

Pentaciklusos alkaloid-analógok szintézise, fizikokémiai és farmakológiai vizsgálata

Doktori értekezés

Bubenyák Máté Dániel

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Noszál Béla egyetemi tanár, D.Sc.

Hivatalos bírálók: Pápayné Dr. Sár Cecília egyetemi docens, Ph.D.
Dr. Czompa Andrea egyetemi adjunktus, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Bagdy György egyetemi docens, D.Sc.
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kecskeméti Valéria egyetemi tanár, D.Sc.
Dr. Perjési Pál egyetemi tanár, D.Sc.

Budapest
2011

Tartalomjegyzék

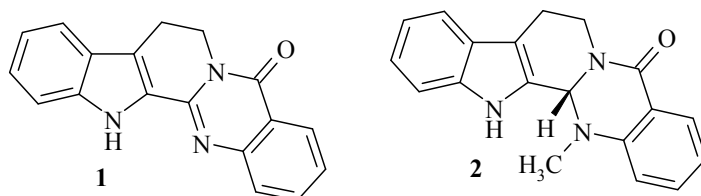
Rövidítések jegyzéke.....	3
1. Témafelvetés.....	4
2. Irodalmi áttekintés.....	7
2.1. A gyógyszeres daganatterápia fő irányai.....	7
2.2. A tumormetasztázis kialakulásának mechanizmusa.....	9
2.3. Az antimetasztatikus hatóanyag-kutatás alapelvei, módszerei.....	11
2.4. Antimetasztatikus farmakonok fejlesztési irányai.....	11
2.4.1. Mátrix-metalloproteináz gátlók.....	11
2.4.2. A tumor-angiogenezis gátlása.....	12
2.4.3. Növényi eredetű anyagok antimetasztatikus hatása.....	13
2.4.4. A zöld tea (<i>Camellia sinensis</i>) kivonata.....	13
2.4.5. Növényi anyagok sejtváándorlást gátló hatásának átfogó screen-vizsgálata.....	15
2.5. Evodiamin (2).....	16
2.6. Rutekarpin (1).....	18
2.7. Luotoninok.....	22
2.8. Nauklefin (3).....	24
2.9. Bouchardatin (6).....	25
2.10. Kaszpáz-aktiváló szintetikus hidrazidszármazékok.....	26
2.11. Az apoptózis vizsgálatának főbb irodalmi módszerei.....	26
3. Célkitűzések.....	28
4. Anyagok és módszerek.....	29
4.1. Vizsgált vegyületek, felhasznált reagensek.....	29
4.2. A szintetizált termékek azonosításához használt szerkezetvizsgáló módszerek.....	29
4.3. Farmakológiai vizsgálatok módszerei, anyagai és készülékei.....	30
4.3.1. HeLa méhnyakrák sejtek életképességének meghatározása.....	30
4.3.2. A nukleoszomális DNS-fragmentáció detektálása áramlási citométerrel.....	31
4.3.3. Kaszpáz-3 enzimaktivitás mérése.....	32
4.4. Anyagok és készülékek.....	32
5. Eredmények és megbeszélés.....	33
5.1. Alkaloid-analógok rész-struktúráit alkotó triciklusok szintézise és reakciói.....	33
5.2. Aldehidkondenzált triciklusos származékok előállítása.....	38
5.3. Triciklusos fenilhidrazon-származékainak szintézisei.....	39
5.4. Pentaciklusos vegyületek előállítása Fischer-indol szintézissel.....	44
5.5. Bouchardatin (6) előállítása.....	46
5.6. Indolil-kinazonon alapvázból kiinduló C-gyűrű ciklizáció.....	47
5.7. Szubsztituált pentaciklusos származékok előállítása.....	48
5.8. Néhány szintetizált vegyület fizikokémiai jellemzése.....	49
5.9. In vitro farmakológiai vizsgálatok értékelése.....	55
6. Összegzés.....	60
7. Kísérleti rész.....	63
8. Összefoglalás.....	105
9. Summary.....	106
10. Köszönetnyilvánítás.....	107
11. Publikációs jegyzék.....	108
12. Felhasznált irodalom.....	109

Rövidítések jegyzéke

AMC: 7-amido-4-metilkumarin	HRMS: nagy felbontású tömegspektroszkópia
APL: akut promielocitás leukémia	HT180: fibroszarkóma sejtvonal
AR: androgén receptor	HT29: colorectalis adenocarcinoma sejtvonal
ATRA: all-transz retinolsav	HTS: nagy áteresztőképességű szűrővizsgálat
bFGF: fibroblaszt növekedési faktor	IC ₅₀ : 50%-os inhibitor koncentráció
CD4+ T-sejt: segítő T-sejt	IGF-1: 1. típusú inzulin-szerű növekedési faktor
cDNS: komplementer egyszálú DNS	<i>In vitro</i> : élő szervezeten kívül, lombikban
CGRP: kalcitonin-génhez kapcsolt peptid	<i>In vivo</i> : élő szervezetben
COX: ciklooxygenáz enzim	MMP: Mátrix metalloproteináz enzim
DIMP: N-(3,5-dimetil-4-izoxazolimetil)ftálimid	mRNS: messenger ribonukleinsav
DMEM: Dulbecco's Modified Eagle's medium	PMS: fenazin metosulfát
DMF: dimetilformamid	PSA: puromycin-szenzitív aminopeptidáz
DMSO: dimetilszulfoxid	TIMP: szöveti MMP inhibitor
DPP-IV: dipeptidil peptidáz IV	TNF- α : tumor nekrozis faktor α
ECG: epikatechin-3-gallát	TP/PD-ECGF: tirozin foszforiláz/vérlemezké-eredetű endotélsejt növekedési faktor
ECM: Extracelluláris mátrix	TSP-1: trombospondin
EGCG: epigallokatechin-3-gallát	VEGF: érfalendotél növekedési faktor
EGF: hám növekedési faktor	VR-1: vanilloid receptor 1-es altípusa
ESI: elektronspray ionizáció	XTT: nátrium 3,3'-[1[(fenilamino)karbonil]-3,4-tetrazólium]-bisz(4-metoxi-6-nitro)benzolszulfonsav hidrát
FALI: fluorofór-közvetített fényinaktiváció	
FBS: kolosztrum mentes borjúsavó	
FITC: fluoreszcein izotiocianát	
FSC: forward scatter – előre fényszórás	
GI ₅₀ : sejtnövekedést 50%-ban gátló koncentráció	
H-59: a Lewis-féle tüdőrák sejtvonal stabil metasztatikus változata	

1. Témafelvetés

Értekezésem kidolgozása során a *Semmelweis Egyetem Gyógyszerészi Kémiai Intézet* és a *Chinoin Gyógyszergyár* kutatási együttműködésében folyó szintetikus vizsgálat-sorozatba kapcsolódhattam be. Ezen kutatások során a nitrogénhíd-fős vegyületek vizsgálatában számos eredeti eljárás és szabadalom kidolgozása valósult meg, sikerült eredeti szintézisutat találni a kinazolinokarbolin alkaloidok, köztük a rutekarpin (1) és származékai előállítására, amely a Merck index minősítése szerint máig a legegyszerűbb és leggazdaságosabb totálszintézis.¹ A kinazolinokarbolin-vázis alkaloidok, a rutekarpin (1) és az evodiamin (2) tradicionális népi gyógyászati szerek fő alkaloid komponensei, amelyeket már évezredek óta alkalmaznak a keleti orvoslásban. Az *Evodia rutaecarpa* szárított termése („Wu-Chu-Yu”) a 200 kiemelt és legszélesebb körben alkalmazott kínai gyógytermék egyike, amelynek fő hatóanyagai a rutekarpin (1), az evodiamin (2) (1. ábra), illetve ezek szubsztituált származékai.



1. ábra: A rutekarpin (1) és az (S)-evodiamin (2) szerkezete.

A pentaciklusos gyűrűrendszer szintetikus előállítására igen nagyszámú eljárás-változatot dolgoztak ki a Nobel-díjas R. Robinson totálszintézisétől a vezető kínai, japán, indiai kutatók módszerein át Jan Bergman, a svéd *Karolinska Intézet* kémia professzorának megközelítéséig. A kinazolinokarbolinok farmakológiai értékelése a modern tudomány vizsgáló módszereivel csak a kilencvenes évektől bontakozott ki. A vizsgálatok egyrészt igazolták a természetes növényi kivonatok gyógyító hatásait, másrészt olyan felfedezéseket tettek, melyek következtében e molekulák új gyógyszerfejlesztések vezérmolekuláivá váltak. Ebből három döntő mozzanatot emelek ki, amely a vegyületcsalád részletesebb megismerésére sarkallta a kutatókat.

1. A rutekarpin (1) vérnyomás-szabályozásra gyakorolt hatását vizsgálva megállapították kedvező trombocita-aggregáció gátló, valamint központi antianoxiás hatását. Kínai kutatók 2004-ben új antihipertenzív hatóanyagként írták le, sőt azonosították vérnyomásra gyakorolt hatásának biokémiai mechanizmusát, és megállapították, hogy a

rutekarpin (1) vanilloid receptor (VR-1) agonistaként a máig ismert leghatékonyabb endogén értágító, mivel a kalcitonin-génhez kapcsolt peptid (CGRP) felszabadulását váltja ki.

2. Megállapították a rutekarpin (1) gyulladásgátló hatását is, amely a szelektív és igen erős COX-2 izoenzim-gátló hatásának köszönhető. A 2000-es évek elején a szintetikus COX-2 inhibitorok széles családját vezették be a terápiába. A Vioxx[®] óta jól ismert kardiovaszkuláris mellékhatások miatt a megbízhatóbb természetes vegyületek ezen a területen is felértékelődtek.

3. Japán kutatók a rákos sejtek metasztázis-képző képességét jellemző migrációvizsgálat során megállapították, hogy az evodiamin (2) egyedülálló, a ráksejtekre szelektív, nem-citotoxikus antimetasztatikus hatással rendelkezik. 2001 után az evodiamin (2) ezirányú farmakológiai kutatása jelentősen kiszélesedett, számos daganatos sejtvonalon pozitív eredménnyel tesztelték. (A farmakológiai hatások részletes tárgyalását és a megfelelő irodalmi hivatkozásokat ld. a 2.5. és a 2.6. fejezetekben.)

A rákos megbetegedések kezelése évtizedek óta egyre súlyosabb problémát jelent az orvostudomány számára. A hatalmas erőfeszítésekkel létrehozott terápiás bázis ellenére folyamatosan nő a daganatos betegségek részaránya a halálokok között, és mára számos országban – így Magyarországon is – a rák a vezető halálokok egyike; hazánkban évente több mint 30 ezer beteg hal meg és 60-80 ezer új megbetegedést regisztrálnak. A teljes egészségügyi költségvetés 10-12 százalékát fordítjuk onkológiára, ami körülbelül 180-200 milliárd forintot jelent, ezen belül a jelenlegi gyógyszerkasszából 18-20 %-ot – 60-65 milliárd forintot – képvisel az onkológiai terület gyógyszerigénye. Ezek az adatok is mutatják, hogy a sok évtizede tartó hatalmas erőfeszítések ellenére a mai napig megoldatlan kérdés a rák etiológiája, prevenciója és kezelése.

Számos tényező indukálhatja a sejtek malignus transzformációját, pl. xenobiotikumok, ionizáló és nemionizáló sugárzás, spontán mutáció, stb. A daganatsejtek jellegzetesen kikerülnek a szervezet irányítása alól, és megnövekedett tápanyagfelvétel mellett korlátlan szaporodásnak indulnak. A kóros mértékű tápanyagfelvétellel gyengítik a szervezetet, különböző mediátorok termelésével képesek módosítani az egészséges szövetek működését is. A daganatos folyamatok akkor válnak rosszindulatú, halálos kórrá, amikor a malignus sejtek az érfalat áttörve behatolnak a keringési rendszerbe és más szövetekbe, szervekbe eljutva áttéteket hoznak létre. A kezelés nem kon-

centrálódhat kizárólag a tumor sebészi eltávolítására, mivel a mikrometasztázisok a beavatkozás után gyors növekedésnek indulnak, és a kezelés korai stádiumában alkalmazott kemoterápiás módszerekre rezisztens újabb malignus burjánzást indítanak. A rákát-tét-gátló, ún. antimetasztatikus farmakonok hivatottak szelektíven és specifikusan gátolni vagy megakadályozni ezeket a folyamatokat. Jelenleg még nincs forgalomban kifejezetten antimetasztatikus hatású gyógyszerkészítmény, ám a nemzetközi tudományos szakirodalom tanúsága szerint a kilencvenes évek eleje óta számos kutatóhely intenzíven foglalkozik a témával.*

Doktori értekezésemben a jelenlegi daganatterápia általános jellemzőinek rövid bemutatása után vázolom az antimetasztatikus terápiás eljárások utáni kutatás jelenlegi módszereit és főbb irányvonalait a teljesség igénye nélkül – tekintettel a terület terjedelmes ismeretanyagára. Az alkaloidok terápiás és gyógyszerkémiái szerepe kiemelkedően fontos a rákellenes küzdelemben. Kísérleti tevékenységem is az e területen folyó kutatásokhoz kapcsolódott, ezért röviden ismertetem a munkám alapját szolgáltató pentaciklusos alkaloidok [rutekarpin (1), evodiamin (2), nauklefin (3), luotonin A (4), B (5)], illetve az indolil-kinazonon-vázis alkaloid, a bouchardatin (6) szerkezetét, izolálását, szintetikus megközelítéseit, valamint farmakológiai tulajdonságait.

Dolgozatomban azon eredményeket foglalom össze, amelyeket biciklusos, ill. triciklusos alapgyűrű-rendszerek kialakítása és reaktivitás-vizsgálata során értünk el. Ezek a vizsgálatok lehetőséget adtak az alapgyűrűk célzott továbbépítésével új pentaciklusos gyűrűrendszerek totálszintézisére, alkaloid hibridek racionális előállítására. A vegyületek azonosítását, részletes szerkezetvizsgálatát, jellemző tautomer egyensúlyaik felderítését spektroszkópiai módszerekkel (IR, UV, NMR, MS) végeztük. Sor került a vegyületek egy részének előzetes farmakológiai vizsgálataira is (méhnyakrák sejtvonal osztódásának gátlása, apoptózis indukálása, kaspáz izoenzim aktiváló hatás) a *Semmelweis Egyetem Gyógyszerhatástani Intézet* munkatársaival létrejött kooperációban.

* Az antimetasztatikus hatást az angol szakirodalom antimetastatic activity, anti-cell invasion activity, anti-migration effect kifejezésekkel jelöli.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. A gyógyszeres daganatterápia fő irányai²

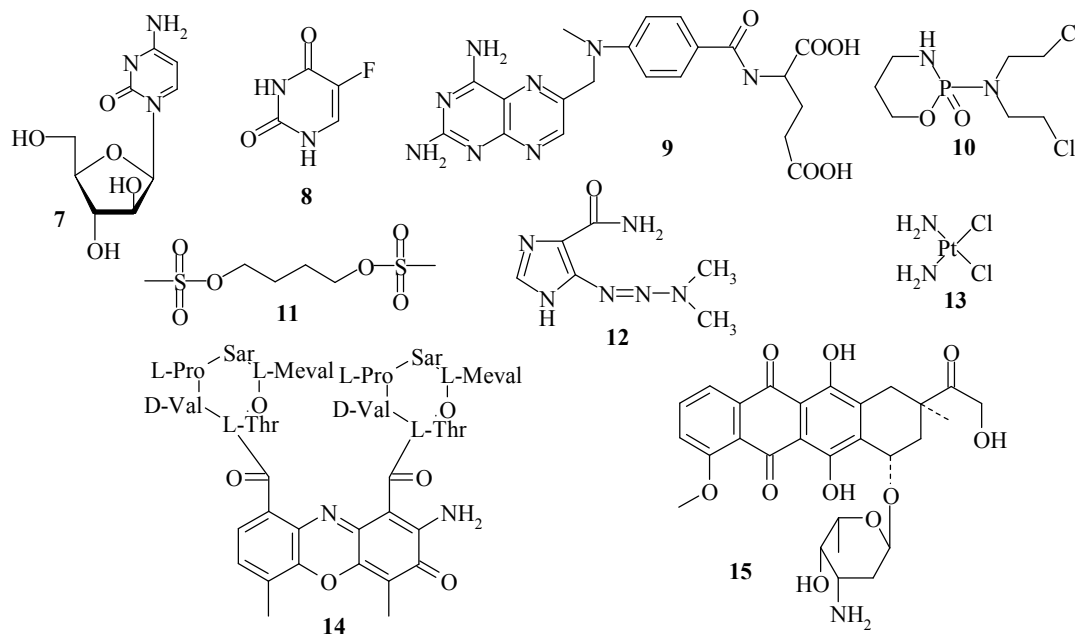
A malignus elváltozások gyógyszeres terápiája igen szerteágazó, és igen dinamikusan fejlődő terület a farmakológia tudományán belül, ezért csupán az Egyetemünk oktatói által jegyzett egyetemi tankönyv vonatkozó fejezetének struktúráját követve, néhány, történeti szempontból fontos vegyületet emelek ki, amelyek jelentősebb mérföldkövekként meghatározták a daganatterápia fejlődését.

A tumort jelző klinikai tünetek az első malignusan transzformálódott sejt osztódásnak indulása után legtöbbször csak akkor jelentkeznek, amikor a karcinogének már nincsenek jelen, ezért a terápia nem irányulhat a kiváltó tényezők megszüntetésére. Mindazonáltal ismertek olyan kemoprevenációs vegyületek, amelyek képesek csökkenteni a sejtkárosodást vagy helyreállítani a sejt normál metabolizmusát, ilyenek pl. a retinoidok, C-vitamin, E-vitamin, szelén, N-acetil-cisztein, stb.

A malignus daganatos betegségek az egész szervezetet érintő kórképeknek tekintendők, ezért a korszerű terápiában a sebészi beavatkozás és a radioterápia mellett szükséges a kórkép gyógyszeres kezelése is. A jelenleg alkalmazott gyógyszerek a sejtszabályozó gének zavarai következtében fellépő sejtszaporodást képesek módosítani. Az alábbi esetekben indokolt a gyógyszeres kezelés:

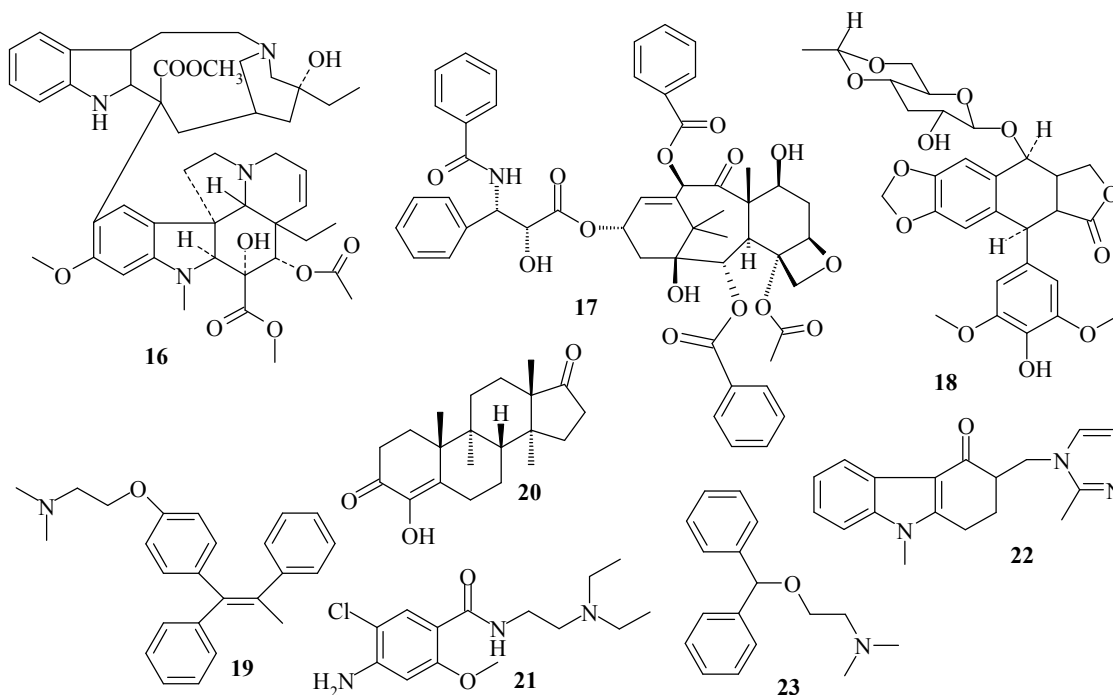
- Adjuváns kemoterápia. A primer tumor sebészi eltávolítása után gyakran előfordul a metasztatikus sejtek osztódásának fokozódása. A sebészi beavatkozás utáni gyógyszeres kezelés csökkenti az áttétes recidívák megjelenését.
- Neoadjuváns kemoterápia. Célja a nem operálható daganatok operálhatóvá tétele; a gyógyszeres terápia hatására csökken a daganat mérete, így operábilissá válik.
- Bizonyos tumorok jó eredménnyel kezelhetők kizárólag gyógyszeres terápiával.

A terápiában alkalmazott farmakonok klasszikusan négy nagy csoportra oszthatók (2, 3. ábra):



2. ábra: Néhány, a daganatterápiában elterjedten használt gyógyszermolekula I. Citarabin (7), 5-fluorouracil (8), metotrexát (9), ciklofoszfamid (10), buszulfán (11), dakarbazin (12), ciszplatin (13), daktinomicin (14), doxorubicin (15).

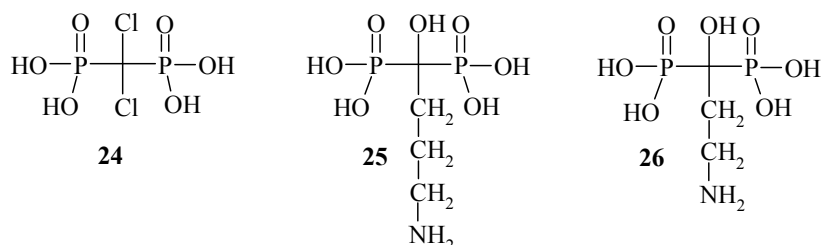
1. *Citosztatikumok*: citosztatikus antimetabolitok (pl. citarabin (7), fluorouracil (8), metotrexát (9), pemetrexed [folsav-antagonisták]), biológiai alkilezőszerek (mustár-nitrogén-származékok [ciklofoszfamid (10)], etilénimin, alkilszulfonátok [buszulfán



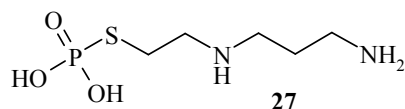
3. ábra: Néhány, a daganatterápiában elterjedten használt gyógyszermolekula II. Vinblasztin (16), taxol (17), etopozid (18), tamoxifen (19), lentaron (20), metoklopramid (21), ondanszetron (22), difenhidramin (23).

(11)], nitrozokarbamidok, diazometánok [dakarbazin (12)], platinavegyületek [ciszplatin (13)], antibiotikumok (pl. daktinomicin (14), doxorubicin (15)), a mitotikus orsó gátlói (pl. vinblasztin (16), taxol (17), paklitaxel), topoizomeráz-gátlók (pl. etopozid (18)).

2. *Hormonszármazékok*: pl. tamoxifen (19), lentaron (20), gozerelin, ciproteron-acetát.
3. *Celluláris szabályozók*: pl. interferon- α , interleukin-2, herceptin.
4. *A beteg életminőségét javító gyógyszerek*: hányingercsökkentők (pl. metoklopramid (21), ondanszetron (22), difenhidramin (23)), fájdalomcsillapítók (paracetamol, acetyl-szalicilsav, opioidok), antihypercalcaemiás szerek (biszfoszfónátok (24), (25), (26) (4. ábra)), citoprotektív gyógyszerek (pl. amifosztin (27) (5. ábra)).



4. ábra: Biszfoszfónátok: klodronsav (24), alendronsav (25), pamidronsav (26).

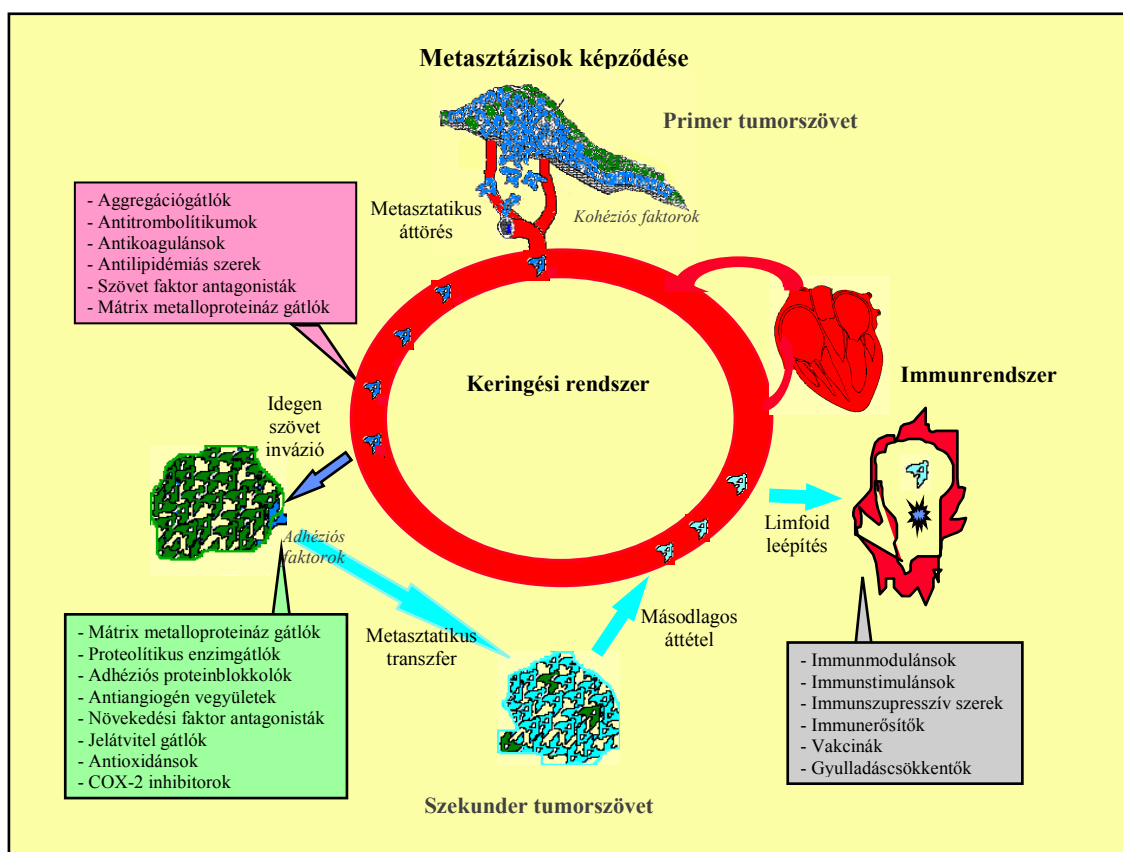


5. ábra: Citoprotektív hatású amifosztin (27).

A gyógyszeres kezelés fő problémája az alkalmazott szerek kis szelektivitása (szűk terápiás ablak), amely sok súlyos mellékhatást eredményez (alopecia, gasztrointesztinális zavarok, csontvelő-károsodás). Gyakran okoz terápiás kudarcot, hogy a tumor nem homogén sejtekből áll, és a kezelés során a rezisztens sejtvonalak kisselektálódnak, így a daganat érzékenysége megszűnik a korábban hatásos gyógyszerekre. A rezisztencia ellen kombinációs kezelések alkalmazásával igyekeznek valamelyest védekezni, amelyek sémáját terápiás protokollokban rögzítik.

2.2. A tumormetasztázis kialakulásának mechanizmusa

Az áttétek kialakulása kulcsfontosságú a daganatos beteg prognózisa szempontjából, legtöbbször ezek kialakulása dönti el a betegség végső kimenetelét. A folyamat egy daganatos sejt szabaddá válásával indul: először felbomlanak a daganatos sejtek közötti kapcsolódások. Ezután az extracelluláris mátrixon és a tumort körülvevő bazális membránon áthatolva a sejt belép a legközelebb futó érbe, ahonnan a keringésen keresztül a szervezet távoli részeire is eljuthat. Egy ponton kilép az érpályából, megkötődik, osztódni és növekedni kezd, angiogenezist indukál, így létrehoz egy újabb rosszindulatú sejtburjánzást, amelyből szintén leszakadhatnak újabb áttétképző sejtek. Az összetett folyamat egyes biokémiai fázisait különböző hatóanyagokkal igyekeznek befolyásolni. Az áttétképződés folyamatát és a terápias arzenál jellemző tagjait szemlélteti a 6. ábra.³



6. ábra: Az áttétképződés folyamatának vázlata.

2.3. Az antimetasztatikus hatóanyag-kutatás alapelvei, módszerei

A rákellenes hatóanyagokat az úgynevezett antimetasztatikus indexszel jellemzik, amelyet úgy állapítanak meg, hogy kísérleti állatokban primer tumoro-

1. táblázat: Citosztatikumok antimetasztatikus hatása.

Szám	Citosztatikum	Migráció IC ₅₀ (µg/ml)	Proliferáció IC ₅₀ (µg/ml)	M/P aránya
8	5-fluorouracil	> 10	1,39	> 7,19
13	ciszplatin	> 10	2,44	> 4,1
15	doxorubicin	> 10	0,35	> 28,5
16	vinblasztin	10,0	5,15	1,94
43	kamptotecin	> 10	0,26	> 38,5
	paklitaxel	< 0,1	> 10	< 0,01

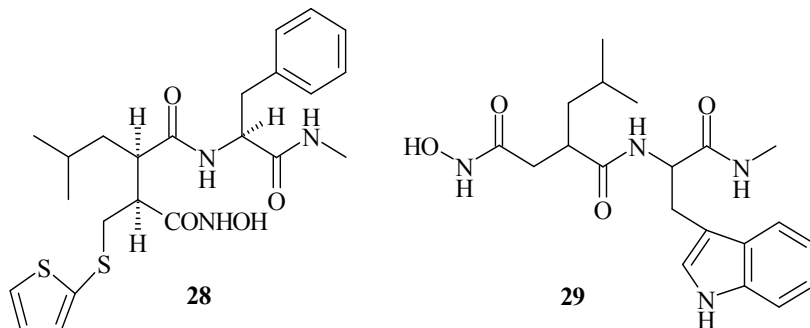
kat indukálnak, majd a rákos sejteket a keringésbe injektálva megvizsgálják az áttétek kialakulását más szervekben, összehasonlítva a hatóanyaggal gátolt sejtpopulációval. Ezen az úton egyrészt számos, már ma is használatos rákellenes farmakon áttétellenes hatását is feltérképezték, másrészt új, természetes és szintetikus molekulák antimetasztatikus aktivitását derítették fel. (A klinikumban leggyakrabban használt citosztatikumok csekély antimetasztatikus hatással rendelkeznek, kivéve a paklitaxelt.) (1. táblázat) Az *in vivo* módszerek mellett egyre inkább terjednek az automatizálható *in vitro* eljárások. Jól bevált *in vitro* módszer az áttétképződés modellezésére a Transwell sejtkultúra-kamrák alkalmazása, amelyeket két részre oszt egy mátrixelemekkel bevont mikroporózus membrán. A sejtenyészetet a membrán egyik részén helyezik el, majd az inkubáció után kristályibolya festéssel megjelölik, és kolorimetriás eljárással megszámlálják a membrán másik oldalára átvándorolt sejteket.⁴

2.4. Antimetasztatikus farmakonok fejlesztési irányai

2.4.1. Mátrix-metalloproteináz gátlók

A tumor növekedésének és szóródásának elsődleges akadályai az extracelluláris mátrix (ECM) alkotóelemei.⁵ Az áttételet kialakító sejtek vándorlásához elengedhetetlen a mátrixfehérjék enzimatisz lebontása. A mátrix metalloproteinázok (MMP), vagy más néven matrixinek olyan proteolitikus aktivitással rendelkező cink-fehérjék, amelyek a bazális membrán és az ECM fehérjéit képesek lebontani. A MMP enzimszintek változása nagymértékben befolyásolja a tumorsejtek invazív tulajdonságát és áttétképző képességét. A daganatos folyamat progressziója és a MMP-ok expressziója között szoros összefüggést mutattak ki pl. emlő-, tüdő-, prosztata-, végbél-, méh-, bőr- és gyomorrák esetén.⁶ 2008-ig 28 különböző humán MMP enzimet sikerült elkülöníteni és jellemez-

ni.⁷ A szintetikus MMP-inhibitorok sikeresen gátolják a metasztázis folyamatát számos ráktípus esetén állatkísérletes modellekben, illetve már folyamatban levő klinikai I. és II. fázisú vizsgálatokban.

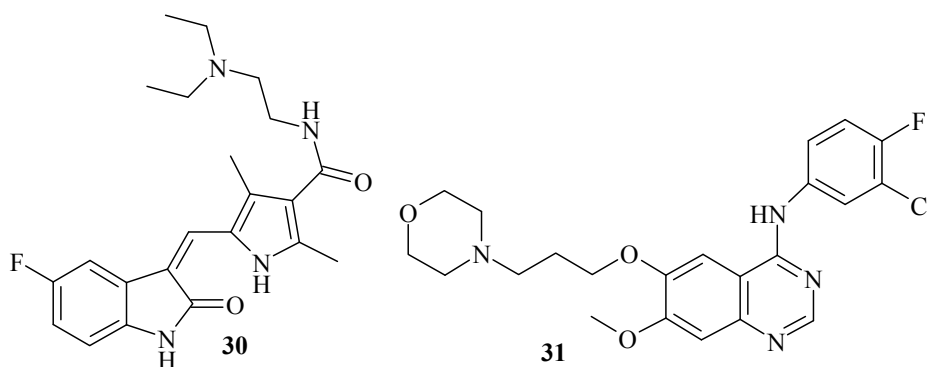


7. ábra: Mátrix metalloproteínáz inhibitorok: batimastat (28), ilomastat (29).

A batimastat (28) és az ilomastat (29) (7. ábra) a két legtöbbet vizsgált MMPi. Mindkettő széles spektrumú gátlószer, mivel az enzim működéséhez szükséges Zn^{2+} -ionokat kelátorként megkötik.⁸ Az osteoporosis kezelésében már bevált biszfoszfonátok (klodronsav (24), alendronsav (25), pamidronsav (26)) is rendelkeznek MMP gátló hatással. Terápiásan alkalmazható, még nem citotoxikus koncentrációban, dózis-függő módon gátolnak számos MMP enzimet.⁹

2.4.2. A tumor-angiogenezis gátlása

Az angiogenezis a primer tumor növekedésében, illetve az áttétek kialakulásában is fontos szereppel bír. A hajszálerek kialakulásának gátlása a daganatokban egyrészt lassítja a tápanyagfelvételt és a gázcserét, másrészt megnehezíti az invazív ráksejtek keringésbe jutását. A citotoxikus dózisonál kisebb adagban számos citosztatikum rendelkezik antiangiogén hatással, mint pl. a ciklofoszfamid (10), a paklitaxel, a doxorubicin (15), a vinkrisztin, stb. Ezek a vegyületek az endotélsejtek apoptózisának



8. ábra: Angiogenezis gátló vegyületek: sunitinib (30), gefitinib (31).

indukálásával hatnak. A kinázgátlók, pl. a sunitinib **(30)** (8. ábra) többek között a VEGF (érfalendotél növekedési faktor) szintjén megvalósuló gátló hatást fejtenek ki,¹⁰ ezáltal blokkolják az endotélsejtek proliferációját. A sunitinib mára már elsőként választandó szerré vált áttétes renális karcinómában.¹¹

Az EGF (hám növekedési faktor)-receptor inhibitorok is csökkentik a VEGF szintet. A herceptin és a gefinitib (Iressa[®]) **(31)** szelektíven gátolják az EGF-receptorok két altípusát, az erbB-2/Her2-t, illetve az erb-1-et. A gefitinibbel végzett klinikai I. fázisú vizsgálatban a nem kis-sejtes tüdőrákban szenvedő betegeknél észleltek javulást, míg számos, közepsúlyos mellékhatást is tapasztaltak.

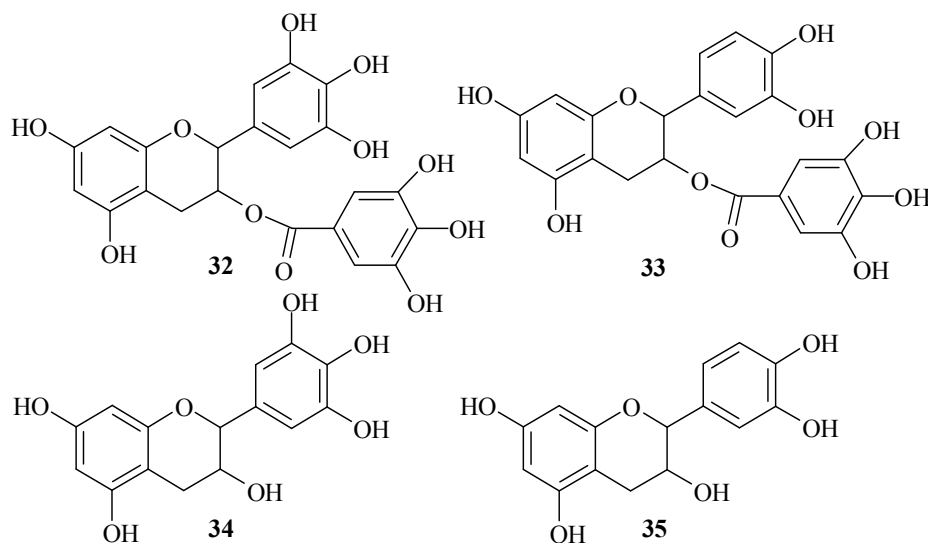
Az antiangiogén kezelés mellékhatásaként rendellenes sebgyógyulás és vérzés jelentkezhet, amit az alvadási kaszkád az endotél hiánya miatt nem tud megszüntetni, továbbá trombózis, stroke, miokardiális infarktus, tüdőembólia kialakulására is számítani lehet. Ezeket a hátrányos tulajdonságokat várhatóan nehéz lesz kiküszöbölni a terápia hatékonyság fenntartásával, mivel mind a hatás, mind a mellékhatások nagy része az endotélsejtek csökkent szaporodásával értelmezhető. Számos vegyülettel és kombinációval folynak klinikai I. és II. fázisú kísérletek különböző tumorokon.¹²

2.4.3. Növényi eredetű anyagok antimetasztatikus hatása

A népi gyógyászat világszerte nagyon sok betegségre talált többé-kevésbé hatásos drogokat. Különösen gazdag és nagyrészt még feltáratlan a távol-keleti – ezen belül is a kínai – kultúrkör által évezredek óta gyűjtött és alkalmazott növények és drogjaik tárháza. A tudományos feldolgozás hosszadalmas munkája során meghatározzák a növényi kivonat hatását, izolálják az aktív összetevőket, kémiaiilag jellemzik a tisztított komponenseket és mérlegetik további felhasználásuk lehetőségeit. Számos növényi kivonat bizonyult hatékonynak a daganatok metasztázisainak empirikus kezelésében.

2.4.4. A zöld tea (*Camellia sinensis*) kivonata

A tea az egyik legkedveltebb ital a világon. Három fajtáját fogyasztják: (1) fekete tea, amelyben a polifenolok nagy része oxidált állapotban van, (2) zöld tea, amelyben megakadályozzák a polifenolok oxidációját, és az (3) oolong tea, amelyben a



9. ábra: A zöld tea aktív komponensei. Epigallokatechin-3-gallát (32), epikatechin-3-gallát (33), epigallokatechin (34), epikatechin (35).

polifenoloknak csak egy része oxidálódott. (Mindhárom típust ugyanabból a növényből készítik, csupán az előállítás módjában különböznek.) Számos jel utal a zöld tea kemopreventív potenciáljára – többek között epidemiológiai felmérések –, amelyek szerint a sok teát fogyasztók között kisebb bizonyos daganatok előfordulása.

A zöld tea aktív komponensei az epigallokatechin-3-gallát (EGCG) (32), az epikatechin-3-gallát (ECG) (33), az epigallokatechin (EGC) (34) és az epikatechin (EC) (35) (9. ábra). Ezek közül az EGCG (32) bizonyult a fő kemopreventív összetevőnek, de hatása elmarad a teljes zöld tea kivonat aktivitásától. (Ez szinergista hatásra utalhat a komponensek együttes alkalmazásakor.) Az EGCG (32) szintelen, vízdékony, adsztringens, oxidációra hajlamos katechin, nagy affinitással kötődik a sejtmembrán lipid-kettősrétegéhez.

Az EGCG (32) számos módon gátolja a daganatos folyamatokat és a metasztázist.¹³ A tumorsejt inváziót az urokinázok és a mátrix metalloproteinázok gátlásával, továbbá antioxidáns kapacitásával gátolja.

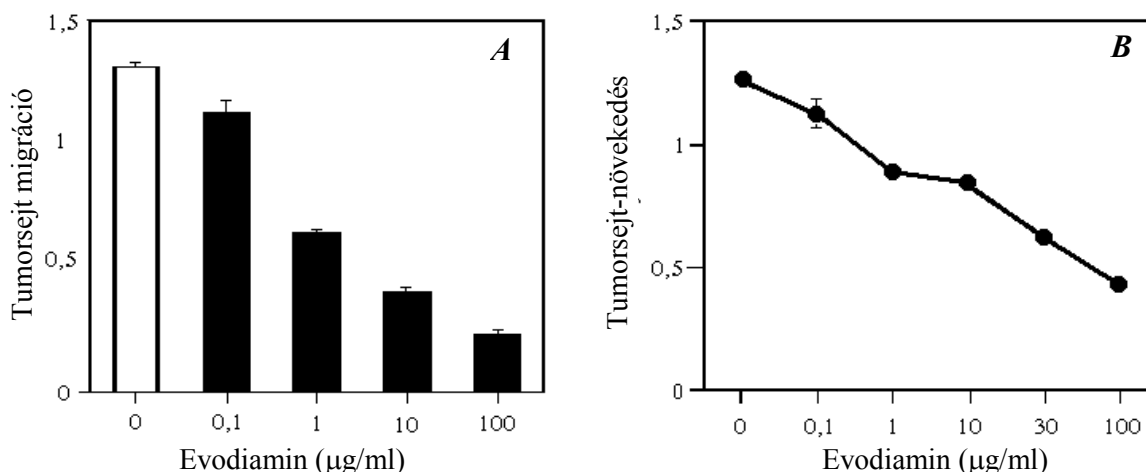
A két leggyakrabban előforduló MMP-zal (MMP-2 és MMP-9) az EGCG (32) hatását vizsgálva végeztek kísérleteket. Ebben az esetben IC_{50} értéke $\sim 10\mu M$ -nak adódott, ami megközelítőleg egyenlő a teát fogyasztók vérében található mennyiséggel. Mivel kelátor tulajdonságú vegyület, ezért feltételezik, hogy MMP-inhibitor hatásában Zn^{2+} -keláló képessége is szerepet játszik, ugyanis a MMP-ok működéséhez Zn^{2+} jelenléte elengedhetetlen. Az EGCG-MMP kölcsönhatás molekuláris szintű megértése szá-

mos anti-invazív vegyület tervezéséhez vezethet. AZ EGCG (**32**) antioxidáns hatása következtében képes meggátolni a reaktív oxigén-gyökök képződését, amelyek szintén fontos mediátorai az invázió folyamatának (pl. serkentik a MMP-gének átírását).

Az EGCG (**32**) képes a tumor-angiogenezist is gátolni az endotélsejtekre gyakorolt antiproliferatív hatással és a VEGF-termelés gátlásával. Egereken végzett kísérletben a zöld tea per os bevitele gátolta az angiogenezist. Egy másik kísérletben timuszirtott egerekbe s.c. humán vastagbél karcinóma (HT29) sejteket ültettek be, és az EGCG (**32**) intraperitoneális adagolása 58 %-kal csökkentette a tumor növekedését, 30 %-kal a vaszkularizációt és 27 %-kal a rákos sejtek proliferációját. Feltételezhető, hogy az endotélsejtek apoptózisának indukálásával gátolja az angiogenezist. Bizonyított, hogy gátolja a VEGF termelését is, de ennek mechanizmusa még tisztázatlan.¹⁴

2.4.5. Növényi anyagok sejt-vándorlást gátló hatásának átfogó screen-vizsgálata

Japán kutatók 75 növényi eredetű anyag (alkaloidok, fenilpropán-származékok, flavonoidok, szteroidok, terpenoidok) in vitro migrációt gátló hatását vizsgálták 26-L5 vastagbélrák-sejteken, és a kapott eredményeket összevetették hat általánosan használt kemoterápiás szerrel. A kemoterápiás szerek közül a paklitaxel 10 µg/ml-es koncentrációban 70 %-ban gátolta tumorsejt-migrációt. A 75 növényi anyag közül 23 gátolta jelentősen a tumorsejtek vándorlását. Ezek közül az evodiamin (**2**) mutatta a legjelentősebb és legszelektívebb hatást: IC₅₀ értéke 1,25 µg/ml-nek adódott, amely mintegy húsz-



10. ábra: Az evodiamin (2) hatása a tumorsejt-migrációra és -proliferációra. 26-L5 vastagbélsejteket Transwell sejt kultúra kamrákban evodiaminnal (2) kezeltek 37 °C-on. **A:** 3 órán át, majd a membránon átvándorolt sejteket kristályibolyával megfestették, és megmérték az abszorbanációjukat 590 nm-en. **B:** 24 órán át, majd festés után megmérték az abszorbanációjukat 450 nm-en.

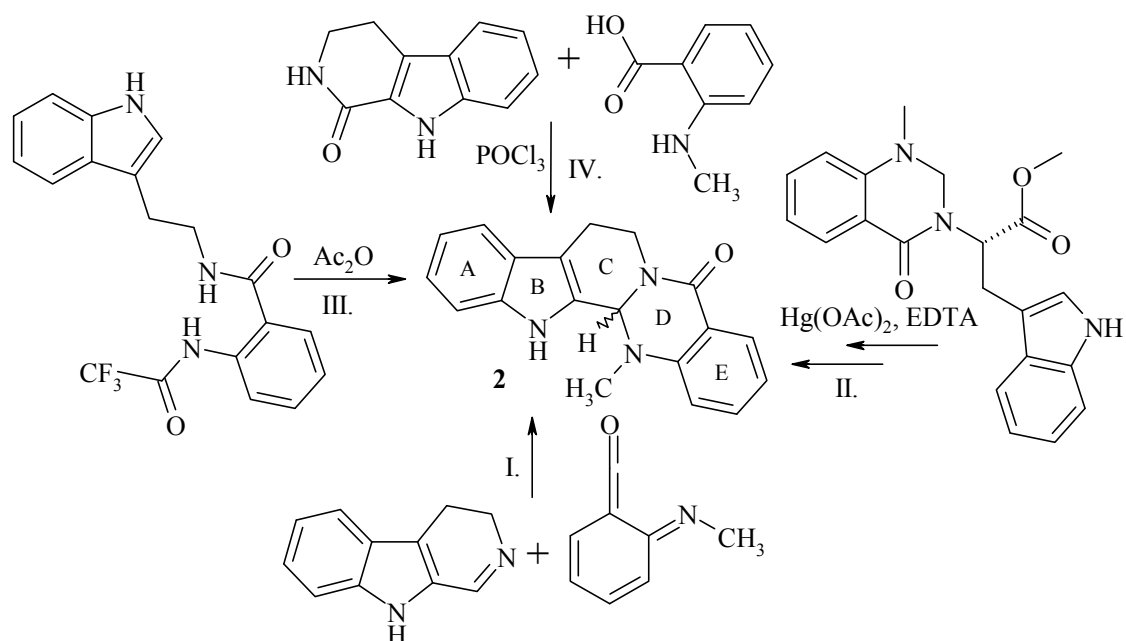
szor alacsonyabb volt, mint a proliferációra vonatkozó IC_{50} . A maximális inhibitor hatás 100 $\mu\text{g/ml}$ -es koncentráció mellett 70 %-nak adódott (10. ábra).¹⁵

2.5. Evodiamin (2)

Az új, potenciálisan rákellenes, illetve a konvencionális kemoterápiát kiegészítő vegyületek kutatásának új, ígéretes forrása a hagyományos kínai gyógyászatban használt növényi drogok széles tárháza. A rutafélékhez tartozó *Evodia rutaecarpa* nevű, Kínában őshonos cserje terméséből készült, Wu-Chu-Yu nevű drog igen népszerű a hagyományos kínai orvoslásban, amelyet fejfájás, gyomor-bélrendszeri panaszok, alhasi fájdalmak, postpartum vérzések, dizentéria és amenorrhoea kezelésére alkalmaznak.¹⁶ Az *Evodia rutaecarpa* fő alkaloid komponensei a kinazolinokarbolin szerkezetű evodiamin (2) és rutekarpin (1).¹⁷

Az evodiamint (14-metil-8,13,13b,14-tetrahidroindolo-[2',3':3,4]pirido[2,1-b]kinazolin-5(7H)-on) (2) először Asahina és Mayeda izolálták 1916-ban az *Evodia rutaecarpa* terméséből.¹⁸

Szintézisére viszonylag kevés megoldást közöltek a nemzetközi szakirodalomban (11. ábra), amelyek közül az első az 1975-ben Kametani munkacsoportja által publikált iminoketén 2,4-cikloaddíciós módszer (I.),¹⁹ ezt követte 1982-ben olasz szerzők munkájaként a triptofánból kiinduló sztereoselektív szintézis, amelynek segítségével



11. ábra: Az evodiamin (2) irodalmi totálszintézisei.

meghatározták a természetes eredetű (S)-evodiamin (**2**) abszolút konfigurációját is (II).²⁰ 1985-ben a Bergman házaspár triptaminból kiinduló szintézisét 85 %-os kitermeléssel tudta megvalósítani (III).²¹ Indiai szerzők 2004-es közleményükben számos szubsztituált kinazolinokarbolin vegyület mellett evodiamin (**2**) előállítását is leírták szubsztituált antranilsav-származékok felhasználásával.²² 2008-ban japán szerzők aszimmetrikus szintézist publikáltak, amelyben Noyori-féle ruténium(II)-ion katalizált hidrogénezés segítségével sztereospecifikusan állítottak elő (+)(S)-evodiamint (**2**).²³

Az evodiamin (**2**) számos farmakológiai hatását igazolták,²⁴ úgymint a tesztoszteron szekréció²⁵ és a katekolamin szekréció fokozása,²⁶ antinocéptív,²⁷ gyulladáscsökkentő,²⁸ testsúlycsökkentő,²⁹ vazodilatátor,³⁰ kardioprotektív, vérnyomáscsökkentő,³¹ lipidszintcsökkentő,³² citokróm P450 enzimaktivátor,³³ kolecisztokinin szekréciót növelő és gyomorürülést lassító, étvágycsökkentő,³⁴ termoregulátor,³⁵ H1N1 influenzavírus által kiváltott kemokin aktivációt csökkentő³⁶ és uterotonikus³⁷ hatások. Egyre több kutatási eredmény lát napvilágot, amelyek igazolják, hogy az evodiamin *in vitro* és *in vivo* egyaránt kiemelkedő rákellenes hatással rendelkezik. Humán vastagbél-daganat és hepatoblasztóma sejtvonalakon az evodiamin (**2**) rendelkezik a legerősebb citotoxikus hatással,³⁸ valamint humán vastagbél-daganat sejtvonalon a legjelentősebb ráksejtmigrációt gátló hatással.³⁹ További vizsgálatok bizonyítják, hogy az evodiamin (**2**) rákellenes hatást fejt ki a daganatsejt proliferáció gátlásával, apoptózis (programozott sejthalál) indukálásával, a topoizomeráz I enzim gátlásával,⁴⁰ a ráksejtek inváziójának és áttétképzésének csökkentésével az alábbi sejtvonalakon: emlőrák,⁴¹ prosztatarák,⁴² leukémiás T-limfocita sejtek,⁴³ melanóma,⁴⁴ méhnyakrák,⁴⁵ vastagbél⁴⁶ és tüdőrák.⁴⁷

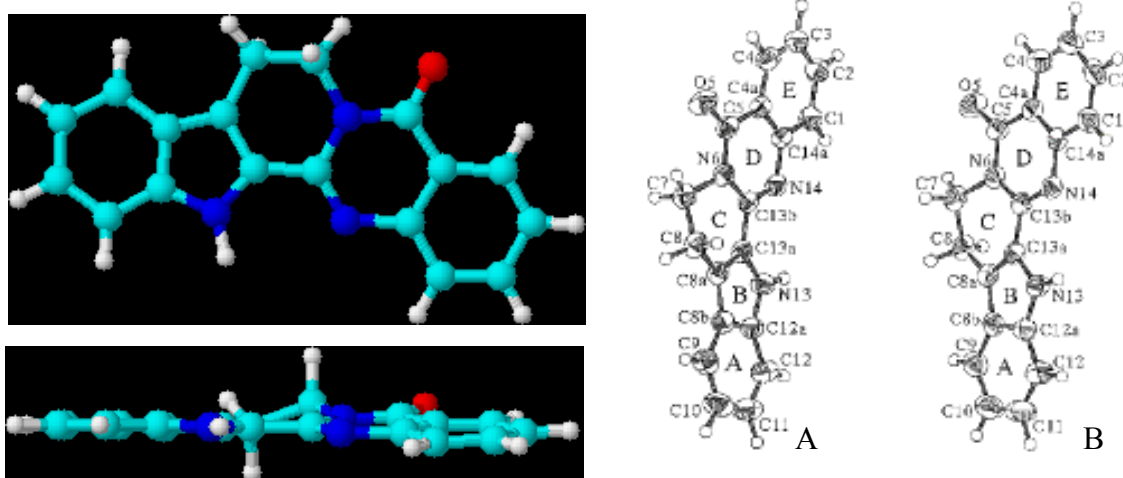
Az evodiamin (**2**) továbbá érzékenyebbé teszi a kemorezisztens emlőrák sejteket az adriamicin kezeléssel szemben, de csupán elhanyagolható mértékű toxicitást mutat egészséges humán perifériás fehérvérsejteken.⁴¹ Rákellenes hatásai közül leginkább proapoptotikus tulajdonságát vizsgálták, és kimutatták, hogy az apoptózis korai stádiumában a végrehajtó kaspáz-3 enzimet aktiválja, a folyamat előrehaladtával viszont a p38 és ERK (extracelluláris szignál-vezérelt kináz) fehérjék aktiválásával facilitálja a programozott sejthalált. Az indol nitrogéneen acilezett származékai között kínai kutatók több ígéretes topoizomeráz-I inhibitorot találtak.⁴⁸ Sajnos jelenleg még nem állnak rendelkezésre publikált klinikai vizsgálati adatok az evodiamin (**2**) kemoterápiás potenciál-

járól és biztonságáról, csupán *in vitro* és állatkísérleti eredményeket ismerünk. Nem lehet figyelmen kívül hagyni, hogy vízben, benzolban, kloroformban oldhatatlan, jól oldódik acetonban, és mérsékelten oldódik dietil-éterben és hígított alkoholban,⁴⁹ amiből következik, hogy megfelelő gyógyszerforma és adagolási séma kidolgozása szükséges a klinikai vizsgálatok megkezdéséhez.

Megjegyzendő, hogy az evodiamin (2) zsírégető, termoregulátor hatása miatt az egyik legnépszerűbb komponense a fogyasztó-, testépítő-, és fitness készítményeknek (ThermoDiamine™ név alatt).

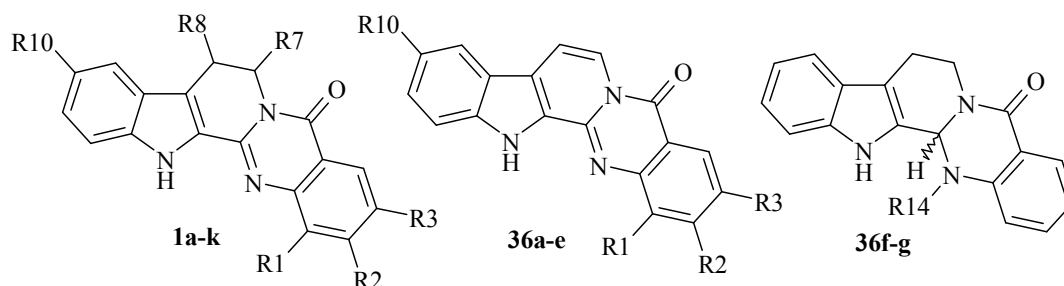
2.6. Rutekarpin (1)

A rutekarpint (8,13-dihidroindolo-[2',3':3,4]pirido[2,1-*b*]kinazolin-5(7*H*)-on) (1) először 1915-ben Asahina és Kashiwaki izolálta az *Evodia rutaecarpa* acetonos kivonataából lúgos kezelés után.⁵⁰ Szerkezetét degradációs módszerrel 1921-ben Asahina és Fujita határozta meg.⁵¹ Később infravörös⁵² és ultraibolya⁵³ spektroszkópiát, tömegspektroszkópiát,⁵⁴ ¹H NMR⁵⁵ és ¹³C NMR²¹ technikát alkalmazva erősítették meg a szerkezetét. A molekula pontos térszerkezetét röntgenkristallográfiás módszerrel Fujii és munkatársai állapították meg, akik közölték, hogy a rutekarpin (1) monoklin kristályrácsban kristályosodik és két téniszomere (A és B) mutatható ki. A molekula A-, és B-, valamint D-, és E-gyűrűi koplánárisak, a C-gyűrű pedig félszék konformációjú, amely képes átfordulni. Így a két-két koplánáris gyűrű között dihedrális szög mérhető, amelynek értéke 6,20° és 6,45° a két téniszomer (A és B) esetén (12. ábra).⁵⁶

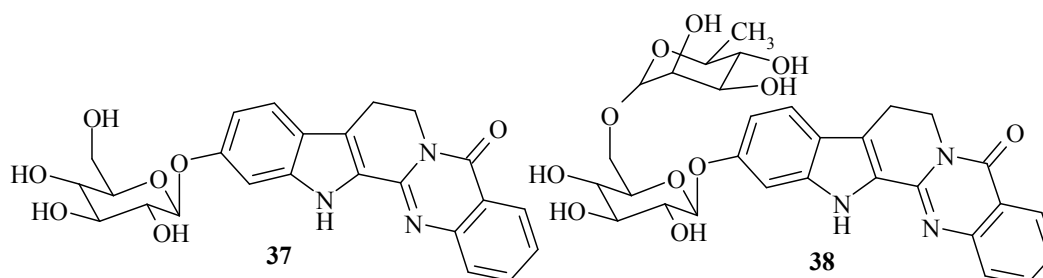


12. ábra: A rutekarpin (1) 3D és röntgenkristallográfiás szerkezete.

A rutekarpin (**1**) a *Rutaceae* család több nemzetségében is előfordul – pl. a *Evodia*, *Hortia*, *Zanthoxylum* nemzetségekben –, illetve bizonyos fajokra a rutekarpin (**1**) dehidro-, dihidro-, hidrox-, metoxi-származékai (**1a-k**, **36a-g**) (13. ábra), illetve glikozidjai: ternatozid C (**37**) és D (**38**) (14. ábra) jellemzőek.⁵⁷

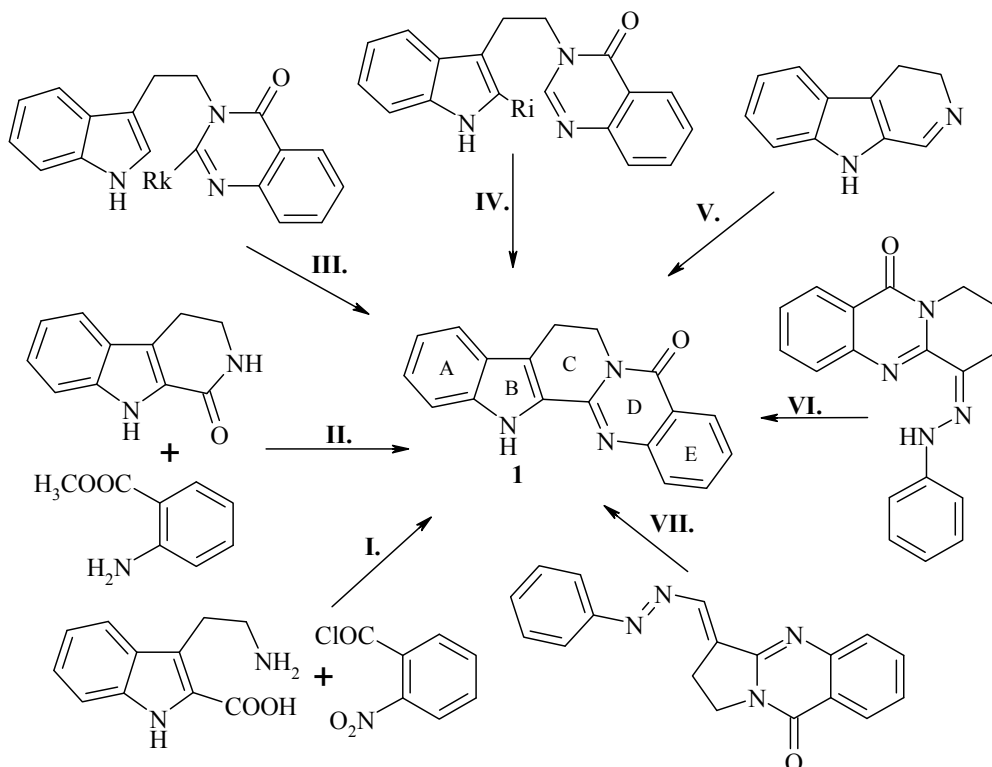


13. ábra: R₁-R₁₀=H: rutekarpin (**1**),
 R₁₀=OCH₃: hortiacin (**1a**), R₂=R₃=OCH₃: euxiloforicin A (**1b**), R₂=R₃=OCH₂O: euxiloforicin C (**1c**),
 R₂=R₃=R₁₀=OCH₃: euxiloforicin D (**1d**), R₁=OCH₃: 1-metoxirutekarpin (**1e**),
 R₂=OCH₃: 2-metoxirutekarpin (**1f**), R₁=OH: 1-hidroxirutekarpin (**1g**),
 R₁=R₂=OH: 1,2-dihidroxirutekarpin (**1h**), R₃=OH: 3-hidroxirutekarpin (**1i**),
 R₇=OH: 7-hidroxirutekarpin (**1j**), R₇=R₈=OH: 7,8-dihidroxirutekarpin (**1k**),
 dehidrorutekarpin (**36**), R₂=R₃=OCH₃: euxiloforicin B (**36a**), R₂=R₃=R₁₀=OCH₃: euxiloforicin E (**36b**),
 R₂=OH, R₃=OCH₃: euxiloforicin F (**36c**), R₁=OCH₃: 1-metoxi-7,8-dehidrorutekarpin (**36d**),
 R₁=OH: 1-hidrox-7,8-dehidrorutekarpin (**36e**),
 R₁₄=H: dihidrorutekarpin (**36f**), R₁₄=CHO: 14-N-formil-dihidrorutekarpin (**36g**).



14. ábra: Ternatozid C (**37**): 11-O-β-D-glukopiranozil-rutekarpin, ternatozid D (**38**): 11-O-α-L-ramnozil-(1-6)-β-D-glukopiranozil-rutekarpin.

A rutekarpin (**1**) szintézisére 1927 óta – amikor Asahina és munkatársai elsőként publikáltak két, mérsékelt termelést (24 %) eredményező szintézisutat – számos megoldás született (15. ábra). Az első kiindulási anyaga 3-(2-aminoetil)indol-2-karbonsav (I), ebben az esetben a C- és a D-gyűrű együttes zárása valósul meg az utolsó lépésben (reagensek: FeSO₄, NH₄OH),⁵⁸ míg a második szintézis esetén – amely ketotetrahidrokarbolinból és antranilsav metilészterből indul ki, foszfortriklorid reagenst alkalmazva – a C gyűrű zárása az utolsó lépés (II).⁵⁹



15. ábra: A rutekarpin (1) szintézisének legjellemzőbb megközelítései.

Több szintetikus megoldás is született a 3-(2-indolil-etil)-kinazolon szubsztituált származékainak alkalmazásával, ezek egy részében a kinazolongyűrű C-2 pozíciójában (III., Rk), más részében az indol gyűrű C-2 pozíciójában (IV., Ri) található aktiváló csoport. A Bergman házaspár 1981-ben trifluorometil-csoportot alkalmazott az Rk pozícióban, és HCl/AcOH, majd KOH/H₂O/EtOH reagensekkel két lépésben nyerték a rutekarpint 90 % feletti termeléssel.⁶⁰ Ezzel a módszerrel az A-gyűrűn szubsztituált származékok előállítása valósítható meg. Waterman klór-szubsztituenst alkalmazott az Rk helyzetben, ám mivel a klór kevésbé jó távozó csoport, ezért a termékben három vegyület elegyét kapta, amelyeknek aránya nagyban függött a reakcióköörülményektől.⁶¹ Mori és munkatársai oxocsoportot vezettek be az Rk helyzetben, majd POCl₃ segítségével jutottak el a rutekarpinhoz (1).⁶² Az indolváz C-2 pozíciójában távozó csoportként Harayama munkacsoportja brómot alkalmazott, ezt a vegyületet aceticétsavval, majd palládiumvegyülettel reagáltatva zárták gyűrűbe.⁶³ Bowman munkacsoportja módosítva ezt a szintézist, (Me₃Sn)₂ felhasználásával, gyökös mechanizmusú reakcióval zárták gyűrűbe a 2-bróm-indolil vegyületet.⁶⁴

A 3,4-dihidro-β-karbolin, illetve hidrogénezett változata felhasználásával Kametani munkacsoportja a D-gyűrűt záró szintéziseket valósított meg (V.).⁶⁵ Egy ma-

gyar kutatók által kifejlesztett szintézis mackinazolinból indul ki, amely 9-fenilhidrazono-9,10,11,12-tetrahidro-4H-pirido[2,1-b]kinazolin-4-on polifoszorsavas Fischer-indol lebontásával magas hozammal vezet a rutekarpinhoz **(1)** (VI).⁶⁶ Szintén magyar kutatók dolgozták ki azt az eljárást, amely dezoxivazicinon Vilsmeier-Haack reakciójával és a keletkező N,N-dimetilaminometilén származék fenilhidrazinnal történő reagáltatásával, majd az azt követő polifoszorsavas indolszintézissel és spontán gyűrűátrendeződési reakcióval három lépésben 40 %-os hozammal szolgáltatja a rutekarpint **(1)** (VII).⁶⁷

A számos szintetikus megközelítés⁶⁸ ellenére a jelenleg rendelkezésre álló módszerek csak korlátozottan alkalmasak szubsztituensek bevezetésére a molekula különböző részein. Sokrétű szubsztituens variációk kialakítása – ami a kiterjedt szerkezet-hatás vizsgálatok elvégzésének előfeltétele lenne, – csak a szubsztituensektől függő szintézismódszerek kombinált alkalmazásával lehetséges. Mindezek mellett indokolt olyan eljárások fejlesztése, amelyekben az aromás szénatomokat heteroatomokkal helyettesíthetjük, ezáltal növelhetjük a vegyületcsalád biohőzáférhetőségét.

A rutekarpin **(1)** farmakológiai hatásait számos *in vivo* és *in vitro* kísérletben vizsgálták, többek között kardiovaszkuláris, antitrombotikus, rákellenes, gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító, hormonháztartást befolyásoló, testsúlycsökkentő, termoregulátor hatását igazolták eddig.⁶⁹ Kiemelendő, hogy a vanilloid receptoron (VR-1) agonistaként kifejtett vazodilatátor hatása miatt potenciálisan új vérnyomáscsökkentő gyógyszernek tekinthető.^{70,71} Gyulladáscsökkentő hatása egyértelműen annak tulajdonítható, hogy az alapmolekula és származékai a máig ismert leghatékonyabb és legszelektívebb COX-2 izoenzimgátlók közé tartoznak.⁷² Megjegyzendő, hogy míg a legtöbb szintetikus COX-2 inhibitor mellékhatásként trombózist okozhat, addig a rutekarpin **(1)** antitrombotikus hatással rendelkezik. Gyulladáscsökkentő hatást fejt ki az evodiaminhoz hasonló mértékben a H1N1 influenzavírus által kiváltott kemokin aktiváció csökkentésével is.³⁶ Több daganatsejtvonalon igazolták a rutekarpin **(1)** citotoxikus hatását,⁷³ leghatékonyabbnak az U251 glioblasztóma sejtvonalon bizonyult, amelynek növekedését $GI_{50}=0,02$ μ M-os koncentrációban gátolta.⁷⁴

Általánosságban elmondható, hogy a rutekarpin **(1)** szubsztituált származékai sok esetben markánsabb és specifikusabb biológiai hatást mutatnak, mint az alapvegyület, így a származékok hatékonyan alkalmazhatók a kinazolinokarbolin vegyületek szer-

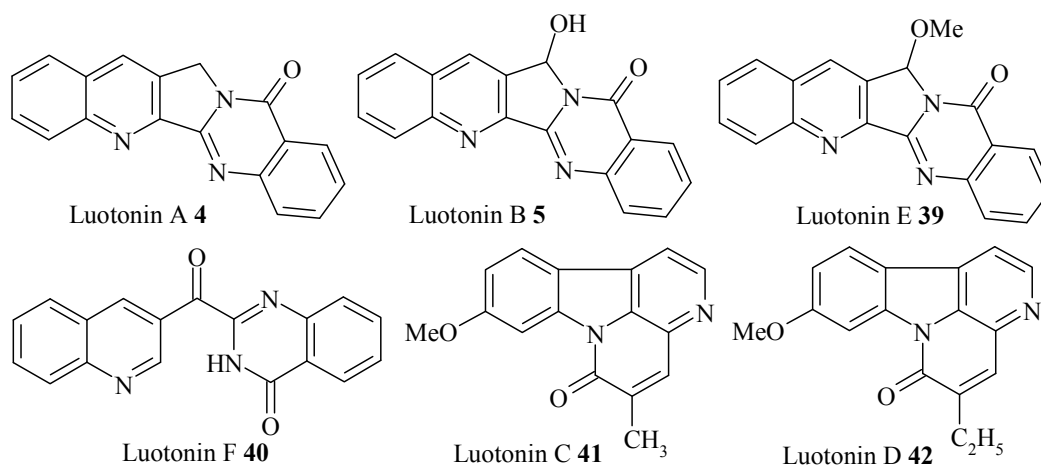
kezet-hatás összefüggéseinek alaposabb feltárásához és hozzájárulhatnak szelektív hatású származékok előállításához.⁵⁷

2.7. Luotoninok

A rutekarpin gyűrűizomer alkaloid-analógja a luotonin A (4), amelyet az ezredforduló táján azonosítottak. Kamptotecin-szerű rákellenes hatása folytán azóta is sokoldalú vizsgálatok tárgya és további fejlesztések vezérmolekulája.

A luotonin alkaloidcsalád első két tagját (A és B) (4 és 5) 1997-ben⁷⁵ Ma munkacsoportja izolálta a királydinnyefélék (*Zygophyllaceae*) családjába tartozó *Peganum nigellastrum* Bunge (kínai nevén „Luo-Tuo-Hao”) növényből, majd 1999-ben⁷⁶ és 2000-ben⁷⁷ újabb két-két luotonin [E és F (39 és 40), majd C és D (41 és 42)] izolálását publikálták (16. ábra).

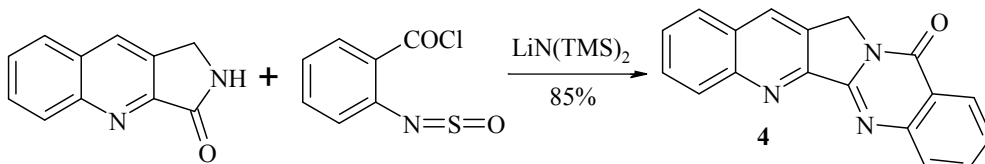
A növény szintén a hagyományos kínai orvoslás részét képezi, eredményesen alkalmazták reumás panaszok, tályogok kezelésére, valamint gyulladáscsökkentőként.⁷⁸ A luotoninok közül három, az A (4), a B (5) és az E (39) pirrolokinazolinokinolin szerkezetű, a C (41) és a D (42) kandin-6-on vázat tartalmaz, míg az F (40) ketocsoporton keresztül kapcsolódó kinolin és kinazolonyűrűkből áll.



16. ábra: A luotonin alkaloidok családja.

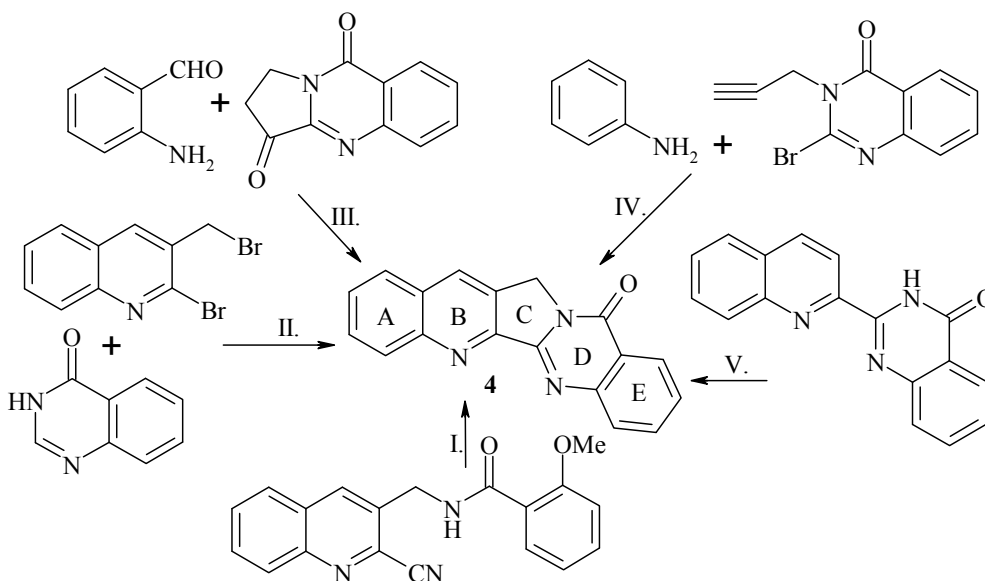
A luotonin A, B és E (4, 5, 39) szerkezete nagymértékű homológiát mutat egyrészt a kamptotecinnel (43), amelyet a *Camptotheca acuminata*-ból izoláltak, és számos daganatellenes gyógyszer hatóanyagának (irinotekán, stb.) vezérmolekulájaként szolgált, másrészt a kinazolinokarbolin alkaloidok szerkezetére is emlékeztet (17. ábra).⁷⁹

A pirrolokinazolinokinolin vázas luotonin A (4) első totálszintézisét Wang és Ganesan publikálta 1998-ban,⁷⁸ akik Kametani iminoketén-amid kondenzációját módosítva, triciklusos laktám származékot 2-szulfínilbenzoilkloriddal reagáltatva állítottak elő luotonin A-t (4). (18. ábra)

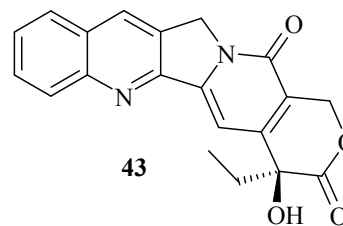


18. ábra: A luotonin A (4) első totálszintézisének kulcslépése Wang és Ganesan szerint.

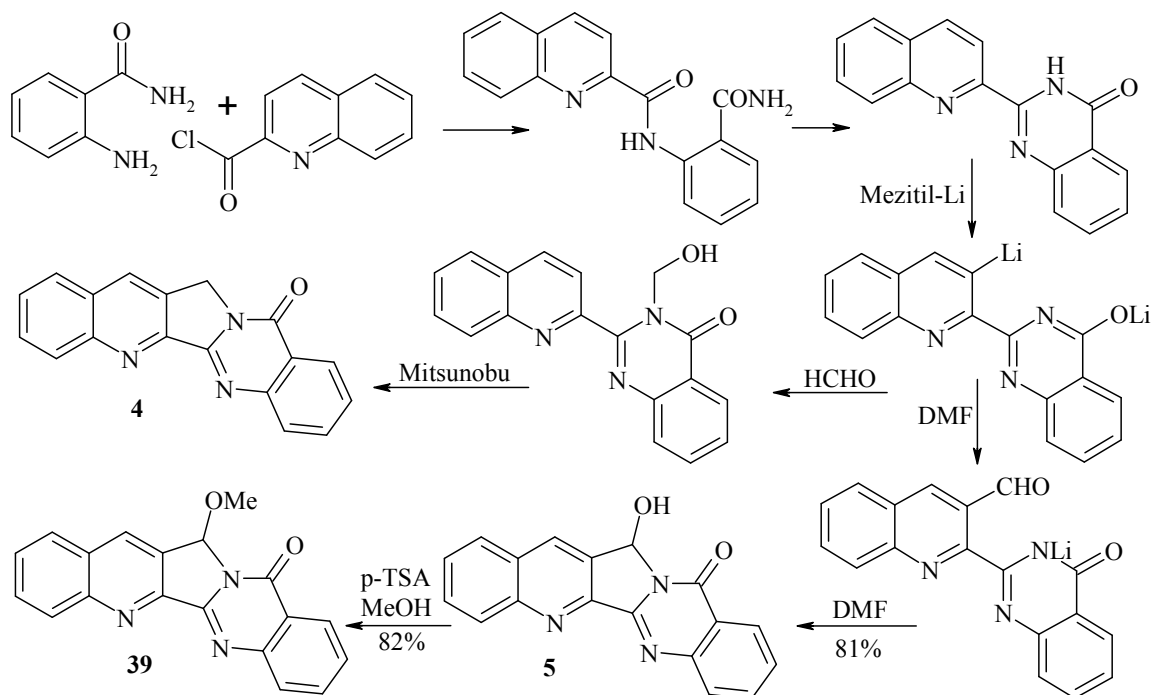
Az első totálszintézist eddig 14 alternatív megoldás követte, amelyeket kulcslépéseik szerint öt kategóriába lehet sorolni. (I.): a C és D gyűrűk szimultán kialakítása intramolekuláris aza-Diels-Alder reakcióval,⁸⁰ (II.): C gyűrű képzése palládiumkatalizált Heck reakcióval,⁸¹ (III.): B gyűrű létrehozása Friedländer kondenzációval,⁸² (IV.): a B és a C gyűrűk szimultán kialakítása Povarov reakcióval⁸³ és (V.): a C gyűrű zárása Mitsunobu reakcióval.⁸⁴ (19. ábra) Közülük kiemelendő Mhaske és kollégáinak munkája, mivel 2-(2-kinolino)-kinazolonon keresztül nemcsak a luotonin A (4), hanem a 7-hidroxi-, (luotonin B, 5) és a 7-metoxiszármazék (luotonin E, 39) szintézisét is megvalósították.⁸⁴ (20. ábra)



19. ábra: Jellemző megoldások a luotonin A (4) eddig publikált szintézisei közül.



17. ábra: Kamptotecin (43).



20. ábra: Mhaske és mtsi luotonin A, B és E (4, 5, 39) szintézise.

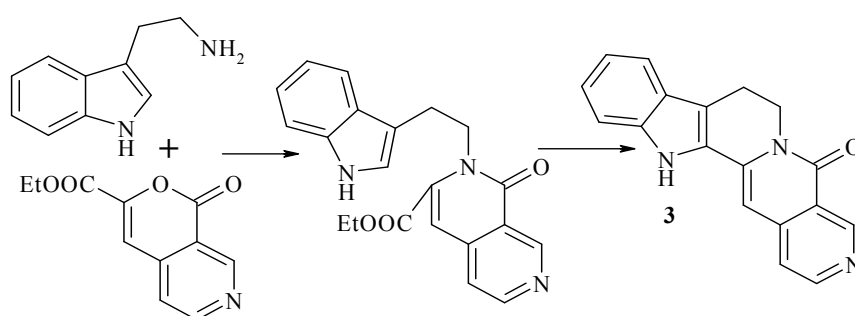
Előállították a luotonin A E-gyűrűn szubsztituált (-OH, -OMe, és halogén,⁸⁵ -NO₂, -NH₂, -CH₃⁸⁶), A-gyűrűn halogénezett⁸⁷, tercier aminocsoportot tartalmazó oldallánccal szubsztituált,⁸⁸ és a B-gyűrűn halogénezett, illetve változatos oldallánccal szubsztituált származékait, valamint az E-gyűrűben telített analógokat is.^{68,89}

A luotonin A-ról (4), B-ről (5), E-ről (39) és számos szintetikus származékról is kimutatták, hogy néhány μM -os IC₅₀ értékkel gátolják számos daganatos sejtvonalon a topoizomeráz I. és II. izoenzimeket, amelyek a DNS duplikációban játszanak fontos szerepet, tehát a kamptotecinhez (43) hasonló módon fejtik ki citotoxikus hatásukat.⁹⁰ Leukémia P-388 sejtvonalon a luotonin A (4) IC₅₀ értéke 1,8 μM Ma és mtsi szerint.^{90b}

2.8. Nauklefin (3)

A rutekarpin (1) másik természetes gyűrűizomer alkaloid-analókjára Bergman már 1983-as összefoglalójában felhívta a figyelmet.⁹¹ A rutekarpin (1) ugyanis csupán egy N-atom helyzetében különbözik az antileukémiás hatású nauklefin (3) alkaloidtól, ezért ismerve a nauklefin antineoplasztikus hatását, joggal feltételezte a rutekarpin-származékok várható hasonló tulajdonságait.

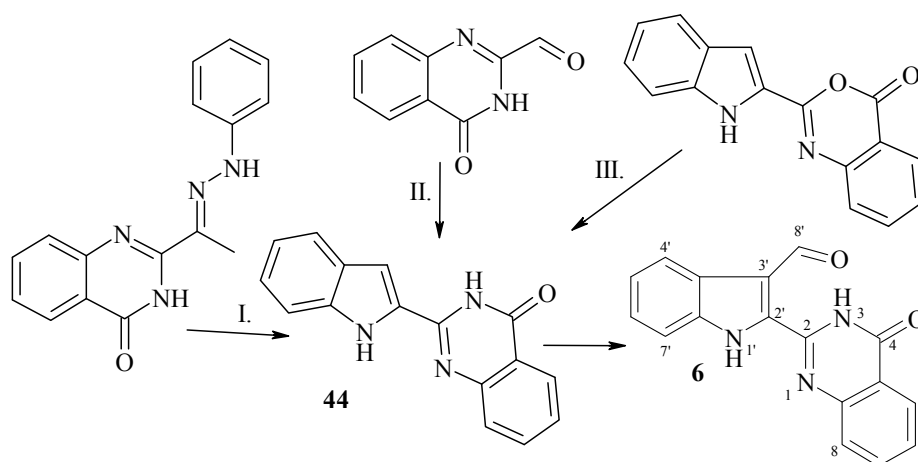
Az afrikai barack (*Nauclea latifolia*) gyökerének hántolt kérgéből izolálták 1975-ben a nauklefint (**3**),⁹² amely indolokinolizidin-vázis alkaloid. Később további *Nauclea* fajokból, illetve a *Sarcocephalus latifolius*ból is izolálták.⁹³ Első totálszintézisét az izolálás publikálása után egy évvel Kametani munkacsoportja közölte, amelyben 3-etoxikarbonil-1-oxopirano[4,3-*c*]piridin és triptamin savas kondenzációjával állították elő a nauklefint (21. ábra).⁹⁴ Ezt a szintézist közel tucatnyi alternatív megoldás követte, köztük regioiszelektív, regiospecifikus szintézisek, valamint szubsztituált és dihidroszármazékok előállítása.⁹⁵ Hatásáról nem állnak rendelkezésre kiterjedt adatok, csupán leukémia-ellenes hatását említi a szakirodalom.⁹⁶



21. ábra: A nauklefint (**3**) első totálszintézise Kametani szerint.

2.9. Bouchardatin (6)

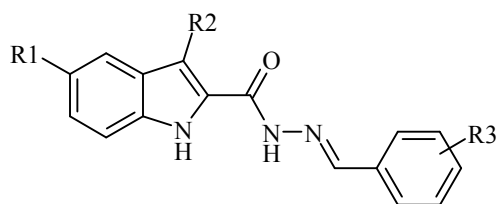
2003-ban az Ausztráliában őshonos *Bouchardatia neurococca* nevű növény föld feletti részeiből izolálták a bouchardatint (**6**), amely 3'-indolil helyzetben formil funkciót hordozó indolilkinazon-vázis vegyület.⁹⁷ Szintézisére az irodalomban 2008-ig nem közöltek megoldást, ezt 2008-ban mi publikáltuk elsőként.⁹⁸ Farmakológiai hatását elsőként szintén a mi kutatócsoportunk vizsgálta HeLa sejteken. A bouchardatin (**6**) alapvázát, a 2-(1H-indol-2-yl)-3H-kinazolin-4-ont (**44**) már több kutatócsoport is előállította, és farmakológiai hatását is vizsgálták. (22. ábra) Elsőként 1994-ben Hermez és kollégái szintetizálták az általunk is követett módszerrel, 2-(1-fenilhidrazonoetil)-4(3H)-kinazolin-4-on polifoszforsavas lebontásával (I).⁹⁹ Kraus és Guo mikrohullámú reaktorban Wittig-reakcióban 4-oxo-3,4-dihidro-kinazolin-2-karbaldehidet (2-aminobenzil)-trifenilfoszfónium bromiddal reagáltatott (II).¹⁰⁰ Lee munkacsoportja 2-(1H-indol-2-yl)-4H-3,1-benzoxazolin-4-ont reagáltatott ammóniával etanolos oldatban (III). Az indolilkinazon (**44**) COX-1 gátló $IC_{50}=78,3 \mu M$, COX-2 gátló $IC_{50}=7,3 \mu M$, valamint citotoxikus hatású humán leukémia sejtvonalon $IC_{50}=9,3 \mu M$ koncentrációban.¹⁰¹



22. ábra: A 2-(1H-indol-2-il)-3H-kinazolin-4-on (44) szintézise, és a bouchardatin (6) származtatása.

2.10. Kaszpáz-aktiváló szintetikus hidrazidszarmazékok

Zhang és munkatársai 2004-ben publikálták, hogy az általuk szintetizált indol-2-karbonsav benzilidén-hidrazidok (23. ábra) T47D emlőrák sejtvonalon apoptózist indukáltak a kaszpáz enzimek aktiválása által. Az általuk vizsgált leghatékonyabb vegyület, az 5-klór-3-fenil-indol-2-karbonsav (4-nitrobenzilidén)-hidrazid $EC_{50}=0,1 \mu\text{M}$ koncentrációban aktiválta a kaszpáz enzimet.¹⁰²



23. ábra: Szubsztituált indol-2-karbonsav benzilidén hidrazidok általános szerkezete

2.11. Az apoptózis vizsgálatának főbb irodalmi módszerei

Az apoptózis detektálására, mérésére több módszert is kidolgoztak, jelen dolgozatban a teljesség igénye nélkül csak a legelterjedtebbekre térek ki. Először az apoptózist a sejtek morfológiai elváltozásaival jellemezték, amelyek fénymikroszkópban is biztonságosan felismerhetők, amelynek jelei: a plazmamembrán mikroszörei eltűnnek, membránhabosodás, vezikulavedlés, citoplazma-, és sejtmagkondenzáció, kromatinszegregáció, majd apoptotikus sejtekre való szétesés. Az apoptózis kvantitatív jellemzésére öt, áramlási citométeres módszer terjedt el a szakirodalomban.¹⁰³

1. *A kaszpázaktiválódás detektálása.* A sejtekhez (L-Asp)₂-rodamin-110 szubsztrátot és propidium-jodidot adunk. A szubsztrát minden kaszpáz- és kaszpázszerű proteáz által hasítódik, a propidium-jodid a membránkárosodott sejtek jelzésére szolgál. Az áramlási citométer szelektíven képes mérni a maradék szubsztrát mennyiségét, valamint a propidium-jodidot különböző hullámhosszakon, ezáltal alpopulációk kaszpázaktivitása is meghatározható.¹⁰⁴

2. *A sejtterfogat csökkenésének mérése.* Az áramlási citométeren az előre fény-szórás (FSC) segítségével mérhetjük a térfogatváltozást, mivel a fény-szórás mértéke (kis szórásszögben: $\sim 2^\circ$) és a sejtátmérő (6-12 μm -es tartományban) lineáris összefüggést mutat. A módszer hátránya, hogy nagy sejtátmérő esetén nem lineáris az összefüggés.¹⁰⁵

3. *A foszfolipid-aszimmetria felbomlása.* Az apoptózis folyamán a sejtmembrán külső rétegében megjelenik a foszfatidilszerin, amely natív sejtekben csak a membrán belső rétegében található meg. A sejt felszínen fluoreszcens FITC-annexin-V jelöléssel detektálható a foszfatidilszerin megjelenése, amely a membránaszimmetria felbomlására utal. A sérült membránú sejteket egy második festék (pl. LDS-751) hozzáadásával mérhetjük.¹⁰⁶

4. *A mitokondrium-membrán depolarizációjának mérése.* Apoptózis során a citokróm-c, a kaszpázaktiváció fontos eleme a mitokondriumból szabadul ki, ami csak a membrán áteresztőképességének megváltozásával valósulhat meg. A permeabilitás növekedését a membránpotenciál változása kíséri, ez mérhető fluoreszcens festés, illetve JC-1 festés után.¹⁰⁷

5. *A DNS fragmentációjának mérése.* Apoptózis során a sejt DNS-állománya fragmentálódik, ami extrakciós puffer alkalmazásával kivonható a sejtekből. Az etanolban fixált sejteket centrifugálás után extrakciós pufferrel és RNáz-A-val kezeljük, és propidium-jodiddal festjük. A citométer megfelelő beállításával kiszűrhetők egyrészt a sejtörmelékből, másrészt az összetapadt sejtekből származó jelek.¹⁰⁸

3. Célkitűzések

A heterociklusos kémia területén a *Gyógyszerészi Kémiai Intézetben* felhalmozott tapasztalatokra és eredményekre támaszkodva a rutekarpin-típusú alkaloidok totál-szintézis intermediereinek kémiai reaktivitás vizsgálatait terveztük meg, ennek során a rokon gyűrűrendszerek, izoszter és bioizoszter származékok előállítását is terveinkbe illesztettük. Munkánk során új reakcióutakat terveztünk eredeti, irodalmilag új gyűrűrendszerek kiépítésére, amelyek segítségével a sokrétű biológiai hatással rendelkező rutekarpinnal (1), evodiaminnal (2), luotonin A-val (4) és nauklefínnel (3) analóg alapstruktúrák szelektívebb, hatékonyabb heterociklusos változatait, jobb vízoldékonysággal rendelkező származékait sikerült kifejleszteni, amelyek magukban hordozzák az evodiaminra (2) jellemző szelektív daganatellenes farmakológiai jellemzőket. A természetes alkaloidok ezen csoportjára olyan alternatív szintézisutakat szándékoztunk feldeírítani, amelyek az eddiginél gazdaságosabb, könnyen és olcsón hozzáférhető alapanyagokból kiinduló, illetve új szubsztitúciós lehetőségeket biztosító előállítási módszert tesznek elérhetővé.

A szintetikus munkánk eredményeként előállított új struktúrák figyelemreméltó fizikokémiai tulajdonságainak feltérképezését és jellemzését is el kívántuk végezni.

Célunk volt továbbá, hogy munkánkat farmakológiai vizsgálatokkal egészítsük ki, így ellenőrizve az előállított vegyületek tumorgátló és apoptózist indukáló hatását. Farmakológiai vizsgálatként célul tűztük ki a HeLa sejtek életképességének változására, valamint indukált apoptózis mérésére, illetve kaszpáz-3 enzimaktivitás változásának követésére irányuló mérések elvégzését.

4. Anyagok és módszerek

4.1. Vizsgált vegyületek, felhasznált reagensek

A szintézisek során felhasznált alapanyagok és reagensek a Sigma-Aldrich (Steinheim, Németország) (2-hidrazino-piridin, hidrazinhidrát, 2-nitrobenzolszulfonsav, 4-benzilpiperidin, 2-aminobenzolszulfonamid, 2,3-dimetoxibenzaldehyd, 4-amino-1-benzilpiperidin, indol-2-karbonsav, *N,N*-dimetilformamid-dimetilacetál, piridin-tribromid, anilin-2-szulfonsav, foszforoxi-triklorid) és Merck (Whitehouse Station, NJ, USA) (piperidin, formamidin-acetát, 3,4-dihidroxibenzaldehyd, 3,4-dimetoxianilin, 3,4-dimetoxibenzaldehyd, 3,4,5-trimetoxibenzaldehyd, 4-trifluorometil-benzaldehyd, antranilsav, 4-aminobenzotrifluorid, sósav etanolban oldva, indol-3-karbaldehyd) cégektől származnak. Az oldószereket a Molar Chemicals és a Merck cégek szállították.

Az NMR-spektroszkópiához az egyes minták >99,8 atom % izotóptisztaságú D_2O , >99,5 atom %-ban deuterált $DMSO-d_6$, >99,5 % tisztaságú $CDCl_3$ oldószerekkel készültek (Aldrich és Merck termékek).

4.2. A szintetizált termékek azonosításához használt szerkezetvizsgáló módszerek

A szerves szintézisek során a reakciók előrehaladtát megfelelő időközönként, a reakcióelegyből közvetlenül vett minták vékonyréteg kromatográfiás (VRK) vizsgálatával követtük. Szilikagél lapokon (Merck) benzol:metanol 4:1 arányú elegyét használtuk futtatóreagensnek, előhívószernak Dragendorff-reagenst és ninhidrint alkalmaztunk. Az intermedierek és a végtermékek olvadáspontját Stuart Scientific SMP készülékkel határoztuk meg; az UV-spektrumokat UNICAM SP-800 és Jasco V-550 spektrofotométerrel vettük fel. Az IR spektrumokat PYE UNICAM SP-1100 IR-spektrofotométerrel vettük fel KBr pasztillából.

A vegyületek NMR-spektrumait Varian Unity Inova 400, 500 és 600 MHz (Palo Alto, CA) készülékeken mértük meg $DMSO-d_6$ -ban, D_2O -ban, egyes esetekben $CDCl_3$ -ban. Ahol szükséges volt, ott 1H spektrum mellett ^{13}C spektrumot is detektáltunk, illetve egyes esetekben 1D NOESY és kétdimenziós homo- és heteronukleáris technikákat is alkalmaztunk (2D COSY, HSQC és HMBC). A mérési eredmények kiértékeléséhez Varian VnmrJ és Mestre-C 4.8.6.0 (Mestrelab Research, Santiago de Compostela, Spanyolország) szoftvereket használtunk.

Az ^1H NMR-pH titrálásokat egy mintacsőben végeztük el 2 mM-os koncentrációban 25 °C-on, 0,15 M ionerősség (NaCl) mellett $\text{H}_2\text{O}:\text{D}_2\text{O}$ 9:1 oldatban. Az *in situ* pH érték követését trimetilamin, TRIS, imidazol, ecetsav, klórecetsav és diklórecetsav ($c=1 \text{ mmol/dm}^3$) alkalmazásával biztosítottuk.¹⁰⁹

A tömegspektrumokat Agilent 6410B tripla kvadrupól készüléssel határoztuk meg, elektronspray ionizációt (ESI) alkalmazva, az eredményeket Masshunter B.01.03 szoftverrel értékeltük. Elemanalizist (C, H, N) a Chinoin Gyógyszergyár Perkin Elmer 2400 CHN analizátorával végeztünk; a számolt értékektől az eltérés a következő szórás értékeken belül esett: C: $\pm 0,30$; H: $\pm 0,21$; N: $\pm 0,26\%$.

4.3 Farmakológiai vizsgálatok módszerei, anyagai és készülékei

4.3.1. HeLa méhnyakrák sejtek életképességének meghatározása proapoptotikus hatás vizsgálata céljából¹¹⁰

96 lyukú lemezen, lyukanként 5000 HeLa sejtet kezeltünk a médium (99 %) – DMSO (1 %) elegyben oldott anyagainkkal 48 órán keresztül. Az inkubációs idő végén tetrazólium sóval (XTT) kezeltük a sejteket,¹¹¹ ELISA kiolvasó készülék segítségével meghatároztuk a túlélő sejtek számát, amit összehasonlítva az üres (megfelelő hígítású DMSO-val kezelt) kísérlettel, következtetni tudtunk a sejtek osztódási képességének változására.

A kísérleti protokoll:

1. Oldatok:

- Médium: DMEM + 10 % FBS + 2 mmol/dm^3 L-glutamin + gentamicin.
- XTT: 0,9 mg/ml, frissen oldva a médiumban (enyhe melegítéssel).
- PMS (fenazin metosulfát): 3 mmol/dm^3 törzsoldat vízben oldva, tárolás -20 °C-on.
- Vegyületek: $c= 10^{-2}$, 10^{-3} , 10^{-4} mol/dm^3 , DMSO-ban oldva, tárolás -20 °C-on.

2. *Kezelés:* 5000 HeLa sejt/lyuk, átlátszó, 96-lyukú lemezen. A sejtszám-abszorbancia összefüggés linearitásának megállapításához ötpontos kalibrációt vettünk fel 10000-625 sejt tartományban, felező hígítással. Kezelés a sejtek lemezre helyezését követő napon az adott vegyület 10^{-4} , 10^{-5} illetve 10^{-6} mol/dm^3 koncentrációjával 48 órán keresztül. A vegyületek törzsoldatait felhasználás előtt médiummal százszoros térfogatra hígítottuk, majd az így kapott oldattal kezeltük a sejteket 200 μL térfogatban.

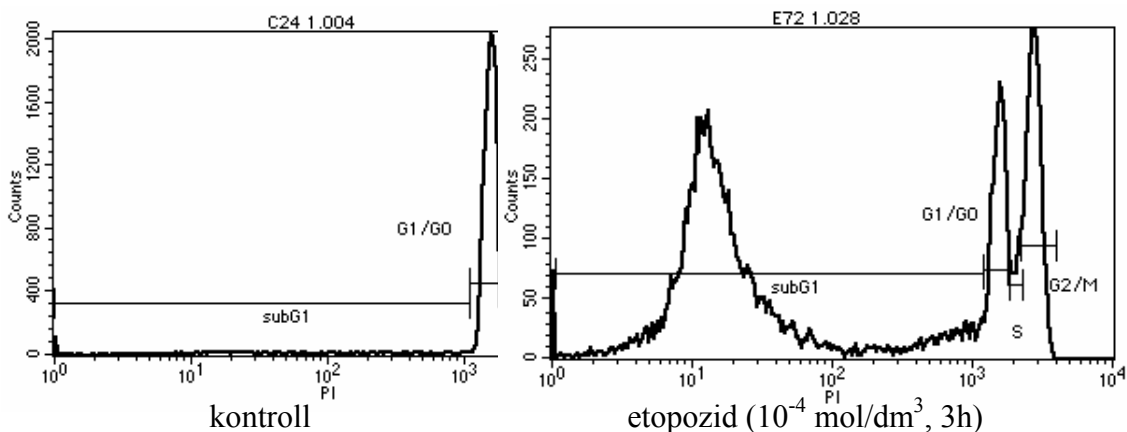
3. *Feldolgozás, mérés:* A sejtek életképességét a kezelési idő eltelte után XTT redukciós módszerrel határoztuk meg. A sejteken lévő folyadékot 100 μL friss médiumra cseréltük, majd 50 μL XTT oldatot adtunk hozzá (0,9 mg/ml XTT médiumban oldva + PMS ötvenszeres hígításban). Mérés ELISA kiolvasó készüléken 450 nm-en, háttérmérés: 620 nm-en, félóránként.

4.3.2. A nukleoszomális DNS-fragmentáció detektálása áramlási citométerrel

Az áramlási citométeres vizsgálat során lehetőségünk van meghatározni a fragmentálódott DNS-t tartalmazó sejtek arányát mintánkban. Mivel a DNS-fragmentáció az apoptózissal elpusztult sejtekre jellemző csupán, a sejtenyészetben meghatározhatjuk a kezelés során indukált programozott sejthalál mértékét. Pozitív kontrollként evodiamin (**2**) és rutekarpin (**1**) mellett etopozidot (**18**) is használtunk.

A kezelési protokoll:

1. *Oldatok:* a.) Médium: DMEM + 10 % FBS + 2 mmol/dm³ L-glutamin + gentamicin.
b.) Vegyületek: 10⁻², 10⁻³, 10⁻⁴ mol/dm³ koncentrációban DMSO-ban oldva, tárolás -20°C-on.
2. *Kezelés:* 100.000 HeLa sejt/minta, kezelés az adott vegyület 10⁻⁴, 10⁻⁵ illetve 10⁻⁶ mol/dm³ koncentrációjával 72 órán keresztül.
3. *Alkoholos fixálás:* 2 \times 10⁵ sejtet fixálunk 1 ml -20°C-os 70 %-os etanolban, majd 30 perc állás szobahőmérsékleten.
4. *Festés:* A sejteket centrifugáljuk, az üledékre 1 ml extrakciós puffert öntünk



24. ábra: Az áramlási citométer által szolgáltatott görbe. G2/M: kétszeres kromatinú sejtek, G1/G0: egyszeres kromatinú sejtek, subG1: apoptotikus sejtek.

(200 mmol/dm³ Na₂HPO₄, pH 7,8-ra állítva 200 mmol/dm³ citromsavval + 0,1 mg/ml RNáz A). Szobahőmérsékleten 15 perc állás után 10 µg propidium-jodidot adunk hozzá, majd 15 perc állás.

5. *Mérés:* Áramlási citométerrel, az FL2 fluoreszcencia-csatorna adatait regisztrálva (logaritmikus és lineáris skálán is). A jelkaput egyrészt a sejtnagyság (FSC) – FL2 log skálájú diagramon (törmelékizálás), másrészt a lineáris jelterület – jelszélesség diagramon (összetapadt sejtek kizárása) állítottuk fel (24. ábra).

4.3.3. Kaszpáz-3 enzimaktivitás mérése

Izolált prokaspáz-3 enzimet kezeltünk a vegyületeink 10⁻⁶ mol/dm³ koncentrációjú oldatával 24 órán keresztül, majd mesterséges kaszpáz-3 szubsztrátot, Ac-Asp-Glu-Val-Asp-7-amido-4-metilkumarint (Ac-DEVD-AMC) adtunk a rendszerhez. A szubsztrátból az aktiválódott kaszpáz-3 enzim mennyiségével arányos mennyiségű fluoreszcens 7-amido-4-metilkumarin (AMC) szabadult fel, amit fluoreszcencia spektroszkópiával detektáltunk. A mérés egyéb körülményeit a hivatkozott szakirodalom szerint állítottuk be.¹¹²

4.4. Anyagok és készülékek

HeLa sejttenyészet: ECACC 93021013. Az Invitrogen cégtől származnak az alábbi anyagok: DMEM (high glucose), FBS, L-glutamin, XTT. A gentamicin a Sandoz, az etopozid az Ebewe Pharma készítménye, a 96-lyukú lemezt a BD Biosciences-től vásároltuk. A farmakológiai mérésekhez pozitív kontrollként felhasznált növényi eredetű, nagy tisztaságú evodiamin (**2**) a Henan Yuanhua Biotechnology Co., Ltd. (Kína) nagylelkű ajándéka. A kaszpáz aktivitás mérésekhez használt kaszpáz-3 fluoreszcens szubsztrátokat a Biokasztel Kft-től vásároltuk. A PMS-t, az RNS-áz A-t, a propidiumjodidot és az AMC-t a Sigma-Aldrich szállította. A DMSO, az etanol, a Na₂HPO₄ és a citromsav a Molar Chemicals cégtől származnak.

A Fluoroskan Ascent (fluoreszcens lemez leolvasó) és a Multiskan Ascent (ELISA olvasó) a Thermo Scientific készüléke, míg a FACS Calibur (áramlási citométer) a BD Biosciences gyártmánya.

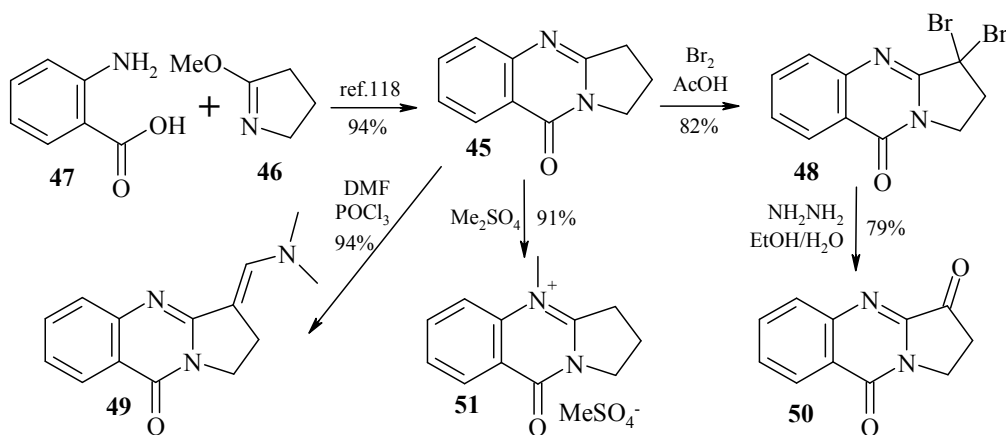
5. Eredmények és megbeszélés

A rutekarpin- és a luotonin-típusú alkaloidok retroszintetikus analízise során olyan triciklusos szintonokat kaptunk, amelyek aktív metilénsoport reaktivitását felhasználva gazdaságos és eredeti úton juthatunk a pentaciklusos gyűrűrendszerekhez. Kísérleti munkám első részében ezen triciklusos vegyületek előállítási metodikáinak a kidolgozása és a reaktivitásuk vizsgálata során szerzett tapasztalatokat ismertetem a felhasznált irodalmi előzmények bemutatása mellett. A második és harmadik alfejezetben ezen triciklusos vegyületek aldehidkondenzált, illetve hidrazon származékainak előállítását mutatom be. A negyedik alfejezet tartalmazza a természetes növényi pentaciklusos alkaloidokból bioizoszter helyettesítésekkel levezethető heteroaromás pentaciklusok előállításának utolsó, gyűrűzáró lépéseit, majd ismertetem az indolilkinazonon vázas bouchardatin (6) totálszintézisét, illetve a bouchardatinon keresztül elérhető pentaciklusok előállítását. A hetedik alfejezetben néhány pentaciklus szubsztitúciós reakcióját ismertetem. Ezután néhány előállított vegyületünk figyelemre méltó fizikokémiai tulajdonságát (CH-savas jelleg, sav-bázis tulajdonságok, konformációs analízis, oldószerfüggő Z/E izoméria) mutatom be a nyolcadik alfejezetben. A kilencedik alfejezetben tárgyalom az *in vitro* farmakológiai vizsgálatokban tesztelt vegyületeink által mutatott hatásokat, a kapott eredmények értelmezését.

5.1. Alkaloid-analógok rész-struktúráit alkotó triciklusok szintézise és reakciói

A dezoxivazicinont (45) Kametani és mtsi módszere alapján¹¹³ jó termeléssel 2-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (46) és antranilsav (47) ciklokondenzációjával állítottuk elő. A vegyület 3-C pozícióban aktív metilén reaktivitást mutat, amit több szubsztituált származék képzésére is fel tudunk használni. A 3,3-dibróm származékot (48)¹¹⁴ közvetlen brómozással nyertük ecetsavas közegben két egyenértéknyi elemi bróm hozzáadásával 60 °C-on, Na-acetát puffereléssel, 82 %-os termeléssel. 3-dimetilaminometilén származékot (49)¹¹⁵ kaptunk 94 %-os kihozattal Vilsmeier-Haack formilezéssel DMF-es közegben két egyenérték POC_l₃ alkalmazásával 60 °C-on 3 óra alatt. A 3-oxo származékot (50) a 3,3-dibrómvegyületből 25 %-os hidrazinhidrát (NH₂NH₂·H₂O) reagenssel állítottuk elő 60°C-on vizes-alkoholos oldatban, 2 óra alatt 79 %-os hatásfokkal. Ez az eljárás hatékonyabbnak mutatkozott a szakirodalomban található, SeO₂-ot alkalmazó eljárásnál, amely csupán 42 %-os termeléssel valósítható meg.¹¹⁶ Dimetilszulfát segítsé-

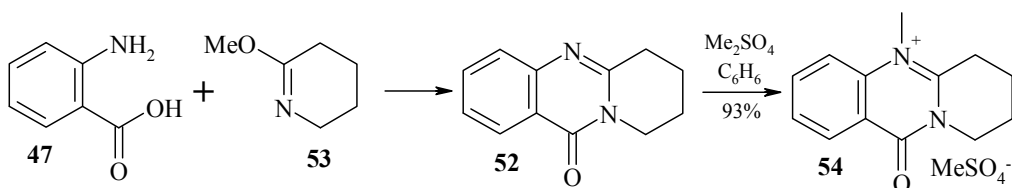
gével állítottuk elő a kvaterner nitrogént tartalmazó metilszármazék metosulfát sóját (**51**) toluolos közegben 60 °C-on, 3 óra alatt 91 %-os hozammal (25. ábra).



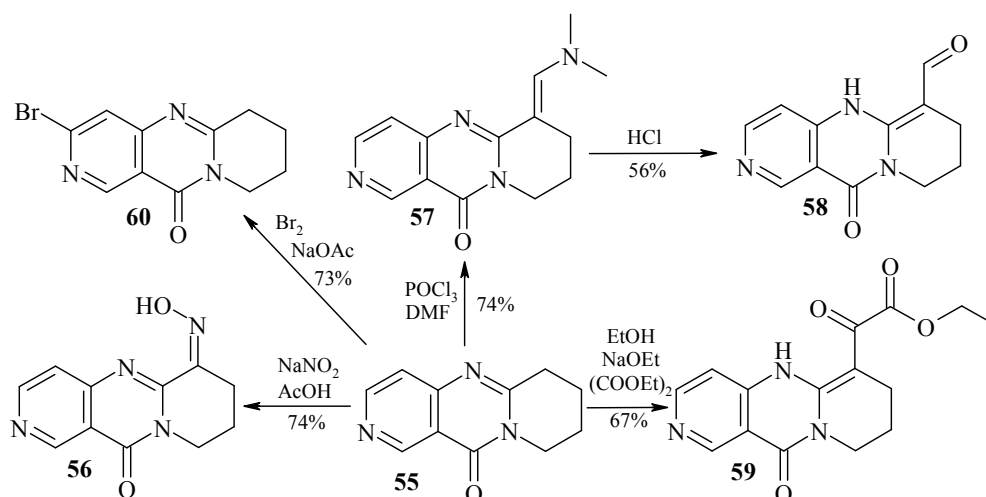
25. ábra: A deoxivazicinon (**45**) előállítása és reakciói.

A deoxivazicinon (**45**) telített pirrolidingyűrűjét hattagú piperidingyűrűre cserélve mackinazolinont (**52**) kapunk, amelynek szintézisét és aktív metilénsoport reakcióit megtalálhatjuk az irodalomban.^{64,66,117} Mackinazolinont 2-metoxi-3,4,5,6-tetrahidropiridin (**53**) antranilsavas (**47**) kondenzációjával készítettünk. Az 5-N-metilmackinazolinon metosulfát sója (**54**) új vegyületnek tekinthető, amelynek előállítása a deoxivazicinon metilezésével megegyező körülmények között, benzolos oldatban történt 93 %-os termeléssel (26. ábra).

A mackinazolinon (**52**) benzolgyűrűjét piridinnel helyettesítve aza-származékokhoz jutunk, amelyek közül a 6,7,8,9-tetrahidro-11*H*-dipirido[1,2-*a*;4,3-*d*]pirimidin-11-ont (2-azamackinazolinon) (**55**) állítottuk elő Hermez és munkatársai nyomán 2-aminopiridin és 4-oxo-piperidin-3-karbonsav metilészter polifoszforsavas kondenzációjával.¹¹⁸ Ennek a triciklusnak is számos, a 6-CH₂ metilénsoport megnövekedett reaktivitásából adódó reakcióját végeztük el. A 6-oxim-származék (**56**) képzése NaNO₂-tel jégecetes közegben 8 °C-on, 12 óra alatt történt 74 %-os termeléssel (27. ábra). A Vilsmeier-Haack formilezés két egyenérték POCl₃ felhasználásával DMF oldószerben 60 °C-on 3 óra alatt eredményezte a 6-dimetilaminometilén származékot (**57**)



26. ábra: Mackinazolinon (**52**) irodalmi szintézise és 5-N-metilezése.

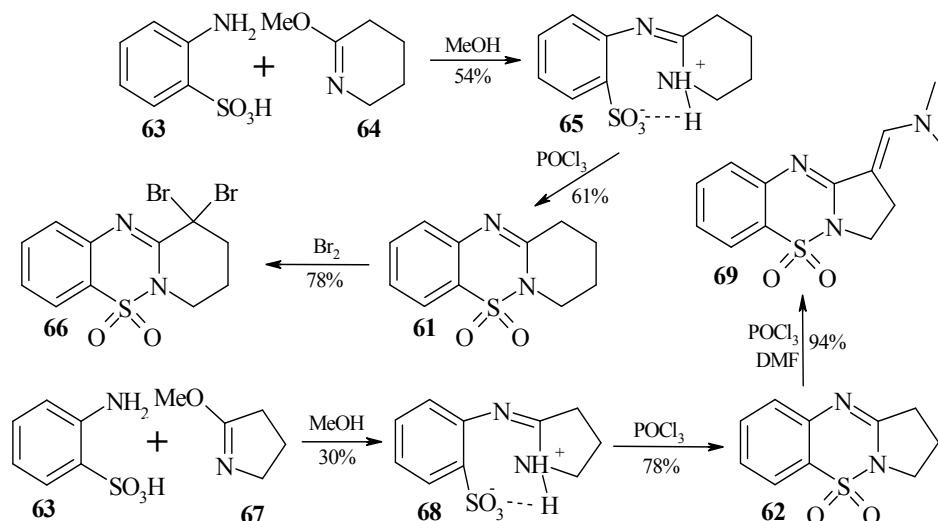


27. ábra: 2-azamackinazolin (55) szubsztitúciós reakciói.

74 %-os termeléssel, amelyet 6-formilszármazékká (**58**) alakítottunk az anyag 0,5 mol/dm³ sósavas szuszpenziójának 5 órás keverésével szobahőmérsékleten 56 %-os termeléssel. DMSO-*d*₆-ban az enamín-formil tautomert tudtuk fő komponensként azonosítani a ¹H NMR spektrum alapján. A 2-azamackinazolin (**55**) etanolos közegben Na-etoxiddal és dietil-oxaláttal végzett acilezésével 80 °C-on 4 óra alatt nyertük az etil 6-(1'oxo-acetát)-6,7,8,9-tetrahidro-11*H*-dipirido[1,2-*a*;4,3-*d*]pirimidin-11-on (**59**) nátriumsóját. A sót acetátpufferben (pH=4) feloldottuk, a kicsapódott bázist EtOH-ban át-kristályosítva 67 %-os termeléssel kaptuk a 6-acilezett származékot (**59**). A 2-azamackinazolin (**55**) egy ekvivalens elemi brómmal jégecetes közegben, nátriumacetát jelenlétében végzett brómozásakor várakozásainkkal ellentétben nem 6-bróm-, hanem 3-bróm-származékot (**60**) kaptunk 73 %-os termeléssel (27. ábra).

Előállítottuk a dezoxivazicidon (**45**) és a mackinazolinon (**52**) amid–szulfonamid bioizoszter helyettesítéssel levezethető származékait, a 2,3-polimetilén-1,2,4-benzotiazin S,S-dioxidokat (**61**, **62**), amelyek gyakorlatilag új triciklusos gyűrűrendszereknek tekinthetők, mivel az egyetlen fellelhető forrásban, egy Sandoz-szabadalomban¹¹⁹ sem közlik részletes analitikai jellemzésüket, csupán elméletben terjesztik ki ezekre a triciklusos vegyületekre a rokon gyűrűrendszereken megvalósított reakciókat.

Ortanilsav (**63**) metanolos oldatához lassan adagolva a 2-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-piridint (**64**), majd az elegyet 96 órán át sötétben szobahőmérsékleten kevertve, 54 %-os termeléssel kikristályosodott az oldatból a 2-(piperidin-2-ilidénamino)benzol-1-szulfonsav (**65**). Foszforoxitriklorid feleslegében oldottuk és melegítettük a terméket, majd eltávolítottuk a POCl₃ feleslegét. A visszamaradt szilárd



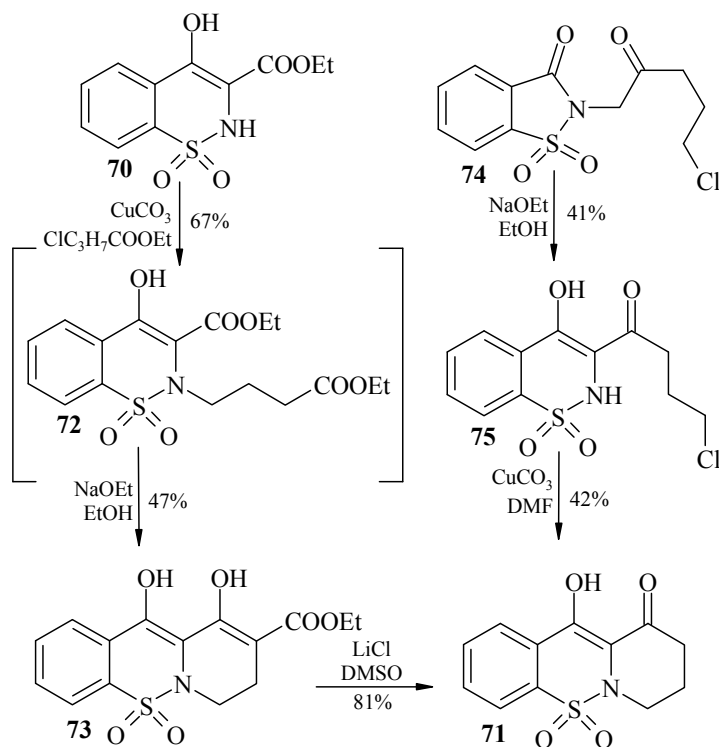
28. ábra: A 1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-*b*][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxid (61) és 4,4-dibróm származékának (66), illetve a 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxid (62) és 3-dimetilaminometilén származékának (69) szintézise.

anyagból kloroformos kirázás, bepárlás, majd izopropanolos mosás után a 1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-*b*][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxid (61) kristályosodott ki 61 %-os termeléssel. A 4,4-dibróm származékot (66) ecetsavas közegben 2 egyenértéknyi elemi brómmal állítottuk elő 60 °C-on 78 %-os termeléssel (28. ábra).

A leírtakkal analóg módon, ortanilsav (63) és 2-metoxi-pirrolin (67) kondenzációjával állítottuk elő a 2-(pirrolidin-2-ilidénamino)benzol-1-szulfonsavat (68) 30 %-os termeléssel, amelyet POCl₃ felhasználásával 77 %-os termeléssel alakítottunk át 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxiddá (62). A terméket Vilsmeier-Haack formilézéssel (a dezoxivazicinonnál ismertetett körülmények mellett) dimetilaminometilén-származékká (69) alakítottuk 94 %-os termeléssel.

További bioizoszter módosítást hajtottunk végre a 1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-*b*][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxid (61) szerkezetén. A gyulladáscsökkentő piroxikám szintézis intermedierjének (70) felhasználásával két alternatív úton jutottunk a 11-hidroxil-1-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*b*][1,2]benzotiazin 1,1-dioxidhoz (71). (29. ábra)

4-hidroxi-1,1-dioxo-1,2-dihidro-benzo[*e*][1,2]tiazin-3-karbonsav etilésztert (70) állítottunk elő Lombardino és munkatársai módszerével¹²⁰, amelyet 4-klórvajsavetilészterrel reagáltattunk tovább CuCO₃ jelenlétében, így megakadályoztuk az *O*-alkil származék keletkezését.¹²¹ Számos körülményt és bázist kipróbálva a NaOEt/EtOH/DMF keverék alkalmazása esetén kaptuk elfogadható mennyiségben a 2-(3'-etoxikarbonil-propil)-4-hidroxi-1,1-dioxo-1,2-dihidro-1λ⁶-benzo[*e*][1,2]tiazin-3-kar-

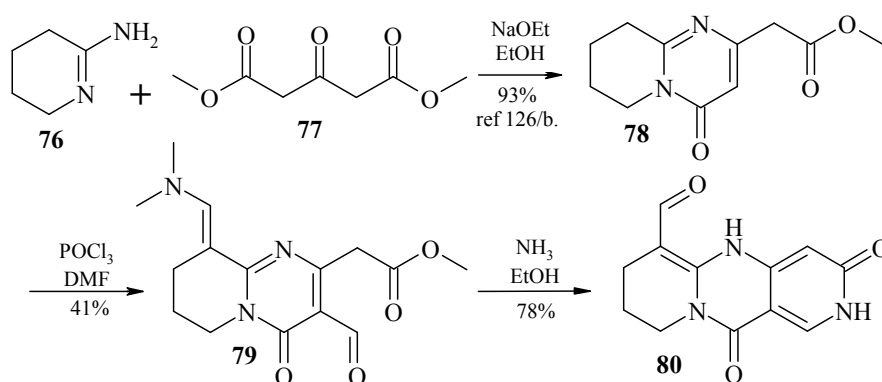


29. ábra: 11-hidroxi-1-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-b][1,2]benzotiazin 6,6-dioxid (**71**) előállítás.

bonsav etilésztert (**72**) (termelés: 67 %). Izolálás nélkül, nátriumetoxid felesleget alkalmazva Dieckmann-kondenzációval átalakítottuk a diésztert, így 1,11-dihidroxi-2-karboxi-3,4-dihidro-pirido[1,2-b][1,2]benzotiazin 6,6-dioxidot (**73**) kaptunk 47%-os termeléssel. A keletkező β -keto-észtert – ami enol formában stabil – DMSO-ban oldva katalitikus mennyiségű LiCl -dal $130\text{ }^\circ\text{C}$ -on 3 órán át melegítve dekarboxileztük, 81 %-os termeléssel nyertük a piridobenzotiazin-vázás triciklust (**71**).

A piridobenzotiazin származék (**71**) előállítására kidolgozott második módszer esetén a könnyen beszerezhető szacharinból indultunk ki, amit 1,5-diklórpentán-2-onnal alkilezve N-(5-klór-2-oxopentil)-szacharint (**74**) kaptunk. Gabriel-Colman gyűrűátrendeződés történt, amikor ezt $80\text{ }^\circ\text{C}$ -on 40 percig bázikus körülmények között (NaOEt/EtOH) továbbreagáltattuk, s 3-(4-klorobutanoil)-4-hidroxi-2H-[1,2]benzotiazin 1,1-dioxidhoz (**75**) jutottunk 41 %-os termeléssel. A reakciót nátriumetoxid-felesleg mellett, vízmentes etanolban végeztük, mivel kis nedvesség is drasztikusan csökkenti a gyűrűbővülési lépés hatásfokát, és nemkívánatos, gumyszerű melléktermék-keverék képződéséhez vezet. A gyors Gabriel-Colman szintézist követően izolálás nélkül DMF -et és CuCO_3 -ot adtunk a reakcióelegyhez, hogy komplexképzéssel kizárjuk az O-alkilezést és biztosítsuk a szelektív gyűrűzárást. $70\text{ }^\circ\text{C}$ -on, 5 órán át melegítve az elegyet, 42 %-os termeléssel kaptuk a piridobenzotiazin származékot (**71**).

Egy további, a 3-as pozícióban oxo-funkciót hordozó triciklust, egy dipirido-pirimidin származékot (**80**) is előállítottunk. Irodalmi eljárást követve 2-amino-1,2,3,4-tetrahidropiridin (**76**) és 1,3-acetondikarbonsav dimetilészter (**77**) kondenzációjával nátrium-etilátdal etanos közegben 80 °C-on 30 perc alatt (4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il) ecetsav metilésztert (**78**) kaptunk 93 %-os termeléssel,^{126b} amiből Vilsmeier-Haack formilezéssel 50 °C-on 5 órán át kevertetve 41 %-os termeléssel kaptuk a 3-formil-9-dimetilaminometilén származékot (**79**). Az utolsó, gyűrűzáró lépésben a 3-formil-9-dimetilaminometilén származékot (**79**) ammóniával telített etanos oldattal elegyítettük, majd az elegyet 24 órán át leforrasztott ampullában melegítettük vízfürdőn. Extrahálás után 78 %-os termeléssel kaptuk a dipirido-pirimidindion származékot (**80**) (30. ábra).

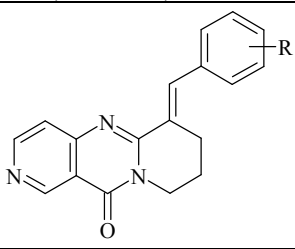
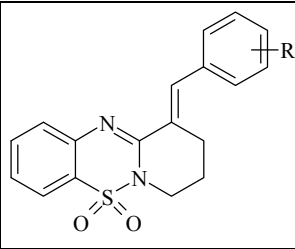
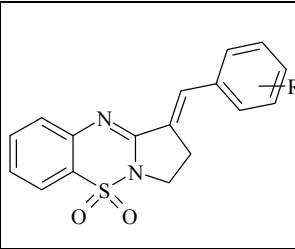


30. ábra: 6-formil-8,9-dihidro-3H,5H,7H,11H-dipirido[1,2a;5,6c]pirimidin-3,11-dion (**80**) előállítása

5.2. Aldehydkondenzált triciklusos származékok előállítása

A triciklusok aktív metilénsoportjának reaktivitását használtuk ki a 2-azamackinazolinon (**55**), az 1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-b][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxid (**61**) és a 2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxid (**62**) aldehydkondenzációs reakcióiban is, amelyek kizárólag az aktív metilénsoporton, regioszelektíven játszódtak le. Mindhárom vegyületet 1,05 egyenérték arilszubsztituált aldehidek sorozatával reagáltattuk 155-160 °C-on 4 órás reakcióban 2 csepp DMF jelenlétében, amely a szilárd aldehyd-származékok esetén a folyékony reakcióközeget biztosította. A termékek a 3-azarutekarpin (**81**), az 5-szulfarutekarpin (**82**), illetve az 5-szulfa-8-norrutekarpin (**83**) E-gyűrűn szubsztituált, B-gyűrűfelnnyílt származékai (2. táblázat).

2. táblázat: Triciklusok (55, 61, 62) és szubsztituált benzaldehid származékok kondenzált termékei.

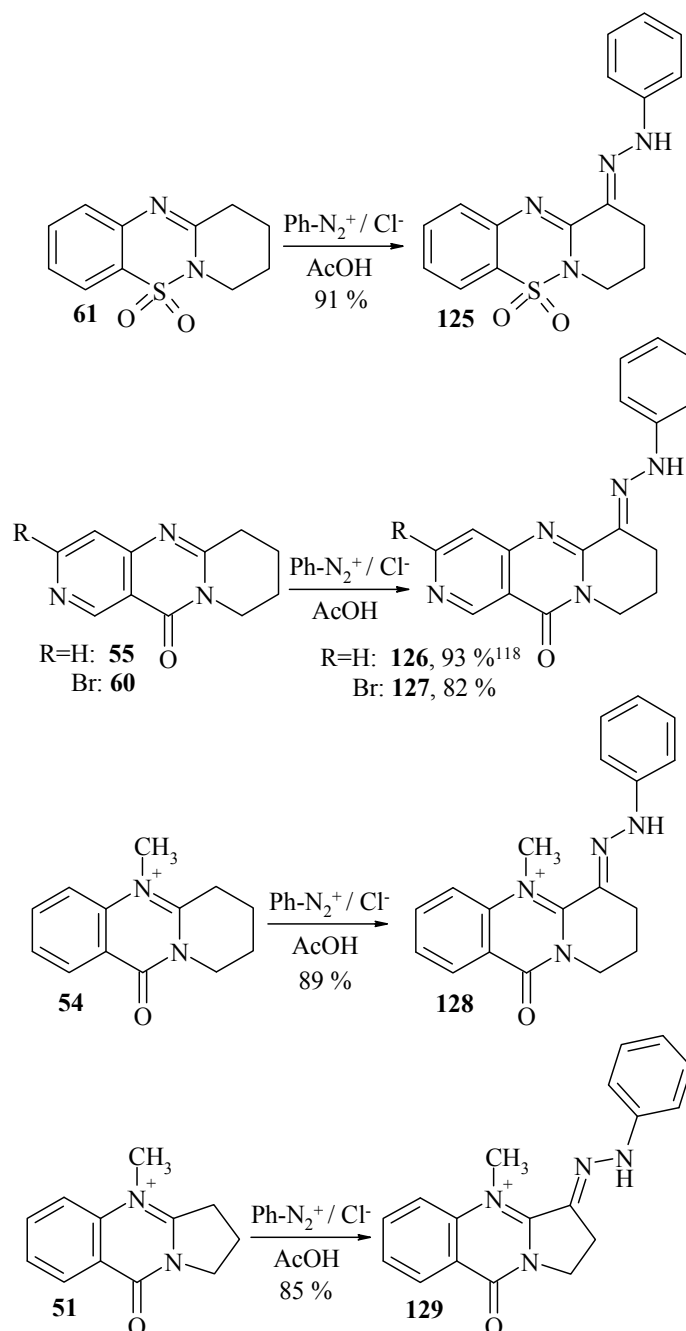
R=			
	Az előállított származékok sorszáma		
H	84		110
4-OH	85		111
4-NO ₂	86	97	112
4-Cl	87	98	113
4-(CH ₃) ₂ N	88	99	114
4-CN	89		
4-OCH ₃	90	100	115
α-naftil*	91		
Furan-2-il*	92	101	
4-acetamido	93	102	116
4-CH ₃ COOCH ₂ -	94		
Indol	95		
4-CH ₃	96	103	117
4-OH, 3-OCH ₃		104	118
3,4-(OCH ₃) ₂		105	119
4-CF ₃		106	120
3,4,5-(OCH ₃) ₃		107	121
3-OH			122
4-OH			123
4-CH ₃ OCH-		108	
Tiofen-2-il*		109	
=C ₄ H ₇ -C ₆ H ₅ **			124

Az előállított vegyületek nevei, termelési adatai a kísérleti részben található táblázatokban olvashatók.
 *: Az általános képleten feltüntetettől eltérő aromás rendszert tartalmazó szubsztituens.
 **: Az általános képleten feltüntetettől eltérően 4 szénatom távolság van a benzolgyűrű és a triciklus között.

5.3. Triciklusok fenilhidrazon-származékainak szintézisei

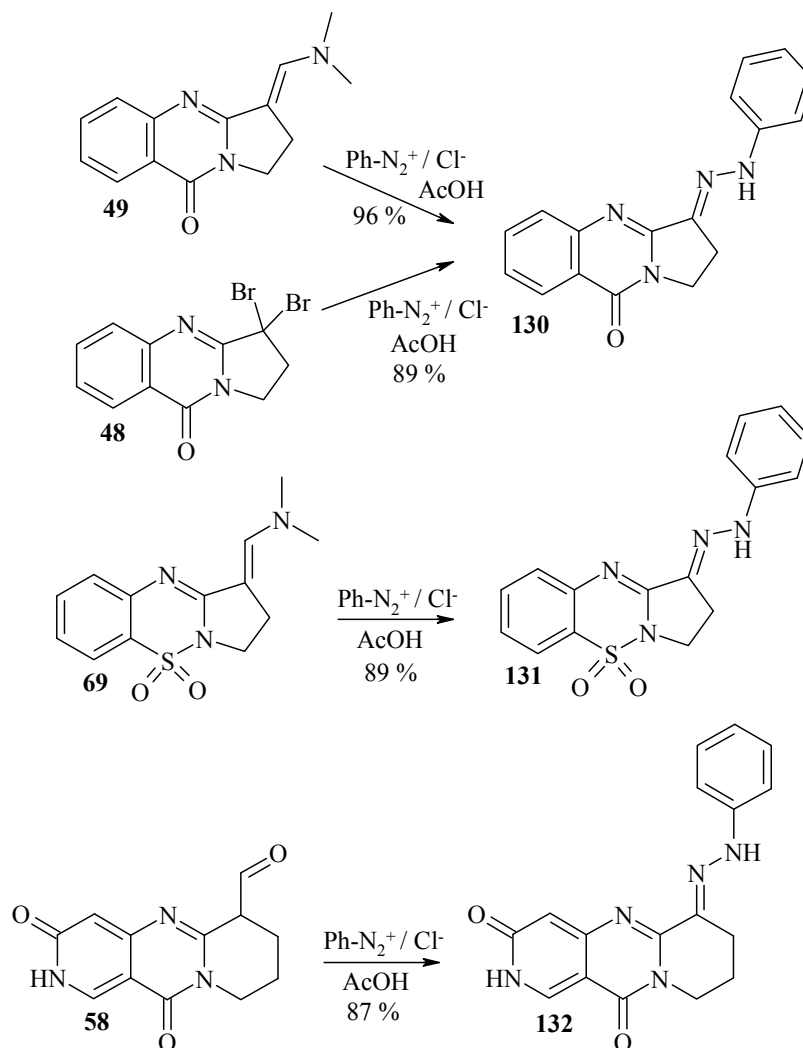
A szintetizált triciklusok aktív metilén csoportján fenilhidrazon-szubsztituált származékaikat is előállítottuk közvetlen diazokapcsolással, illetve ahol ez nem volt kivitelezhető a metilén csoport alacsony reaktivitása miatt, ott jó távozó csoportok bevezetésével és szubsztitúciójával értük el a hidrazonszármazékot. Közvetlen diazokapcsolást alkalmazhattunk NaNO₂ és anilin sósavas oldatában előállított fenildiazónium-kloriddal ecetsavas közegben 0-5 °C hőmérsékleten a hattagú telített gyűrűt tartalmazó triciklusok (**54**, **55**, **60**, **61**), illetve az öttagú telített gyűrűt tartalmazó, 4-N-metil-dezoxivazicinon (**51**) esetében. A reakciók során közel kvantitatív mennyi-

ségben jutottunk a megfelelő hidrazonszármazékokhoz (**125**, **126**,¹¹⁸ **127**, **128**, **129**) (31. ábra).



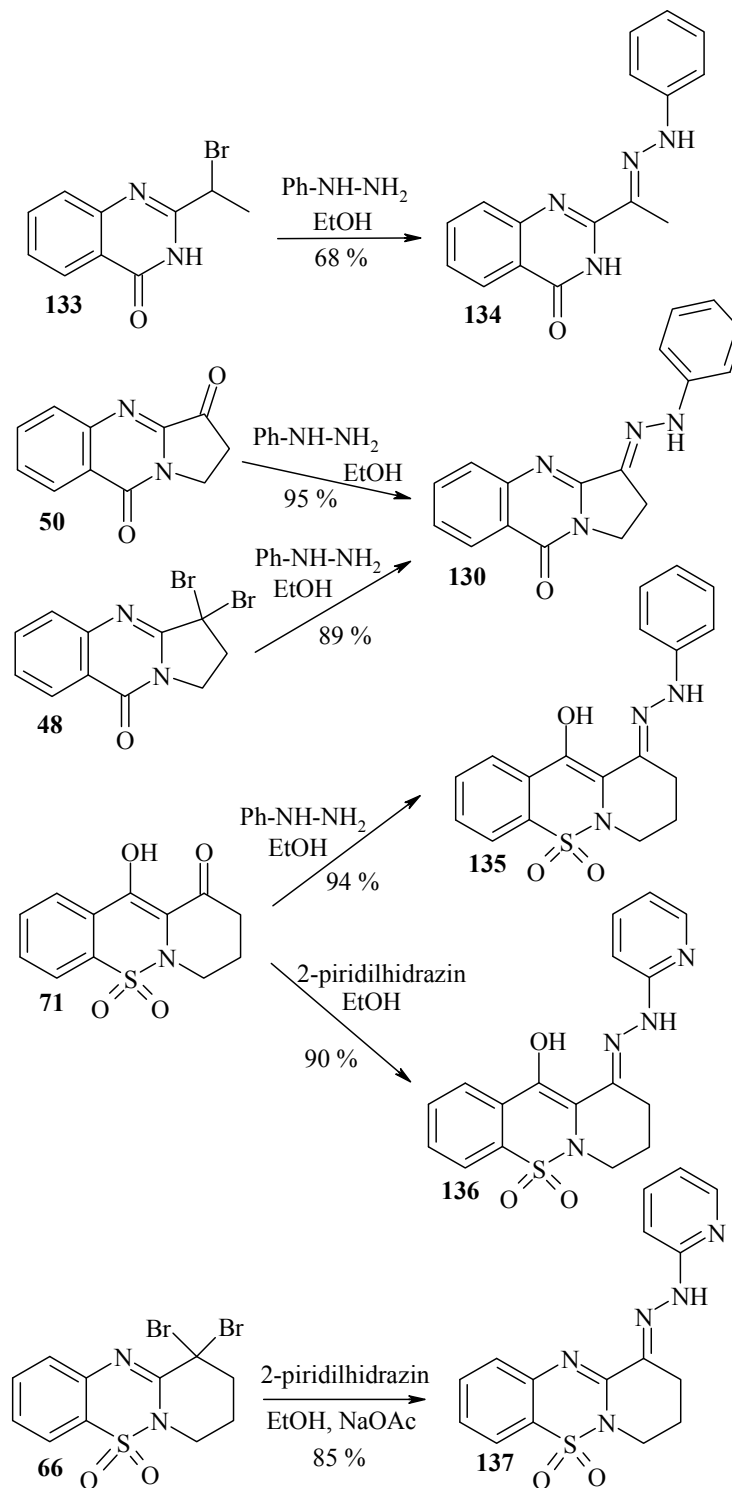
31. ábra: Közvetlen diazokapcsolással előállított fenilhidrazon származékok.

A kevésbé kifejezett CH-savas tulajdonsággal rendelkező gyűrűrendszerek esetében dibrom- (**48**), formil- (**58**), dimetilaminometilén- (**49**, **69**) származékokon keresztül értük el a hidrazonszármazékokat (**13**, **131**, **132**) fenildiazónium-klorid reagenssel ecetsavas, nátriumacetáttal pufferelt közegben közel kvantitatív termeléssel (32. ábra).



32. ábra: Japp-Klingemann reakcióban előállított hidrazonok.

Fenilhidrazin, illetve 2-piridilhidrazin reakciója monobróm- (**133**),¹²² dibróm- (**48**, **66**), és oxo- (**50**, **71**) funkciót tartalmazó gyűrűrendszerekkel szintén fenilhidrazon, illetve 2-piridilhidrazon származékokat (**130**,¹²³ **134**,⁹⁹ **135**, **136**, **137**) szolgáltatott etanolos közegben 3-6 órás, 80 °C-os melegítés után (33. ábra).

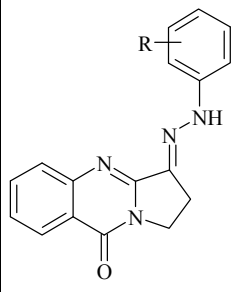
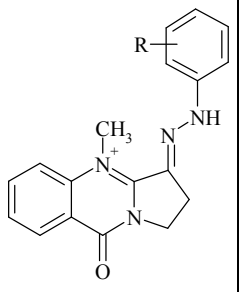
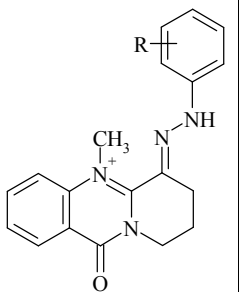
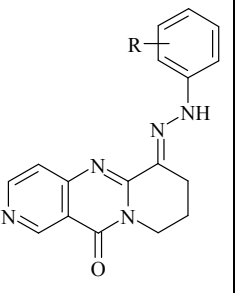


33. ábra: Fenilhidrazin és 2-piridilhidrazin alkalmazásával előállított fenilhidrazon, illetve 2-piridilhidrazon származékokok.

Szubsztituált anilinszármazékokból képzett arildiazóniumsók segítségével változatos hidrazonszármazékokat állítottunk elő négy triciklus, a 3-dimetilaminometilén-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*b*]kinazolin-9-on (**49**), az 5-*N*-metil-mackinazolinon (**51**), a

4-N-metil-dezoxivazicinon (**54**) és a 6,7,8,9-tetrahydro-11H-dipirido[1,2-a][4,3-d]pirimidin-11-on (**55**) segítségével ecetsavas, nátriumacetáttal puffertelt közegben 0-5 °C-os hőmérsékleten jó termeléssel. Az előállított vegyületek (**138-153**, **154-167**, **168-187**, **188-199**) termelési adatait a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat: Triciklusok szubsztituált hidrazonszármazékainak sorozatai

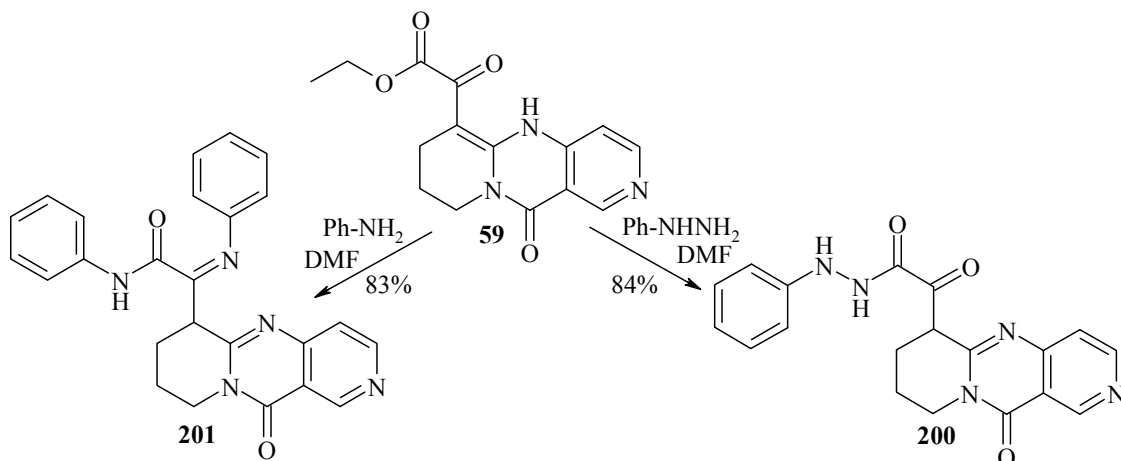
R=								
	Sorszám	termelés	Sorszám	termelés	Sorszám	termelés	Sorszám	Termelés
H	138	79%	154	89%	168	95%	(ld. ref. ¹¹⁸)	
4'-F	139	99%	155	69%	169	38%	188	77%
4'-Cl	140	84%	156	97%	170	95%	189	72%
4'-Br	141	89%	157	87%	171	98%	199	61%
4'-OH	142	27%	158	14%	172	43%		
4'-NO ₂	143	87%	159	95%	173	60%	191	81%
4'-OCH ₃	144	86%	160	95%	174	81%	192	76%
4'-OC ₂ H ₅	145	83%	161	92%	175	96%	193	55%
4'-CH ₃	146	93%			176	77%	194	70%
4'-C ₂ H ₅	147	83%	162	76%	177	91%		
4'-C ₄ H ₉	148	98%	163	82%	178	97%		
4'-C ₆ H ₅	149	98%	164	97%	179	90%		
4'-OOC-C ₂ H ₅	150	77%			180	97%	195	95%
4'-CO-CH ₃	151	89%			181	94%		
4'-NH-COCH ₃	152	89%	165	99%	182	94%		
α-naftil*	153	89%	166	96%	183	93%	196	78%
4'-CN					184	91%	197	72%
3',5'-(OCH ₃) ₂			167	36%	185	66%		
2',3'-diCl					186	75%		
4'-COOH					187	96%		
4'-CF ₃							198	96%
aminofenazon*							199	84%

Az előállított vegyületek nevei a kísérleti részben található táblázatokban olvashatók.

*: A feltüntetett általános képlettől eltérő aromás rendszert tartalmazó szubsztituens.

Oxo-(11-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-11H-dipirido[1,2a][4,3d]pirimidin-6-il)-ecetsav N'-fenilhidrazidot (**200**) állítottunk elő etil 6-(1'oxo-acetát)-6,7,8,9-tetrahydro-11H-dipirido[1,2-a;4,3-d]pirimidin-11-on (**59**) fenilhidrazinos reakciójával dimetilformamidos közegben 84 %-os termeléssel. Ugyanezt a reakciót anilinnel végezve a dipirido-

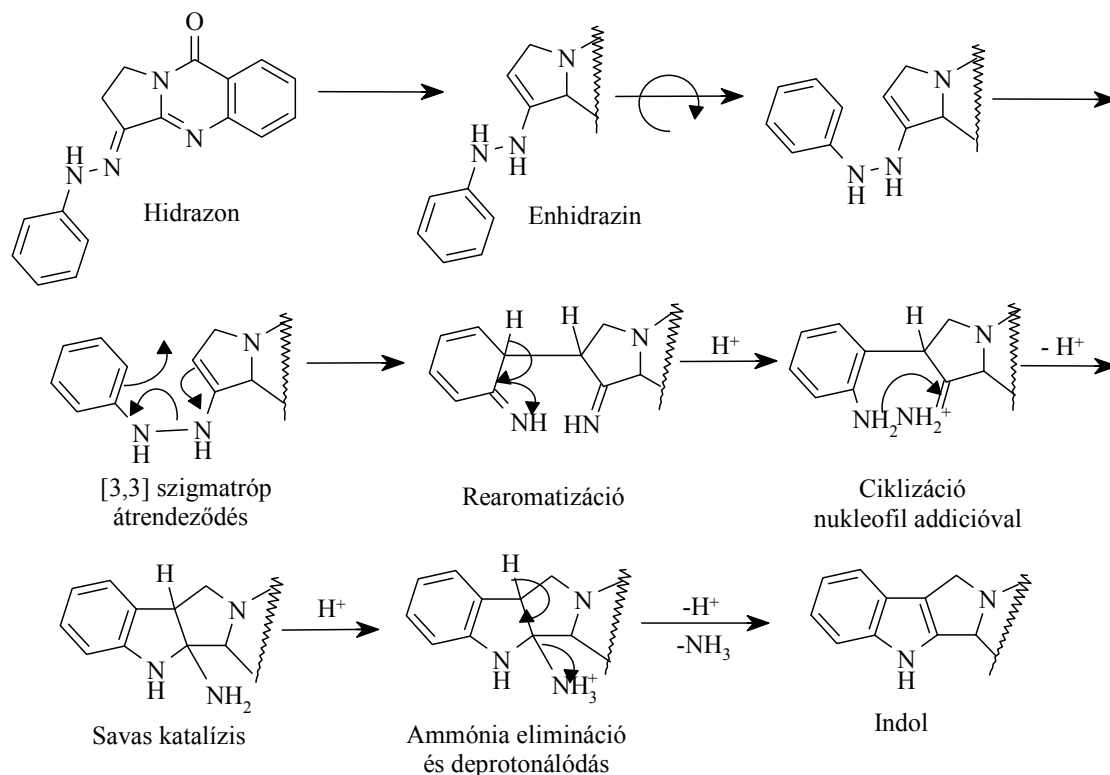
pirimidinon származék (**59**) diszubsztituált származékát, a 2-(11-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2-a][4,3-d]pirimidin-6-il)-N-fenil-2-fenilimino-acetamidot (**201**) kaptuk (34. ábra).



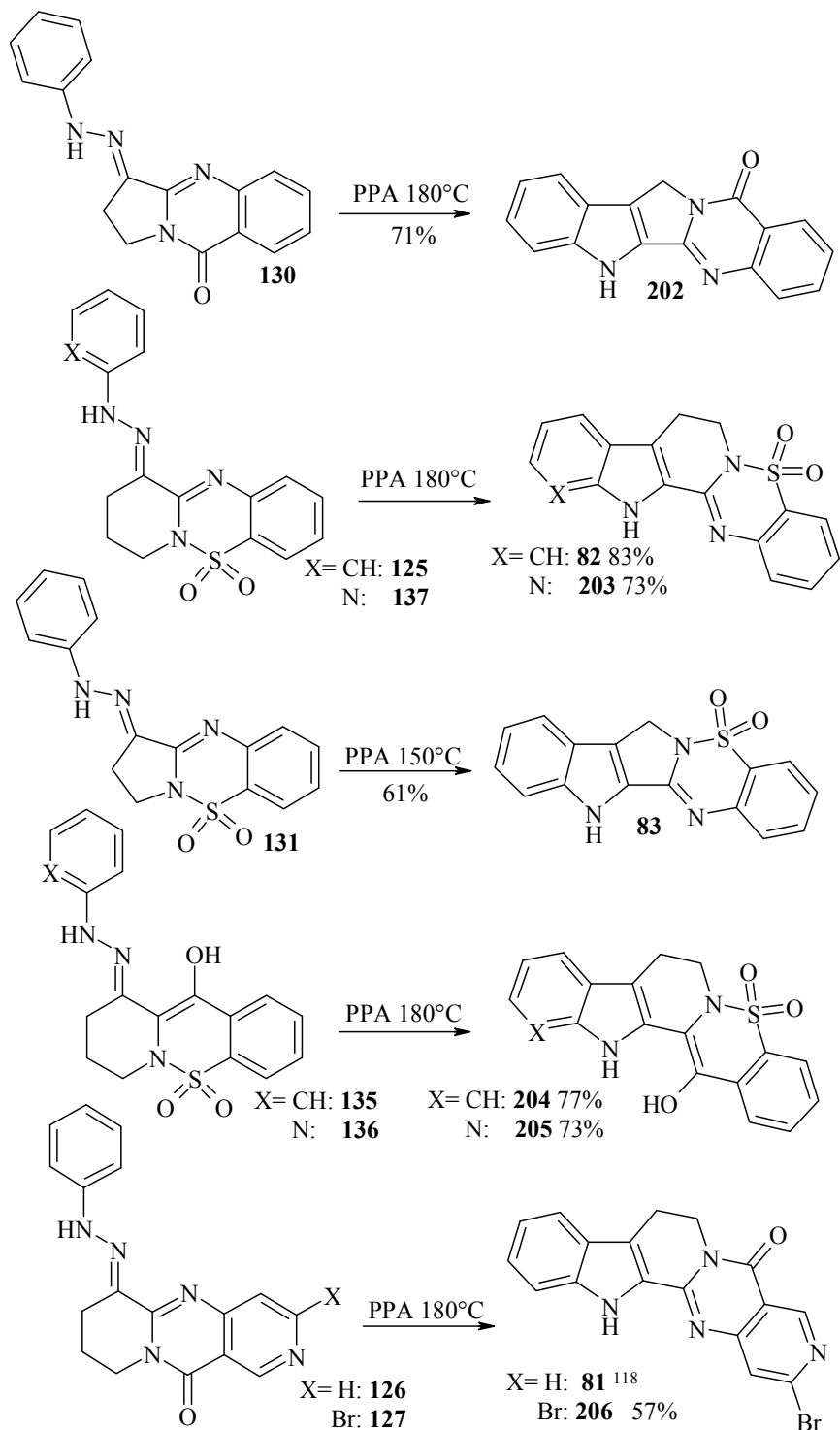
34. ábra: Oxo-(11-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2a][4,3d]pirimidin-6-il)-ecetsav N'-fenilhidrazid (**200**) és 2-(11-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2-a][4,3-d]pirimidin-6-il)-N-fenil-2-fenilimino-acetamid (**201**) előállítása.

5.4. Pentaciklusos vegyületek előállítása Fischer-indol szintézissel

Az előállított hidrazonszármazékok polifoszforsavas közegben 150-180 °C közötti hőmérsékleten ammóniavesztés és indolgyűrű kialakulása mellett ciklizálódnak. A Fischer-indol szintézis feltételezett mechanizmusát a 35. ábra mutatja.¹²⁴



35. ábra: A Fischer-féle indolszintézis feltételezett mechanizmusa.

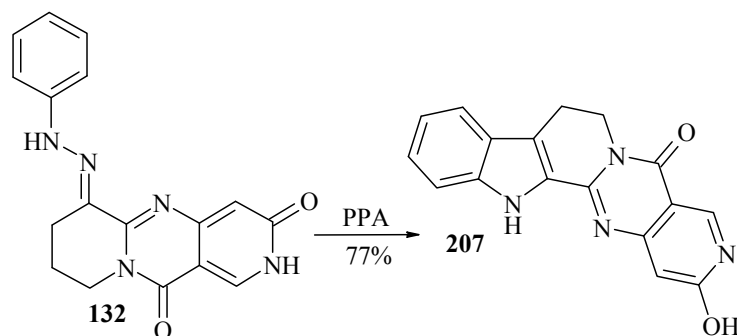


36. ábra: Pentaciklusos alkaloid analógok előállítása Fischer-indol szintézissel.

A 3-fenilhidrazono-dezoxivazicinon (**130**) Fischer-indol lebontása 180 °C-on 71 %-os termeléssel szolgáltatja a 8-norrutekarpint (**202**). A savamid-szulfonamid bioizoszter helyettesítéssel levezethető származékok közül az 5-szulfarutekarpin (**82**) 180 °C-on 83 %-os, míg az 5-szulfá-12-azarutekarpin (**203**) 73 %-os termeléssel képző-

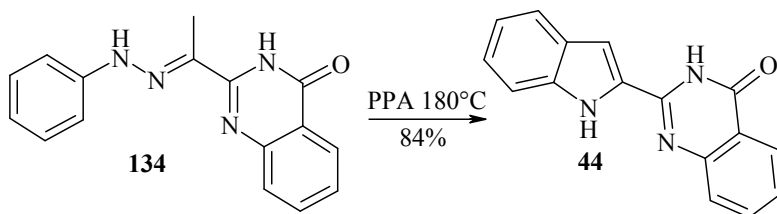
dött. 5-szulfa-8-norrutekarpin (**83**) 150 °C-on 61 %-ban keletkezett. A 14-es pozícióban N / C-OH helyettesítéssel kapott rutekarpin származékot (**204**) 180 °C-on 77 %-os termeléssel állítottuk elő, míg ennek 12-es pozíciójában CH / N helyettesített pentaciklus (12-azaindolopirido-1,2-benzotiazin 5,5-dioxid) (**205**) szintézisét 73 %-os hatásokkal valósítottuk meg. A 2-bróm-3-azarutekarpint (**206**) 57 %-os termeléssel nyertük (36. ábra).

A 2-hidroxi-3-azarutekarpint (**207**) szintén polifoszforsavas közegben 20 perces, 180 °C-os melegítés után, 77 %-os termeléssel kaptuk (37. ábra).



37. ábra: 2-hidroxi-3-azarutekarpin (**207**) szintézise.

2-[1-(fenilhidrazono)-etil]-3H-kinazolin-4-onból (**134**) az irodalomban leírt módon polifoszforsavas közegben 180 °C-on, 30 perces reakcióidővel⁹⁹ fontos intermedier vegyülethez, a 2-(1H-indol-2-il)-3H-kinazolin-4-onhoz (**44**) jutottunk (38. ábra).

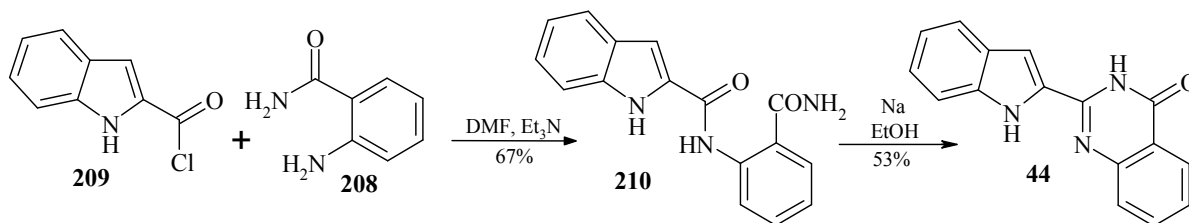


38. ábra: 2-(1H-indol-2-il)-3H-kinazolin-4-on (**44**) irodalmi szintézise.

5.5. Bouchardatin (**6**) előállítása

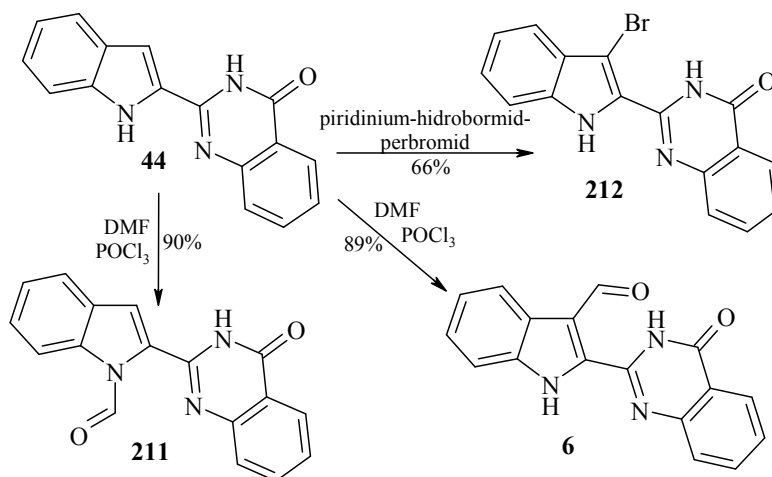
Az indolil-kinazonon (**44**) előállítására kidolgoztunk egy alternatív szintézist, amely két lépésben jó termeléssel szolgáltatja ezt a sok lehetőséget rejtő köztiterméket. Antranilsavamidot (**208**) és indol-2-karbonsavkloridot (**209**) DMF-ben, jeges hűtés mellett reagáltattunk, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagytuk az elegyet, így 67 %-os termeléssel kaptuk a N-(2'-karbamoilfenil)-1H-indol-2-karboxamidot

(210). A következő lépésben etanolos közegben elemi nátriummal képzett nátriumetilát reagenssel az indolil-kinazonhoz (44) 53 %-os termeléssel jutottunk (39. ábra).



39. ábra: 2-(1H-indol-2-il)-3H-kinazolin-4-on (44) alternatív szintézise.

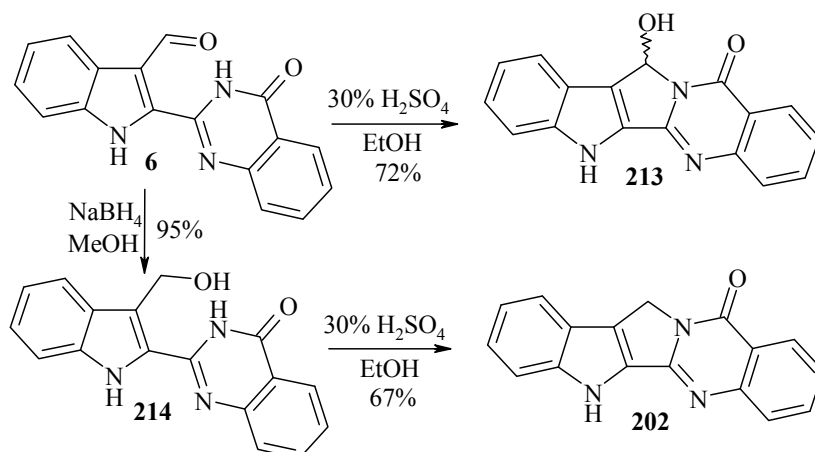
Az irodalomban mi publikáltuk először a természetes alkaloid bouchardatin (6) totálszintézisét, amelyet 2-(1H-indol-2-il)-3H-kinazolin-4-on (44) Vilsmeier-Haack formilezéssel valósítottunk meg. A reakció körülményeitől függően 1'-N-formil (211) és 3'-C-formil-indol (6) származék is keletkezhet. A reakcióelegyet 50 °C-on 2 órán át melegítve, 90 %-os termeléssel az 1'-N-formil-származékhoz (211) jutottunk, míg 0 °C-on 24 órán át hűtve az elegyet, a 3'-C-formil-származékot, a bouchardatint (6) kaptuk 89 %-os kihozattal. Piridines közegben piridinium-hidrobromid-perbromiddal szobahőmérsékleten 3 óra alatt 66 %-os termeléssel kaptuk a 3'-bróm származékot (212) (40. ábra).



40. ábra: Az indolil-kinazonon (44) formil-, és 3-bróm-származékának előállítás.

5.6. Indolil-kinazonon alapvázból kiinduló C-gyűrű ciklizáció

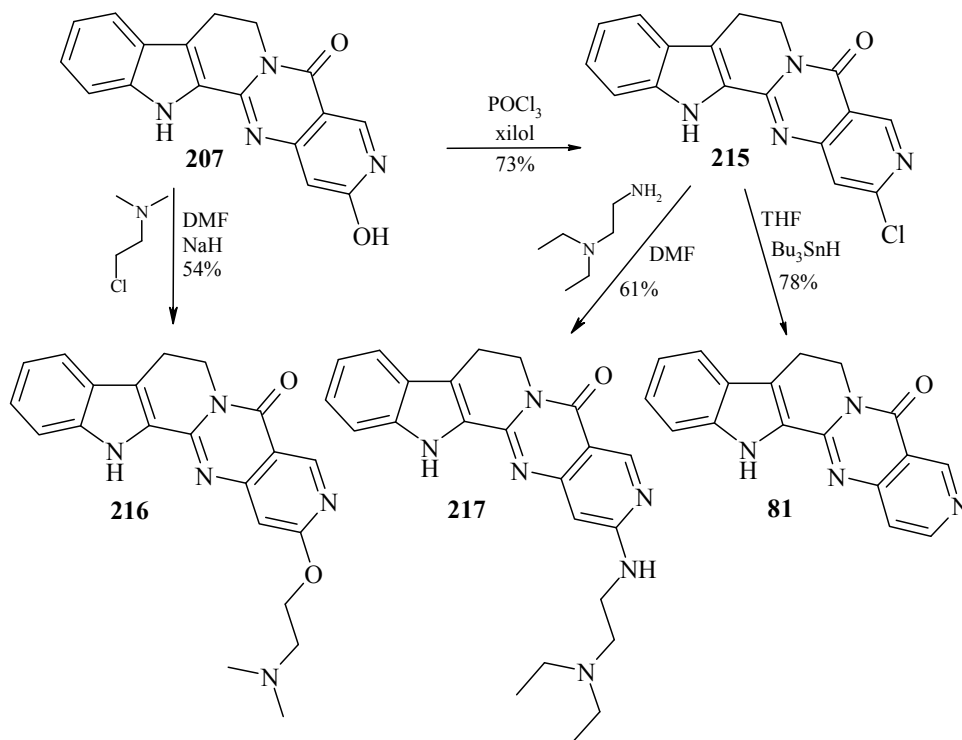
Bouchardatinból (6) kiindulva 30 %-os etanolos kénsav oldatban egy órán át forrásponton melegítve megvalósítottuk a 7-hidroxi-8-norrutekarpin (213) – más néven 14-norluotonin B – szintézisét 72 %-os hozammal. A bouchardatin (6) nátrium-bórhidrides



41. ábra: 7-hidroxi-8-norrutekarpin (213) és 8-norrutekarpin (202) előállítása. redukciójával 3-hidroxi-metil-indolil-kinazolont (214) kaptunk 95 %-os termeléssel, amiből alternatív szintézisként megvalósítottuk a 8-norrutekarpin (202) előállítását etanolos-kénsavas oldatban 3 órán át refluxálva 67 %-os termeléssel (41. ábra).¹²⁵

5.7. Szubsztituált pentaciklusos származékok előállítása

A 2-hidroxi-3-azarutekarpin (207) hidroxi-funkciója jó lehetőséget kínált szubsztitúciós reakciók kivitelezésére, ezért klór- (215), és tercier amin- (216, 217) származékokat alakítottunk ki. A hidroxicsoprotot nátriumhidriddel deprotonáltuk, a keletkezett fenolátionhoz 2-dimetilamino-etilkloridot adva 54 %-os termeléssel kaptuk a



42. ábra: A 2-hidroxi-3-azarutekarpin (207) funkcionális átalakításai.

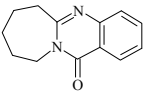
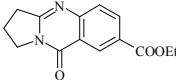
2-(2-dimetilamino-etil-oxi)-3-azarutekarpint (**216**). Mikor a hidroxi-származékot xiloban szuszpendáltuk, majd foszforoxi-trikloridot adtunk hozzá és 8 órán át melegítettük 100 °C-on, 73 %-os termeléssel nyertük a 2-klór-3-azarutekarpint (**215**). A 2-klór szubsztituenst is lecseréltük tercier amint tartalmazó szolubilizáló csoportra: a 2-klór származékot dimetilformamidban oldva és 2-dietilamino-etilammal 6 órán át reagáltatva 80 °C-on 61 %-os termeléssel jutottunk a 2-[(2-dietilamino-etil)-amino]-3-azarutekarpinhoz (**217**). A 2-klór származékot (**215**) hidrogénszubsztitúciós reakcióba vittük vízmentes tetrahidrofuránban oldva, majd tributil-ónhidriddel reagáltattuk 10 órán át 70 °C-on, így a 3-azarutekarpint (**81**) kaptuk az irodalomban¹¹⁸ található szintézistől eltérő módon 78 %-os termeléssel.

5.8. Néhány szintetizált vegyület fizikokémiai jellemzése

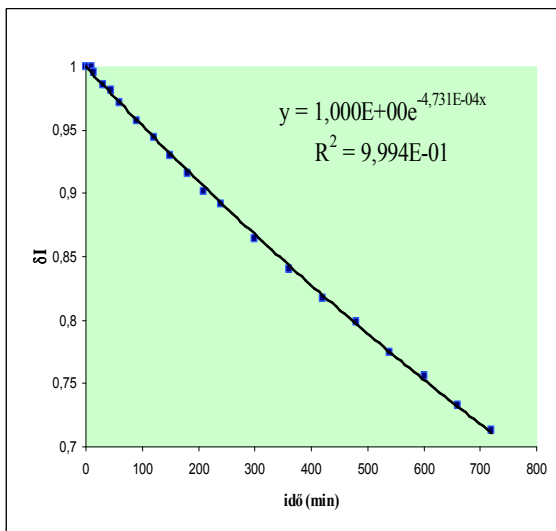
5.8.1. CH-savas tulajdonság, proton/deuteron cseresebességi állandó meghatározása

A szintetizált triciklusos származékok mindegyike aktív metilén reaktivitással jellemezhető az amidin funkcióhoz kapcsolódó heterociklusos gyűrű alfa-metilén csoportján. Ezt a közös amidin szerkezeti elem magyarázza, amely lazítja a szomszédságában lévő -CH₂- csoport protonjait, így az CH-savas karakterrel rendelkezik. Erélyesebb elektrofil reagensekkel közvetlenül, gyengébb elektrofil reagensekkel katalizátorok segítségével, illetve indirekt úton, jó távozó csoport bevitelével és annak

4. táblázat: Néhány szintetizált, ill. rokon szerkezetű, az irodalomban előforduló triciklus proton/deuteron cseresebességi állandói és pK_s értékei.

Vegyület	H ⁺ /D ⁺ cseresebességi állandó $k = (\cdot 10^{-4} \text{ 1/min})$	pK _s
	< 10 ⁻⁵	
	8,60±0,4	
45	3,80±0,1	2,59±0,02
51	4,73±0,5*	
52	42,9±2,0	3,69±0,03
53	44,1±3,6*	
54	1,83±0,1*	
61	1,78±0,1*	3,10±0,02*
62	< 10 ⁻⁵ *	2,14±0,02*

*: saját mérési eredmények



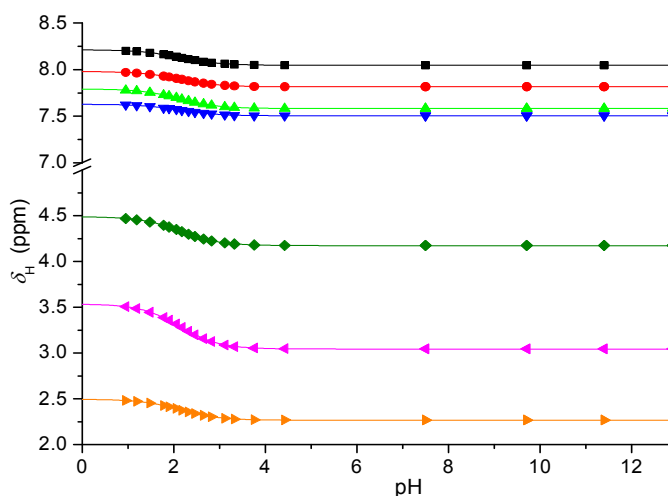
43. ábra: N-metil-deoxivazicinon (**51**) aktív metilén csoportjának relatív intenzitás csökkenése az ¹H NMR spektrumban.

nukleofil szubsztitúciójával átalakítható. A különböző reakciópartnerekkel végbemenő reakciók során alkalmazott körülményekből is jól láthatók a reaktivitásbeli különbségek. Közismert, hogy a proton-deuteron csere sebessége párhuzamosan változik – ha sztérikus akadályok nem játszanak szerepet – más elektrofil reakciók sebességével, ezért a H-D cseresebességi állandókat alkalmazzák rokon vegyületek reaktivitásainak összehasonlítására. Így egzakt, kvantitatív képet kapunk a CH-savas jellegről, ha meghatározzuk a vegyületek proton/deuteron cseresebességi állandóit ^1H NMR technikával, D_2O közegben. Nehésvizes közegben az aktív metilénsoport protonjai pszeudoelsőrendű kinetikát követve cserélődnek deuteronokra, amit az ^1H NMR spektrumban a hozzá tartozó jel csúcs alatti területének csökkenésével jellemezhetünk. A 4. táblázat az általunk előállított triciklusok mellett néhány, az irodalomban található rokon vegyület k értékét mutatja.¹²⁶ Mérési paraméterek: pH=7,5, D_2O foszfát puffer, $0,05 \text{ mol/dm}^3$, regisztrálás 30 percenként (43. ábra).

A k értékek tendenciája jó egyezést mutat a vegyületek tapasztalt reaktivásával (4. táblázat). Az öttagú alifás gyűrűt tartalmazó dezoxivazicinon (**45**) kisebb reaktivással rendelkezik, mint a hattagú alifás gyűrűs mackinazolinon (**52**), ami diazokapcsolás esetén is megmutatkozik. A mackinazolinon (**52**) közvetlenül reagál az arildiazóniumsóval, míg a dezoxivazicinon (**45**) csak a megfelelő aktiváló csoport (pl. dimetilaminometilén) bevezetésével diazotálható. Ugyanez a különbség megfigyelhető a pirrolo-benzotiadiazin (**62**) és a pirido-benzotiadiazin (**61**) esetében. Emelkedett reaktivitás tapasztalható az N-metilezett, kvaterner származékok (**51**, **54**) esetében a megfelelő alapgyűrűkhöz képest is.

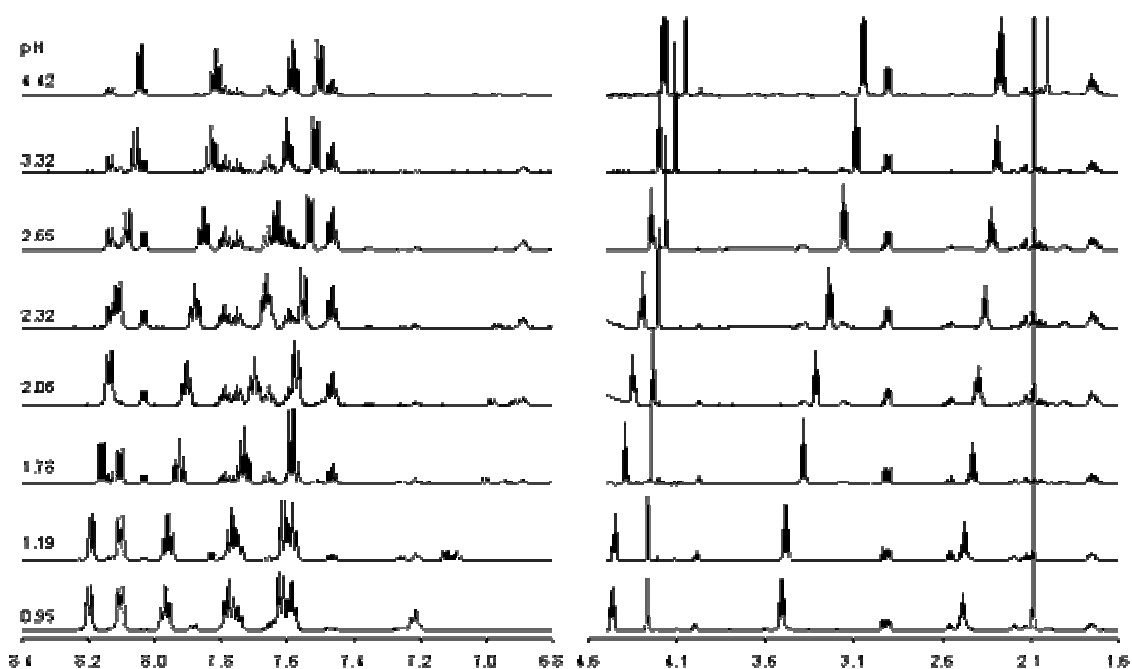
5.8.2. Sav-bázis tulajdonságok

Intézetünkben *Dr. Béni Szabolcs*, *Dr. Szakács Zoltán* és *Dr. Völgyi Gergely* munkájának eredményeként ^1H NMR-pH titrálással határoztuk meg a két triciklusos benzotiadiazin származék (**61**, **62**), valamint biciklusos prekursoraik (**65**, **68**) sav-



44. ábra: 7,8-dihidro-9H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxid (**62**) ^1H NMR-pH titrálási görbéje.

bázis sajátságait. A benzotiadiazin származékok (**61**, **62**) protonálódási tulajdonságait összehasonlítva a kinazonon származékok (**45**, **52**) irodalomban közölt adataival^{126c} 0,5 pK_s egység növekedést tapasztaltunk a bázicitásban (4. táblázat). Az adatokból látható továbbá, hogy a cikloalifás gyűrű mérete kifejezett hatást gyakorol a mérhető pK_s értékekre. Ez a jelenség a Streitwieser-féle rehibridizációs teóriával magyarázható, amely szerint a hídfo nitrogénatom orbitáljainak rehibridizációja következtében az öttagú gyűrűn megnő az elektronsűrűség, így a heterociklusos gyűrűk (4-, ill. 5-N) bázicitása lecsökken.¹²⁷

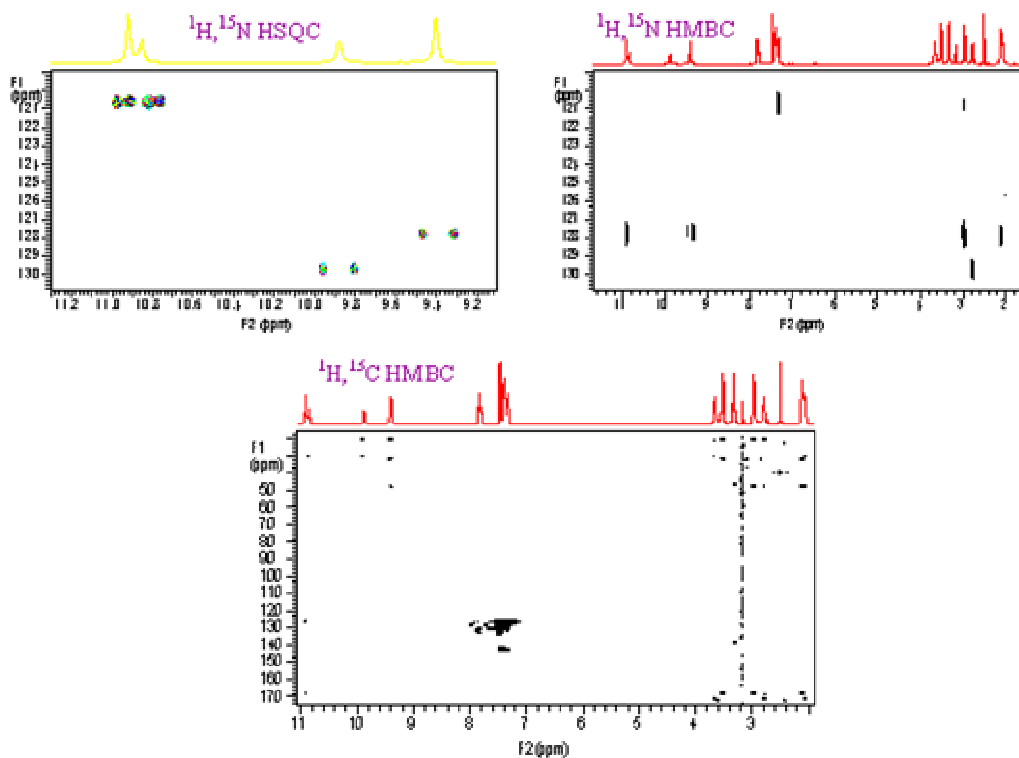


45. ábra: 7,8-dihidro-9H-pirroló[1,2-b][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxid (**62**)
¹H NMR spektruma különböző pH értékeken.

Meghatároztuk a 2-(pirrolidin-2-ilidénamino)benzol-1-szulfonsav (**68**) és a 2-(piperidin-2-ilidénamino)benzol-1-szulfonsav (**65**) pK_s értékeit is ¹H NMR-pH titrálás segítségével, amelyek rendre 9,57 és 10,41 (44., 45. ábra).

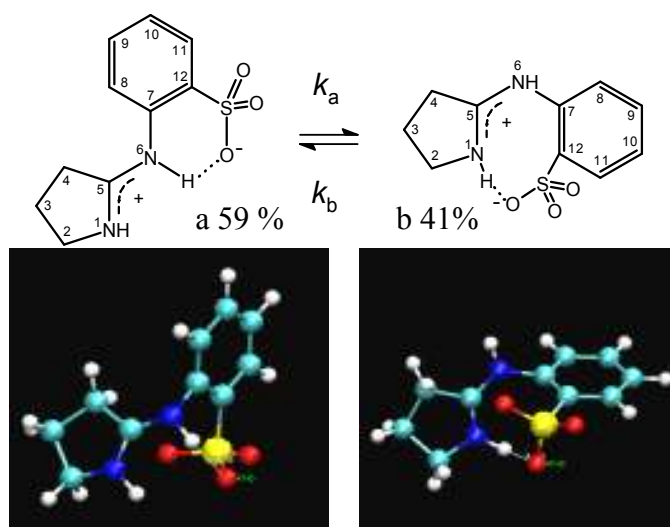
5.8.3. Konformációs analízis

A benzotiadiazin származékok (**61**, **62**) szintézise során előállított biciklusos intermedierek (**65**, **68**) ¹H és ¹³C NMR spektrumában tapasztalható jelkettőződés felhívta a figyelmünket a 2-(pirrolidin-2-ilidénamino)benzol-1-szulfonsav (**68**) tiszta DMSO-ban kialakuló konformációs egyensúlyára. A spektrumok H₂O hozzáadására, illetve hőmérséklet-emelés hatására kiszélesednek és koaleszcenciát mutatnak. ¹H, ¹⁵N és ¹H,

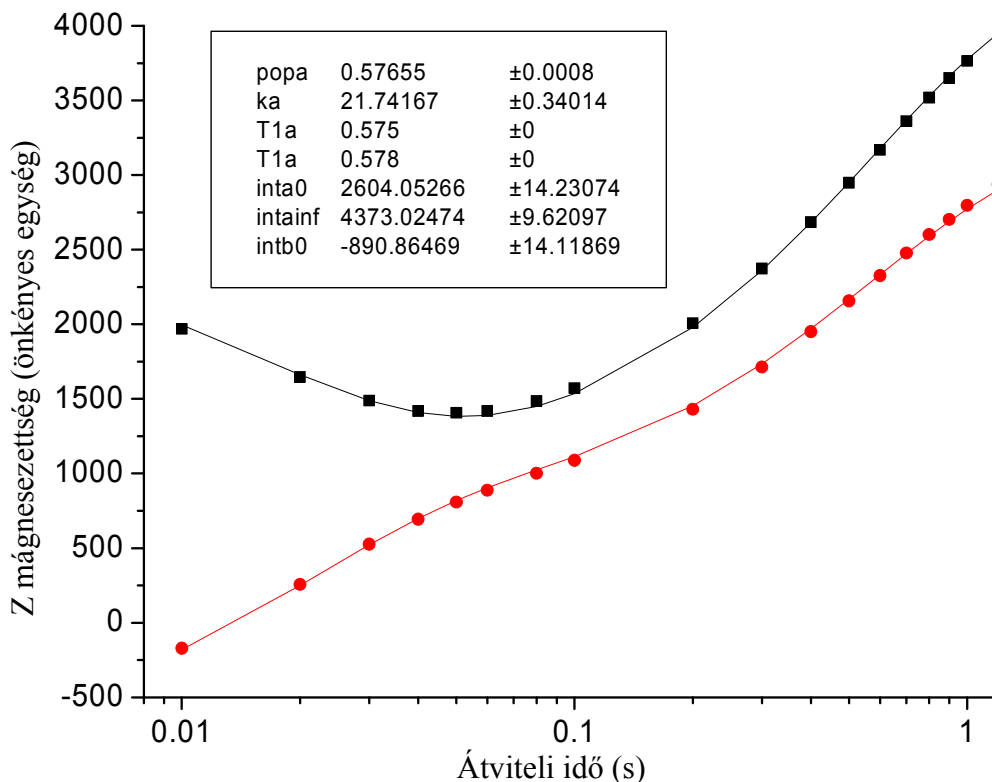


46. ábra: A 2-(pirrolidin-2-ilidénamino)benzol-1-szulfonsav (68) konformer szerkezeteinek meghatározásához használt 2D NMR technikák.

^{13}C korrelációs 2D spektrumok által, (46. ábra) Dr. Béni Szabolcs és Dr. Szakács Zoltán kollégáim segítségével meghatároztuk a két ikerionos konformer szerkezetét (47. ábra). A konformációs átalakulást jellemző sebességi állandót többszörös inverziótranszfer mérésrel 25 és 40 °C-on határoztuk meg, amely $k_a=21,74\pm 0,34$ -nek adódott a 2-(pirrolidin-2-ilidénamino)benzol-1-szulfonsav (68) esetében (48. ábra).¹²⁸



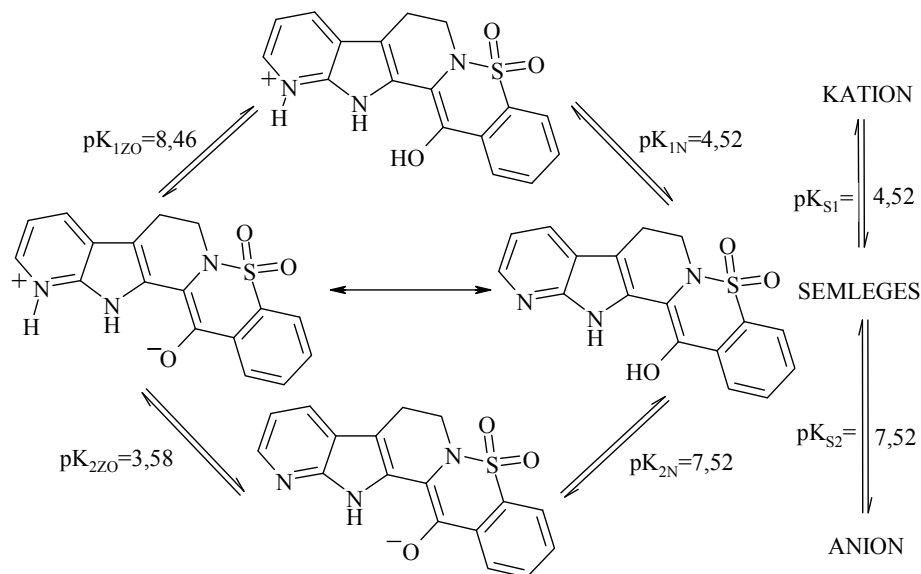
47. ábra: 2-(pirrolidin-2-ilidénamino)benzol-1-szulfonsav (68) konformerei tiszta DMSO-ban.



48. ábra: A (68) vegyületben megfigyelt konformációs átalakulás sebességi állandóinak meghatározása.

5.8.4. Ausztrál kutatócsoport pK_s-predikciója vegyületünkre

Ausztrál és mexikói kutatók fejlesztettek ki a gyulladáscsökkentő oxikámok szerkezetére kvantumkémiai számításokon alapuló makroszkopikus és mikroszkopikus pK_s értékeket prediktáló módszert, amelyet öt oxikám mérési eredményei alapján validáltak. A piroxikám és a rutekarpin hibridmolekulájaként általunk előállított és publikált pentaciklus, a 14-hidroxi-12-azaindolopirido-1,2-benzotiazin 5,5-dioxid (**205**) pK_s értékeinek meghatározására is végeztek számításokat. Az általuk közölt, a (**205**) vegyületre számított mikro-, és makroállandók láthatóak a 49. ábrán.¹²⁹ Az állandók alapján elmondható, hogy az enolát-enol, majd piridin-piridínium a fő protonálódási útvonal, amely a semleges mikrorészecskén át vezet, tehát az ikerionos forma jelentősége elhanyagolható. A protonálható csoportok alapvető kémiai jellemzői alapján is ez az útvonal tűnik preferáltnak.



49. ábra: 14-hidroxi-12-azaindolopirido-1,2-benzotiazin 5,5-dioxid (205) mikrospeciációs sémája, prediktált protonálódási mikro-, és makroállandói.

5.8.5. Fenilhidrazon és piridilhidrazon intermedierek oldószerfüggő *Z/E* izomériája

Az előállított hidrazon-származékok oldószerfüggő *Z/E* geometriai izomériát mutatnak, jelezve a gyűrűn kívüli C=N kettős kötés izomerizációjának alacsony aktiválási energiáját. A vegyületek ^1H NMR spektrumait különféle polaritású oldószerekben felvéve eltérő arányban detektálható a *Z*, illetve az *E* izomer, erre utal az NH-jelének kettőződése és a jelintenzitás változása. Az apoláris deuterokloroformban a hidrazinocsoport hidrogénje és a gyűrű-nitrogén között kialakuló intramolekuláris hidrogénkötés miatt kedvezőbb a szterikusan zsúfoltabb *Z* forma. A poláris deuterált dimetilszulfoxidban a szterikusan kedvezőbb *E* forma a domináns, mivel a DMSO- d_6 erős intramolekuláris hidrogénhidat képes létesíteni az amino-csoporttal. Az 5. táblázat mutatja az előállított, és CDCl₃-ban, illetve DMSO- d_6 -ban egyaránt megvizsgált hidrazon intermedierek esetében talált *Z/E* izomer arányokat.

5. táblázat: Fenilhidrazon és piridilhidrazon származékok *Z/E* izomereinek megoszlási aránya DMSO-ban és kloroformban.

Vegyület	DMSO- d_6		CDCl ₃	
	<i>Z</i> %	<i>E</i> %	<i>Z</i> %	<i>E</i> %
125	21	79	100	0
126*	32	68	96	4
127	30	70	100	0
130	45	55	97	3
131	96	4	100	0
132	38	62	100	0
135	0	100	0	100
136	32	68	86	14

*: irodalmi adat¹¹⁸

5.9. In vitro farmakológiai vizsgálatok értékelése

Az általunk előállított vegyületek felhasználásával egy referenciavegyületekkel együtt húsz anyagból álló sorozatot állítottunk össze, amelyet háromféle farmakológiai vizsgálatnak vetett alá a *Semmelweis Egyetem Farmakológiai Intézetében Prof. Szökő Éva és Dr. Pálfi Melinda*. Az első tesztben a vegyületeink HeLa sejtvonal életképességét befolyásoló hatását vizsgáltuk. A másodikban az anyagok hatására bekövetkező apoptózist vizsgáltuk HeLa sejteken, a nukleoszómális DNS-fragmentáció áramlási citometriás detektálásával. A harmadik tesztünk a proapoptotikus kaszpáz-3 enzim aktiválódását mérte a vegyületeinkkel történt kezelés után. A húszas molekulakönyvtárat úgy válogattuk össze, hogy mind az alapgyűrűk, mind a szubsztituensek tekintetében a lehető legdiverzebb szekezetekről kapjunk farmakológiai információt.

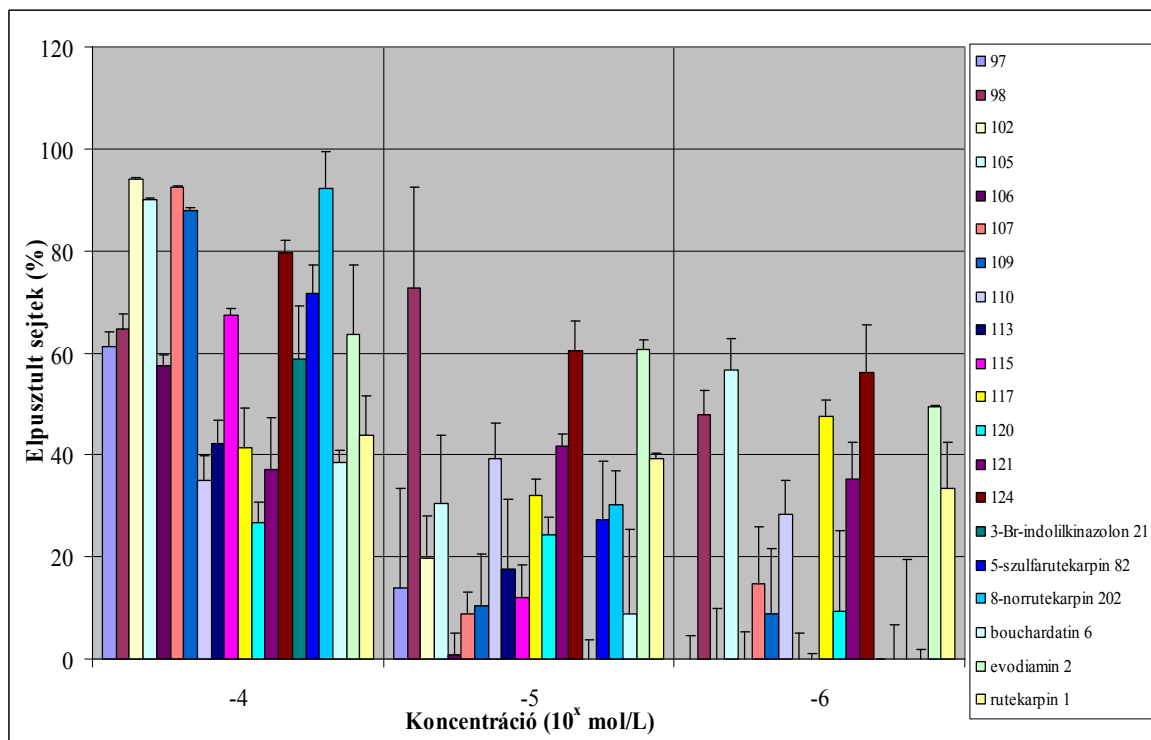
5.9.1. HeLa méhnyakrák sejtek életképességének meghatározása proapoptotikus hatás előzetes screen vizsgálata céljából

A vizsgálat során az evodiamin és a rutekarpin koncentrációfüggően gátolta a HeLa sejtek életképességét, a rutekarpin hatása az evodiaminéhoz képest – az irodalmi adatoknak megfelelően – elmaradt.

6. táblázat: Néhány vegyületünk hatása HeLa méhnyakrák sejtek életképességére.

Koncentráció (μM)	100		10		1	
Vegyület	túlélő sejtek aránya (%)					
	átlag	szórás	átlag	szórás	átlag	szórás
97	38,70	2,88	86,10	19,59	104,00	4,64
98	35,30	9,86	27,20	2,29	52,10	11,90
102	5,80	0,12	80,20	8,24	106,60	9,79
105	9,90	0,17	69,50	13,38	43,30	6,23
106	42,50	2,22	99,10	4,08	116,40	5,37
107	7,50	0,25	91,10	4,07	85,40	11,23
109	12,00	0,44	89,70	10,31	91,10	12,70
110	65,10	4,95	60,80	7,12	71,60	6,64
113	57,70	4,48	82,40	13,69	108,30	4,98
115	32,70	1,50	88,10	6,48	103,70	1,16
117	58,60	7,85	67,80	3,09	52,30	3,12
120	73,20	3,83	75,80	3,47	90,60	15,82
121	62,90	10,17	58,20	2,28	64,80	7,25
124	20,30	2,44	39,60	5,80	44,00	9,47
3-Br-indolilkinazolon 211	41,20	10,37	103,20	3,63	103,00	0,04
5-szulfarutekarpin 82	28,30	5,42	72,80	11,57	103,10	6,63
8-norrutekarpin 202	77,00	7,04	69,80	6,76	101,30	19,44
bouchardatin 6	61,50	2,45	91,20	16,66	118,50	1,99
evodiamin 2	36,30	13,62	39,30	1,79	50,60	0,34
rutekarpin 1	56,10	7,75	60,70	1,18	66,50	9,07

A túlélő sejtek arányát a 6. táblázat mutatja, az 50. ábrán látható diagram pedig az elpusztult sejtek arányát szemlélteti. Az általunk szintetizált és megvizsgált 12 anyag közül az alábbiak mutattak az evodiaminével összevethető mértékű hatást mindhárom koncentrációban: (98), (105), (117), (121), (124).



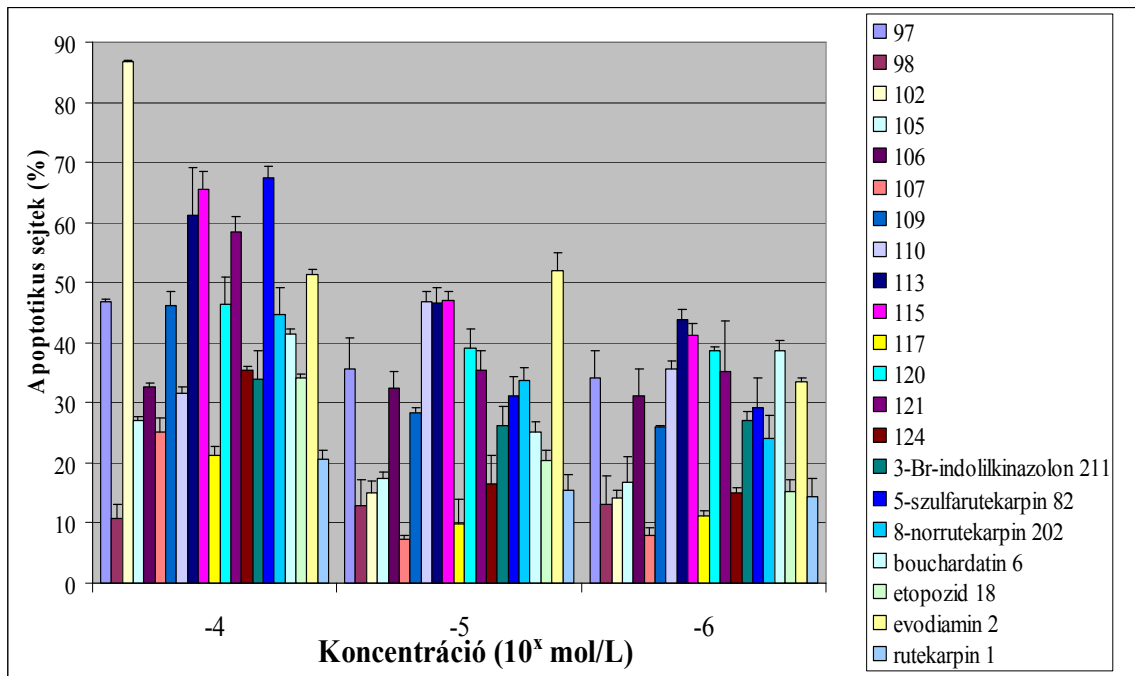
50. ábra: A vizsgált vegyületek hatása HeLa méhnyakrák sejtek életképességére.

5.9.2. A nukleoszomális DNS-fragmentáció detektálása áramlási citométerrel

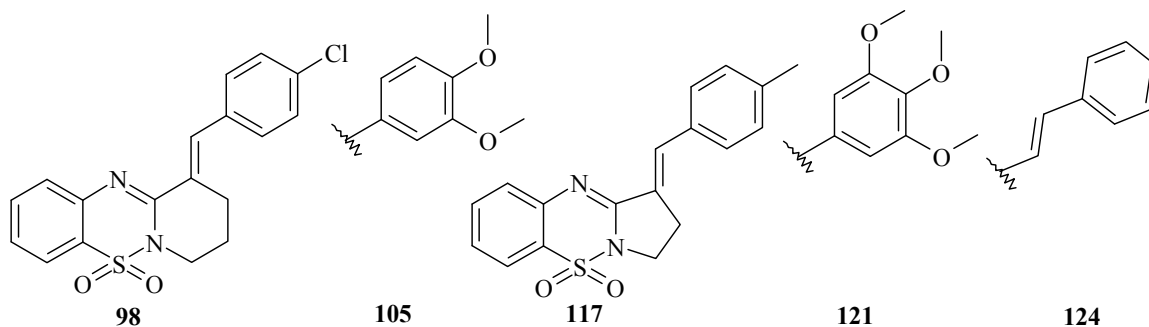
Az evodiamin, a rutekarpin és az etopozid koncentrációfüggő mértékben növelte az apoptotikus sejtek arányát. A három kontrollvegyület közül 10^{-6} mol/dm³-es koncentrációban az evodiamin hatása bizonyult a legjelentősebbnek (33,6 %), az etopozid hatása csupán 15,6 % volt (7. táblázat). Az általunk szintetizált vegyületek közül az alábbiak mutattak az evodiaminhoz hasonló mértékű hatást mindhárom vizsgált koncentrációban: (6), (97), (106), (110), (113), (115), (120), (121). Ezek az eredmények azt mutatják, hogy egyes vegyületeink képesek apoptózist indukálni HeLa sejtekben.

7. táblázat: A szintetizált vegyületek hatása HeLa sejtek nukleoszómális fragmentációjára.

Koncentráció (μM)	100		10		1	
	Apoptotikus sejtek aránya (%)					
Vegyület	átlag	szórás	átlag	szórás	átlag	szórás
97	46,75	0,57	35,64	5,14	34,13	4,53
98	10,68	2,46	12,93	4,30	13,10	4,69
102	86,79	0,15	15,11	1,85	14,23	1,29
105	27,14	0,66	17,31	1,22	16,70	4,26
106	32,67	0,66	32,33	2,81	31,11	4,53
107	25,17	2,27	7,23	0,64	8,01	1,16
109	46,29	2,31	28,39	0,86	26,08	0,22
110	31,48	1,07	46,75	1,78	35,64	1,26
113	61,12	7,94	46,69	2,57	43,79	1,85
115	65,50	2,92	47,12	1,36	41,25	1,84
117	21,17	1,66	9,90	4,10	11,10	0,95
120	46,38	4,49	39,18	3,23	38,62	0,72
121	58,53	2,53	35,53	3,04	35,22	8,36
124	35,47	0,67	16,51	4,80	15,07	0,92
3-Br-indolilkinazonon 211	34,00	4,71	26,30	3,17	27,10	1,57
5-szulfarutekarpin 82	67,40	2,03	31,10	3,28	29,20	4,91
8-norrutekarpin 202	44,64	4,62	33,80	1,99	24,09	3,78
bouchardatin 6	41,50	2,23	25,06	5,63	38,57	3,26
etopozid 18	34,05	0,82	20,49	1,66	15,35	1,86
evodiamin 2	51,38	0,73	51,89	3,02	33,55	0,68
rutekarpin 1	20,59	1,44	15,53	2,48	14,50	2,80

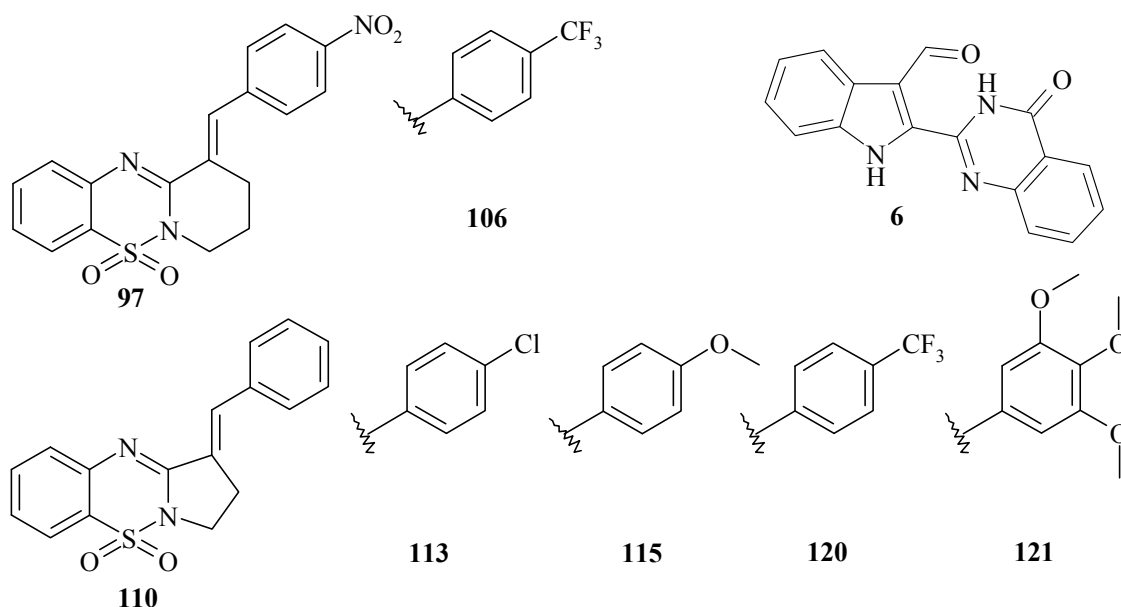


51. ábra: A vizsgált vegyületek proapoptotikus hatása HeLa sejtvonalon.



52. ábra: A HeLa sejt vonal életképességét legalább 35 %-ban gátló vegyületek.

A HeLa sejtek életképességét legalább 35 %-ban gátló vegyületek csoportját vizsgálva megállapítottuk, hogy egyaránt beletartoznak tetrahidropirido-, és dihidropiridolo-származékok, a triciklus telített gyűrűjének tagszáma nem befolyásolja a hatást. A szubsztituenseket vizsgálva megállapítható, hogy kizárólag kis térkitöltésű klór-, metoxi-, és metil-származékok, ill. szubsztituens nem tartalmazó vegyületek bizonyultak hatékonyak. A szubsztituensek (Cl, OMe) jellemzően poláris jellegűek.



53. ábra: HeLa sejtek nukleoszomális fragmentációját legalább 30 %-kal indukáló vegyületek.

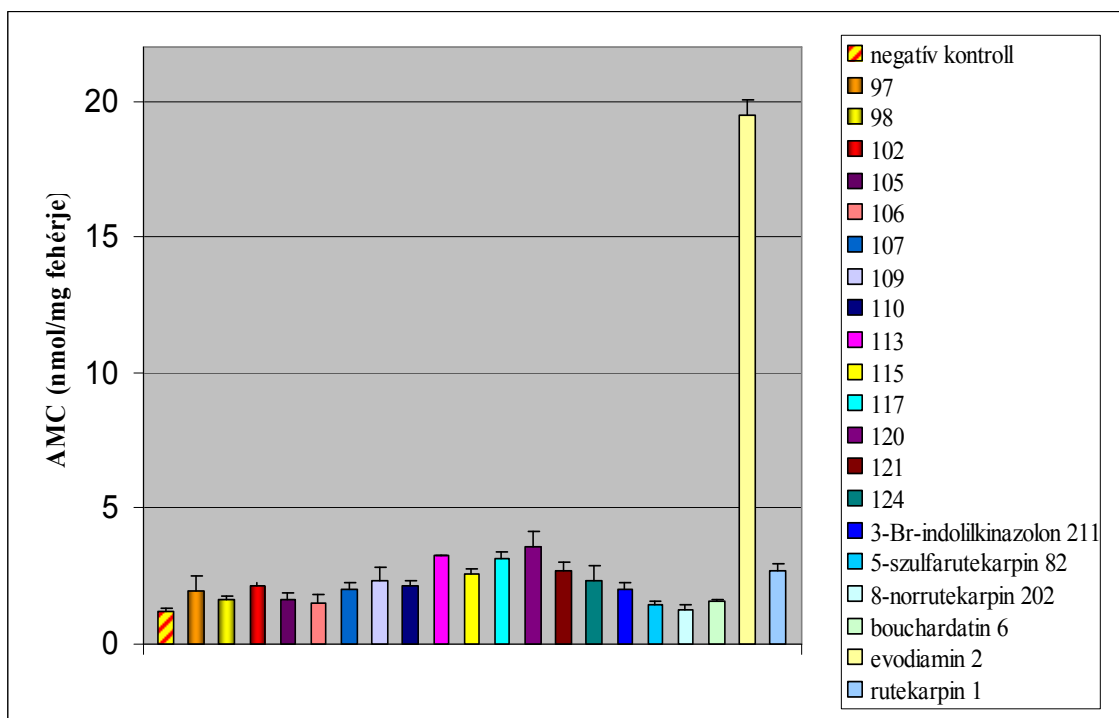
A nukleoszomális fragmentációs vizsgálat abban a feltételezésünkben erősített meg bennünket, hogy egyrészt az aldehidkondenzált triciklusok esetében a telített gyűrű tagszáma kevésbé befolyásolja a vegyületek apoptózisra gyakorolt hatását, másrészt a leghatékonyabbak a kis térkitöltésű, poláris szubsztituenssel rendelkező, vagy a szubsztituens nem viselő vegyületeink. Összességében az a következtetés vonható le, hogy kisméretű, poláris csoportok bevitelle biztosíthatja a citotoxikus hatás megmaradását, esetleg fokozódását vegyületeink további fókuszálása során.

5.9.3. Kaszpáz-3 enzimaktivitás mérése

A mérés során az evodiamin jelentős mértékben aktiválta a kaszpáz-3 enzimet, de ezen kívül egyetlen más anyag sem mutatott szignifikáns aktiváló hatást (8. táblázat, 54. ábra). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az általunk szintetizált egyik vegyület sem a kaszpáz-3 közvetlen aktiválásával fejt ki apoptotikus hatását a HeLa sejtvonalon. A hatásmechanizmus pontosabb feltérképezéséhez további vizsgálatok szükségesek.

8. táblázat: A vegyületek kaszpáz-3 enzimaktiváló hatása.

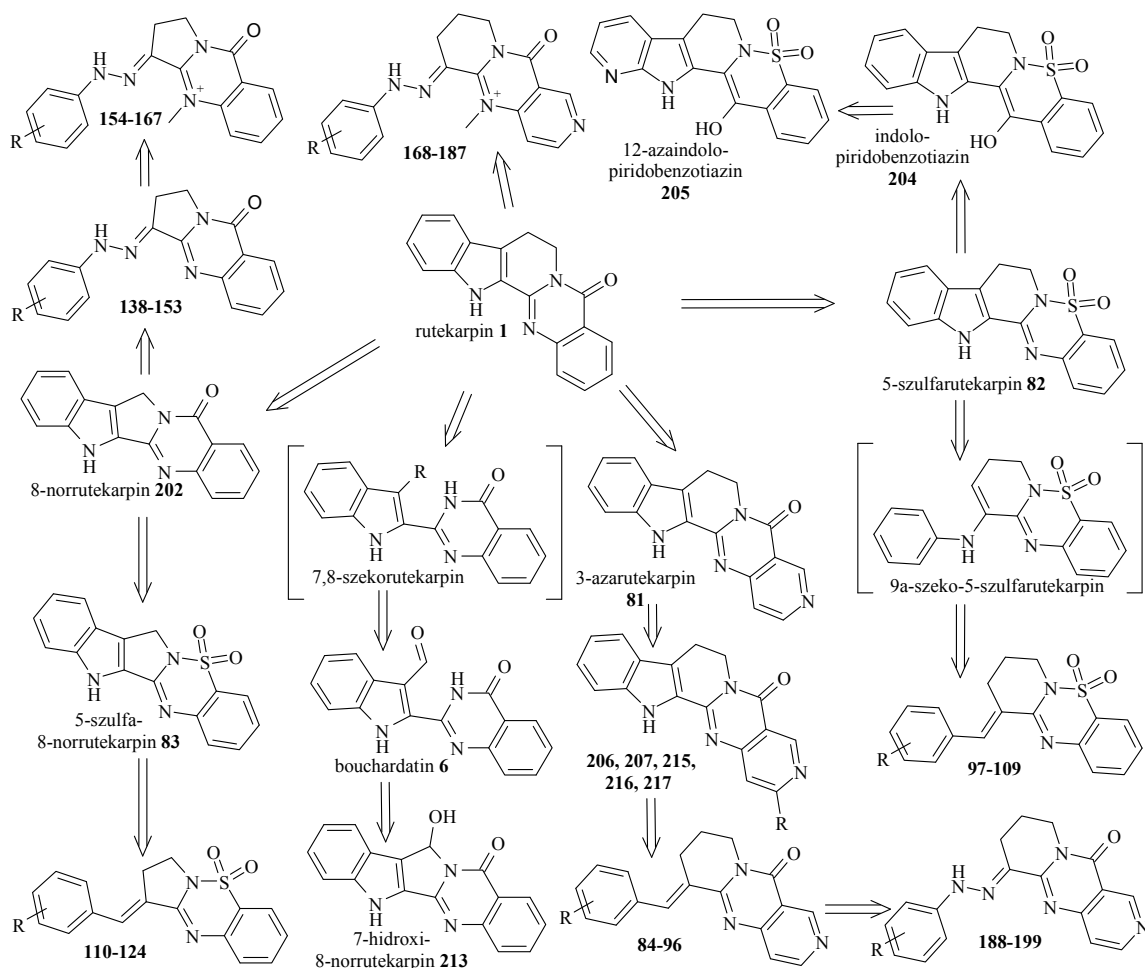
Vegyület	(nmol AMC/ mg fehérje)	
	átlag	szórás
negatív kontroll	1,19	0,14
97	1,95	0,54
98	1,66	0,10
102	2,16	0,10
105	1,63	0,24
106	1,53	0,31
107	2,01	0,28
109	2,31	0,49
110	2,12	0,18
113	3,24	0,05
115	2,56	0,19
117	3,14	0,29
120	3,56	0,57
121	2,73	0,31
124	2,34	0,58
3-Br-indolilkinazonon 211	2,02	0,25
5-szulfarutekarpin 82	1,48	0,07
8-norrutekarpin 202	1,24	0,18
bouchardatin 6	1,57	0,04
evodiamin 2	19,47	0,60
rutekarpin 1	2,72	0,22



54. ábra: A vegyületek kaszpáz-3 enzimaktiváló hatása.

6. Összegzés

Munkánk során a kinazonon és indolokinazonon származékok gyűrűrendszerében végrehajtott bioizoster helyettesítésekkel (aza-analógok, illetve savamid-szulfonamid szubsztitúció), nor-, és szeko-származékok előállításával, valamint szolubilizáló csoportok bevitelére alkalmas reakcióutak kidolgozásával lehetőségünk nyílt a természetes alkaloidoknál kedvezőbb farmakokinetikai profillal rendelkező farmakonok kialakítására, és szerkezet-hatás összefüggéseik szélesebb körű vizsgálatára. Az aktív molekulák célirányos fejlesztésére új derivatizálási útvonalakat derítettünk fel és dolgoztunk ki ezen farmakológiai szempontból látványosan bővülő, és nem várt, új hatásokat felmutató területen.



55. ábra Az előállított vegyületek bioizoster származtatása rutenkarpinból (1). Hidrazonok, aldehidkondenzált triciklusok, pentaciklusok és a bouchardatin (6).

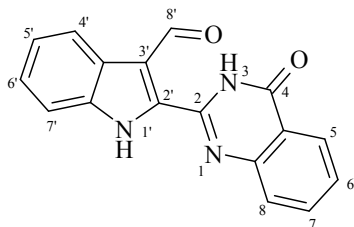
- A mackinazolinon (**52**) és a dezoxivazicinon (**45**) savamid-szulfonamid bioizoszter helyettesítésével előállítottunk két, az irodalomban eddig ismeretlen heterokondenzált triciklust (tetrahidropirido-benzotiadiazin (**61**), dihidropirrolo-benzotiadiazin (**62**)).
- Alkaloidok szerkezetéből bioizoszter helyettesítésekkel öt új pentaciklusos vegyületet vezetünk le, megvalósítottuk szintézisüket, és előállítottuk néhány szubsztituált származékukat.
 - 5-szulfarutekarpin (**82**),
 - 5-szulfa-8-norrutekarpin (**83**),
 - 8-norrutekarpin (**202**) és 7-hidroxi-8-norrutekarpin (**213**),
 - indolo-piridobenzotiazin (**204**),
 - 12-azaindolo-piridobenzotiazin (**205**).
- Egy ismert pentaciklusos alkaloid szintézisére és szubsztituált származékaik előállítására alternatív utat fejlesztettünk ki.
 - 3-azarutekarpin (**81**), és E-gyűrűn szubsztituált származékai: (**206**), (**207**), (**215**), (**216**), (**217**).
- Elsőként valósítottuk meg – két különböző, alternatív úton – egy természetes alkaloid, a bouchardatin (**6**) totálszintézisét.
- Három triciklus szubsztituált aromás aldehidekkel kondenzált származékaiból 41 tagú vegyülettárat hoztunk létre (**84-124**).
- Négy triciklusból szubsztituált hidrazonszármazékok 62 tagú sorozatát állítottuk elő (**138-199**).
- Meghatároztuk a 2,3-polimetilén-benzotiadiazinok (**61**, **62**) pK_s értékeit.
- Meghatároztuk a 2,3-polimetilén-benzotiadiazinok (**61**, **62**) biciklusos prekurzorainak (**65**, **68**) oldószerfüggő konformációs átalakulásának sebességi állandóit.
- ¹H NMR technikával megmértük öt triciklusos vegyület (**51**, **53**, **54**, **61**, **62**) aktív metilencsoportjának proton/deuteron cseresebességi állandóit.
- Meghatároztuk hét fenilhidrazon, illetve piridilhidrazon származék (**125**, **127**, **130**, **131**, **132**, **135**, **136**) Z/E izomereinek oldószerfüggő arányát poláris és apoláris oldószerekben.
- Az előállított vegyületek közül munkánkat 18 esetében a *Semmelweis Egyetem Gyógyszerhatástani Intézetében Prof. Szökő Éva* és *Dr. Pálfi Melinda* segítségével

vel farmakológiai vizsgálatokkal egészítettük ki. Vizsgálataink során ezen anyagokkal kezelt daganatsejtek életképességét, a vegyületeink apoptózist indukáló hatását HeLa méhnyakrák sejtvonalon, valamint a kaszpáz-3 enzim működését befolyásoló hatásukat vizsgáltuk. A HeLa sejtek életképességét az evodiamin (**1**) hatásához hasonló mértékben öt vegyületünk ((**98**), (**105**), (**117**), (**121**), (**124**)) gátolta. Nyolc vegyületünk ((**6**), (**97**), (**106**), (**110**), (**113**), (**115**), (**120**), (**121**)) az evodiaminnal (**1**) azonos nagyságrendben indukált apoptózist HeLa sejtvonalon. Az evodiamin (**1**) többféle hatásmechanizmussal fejt ki rákellenes aktivitását (kaspáz-aktiválás, NF- κ B-reguláció, MAPK-gátlás, bcl/bax egyensúly befolyásolása, antioxidáns). Kaszpáz-3 aktivációt vizsgáló kísérletünkben egyetlen vegyületünk sem mutatott szignifikáns hatást, így bizonyított, hogy ezek nem kaszpáz aktiválással fejtik ki citotoxikus hatásukat. A szintetizált vegyületek és az evodiamin (**1**) szerkezeti összevetése arra utal, hogy az evodiaminban (**1**) található redukált N-metil szerkezeti elem szükséges lehet e mechanizmus kiváltásához. A vizsgálatok során hatékony vegyületek alapszerkezetéből és szubsztitúenseiből tudtunk a további fejlesztés irányaira is következtetéseket levonni.

Az előállított szubsztituált hidrazonszármazékok (**138-199**) esetében kaszpáz-aktiváló hatás prediktálható Zhang és munkatársai eredményei alapján,¹⁰² ezért ezen anyagok szintén alkalmasak lehetnek további farmakológiai screen-vizsgálatok elvégzésére, illetve az A-gyűrűn szubsztituált 8-norrutekarpin-, 13-N-metil-8-norrutekarpin-, 14-N-metilrutekarpin-, és 3-azarutekarpin-származékok előállítására.

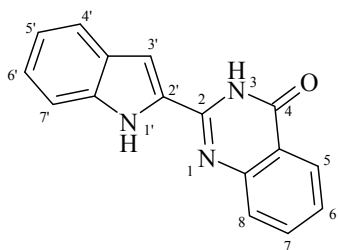
7. Kísérleti rész

2-(4-oxo-3H-kinazolin-2-il)-1H-indol-3-karbaldehyd, bouchardatin (6)



9 ml vízmentes dimetilformamidban 0 °C-on feloldunk 1,71 ml (18 mmol) foszforoxi-trikloridot. 0,522 g (2 mmol) 2-(2-indolil)-kinazolont (44) feloldunk 13 ml dimetilformamidban és csepegtetve hozzáadjuk az első oldathoz. Az elegyet 24 órán keresztül 0 °C-on keverjük, azután az oldatot csepegtetve hozzáadjuk 15 ml telített NaHCO₃-oldathoz. 10 ml 10 %-os NaOH oldatot öntünk az elegyre és a kivált anyagot leszűrjük, vízzel mossuk. Etanolból átkristályosítva világossárga színű kristályos anyagot kapunk. Termelés: 89%. Op.: 260 °C fölött. UV EtOH-ban λ_{\max} (lg ϵ): 391,5 (4,035), 371,0 (4,179), 262,5 (4,105), 231,5 (4,073) nm. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7,35 (ddd, *J*= 1,1; 7,1; 8,2 Hz, 1H, 5'-H), 7,43 (ddd, *J*= 1,1; 7,1; 8,2 Hz, 1H, 6'-H), 7,61 (ddd, *J*= 1,5; 7,1; 8,4 Hz, 1H, 6-H), 7,69 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H, 7'-H), 7,86 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H, 8-H), 7,92 (ddd, *J*= 1,5; 7,1; 8,2 Hz, 1H, 7-H), 8,22 (dd, *J*= 1,4; 7,6 Hz, 1H, 5-H), 8,27 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H, 4'-H), 10,48 (s, 1H, 8'-CH), 13,12 (s, 1H, 1'-NH), 13,63 (s, 1H, 3-NH) ppm. ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 113,3 (7°C), 115,1 (3°C), 120,2 (4°C), 121,8 (5aC), 123,3 (5°C), 125,4 (6°C), 126,1 (5C), 127,4 (6C), 127,5 (3°C), 127,6 (8C), 134,9 (7C), 135,8, 135,8 (2°C), 145,3 (2C), 148,3 (8aC), 161,1 (4C), 187,5 (8°C) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ C₁₇H₁₁N₃O₂ összegképletre számított *m/z*: 290,2961, mért: 290,2948.

2-(1H-indol-2-il)-3H-kinazolin-4-on (44)

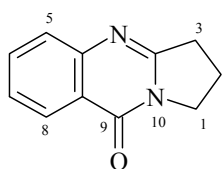


A. módszer: Szintézis irodalmi módszer szerint.⁹⁹ 22,60 g (0,0812 mol) 2-[1-(fenilhidrazono)-etil]-3H-kinazolin-4-on (134) 200 g, 180 °C-ra előmelegített polifoszforsavba szórunk. Az elegyet 30 percen át 180 °C és 200 °C között kevertetjük, majd 50 °C-ra hűtjük és 1000 ml jeges vízre öntjük. A kivált anyagot zsugorúveg szűrőn szűrjük, majd vízzel mossuk. 17,84 g (termelés: 84 %) sárgásbarna kristályt kapunk.

B. módszer: 0,28 g (10 mmol) N-(2'-karbamoilfenil)-1H-indol-2-karboxamidot (210) 15 ml alkoholban eloszlatunk, majd 0,28 g (12 mmol) elemi nátriumot adunk hozzá. Az

elegyet 10 óráan át refluxáltatjuk, majd hűtés után kiszűrjük a kivált kristályokat. Termelés: 0,15 g (53 %). Op.: 328 °C, bomlik. UV EtOH-ban λ_{\max} (lg ϵ): 340 (4,51), 224 (4,44), 212 (4,50) nm. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,07 (t, $J=7,8$ Hz, 1H, 6-H), 7,23 (t, $J=7,8$ Hz, 1H, 7-H), 7,51 (t, $J=7,2$ Hz, 1H, 5'-H), 7,53 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, 8-H), 7,64 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, 5-H), 7,69 (s, 1H, 3'-H), 7,74 (d, $J=7,8$ Hz, 1H, 7'-H), 7,85 (t, $J=7,2$ Hz, 1H, 6'-H), 8,16 (d, $J=7,2$ Hz, 1H, 4'-H), 11,80 (s, 1H, 1'-NH), 12,62 (s, 1H, 3-NH) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}$ összegképletre számított m/z : 262,0980, mért: 262,0916.

2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,1-b]kinazolin-9-on; dezoxivazicinon (**45**)



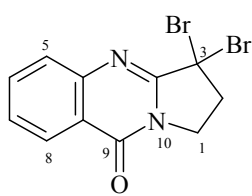
Szintézis irodalmi módszer szerint.¹³⁰

Termelés: 94%. Op.: 105-106 °C.

Spektrális irodalmi adatok:¹³¹ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 2,28-2,30 (m, 2H), 3,20 (t, 2H, $J=7,5$ Hz), 4,25 (t, 2H, $J=7,5$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,60-7,69 (m, 2H), 8,25 (d, 1H, $J=8,0$ Hz) ppm. IR (KBr) ν : 3055, 2948, 1670, 1598, 1430, 1250 cm^{-1} .

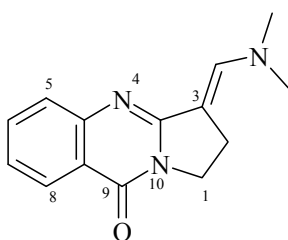
HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ összegképletre számított m/z : 187,0871; mért: 187,0897.

3,3-dibróm-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,1-b]kinazolin-9-on (**48**)

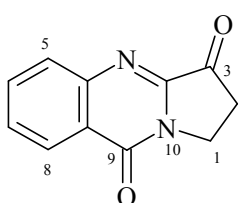


Szintézis irodalmi módszer szerint.¹³² 9,3 g (0,05 mol) dezoxivazicinont (**45**) 50 ml 75 %-os ecetsavban oldunk, majd 60 °C-on 16 g (0,1 mol) bróm 50 ml 75 %-os ecetsavval készült oldatát az elegyhez csepegtetünk intenzív keverés mellett. A

brómoldat felének hozzáadása után 6,8 g nátriumacetátot adunk az elegyhez, majd a maradék brómoldat becsepegtetése után ismét 6,8 g nátriumacetátot adunk az elegyhez. Az elegyet a bróm színének eltűnéséig melegítjük. A lehűtött elegyet 1 l hideg vízre csepegtetjük intenzív kevertetés mellett, majd a levált csapadékot szűrjük, és vízzel alaposan átmoszuk. 13,8 g (termelés: 80 %) terméket kapunk, amelynek Op. értéke 160-162 °C, amely absz. alkoholos átkristályosítás után 164-165 °C-ra emelkedik (bomlik). Spektrális irodalmi adatok: $^1\text{H NMR}$.¹³³ HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{OBr}_2$ összegképletre számított m/z : 342,9082, mért: 342,9124.

3-dimetilaminometilén-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*b*]kinazolin-9-on (49)

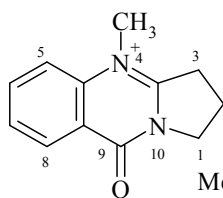
1,86 g (0,01 mol) dezoxivazicinont (45) 5 ml vízmentes dimetilformamidban feloldunk és 15-20 °C között 1,86 ml (0,02 mol) foszforoxi-trikloridot csepegtetünk hozzá, 1 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten, majd 3 órán át melegítjük 60 °C-on. Az elegy lehűtése után az oldatot 60 ml 5 %-os vi-
zes Na₂CO₃-oldatra csepegtetjük. A levált csapadékot kiszűrjük és vízzel mossuk. Szá-
rítás után etanolból átkristályosítjuk. 2,27 g (94 %) halványsárga terméket kapunk, amely
179-180 °C-on olvad. UV: EtOH-ban λ_{max} (lgε): 353 (4,56), 283 (3,97), 276 (3,92), 226
(4,28) nm. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 2,83 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,28 (m, 2H, 2-H),
3,98 (t, *J*= 7,0 Hz, 2H, 1-H), 7,25 (s, 1H, N-CH), 7,20 (t, *J*= 7,8 Hz, 1H, 7-H), 7,34 (d,
J= 7,8 Hz, 1H, 5-H), 7,57 (td, *J*= 1,2; 7,8 Hz, 1H, 6-H), 7,97 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H, 8-H)
ppm. IR (KBr): ν_{C=O}: 1670 cm⁻¹. HRMS (ESI): [M+H]⁺ C₁₄H₁₆N₃O összegképletre
számított *m/z*: 242,1293, mért: 242,1311.

3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*b*]kinazolin-9-on (50)

3,42 g (0,01 mol) 3,3-dibróm-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-
b]kinazolin-9-ont (48) 30 ml absz. alkoholban szuszpendálunk,
majd 20 g 25 %-os hidrazinhidrát (NH₂NH₂·H₂O) oldatot
(0,1 mol) adunk hozzá. Az elegyet 60 °C-on 2 órán át refluxáljuk,
majd a szilárd anyagot szűrőre visszük és éterrel mossuk. 1,58 g fehér kristályt kapunk.
Termelés 79 %. Op.: 168 °C (bomlik). UV MeOH-ban: λ_{max}: 314, 300, 282, 228,
210 nm. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 3,05 (t, *J*= 6,7 Hz, 2H), 4,41 (t, *J*= 6,7 Hz,
2H), 7,63 (ddd, *J*= 7,8; 7,6; 1,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J*= 7,8; 1,5 Hz, 1H), 7,98 (ddd,
J= 8,3; 7,6; 1,5 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J*= 8,3; 1,5 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz,
DMSO-*d*₆) δ: 32,7, 79,2, 121,7, 125,9, 128,4, 128,9, 134,7, 148,0, 148,3, 160,3, 198,0
ppm. IR (KBr): 1744, 1656, 1600, 1468, 1386, 1285, 1103 cm⁻¹. HRMS (ESI): [M+H]⁺
C₁₁H₉N₂O₂ számított: 200,0586; mért: 200,0585. Elemanalízis C₁₁H₈N₂O₂ összegkép-
letre: számított: C 65,99 %; H 4,03 %; N 13,99 %; mért: C 65,94 %; H 4,07 %; N
13,87 %.

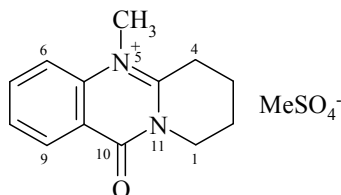
Alternatív irodalmi szintézis: ¹³⁴

4-N-metil-dezoxivazicinon (4-metil-9-oxo-2,3-dihidro-1H,9H-pirrolo[2,1-b]kinazolin-9-on-4-ium metosulfát) (**51**)

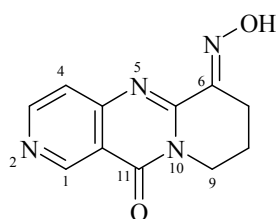


18,62 g (0,1 mol) dezoxivazicinont (**45**) toluolban (125 ml) oldunk. Csepegtetőtölcsérből 10 ml feleslegben vett dimetil-szulfátot adunk hozzá, majd visszafolyó hűtő alkalmazásával 60 °C-on 3 órán át melegítjük. Kihűlés után a kivált anyagot leszűrjük és dietil-éterrel (3x15 ml) átmoszuk. 28,45 g fehér kristályos anyagot kapunk. Termelés: 91 %. Op.: 300 °C felett (bomlik). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,34 (m, 2H, 2-H), 3,72 (t, *J*= 8,0 Hz, 1H, 3-H), 4,00 (s, 3H, CH₃), 4,31 (t, *J*= 8,0 Hz, 1-H), 7,84 (ddd, *J*= 0,8; 7,0; 8,0 Hz, 1H, 6-H), 8,11 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H, 7-H), 8,16 (dd, *J*= 1,0; 8,0 Hz, 1H, 5-H), 8,34 (dd, *J*= 0,8; 8,0 Hz, 1H, 8-H) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ C₁₂H₁₃N₂O összegképletre számított *m/z*: 201,1028, mért: 201,1021.

5-N-metil-mackinazolinon (5-metil-10-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-10H-pirido[2,1-b]kinazolin-10-on-5-ium metosulfát) (**54**)



20,24 g (0,1 mol) mackinazolinont (**52**) benzolban (250 ml) oldunk. Csepegtetőtölcsérből 10 ml feleslegben vett dimetil-szulfátot adunk hozzá, majd visszafolyó hűtő alkalmazásával 60 °C-on 3 órán át melegítjük. Kihűlés után a kivált anyagot leszűrjük és dietil-éterrel (3x15 ml) átmoszuk. 30,35 g fehér kristályos anyagot kapunk. Termelés: 93 %. Op.: 300 °C felett (bomlik). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,94 (m, 4H, 2,3-H), 3,38 (t, *J*= 4,8 Hz, 2H, 4-H), 4,00 (s, 3H, CH₃), 4,05 (t, *J*= 4,8 Hz, 2H, 1-H), 7,69 (ddd *J*= 1,4; 6,8; 8,0 Hz, 1H, 7-H), 7,81 (ddd, *J*= 1,4; 6,8; 8,0 Hz, 1H, 8-H), 8,14 (dd, *J*= 1,4; 6,8 Hz, 1H, 6-H), 8,33 (ddd *J*= 1,4; 7,8 Hz, 1H, 9-H) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ C₁₃H₁₅N₂O összegképletre számított *m/z*: 215,1184, mért: 215,1178.

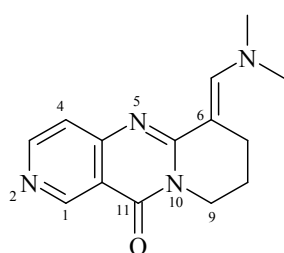


6-nitroso-6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2-a;4,3-d]pirimidin-11-on (**56**)

200 mg (1 mmol) 6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2-a;4,3-d]pirimidin-11-ont (**55**) feloldunk 2 ml jégecetben. Hűtés után

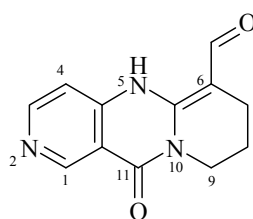
300 mg (4 mmol) NaNO_2 -et adunk az oldathoz kis részletekben. Az elegyet egy éjszakra hűtőszekrényben állni hagyjuk. A kivált fehér kristályokat leszűrjük, ecetsavval és vízzel mossuk, majd etil-acetáttal forraljuk. Termelés: 74 % (170 mg). Op.: 259-263 °C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,97 (m, 2H, 8-H), 2,74 (t, $J= 6,8$ Hz, 2H, 7-H), 4,05 (t, $J= 5,6$ Hz, 2H, 9-H), 7,57 (d, $J= 6,4$ Hz, 1H, 4-H), 8,80 (d, $J= 6,4$ Hz, 1H, 3-H), 9,28 (s, 1H, 1-H), 12,55 (s, 1H, OH) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2$ összegképletre számított m/z : 231,0882, mért: 231,0860.

6-dimetilaminometilén-6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2-a;4,3-d]pirimidin-11-on (**57**)



200 mg (1 mmol) 6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2-a;4,3-d]pirimidin-11-ont (**55**) feloldunk 2 ml dimetilformamidban és csepegtetve hozzáadunk 120 μl foszforoxi-trikloridot. Az elegyet 60 °C-on 3 órán keresztül keverjük. Hűtés után az elegyet zúzott jégre öntjük és a pH-t 7-re állítjuk NaHCO_3 -oldat segítségével. A kivált sárga kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és megszárítjuk. Termelés: 74 % (190 mg). Op.: 178-182 °C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,07 (m, 2H, 8-H), 2,43 (t, $J= 6,2$ Hz, 2H, 7-H), 3,14 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,90 (t, $J= 5,4$ Hz, 2H, 9-H), 7,01 (d, $J= 5,8$ Hz, 1H, 4-H), 8,11 (s, 1H, 6-C-CH), 8,44 (d, $J= 5,6$ Hz, 3-H), 8,96 (s, 1H, 1-H) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ összegképletre számított m/z : 257,1402, mért: 257,1495.

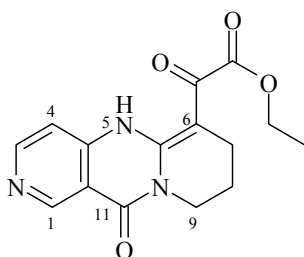
6-formil-6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2-a;4,3-d]pirimidin-11-on (**58**)



100 mg (0,39 mmol) 6-dimetilaminometilén-6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2-a;4,3-d]pirimidin-11-ont (**57**) feloldunk 1 ml 0,5 mol/dm^3 -es HCl -oldatban, majd 5 órán keresztül keverjük, majd a reakció után a pH-t 7-re állítjuk NaHCO_3 -oldat segítségével. A kivált sárga kristályokat szűrjük, vízzel mossuk, majd etanollal

átforraljuk. Termelés: 56 % (50 mg). Op.: 194-197 °C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C) δ : 1,85 (m, 2H, 8-H), 2,44 (t, $J= 6,0$ Hz, 2H, 7-H), 3,85 (t, $J= 5,7$ Hz, 2H, 9-H), 7,40 (d, $J= 5,8$ Hz, 1H, 4-H), 8,58 (d, $J= 5,7$ Hz, 3-H), 8,98 (s, 1H, 1-H), 8,98 (s, 1H, 6-C-CH) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$ összegképletre számított m/z : 230,0930, mért: 230,0967.

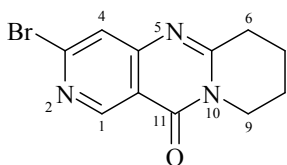
etil-6-(1'oxo-acetát)-6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2-a;4,3-d]pirimidin-11-on (**59**)



82 mg (4 mmol) nátriumot feloldunk etanolban és hozzáadunk 400 mg (2 mmol) 6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2-a;4,3-d]pirimidin-11-ont (**55**), valamint 540 µg dietiloxalátot. Az elegyet visszafolyós hűtőn melegítjük 80 °C-on 4 órán át. Hűtés után éter segítségével kicsapjuk a termék (**59**) nátriumsóját és leszűrjük. A sót feloldjuk 10 ml 1 %-os

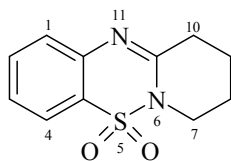
nátrium-acetát oldatban és a pH-t 4-re állítjuk ecetsavval. Leszűrjük az anyagot, vízzel mossuk és átforraljuk etanollal. Termelés: 67 % (400 mg). Op.: 234-238 °C. UV EtOH-ban: λ_{\max} (lg ϵ): 357 (4,30), 276 (3,73), 224 (4,28) nm. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H, 2'-CH₃), 1,86 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H, 8-H), 2,40 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H, 7-H), 2,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H, 1'-CH₂), 3,86 (s, 2H, 9-H), 7,47 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H, 3-H), 8,62 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H, 4-H), 9,00 (s, 1H, 1-H), 14,59 (s, 1H, 5-NH) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ C₁₂H₁₂N₃O₂ összegképletre számított *m/z*: 302,1141, mért: 302,1158.

3-bróm-6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2-a; 4,3-d]pirimidin-11-on (**60**)



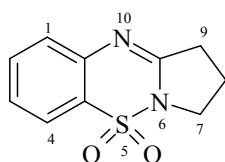
2,0 g (10 mmol) 6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2-a;4,3-d]pirimidin-11-ont (**55**) feloldunk 20 ml ecetsavban, az oldathoz adunk 0,82 g (0,01 mol) vízmentes nátriumacetátot, majd a 40-50 °C-ra felmelegített oldathoz elemi bróm (1,6 g, 0,51 ml,

0,01 mol) ecetsavas (10 ml) oldatát csepegtetjük lassú ütemben, állandó kevertetés mellett. A csapadékos reakcióelegyet vízzel (30 ml) hígítjuk, a kivált kristályos terméket szűrjük, majd vízzel átmoszuk. Szárítás után izopropanolból történő átkristályosítással tisztán jutunk a 3-bróm származékhoz. Termelés: 73%. Op: 203-205 °C. UV EtOH-ban: λ_{\max} (lg ϵ): 286 (3,74), 226 (4,16) nm. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2,28 (dd, *J* = 5,8; 6,5 Hz, 2H, 6-H), 2,35 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, 8-H), 3,13 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, 7-H), 4,18 (dd, *J* = 4,2; 6,4 Hz, 2H, 9-H), 9,05 (s, 1H, 4-H), 9,38 (s, 1H, 1-H) ppm. Elemanalízis a C₁₁H₁₀BrN₃O összegképletre: mért: C 47,26 %, H 3,61 %, N 14,95 %; Br 28,50 %, számított: C 47,16 %, H 3,60 %, N 15,00 %.

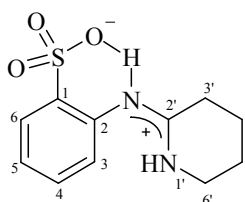
7,8,9,10-tetrahidropirido[1,2-*b*][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxid (**61**)

1,00 g (3,93 mmol) 2-(piperidin-2-ilidénamino)benzol-1-szulfonsavat (**65**) 20 ml foszforoxi-trikloridban (POCl_3) oldunk, majd katalitikus mennyiségű (2 csepp) dimetilformamidot (DMF) adunk az oldathoz. A keveréket 5 percen át 90 °C-os olajfürdőn melegítjük.

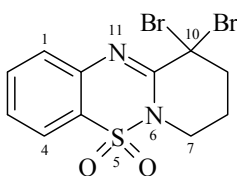
A feleslegben maradt POCl_3 -tól vákuumdesztillációval megszabadulunk. A visszamaradt szilárd anyag vizes oldatát 10 ml 50 %-os kálium-karbonát oldattal semlegesítjük. A vizes fázist kloroformmal extraháljuk (3x20 ml), az egyesített szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A szilárd terméket izopropanolból átkristályosítva 0,57 g világos színű amorf anyagot kapunk. Termelés: 61 %. Op: 70-71 °C. UV: EtOH-ban: λ_{max} (lg ϵ): 298,2 (3,898), 272,4 (4,037), 264,4 (4,070), 212,0 (4,406) nm. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,95 (dd, $J=6,6$; 7,2 Hz, 2H), 2,03 (dd, $J=6,6$; 7,2 Hz, 2H), 2,86 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,40 (td, $J=1,2$; 7,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, $J=0,6$; 7,8 Hz, 1H), 7,64 (td, $J=1,2$; 7,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, $J=1,2$; 7,8 Hz, 1H) ppm. LogK: 3,10. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ összegképletre számított m/z : 237,0697, mért: 237,0692.

7,8-dihidro-9H-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxid (**62**)

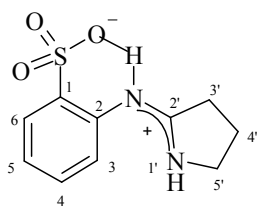
1,00 g (4,16 mmol) 2-(pirrolidin-2-ilidénamino)benzol-1-szulfonsavat (**68**) 20 ml foszforoxi-trikloridban oldunk, majd katalitikus mennyiségű (2 csepp) dimetilformamidot adunk az oldathoz. A keveréket 5 percen át 90 °C-os olajfürdőn melegítjük. A feleslegben maradt POCl_3 -tól vákuumdesztillációval megszabadulunk. A visszamaradt szilárd anyag vizes oldatát 10 ml 50 %-os kálium-karbonát oldattal semlegesítjük. A vizes fázist kloroformmal extraháljuk (3x20 ml), az egyesített szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A szilárd terméket izopropanolból átkristályosítva 0,72 g terméket kapunk. Termelés: 78%. Op: 150,5-152,5 °C. UV EtOH-ban: λ_{max} (lg ϵ): 295,6 (3,551), 270,2 (3,746), 260,8 (3,790), 213,4 (4,156) nm. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 2,23 (m, 2H), 3,00 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 4,15 (dd, $J=6,6$; 7,2 Hz, 2H), 7,43 (dd, $J=7,2$; 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J=7,2$; 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, $J=7,8$ Hz, 1H) ppm. LogK: 2,14. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ összegképletre számított m/z : 223,0541, mért: 223,0540.

2-(piperidin-2-ilidénamino)benzol-1-szulfonsav (**65**)

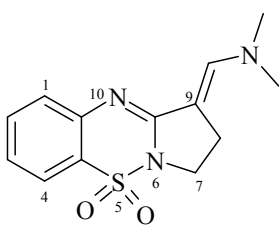
65,0 g (0,375 mol) anilin-2-szulfonsavat (**63**) 650 ml metanolban szuszpendálunk, majd 30 perc alatt cseppenként hozzáadunk 45,26 g (0,400 mol) 2-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-piridint (**64**). A reakcióelegyet 96 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten, fénytől védve. A levált kristályokat kiszűrjük és hideg metanollal mossuk. Az anyalúgot bepároljuk mintegy a felére, majd egy éjszakán át hűtőben tartjuk. A kivált második frakciót leszűrjük és hideg metanollal mossuk. Az egyesített frakciókat izopropanolból átkristályosítva 51,76 g terméket kapunk. Termelés: 54%. Op: 310 °C, bomlik. UV EtOH-ban: λ_{\max} (lg ϵ): 210,2 (4,093), 202,6 (4,176) nm. ^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ : 1,93-1,80 (széles m, 4H), 2,84 (széles m, 2H), 3,30 (széles m, 2H), 7,44 (dd, $J=7,8$; 1,0 Hz, 1H), 7,62 (td, $J=7,7$; 1,2 Hz, 1H), 7,69 (td, $J=7,7$; 1,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, $J=7,8$; 1,2 Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (150 MHz, D_2O) δ : 20,2; 22,9; 28,9; 44,4; 131,3; 132,3; 132,7; 132,9; 135,9; 143,0; 167,9 ppm. LogK: 10,41. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ összegképletre számított m/z : 255,0798; mért: 255,0794.

10,10-dibróm-7,8-dihidro-9H-pirido[1,2-b][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxid (**66**)

1,18 g (5,0 mmol) 7,8,9,10-tetrahidropirido[1,2-b][1,2,4]benzotriadiazin 5,5-dioxidot (**61**) 75 %-os ecetsavban oldunk és 60 °C-ra melegítjük. 1,60 g brómot (0,51 ml, 10,0 mmol) 10 ml 75 %-os ecetsavval elegyítjük, majd lassan az elegyhez csepegtetjük a felét. Ezután 0,68 g (5,0 mmol) vízmentes nátrium-acetátot adunk az elegyhez, majd a brómoldat teljes becsepegtetése után még egyszer ugyanennyi acetátot adunk. Az elegyet a bróm színének eltűnéséig, mintegy 3 óráig melegítjük 60 °C-on. A lehűtött elegyet 200 ml hideg vízre csepegtetjük intenzív kevertetés mellett, a kiváló kristályokat kiszűrjük, és vízzel átmoszuk. Termelés: 1,53 g, 78 %. Op.: 195-197 °C. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,98 (dd, $J=6,6$; 7,2 Hz, 2H), 2,89 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,40 (td, $J=1,2$; 7,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, $J=0,6$; 7,8 Hz, 1H), 7,64 (td, $J=1,2$; 7,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, $J=1,2$; 7,8 Hz, 1H). HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{SBr}_2$ összegképletre számított m/z : 392,8907; mért: 392,8912.

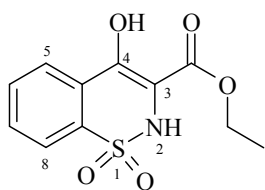
2-(pirrolidin-2-ilidénamino)benzol-1-szulfonsav (**68**)

88,90 g (0,513 mol) anilin-2-szulfonsavat (**63**) 850 ml metanolban szuszpendálunk, majd 30 perc alatt cseppenként hozzáadunk 54,52 g (0,550 mol) 2-metoxi-pirrolint (**67**). A reakcióelegyet 72 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten, fénytől védve. A levált kristályokat kiszűrjük és hideg metanollal mossuk. Az anyalúgot mintegy a felére bepároljuk, majd egy éjszakán át hűtőben tartjuk. A kivált második frakciót leszűrjük és hideg metanollal mossuk. Az egyesített frakciókat izopropanolból átkristályosítva 60,77 g terméket kapunk. Termelés: 30 %. Op: 265 °C, bomlik. UV EtOH-ban: λ_{\max} (lg ϵ): 207,6 (4,299), 200,4 (4,314) nm. ^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ : 2,27 (széles m, 2H), 3,10 (széles m, 2H), 3,66 (széles m, 2H), 7,48 (dd, $J = 7,8; 1,0$ Hz, 1H), 7,61 (td, $J = 7,7; 1,2$ Hz, 1H), 7,69 (td, $J = 7,7; 1,5$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 7,8; 1,3$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (150 MHz, D_2O) δ : 23,0; 33,6; 50,5; 131,1; 131,4; 132,6; 133,9; 135,9; 141,9; 172,9 ppm. LogK: 9,57. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ összegképletre számított m/z : 241,0641; mért: 241,0640.

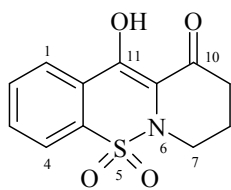
9-dimetilaminometilén-7,8-dihidropirrolo[1,2-*b*][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxid (**69**)

5 ml dimetilformamidban oldott 0,44 g (2 mmol) 7,8-dihidro-9*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]benzotriadiazin 5,5-dioxidhoz (**62**) adunk csepegtetve 0,60 g (4,0 mmol) foszforoxi-trikloridot, majd 50 °C-on 5 órán keresztül keverjük az elegyet. Hűtés után az oldatot elválasztjuk a sötét reakcióelegy kátrányos részétől és 35 ml telített vizes NaHCO_3 oldatra öntjük, majd keverjük 1 órán keresztül szobahőmérsékleten. A kivált kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk és átkristályosítjuk etanolból. Termelés: 94 %. Op.: 175-177 °C (bomlik). UV EtOH-ban: λ_{\max} (lg ϵ): 369,0 (4,307), 259,0 (3,683), 202,5 (4,086) nm. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3,10 (s, 6H), 3,14 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,91 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,21 (td, $J = 1,2; 7,8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,59 (td, $J = 1,2; 7,8$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 1,2; 7,8$ Hz, 1H) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ összegképletre számított m/z : 278,0963, mért: 278,0970.

etil 4-hidroxi-2H-benzo[1,2]tiazin-3-karboxilát 1,1-dioxid (70)

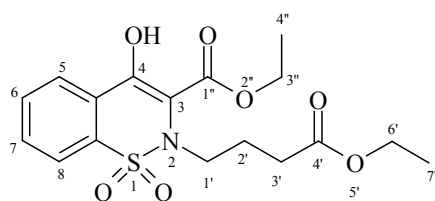


Szintézis irodalmi módszer szerint.¹³⁵ 10,0 g (37,0 mmol) N-acetonilszacharin-etilésztert feloldunk 3 ekvivalens frissen készített nátrium-etilát oldatban (2,56 g nátrium 40 ml abszolút alkoholban). Az elegyet 55 °C-on tartjuk 1 órán keresztül, ekkor Gabriel-Colman átrendeződés történik. 4,5 ml 9 %-os HCl-oldatot adunk folyamatos keverés közben az elegyhez, ügyelve arra, hogy a hőmérséklet legfeljebb 5 °C-kal emelkedjen. Az elegyet hűtőbe tesszük egy éjszakára, majd leszűrjük a fehér csapadékot. Termelés: 68 %. Op.: 139,5-141 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,33 (t, *J*= 7,1; 7,1 Hz, 3H, CH₃), 4,36 (q, *J*= 7,1; 7,1; 7,1 Hz, 2H, CH₂), 7,84 (t, *J*= 7,4; 7,4 Hz, 1H, 6-H), 7,86 (t, *J*= 7,4; 7,4 Hz, 1H, 7-H), 7,89 (d, *J*= 7,1 Hz, 1H, 5-H), 8,04 (d, *J*= 7,1 Hz, 1H, 8-H), 11,54 (s, OH) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ C₁₁H₁₄NO₅S összegképletre számított *m/z*: 272,0593, mért: 272,0615.

11-hidroxi-10-oxo-7,8-dihidro-9*H*-pirido[1,2-*b*][1,2]benzotiazin 5,5-dioxid (71)

3,37 g 10,11-dihidroxi-9-karboxi-7,8-dihidropirido[1,2-*b*][1,2]-benzotiazin 5,5-dioxidot (73) 10 ml dimetilszulfidban 0,5 g lítiumklorid jelenlétében 130 °C-on 3 órán át melegítünk. A reakcióelegyet lehülés után 100 ml vízre öntjük. A vizes oldatot 3x20 ml etilacetáttal kirázzuk, majd az egyesített szerves fázist 2x15 ml 5 %-os sósav oldattal és 3x10 ml vízzel extraháljuk, izzított nátriumszulfáton megszáritjuk és bepároljuk. A maradék sűrű olajat szilikagél oszlopon benzol-hexán = 1:1 elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. 2,14 g (81 %) fehér kristályos terméket kapunk, amely 138-139 °C-on olvad. UV EtOH-ban: λ_{max} (lgε): 354 (4,054), 287 (3,910), 250 (4,231) nm. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,20 (m, 2H, 3-H), 2,69 (t, *J*= 6,5 Hz, 2H, 2-H), 3,89 (m, 2H, 4-H), 7,82 (t, 1H, 9-H), 7,84 (t, 1H, 8-H), 7,88 (t, 1H, 10-H), 8,08 (t, 1H, 7-H), 10,10 (s, 1H, OH) ppm. ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 22,3; 32,2; 46,2; 102,8; 122,4; 126,9; 129,9; 131,9; 135,5; 135,6; 159,4; 192,9 ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ C₁₂H₁₂NO₄S összegképletre számított *m/z*: 266,0487, mért: 266,0492.

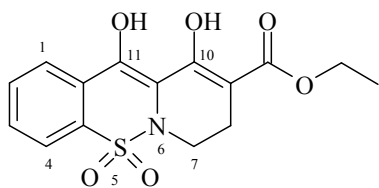
2-(3'-etoxikarbonil-propil)-4-hidroxi-1,1-dioxo-1,2-dihidro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]tiazin-3-karbonsav etilészter (**72**)



2,69 g (0,01 mol) etil 4-hidroxi-2H-benzo[1,2]tiazin-3-karboxilát 1,1-dioxidot (**70**) 20 ml dimetilformamidban oldunk, 0,06 g (10 mmol) rézkarbonátot és 0,05 g (12,0 mmol) nátrium-etilátot adunk

hozzá. Az elegyet 1 órán át keverjük szobahőmérsékleten, azután hozzáadunk 1,5 g (0,01 mol) 4-klór-vaajsavetilésztert. A reakcióelegyet 10 órán át melegítjük 100 °C-on állandó kevertetés közben, majd lehűtés után 100 ml vízre öntjük és sósavval semlegesítjük, majd pH=3 értékre állítjuk. A vizes oldatot 3x20 ml etilacetáttal kirázzuk, majd az egyesített szerves fázist 3x10 ml vízzel extraháljuk, és izzított nátriumszulfáton megszáritjuk és bepároljuk. A maradék sűrű olajat szilikagél oszlopon etilacetát-hexán = 4:1 elegyével eluálva kromatografiás tisztításnak vetjük alá. 2,58 g (67 %) halványsárga olajat kapunk, amelyet közvetlenül felhasználunk a következő reakciólépésben. UV EtOH-ban: λ_{\max} (lg ϵ): 315,5 (5,225), 204 (5,557) nm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,90 (t, $J=7,2$ Hz, 3H, 7'- CH_3), 1,25 (t, $J=7,2$ Hz, 3H, 4''- CH_3), 2,12 (m, 2H, 6'- CH_2), 2,39 (m, 2H, 3''- CH_2), 3,95-4,20 (m, 6H, 1',2',3'- CH_2), 7,24-7,50 (m, átfed, 3H, 5,6,7-H), 8,25 (m, 1H, 8-H), 11,86 (s, 1H, 4-OH) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_1\text{O}_7\text{S}$ összegképletre számított m/z : 384,1117, mért: 384,1136.

10,11-dihidroxi-9-karboxi-7,8-dihidropirido[1,2-b][1,2]benzotiazin 5,5-dioxid (**73**)

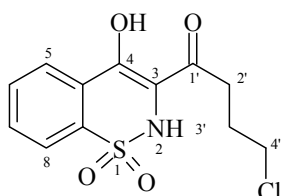


1,92 g (5,0 mmol) 2-(3'-etoxikarbonil-propil)-4-hidroxi-1,1-dioxo-1,2-dihidro-1 λ^6 -benzo[e][1,2]tiazin-3-karboxilát etilésztert (**72**) 20 ml absz. etanolban oldunk, és 0,40 g (0,04 mol) nátrium-etilátot adunk hozzá. A reakcióelegyet 8 órán át melegítjük 65 °C-on. Lehűtés

után ecetsavval semlegesítjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 30 ml etilacetátban oldjuk és az oldatot 2x20 ml 2%-os sósavval és 2x20 ml vízzel extraháljuk. A bordó színű etilacetátos oldatot csontszénes derítéssel színtelenítjük és bepároljuk. 0,80 g (47 %) sárga olajat kapunk, amely 24 órás állás közben kristályosodik. Op: 167-169 °C. UV EtOH-ban: λ_{\max} (lg ϵ): 412 (4,215), 296 (3,893), 254 (4,351) nm. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,33 (t, $J=7,0$ Hz, 3H, CH_3), 2,67 (t, $J=6$ Hz, 2H,

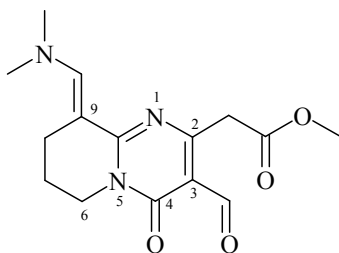
CH₂), 4,27 (m, 4H, 7,8-H), 7,06-7,55 (m, átfed, 3H, 1,2,3-H), 8,51 (m, 1H, 4-H), 12,04 (s, 1H, OH) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ C₁₅H₁₆NO₆S összegképletre számított *m/z*: 338,0698, mért: 338,0724.

3-(4-klorobutanoil)-4-hidroxi-2H-[1,2]benzotiazin 1,1-dioxid (75)



3,01 g (10,0 mmol) 2N-(5'-klór-2'-oxo-pentil)-3-oxo[1,2]benzotiazolt¹³⁶ (74) 15 ml vízmentes etanolban oldunk és 0,05 g (12,0 mmol) nátrium-etilátot adunk hozzá. A reakcióelegyet nitrogén atmoszférában 80 °C-on 40 percig melegítjük, majd bepároljuk. A maradékot feloldjuk 15 ml vízmentes dimetilformamidban, és hozzáadunk 0,06 g (0,01 mol) rézkarbonátot és 0,1 g (0,02 mol) nátrium-etilátot. A reakcióelegyet 70 °C-on melegítjük 5 órán át, majd lehűtés után 100 ml vízre öntjük és sósavval semlegesítjük, majd pH=3 értékre állítjuk. A vizes oldatot 3x20 ml etilacetáttal kirázzuk, majd az egyesített szerves fázist 3x10 ml vízzel extraháljuk és izzított nátriumszulfáton megszáritjuk, csontszénnel derítjük és bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon benzol-hexán = 1:1 elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. 1,20 g (41 %) színtelen kristályos terméket kaptunk. Op.: 146-148 °C. UV EtOH-ban: λ_{max} (lgε): 348 (4,014), 272 (3,980), 248 (4,102) nm. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,95 (q, *J*= 6,2 Hz, 2H, 3'-H), 2,82 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H, 4'-H), 3,59 (m, 2H, 2'-H), 7,24-7,50 (m, átfed, 3H, 5,6,7-H), 8,25 (m, 1H, 8-H), 12,04 (s, 1H, 2-NH) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ C₁₂H₁₃ClNO₄S összegképletre számított *m/z*: 302,0254, mért: 302,0268.

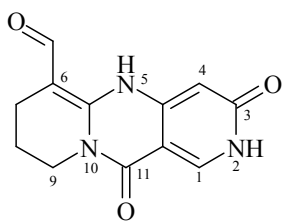
(3-formil-9-dimetilaminometilén-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il) ecetsav metilészter (79)



0,45 g (2 mmol) (4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il) ecetsav metilészter^{126b} (78) dimetilformamidos (5 ml) oldatához cseppenként 0,60 g (4,0 mmol) foszforoxi-trikloridot adagolunk. A reakcióelegyet 50 °C-on kevertetjük 5 órán át. A sötét csapadékos reakcióelegy oldat fázisát lehűtés után a kátrányos kiválástól elválasztva telített, vizes nátriumhidrogénkarbonát oldatra (35 ml) öntjük, majd egy órán át kevertetjük szobahőmérsék-

leten. A levált kristályokat kiszűrjük, vízzel átmoszuk, szárítjuk és átkristályosítjuk etanolból. Termelés: 41%. Op: 156-159 °C. UV: EtOH-ban λ_{\max} (lg ϵ): 394 (4,68), 317i (3,91), 268 (3,55), 223 (4,26) nm. Elemanalízis a C₁₃H₁₄N₂O₅ összegképletre: mért: C 56,43 %, H 5,04 %, N 10,11 %; számított: C 56,11 %, H 5,07 %, N 10,07 %.

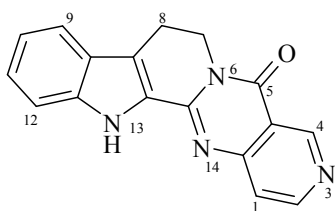
6-formil-8,9-dihidro-3H,5H,7H,11H-dipirido[1,2a;5,6c]pirimidin-3,11-dion (**80**)



1,0 g (10 mmol) (3-formil-9-dimetilaminometilén-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il) ecetsav metilésztert (**79**) ammóniával telített etanolos oldatban (30 ml) leforrasztott ampullában melegítjük forró vízfürdön 24 órán át. Lehűtés és felbontás után az elegyet bepároljuk. A maradékot

5 %-os sósav oldatban (20 ml) szuszpendálva 1 órát kevertetjük szobahőfokon, az elegy pH értékét 5-7 közé állítva kloroformmal (3x20 ml) extraháljuk a vizes fázist. Az egyesített szerves fázist vízzel (2x10 ml) kirázzuk. A nátriumsulfáton szárított kloroformos oldatot csontszenes derítés után bepároljuk. A maradékot metanolból átkristályosítva világos amorf anyaghoz jutunk. Termelés: 78 %. Op: 276-278 °C. UV EtOH-ban: λ_{\max} (lg ϵ): 358 (4,28), 348 (4,31), 271 (3,81), 224 (4,29) nm. Elemanalízis a C₁₂H₁₁N₃O₃ összegképletre: mért: C 58,72 %, H 4,49 %, N 17,18 %; számított: C 58,77 %, H 4,52 %, N 17,13 %.

7,8-dihidro-5,13H-pirimido[1,2a][3,4-d]dipirido[2,3;3',4']indol-5-on, 3-azarutekarpin (**81**)

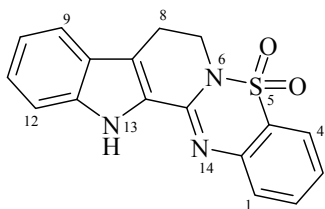


0,65 g (2,0 mmol) 2-klór-3-azarutekarpint (**215**) vízmentes tetrahydrofuranban (25 ml) oldunk és kevertetés mellett tributil-ónhidridet (1,16 g, 4,0 mmol) adunk hozzá, majd a reakcióelegyet 10 órán át forraljuk 70 °C-on. A reagens felesleget 10 vegyesszázalékos sósavoldattal elbontjuk és

az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot kloroformban felvéve (20 ml) a nem oldódó részt kiszűrjük, majd először 5 %-os vizes nátriumkarbonáttal (2x20 ml), azt követően pedig vízzel (2x10 ml) kirázzuk. A nátriumsulfáton szárított szerves oldatot bepároljuk, majd a maradékot dimetilformamidból átkristályosítjuk. Termelés: 78 %. Op: 302-304 °C. UV EtOH-ban: λ_{\max} (lg ϵ): 365 (4,49), 353 (4,50), 290

(3,84), 280i (3,83), 244 (4,25), 233 (4,37), 214 (4,47) nm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,20 (d, $J=6,8$ Hz, 2H, 8-H), 4,44 (d, $J=6,8$ Hz, 2H, 7-H), 7,05-7,55 (m, átfed, 4H, 9,10,11,12-H), 7,66 (d, $J=6,1$ Hz, 1H, 1-H), 8,78 (d, $J=6,1$ Hz, 1H, 2-H), 9,26 (s, 1H, 4-H), 11,99 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 25 °C): 19,0, 41,0, 112,9, 116,6, 119,8, 120,1, 120,2, 120,5, 124,9, 125,7, 126,8, 139,3, 149,5, 150,1, 152,7, 153,4, 160,3. Elemanalízis a $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ összegképletre: mért: C 70,78 %, H 4,24 %, N 19,45 %; számított: C 70,82 %, H 4,20 %, N 19,43 %.

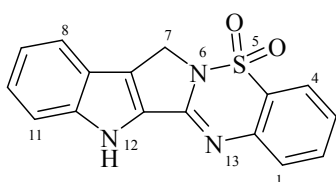
8,13-dihidro-7*H*-indolo[2',3':3,4]pirido[1,2-*b*]benzotiadiazin 5,5-dioxid, 5-szulfarutekarpin (**82**)



1,00 g (3,09 mmol) 10-fenilhidrazono-8,9-dihidro-7*H*-pirido[1,2-*b*][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxidot (**125**) adunk 180 °C-on polifoszforsavhoz (10,0 g), majd 30 percen át kevertetjük a reakcióelegyet. Lehűtés után az elegyet vízzel

(100 ml) hígítjuk, és egy órán át keverjük a vizes elegyet. A kiváló, sötétzöld kristályos anyagot leszűrjük, vízzel mossuk. A sötétzöld anyagot kloroformmal (3x30 ml) extraháljuk, majd az egyesített kloroformos fázisokat bepároljuk. A bepárlási maradékot izopropanolban átkristályosítva halványsárga kristályokat kapunk (0,83 g) 83%. Op: 207-209 °C. UV EtOH-ban: λ_{max} (lg ϵ): 369,0 (4,081), 354,5 (4,183), 211,5 (4,122) nm. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,24 (t, $J=5,4$ Hz, 2H), 4,28 (t, $J=5,4$ Hz, 2H), 7,12 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,83 (td, $J=1,2, 6,6$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J=0,6, 7,2$ Hz, 1H), 11,91 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 20,7, 40,9, 112,6, 119,3, 120,0, 120,2, 121,5, 124,9, 125,5, 126,1, 126,5, 126,6, 127,1, 134,3, 138,7, 142,4, 144,6 ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ összegképletre számított m/z : 324,0801, mért: 324,0815.

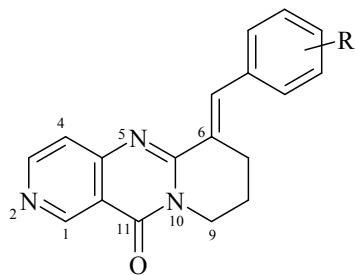
7*H*-indolo[2',3':3,4]pirrolo[1,2-*b*]benzotiadiazin 5,5-dioxid, 5-szulfa-8-norrutekarpin (**83**)



1,0 g (3,07 mmol) 9-fenilhidrazono-7,8-dihidropirrolo[1,2-*b*][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxidot (**131**) adunk 10,0 g

polifoszforsavhoz 150 °C-on és 25 percig keverjük az elegyet. A reakció végén az elegyhez 100 ml hideg vizet adunk majd 1 órán át keverjük. A zöld csapadékot leszűrjük és vízzel mossuk. Termelés: 0,60 g (61 %). Op.: 214-218 °C. A kapott szárított, zöld nyers anyagot kromatográfiásan tisztítjuk: 35 mg nyers anyagot oldunk fel 2,5 ml metanol-kloroform 1:1 elegyében és az összetevőket elválasztjuk preparatív VRK lapon (állófázis: 20x20 cm, rétegvastagság 2 mm, Merck Art. No.: 5717, eluens: benzol-metanol 4:1). Előhívás: UV lámpa, $\lambda = 355$ nm. Az elválasztással 20 mg világossárga, tiszta anyagot kapunk. R_f : 0,62. Op.: 220 °C (bomlik). UV: EtOH-ban: λ_{\max} (lg ϵ): 358,5 (3,33), 343,5 (3,45), 305,5 (3,05), 201,0 (3,56) nm. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 5,25 (s, 2H), 7,21 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,83 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 12,47 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 44,4, 113,5, 120,7, 120,8, 121,1, 121,8, 124,9, 125,7, 126,4, 126,7, 127,1, 132,8, 134,5, 143,2, 143,9, 149,4 ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ összegképre számított m/z : 310,0650, mért: 310,0658.

Szubsztituált 6-fenilmetilidén-6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2a][4,3d]pirimidin-11-on származékok (**84-96**)



200 mg (1,0 mmol) 6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2-a;4,3-d]pirimidin-11-ont (**55**) és 1,05 mmol benzaldehid-származékot olajfürdőn 155-160 °C-on 4 órán át melegítünk. A reakció végén az elegyet 80 °C-ra hűtjük és etanollal hígítjuk. A leszűrt kristályokat forró etanollal mossuk.

9. táblázat: A (**84-96**) vegyületcsalád tagjainak olvadáspont-, termelés-, és ^1H NMR adatai.

Termék neve	Termék száma	Op. (°C)	Termelés	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6)									
				1-H	3-H	4-H	7-H	8-H	9-H	12-H	2',6'-H	3',5'-H	
*	84	132-136	49%	9,26s 9,27s	8,78d (5,7Hz) 8,93d (5,6Hz)	7,57d (5,6Hz) 7,85d (5,6Hz)	2,91t (5,5Hz)	1,93- 1,99m	4,05t (5,7Hz)	8,26s 5,62s			
4'-hidroxi-*	85	270-281	89%	9,24s	8,75d (5,7Hz)	7,53d (5,7Hz)	2,89t (5,6Hz)	1,92- 1,99m	4,05t (5,6Hz)	8,19s	7,46d (8,7Hz)	6,87d (8,7Hz)	9,98s (OH)
4'-nitro-*	86	237-248 DMF	87%	9,29s	8,81d (5,7Hz)	7,60d (5,7Hz)	2,91t (5,6Hz)	1,97- 2,01m	4,06t (5,7Hz)	8,30s	7,83d (8,8Hz)	8,30d (8,8Hz)	
4'-klór-*	87	187-195	78%	9,27s	8,79d (5,7Hz)	7,52- 7,61m	2,88t (5,7Hz)	1,93- 1,99m	4,05t (5,7Hz)	8,22s	7,52-7,61m		
4'-dimetil-amino-*	88	135-205	24%	9,21s	8,72d (5,7Hz)	7,47- 7,51m	2,91t (5,6Hz)	1,93- 1,99m	4,05t (5,6Hz)	8,20s	7,47- 7,51m	6,79d (8,9Hz)	3,00s (CH ₃)

Termék neve	Termék száma	Op. (°C)	Ter- melés	1H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆)									
				1-H	3-H	4-H	7-H	8-H	9-H	12-H	2',6'-H	3',5'-H	
4'-ciano-*	89	222-230	80%	9,28s 9,29s	8,80d (5,6Hz) 8,93d (5,6Hz)	7,59d (5,6Hz) 7,79d (5,6Hz)	2,90t (5,6Hz)	1,94- 2,00m	4,05t (5,7Hz)	8,26s 5,66s	7,93d (8,4Hz)	7,75d (8,4Hz)	
4'-metoxi-*	90	135-143	50%	9,24s	8,76d (5,7Hz)	7,54d (5,7Hz)	2,20t (5,6Hz)	1,93- 1,99m	4,05t (5,6Hz)	8,22s	7,56d (8,8Hz)	7,04d (8,8Hz)	3,82s (CH ₃)
Naft-1'-il-**	91	190-216	77%	9,31s	8,81d (5,7Hz)	7,56- 7,64m	2,73t (5,6Hz)	1,92- 1,95m	4,05t (5,8Hz)	8,78s	7,56- 7,64m	7,97- 8,03m	
Furfur-2'-il- **	92	167-178	61%	9,24s 9,28s	8,76d (5,7Hz) 8,90d (5,7Hz)	7,54d (5,7Hz) 7,79d (5,7Hz)	2,96t (5,6Hz)	1,97- 2,03m	4,09m	8,06s 5,63s	7,01d (3,3Hz, 3'-H), 6,72-6,74m (4'-H), 7,95d (1,7Hz, 5'-H), 6,04d (3,3Hz, 3'-H), 6,23- 6,24m (4'-H), 7,33d (1,7Hz, 5'-H)		
4'-aceta- mido-*	93	189-194	47%	9,25s	8,77d (5,7Hz)	7,55d (5,6Hz)	2,92t (5,6Hz)	1,93- 1,99m	4,05t (5,6Hz)	8,20s	7,69d (8,6Hz)	7,55d (8,0Hz)	2,08s (CH ₃)
4'-kاربمے- toxi-*	94	179-191	38%	9,28s	8,80d (5,6Hz)	7,58d (5,5Hz)	2,92t (5,5Hz)	1,94- 2,00m	4,06t (5,7Hz)	8,28s	7,69m	8,02m	3,87s (CH ₃)
indol-3'-il**	95	300 felett	31%	9,22s	8,73d (5,8Hz)	7,56d (5,8Hz)	2,87t (5,7Hz)	2,01- 2,01m		8,65s			
4'-metil-*	96	158-164	60%	9,26s	8,77d (5,7Hz)	7,56d (5,7Hz)	2,91t (5,7Hz)	1,92- 1,98m	4,05t (5,7Hz)	8,23s	7,48d (8,0Hz)	7,29d (8,0Hz)	2,36s (CH ₃)

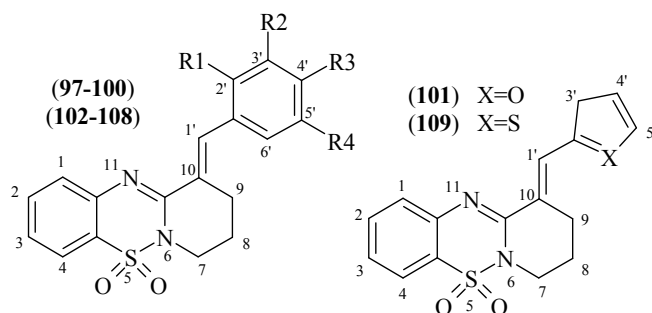
*: -6-benzilidén-6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2a][4,3d]pirimidin-11-on

** : -6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2a][4,3d]pirimidin-11-on. (A feltüntetett általános képlettől eltérő aromás szubsztituent tartalmaznak.)

10. táblázat: A (84-96) vegyületcsalád tagjainak HRMS adatai

Sorszám	Összegképlet [M+H] ⁺	Számított m/z	Mért m/z
84	C ₁₈ H ₁₆ N ₃ O	290,1293	290,1290
85	C ₁₈ H ₁₆ N ₃ O ₂	306,1243	306,1252
86	C ₁₈ H ₁₅ N ₄ O ₃	335,1144	335,1153
87	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ OCl	324,0904	324,0896
88	C ₂₀ H ₂₁ N ₄ O	333,1715	333,1721
89	C ₁₉ H ₁₅ N ₄ O	315,1246	315,1240
90	C ₁₉ H ₁₈ N ₃ O ₂	320,1399	320,1405
91	C ₂₂ H ₁₈ N ₃ O	340,1450	340,1457
92	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ O ₂	280,1086	280,1074
93	C ₂₀ H ₁₉ N ₄ O ₂	347,1508	347,1500
94	C ₂₁ H ₂₀ N ₃ O ₃	362,1505	362,1498
95	C ₂₀ H ₁₇ N ₄ O	329,1402	329,1409
96	C ₁₉ H ₁₈ N ₃ O	304,1450	304,1459

Szubsztituált 10-(fenilmetilidén)-7,8-dihidro-9H-pirido[1,2-b][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxidok (**97-109**)



0,20 g (0,846 mmol) 7,8,9,10-tetrahidropirido[1,2-b][1,2,4]benzotriadiazin 5,5-dioxidot (**61**) és 0,20 g szubsztituált aromás aldehidet összekeverünk, 3 csepp DMF-et teszünk

hozzá, majd a keveréket 150 °C-on 3 órán keresztül olajfürdőn melegítjük. A kapott sötét színű, szilárd terméket kevés izopropanollal elegyítjük, majd szűrőre visszük. Kevés izopropanollal mosva világos színű, kristályos termékeket kapunk (97-109).

11. táblázat: A (97-109) vegyületcsalád tagjainak fizikai adatai.

Sorszám	Reagens aldehyd	Termék neve*	Op. (°C)	UV λ_{\max} -nm, (lgε)	Termelés
97	4-nitrobenzaldehyd	10-[(4-nitrofenil)-	~190 (bomlik)	348,0 (4,278); 280,0 (4,248); 202,4 (4,665)	0,14 g 44,8 %
98	4-klórbenzaldehyd	10-[(4-klórfenil)-	152-155	336,8 (4,375); 201,8 (4,592)	0,12 g 39,7 %
99	4-N,N-dimetilaminobenzaldehyd	10-[(4-N,N-dimetilaminofenil)-	157-158	400 (4,757); 241,8 (4,546)	0,15 g 48,2 %
100	ánizsaldehyd	10-[(4-metoxifenil)-	166-168,5	346,8 (4,264); 200,8 (4,880)	0,10 g 33,3 %
101	furfurol	10-[furan-2-il-	147,9-148,6	359,2 (4,408); 248,4 (3,997); 201,2 (4,496)	0,17 g 63,9 %
102	4-acetamidobenzaldehyd	10-[(4-acetamidofenil)-	194,2-197	351,6 (4,496); 233,6 (4,315); 200,4 (4,942)	0,17 g 52,6 %
103	4-toluilaldehyd	10-[(4-metilfenil)-	158,8-160	339,8 (4,228); 233,2 (4,053); 200,4 (4,627)	0,14 g 48,9 %
104	vanillin	10-[(4-hidroxi-3-metoxifenil)-	219,3-221,2	361,6 (4,433); 250 (4,196); 202,2 (4,599)	0,18 g 57,4 %
105	3,4-dimetoxibenzaldehyd	10-[(3,4-dimetoxifenil)-	168-170	355,4 (4,329); 251,4 (4,237); 201,0 (4,748)	0,18 g 55,3 %
106	4-trifluorometilbenzaldehyd	10-[(4-trifluorometilfenil)-	157,1-158,6	333,8 (4,355); 200,2 (4,671)	0,15 g 45,2 %
107	3,4,5-trimetoxibenzaldehyd	10-[(3,4,5-trimetoxifenil)-	~190 (bomlik)	345,8 (4,299); 249,6 (4,261); 200,2 (4,675)	0,13 g 37,1 %
108	metil 4-formilbenzaldehyd	10-[(metil 4-formilfenil)-	145-147	338,8 (4,443); 201,2 (4,688)	0,15 g 46,3 %
109	tiofén-2-karbaldehyd	10-[tiofén-2-il-	144-148	359,2 (4,381); 201,4 (4,554)	0,14 g 50,0 %

*: -metilidén]-1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-b][1,2,4]benzotiazin-5,5-dioxid

12. táblázat: A (97-109) vegyületcsalád tagjainak HR-MS (ESI) adatai.

Sorszám	Összegképlet [M+H] ⁺	Számított m/z	Mért m/z
97	C ₁₈ H ₁₆ N ₃ O ₄ S	370,08615	370,08594
98	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₂ O ₂ S	359,06210	359,06198
99	C ₂₀ H ₂₂ N ₃ O ₂ S	368,14327	368,14304
100	C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O ₃ S	355,11164	355,11148
101	C ₁₆ H ₁₅ N ₂ O ₃ S	315,08034	315,08021
102	C ₂₀ H ₂₀ N ₃ O ₃ S	382,12254	382,12239
103	C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O ₂ S	339,11672	339,11668
104	C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O ₄ S	371,10655	371,10629
105	C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₄ S	385,12220	385,12202
106	C ₁₉ H ₁₆ F ₃ N ₂ O ₂ S	393,08846	393,08837
107	C ₂₁ H ₂₃ N ₂ O ₅ S	415,13277	415,13250
108	C ₂₀ H ₁₉ N ₂ O ₄ S	383,10655	383,10634
109	C ₁₆ H ₁₅ N ₂ O ₂ S ₂	331,05749	331,05741

13. táblázat: A (97-109) vegyületcsalád ¹H NMR adatai.

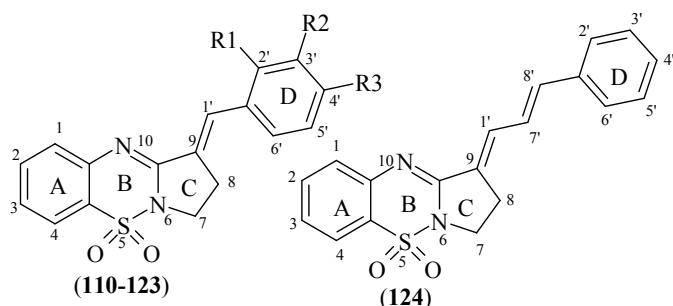
Sorszám:		97		98		99		100		101		102		103	
		ppm	m	ppm	m	ppm	m	ppm	m	ppm	m	ppm	m	ppm	m
A	1	7,65	d	7,62	dd	7,57	d	7,60	d	7,59	d	7,61	d	7,61	d
	2	7,84	td	7,81	td	7,77	td	7,79	td	7,80	td	7,80	t	7,80	td
	3	7,57	td	7,54	td	7,47	td	7,51	td	7,51	t	7,52	t	7,53	t
	4	7,95	dd	7,93	dd	7,88	dd	7,91	dd	7,91	*	7,91	d	7,92	d
C	7	3,96	t	3,93	t	3,90	t	3,92	t	3,94	t	3,92	t	3,92	t
	8	1,99	quint.	1,97	quint.	1,98	quint.	1,98	quint.	2,02	quint.	1,98	quint.	1,97	quint.
	9	2,91	td	2,87	td	2,89	td	2,89	t	2,95	t	2,89	t	2,89	t
	1 ^{'**}	8,16	s	8,06	s	8,02	s	8,05	s	7,93	s	8,04	s	8,07	s
D	2'	8,30	d	7,58	d	7,46	d	7,54	d	-	-	7,69	d	7,29	d
	3'	7,82	d	7,53	d	6,78	d	7,04	d	7,91	*	7,53	d	7,46	d
	4'	-	-	-	-	-	-	-	-	6,72	dd	-	-	-	-
	5'	7,82	d	7,53	d	6,78	d	7,04	d	6,96	d	7,53	d	7,46	d
	6'	8,30	d	7,58	d	7,46	d	7,54	d	-	-	7,69	d	7,29	d
		ppm		ppm		ppm		ppm		ppm		ppm		ppm	
	R1 =	H		H		H		H		furfurol		H		H	
	R2 =	H		H		H		H		-		H		H	
	R3 =	NO ₂		Cl		N(CH ₃) ₂ 2,99		OCH ₃ 3,82		-		NHCOCH ₃ 2,08		CH ₃ 2,36	

Sorszám:		104		105		106		107		108		109	
		ppm	m	ppm	m	ppm	m	ppm	m	ppm	m	ppm	m
A	1	7,59	dd	7,60	d	7,65	d	7,61	d	7,64	d	7,61	dd
	2	7,79	td	7,80	td	7,83	*	7,81	td	7,82	td	7,80	td
	3	7,50	td	7,51	t	7,56	td	7,53	t	7,56	td	7,52	t
	4	7,90	dd	7,91	dd	7,94	dd	7,92	dd	7,94	dd	7,92	dd
C	7	3,91	t	3,92	t	3,95	t	3,92	t	3,95	t	3,95	t
	8	1,98	quint.	1,98	quint.	1,98	quint.	1,98	quint.	1,98	quint.	2,07	quint.
	9	2,91	td	2,93	td	2,89	t	2,95	t	2,91	td	2,88	t
	1 ^{'**}	8,03	s	8,06	s	8,14	s	8,06	s	8,13	s	8,32	s
D	2'	7,14	d	7,16	*	7,82	d	6,87	s	8,03	d	-	-
	3'	-	-	-	-	7,76	d	-	-	7,70	d	7,90	d
	4'	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,27	dd
	5'	6,87	d	7,06	d	7,76	d	-	-	7,70	d	7,59	d
	6'	7,05	dd	7,16	*	7,82	d	6,87	s	8,03	d	-	-
		ppm		ppm		ppm		ppm		ppm		ppm	
	R1 =	H		H		H		H		H		tiofén	
	R2 =	OCH ₃ 3,83		OCH ₃ 3,82		H		OCH ₃ 3,84		H		-	
	R3 =	OH		OCH ₃ 3,82		CF ₃		OCH ₃ 3,72		COOCH ₃ 3,88		-	
	R4 =	-		-		-		OCH ₃ 3,84		-		-	

* átfedés

** Homoallil csatolás indokolja a felhasadást.

Szubsztituált 9-(fenilmetilidén)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxid származékok (**110-124**)



0,20 g (0,90 mmol) 9-dimetilaminometilén-7,8-dihidropirrolo[1,2-*b*][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxidot (**69**) és 0,20 g szubsztituált aromás aldehidet összekeverünk, 3 csepp DMF-et teszünk hozzá,

majd a keveréket 150 °C-on 3 órán keresztül olajfürdőn melegítjük. A kapott sötét színű, szilárd terméket kevés izopropanollal elegyítjük, majd szűrőre visszük. Izopropanollal mosva világos színű, kristályos termékeket kapunk.

14. táblázat: A (**110-124**) vegyületcsalád tagjainak fizikai adatai.

Sorszám	Reagens aldehid	Termék neve*	Op. (°C)	UV λ_{\max} -nm, (lg ϵ)	Termelés
110	benzaldehyd	9-[fenil]-*	236-239	332,6 (3,857); 308,4 (3,790); 295,4 (3,743); 201,2 (4,078)	0,25 g 89,5 %
111	4-hidroxibenzaldehyd	9-[(4-hidroxifenil)-*]	240 felett	357,0 (4,726); 233,8 (4,408); 200,6 (4,805)	0,22 g 74,9 %
112	4-nitrobenzaldehyd	9-[(4-nitrofenil)-*]	~160 (bomlik)	353,0 (3,790); 346,4 (3,791); 201,8 (4,169)	0,30 g 93,8 %
113	4-klórbenzaldehyd	9-[(4-klórfenil)-*]	237-239	344,4 (4,294); 334,4 (4,305); 311,8 (4,227); 298,6 (4,173); 231,8 (4,066); 203,8 (4,381)	0,27 g 87,0 %
114	4-N,N-dimetilaminobenzaldehyd	9-[(4-N,N-dimetilaminofenil)-*]	240 felett	403,8 (3,715); 244,0 (3,657); 200,6 (4,347)	0,14 g 44,0 %
115	ánizsaldehyd	9-[(4-metoxifenil)-*]	224-226	353,0 (4,399); 235,8 (4,097); 202,2 (4,483)	0,19 g 62,0 %
116	4-acetamidobenzaldehyd	9-[(4-acetamidofenil)-*]	240 felett	355,8 (3,504); 203,6 (3,811)	0,24 g 72,9 %
117	4-toluilaldehyd	9-[(4-metilfenil)-*]	~235 (bomlik)	345,4 (4,379); 313,4 (4,261); 233,2 (4,142); 200,8 (4,586)	0,25 g 85,6 %
118	vanillin	9-[(4-hidroxi-3-metoxifenil)-*]	~210 (bomlik)	364,0 (4,389); 243,6 (4,108); 202,2 (4,701)	0,16 g 49,9 %
119	3,4-dimetoxibenzaldehyd	9-[(3,4-dimetoxifenil)-*]	~160 (bomlik)	358,2 (4,256); 305,0 (3,903); 253,2 (4,105); 204,2 (4,575)	0,15 g 45,0 %
120	4-trifluorometilbenzaldehyd	9-[(4-trifluorometilfenil)-*]	~230 (bomlik)	332,8 (4,218); 306,8 (4,176); 292,8 (4,188); 200,6 (4,692)	0,29 g 85,2 %
121	3,4,5-trimetoxibenzaldehyd	9-[(3,4,5-trimetoxifenil)-*]	~160 (bomlik)	352,8 (4,359); 242,0 (4,162); 201,2 (4,642)	0,33 g 91,6 %
122	3-hidroxibenzaldehyd	9-[(3-hidroxifenil)-*]	212-215	346,2 (4,267); 306,8 (4,148); 201,8 (4,575)	0,30 g 88,5 %
123	szalicilaldehyd	9-[(2-hidroxifenil)-*]	232-235	356,4 (4,167); 301,2 (3,936); 238,0 (3,996); 202,4 (4,368)	0,10 g 34,0 %
124	fahéjaldehyd	9-(3-fenilprop-2-én-1-ilidén)-**	~160 (bomlik)	369,6 (4,427); 357,8 (4,433); 239,8 (4,040); 200,8 (5,027)	0,08 g 26,4 %

*: -metilidén]- 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]benzotiadiazin-5,5-dioxid

**:: -2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]benzotiadiazin-5,5-dioxid

15. táblázat: A (110-124) vegyületcsalád tagjainak ¹H NMR adatai.

Sorszám:		110	111	112	113	114	115	116	117
		ppm m	ppm m	ppm m	ppm m	ppm m	ppm m	ppm m	ppm m
A	1	7,63 d	7,59 d	7,65 d	7,63 d	7,56 d	7,6 d	7,61 d	7,63 *
	2	7,81 td	7,79 td	7,83 t	7,82 td	7,77 td	7,79 td	7,8 td	7,81 td
	3	7,54 t	7,51* td	7,58 t	7,55 t	7,47 t	7,52 t	7,52 t	7,54 t
	4	8,04 dd	8,01 dd	8,31 d	8,04 d	7,98 dd	8,02 d	8,02 d	8,03 d
C	7	4,18 t	4,16 t	4,21 t	4,19 t	4,16 t	4,17 t	4,18 t	4,18 t
	8	3,33 *	3,25 td	3,36 *	3,33 t	3,25 td	3,28 td	3,29 td	3,29 td
	1***	7,73 t	7,64 t	7,82 s	7,72 t	7,63 t	7,69 s	7,66 s	7,63 *
D	2'	7,51 d	7,52 d	8,31 d	7,69 d	7,51 d	7,63 d	7,72 d	7,32 d
	3'	7,67 t	6,89 d	7,92 d	7,56 t	6,8 d	7,07 d	7,61 d	7,56 d
	4'	7,44 t	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
	5'	7,67 t	6,89 d	7,92 d	7,56 t	6,8 d	7,07 d	7,61 d	7,56 d
	6'	7,51 d	7,52 d	8,31 d	7,69 d	7,51 d	7,63 d	7,72 d	7,32 d
			ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm
	R1 =	H	H	H	H	H	H	H	H
	R2 =	H	H	H	H	H	H	H	H
	R3 =	H	OH	NO ₂	Cl	N(CH ₃) ₂ 3,01	OCH ₃ 3,83	NHCOCH ₃ 2,08	CH ₃ 2,37

Sorszám:		118	119	120	121	122	123	124
		ppm m	ppm m	ppm m	ppm m	ppm m	ppm m	ppm m
A	1	7,58 d	7,59 d	7,64 d	7,6 d	7,63 *	7,63 d	7,58 d
	2	7,79 t	7,8 td	7,83 td	7,81 t	7,81 td	7,8 t	7,79 td
	3	7,51 t	7,51 t	7,57 t	7,53 t	7,54 t	7,51 t	7,52 t
	4	8,01 d	8,02 d	8,05 dd	8,03 d	8,03 d	8,02 d	8,01 d
C	7	4,17 t	4,18 t	4,2 t	4,18 t	4,18 t	4,15 t	4,15 t
	8	3,3 td	3,33 *	3,34 *	3,38 td	3,28 td	3,25 td	3,19 td
	1***	7,66 s	7,7 t	7,79 s	7,7 s	7,63 *	8,05 s	7,41 d
D	2'	7,22 s	7,25 *	7,88 d	6,98 s	7,04 s	- -	7,43 t
	3'	- -	- -	7,84 d	- -	- -	6,97 d	7,34 t
	4'	- -	- -	- -	- -	6,84 dd	7,26 t	7,66 d
	5'	6,89 d	7,09 d	7,84 d	- -	7,3 t	6,92 t	7,34 t
	6'	7,13 d	7,24 *	7,88 d	6,98 s	7,09 d	7,52 d	7,43 t
		7'						
	8'							7,14 d
		ppm		ppm	ppm	ppm	ppm	ppm
	R1 =	H	H	H	-	H	OH	fahéjaldehid
	R2 =	OCH ₃ 3,85	OCH ₃ 3,84	H	OCH ₃ 3,86	OH	H	-
	R3 =	OH	OCH ₃ 3,83	CF ₃	OCH ₃ 3,73	H	H	-
	R4 =				OCH ₃ 3,86	-	-	-

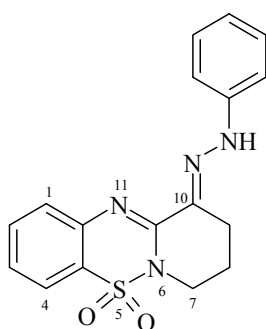
* átfedés

** Homoallil csatolás indokolja a felhasadást.

16. táblázat: A (110-124) vegyületcsalád tagjainak HRMS (ESI) adatai.

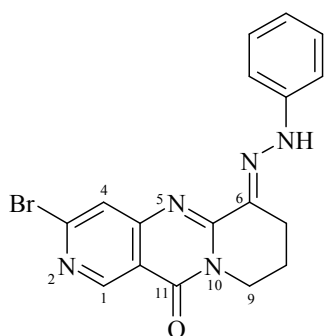
Sorszám	Összegképlet [M+H] ⁺	Számított m/z	Mért m/z
110	C ₁₇ H ₁₅ N ₂ O ₂ S	311,0854	311,0852
111	C ₁₈ H ₁₅ N ₂ O ₃ S	327,0803	327,0803
112	C ₁₇ H ₁₄ N ₃ O ₄ S	356,0705	356,0703
113	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₂ O ₂ S	345,0465	345,0462
114	C ₁₉ H ₂₀ N ₃ O ₂ S	354,1276	354,1273
115	C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O ₃ S	341,0960	341,0958
116	C ₁₉ H ₁₈ N ₃ O ₃ S	368,1069	368,1068
117	C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O ₂ S	325,1011	325,1009
118	C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O ₄ S	357,0909	357,0908
119	C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O ₄ S	371,1066	371,1064

Sorszám	Összegképlet [M+H] ⁺	Számított <i>m/z</i>	Mért <i>m/z</i>
120	C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₂ O ₂ S	379,0728	379,0725
121	C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₅ S	401,1171	401,1170
122	C ₁₈ H ₁₅ N ₂ O ₃ S	327,0803	327,0803
123	C ₁₈ H ₁₅ N ₂ O ₃ S	327,0803	327,0802
124	C ₁₉ H ₁₇ N ₂ O ₂ S	337,1011	337,1009

10-fenilhidrazono-7,8-dihidro-9*H*-pirido[1,2-*b*][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxid (125)

0,90 ml (0,93 g, 0,01 mol) anilint 5 ml 1:1 hígítású sósavban oldunk és sós-jeges hűtéssel 0-5 °C-ra hűtjük. 0,69 g (0,01 mol) NaNO₂ 5 ml vízzel készült oldatát a reakcióelegyhez csepegtetjük, majd 30 percig kevertetjük ezen a hőmérsékleten. 3,28 g (0,04 mol) nátriumacetátot adunk a reakcióelegyhez, majd a sűrű, csapadékos oldatot 10 ml ecetsavval hígítjuk. 2,41 g (0,01 mol) 7,8,9,10-tetrahidropirido[1,2-*b*][1,2,4]benzotiadiazin

5,5-dioxidot (61) 30 ml ecetsavban oldunk és hűtés közben a reakcióelegyhez csepegtetjük. 3 órát kevertetjük 0°C-on, majd 1 éjszakán át hűtőben állni hagyjuk. 150 ml vízzel hígítjuk, a levált sárga csapadékot rövid állás után szűrjük és vízzel alaposan mossuk, majd szobahőfokon szárítjuk. Szárítás után kloroformos átforralással tisztítjuk. Termelés: 91%. Op: 166-168 °C (bomlik). UV EtOH-ban: λ_{max} (lgε): 406,0 (4,095), 323,2 (3,560), 292,2 (3,612), 255,2 (3,988) nm. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,18 (t, *J*= 4,8 Hz, 2H), 2,79 (t, *J*= 6,6 Hz, 2H), 4,05 (t, *J*= 5,4 Hz, 2H), 7,07 (t, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,39 (t, *J*= 7,8 Hz, 2H), 7,66 (m, átfed, 3H), 7,92 (m, átfed, 2H), 8,08 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), δ NH: 11,04 és 14,27 ppm. *E:Z* arány: 21:79. HRMS (ESI): [M+H]⁺ C₁₇H₁₇N₄O₂S összegképletre számított *m/z*: 341,1072, mért: 341,1081.

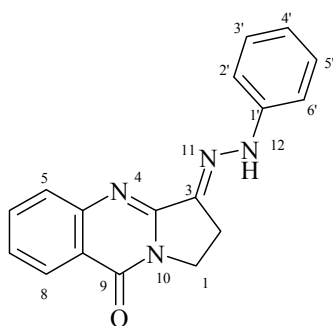
6-fenilhidrazono-3-brom-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-dipirido[1,2-*a*;4,3-*d*]pirimidin-11-on

(127)

Anilin (10 mmol) 1:1 hígítású sósavas oldata (5 ml) és nátrium-nitrit (10 mmol) vizes oldata (2 ml) 0-5 °C közötti elegyítésével készült fenildiazónium-klorid oldathoz hozzáadunk ecetsavat (15 ml) és nátriumacetátot (3,3 g), majd az elegyhez 3-brom-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-dipirido[1,2-*a*;4,3-

d]pirimidin-11-on (**60**) (2,80 g, 10 mmol) ecetsavas oldatát (15 ml) adagoljuk. A reakcióelegyet 3 órán át 0-5 °C között kevertetjük, majd egy éjszakán át hűtőszekrényben állni hagyjuk. A kivált kristályokat kiszűrjük, vízzel átmoszuk, majd etanolban átforraljuk. Termelés: 82%. Op: 227-229 °C. UV EtOH-ban: λ_{\max} (lg ϵ): 407 (4,16), 301 (3,86), 293i (3,88), 253 (4,22), 234 (4,12), 212 (4,27) nm. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,91 (dd, J = 5,9; 6,2 Hz, 2H, 8-H), 2,71 (d, J = 6,2 Hz, 2H, 7-H), 4,18 (d, J = 5,9 Hz, 2H, 9-H), 7,20-7,40 (m, átfed, 5H, 2',3',4',5',6'-H), 9,01 (s, 1H, 1-H), 9,31 (s, 1H, 4-H), 14,47 (s, széles, 1H, NH). Elemanalízis a C₁₇H₁₄BrN₅O összegképletre: mért: C 53,24 %, H 3,65 %, N 18,21 %, Br 20,70 %; számított: C 53,14 %, H 3,67 %, N 18,23 %, Br 20,80 %.

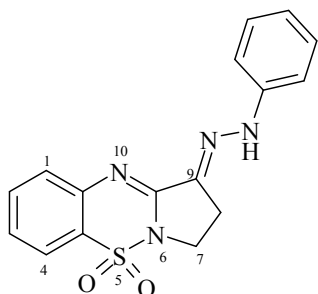
3-fenilhidrazono-2,3-dihidro-7H-pirrolo[1,2-*b*]kinazolin-9-on (**130**)¹²³



0,90 ml (0,93 g, 0,01 mol) anilint 5 ml 1:1 hígítású sósavban oldunk és sós-jeges hűtéssel 0-5 °C-ra hűtjük. 0,69 g (0,01 mol) NaNO₂ 5 ml vízzel készült oldatát a reakcióelegyhez csepegtetjük, majd 30 percig kevertetjük ezen a hőmérsékleten. 3,28 g (0,04 mol) nátriumacetátot adunk a reakcióelegyhez, majd a sűrű, csapadékos oldatot 10 ml ecetsavval hígítjuk. 2,41 g (0,01 mol) dimetilaminometilén-dezoxivazicinont (**49**) 30 ml ecetsavban oldunk és hűtés közben a reakcióelegyhez csepegtetjük. 3 órát kevertetjük 0°C-on, majd 1 éjszakán át hűtőben állni hagyjuk. 150 ml vízzel hígítjuk, a levált sárga csapadékot rövid állás után szűrjük és vízzel alaposan mossuk, szobahőfokon szárítjuk. Szárítás után kloroformos átforralással tisztítjuk. 2,67 g, sárga, kristályos anyagot kapunk. Termelés: 92%. Op: 159-161 °C. UV EtOH-ban: λ_{\max} (lg ϵ): 375 (5,407), 293 (4,831), 230,5 (5,317), 203,5 (5,443) nm. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3,00 (t, J = 7,2 Hz, 2H, 2-H), 4,19 (t, J = 7,2 Hz, 2H, 1-H), 6,90 (t, J = 6,6 Hz, 1H, 4'-H), 7,31 (m, 2H, átfed, 3',5'-H), 7,32 (m, 2H, átfed, 2',6'-H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H, 7-H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H, 5-H), 7,80 (td, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H, 6-H), 8,14, (d, J = 7,8 Hz, 1H, 8-H), δ 12-NH: 10,03 és 11,96 ppm. *E:Z* arány: 55:45. ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 23,1 (8-C), 42,3 (7-C), 113,5 (2',6'-C), 120,4 (4a-C), 120,7 (4'-C), 125,6 (4-C), 125,9 (3-C), 127,4 (1-C), 129,1 (3',5'-C), 134,2 (2-C),

138,1 (9-C), 144,5 (1'-C), 152,2 (9a-C), 160,2 (5-C) ppm. HRMS (ESI): $[M+H]^+$ $C_{17}H_{15}N_4O$ számított: 291,1245, mért: 291,1279.

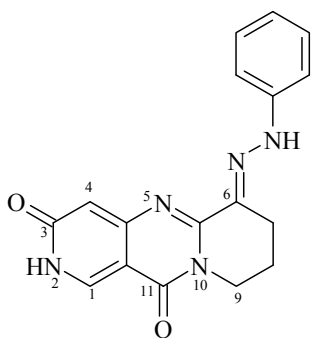
9-fenilhidrazono-7,8-dihidropirrolo[1,2-*b*][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxid (131)



Fenildiazónium-kloridot 0,9 ml (10,0 mmol) anilinből készítünk a szokásos módon: 10 ml 1:1 arányban hígított HCl-oldatot és 5 ml (0,69 g; 10,0 mmol) $NaNO_2$ -et tartalmazó oldatot adunk az anilinhez 0 °C-on. 2,77 g 10 mmol 9-dimetilaminometilén-7,8-dihidropirrolo[1,2-*b*][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxidot (**69**) feloldunk 20 ml ecetsavban, amit

fokozatosan hozzáadunk a fenildiazónium-kloridhoz és 6 g nátrium-acetáthoz 0 °C-on. Az elegyet 0 °C-on 24 órán keresztül keverjük, azután hígítjuk vízzel. A kivált kristályokat szűrjük és alaposan mossuk vízzel, szárítjuk és tisztítjuk forró izopropanollal. Termelés: 89 %. Op.: 188-192 °C. UV EtOH-ban: λ_{max} (lg ϵ): 386,8 (4,505), 300,4 (3,894), 290,8 (3,907), 242,4 (4,318) nm. 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 3,04 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,21 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,32 (m, átfed, 4H), 7,51 (td, $J=1,2, 7,8$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,79 (td, $J=1,8, 7,8$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J=1,2, 7,8$ Hz, 1H), δ NH 10,18 és 12,85 ppm. *E:Z* arány: 4:96. HRMS (ESI): $[M+H]^+$ $C_{16}H_{15}N_4O_2S$ összegképletre számított m/z : 327,0916, mért: 327,0922.

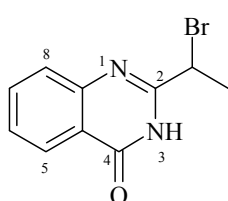
6-fenilhidrazono-6,8,9,10-tetrahidro-3H,11H-dipirido[1,2a][5,6c]pirimidin-3,11-dion (132)



Fenildiazónium-kloridot anilinből (0,9 ml 10 mmol) állítunk elő 1:1-es hígítású sósavban (10 ml) 0,69 g (10 mmol) nátrium-nitrit 5 ml vízzel készült oldatának hozzáadagolásával 0 °C-on. Ezt követően a fenildiazónium-klorid és nátriumacetát (6,0 g) oldatához cseppenként adagoljuk a 6-formil-8,9-dihidro-3H,5H,7H,11H-dipirido[1,2a;5,6c]pirimidin-3,11-dion (**80**) (2,16 g, 10 mmol) 20 ml ecetsavval készült oldatát 0 °C-on. A reakcióelegyet 24 órán át 0 °C-on kevertetjük, vízzel hígítjuk, majd a kivált kristályt kiszűrjük, vízzel alaposan mossuk, szárítjuk, végül izopropanolos átforralással tisztítjuk. Termelés: 87 %. Op: 232-235 °C. UV EtOH-ban: λ_{max} (lg ϵ): 403

(4,33), 300i (3,84), 293 (3,86), 253 (4,21), 229 (4,32) nm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,81 (dd, $J= 5,8; 6,1$ Hz, 2H, 8-H), 2,70 (d, $J= 6,1$ Hz, 2H, 7-H), 3,98 (d, $J= 5,8$ Hz, 2H, 9-H), 7,20-7,45 (m, átfed, 5H, 2',3',4',5',6'-H), 8,81 (s, 1H, 1-H), 9,25 (s, 1H, 4-H), 14,58 (s, széles, 1H, NH) ppm. Elemanalízis a $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ összegképletre: mért: C 63,36 %, H 4,68 %, N 21,76 %, számított: C 63,54 %, H 4,71 %, N 21,79 %.

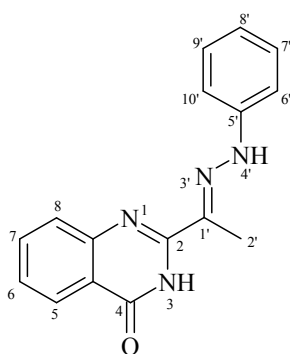
2-(1-brómetil)-3H-kinazolin-4-on (**133**)¹²²



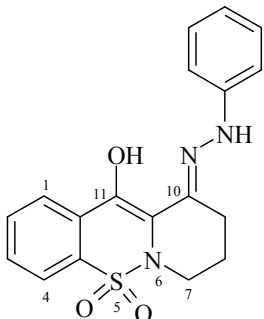
10 mmol (1,60 g) 2-etil-3H-kinazolin-4-ont és 8,20 g (10,0 mmol) feloldunk cc. ecetsavban (120 ml), majd az oldathoz csepegtetünk 40 ml cc. ecetsavban oldott 16,0 g (10,0 mmol) brómot 60 °C-on. A reakcióelegyet a bróm színének eltűnéséig kevertetjük (kb. 3 órán át). Ezután az elegyet jeges vízre öntjük. A kiváló kristályokat leszűrjük, majd vízzel mossuk, és megszárítjuk. 1,98 g sárgás, amorf anyagot kapunk. Termelés: 78,6 %. Op.: 254-255 °C. UV EtOH-ban: λ_{max} (lg ϵ): 318 (3,57), 305 (3,74), 278 (3,90), 231 (4,23) nm. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,22 (d, $J= 6,6$ Hz, 3H), 5,09 (q, $J= 14,4; 6,6$ Hz 1H), 7,57 (m, 1H), 7,69 (d, 1H, $J= 8,1$ Hz), 7,88 (m, 1 H), 8,12 (d, 1 H, $J= 6,8$ Hz), 12,42 (s, 1H) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OBr}$ összegképletre számított m/z : 252,9977, mért: 252,9992.

2-[1'-(fenilhidrazono)-etil]-3H-kinazolin-4-on (**134**)⁹⁹

18,90 g (0,075 mol) 2-(1-brómetil)-3H-kinazolin-4-ont (**133**) és 0,67 g (0,225 mol) fenilhidrazint absz. etanolban (150 ml) elosztatunk, majd az elegyet 80 °C-on 3 órán át kevertetjük. Ezután a lehűtött elegyből zsugorüveg szűrőn kiszűrjük a halvány narancssárga kristályokat, vízzel mossuk a szilárd anyagot. Termelés: 16,70 g (68 %). Op: 310-312 °C. UV EtOH-ban: λ_{max} : 379, 305, 296, 238 nm. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,32 (s, 3H, 2'- CH_3), 6,82 (m, 1H, 8'-H), 7,15-8,00 (m, átfed, 7H, 6,7,8,6',7',9',10'-H), 8,15 (d, $J= 8,2$ Hz, 1H, 5-H), 9,90 (s, 1H, 4'-NH), 11,50 (s, 1H, 3-NH) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,6, 114,3, 120,8, 121,6, 126,0, 126,4, 127,4, 128,8, 134,3, 134,4, 144,4, 148,7, 150,5, 160,5 ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$ összegképletre számított m/z : 279,1246, mért: 279,1259.



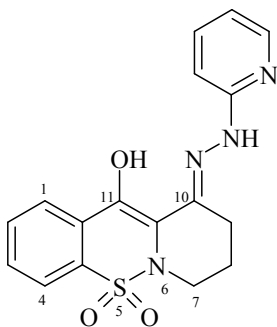
10-fenilhidrazono-11-hidroxi-7,8-dihidro-9*H*-pirido[1,2-*b*][1,2]benzotiazin 5,5-dioxid
(135)



1,32 g (5,0 mmol) 11-hidroxi-10-oxo-7,8-dihidro-9*H*-pirido[1,2-*b*][1,2]benzotiazin 5,5-dioxidot (**71**) 10 ml etanolban oldunk és hozzáadunk 1,10 g (0,1 mol, 1,0 ml) fenilhidrazint, majd a reakcióelegyet 3 órán át melegítjük 80 °C-on. Reakció közben sárga kristályleválás történik. A reakcióelegyet egy éjszakán át hűtőszekrényben kristályosodni hagyjuk. A levált kristályokat szűrjük, és hideg etanollal mossuk. 1,67 g (94 %) sárga szilárd ter-

méket kapunk. Op.: 221-223 °C. UV EtOH-ban: λ_{\max} (lg ϵ): 414,0 (4,19), 328,2 (3,76), 287,2 (3,58), 243,2 (4,09) nm. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2,18 (m, 2H), 2,82 (t, *J*= 6,7 Hz, 2H), 4,05 (t, *J*= 5,8 Hz, 2H), 7,12 (t, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,28 (t, *J*= 7,8 Hz, 2H), 7,53 (3H, m), 7,94 (2H, m), 8,28 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 13,49 (s, 0,68H, *NH*_E), 15,67 (s, 0,32H, *NH*_Z), 14,32 (széles s, 1H, *NH*) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ C₁₈H₁₈N₃O₃S összegképletre számított *m/z*: 356,1069, mért: 356,1075.

11-hidroxi-10-(2-(piridin-2-il)-hidrazono)-7,8-dihidro-9*H*-pirido[1,2-*b*][1,2]benzotiazin 5,5-dioxid (136)

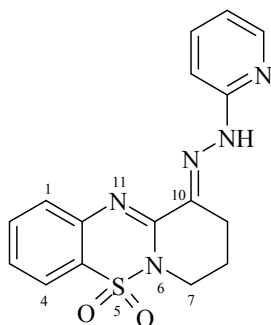


1,32 g (5,0 mmol) 11-hidroxi-10-oxo-7,8-dihidro-9*H*-pirido[1,2-*b*][1,2]benzotiazin 5,5-dioxidot (**71**) 10 ml etanolban oldunk és hozzáadunk 1,10 g (0,10 mol) 2-piridilhidrazint, majd a reakcióelegyet 5 órán át melegítjük 80 °C-on. Reakció közben sárga kristályleválás történik. A reakcióelegyet egy éjszakán át hűtőszekrényben kristályosodni hagyjuk. A levált kristályokat szűrjük, és hideg etanollal mossuk. 1,60 g (90 %) sárga szilárd

terméket kapunk. Op.: 221-223 °C. UV EtOH-ban: λ_{\max} (log ϵ): 414,0 (4,19), 328,2 (3,76), 287,2 (3,58) nm. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2,18 (dd, *J*=6,8 Hz, 2H, 8-H), 2,76 (d, *J*=6,8 Hz, 2H, 9-H), 4,11 (d, *J*=6,8 Hz, 2H, 7-H), 6,95 (d, *J*=7,2 Hz, 1H, 4'-H), 7,05 (d, *J*=6,5 Hz, 1H, 6'-H), 7,72 (d, *J*=7,2 Hz, 1H, 3'-H), 7,80 (d, *J*=7,2 Hz, 1H, 5'-H), 7,81 (d, *J*=6,5 Hz, 1H, 1-H), 7,84 (t, *J*=6,5 Hz, 1H, 3-H), 7,86 (t, *J*=6,5 Hz, 1H, 2-H), 8,15 (d, *J*=6,5 Hz, 1H, 4-H), 14,17 (s, 1H, OH), 15,49 (s, 1H, NH) ppm. ¹³C

NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 22,31; 32,19; 39,79; 109,4; 112,8; 117,4; 122,7; 127,9; 130,9; 131,2; 136,9; 138,1; 140,3; 145,5; 148,8; 157,6; 157,9 ppm. HRMS (ESI): $[M+H]^+$ $C_{17}H_{17}N_4O_3S$ összegképletre számított m/z : 357,1021, mért: 357,1015.

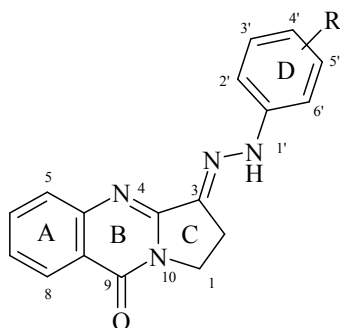
10-(2-(piridin-2-il)-hidrazono)-7,8-dihidro-9H-pirido[1,2-*b*][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxid (**137**)



1,98 g (5,0 mmol) 10,10-dibróm-7,8-dihidro-9H-pirido[1,2-*b*][1,2,4]benzotiadiazin 5,5-dioxidot (**66**) 10 ml etanolban oldunk, majd hozzáadunk 1,10 g (0,10 mol) 2-piridilhidrazint és 1,0 g nátriumacetátot. A reakcióelegyet 5 órán át melegítjük 80 °C-on. Reakció közben sárga kristályleválás történik. A reakcióelegyet egy éjszakán át hűtőszekrényben kristályosodni hagyjuk. A levált kristályokat szűrjük, és hideg etanollal mos-

suk. 1,60 g (90 %) sárga szilárd terméket kapunk. Op.: 216-218 °C. UV EtOH-ban: λ_{max} (lg ϵ): 413,4 (4,05), 325,8 (3,52), 285,6 (3,52) nm. 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,17 (2H, 9-H), 2,77 (2H, 8-H), 4,14 (2H, 7-H), 6,98 (1H, 4'-H), 7,05 (1H, 6'-H), 7,70 (1H, 3'-H), 7,83 (1H, 5'-H), 7,80 (1H, 2-H), 7,82 (1H, 3-H), 7,84 (1H, 1-H), 8,14 (1H, 4-H), 15,27 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 22,30; 32,17; 39,76; 109,3; 112,8; 117,3; 122,6; 128,0; 130,8; 131,4; 137,1; 138,4; 140,2; 145,5; 148,9; 157,3 ppm. HRMS (ESI): $[M+H]^+$ $C_{16}H_{16}N_5O_2S$ összegképletre számított m/z : 342,1025, mért: 342,1011.

3-fenilhidrazono-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-*b*]kinazolin-9-on származékok (**138-153**)



0,01 mol szubsztituált anilint 5 ml 1:1 hígítású sósavban oldunk és sós-jeges hűtéssel 0-5 °C-ra hűtjük. 0,69 g (0,01 mol) $NaNO_2$ 5 ml vízzel készült oldatát a reakcióelegyhez csepegtetjük, majd 30 percig kevertetjük ezen a hőmérsékleten. 3,28 g (0,04 mol) nátriumacetátot adunk a reakcióelegyhez, majd a sűrű, csapadékos oldatot 10 ml ecetsavval hígítjuk. 2,41 g (0,01 mol) dimetilamino-

metilén-dezoxivazicinont (**49**) 30 ml ecetsavban oldunk és hűtés közben a reakcióelegyhez csepegtetjük. 3 órát kevertetjük 0°C-on, majd 1 éjszakán át hűtőben állni hagyjuk.

150 ml vízzel hígítjuk, a levált sárgászöröses csapadékot rövid állás után szűrjük és vízzel alaposan mossuk, szobahőfokon szárítjuk, majd kloroformos átforralással tisztítjuk.

17. táblázat: A (138-153) vegyületsalád tagjainak Op, UV és HRMS (ESI) adatai.

Sorszám	Név	Op. (°C)	UV: λ_{\max} nm, (lg ϵ)	Összegképlet [M+H] ⁺	Számított m/z	Mért m/z
138	3-*	159-161	375 (5,407), 293 (4,831), 230,5 (5,317), 203,5 (5,443)	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O	290,1168	290,1139
139	3-(4'-fluor-*	196 (bomlik)	375 (5,433), 294,5 (4,857), 230 (5,343), 205 (5,469)	C ₁₇ H ₁₃ N ₄ OF	308,1073	308,1059
140	3-(4'-klór-*	207 (bomlik)	375,5 (5,455), 308,5 (4,879), 230 (5,365), 204 (5,491)	C ₁₇ H ₁₃ N ₄ OCl	324,0778	324,0771
141	3-(4'-bróm-*	210 (bomlik)	376,5 (5,511), 308,5 (4,935), 230,5 (5,421), 202,5 (5,547)	C ₁₇ H ₁₃ N ₄ OBr	368,0273	368,0262
142	3-(4'- hidroxi-*	211-212	395 (5,349), 311,5 (4,927), 232 (5,299), 203,5 (5,464)	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₂	306,1117	306,1115
143	3-(4'-nitro-*	217-219	407 (5,389), 311,5 (4,966), 214 (5,339), 204,5 (5,503)	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O ₃	335,1018	335,1003
144	3-(4'- metoxi-*	210-211	392 (5,369), 309,5 (4,946), 232 (5,319), 203,5 (5,483)	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂	320,1273	320,1260
145	3-(4'-etoxi-*	210 (bomlik)	392,5 (5,369), 310,5 (4,986), 233,5 (5,359), 204 (5,511)	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	334,1430	334,1419
146	3-(4'-metil-*	204-206	384 (5,328), 306,5 (4,945), 231,5 (5,318), 204 (5,470)	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O	304,1324	304,1316
147	3-(4'-etil-*	198 (bomlik)	384 (5,347), 306 (4,965), 231 (5,338), 204 (5,489)	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	318,1481	318,1483
148	3-(4'-butil-*	184 (bomlik)	384,5 (5,347), 307 (4,965), 231,5 (5,338), 204 (5,489)	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O	346,1794	346,1792
149	3-(4'-fenil-*	230 (bomlik)	390,5 (5,408), 279,5 (5,026), 227 (5,399), 204 (5,550)	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O	366,1481	366,1478
150	3-(4'- karbetoxi-*	196 (bomlik)	375,5 (5,942), 304,5 (5,367), 279 (5,487), 203,5 (5,861)	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃	362,1379	362,1363
151	3-(4'-acetyl-*	165 (bomlik)	383 (5,905), 296 (5,330), 229 (5,449), 204,5 (5,824)	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂	332,1273	332,1271
152	3-(4'- acetamido-*	198-200	391,5 (5,905), 299 (5,330), 228 (5,449), 205 (5,824)	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₂	347,1382	347,1374
153	3-(1'-naftil- **	224 (bomlik)	387,5 (5,274), 311 (4,900), 230 (5,456), 211 (5,758)	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O	340,1324	340,1312

*: -fenilhidrazono)-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-b]kinazolin-9-on
 **: -hidrazono)-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-b]kinazolin-9-on

18. táblázat: A (138-153) vegyületcsalád tagjainak ¹H NMR adatai.

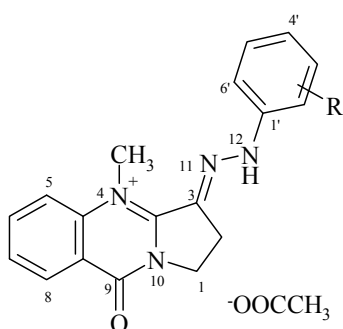
Sorszám		138			139			140			141			142			143		
		ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)
A	5	7,75	d	7,8	7,74	dd	7,8	7,75	d	7,8	7,90	m		7,85	d	7,8	7,79	d	7,8
	6	7,80	td	7,8, 1,2	7,80	td	7,8, 1,2	7,80	td	7,8, 1,2	7,90	m		7,89	td	7,8, 1,2	7,83	td	7,8, 1,2
	7	7,47	td	7,8, 1,2	7,47	td	7,8, 1,2	7,48	td	7,8, 1,2	7,57	td	7,8, 1,2	7,55	t	7,8, 1,2	7,51	td	7,8, 1,2
	8	8,13	dd	7,8, 1,2	8,13	dd	7,8, 1,2	8,13	dd	7,8, 1,2	8,17	d	7,8	8,16	dd	7,8, 1,2	8,15	dd	7,8, 1,2
C	1	4,18	t	7	4,19	t	6,5	4,18	t	6,5	4,25	t	7	4,25	t	7	4,19	t	7
	2	2,99	t	7	2,98	t	6,5	2,99	t	6,5	3,05	t	7	3,02	td	7	3,06	t	7
	1'	10,02	s		10,04	s		10,13	s		10,76	s		10,58	s		10,72	s	
D	2'	7,32	m		7,31	dd	9, 8,5	7,31	d	9	7,43	d	9	7,31	d	9	7,43	d	9
	3'	7,32	m		7,15	dd	9, 4,5	7,35	d	9	7,49	d	9	6,78	d	9	8,22	d	9
	4'	6,89	td	9, 2,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5'	7,32	m		7,15	dd	9, 4,5	7,35	d	9	7,49	d	9	6,78	d	9	8,22	d	9
	6'	7,32	m		7,31	dd	9, 8,5	7,31	d	9	7,43	d	9	7,31	d	9	7,43	d	9
	R1=	H			F			Cl			Br			OH			NO ₂		

Sorszám		144			145			146			147			148			149		
		ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)
A	5	7,91	d	7,8	7,85	d	7,8	7,96	d	7,8	8,00	d	7,8	7,95	d	7,8	7,95	d	7,8
	6	7,95	td	7,8, 1,2	7,89	td	7,8, 1,2	7,92	td	7,8, 1,2	7,93	td	7,8, 1,2	7,91	td	7,8, 1,2	7,91	td	7,8, 1,2
	7	7,58	td	7,8, 1,2	7,55	td	7,8, 1,2	7,58	td	7,8, 1,2	7,59	td	7,8, 1,2	7,58	td	7,8, 1,2	7,57	td	7,8, 1,2
	8	8,17	dd	7,8, 1,2	8,16	dd	7,8, 1,2	8,18	dd	7,8, 1,2	8,17	dd	7,8, 1,2	8,17	dd	7,8, 1,2	8,18	dd	7,8, 1,2
C	1	4,19	t	7	4,25	t	7,5	4,27	t	7,5	4,27	t	7	4,27	t	7	4,28	t	7
	2	3,06	t	7	3,03	t	7,5	3,07	t	7,5	3,08	t	7	3,06	t	7	3,10	t	7
	1'	10,72	s		10,72	s		10,85	s		10,93	s		10,79	s		10,87	s	
D	2'	7,49	d	9	7,55	d	9	7,44	d	8,5	7,48	d	8,5	7,43	d	8,5	7,67	d	8,5
	3'	6,96	d	9	6,94	d	9	7,15	d	8,5	7,18	d	8,5	7,16	d	8,5	7,69	d	8,5
	5'	6,96	d	9	6,94	d	9	7,15	d	8,5	7,18	d	8,5	7,16	d	8,5	7,69	d	8,5
	6'	7,49	d	9	7,55	d	9	7,44	d	8,5	7,48	d	8,5	7,43	d	8,5	7,67	d	8,5
	R1=	OMe			OEt			Me			Et			Bu			Ph		
		3,75	s		4,05	q	7	2,27	s		2,57	q	7,5	2,54	t	7,5	7,67	d	7,5
				1,32	t	7				1,18	t	7,5	1,54	qv	7	7,45	t	7,5	
													1,31	q	7,5, 7	7,32	t	7,5	
													0,90	t	7,5				

Sorszám		150			151			152			153		
		ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)
A	5	7,94	d	7,8	8,01	d	7,8	7,81	d	7,8	8,21-7,49 m		
	6	7,90	td	7,8, 1,2	7,91	td	7,8, 1,2	7,83	td	7,8, 1,2			
	7	7,57	t	7,8, 1,2	7,52	td	7,8, 1,2	7,49	td	7,8, 1,2			
	8	8,18	dd	7,8, 1,2	8,16	dd	7,8, 1,2	8,12	dd	7,8, 1,2			
C	1	4,29	t	7	4,21	t	7	4,20	t	7	4,25	t	7,5
	2	3,10	t	7	3,06	t	7	3,00	t	7	3,26	t	7,5
	1'	10,92	s		10,54	s		10,38	s		9,83	s	
D	2'	7,54	d	9	7,41	d	9	7,33	d	8,5	8,21-7,49 m		
	3'	7,93	d	9	7,95	d	9	7,53	d	8,5			
	5'	7,93	d	9	7,95	d	9	7,53	d	8,5			
	6'	7,54	d	9	7,41	d	9	7,33	d	8,5			
R1=	COO-Et			COO-Me			NH-CO-Me			naftil			
	4,26	q	7	3,53	s		9,89	s		8,21-7,49	m		
	1,32	t	7				2,02	s					

q quartett
qv quintett

3-fenilhidrazono-4-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirrolo[1,2-*b*]kinazolin-9-on-4-ium acetát származékok (154-167)



0,01 mol szubsztituált anilint 5 ml 1:1 hígítású sósavban oldunk és sós-jeges hűtéssel 0-5 °C-ra hűtjük. 0,69 g (0,01 mol) NaNO₂ 5 ml vízzel készült oldatát a reakcióelegyhez csepegtetjük, majd 30 percig kevertetjük ezen a hőmérsékleten. 3,28 g (0,04 mol) nátriumacetátot adunk a reakcióelegyhez, majd a sűrű, csapadékos oldatot 10 ml ecetsavval hígítjuk. 3,12 g (0,01 mol) 4-N-metil-dezoxivazicinon metosulfát sóját (51) 30 ml ecetsavban oldjuk és hűtés közben a reakcióelegyhez csepegtetjük. 3 órát kevertetjük 0 °C-on, majd 1 éjszakán át hűtőben állni hagyjuk. 150 ml vízzel hígítjuk, a levált sárgászörsös acetát sót rövid állás után szűrjük és vízzel mossuk, szobahőfokon szárítjuk, majd kloroformos átforralással tisztítjuk.

19. táblázat: A (154-167) vegyületsalád tagjainak Op, UV és HRMS (ESI) adatai.

Sorszám	Név	Op. (°C)	UV λ _{max} -nm, (lgε)	Összegképlet (M ⁺)	Számított m/z	Mért m/z
154	3-*	216-218	412,5 (5,531), 316,5 (4,937), 257 (5,255), 232,5 (5,381), 203,5 (5,577)	C ₁₈ H ₁₇ N ₄ O	305,1402	305,1408
155	3-(4'-fluor-*	210 (bomlik)	400 (5,556), 311 (4,962), 231 (5,406) 205,5 (5,602)	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ OF	323,1308	323,1315
156	3-(4'-klór-*	200 (bomlik)	399,5 (5,577), 308,5 (4,983), 232,5 (5,427), 206 (5,623)	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ OCl	339,1013	339,1015
157	3-(4'-bróm-*	244-245	413,5 (5,630), 309 (5,036), 231,5 (5,480), 203 (5,676)	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ OBr	383,0507	383,0517
158	3-(4'-hidroxi-*	201-204	441 (5,005), 308 (4,521), 233 (5,002), 204,5 (5,123)	C ₁₈ H ₁₇ N ₄ O ₂	321,1352	321,1361
159	3-(4'-nitro-*	239-241	403 (5,042), 315 (4,559), 238,5 (5,039), 206 (5,161)	C ₁₈ H ₁₆ N ₅ O ₃	350,1253	350,1259
160	3-(4'-metoxi-*	246-248	442,5 (5,023), 305,5 (4,540), 233,5 (5,020), 203 (5,142)	C ₁₉ H ₁₉ N ₄ O ₂	335,1508	335,1510
161	3-(4'-etoxi-*	250-253	432,5 (5,041), 304,5 (4,558), 231,5 (5,038), 206 (5,159)	C ₂₀ H ₂₁ N ₄ O ₂	349,1665	349,1666
162	3-(4'-etil-*	241-243	400,5 (5,021), 307,5 (4,537), 228 (5,018), 204,5 (5,139)	C ₂₀ H ₂₁ N ₄ O	333,1715	333,1722
163	3-(4'-butil-*	196-199 (bomlik)	425,5 (5,056), 308,5 (4,572), 230 (5,053), 204 (5,174)	C ₂₂ H ₂₅ N ₄ O	361,2028	361,2031
164	3-(4'-fenil-*	220 (bomlik)	431,5 (5,447), 268,5 (5,262), 233 (5,251), 203,5 (5,677)	C ₂₄ H ₂₁ N ₄ O	381,1715	381,1719
165	3-(4'-acetamido-*	220 (bomlik)	437,5 (5,425), 270,5 (5,240), 229 (5,229), 205,5 (5,655)	C ₂₀ H ₂₀ N ₅ O ₂	362,1617	362,1623
166	3-(1'-naftil-**	214-216	420 (5,417), 297,5 (5,231), 238,5 (5,220), 206 (5,647)	C ₂₂ H ₁₉ N ₄ O	355,1559	355,1565
167	3-(3',5'-dimetoxi-*	187-188	421 (5,429), 263,5 (5,243), 207 (5,232)	C ₂₀ H ₂₁ N ₄ O ₃	365,1614	365,1620

*: -fenilhidrazono)-4-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirrolo[1,2-*b*]kinazolin-9-on-4-ium acetát

** : -hidrazono)-4-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirrolo[1,2-*b*]kinazolin-9-on-4-ium acetát

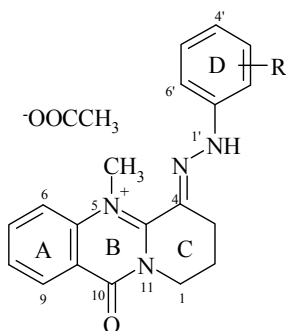
20. táblázat: A (154-167) vegyületcsalád tagjainak ¹H NMR adatai.

Sorszám:		154		155		156		157		158		159		160	
		ppm	m J(Hz)	ppm	m J(Hz)	ppm	m J(Hz)	ppm	m J(Hz)	ppm	m J(Hz)	ppm	m J(Hz)	ppm	m J(Hz)
A	5	8,08	d 7,8	8,04	d 7,5	8,05	d 8,4	8,07	d 7,8	8,06	d 7,8	8,02	d 7,8	8,06	d 7,8
	6	8,13	t 7,8	8,10	t 7,8	8,12	t 7,8	8,15	t 7,8	8,12	t 7,8	8,18	t 7,8	8,11	t 7,8
	7	7,78	t 7,8	7,78	t 7,2	7,77	t 7,2	7,82	t 7,8	7,91	t 7,2	7,83	t 7,2	7,75	t 7,8
	9	8,29	d 7,8	8,26	d 7,8	8,29	d 7,8	8,33	d 7,2	8,27	d 7,8	8,33	d 7,2	8,27	d 7,8
C	1	4,34	t 7,2	4,30	t 6,6	4,32	t 6,5	4,35	t 7,2	4,36	t 4,8	4,37	t 6,6	4,31	t 7,2
	2	3,20	t 7,8	3,14	t 6,6	3,16	t 6,5	3,19	t 7,2	3,09	t 4,2	3,26	t 6,6	3,13	t 7,2
	1'	11,40	s	11,32	s	11,33	s	11,42	s	11,46	s	11,71	s	11,24	s
D	2'	7,47	d 7,8	7,48	d 9,0	7,40	d 8,7	7,43	d 9	7,60	d 8,4	7,60	d 9	7,40	d 9
	3'	7,41	t 7,8	7,27	d 8,4	7,47	d 8,7	7,61	d 9	6,88	d 9	8,29	d 8,4	7,01	d 9
	4'	7,11	t 7,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5'	7,41	t 7,8	7,27	d 8,4	7,47	d 8,7	7,61	d 9	6,88	d 9	8,29	d 8,4	7,01	d 9
	6'	7,47	d 7,8	7,48	d 9,0	7,40	d 8,7	7,43	d 9	7,60	d 8,4	7,60	d 9	7,40	d 9
N-CH ₃		4,48	s	4,42	s	4,45	s	4,48	s	4,38	s	4,52	s	4,44	s
R1=		H		F		Cl		Br		OH		NO ₂		OMe	3,77 s

Sorszám:		161		162		163		164		165		166		167	
		ppm	m J(Hz)	ppm	m J(Hz)	ppm	m J(Hz)	ppm	m J(Hz)	ppm	m J(Hz)	ppm	m J(Hz)	ppm	m J(Hz)
A	5	8,03	d 7,8	8,08	d 7,8	8,06	d 7,8	8,07	d 7,2	8,06	d 7,8	8,39-7,61	m	8,16	d 7,8
	6	8,12	t 7,8	8,11	t 7,8	8,12	t 7,8	8,13	t 7,2	8,11	t 7,8			8,12	t 7,8
	7	7,73	t 7,8	7,76	t 7,8	7,68	t 7,8	7,72	t 7,2	7,69	t 7,8			7,81	t 7,8
	9	8,25	d 7,8	8,25	d 7,8	8,23	d 7,2	8,30	d 7,2	8,30	d 7,8			8,32	d 7,8
C	1	4,30	t 6,6	4,30	t 7,2	4,26	t 6,6	4,35	t 7,2	4,31	t 6,6	4,41	t 7,2	4,35	t 7,2
	2	3,13	t 6,6	3,15	t 7,2	3,12	t 7,8	3,20	t 7,2	3,15	t 6,6	3,43	t 7,2	3,14	t 7,2
	1'	11,30	s	11,28	s	11,35	s	11,44	s	11,31	s	11,07	s	11,18	s
D	2'	7,40	d 9	7,37	d 8,4	7,37	d 8,4	7,56	d 8,4	7,41	d 9	8,39-7,61	m	6,57	s
	3'	6,98	d 8,4	7,25	d 8,4	7,21	d 8,4	7,76	d 8,4	7,64	d 9			R2	-
	4'	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			R2	-
	5'	6,98	d 8,4	7,25	d 8,4	7,21	d 8,4	7,76	d 8,4	7,64	d 9			R2	-
	6'	7,40	d 9	7,37	d 8,4	7,37	d 8,4	7,56	d 8,4	7,41	d 9			6,57	s
N-CH ₃		4,42	s	4,44	s	4,41	s	4,50	s	4,44	s	4,53	s	4,48	s
R1 =		OEt		Et		Bu		Ph		NH-CO-Me		8,39-7,61	m	H	
R1 =		4,02	q 7,2	2,60	q 7,8	2,55	t 7,8	7,68	d 7,8	10,02	s				
R1 =		1,33	t 6,6	1,20	t 7,8	1,54	qv 7,2	7,47	t 7,8	2,04	s				
R1 =						1,30	m -	7,35	t 7,8						
R1 =						0,89	t 7,2								
R2 =															

q quartett
qv quintett

4-fenilhidrazono-5-metil-10-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-10H-pirido[2,1-b]kinazolin-10-on-5-ium acetát származékok (168-187)



0,01 mol szubsztituált anilint 5 ml 1:1 hígítású sósavban oldunk és 0-5 °C-ra hűtjük. 0,69 g (0,01 mol) NaNO₂ 5 ml vízzel készült oldatát az elegyhez csepegtetjük, majd 30 percig keveretjük ezen a hőmérsékleten. 3,28 g (0,04 mol) nátriumacetátot adunk az elegyhez, majd a csapadékos oldatot 10 ml ecetsavval hígítjuk. 3,26 g (0,01 mol) 4-N-metil-mackinazolinon metosulfát sóját (54) 30 ml ecetsavban oldunk és a reakció-

elegyhez csepegtetjük. 3 órát kevertetjük 0°C-on, majd 1 éjszakán át hűtőben hagyjuk. 150 ml vízzel hígítjuk, a levált sárgászöröses acetát sót rövid állás után szűrjük és vízzel mossuk. Szárítás után kloroformmal átforsaljuk.

21. táblázat: A (168-187) vegyületcsalád tagjainak ¹H NMR adatai.

Sorszám:		168			169			170			171			172			173			174			
		ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	
A	6	7,75	d	7,8	8,07	d	7,5	8,06	d	8,4	8,07	d	7,8	8,06	d	7,8	7,96	d	7,8	8,04	d	7,8	
	7	7,80	td	7,8, 1,2	8,15	t	7,8	8,14	t	7,8	8,15	t	7,8	8,14	t	7,8	7,99	t	7,8	8,14	t	7,8	
	8	7,47	td	7,8, 1,2	7,80	t	7,2	7,79	t	7,2	7,80	t	7,8	7,79	t	7,2	7,64	t	7,8	7,78	t	7,8	
	9	8,13	dd	7,8, 1,2	8,32	d	6,5	8,30	d	7,8	8,31	d	7,8	8,30	d	7,8	8,21	d	7,8	8,28	d	7,8	
C	1	4,18	t	5,5	4,18	t	5,5	4,18	t	5,4	4,18	t	4,8	4,18	t	5,5	4,18	t	5,4	4,17	t	4,8	
	2	2,16	m		2,16	m		2,16	m		2,16	m		2,16	m		2,15	m		2,15	m		
	3	2,87	t	5,5	2,87	t	5,5	2,87	t	6,6	2,87	t	6,6	2,87	t	6,6	2,87	t	6,6	2,87	t	6,6	
	1'	11,20	s		11,39	s		11,54	s		11,47	s		11,23	s		11,60	s		11,54	s		
D	2'	7,54	d	7,8	7,59	dd	9, 8,4	7,41	d	8,7	7,54	d	8,7	7,58	d	8,7	7,73	d	8,4	7,58	d	8,7	
	3'	7,38	t	7,8	7,23	dd	9, 4,8	7,61	d	8,7	7,76	d	8,7	7,64	d	8,7	8,27	d	9	6,96	d	8,7	
	4'	7,12	t	7,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	5'	7,38	t	7,8	7,23	dd	9, 4,8	7,61	d	8,7	7,76	d	8,7	7,64	d	8,7	8,27	d	9	6,96	d	8,7	
	6'	7,54	d	7,8	7,59	dd	9, 8,4	7,41	d	8,7	7,54	d	8,7	7,58	d	8,7	7,73	d	8,4	7,58	d	8,7	
N-CH ₃		4,21	s		4,21	s		4,20	s		4,21	s		4,20	s		4,20	s		4,19	s		
R1 =		H			F			Cl			Br			OH			NO ₂			OMe 3,75 s			
Sorszám:		175			176			177			178			179			180			181			
		ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	
A	6	8,04	d	7,8	8,06	d	7,8	8,07	d	7,8	8,06	d	7,8	7,87	d	7,2	8,09	d	7,8	8,08	d	7,8	
	7	8,13	t	7,8	8,13	t	7,8	8,14	t	7,8	8,12	t	7,8	7,91	t	7,2	8,15	t	7,8	8,13	t	7,8	
	8	7,77	t	7,8	7,77	t	7,8	7,78	t	7,2	7,76	t	7,8	7,57	t	7,2	7,90	t	7,8	7,82	t	7,8	
	9	8,29	d	7,8	8,29	d	7,8	8,28	d	7,8	8,28	d	7,8	8,06	d	7,2	8,31	d	7,8	8,33	d	7,8	
C	1	4,18	t	4,8	4,18	t	5,5	4,18	t	5,5	4,17	t	5,4	4,12	t	5,5	4,19	t	5,5	4,19	t	4,8	
	2	2,15	m		2,15	m		2,16	m		2,15	m		2,19	m		2,17	m		2,17	m		
	3	2,87	t	6,6	2,84	t	6	2,87	t	5,5	2,87	t	6	2,92	t	6,6	2,91	t	6,6	2,87	t	6,6	
	1'	11,38	s		11,39	s		11,62	s		11,60	s		11,40	s		11,62	s		11,92	s		
D	2'	7,53	d	9	7,49	d	8,4	7,59	d	8,4	7,55	d	8,4	7,46	d	7,8	7,94	d	9	7,74	d	8,7	
	3'	6,95	d	9	7,19	d	8,4	7,21	d	8,4	7,18	d	8,4	7,52	d	7,8	7,66	d	9	7,96	d	8,7	
	5'	6,95	d	9	7,19	d	8,4	7,21	d	8,4	7,18	d	8,4	7,52	d	7,8	7,66	d	9	7,96	d	8,7	
	6'	7,53	d	9	7,49	d	8,4	7,59	d	8,4	7,55	d	8,4	7,46	d	7,8	7,94	d	9	7,74	d	8,7	
N-CH ₃		4,19	s		4,20	s		4,21	s		4,19	s		4,17	s		4,24	s		4,25	s		
R1 =		OEt 4,01 q 7,2 1,32 t 7,2			Me 2,29 s			Et 2,59 q 7,5 1,21 t 7,5			Bu 2,55 t 7,8 1,53 qv 7,2 1,29 m - 0,89 t 7,2			Ph 7,44 d 7,2 7,24 t 7,2 7,13 t 7,2			COO-Et 4,28 q 7,2 1,32 t 7,2			COO-Me 3,37 s			
Sorszám:		182			183			184			185			186			187			q quartett qv quintett			
		ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)	ppm	m	J (Hz)				
A	6	8,04	d	7,8	8,40-7,44	m		8,07	d	8,4	8,08	d	7,8	8,16	d	7,8	8,09	d	8,4				
	7	8,12	t	7,8				8,15	t	8,4	8,14	t	7,8	8,18	t	7,8	8,17	t	7,8				
	8	7,95	t	7,8				7,80	t	7,8	7,78	t	7,8	7,81	t	7,8	7,80	t	7,8				
	9	8,28	d	7,8				8,32	d	7,8	8,30	d	7,8	8,32	d	7,8	8,30	d	7,8				
C	1	4,17	t	5,5	4,20	t	5,5	4,19	t	5,5	3,94	t	6,6	4,19	t	6,6	4,19	t	7,2				
	2	2,14	m		2,21	m		2,16	m		2,16	m		2,17	m		2,17	m					
	3	2,87	t	6,6	2,91	t	6,6	2,84	t	6,6	2,91	t	6,6	2,91	t	6,6	2,94	t	7,2				
	1'	11,57	s		11,04	s		11,39	s		11,30	s		11,81	s		11,73	s					
D	2'	7,56	d	8,7	8,40-7,44	m		7,23	d	8,4	7,57	s		R2	-	-	7,67	d	9				
	3'	7,75	d	8,7				7,59	d	8,4	R2	-	-	R2	-	-	7,90	d	8,4				
	4'	-	-	-				-	-	-	7,45	s		7,84	d	8,4	-	-	-				
	5'	7,75	d	8,7				7,59	d	8,4	R2	-	-	7,97	t	7,8	7,90	d	8,4				
	6'	7,56	d	8,7				7,23	d	8,4	7,57	s		8,11	d	7,2	7,67	d	9				
N-CH ₃		4,21	s		4,25	s		4,21	s		4,20	s		4,24	s		4,24	s					
R1 =		NH-CO-Me 10,22 s 2,04 s			nafil 8,40-7,44 m			CN			H OMe 3,76 s 3,78 s			H Cl Cl			COOH						

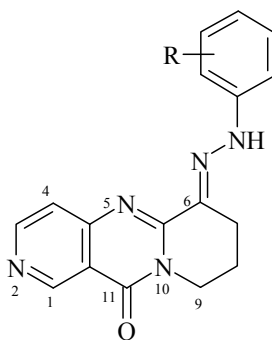
22. táblázat: A (168-187) vegyületcsalád tagjainak Op, UV és HRMS (ESI) adatai.

Sorszám	Név	Op. (°C)	UV λ_{\max} nm, (lg ϵ)	Összegképlet (M ⁺)	Számított m/z	Mért m/z
168	4-*	144 (bomlik)	407 (5,188), 315 (4,672), 235 (5,205), 204,5 (5,376)	C ₁₉ H ₁₉ N ₄ O	319,1559	319,1562
169	4-(4'-fluor-*	211 (bomlik)	407 (5,083), 400 (5,078), 306,5 (4,674), 235 (5,070), 201,5 (5,625)	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ OF	337,1465	337,1469
170	4-(4'-klór-*	160 (bomlik)	406,5 (5,219), 307,5 (4,851), 234,5 (5,265), 201,5 (5,544)	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ OCl	353,1169	353,1174
171	4-(4'-bróm- *	150 (bomlik)	406 (5,363), 307,5 (4,948), 235,5 (5,337), 204 (5,535)	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ OBr	397,0664	397,0668
172	4-(4'- hidroxi-*	232 (bomlik)	435 (5,073), 306,5 (4,671), 234,5 (5,088), 204 (5,320)	C ₁₉ H ₁₉ N ₄ O ₂	335,1508	335,1511
173	4-(4'-nitro-*	233 (bomlik)	386 (5,375), 307,5 (5,233), 210,5 (5,690)	C ₁₉ H ₁₈ N ₅ O ₃	364,1410	364,1413
174	4-(4'- metoxi-*	184 (bomlik)	434 (4,996), 306 (4,802), 265 (5,021), 227 (5,330), 204 (5,468)	C ₂₀ H ₂₁ N ₄ O ₂	349,1665	349,1667
175	4-(4'-etoxi- *	148 (bomlik)	430 (5,253), 304,5 (4,983), 230,5 (5,401), 202,5 (5,614)	C ₂₁ H ₂₃ N ₄ O ₂	363,1821	363,1825
176	4-(4'-metil- *	150 (bomlik)	414 (5,100), 304,5 (4,685), 235 (5,074), 201,5 (5,272)	C ₂₀ H ₂₁ N ₄ O	333,1715	333,1716
177	4-(4'-etil-*	155 (bomlik)	420,5 (5,152), 307 (4,636), 257,5 (5,169), 238,5 (5,340), 204 (5,687)	C ₂₁ H ₂₃ N ₄ O	347,1872	347,1875
178	4-(4'-butil-*	148 (bomlik)	420 (4,992), 237,5 (5,023), 205 (5,235)	C ₂₃ H ₂₇ N ₄ O	375,2185	375,2190
179	4-(4'-fenil-*	157 (bomlik)	423,5 (5,108), 210 (5,843)	C ₂₅ H ₂₃ N ₄ O	395,1872	395,1873
180	4-(4'- karbetoxi-*	205 (bomlik)	392,5 (5,530), 276,5 (5,182), 204,5 (5,400)	C ₂₂ H ₂₃ N ₄ O ₃	391,1770	391,1771
181	4-(4'-acetyl- *	172 (bomlik)	394 (5,275), 293,5 (4,987), 204,5 (5,344)	C ₂₁ H ₂₁ N ₄ O ₂	361,1665	361,1667
182	4-(4'- acetamido-*	187 (bomlik)	421 (5,034), 265,5 (5,087), 204 (5,404)	C ₂₁ H ₂₂ N ₅ O ₂	376,1773	376,1775
183	4-(1'-naftil- **	131 (bomlik)	425,5 (5,141), 211,5 (5,849)	C ₂₃ H ₂₁ N ₄ O	369,1715	369,1718
184	4-(4'-ciano- *	225 (bomlik)	406,5 (5,360), 305,5 (4,943), 234,5 (5,331), 204,5 (5,532)	C ₂₀ H ₁₈ N ₅ O	344,1511	344,1514
185	4-(3',5'- metoxi-*	150 (bomlik)	427 (5,016), 306,5 (4,717), 207,5 (5,505)	C ₂₁ H ₂₃ N ₄ O ₃	379,1770	379,1772
186	4-(2',3'- diklór-*	158 (bomlik)	404,5 (5,506), 316 (5,056), 204 (5,511)	C ₁₉ H ₁₇ N ₄ OCl ₂	387,0779	387,0782
187	4-(4'- karboxi-*	249 (bomlik)	395 (5,207), 273,5 (5,027), 204 (5,330)	C ₂₀ H ₁₉ N ₄ O ₃	363,1457	363,1461

*: -fenilhidrazono)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-10H-pirido[2,1-b]kinazolin-10-on-5-ium acetát

***: -hidrazono)- 5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-10H-pirido[2,1-b]kinazolin-10-on-5-ium acetát

6-fenilhidrazono-6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2-a;4,3-d]pirimidin-11-on származékok (188-199)



2,5 mmol szubsztituált anilin származékot 1,25 ml 5 mol/dm³ koncentrációjú sósavban oldunk, -5-0 °C-ra hűtjük, majd 0,18 g (2,5 mmol) nátriumnitrit 0,8 ml vízzel készült oldatát cseppenként az elegyhez adjuk. 30 percen át kevertetjük ezen a hőmérsékleten, majd 0,83 g nátriumacetátot adunk hozzá, és 0,5 g (0,25 mmol) 6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2-a;4,3-d]pirimidin-11-on 2,5 ml 50 %-os ecetsavval készült oldatát csepegtetjük az elegyhez. További 3 órán át kevertetjük 10 °C alatti hőmérsékleten, és egy éjszakan át állni hagyjuk. A kivált kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk, és etanolból átkristályosítjuk.

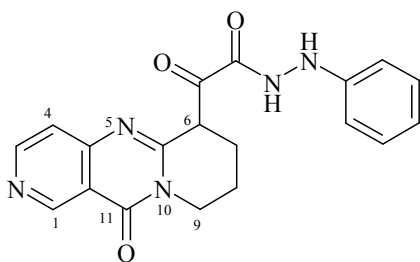
23. táblázat: A (188-199) vegyületsalád tagjainak HRMS (ESI) adatai.

Sorszám	Név	Op. °C	Összegképlet (M ⁺)	Számított m/z	Mért m/z
188	6-(4'-fluor-*	218-222	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ OF	324,1261	324,1257
189	6-(4'-klór-*	228-231	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ OCl	340,0965	340,0960
190	6-(4'-bróm-*	221-225	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ OBr	384,0460	384,0453
191	6-(4'-nitro-*	272-275	C ₁₇ H ₁₅ N ₆ O ₃	351,1206	351,1201
192	6-(4'-metoxi-*	186-188	C ₁₈ H ₁₈ N ₅ O ₂	336,1460	336,1452
193	6-(4'-etoxi-*	197-200	C ₁₉ H ₂₀ N ₅ O ₂	350,1617	350,1618
194	6-(4'-metil-*	208-211	C ₁₈ H ₁₈ N ₅ O	320,1511	320,1506
195	6-(4'-karboxi-*	237-239	C ₂₀ H ₂₀ N ₅ O ₃	378,1566	378,1563
196	6-(1'-naftil-**	280-283	C ₂₁ H ₁₈ N ₅ O	356,1511	356,1500
197	6-(4'-ciano-*	263-266	C ₁₈ H ₁₅ N ₆ O	331,1307	331,1302
198	6-(4'-trifluormetil-*	221-225	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ OF ₃	374,1229	374,1221
199	6-(4'-fenazon-**	233-238	C ₂₂ H ₂₂ N ₇ O ₂	416,1835	416,1834

*: -fenilhidrazono)-6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2-a;4,3-d]pirimidin-11-on

** : -hidrazono)-6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2-a;4,3-d]pirimidin-11-on

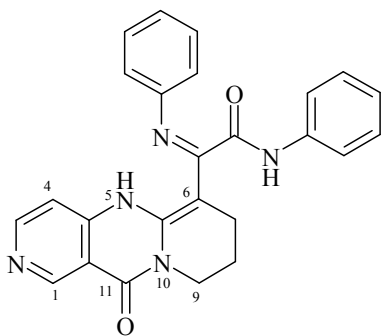
Oxo-(11-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2a][4,3d]pirimidin-6-il) ecetsav N'-fenilhidrazid (200)



3,00 g (10,0 mmol) etil-6-(1'oxo-acetát)-6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2-a;4,3-d]pirimidin-11-ont (59) feloldunk 8 ml dimetilformamidban, és 1,14 g (10,5 mmol) fenilhidrazint adunk hozzá. Az elegyet 80 °C-on 5 órán át melegítjük, majd kihülés után

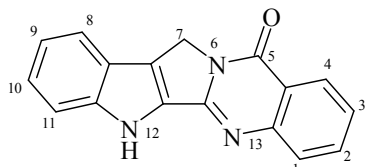
vízre öntjük. A kiváló csapadékot zsgorüvegszűrőn leszűrjük, éterrel kifedjük, majd etanolból átkristályosítjuk. Termelés: 3,04 g (84 %). Op.: 211-217 °C. UV EtOH-ban: λ_{\max} (lg ϵ): 328,0 (4,091), 292,0 (4,143), 223,0 (4,350) nm. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,91 (dd, J = 5,8; 6,5 Hz, 2H, 8-H), 2,09 (dd, J = 5,7; 6,6 Hz, 2H, 7-H), 3,91 (t, J = 7,8 Hz, 1H, 6-H), 4,27 (dd, J = 5,8; 6,5 Hz, 2H, 9-H), 6,67 (t, J = 7,2 Hz, 1H, 4'-H), 6,86 (d, J = 7,6 Hz, 2H, 2',6'-H), 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 2H, 3',5'-H), 7,39 (d, J = 6,0 Hz, 1H, 4-H), 8,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H, 3-H), 9,24 (s 1H, 1-H), 13,91 (s, 1H, NH) ppm. IR (KBr) ν : 3400-2870, 1690, 1670, 1600, 1580, 1550, 1500 cm^{-1} . Elemanalízis a $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ összegképletre: mért: C 70,62 %, H 4,37 %, N 16,59 %, számított: C 70,80 %, H 4,00 %, N 16,50 %. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_3$ összegképletre számított m/z : 364,1409, mért 364,1401.

2-(11-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-11H-dipirido[1,2-a][4,3-d]pirimidin-6-il)-N-fenil-2-fenilimino-acetamid (**201**)



3,00 g (10 mmol) etil-6-(1'oxo-acetát)-6,7,8,9-tetrahydro-11H-dipirido[1,2-a][4,3-d]pirimidin-11-ont (**59**) feloldunk 8 ml dimetilformamidban, 2,1 egyenérték (21 mmol, 1,95 g) anilint adunk hozzá, majd visszafolyóhűtő alkalmazásával refluxáltatjuk 3 órán át. Az oldatot lehűtés után vízre öntjük, a kiváló csapadékot zsgorüvegszűrőn leszűrjük, majd éterrel kifedjük és etanolból átkristályosítjuk. Termelés: 3,51 g (83 %). Op.: 202-206 °C. UV EtOH-ban: λ_{\max} (lg ϵ): 366,0 (4,358), 225,0 (4,438) nm. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,87 (dd, J = 5,8; 6,5 Hz, 2H, 8-H), 2,57 (dd, J = 5,7; 6,6 Hz, 2H, 7-H), 3,91 (dd, J = 5,8; 6,5 Hz, 2H, 9-H), 7,09-7,71 (m, átfed, 10H), 7,86 (t, J = 7,6 Hz, 1H, 4-H), 8,69 (t, J = 7,6 Hz, 1H, 3-H), 9,05 (s 1H, 1-H), 10,57 (s, 1H, NH), 15,06 (s, 1H, NH) ppm. IR (KBr) ν : 3305, 3060, 3020, 2960, 2940, 2860, 1695, 1670 cm^{-1} . Elemanalízis a $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ összegképletre: mért: C 70,62 %, H 4,37 %, N 16,59 %, számított: C 70,80 %, H 4,00 %, N 16,50 %.

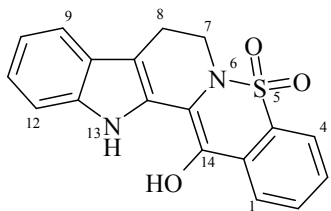
7,12-dihidro-5H-indolo[2,3;3',4']pirrolo[2,1-b]kinazolin-5-on, 8-norrutekarpin (**202**)



A. módszer: 0,29 g (1,0 mmol) 2-(3'-hidroximetil-indol-2-il)-3H-kinazolin-4-ont (**214**) 5 ml 30 %-os etanolos kénsav oldattal 3 órán át melegítjük forráspont hőmérsékleten. A reakcióelegyet lehűtés után 20 ml jeges vízre csepegtetjük és külső jeges hűtés mellett cc. ammónia-oldattal semlegesítjük. A levált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk. Szárítás után aceton-éter elegyből kristályosítjuk. 0,18 g (67 %) sárgás-fehér terméket kapunk. Op.: 305°C (bomlik).

B. módszer: 1,0 g (3,4 mmol) 9-fenilhidrazono-8,9-dihidro-7H-pirrolo[1,2-b]kinazolin-5-ont (**130**) adunk 10,0 g polifoszforsavhoz 180 °C-on és 30 percig keverjük az elegyet. Hűtés után 100 ml hideg vizet adunk hozzá, majd 1 órán keresztül kevertetjük. A kivált kristályokat leszűrjük, mossuk 10 %-os NaOH-oldattal és vízzel. A kapott szárított, sötétzöld, nyers szilárd anyagot kromatográfias módszerrel tisztítjuk szilikagélen [Kieselgel 60 (Merck) 230-400 mesh ASTM, eluens: CH₂Cl₂:EtOAc (4:1)]. A középső frakciókból kapjuk a világossárga szilárd anyagot. Termelés: 0,66 g, 71%. Op.: 305 °C. UV EtOH-ban: λ_{max} (lgε): 349,2 (4,444), 333,2 (4,538), 319,6 (4,490), 239,2 (4,442), 226 (4,453), 202,8 (4,481) nm. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 5,12 (s, 2H, 7-H), 7,19 (ddd, *J*= 0,8; 7,1; 7,9 Hz, 1H, 9-H), 7,34 (ddd, *J*= 1,1; 7,0; 8,2 Hz, 1H, 10-H), 7,52 (td, *J*= 0,7; 8,3 Hz, 1H, 3-H), 7,73 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H, 1-H), 7,80 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H, 8-H), 7,84 (ddd, *J*= 1,6; 7,2; 8,3 Hz, 1H, 2-H), 8,23 (dd, *J*= 1,3; 7,8 Hz, 1H, 4-H), 12,41 (s, 1H, 12-NH) ppm. ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 45,7 (7-C), 113,3 (11-C), 119,7 (13a-C), 120,4 (9-C), 120,5 (8-C), 121,5 (7b-C), 124,9 (7a-C), 125,0 (10-C), 125,8 (3-C), 126,0 (4-C), 126,7 (1-C), 133,7 (12a-C), 134,2 (2-C), 142,4 (11a-C), 149,0 (4a-C), 149,1 (12b-C), 159,6 (5-C) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ C₁₇H₁₁N₃O összegképletre számított *m/z*: 274,2967, mért: 274,2959.

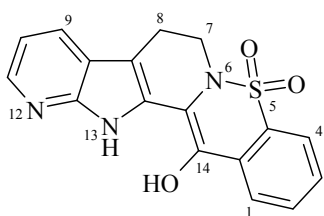
14-hidroxi-7,8-dihidro-5,13H-indolo[2,3;3',4']pirido[2,1-b][1,2]benzotiazin 5,5-dioxid (**204**)



1,00 g (2,8 mmol) 10-fenilhidrazono-11-hidroxi-7,8-dihidro-9H-pirido[1,2-b][1,2]benzotiazin 5,5-dioxidot (**135**) adunk 180 °C-on polifoszforsavhoz (10,0 g), majd 30 percen át kevertetjük a reakcióelegyet. Lehűtés után az

elegyet vízzel (100 ml) hígítjuk, és egy órán át keverjük a vizes elegyet. A kiváló, sötétzöld kristályos anyagot leszűrjük, vízzel mossuk. A sötétzöld anyagot kloroformmal (3x30 ml) extraháljuk, majd az egyesített kloroformos fázisokat bepároljuk. A bepárlási maradékot izopropanolban átkristályosítva halványsárga kristályokat kapunk (0,73 g) 77 %. Op: 238-241 °C. UV EtOH-ban: λ_{\max} (lg ϵ): 379 (4,30), 374 (4,42), 362 (4,32), 328 (3,86), 296 (3,80), 226 (4,41) nm. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,21 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,25 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 7,12 (ddd, $J=1,0; 7,9; 8,0$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J=1,2; 7,9$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J=1,0; 7,1$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J=1,2; 7,9$ Hz, 1H), 7,71 (ddd, $J=1,2; 8,0; 8,2$ Hz, 1H), 7,77 (ddd, $J=1,3; 7,1; 8,0$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J=1,3; 8,2$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J=1,2; 7,1$ Hz, 1H), 10,67 (s, 1H, OH), 12,26 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 22,31; 40,17; 105,5; 112,3; 119,1; 119,6; 119,7; 122,2; 122,4; 124,3; 125,0; 126,9; 129,9; 131,9; 135,8; 138,4; 143,9; 135,3 ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ összegképletre számított m/z : 339,0803, mért 339,0812.

14-hidroxi-7,8-dihidro-5,13H-12-azaindolo[2,3;3',4']pirido[2,1-b][1,2]benzotiazin 5,5-dioxid (**205**)

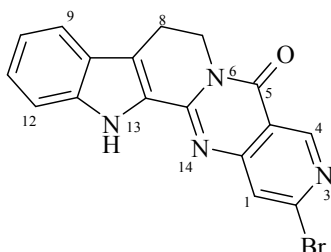


1,00 g (2,8 mmol) 11-hidroxi-1-(2-(piridin-2-il)-hidrazono)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-b][1,2]benzotiazin 6,6-dioxidot (**136**) adunk 180 °C-on polifoszforsavhoz (10,0 g), majd 30 percen át kevertetjük a reakcióelegyet.

Lehűtés után az elegyet vízzel (100 ml) hígítjuk, és egy órán át kevertetjük a vizes elegyet. A kiváló, sötétzöld kristályos anyagot leszűrjük, vízzel mossuk. A sötétzöld anyagot kloroformmal (3x30 ml) extraháljuk, majd az egyesített kloroformos fázisokat bepároljuk. A bepárlási maradékot izopropanolban átkristályosítva halványsárga kristályokat kapunk (0,69 g) 73 %. Op: 289-291 °C. UV EtOH-ban: λ_{\max} (lg ϵ): 390 (4,27), 385 (4,38), 373 (4,28), 334 (3,91), 218 (4,41) nm. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,23 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 4,18 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 7,04 (dd, $J=4,8; 7,7$ Hz, 1H), 7,73 (ddd, $J=1,2; 8,0; 8,2$ Hz, 1H), 7,75 (ddd, $J=1,3; 7,1; 8,0$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J=7,7; 1,7$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J=1,3; 8,2$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J=4,8; 1,7$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J=1,2; 7,1$ Hz, 1H), 10,89 (s, 1H, NH), 13,38 (s, 1H, NH), 14,32 (s, 1H, NH H-kötésben) ppm. ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 22,3; 42,1; 103,7; 119,8; 120,8; 123,1; 124,3; 127,5; 127,8; 128,6; 130,4; 131,6; 136,5; 142,5; 145,5;

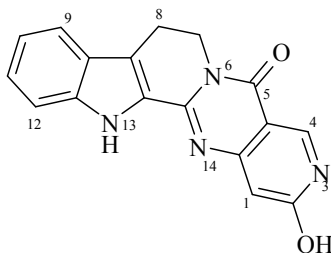
146,5; 134,8 ppm. HRMS (ESI): $[M+H]^+$ $C_{17}H_{14}N_3O_3S$ összegképletre számított m/z : 340,0755, mért: 340,0760.

2-bróm-7,8-dihidro-5,13H-pirimido[1,2a][3,4-d]dipirido[2,3;3',4']indol-5-on, 2-bróm-3-azarutekarpin (**206**)



180 °C-ra előmelegített 10 g polifoszforsavhoz 1,0 g (3,3 mmol) 3-bróm-6-fenil-hidrazono-6,7,8,9-tetrahidro-11H-dipirido[1,2-a;4,3-d]pirimidin-11-ont (**127**) adagolunk és 30 percen keresztül kevertetjük 180 °C-on. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtve vízzel (100 ml) hígítjuk, majd a vizes elegyet további 1 órán át kevertetjük. A levált kristályokat szűrjük, és vízzel alaposan mossuk. Szárítás után a kapott terméket dimetilformamidból kristályosítjuk. Termelés: 57%. Op: 324-326 °C (bomlik). UV EtOH-ban: λ_{max} (lg ϵ): 369 (4,33), 354 (4,42), 290 (3,78), 279i (3,91), 242 (3,87), 228 (4,31), 216 (4,49) nm. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,24 (d, $J=6,9$ Hz, 2H, 8-H), 4,46 (d, $J=6,9$ Hz, 2H, 7-H), 6,95-7,59 (m, átfed, 4H, 9,10,11,12-H), 9,10 (s, 1H, 1-H), 9,36 (s, 1H, 4-H), 12,03 (s, 1H, NH) ppm. Elemanalízis a $C_{17}H_{11}BrN_4O$ összegképletre: mért: C 55,61 %, H 3,02 %, N 15,26 %, Br 21,66 %, számított: C 55,61 %, H 3,02 %, N 15,26 %, Br 21,76 %.

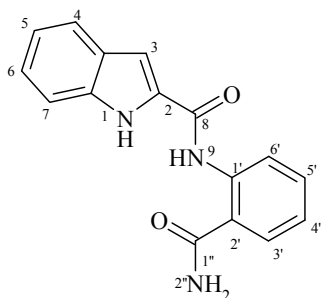
2-hidroxi-7,8-dihidro-5,13H-pirimido[1,2a][3,4-d]dipirido[2,3;3',4']indol-5-on, 2-hidroxi-3-azarutekarpin (**207**)



1,00 g (3,1 mmol) 6-fenilhidrazono-6,8,9,10-tetrahidro-3H,11H-dipirido[1,2a][5,6c]pirimidin-3,11-diont (**132**) 15,0 g polifoszforsavban 180 °C-on melegítünk 20 percig. Ezután a reakcióelegyet lehűjük és vízzel hígítjuk (100 ml), majd a vizes oldat pH-ját 5-7 közé állítjuk be 25 %-os ammónium-hidroxid-oldattal. Egy órás kevertetés után a levált kristályokat szűrjük, vízzel átmoszuk, szárítjuk, majd dimetilformamidos átkristályosítást követően halványsárga kristályokat kapunk. Termelés: 77%. Op: 296-298 °C. UV EtOH-ban: λ_{max} (lg ϵ): 379 (3,89), 363 (4,44), 352 (4,52), 289 (3,84), 281i (3,85), 238 (4,21), 218 (4,50) nm. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,21 (d, $J=7,0$ Hz, 2H, 8-H), 4,40 (d, $J=7,0$ Hz, 2H, 7-

H), 7,05-7,50 (m, átfed, 4H, 9,10,11,12-H), 9,15 (s, 1H, 1-H), 9,44 (s, 1H, 4-H), 12,07 (s, 1H, NH) ppm. Elemanalízis a $C_{17}H_{12}N_4O_2$ összegképletre: mért: C 67,12 %, H 3,95 %, N 18,38 %, számított: C 67,10 %, H 3,97 %, N 18,41 %.

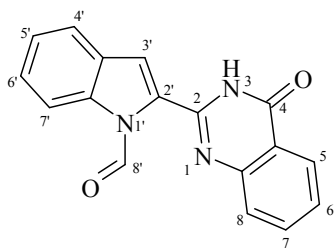
N-(2'-karbamoilfenil)-1H-indol-2-karboxamid (210)



0,7 g antranilsavamidot (208) dimetilformamidban (3 ml) oldunk, 0,4 ml trietilamint adunk az oldathoz. Jeges hűtés mellett 0,9 g indol-2-karbonsavkloridot (209) csepegtetünk az elegyhez. Egy éjszakán át állni hagyjuk szobahőmérsékleten. Vízzel hígítjuk (15 ml) az oldatot, majd leszűrjük és vízzel mossuk a kivált kristályokat. Sárga kristályokat kapunk.

Termelés: 67,5 %. Op.: 261-263 °C. UV EtOH-ban: λ_{\max} : 206, 321 nm. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,09 (t, $J=7,8$ Hz, 2H, 3-H, 5-H), 7,17 (t, $J=7,8$ Hz, 1H, 4'-H), 7,24 (t, $J=7,8$ Hz, 1H, 6-H), 7,48 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, 7-H), 7,58 (t, $J=8,4$ Hz, 1H, 5'-H), 7,72 (d, $J=7,8$ Hz, 1H, 4-H), 7,92 (d, $J=7,8$ Hz, 1H, 3'-H), 8,44 (s, 2H, 8'-NH₂), 8,69 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, 6'-H), 11,88 (s, 1H, 1-NH), 13,05 (s, 1H, 9-NH) ppm. ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 102,6 (3-C), 112,5 (7-C), 118,6 (2'-C), 119,7 (6'-C), 120,1 (5-C), 121,8 (4-C), 122,4 (4'-C), 124,0 (6-C), 127,0 (3a-C), 128,7 (3'-C), 131,8 (2-C), 132,7 (5'-C), 137,1 (7a-C), 140,1 (1'-C), 159,2 (8-C), 171,2 (7'-C) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $C_{16}H_{14}N_3O_2$ összegképletre számított m/z : 280,1086, mért: 280,1127.

2'-(4-oxo-kinazolin-2-il)-indol-1'-karbaldehyd (211)

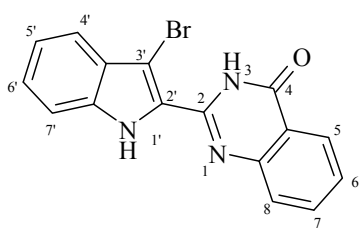


1,71 ml (18 mmol) foszforoxi-trikloridot feloldunk 9 ml vízmentes dimetilformamidban 0 °C-on. 0,522 g (2 mmol) 2-(2-indolil)-kinazolont (44) feloldunk 13 ml dimetilformamidban és az első oldathoz csepegtetjük. Az elegyet 50 °C-on 2 órán át kevertetjük, majd az oldatot jeges vízre öntjük.

A kivált sárgásbarna kristályokat leszűrjük, és vízzel mossuk. A termék etanolos átkristályosítása után halványbarna színű kristályokat kapunk. Termelés: 0,52 g (90 %). Op.: 260 °C felett. UV EtOH-ban: λ_{\max} (lg ϵ): 376,5 (5,185), 357 (5,299), 226,5 (5,443) ppm. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,43 (ddd, $J=1,1; 7,1; 8,2$ Hz, 1H, 6'-H), 7,50 (ddd, $J=1,1; 7,1; 8,2$ Hz, 1H, 5'-H), 7,55 (s, 1H, 3'-H), 7,75 (d, $J=8,1$ Hz, 1H, 4'-H), 7,88

(d, $J=7,6$ Hz, 1H, 8-H), 7,95 (ddd, $J=1,5; 7,1; 8,2$ Hz, 1H, 7-H), 7,97 (ddd, $J=1,5; 7,1; 8,4$ Hz, 1H, 6-H), 8,28 (d, $J=8,2$ Hz, 1H, 7'-H), 8,30 (dd, $J=1,4; 7,6$ Hz, 1H, 5-H), 10,67 (s, 1H, 8'-CH) ppm. ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 90,1 (3'-C), 112,6 (4'-C), 121,1 (4a-C), 122,9 (7'-C), 124,5 (6'-C), 125,7 (5'-C), 126,5 (5-C), 127,8 (8-C), 127,9 (6-C), 128,5 (7a'-C), 132,7 (3a'-C), 135,2 (7-C), 137,8 (2'-C), 145,2 (2-C), 148,2 (8a-C), 159,1 (4-C), 183,5 (8'-C) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ összegképletre számított m/z : 290,2961, mért 290,2984.

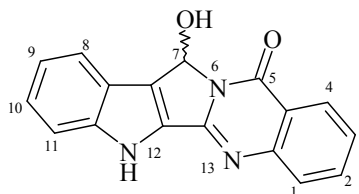
2-(3'-bróm-1'H-indol-2'-il)-3H-kinazolin-4-on (212)



0,26 g (1,0 mmol) 2-(1H-indol-2-il)-3H-kinazolin-4-ont (44) 7,8 ml piridinben oldunk, majd szobahőmérsékleten hozzáadunk 0,32 g (1,0 mmol) piridinium-hidrobromid-perbromidot. Az elegyet szobahőmérsékleten állni hagyjuk 3 órán át, majd 30 ml vízre öntjük, kevertetjük 1 órán át,

majd a levált kristályokat szűrjük és vízzel alaposan mossuk. DMF-ben oldva etilacetáttól átkristályosítjuk. Termelés: 0,22 g (66%). Op.: 222-224 °C. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,23 (t, $J=7,2$ Hz, 1H, 5'-H), 7,35 (t, $J=7,2$ Hz, 1H, 6'-H), 7,56 (t, $J=7,2$ Hz, 1H, 6-H), 7,57 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, 7'-H), 7,59 (d, $J=7,2$ Hz, 1H, 4'-H), 7,78 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, 8-H), 7,89 (t, $J=7,8$ Hz, 1H, 7-H), 8,19 (d, $J=7,8$ Hz, 1H, 5-H), 12,06 (s, 1H, 1'-NH), 12,26 (s, 1H, 3-NH) ppm. UV EtOH-ban: λ_{max} (lg ϵ): 344 (5,399), 331,5 (5,392), 213,5 (5,521) nm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OBr}$ összegképletre számított m/z : 340,0085, mért: 340,0109.

7-hidroxi-7,12-dihidro-5H-indolo[2,3;3',4']pirrolo[2,1-b]kinazolin-5-on, 7-hidroxi-8-norrutekarpin (213)

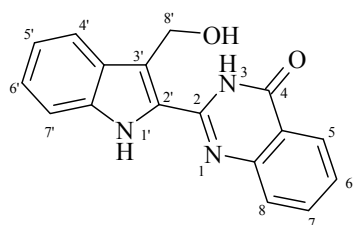


0,29 g (1,0 mmol) 2-(3'-formil-indol-2-il)-3H-kinazolin-4-ont (6) 5 ml 30 %-os etanolos kénsav oldattal 1 órán át melegítjük forráspont hőmérsékleten. A reakcióelegyet lehűtés után 20 ml jeges vízre csepegtetjük és külső jeges

hűtés mellett cc. ammónia-oldattal semlegesítjük. A levált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk. Szárítás után izopropanolból kristályosítjuk. 0,21 g (72 %) sárgás-fehér terméket kapunk. Op.: 295-298°C (bomlik). UV EtOH-ban: λ_{max} (lg ϵ): 348 (4,43), 332 (4,50),

317 (4,48), 237 (4,43), 230 (4,45), 205 (4,47) nm. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 5,08 (bs, 1H, OH), 7,14 (s, 1H, 7-H), 7,23 (ddd, $J=0,8; 7,2; 7,9$ Hz, 1H), 7,36 (ddd, $J=1,1; 7,1; 8,2$ Hz, 1H), 7,54 (td, $J=0,8; 8,2$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,85 (ddd, $J=1,6; 7,2; 8,2$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J=1,4; 7,9$ Hz, 1H), 12,54 (s, 1H, indol-NH) ppm. ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 79,8; 114,4; 120,7; 120,9; 121,2; 121,8; 125,2; 125,6; 126,1; 126,5; 126,9; 133,9; 134,6; 142,8; 149,6; 150,9; 161,2 ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$ összegképletre számított m/z : 290,0930, mért: 290,0968.

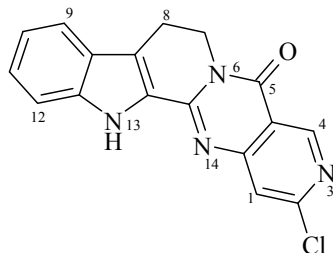
2-[3'-(hidroximetil)-1'H-indol-2'-il]-3H-kinazolin-4-on (**214**)



0,29 g (1,0 mmol) 2-(3'-formil-indol-2-il)-3H-kinazol-4-ont (**6**) 10 ml metanolban szuszpendálunk. 0,2 g (5,3 mmol) nátrium-borohidridet adunk hozzá, majd 3 órán át melegítjük a reakcióelegyet 60°C-on állandó kevertetés mellett. A reagensfelesleget acetonnal elbontjuk és a bázikus

közeget ecetsavval semlegesítjük. A metanolt bepároljuk, majd a szilárd maradékot 20 ml vízben szuszpendáljuk, szűrjük, vízzel mossuk és izopropanollal kifestjük. Szobahőmérsékleten szárítva 0,275 g (95 %) fehér szilárd terméket kapunk. Op.: 312-314°C (bomlik). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 4,89 (s, 2H, CH_2), 7,02-7,81 (m, átfed, 7H), 8,28 (dd, 1H, $J=0,8; 6,4$ Hz) 8,58 (s, 1H, 1'-NH) 11,45 (bs, 1H, OH), 13,18 (s, 1H, 3-NH) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 59,6 (CH_2), 112,0 (7'-C), 115,8 (3'-C), 119,6 (5'-C), 119,9 (4'-C), 120,8 (4a-C), 124,3 (6'-C), 126,0 (3'a-C), 126,4 (6-C), 127,4 (8-C), 128,6 (2'-C), 136,3 (7a-C), 134,8 (7-C), 147,8 (2-C), 149,2 (8a-C), 161,8 (4-C) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ összegképletre számított m/z : 292,1086, mért: 292,1120.

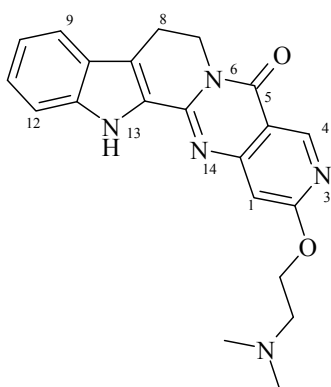
2-klór-7,8-dihidro-5,13H-pirimido[1,2a][3,4-d]dipirido[2,3;3',4']indol-5-on, 2-klór-3-azarutekarpin (**215**)



0,64 g (2,0 mmol) 2-hidroxi-3-azarutekarpint (**207**) xilolban (15 ml) szuszpendáljuk és 1 ml foszforoxi-trikloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet 8 órán át melegítjük 100 °C-on. Ezután az elegyet csökkentett nyomáson bepá-

roljuk és a maradékot 10 g/100 ml-es nátrium-karbonát oldattal (20 ml) elkeverve szűrőre visszük. A kiszűrt terméket kloroformban (25 ml) oldjuk és csontszenes derítést végzünk. A kloroformos oldatot 5 %-os vizes sósav oldattal (2x10 ml) illetve vízzel (2x10 ml) kirázzuk. A nátriumszulfáton szárított szerves oldatot bepároljuk. A maradékot metanolból átkristályosítva halványsárga színű 2-klór-származékhoz jutunk. Termelés: 73%. Op: 273-275 °C. UV EtOH-ban: λ_{\max} (log ϵ): 365 (4,39), 354 (4,51), 292 (3,83), 277i (3,83), 254 (4,11), 235 (4,08), 217 (4,44) nm. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3,18 (d, J = 6,8 Hz, 2H, 8-H), 4,44 (d, J = 6,8 Hz, 2H, 7-H), 7,10-7,50 (m, átfed, 4H, 9,10,11,12-H), 9,08 (s, 1H, 1-H), 9,38 (s, 1H, 4-H), 12,17 (s, 1H, NH) ppm. Elemanalízis a C₁₇H₁₁ClN₄O összegképletre: mért: C 63,22 %, H 3,42 %, N 17,32 %; Cl 11,04 %; számított: C 63,26 %, H 3,44 %, N 17,36 %, Cl 10,98 %.

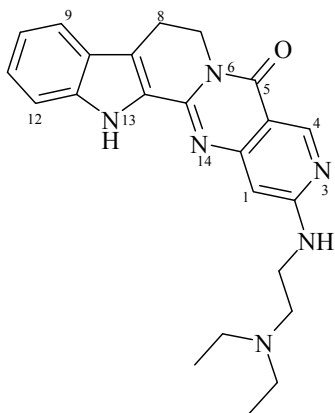
2-(2-dimetilamino-etil-oxi)-7,8-dihidro-5,13H-pirimido[1,2a][3,4-d]dipirido[2,3;3',4']-indol-5-on, 2-(2-dimetilamino-etil-oxi)-3-azarutekarpin (**216**)



0,61 g (2,0 mmol) 2-hidroxi-3-azarutekarpint (**207**) DMF-ben (10,0 ml) oldunk, 0,05 g (2,0 mmol) nátriumhidridet adunk hozzá és 30 percig kevertetjük 60 °C-on. A képződött fenoláthoz 0,22 g (2,0 mmol) 2-dimetilamino-etilkloridot hozzáadva további 5 órát melegítjük ezen a hőmérsékleten. A reakcióelegyet 5 %-os vizes nátriumacetát oldattal hígítva sárga csapadék válik le. A kivált terméket szűrjük, majd kloroformban oldjuk (20 ml).

A kloroformos oldatot újra szűrjük, és 5 %-os NaOH-oldattal (2x10 ml), majd vízzel (2x10 ml) kirázzuk. A nátriumszulfáton szárított szerves oldatot bepároljuk, majd a maradékot izopropanollal forraljuk és szűrjük. Termelés: 54%. Op: 216-219 °C. UV EtOH-ban: λ_{\max} (lg ϵ): 368 (4,41), 353 (4,48), 291 (3,80), 279i (3,83), 253 (4,05), 236 (4,13), 215 (4,36) nm. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2,36 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,20 (d, J = 6,8 Hz, 2H, 8-H), 3,73-4,40 (m, átfed, 4H, 2xCH₂), 4,42 (d, J = 6,8 Hz, 2H, 7-H), 7,04-7,50 (m, átfed, 4H, 9,10,11,12-H), 9,01 (s, 1H, 1-H), 9,38 (s, 1H, 4-H), 11,96 (s, 1H, NH) ppm. Elemanalízis a C₂₁H₂₁N₅O₂ összegképletre: mért: C 67,12 %, H 5,61 %, N 18,58 %; számított: C 67,18 %, H 5,64 %, N 18,65 %.

2-[(2-dietilamino-etil)-amino]-7,8-dihidro-5,13H-pirimido[1,2a][3,4-d]dipirido-
[2,3;3',4']indol-5-on, 2-[(2-dietilamino-etil)-amino]-3-azarutekarpin (**217**)



0,67 g (2,0 mmol) 2-klór-3-azarutekarpint (**215**) DMF-ben (8 ml) oldunk és 2-dietilamino-etilamint (0,5 ml) hozzáadva 80 °C-on melegítjük 6 órán át. A reakcióelegyet 10 g/100 ml-es nátriumacetát oldatra (30 ml) csepegtjük, majd 1 óra után a levált csapadékot szűrjük és vízzel mosuk. Szárítás után a terméket etil-metil-ketonból átkristályosítjuk. Termelés: 61%. Op: 256-259 °C. UV EtOH-ban: λ_{\max} (lg ϵ): 366 (4,44), 353 (4,46), 292 (3,80), 249 (4,01),

238 (4,09), 219 (4,28) nm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,06 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 2,52-2,94 (m, átfed, 8H, 4x CH_2), 3,21 (d, $J=6,9$ Hz, 2H, 8-H), 4,36 (d, $J=6,9$ Hz, 2H, 7-H), 6,92-7,50 (m, átfed, 4H, 9,10,11,12-H), 9,13 (s, 1H, 1-H), 9,30 (s, 1H, 4-H), 12,12 (s, 1H, NH) ppm. Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ összegképletre: mért: C 68,52 %, H 6,49 %, N 22,78 %; számított: C 68,63 %, H 6,51 %, N 20,88 %.

8. Összefoglalás

A kinazolinokarbolin-vázás rutekarpin és evodiamin (*Evodia rutaecarpa*) a tradicionális kínai népi gyógyászati szerek fő alkaloid komponensei. A kilencvenes évek új farmakológiai kutatásai derítették fel ezen pentaciklusos alkaloidok számos értékes hatását. Az evodiamin több rákos sejtvonalon tapasztalható szelektív tumorgátló és antimetasztatikus tulajdonsága miatt ígéretes fejlesztések vezérmolekulává vált.

Szintetikus munkánk során a kinazolinokarbolin-vázás és rokon szerkezetű alkaloidok ill. hasonló hatású gyógyszermolekulák struktúráinak szerkezeti elemeit ötvözve, bioizoszter helyettesítésekkel új hibrid molekulák előállítását valósítottuk meg. Előállítottuk az indolo-pirrolokinazonvázás 8-norrutekarpint, amely a rutekarpin és a luotonin A hibrid molekulája. Totálszintézist dolgoztunk ki az indolo-piridobenzotiazin és a 12-azaindolo-piridobenzotiazin előállítására a rutekarpin és a piroxikám szerkezeti elemeinek kombinálásával. A rutekarpin és a 8-norrutekarpin szerkezetén végrehajtott bioizoszter helyettesítésekkel két új, heterokondenzált pentaciklust, az 5-szulfarutekarpint és az 5-szulfa-8-norrutekarpint nyertünk. Ezen bioizoszter struktúrák szintézis-intermediereiként előállítottunk két új triciklust, a pirido-benzotiadiazint és a pirrolo-benzotiadiazint. A szintetizált triciklusokat, illetve pentaciklusokat változatos szubsztituensekkel, illetve szolubilizáló csoportokkal ellátva farmakológiai vizsgálatokra alkalmas sorozatokat kaptunk. A nuklefin (*Nauclea latifolia*) előállítására alternatív szintézisutat dolgoztunk ki. Elsőként publikáltuk az indolilkinazon-vázás bouchardatin (*Bouchardata neurococca*) szintézisét.

A szintetizált intermedierek fizikokémiai tulajdonságait vizsgálva meghatároztuk a 2,3-polimetilén-benzotiadiazinok pK_s értékeit. ¹H NMR technikával megmértük öt triciklusos vegyület proton/deuteron cseresebességi állandóit. Meghatároztuk hét fenilhidrazon-származék Z/E geometriai izomereinek oldószerfüggő egyensúlyi arányát poláris és apoláris oldószerekben.

Munkánkat az előállított vegyületek *in vitro* farmakológiai vizsgálataival egészítettük ki a *Gyógyszerhatástani Intézet* munkatársaival együttműködve. HeLa sejtvonal életképességét az evodiamin hatásához hasonló mértékben öt vegyületünk gátolta. Nyolc vegyületünk az evodiaminnal azonos nagyságrendben indukált apoptózist HeLa sejtvonalon.

9. Summary

Quinazolinocarboline rutaecarpine and evodiamine (*Evodia rutaecarpa*) are main alkaloid components of traditional Chinese folk-remedies. Several new valuable activity of these pentacyclic alkaloids have been discovered by pharmacological researches in the 1990s. Evodiamine exhibited selective antitumor and antimetastatic effects on several cancer cell lines and became lead structure of anticancer agents.

During our synthetic research we achieved to gain alkaloid hybrid derivatives by combining the structural elements of quinazolinocarbolines with analogous alkaloids or drug molecules having similar effects by bioisosteric replacements. 8-norrutaecarpine, a hybrid molecule of rutaecarpine and luotonin A containing the indolo-pyrroloquinazolinone ring system has been synthesized. The hybrids of rutaecarpine and piroxicam bearing the indolo-pyridobenzothiazine and the 12-azaindolo-pyridobenzothiazine structures were prepared on two alternative routes. Two new heterocondensed pentacyclic compounds, 5-sulfarutaecarpine and 5-sulfa-8-norrutaecarpine were reached via bioisosteric replacement on the structure of rutaecarpine and 8-norrutaecarpine. Two new tricyclic ring systems, pyrido-benzothiadiazine and pyrrolo-benzothiadiazine were produced as intermediaries of these pentacyclic molecules. Series of substituted derivatives were prepared for pharmacological studies by modification of the structures with various substituents and solubilizing groups. During our work alternative way for synthesis of nauclefine (*Nauclea latifolia*) was laboured, and we published the synthesis of indolilquinazolinone derivative bouchardatine (*Bouchardata neurococca*) for the first time.

Some of the physicochemical attributes of the synthesized intermediaries were defined, such as the pKa constants of 2,3-polymethylene-benzothiadiazines. Proton/deuteron exchange kinetic constants of active methylene-groups of five tricyclic compounds were measured by ^1H NMR technique. Solvent-dependent ratio of the *Z/E* isomers of phenylhydrazone-derivatives in polar and apolar solvents were determined.

In the case of 18 produced compounds our work was completed by *in vitro* pharmacological studies performed within co-operation with the *Institute of Pharmacology*. The viability of HeLa cells was inhibited by five of our compounds to similar extent as the effect of evodiamine. Eight of our compounds induced apoptosis on HeLa cells to similar extent as evodiamine.

10. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom *Prof. Noszál Béla* dékán úrnak, témavezetőmnek, a *Gyógyszerészi Kémiai Intézet* igazgatójának, hogy intézetében végezhettem kutatásaimat, amelyekhez minden feltételt biztosított.

Dr. Kökösi József tudományos főmunkatársnak, hogy munkámat napi szinten segítette, felügyelte, koordinálta és hasznos tanácsaival támogatta.

A Gyógyszerészi Kémiai Intézet minden dolgozójának hasznos tanácsaikért, és gyakorlati segítségükért. *Dr. Rácz Ákosnak* és *Dr. Kiss Róbertnek* a munkámhoz nyújtott elméleti támogatásért, *Dr. Takács Máriának* és *Dr. Béni Szabolcsnak* az NMR vizsgálatokban, *Dr. Szakács Zoltánnak* és *Dr. Völgyi Gergelynek* a fizikokémiai vizsgálatokban, *Dr. Marosi Attilának* és *Pelhős Katalinnak* az UV vizsgálatokban nyújtott segítségükért.

Prof. Szökő Éva egyetemi tanárnak és *Dr. Pálfı Melindának*, a *Farmakológiai Intézet* munkatársainak a farmakológiai vizsgálatok elvégzéséért.

Dr. Hermeecz István akadémikusnak, a *Chinoin Gyógyszergyár* munkatársának az elemanalízisek elvégzésének biztosításáért.

Dr. Blazics Balázsnak, a *Farmakognózi* Intézet munkatársának az MS mérések elvégzéséért.

Győri Szilviának, *Lovász Virágnak*, *Sala Nicolásnak*, *Deme Mózesnek* a gyakorlati munkában nyújtott segítségükért.

Dr. Dredán Juditnak, *Dr. Bohus Eszternek*, *Ditzendy Orsolyának*, *Dr. Hosztafi Sándornak*, *Dr. Mazák Károlynak*, *Dr. Órfi Lászlónak* és *Solymos Dánielnek* dolgozatomhoz fűzött értékes észrevételeiért.

Végül szeretnék köszönetet mondani Szüleimnek a sok szeretetért, biztatásért és önzetlen segítségért, amit tőlük kaptam.

11. Publikációs jegyzék

11.1. Az értekezés alapját képező publikációk

11.1.1. Közlemények

1. Bubenyák, M.; Pálfi, M.; Takács, M.; Béni, Sz.; Szökő, É.; Noszál B.; Kökösi, J.
Synthesis of hybrids between the alkaloids rutaecarpine and luotonins A, B
Tetrahedron Lett. **2008**, *49*, 4937-4940.
IF: 2,538
Független idézetek: 4
2. Bubenyák, M.; Noszál, B.; Kóczyán, K.; Takács, M.; Béni, Sz., Hermeicz, I.; Kökösi, J.
Bioisosteric hybrids of two anti-inflammatory agents, rutaecarpine and piroxicam
Tetrahedron Lett. **2008**, *49*, 5711-5713.
IF: 2,538
Független idézetek: 1
3. Bubenyák, M.; Takács, M.; Blazics, B.; Rácz, Á.; Noszál, B.; Püski, L.; Kökösi, J.; Hermeicz, I.
Synthesis of bioisosteric 5-sulfa-rutaecarpine derivatives
Arkivoc **2010**, *11*, 291-302.
IF: 1,090

11.1.2. Előadások, poszterek

1. Bubenyák, M.
Synthesis of pentacyclic alkaloid hybrides
Joint Meeting on Medicinal Chemistry (JMMC), Vienna, Austria (előadás)
2005. június 20-23.
2. Bubenyák, M.; Kökösi, J.; Noszál, B.
Synthesis of quinazolinocarboline alkaloid analogues
Joint Meeting on Medicinal Chemistry (JMMC), Portoroz, Szlovénia (poszter)
2007. június 17-21.
3. Szakács, Z.; Béni, Sz.; Bubenyák, M.; Kökösi, J.; Rácz, Á.; Noszál, B.
Protonation and Dynamics in Building Blocks of Benzothiadiazine Analogues of Anticancer Alkaloids
SMASH Chamonix, Svájc (poszter)
2007. szeptember 15.
4. Bubenyák, M.; Kökösi, J.; Noszál, B.
Kinazolinokarbolin alkaloid analógok szintézise
Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIV., Budapest (poszter)
2009. november 15.

11.2. Az értekezéstől független publikációk

1. Takács, M.; Bubenyák, M.; Váradi, A.; Blazics, B.; Horváth, P.; Kökösi, J.
Synthesis of novel ceramide-like penetration enhancers
Tetrahedron Lett. **2011**, *52*, 1863-1865.
IF: 2,660

12. Felhasznált irodalom

- ¹ O'Neil, M. J.; Heckelman, P. E.; Koch, C. B.; Roman, K. J. (szerk.): *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, Fourteenth Edition, (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, 2006).
- ² Jeney A.; **2001**; A daganatos megbetegedések gyógyszerei; Farmakológia; Fürst Zs.; *Medicina, Budapest*; ISBN 9632426568; 1046-1090.
- ³ Hang, W. G.; Puntis, M. C. A.; Hallet M. B. *British J. Surg.* **1994**, *81*, 1576-1590.
- ⁴ Saito, K.; Oku, T.; Ata, N.; Miyashiro, H.; Hattori, M.; Saiki, I. *Biol. Pharm. Bull.* **1997**, *20*, 345-348.
- ⁵ Ribatti, D. *Leukemia Res.* **2009**, *33*, 638-644.
- ⁶ Lee, S. J.; Sakurai, H.; Oshima, K.; Kim, S. H.; Saiki, I. *Eur. J. Cancer* **2003**, *39*, 1632-1641.
- ⁷ Murphy, G.; Nagase, H. *Mol. Asp. Med.* **2008**, *29*, 290-308.
- ⁸ Kandasamy, A. D.; Chow, A. K.; Ali, M. A. M.; Schulz, R. *Cardiovasc. Res.* **2010**, *85*, 413-423.
- ⁹ Heikkila, P.; Teronen, O.; Moilanen, M.; Konttinen, Y. T.; Hanemaaijer, R.; Laitinen, M.; Maisi, P.; van der Pluijm, G.; Bartlett, J. D.; Salo, T.; Sorsa, T. *Anti-Cancer Drugs* **2002**, *13*, 245-254.
- ¹⁰ Rofstad, E. K.; Henriksen, K.; Galappathi, K.; Mathiesen, B. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 4055-4061.
- ¹¹ (a) Elice, F.; Rodeghiero, F.; Falanga, A.; Rickles, F. R. *Best Pract. Res. Clin. Hemat.* **2009**, *22*, 115-128; (b) Powles, T.; Chowdhury, S.; Jones, R.; Mantle, M.; Nathan, P.; Bex, A.; Lim, L.; Hutson, T. *Br. J. Can.* **2011**, *104*, 741-745.
- ¹² Morabito, A.; Sarmiento, R.; Bonginelli, P.; Gasparini, G. *Crit. Rev. Oncol. Hemat.* **2004**, *49*, 91-107.
- ¹³ El-Beshbishy, H. A.; Tork, O. M., El-Bab, M. F.; Autifi, M. A. *Pathophysiology* **2011**, *18*, 125-135.
- ¹⁴ Jung, Y. D.; Ellis, L. M. *Int. J. Exp. Path.* **2001**, *82*, 309-316.
- ¹⁵ Ogasawara, M.; Matsubara, T.; Suzuki, H. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, *24*, 720-723.
- ¹⁶ Li, M.-T.; Huang, H.-I. *Yao Hsueh Pao* **1966**, *13*, 265; *Chem. Abstr.* **1966**, *65*, 3922c.
- ¹⁷ Tang, W.; Eisenbrand, G. *Chinese drugs of plant origin*, Tang, W.; Eisenbrand, G. szerk.; *Springer, Berlin*, **1992**, 509-514.
- ¹⁸ Asahina, Y.; Mayeda, S. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1916**, 871-875.
- ¹⁹ Kametani, T.; Higa, T.; Loc, C. V.; Ihara, M.; Koizumi, M.; Fukumoto, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 6186-6188.
- ²⁰ Danieli, B.; Lesma, G.; Palmisano, G. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1982**, *19*, 1092-1093.
- ²¹ Bergman, J.; Bergman, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1246-1255.
- ²² Baruah, B.; Dasu, K.; Vaitilingam, B.; Mamnoor, P.; Venkata, P. P.; Rajagopal, S.; Yeleswarapu, K. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1991-1994.
- ²³ Nakayama, A.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Heterocycles*, **2008**, *76*, 861-865.
- ²⁴ (a) Huang, H.; Zhang, Y.; Liu, X.; Li, Z.; Xu, W.; He, S.; Huang, Y.; Zhang, H. *DNA and Cell Biology* **2011**, doi:10.1089/dna.2010.1122, (b) Chao, D-C.; Lin, L-J.; Kao, S-T.; Huang, H-C.; Chang, C-S.; Liang, J-A.; Wuf, S-L.; Hsiang, C-Y.; Ho, T-Y.

- Fitoterapia* **2011**, *82*, 696-703, (c) Dong, G.; Sheng, C.; Wang, S.; Miao, Z.; Yao, J.; Zhang, W. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7521-7531.
- ²⁵ Lin, H.; Tsai, S. C.; Chen, J. J.; Chiao, Y. C.; Wang, S. W.; Wang, G. J.; Chen, C. F.; Wang, P. S. *Metabolism*, **1999**, *48*, 1532-1535.
- ²⁶ Yoshizumi, M.; Houchi, H.; Ishimura, Y.; Hirose, M.; Kitagawa, T.; Tsuchiya, K.; Minakuchi, K. *J. Med. Invest.* **1997**, *44*, 79-82.
- ²⁷ Kobayashi, Y. *Planta Med.* **2003**, *69*, 425-428.
- ²⁸ Chiou, W. F.; Sung, Y. J.; Liao, J. F.; Shum, A. Y.; Chen, C. F. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 708-711.
- ²⁹ Kobayashi, Y.; Nakano, Y.; Kizaki, M.; Hoshikuma, K.; Yokoo, Y.; Kamiya, T. *Planta Med.* **2001**, *67*, 628-633.
- ³⁰ Chiou, W. F.; Chou, C. J.; Shum, A. Y.; Chen, C. F. *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *215*, 277-283.
- ³¹ Rang, W. Q.; Du, Y. H.; Hu, C. P.; Ye, F.; Tan, G. S.; Deng, H. W.; Li, Y. J. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2003**, *367*, 306-311.
- ³² Kobayashi, Y.; Nakano, Y.; Kizaki, M.; Hoshikuma, K.; Yokoo, Y.; Kamiya, T. *Planta Med.* **2001**, *7*, 628-633.
- ³³ Ueng, Y. F.; Don, M. J.; Peng, H. C.; Wang, S. Y.; Wang, J. J.; Chen, C. F. *Japan. J. Pharmacol.* **2002**, *89*, 267-73.
- ³⁴ Wu, C. L.; Hung, C. R.; Chang, F. Y.; Lin, L. C.; Pau, K. Y.; Wang, P. S. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *457*, 169-76.
- ³⁵ Tsai, T. H.; Lee, T. F.; Chen, C. F.; Wang, L. C. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1995**, *50*, 293-298.
- ³⁶ Chiou, W-F.; Ko, H-C.; Wei, B-L. *eCAM*, **2010**, doi:10.1093/ecam/nep238.
- ³⁷ King, C. L.; Kong, Y. C.; Wong, N. S.; Yeung, H. W.; Fong, H. H.; Sankawa, U. *J. Nat. Prod.* **1980**, *43*, 577-582.
- ³⁸ Xu, M. L.; Li, G.; Moon, D. C.; Lee, C. S.; Woo, M. H.; Lee, E. S.; Jahng, Y.; Chang, H. W.; Lee, S. H.; Son, J. K. *Arch. Pharm. Res.* **2006**, *29*, 541-547.
- ³⁹ Ogasawara, M.; Matsubara, T.; Suzuki, H. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, *24*, 720-723.
- ⁴⁰ Chan, A. L. F.; Chang, W. S.; Chen, L. M.; Lee, C. M.; Chen, C. E.; Lin, C. M.; Hwang, J. L. *Molecules*, **2009**, *14*, 1342-1352.
- ⁴¹ Liao, C. H.; Pan, S. L.; Guh, J. H.; Chang, Y. L.; Pai, H. C.; Lin, C. H.; Teng, C. M. *Carcinogenesis* **2005**, *26*, 968-975.
- ⁴² (a) Kan, S. F.; Yu, C. H.; Pu, H. F.; Hsu, J. M.; Chen, M. J.; Wang, P. S. *J. Cell. Biochem.* **2007**, *101*, 44-56; (b) Huang, D. M.; Guh, J. H.; Huang, Y. T.; Chueh, S. C.; Chiang, P. C.; Teng, C. M. *J. Urol.* **2005**, *173*, 256-261; (c) Kang, S. F.; Huang, W. J.; Lin, L. C.; Wang, P. S. *Int. J. Cancer* **2004**, *110*, 641-651.
- ⁴³ (a) Lee, T. J.; Kim, E. J.; Kim, S.; Jung, E. M.; Park, J. W.; Jeong, S. H.; Park, S. E.; Yoo, Y. H.; Kwon, T. K. *Mol. Cancer Ther.* **2006**, *5*, 2398-2407; (b) Huang, Y. C.; Guh, J. H.; Teng, C. M. *Life Sci.* **2004**, *75*, 35-49.
- ⁴⁴ Wang, C.; Wang, M. W.; Tashiro, S.; Onodera, S.; Ikejima, T. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 984-989.
- ⁴⁵ Fei, X. F.; Wang, B. X.; Li, T. J.; Tashiro, S.; Minami, M.; Xing, D. J.; Ikejima, T. *Cancer Sci.* **2003**, *94*, 92-98.
- ⁴⁶ Ogasawara, M.; Matsubara, T.; Suzuki, H. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, *24*, 917-920.
- ⁴⁷ Ogasawara, M.; Matsubara, T.; Takahashi, S.; Saiki, I.; Suzuki, H. *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, *25*, 1491-1493.

- ⁴⁸ Dong, G.; Sheng, C.; Wang, S.; Miao, Z.; Yao, J.; Zhang, W. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7521-7531.
- ⁴⁹ Chen, A. L.; Chen, K. K. *J. Am. Pharm. Assoc.* **1933**, *22*, 716-720.
- ⁵⁰ Asahina, Y.; Kashiwaki, K. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1915**, 1293-1299.
- ⁵¹ Asahina, Y.; Fujita, A. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1921**, 863-869.
- ⁵² Marion, L.; Ramsay, D. A.; Jones, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 305-308.
- ⁵³ Raymond-Hamet *Compt. Rend.* **1948**, *226*, 1379-1381.
- ⁵⁴ Tames, J.; Bujtás, G.; Horváth-Dóra, K.; Clauder, O. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1976**, *89*, 85-89.
- ⁵⁵ Tóth, G.; Horváth-Dóra, K.; Clauder, O.; Duddeck, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 529-536.
- ⁵⁶ Fujii, I.; Kobayashi, Y.; Hirayama, N. *Z. Kristallogr.* **2000**, *215*, 762-765. A röntgenkrisztallográfiás adatok elérhetőek az alábbi címen: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (e-mail: deposit@chemistry.cam.ac.uk). Letéti szám: 146432.
- ⁵⁷ Lee, S. H.; Son, J.-K.; Jeong, B. S.; Jeong, T.-C.; Chang, H. W.; Lee E.-S.; Jahng, Y. *Molecules* **2008**, *13*, 272-300.
- ⁵⁸ Asahina, Y.; Irie, T.; Ohta, T. *J. Chem. Soc., Jpn.* **1927**, 51-52.
- ⁵⁹ Asahina, Y.; Manske, R. H. F.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1927**, 1708-1710.
- ⁶⁰ Bergman, J.; Bergman, S. *Heterocycles* **1981**, *16*, 347-350.
- ⁶¹ Waterman, P. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 578-579.
- ⁶² Mori, M.; Kobayashi, H.; Kimura, Ban, Y. *Heterocycles* **1985**, *23*, 2803-2806.
- ⁶³ Harayama, T.; Hori, A.; Serban, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10645-10649.
- ⁶⁴ Bowman, W. R.; Elsegood, M. R. J.; Stein, T.; Weaver, G. W. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 103-113.
- ⁶⁵ (a) Kametani, T.; Higa, T.; Fukumoto, K.; Koizumi, M. *Heterocycles* **1976**, *4*, 23-28; (b) Kametani, T.; Higa, T.; Loc, C. V.; Ihara, M.; Koizumi, M.; Fukumoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6186-6188.
- ⁶⁶ Kökösi, J.; Hermecz, I.; Szász, Gy.; Mészáros, Z. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4861-4862.
- ⁶⁷ Kökösi, J.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2995-2998.
- ⁶⁸ Mhaske, S. B.; Argade, N. P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9787-9826.
- ⁶⁹ Sheu, J.-R. *Cardiovasc. Drug Rev.* **1999**, *17*, 237-245.
- ⁷⁰ Deng, P.-Y.; Ye, F.; Cai, W.-J.; Tan, G.-S.; Hu, C.-P.; Deng, H.-W.; Li, Y.-J. *J. Hypertens.* **2004**, *22*, 1819-1829.
- ⁷¹ Chen, Z.; Hu, G.; Li, D.; Chen, J.; Li, Y.; Zhou, H.; Xie, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2351-2359.
- ⁷² (a) Moon, T. C.; Murakami, M.; Kudo, I.; Son, K. H.; Kim, H. P.; Kang, S. S.; Chang, H. W. *Inflamm. Res.* **1999**, *48*, 621-625, (b) Lee, E. S.; Kim, S. I.; Lee, S. H.; Jeong, T. C.; Moon, T. C.; Chang, H. W.; Jahng, Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1975-1980, (c) Chang, H. W.; Kim, S. I.; Jung, H. Jahng, Y. *Heterocycles* **2003**, *60*, 1359-1366, (d) Liao, J.-F.; Chiou, W.-F.; Shen, Y.-C.; Wang, G.-J.; Chen, C.-F. *Chinese Medicine* **2011**, *6*, 6. cikk, (e) Choi, Y.; Shin, E.; Kim, Y. S.; Cai X. F.; Lee, J.; Kim, H. P. *Arch. Pharm. Res.* **2006**, *29*, 293-297.
- ⁷³ Yang, L.-M.; Chen, C.-F.; Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 465-468.
- ⁷⁴ Baruah, B.; Dasu, K.; Vaitilingam, B.; Mamnoor, P.; Venkata, P. P.; Rajagopal, S.; Yeleswarapu, K. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1991-1994.

- ⁷⁵ Ma, Z. Z.; Hano, Y.; Nomura, T.; Chen, Y. J. *Heterocycles*, **1997**, *46*, 541-546.
- ⁷⁶ Ma, Z. Z.; Hano, Y.; Nomura, T.; Chen, Y. J. *Heterocycles*, **1999**, *51*, 1883-1889.
- ⁷⁷ Ma, Z. Z.; Hano, Y.; Nomura, T.; Chen, Y. J. *Phytochemistry* **2000**, *53*, 1075-1078.
- ⁷⁸ Wang, H.; Ganesan, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9097-9098.
- ⁷⁹ Rahman, A. F. M. M.; Dong, H. K.; Jing, L. L.; Lee, E.-S.; Na, Y.; Jun, K.-Y.; Kwon, Y.; Jahng, Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1988-1992.
- ⁸⁰ Toyota, M.; Komori, C.; Ihara, M. *Heterocycles* **2002**, *56*, 101-103.
- ⁸¹ Harayama, T.; Hori, A.; Serban, G.; Morikami, Y.; Matsumoto, T.; Abe, H.; Takeuchi, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10645-10650.
- ⁸² Kelly, T. R.; Chamberland, S.; Silva, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2723-2724.
- ⁸³ Tangirala, R.; Antony, S.; Agama, K.; Curran, D. P. *Synlett* **2005**, *18*, 2843-2846.
- ⁸⁴ Mhaske, S. B.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4563-4566.
- ⁸⁵ Cagir, A.; Jones, S. H.; Eisenhauer, B. M.; Gao, R.; Hecht, S. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2051-2054.
- ⁸⁶ Dallavalle, S.; Merlini, L.; Beretta, G. L.; Tinelli, S.; Zunino, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *23*, 5757-5761.
- ⁸⁷ Rahman, A. F. M. M.; Dong, H. K.; Jing, L. L.; Lee, E. S.; Na, Y.; Jun, K. Y.; Kwon, Y.; Jahng, Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1988-1992.
- ⁸⁸ Nacro, K.; Zha, C.; Guzzo, P. R.; Herr, R. J.; Peace, D.; Friedrich, T. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4237.
- ⁸⁹ Mason, J. J.; Bergman, J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2486-2490.
- ⁹⁰ (a) Cagir, A.; Eisenhauer, B. M.; Gao, R.; Thomas, S. J.; Hecht, S. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 6287-6299; (b) Ma, Z. Z.; Hano, Y.; Nomura, T.; Chen, Y. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1193-1196.
- ⁹¹ Bergman, J.: *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, Szerk.: Brossi, A. *Academic Press, New York*, **1983**, 29-54, ISBN 01246-95213.
- ⁹² Hotellier, F.; Delaveau, P.; Pousset, J.-L. *Phytochemistry*, **1975**, *14*, 1407-1409.
- ⁹³ (a) Zeches, M.; Richard, B.; Gueye-M'Bahia, L.; Le Men-Olivier, L.; Delaude, C. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 42-46; (b) Abreu, P.; Pereira, A. *Heterocycles* **1998**, *48*, 885-891.
- ⁹⁴ Kametani, T.; Takeshita, M.; Ihara, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2542-2545.
- ⁹⁵ (a) Sainsbury, M.; Uttley, N. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1976**, 2416-2418; (b) Sainsbury, M.; Uttley, N. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1977**, 2109-2115; (c) Sainsbury, M.; Uttley, N. L. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1977**, 319-320; (d) Naito, T.; Miyata, O.; Ninomiya, I. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1979**, 517-518; (e) Wanner, M. J.; Koomen, G. J.; Pandit, U. K. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3673-3681; (f) Jahangir; Brook, M. A.; Maclean, D. B.; Holland, H. L. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5761-5768; (g) Repke, D. B.; Jahangir; Clark, R. D.; Nelson, J. T.; MacLean, D. B. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 2541-2550; (h) Lavilla, R.; Gullón, F.; Bosch, J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1995**, 1675-1676.
- ⁹⁶ (a) Atta-ur-Rahman; Ghazala, M. *Z. Naturforsch.* **1982**, *37b*, 762; (b) Lenz, G. R. *Synthesis* **1978**, 517-523.
- ⁹⁷ Wattanapiromsakul, C.; Forster, P. I.; Waterman; P. G. *Phytochemistry* **2003**, *64*, 609-615.
- ⁹⁸ Bubenyák, M.; Pálfi, M.; Takács, M.; Béni, Sz.; Szökő, É.; Noszál, B.; Kökösi, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4937-4940.
- ⁹⁹ Hermecz, I.; Kökösi, J.; Podányi, B.; Szász, Gy. *Heterocycles* **1994**, *37*, 903-914.

- ¹⁰⁰ Kraus, G. A.; Guo, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5337-5341.
- ¹⁰¹ Lee, E. S.; Son, J. K.; Na, Y. H.; Jahng, Y. *Heterocycl. Commun.* **2004**, *10*, 325-330.
- ¹⁰² Zhang, H-Z.; Drewe, J.; Tseng, B.; Kasibhatla, S.; Cai, S. X. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3649-3655.
- ¹⁰³ Mihalik, R. *19. fejezet: Az apoptózis mérésének lehetőségei* [Apoptózis Szerk.: Kopper, L.; Fésüs, L.] *Medicina, Budapest*, **2002**, 431-457.
- ¹⁰⁴ Hug, H.; Los, M.; Hirt, W.; Debatin, K.-M. *Biochemistry* **1999**, *38*, 13906-13911.
- ¹⁰⁵ Salzman, G. C.; Stewart, C. C.; Duque, R. E. *Proc. of SPIE - The Internat. Soc. for Optical Engin.* **1990**, *1206*, 98-105.
- ¹⁰⁶ www.probes.com (utolsó látogatás: 2010. május 11.)
- ¹⁰⁷ Reers, M.; Smiley, S.T.; Mottola-Hartshorn, C.; Chen, A.; Lin, M.; Chen, L. B. *Meth. Enzymol.* **1995**, *260*, 406-417.
- ¹⁰⁸ Gong, J.; Traganos, F.; Darzynkiewicz, Z. *Anal. Biochem.* **1994**, *218*, 314-319.
- ¹⁰⁹ Szakács, Z.; Kraszni, M.; Noszál, B. *Anal. Bioanal. Chem.* **2004**, *378*, 1428-1448.
- ¹¹⁰ Zhang, Y.; Wu, L.-J.; Tashiro, S.-I.; Onodera, S.; Ikejima, T. *Acta Pharm. Sinica* **2004**, *25*, 83-89.
- ¹¹¹ Scudiero, D. A.; Shoemaker, R. H.; Paull, K. D.; Monks, A. P.; Tierney, S.; Nofziger, T. H.; Currens, M. J.; Seniff, D.; Boyd, M. R. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 4827-4833.
- ¹¹² Wang, S. L.; Hawkins, C. J.; Yoo, S. J.; Müller, H. A.; Hay, B. A. *Cell* **1999**, *98*, 453-463.
- ¹¹³ Kametani, T.; Higa, T.; Van Loc, C.; Ihara, M.; Koizumi, M.; Fukumoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6186-6188.
- ¹¹⁴ Oripov, É.; Shakhidoyatov, Kh. M.; Kadyrov, Ch. Sh.; Abdullaev, N. D. *Chem. Het. Comp.* **1979**, *15*, 556-564.
- ¹¹⁵ Horváth, Á.; Hermeicz, I.; Pongor-Csákvári, M.; Mészáros, Z.; Kökösi, J.; Tóth, G.; Szöllösy, Á. *J. Het. Chem.* **1984**, *21*, 219-224.
- ¹¹⁶ Molina, P.; Tárraga, A.; González-Tejero, A. *Synthesis* **2000**, 1523-1525.
- ¹¹⁷ (a) Lee, E. S.; Park, J.-G.; Jahng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1883-1886; (b) Kamal, A.; Devaiah, V.; Shankaraiah, N.; Reddy, K. L. *Synlett* **2006**, *16*, 2609-2612; (c) Mhaske, S. B.; Argade, N. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3417-3420; (d) Mahindroo, N.; Ahmed, Z.; Bhagat, A.; Bedi, K. L.; Khajuria, R. K.; Kapoor, V. K.; Dhar, K. L. *Med. Chem. Res.* **2005**, *14*, 347-368; (e) Schoepf et al. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1948**, *559*, 1, 22, 23 és *Chemische Berichte*, **1951**, *84*, 690, 698; (f) Stephen, T.; Stephen, H. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4695-4696.
- ¹¹⁸ Hermeicz, I.; Kökösi, J.; Podányi, B.; Likó, Zs. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7789-7796.
- ¹¹⁹ US Patent 3,257,395; **1966**. június 12. (Thiadiazine dioxides; Rudolf G. Griot, Sandoz Inc., Hanover, N.J.), *Chem. Abstr.* **1966**, *65*, 7201b.
- ¹²⁰ Lombardino, J. G.; Wiseman, E. H.; Mclamore, W. M. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 1171-1175.
- ¹²¹ Cini, R.; Giorgi, G.; Cinquantini, A.; Rossi, C.; Sabat, M. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 5197-5200.
- ¹²² Bergman, J.; Brynolf, A. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 1295-1310.
- ¹²³ Chang, H. W.; Kim, S. I.; Jung, H.; Jahng, Y. *Heterocycles*, **2003**, *60*, 1359-1366.
- ¹²⁴ Robinson, B. *Chem. Rev.*, **1969**, *69*, 227-250.
- ¹²⁵ Chavan, S. P.; Sivappa, R. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 9931-9936.

-
- ¹²⁶ (a) Hermecz, I. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1999**, *73*, 177-274; (b) Hermecz, I. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1995**, *63*, 103-275; (c) Kökösi, J.; Örfi, L.; Szabó, M.; Takács-Novák, K.; Szász, Gy.; Szilágyi, I. *Magy. Kém. Foly.* **1991**, *97*, 185-189; (d) Hermecz, I.; Vasvári-Debreczy, L. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1986**, *39*, 281-385; (e) Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1983**, *33*, 241-330.
- ¹²⁷ Streitwieser, Jr. A.; Ziegler, G. R.; Mowery, P.; Lewis, R. G.; Lawler, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1357-1358.
- ¹²⁸ Szakács, Z.; Béni, Sz.; Bubenyák, M.; Kökösi, J.; Rácz, Á.; Noszál, B. *SMASH Chamonix, Svájc (konferencia poszter)*, **2007**. szeptember 15.
- ¹²⁹ Ho, J.; Coote, M. L.; Franco-Pérez, M.; Gómez-Balderas, R. *J. Phys. Chem.* **2010**, *114*, 11992-12003.
- ¹³⁰ Kametani, T.; Higa, T.; Loc, C. V.; Ihara, M.; Koizumi, M.; Fukumoto, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 6186-6188.
- ¹³¹ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1905-1908.
- ¹³² Tadamasu, O. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4387-4389.
- ¹³³ D'yakonov, A. L.; Telezhenetskaya, M. V.; Tashkodzhaev, B. *Chem. Nat. Comp.* **1992**, *28*, 200-206.
- ¹³⁴ Kelly, T. R.; Chamberland, S.; Silva, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2723-2724.
- ¹³⁵ Zia-ur-Rehman, M.; Choudary, J. A.; Ahmad, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1771-1176.
- ¹³⁶ Zinnes, H.; Comes, R. A.; Shavel Jr., J. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 223-228.