (μg/ml) értékekkel fejezzük ki. A potenciális terápiás hatékonyságot úgy határoztuk meg, hogy kiszámítottuk a szelektivitási indexet (SI), amely a CC_{50}/IC_{50} aránynak felel meg. A találmány szerinti vegyületekre vonatkozó eredményeket az 1. táblázatban mutatjuk be. Az L vegyület 1,1'-[1,4-fenilén-bisz(metilén)]bisz-1,4,8,11-tetraazaciklo-tetradekán-oktahidrobromid-dihidrát (lásd a WO 93/12096 számú iratot). Az A, C, D, E és L vegyület esetében pontos értékek mellett alsó, illetve felső határokat is megjelölünk.

A táblázatban szereplő vegyületek szerkezetét a rajzok mutatják be.

1. táblázat

CMPD	HIV-1 (IIIB)			HIV-2 (ROD)		
	IC_{50} (μg/ml)	CC_{50} (μg/ml)	SI	IC_{50} (μg/ml)	CC_{50} (μg/ml)	SI
A	0,719	>250	348	3,51	>250	71
B	0,89	12,52	14	–	–	–
C	3,57	229	64	9,74	>250	26
D	>218	>218	<1	>250	>250	<1
E	0,0014	>250	$1,76\times10^5$	0,001	>250	$2,47\times10^5$
F	0,59	199	336	1,68	171	102
G	0,62	6,0	10	0,15	4,71	31
H	0,104	32,11	309	0,0027	30,70	$1,12\times10^4$
L	0,0068	>250	$3,37\times10^4$	0,009	>250	$2,79\times10^4$

A vegyületeket ezenkívül vizsgáltuk oktanol és víz közötti megoszlási együtthatójuk meghatározására különböző pH-értékeken végzett standard tesztekben. A pH 7–9 tartományban egységnyinél nagyobb megoszlási koefficiensek jó közelítéssel általában annak jeleként foghatók fel, hogy a vegyület orálisan adagolva abszorbeálódni fog a felső gyomor-bél szakaszban. Egyes, találmány szerinti vegyületek igen jelentős aktivitást mutatnak a HIV-vel szemben, jó megoszlási együtthatók mellett, ami arra mutat, hogy orális bevitelre megfelelők.

Vegyület	Oktanol/puffer megoszlási együtthatók		
	pH 7	pH 8	pH 9
A		0,109	5,17
B	0,1	3,87	29,14
C		0,11	0,87
D		0,025	0,23
E	0,004	0,036	3,012
L	0,0016	0,005	0,16

Az (I) általános képletű vegyületek szabad bázisként vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós só alakban adagolhatók. Ezek a sók a szokásos módon állíthatók elő, amint ezt a példákban leírtuk, és nagyságrendileg ugyanazt az aktivitást mutatják, mint a szabad bázisok. Az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, amelyek a hatóanyagot valamely gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal vagy hígítóval együtt tartalmazzák, a szokásos módon állíthatók elő. Az egységadagolási alakok például körülbelül 0,5 mg–100 mg (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak szabad bázisként vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós só alakjában. Az orális adagolásra szánt készítmények előállítási módja jól ismert; a kikészítés az általánosan ismert elvek szerint történhet. A készítmények szilárd (tabletta, kapszula vagy drazsé) vagy folyékony alakban (szirup vagy szuszpenzió) állíthatók elő.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű kapcsolt gyűrűs vegyületek; e képletben
A jelentése 1,3- vagy 1,4-feniléncsoport,
B jelentése 5-piridon-2,6-diil- vagy adott esetben az 5-helyzetben halogénatommal vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített 2,6-piridiléncsoport,
l értéke 1–6 és
m és n értéke 1–4,
valamint savaddíciós sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben l értéke 1, a többi helyettesítő jelentése pedig az 1. igénypontban megadott.

3. Az 1. igénypont szerinti 7,7'-[1,4-fenilén-bisz(metilén)]bisz-3,7,11,17-tetraazabiciklo[11.3.1]heptadeka-1(17)13,15-trién].

4. Az 1. igénypont szerinti 7,7'-[1,4-fenilén-bisz(metilén)]bisz[15-klór-3,7,11,17-tetraazabiciklo[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién].

5. Az 1. igénypont szerinti 7,7'-[1,4-fenilén-bisz(metilén)]bisz[15-metoxi-3,7,11,17-tetraazabiciklo[11.3.1]-heptadeka-1(17),13,15-trién].

6. Az 1. igénypont szerinti 7,7'-[1,4-fenilén-bisz(metilén)]bisz-3,7,11,17-tetraazabiciklo[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién-15-ol.

7. Az 1. igénypont szerinti 7,7'-[1,4-fenilén-bisz(metilén)]bisz-4,7,10,17-tetraazabiciklo[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién].

8. Az 1. igénypont szerinti 8,8'-[1,4-fenilén-bisz(metilén)]bisz-4,8,12,19-tetraazabiciklo[15.3.1]nonadeka-1(19),15,17-trién].

9. Az 1. igénypont szerinti 6,6'-[1,4-fenilén-bisz(metilén)]bisz-3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trién].

10. Az 1. igénypont szerinti 6,6'-[1,3-fenilén-bisz(metilén)]bisz-3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trién].

11. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyre jellemző, hogy nukleofil reakciót hajtunk végre a B csoportot tartalma-

zó gyűrűs poliaminok – amelyek mindegyikében nem védett gyűrű-aminonitrogénatom van jelen – és egy (II) általános képletű

$$X–R–A–R'–X$$

vegyület között; ez utóbbi képletben

R és R' jelentése $–(CH_2)_l–$ csoport,

A jelentése az előbbiekben megadott,

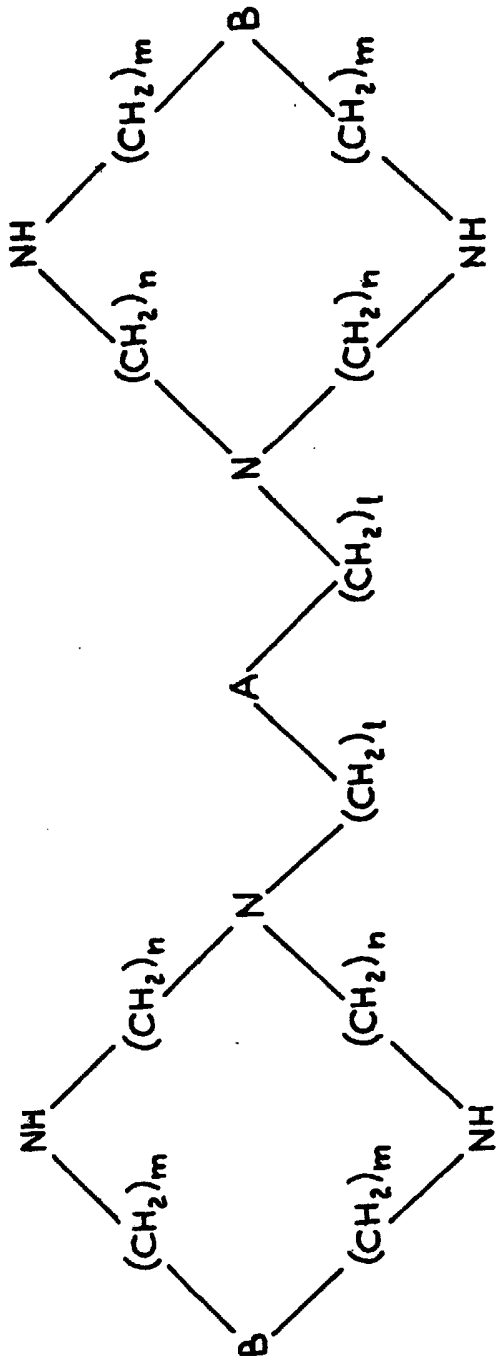
X jelentése aktív helyettesítő, amelyet a B csoportot tartalmazó gyűrűpoliaminok nemvédett nitrogénatomjai kiszoríthatnak, előnyösen Br-, Cl-, I-atom vagy metán-szulfonát, 4-tolil-szulfonát vagy trifluor-metán-szulfonát-maradék, és

l, m és n jelentése az előbbiekben megadott,

majd a gyűrű-nitrogénatomokról eltávolítjuk a védőcsoportokat.

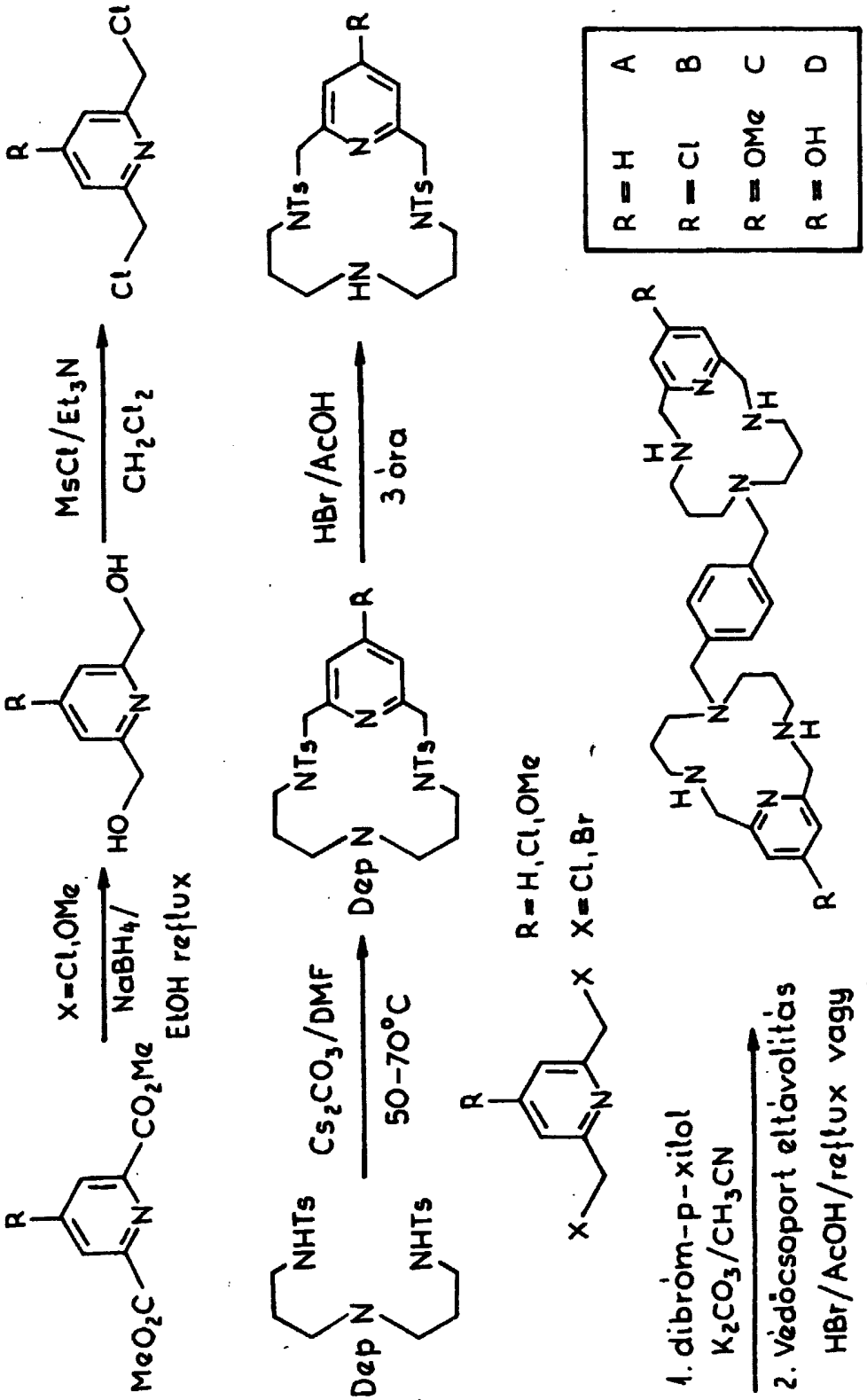
12. HIV elleni gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként valamely, az 1–10. igénypontok szerinti vegyületet tartalmaz egy gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal vagy hígítóval alkotott elegy vagy keverék alakjában.

13. A 12. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény egységadagolási alakban.

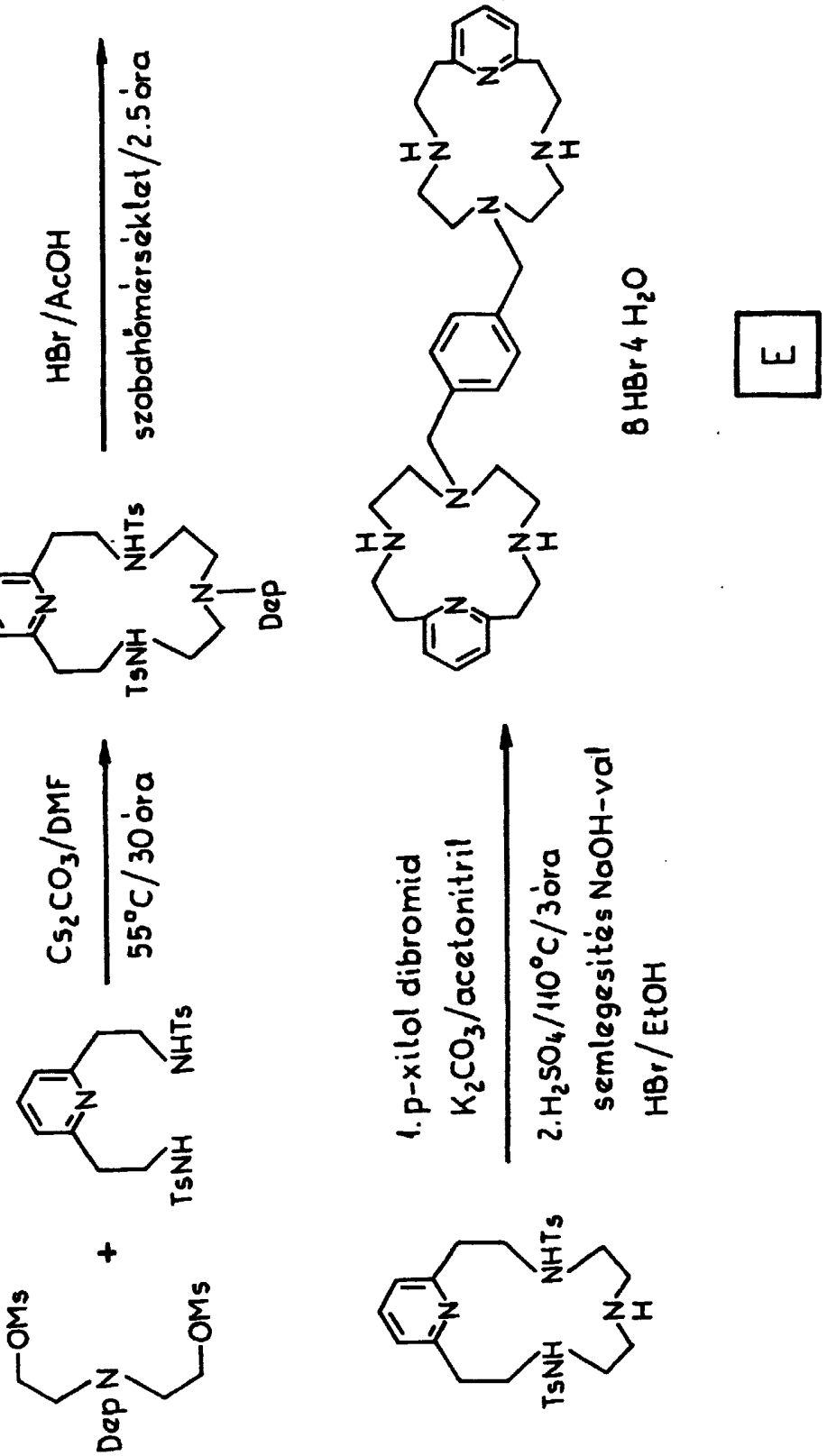

B
(CH2)m
(CH2)m
NH
NH
(CH2)n
(CH2)n
N
(CH2)l
A
(CH2)l
N
(CH2)n
(CH2)n
NH
NH
(CH2)m
(CH2)m
B

(I)

1. ábra


X=Cl,OMe
NaBH4/
EtOH reflux
MsCl/Et3N
CH2Cl2
HBr/AcOH
3 óra
Cs2CO3/DMF
50–70°C
R=H,Cl,OMe
X=Cl,Br
1. dibróm-p-xilol
K2CO3/CH3CN
2. Védőcsoport eltávolítás
HBr/AcOH/reflux vagy
H2SO4/110°C semlegesítés
NaOH-val HBr/EtOH
R=H A
R=Cl B
R=OMe C
R=OH D

2. ábra


OMs
Dap N
OMs
+
NHTs
TsNH
Cs2CO3/DMF
55°C/30 óra
NHTs
TsNH
N
Dap
HBr/AcOH
szobahőmérsékleten/2.5 óra
1. p-xilol dibromid
K2CO3/acetonitril
2. H2SO4/110°C/3óra
semlegesítés NaOH-val
HBr/EtOH
8 HBr 4 H2O
E

3. ábra